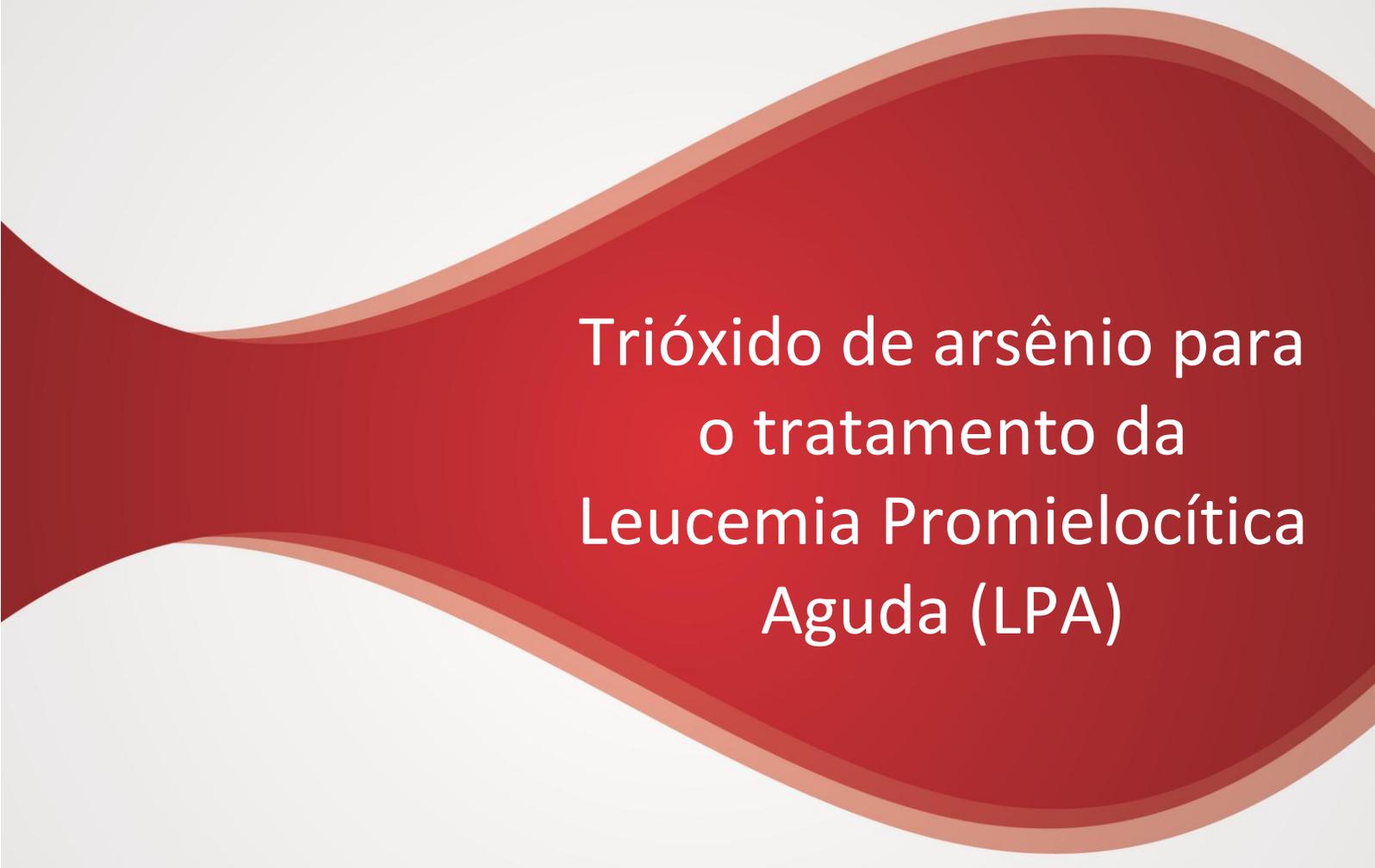


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Trióxido de arsênio para  
o tratamento da  
Leucemia Promielocítica  
Aguda (LPA)

Dezembro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de  
Tecnologias no SUS – CONITEC – 129

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar, sala 825

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Home Page:* [www.saude.gov.br/conitec](http://www.saude.gov.br/conitec)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foram publicados o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## Sumário

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	1
2.	A DOENÇA .....	2
3.	A TECNOLOGIA .....	5
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	8
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	13
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES .....	17
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	18
9.	CONSULTA PÚBLICA .....	18
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	24
11.	REFERÊNCIAS.....	25

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Trióxido de arsênio (Trisenox®)

**Indicação:** Leucemia promielocítica aguda

**Demandante:** Poder Judiciário/Seção Judiciária de Minas Gerais

**Contexto:** A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) associada à translocação entre os cromossomos 15 e 17 – t (15;17), que abrange aproximadamente 10% dos casos de LMA. O tratamento consiste na administração de antracíclicos associados ao ácido transretinóico (ATRA), alcançando-se, dessa forma, remissão molecular em até 99% dos pacientes, com sobrevida livre de doença de 90% aos cinco anos do diagnóstico. O tratamento é realizado pelo SUS e o custo ressarcido por meio do procedimento APAC (Autorização de procedimentos de alta complexidade). Os medicamentos e esquemas de tratamento em Oncologia são definidos pelos hospitais credenciados.

**Pergunta:** O uso do trióxido de arsênio é eficaz e seguro em pacientes com Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) anteriormente submetidos ao tratamento com ATRA associado à quimioterapia, após recaída hematológica ou molecular, em terapia de indução e consolidação do novo tratamento?

**Evidências científicas:** A evidência encontrada resume-se a estudos não randomizados, não comparativos e abertos, que apresentam resultados pouco representativos. O número de pacientes incluídos nos estudos é pequeno e a falta de um comparador inviabiliza a conclusão de que a tecnologia avaliada seja superior, inferior ou mesmo semelhante ao tratamento padrão.

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma comparação de custos entre o trióxido de arsênio e o ATRA, a fim de se estimar os custos dos tratamentos e o impacto orçamentário.

**Discussão:** As evidências demonstradas a respeito da tecnologia proposta têm alto grau de incerteza. As opções terapêuticas para a LPMA estão disponíveis no SUS, por meio de procedimentos de APAC que cobrem até a 4ª linha de tratamento, além de transplante de medula óssea, quando indicado. A doença que tinha um perfil grave com alta mortalidade, a partir do tratamento padrão (ATRA+ antracíclicos) instituído nos anos 90, passou a ser uma doença curável em aproximadamente 90% dos casos. Estudos têm sido realizados para esclarecer as lacunas do conhecimento sobre a melhor abordagem terapêutica em pacientes com LPMA refratários e recidivantes.

**Recomendação da CONITEC:** Os membros da CONITEC, em sua 25ª reunião ordinária, realizada nos dias 07 e 08/05/2014 deliberaram, após discussão, pela não incorporação do medicamento trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica (CID C92.4).

**Consulta Pública:** A consulta pública foi realizada do 24/07/2014 e 12/08/2014. Após a recomendação inicial da CONITEC pela não incorporação do trióxido de arsênio para a LPMA, o relatório foi submetido à consulta pública e recebeu quatro contribuições, realizadas por uma instituição de saúde/hospital (1),

uma sociedade médica (1) e pela empresa fabricante da tecnologia (2). As contribuições não aportaram evidências novas, corroborando com as considerações realizadas pelo plenário da CONITEC.

**Deliberação Final:** Após a análise das contribuições, foi mantida a recomendação de não incorporação. O medicamento possui alto custo e se demonstrou não inferior ao ATRA que apresenta alto índice de cura. Há opções disponíveis para o tratamento da LPMA no SUS, por procedimentos APAC. Conforme diretrizes e manuais de tratamento o trióxido de arsênio tem sido usado para tratar pacientes refratários ou a recidiva da doença, após a terapia inicial com antracíclicos e ATRA. Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/09/2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do trióxido de arsênio como procedimento específico para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA). Foi assinado o Registro de Deliberação nº 97/2014.

**Decisão:** Decisão de não incorporar o trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA) no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS publicada na PORTARIA SCTIE-MS Nº 46, de 16 de DEZEMBRO de 2014 no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 244, de 17 de dezembro de 2014, pág. 79.

## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia promielocítica aguda (LPMA) é um subtipo (M3) de leucemia mieloide aguda (LMA) associado à translocação entre os cromossomos 15 e 17 – t (15;17), que abrange aproximadamente 10% dos casos de LMA<sup>1, 2</sup>. A LPMA apresenta características clínicas, morfológicas e biológicas peculiares, que a distinguem dos demais subtipos dessa doença<sup>1</sup>. As LMAs são caracterizadas pela expansão clonal de progenitores hematopoéticos imaturos na medula óssea, levando ao bloqueio da hematopoese normal. Alterações genéticas foram identificadas na maioria dos casos de LMA e a análise da genômica funcional levou à elaboração de modelos fisiopatológicos distintos para os subtipos de LMA, os quais por sua vez foram base para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas<sup>1</sup>.

Diferentemente dos outros subtipos de LMA, a LPMA ocorre com maior frequência em adultos jovens e tem incidência praticamente estável entre os 20 e 59 anos de idade. A frequência de LPMA entre as LMAs é muito variável. Na maioria dos países desenvolvidos, a taxa de prevalência varia de 4% a 15%<sup>3</sup>, enquanto em países de colonização latina e algumas regiões da Espanha, é de 20% a 28%<sup>1, 4-6</sup>. Porém, a real prevalência e a incidência da LPMA não são conhecidas e a maioria dos estudos baseia-se em registros hospitalares<sup>1</sup>. Segundo Douer e colaboradores (2013), em estudos que adotam critérios de seleção, como a exclusão de idosos e crianças, a frequência da LPMA entre os casos de LMA é aproximadamente 10%<sup>3</sup>.

Existe, ainda, uma variabilidade genética correlacionada à distribuição geográfica, com diferentes frequências das isoformas do PML-RAR $\alpha$ , conforme a população estudada<sup>1, 7</sup>. Na infância, a LPMA é uma doença muito rara e, portanto, é relativamente baixa a experiência com o manejo desses pacientes, com literatura escassa<sup>4</sup>.

Assim como nas outras LMAs, sintomas constitucionais como febre, astenia, hiporexia e perda ponderal predominam. Caracteristicamente, há uma propensão a sangramento aumentada, desproporcional à plaquetopenia. Os eventos hemorrágicos estão presentes em praticamente 60% dos pacientes ao diagnóstico e a sua incidência tende a aumentar nos primeiros dias do tratamento. A coagulopatia é o principal fator adverso na evolução da doença, sendo responsável pelo maior número de óbitos no período inicial de tratamento<sup>1,8</sup>.

## **2.2. Tratamento recomendado**

O tratamento da LPMA está disponível no SUS por meio de procedimentos de APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade). Os hospitais credenciados (UNACON ou CACON) estabelecem os medicamentos e esquemas de tratamento que serão utilizados. O tratamento da LPMA está disponível dentre os procedimentos para Leucemia Aguda/ Mielodisplasia/Linfoma Linfoblástico/Linfoma de Burkitt em 1ª, 2ª, 3ª e 4ª linhas, além de transplante de medula óssea.

Recentemente foi publicada a portaria que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto (Portaria SAS/MS nº 705, de 12 de agosto de 2014)<sup>9</sup>, que estabelece os parâmetros sobre a doença no Brasil e as diretrizes nacionais para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos acometidos pela doença. O documento descreve as particularidades da LPMA e o tratamento preconizado.

O tratamento estabelecido para a LPMA difere dos esquemas utilizados para as demais leucemias mieloides. De acordo com a DDT a LPMA é sensível à daunorrubicina, à idarrubicina e ao ácido transretinóico (também denominado ácido all-trans-retinóico - ATRA), que<sup>1,9</sup> age induzindo a maturação das células blásticas, levando à remissão completa e à resolução do distúrbio de coagulação. Posteriormente o paciente recebe terapia de consolidação com três cursos de idarrubicina e ATRA. Em seguida são realizados tratamentos de consolidação e manutenção com ATRA. É recomendada a monitoração do PML/RAR $\alpha$  com PCR (Reação em cadeia da polimerase) para detectar a remissão molecular<sup>9</sup>.

O tratamento com ATRA deve ser iniciado imediatamente diante da suspeita morfológica, pois leva à melhora da coagulopatia e diminuição do risco de sangramento grave<sup>10</sup>.

Os retinóides, derivados da vitamina A<sup>11</sup>, exercem importante papel na diferenciação mieloide. Sua ação depende de receptores intracelulares, que existem como isoformas distintas distribuídas segundo padrões específicos em cada tecido<sup>11</sup>. A isoforma  $\alpha$  destes receptores é a mais relevante para a mielopoese e, na presença de concentrações fisiológicas do ATRA, leva à dissociação do complexo repressor que bloqueia a transcrição gênica para diferenciação mieloide. O gene de fusão PML-RAR $\alpha$  gera uma oncoproteína com sensibilidade diminuída à ação dos retinóides e o bloqueio da transcrição é mantido. A oncoproteína PML-RAR $\alpha$  leva, portanto, à interrupção da maturação mieloide no estágio de promielócito<sup>11</sup>. Em doses farmacológicas, o ATRA permite a progressão da diferenciação celular<sup>12</sup>. Dessa forma, o clone leucêmico progride na maturação mieloide, tornando-se susceptível aos mecanismos de morte celular<sup>12</sup>.

Apesar do uso do ATRA em monoterapia levar à remissão hematológica, todos os pacientes apresentam recaída. Assim, o tratamento de indução deve consistir da administração de ATRA associado à antracíclico e citarabina (Ara-C), exceto para pacientes com alguma contraindicação clínica ao uso de antracíclicos, alcançando-se, dessa forma, remissão molecular em até 99% dos pacientes, com sobrevida livre de doença de 90% aos cinco anos do diagnóstico<sup>13-15</sup>.

O tratamento é usualmente dividido em três fases: indução de remissão, consolidação e manutenção. As duas primeiras são fundamentadas no uso de ATRA e algum antracíclico, enquanto que a última é composta de ciclos de ATRA associado à metotrexato e mercaptopurina em baixas doses<sup>1</sup>.

O grupo espanhol PETHEMA propôs um escalonamento da dose de antracíclico na terapia de consolidação, conforme o grupo de risco do paciente, uma estratégia que visa diminuir a taxa de recaída nos grupos de risco alto e intermediário<sup>13</sup>. Entretanto, os pacientes classificados como alto risco ainda mantêm taxas de recaída acima de 20% e o novo protocolo deste grupo (LPA 2005) associa a citarabina ao primeiro e terceiro ciclos da consolidação para esses pacientes<sup>16</sup>.

Apesar da excelente resposta ao ATRA em pacientes com LPMA associada ao PML-RAR $\alpha$ , portadores de outras translocações envolvendo o RAR $\alpha$  apresentam sensibilidade variável a esse medicamento. Cerca de 10% dos pacientes tratados com ATRA associado a

antracíclicos apresentam recaída hematológica<sup>13, 14, 17-20</sup>. Para esses grupos, devem-se buscar outras opções de tratamento, entre elas, o trióxido de arsênio (ATO)<sup>1</sup>.

Conforme diretrizes e manuais consultados, o trióxido de arsênio tem sido usado para tratar pacientes refratários ou a recidiva da doença, após a terapia inicial com antracíclicos e ATRA<sup>9, 20-22</sup>. Todavia, até o momento, não há evidência da superioridade do trióxido de arsênio, comparado à associação do ATRA e antraciclina na primeira indução de remissão e à associação do ATRA com citarabina e antraciclina na recaída que envolve o sistema nervoso central (SNC)<sup>9</sup>. Em pacientes recém-diagnosticados, o trióxido de arsênio associado ao ATRA têm sido avaliado como uma alternativa para a diminuição da toxicidade, em relação ao tratamento de outras leucemias mieloides<sup>1</sup>.

Em 2014, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) publicou, na Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, diretrizes de diagnóstico e tratamento para a LPMA<sup>23</sup>. Entre os pontos abordados, que são as lacunas de conhecimento, encontra-se a recomendação sobre a melhor opção terapêutica para os pacientes em recaída hematológica e extramedular. De acordo com o artigo, a quimioterapia intratecal associada ao ATRA ou ATO e a quimioterapia sistêmica com citarabina e antraciclina, são recomendadas quando a recaída da LPMA envolve o SNC. Se a recaída é apenas hematológica, os pacientes devem ser tratados com ATRA ou ATO associado à citarabina e antraciclina. O mesmo documento relata a ausência de evidências sobre a superioridade do ATO, comparado ao ATRA combinado à antraciclina, no tratamento de indução em pacientes com LPMA recém-diagnosticados<sup>23</sup>, permanecendo, portanto, o ATRA como primeira opção de tratamento.

As diretrizes recomendam que o trióxido de arsênio (ATO) seja evitado durante toda a gravidez e o ATRA, evitado apenas durante o primeiro trimestre, sendo a daunorrubicina recomendada durante esse período. O uso do ATRA durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez parece ser efetivo para reverter coagulopatia e obtenção de remissão completa, sem evidência de teratogenicidade, associado ou não à quimioterapia<sup>23</sup>.

### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** trióxido de arsênio

De acordo com a bula do medicamento, o mecanismo de ação do trióxido de arsênio não se encontra totalmente estabelecido. Provoca alterações morfológicas, *in vitro*, e fragmentação do ácido desoxirribonucleico (DNA), características da apoptose das células NB4 da leucemia promielocítica humana. O trióxido de arsênio também provoca dano ou a degradação da proteína de fusão PML/RAR $\alpha$ <sup>24</sup>.

**Nome comercial:** Trisenox<sup>®</sup> (1 mg/mL).

**Fabricante:** Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A

**Indicações aprovadas na ANVISA<sup>24</sup>:** O trióxido de arsênio está indicado na indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) recidivante/refratária, caracterizada pela presença da translocação t(15;17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR $\alpha$ ). O tratamento anterior deverá ter incluído um retinóide (tretinoína) e quimioterapia. Não há indicação em bula para o uso em crianças.

**Indicação proposta para incorporação:** Terapia de indução da remissão e consolidação da medula óssea após submissão do paciente ao tratamento com ATRA associado à quimioterapia, sem que se obtenha boa resposta clínica.

**Posologia e Forma de Administração<sup>24</sup>:** O trióxido de arsênio deve ser administrado por infusão intravenosa ao longo de 1-2 horas. A infusão pode ser estendida para até 4 horas, caso sejam observadas reações vasomotoras. Não é necessária a colocação de um cateter venoso central. Os doentes devem ser hospitalizados no início do tratamento devido aos sintomas da própria doença e para assegurar uma monitorização adequada. O trióxido de arsênio não deve ser misturado, ou concomitantemente administrado, na mesma via intravenosa com outros medicamentos.

Deve ser diluído em 100 a 250 mL de solução de glicose 50 mg/mL (5%) ou de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%), imediatamente após ser retirado da ampola. Apenas para utilização única. As porções não utilizadas de cada ampola devem ser adequadamente descartadas.

**Regime para o tratamento de indução<sup>24</sup>:** O trióxido de arsênio deve ser administrado por via intravenosa numa dose fixa de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até a remissão da medula óssea. A dose total da indução não deve ultrapassar 60 doses.

**Regime de consolidação<sup>24</sup>:** Iniciado 3 a 6 semanas após o término do tratamento de indução. O trióxido de arsênio deve ser administrado, diariamente, por via intravenosa, na

dose de 0,15 mg/kg/dia, num total de 25 doses, administradas 5 dias por semana, seguidos por 2 dias de interrupção, no período de 5 semanas.

**Preço Fábrica aprovado pela CMED:**

APRESENTAÇÃO	Preço
Solução injetável 1 mg/mL, embalagem com 10 ampolas de 10 mL	R\$ *4.626,70

\* PMVG (0% ICMS).

PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

**Contraindicações<sup>24</sup>:** É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula. É contra indicado para uso por menores de 5 anos. Categoria de risco D na gravidez. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

**Advertências e precauções<sup>24</sup>:** Pacientes instáveis com LPMA são especialmente de risco e requerem monitorização mais frequente dos testes eletrolíticos e dos níveis da glicemia, assim como testes dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e de coagulação.

**Síndrome de ativação dos leucócitos (Síndrome de diferenciação da LPMA):** Vinte e cinco por cento dos pacientes com LPMA tratados com trióxido de arsênio apresentaram sintomas semelhantes à Síndrome de diferenciação da LPMA, caracterizada por febre, dispneia, aumento de peso, infiltração pulmonar e efusões pleurais ou pericárdicas, com ou sem leucocitose. Essa síndrome pode ser fatal. Na maioria dos pacientes, não é necessário interromper a terapêutica com trióxido de arsênio durante o tratamento da Síndrome de diferenciação da LPMA. A adição de quimioterapia ao tratamento com esteroides não é recomendada. A experiência pós-comercialização sugere que uma síndrome similar pode ocorrer em pacientes com outros tipos de malignidades. A monitoração e o tratamento destes doentes devem ser efetuados<sup>24</sup>.

São limitados os dados sobre o uso na população pediátrica<sup>24</sup> relativos à sua utilização. A segurança e eficácia do tratamento em crianças abaixo de 5 anos de idade ainda não foram estudadas. Não há registro para uso pediátrico.

**Reações Adversas<sup>24</sup>:** Nos ensaios clínicos, foi observado o aparecimento de reações adversas em 37% dos pacientes. As reações mais comumente relatadas foram hiperglicemia, hipocalcemia, neutropenia e aumento da alanina aminotransferase (ALT). A leucocitose ocorreu em 50% dos pacientes que apresentavam a Síndrome de Ativação dos Leucócitos (SAL), conforme avaliações hematológicas. As reações adversas graves foram comuns (entre 1% e 10% dos pacientes) e esperadas nessa população. São elas: síndrome de diferenciação, SAL, leucocitose, intervalo QT prolongado (4,1 com “*torsade de pointes*”), fibrilação auricular/agitação atrial, hiperglicemia e uma variedade de reações adversas graves relacionadas com hemorragia, infecções, dor, diarreia e náuseas. Os pacientes apresentaram uma tendência de tolerância ao regime de consolidação e de manutenção, apresentando menor toxicidade do que no regime de indução.

## 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

**Demandante:** Poder Judiciário/Justiça Federal de 1º Grau/Seção Judiciária do Estado de Minas Gerais.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança do trióxido de arsênio para Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA), visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

A realização de busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema, e a análise dos mesmos foram realizadas pela Secretaria-Executiva da CONITEC. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos pelo PICO (Tabela 1).

**Tabela 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).**

<b>População</b>	Pacientes com LPMA que já tenham se submetido ao tratamento com o ácido transretinóico (Ácido all transretinóico - ATRA) associado à quimioterapia, que não obtiveram boa resposta clínica ou que apresentaram recaída(s).
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Trióxido de arsênio (As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) ou (ATO)
<b>Comparação</b>	Ácido transretinóico (ATRA) associado à quimioterapia

---

**Desfechos (Outcomes)**                      Indução da remissão e consolidação da medula óssea

---

**Pergunta:** O uso do trióxido de arsênio é eficaz e seguro em pacientes com Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA) anteriormente submetidos ao tratamento com ATRA associado à quimioterapia, após recaída hematológica ou molecular, em terapia de indução e consolidação do novo tratamento?

Foi realizada busca nas bases de dados com as estratégias descritas na Tabela 2, até a data de 08 de abril de 2014. Somente foram avaliados os estudos que responderam à pergunta de pesquisa proposta. A estratégia de busca utilizada e os estudos selecionados estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2 – Busca por estudos clínicos**

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados	
<i>Medline (via Pubmed)</i>	("arsenic trioxide" [Supplementary Concept] OR trisenox) AND "acute promyelocytic leukemia" AND relapse  Filtros ativados: Humans, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial Phase III, Clinical Trial Phase IV, Meta-Analysis	32	3	3	
<i>Medline (via Pubmed)</i>	("arsenic trioxide" [Supplementary Concept] OR trisenox) AND acute promyelocytic leukemia AND child*  Filtros ativados: os mesmos descritos acima	12	0	0	
<i>The Cochrane Library (via Bireme)</i>	Arsenic trioxide and promyelocytic leukemia and relapse	Revisões Sistemáticas	2	0	0
		ECR	6	1	0
<i>Lilacs</i>	Trióxido arsênio leucemia promielocítica	3	2	1	

Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas, avaliando o trióxido de arsênio em pacientes recidivantes previamente tratados. Assim, as revisões encontradas foram descartadas. A presente avaliação foi feita em estudos não randomizados, não comparativos e abertos. Foram selecionados três estudos clínicos e 1 caso clínico, que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos pelo PICO. A descrição dos estudos avaliados apresentando o desenho, desfechos, resultados e as principais limitações encontram-se na tabela 3.

Foram verificados também os “artigos relacionados” dos estudos selecionados, assim como suas referências, visando localizar estudos relevantes adicionais. Foram excluídos estudos duplicados, realizados em pacientes recém-diagnosticados, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluíam outras indicações do medicamento, estudos fase I e relatos ou séries de casos.

**Tabela 3 - Apresentação dos resultados dos estudos selecionados.**

Niu et al. 1999 <sup>25</sup>	
<b>Desenho</b>	<p>Estudo clínico, multicêntrico, não randomizado, não comparativo.</p> <p>Foram selecionados 85 pacientes com LPMA (11 recém diagnosticados e 47 recidivantes) para tratamento com trióxido de arsênio.</p> <p>Os pacientes recém diagnosticados foram tratados com trióxido de arsênio (7 pacientes) ou com trióxido de arsênio e quimioterapia (4 pacientes).</p> <p>31 pacientes recidivantes foram tratados com trióxido de arsênio apenas, 11 com a combinação de trióxido de arsênio e quimioterapia moderada e 5 pacientes tratados com trióxido de arsênio e ATRA.</p>
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance de CR (remissão completa);</li> <li>• Recaída hematológica;</li> <li>• Sobrevida Livre de doença (do inglês DFS);</li> <li>• Sobrevida Global (do inglês OS);</li> <li>• Morte.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p>A CR foi alcançada por 72,7% (8 pacientes) dos recém diagnosticados, em uma mediana de tempo de 35 dias. A CR foi alcançada por 85,1% (40 pacientes) dos recidivantes, sendo alcançada por 83,9% dos tratados com trióxido de arsênio apenas. A mediana do tempo para a CR foi de 31 dias.</p> <p>No seguimento de 33 pacientes recidivantes por até 48 meses, verificou-se taxa de DFS em 1 ano de 63,6% e em 2 anos, de 41,6% e a mediana do seguimento foi de 17 meses. A taxa de OS, nos mesmos períodos, foi de 72,1% e</p>

	<p>50,2%, respectivamente, sendo a mediana de 25 meses.</p> <p>Entre os pacientes recidivantes, tratados com trióxido de arsênio nos diferentes esquemas de tratamento, ocorreram 4 mortes por hemorragia cerebral, no início do tratamento (dias 7 e 8), devido aos baixos níveis de plaquetas e fibrinogênio (3 casos) ou por infiltração celular no Sistema Nervoso Central (SNC - 1 caso).</p> <p>Entre os pacientes recidivantes, 29 estavam em primeira recaída, 2 pacientes em segunda e 2 em terceira. Três em 4 pacientes tratados, em segunda ou terceira recidiva, recidivaram novamente em comparação a 14 dos 29 tratados na 1ª recidiva, que também recidivaram.</p> <p>Para alcance de CR em terapia de pós-remissão, 4 pacientes foram tratados com quimioterapia apenas, 18 com trióxido de arsênio apenas e 11, com a combinação dos dois. A recorrência da doença ocorreu em 3 em 4 pacientes, 12 em 18 e 2 em 11 pacientes dos tratamentos descritos, respectivamente.</p> <p>O tratamento com trióxido de arsênio ocasionou toxicidade hepática em 7 pacientes, incluindo 2 mortes;</p> <p>Disfunção hepática leve em 15 dos 47 pacientes recidivantes; Outros eventos adversos como reações cutâneas, gastrointestinais e disfunções cardíacas foram relatados como modestos no grupo recidivante.</p>
<p><b>Limitações do estudo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo aberto, não comparativo;</li> <li>• Não randomizado.</li> </ul>
<p><b>Soignet et. al., 2001<sup>26</sup></b></p>	
<p><b>Desenho</b></p>	<p>Estudo clínico, pivotal, multicêntrico, não randomizado, não comparativo.</p> <p>Avaliou a eficácia do trióxido de arsênio para a indução da remissão e consolidação em pacientes com LPMA que apresentaram recaídas após tratamento com retinóide e antracíclicos.</p> <p>Foram selecionados 44 pacientes com diagnóstico de recaída e/ou refratariedade da LPMA, que apresentaram primeira ou segunda recaída.</p> <p>Trióxido de arsênio foi administrado para indução de remissão. Após a CR, os pacientes receberam mais um ciclo do medicamento para terapia de consolidação e, posteriormente, até 4 ciclos adicionais para terapia de manutenção.</p>
<p><b>Desfechos</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance de CR;</li> <li>• Sobrevida livre de recaída (do inglês RFS);</li> <li>• Sobrevida Global (do inglês OS);</li> <li>• Morte.</li> </ul>
<p><b>Resultados</b></p>	<p>85% dos pacientes (n=34) obtiveram CR.</p> <p>91% dos pacientes (n=31) em remissão apresentaram testes citogenéticos [t(15;17)]negativos, posteriores ao tratamento.</p> <p>86% dos pacientes que foram avaliados por meio de ensaios RT-PCR (reação em cadeia de polimerase reversa) apresentaram testes negativos (antes positivos) para PML/RAR<math>\alpha</math> após a terapia de indução ou subsequente consolidação.</p> <p>Um dos pacientes que alcançou a remissão, mas continuou positivo para PML/RAR<math>\alpha</math> no ensaio de RT-PCR após a consolidação, tornou-se negativo após o ciclo adicional de trióxido de arsênio, de manutenção.</p> <p>Onze pacientes foram submetidos a transplantes alogênicos (n=8) ou autólogos (n=3), após tratamento com trióxido de arsênio.</p> <p>Com uma mediana de 17,1 meses de seguimento, foram estimados OS de</p>

	<p>66% e RFS de 56%. Vinte e um pacientes que obtiveram CR estavam vivos e sem apresentar a doença, no último contato. Entre eles 8 receberam transplante alogênico, 3 receberam transplante autólogo e 9 receberam ciclo de Trióxido de arsênio adicional como manutenção.</p> <p>Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento.</p>
<b>Limitações do estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo aberto, não comparativo;</li> <li>• Não randomizado.</li> </ul>
<b>Moreno et al. 2010</b> <sup>27</sup>	
<b>Desenho</b>	<p>Caso clínico</p> <p>Paciente de 8 anos em segunda recaída de LPMA, tratado com trióxido de arsênio. O paciente tratado inicialmente com ATRA associado à quimioterapia abandonou o tratamento e apresentou a primeira recaída. Após tratamento, de acordo com o Protocolo PEHTEMA LPA-99 (quimioterapia + ATRA), alcançou CR (remissão completa) e apresentou a segunda recaída após 1 ano. O paciente foi tratado posteriormente com o Protocolo LPA R2007 (mitoxantrona, citarabina e trióxido de arsênio) por 23 dias até alcançar CR. Foi realizado tratamento de consolidação com ATRA e trióxido de arsênio por 5 semanas, sendo realizado transplante alogênico de doador familiar.</p>
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance de CR (remissão completa);</li> <li>• Recaída hematológica;</li> <li>• Acompanhamento pós-transplante.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p>O paciente perdeu o enxerto, mas se manteve em CR após 18 meses da 2ª remissão (tempo de seguimento).</p>
<b>Limitações do estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trata-se de caso clínico;</li> <li>• Dados escassos;</li> <li>• Pequeno período de seguimento.</li> </ul>
<b>Yanada et. al, 2013</b> <sup>28</sup>	
<b>Desenho</b>	<p>Estudo de fase 2, aberto, para avaliar o tratamento de indução e consolidação da remissão com trióxido de arsênio em associação com dose alta de citarabina (AraC), seguido de auto-transplante com células tronco do sangue periférico.</p> <p>35 pacientes (26 que apresentaram recaída hematológica e 9 que apresentaram recaída molecular da LPMA).</p> <p>Os pacientes elegíveis apresentaram idade ente 18 e 65 anos, critério ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) entre 0 e 3 e adequado funcionamento do fígado, rins, pulmões e coração.</p> <p>Todos os pacientes receberam anteriormente terapia baseada em ATRA. Trinta e dois pacientes estavam em primeira e 3 em segunda recaída hematológica ou molecular.</p>
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance de CR (remissão completa);</li> <li>• Sobrevida Livre de evento (do inglês EFS);</li> <li>• Sobrevida Global (do inglês OS);</li> <li>• Sobrevida pós-transplante</li> <li>• Morte.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p>Dos 26 pacientes com recaída hematológica, 21 (81%) alcançaram CR com a terapia de indução, e dos 9 pacientes com recaída molecular, 7 prosseguiram com a terapia de consolidação e 2 foram excluídos por doença persistente do CNS ou a critério médico devido ao aumento significativo dos níveis do gene PML-RAR<math>\alpha</math>. Durante as duas fases de consolidação, 3 pacientes</p>

	<p>descontinuaram o tratamento.</p> <p>Vinte e três pacientes (dos 25 tratados com dose alta de AraC, 2 não apresentaram melhoras e foram submetidos ao transplante autólogo. Recaída pós-transplante ocorreu em 3 pacientes após uma mediana de 5 meses, mesmo com o enxerto apresentando PML-RAR<math>\alpha</math> negativo.</p> <p>Não ocorreu mortalidade relacionada aos transplantes.</p> <p>A probabilidade de Sobrevida Livre de evento foi de 77% em 1 ano, com IC 90%, 63 -86%. As estimativas de Kaplan-Meier para SLE e sobrevida global, foram 65% e 77%, respectivamente, em 5 anos (a mediana de seguimento dos pacientes foi de 4,9 anos).</p> <p>O tratamento induziu imediatamente remissão molecular na maioria dos pacientes.</p> <p>Três pacientes descontinuaram o estudo devido a eventos adversos (grau 3, rash cutâneo e prolongação QT, grau 4, prolongação QT acompanhada por frequente contração prematura ventricular).</p> <p>Quatro pacientes apresentaram evidência de células no SNC, sendo que 2 pacientes descontinuaram o tratamento devido à doença persistente no SNC.</p>
<b>Limitações do estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo aberto, não comparativo;</li> <li>• Não randomizado;</li> <li>• Ocorrência de eventos adversos.</li> </ul>

## 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 5.1. Custo do tratamento com trióxido de arsênio

A fim de estimar o custo do tratamento com trióxido de arsênio, foram levantados os seguintes pressupostos:

- A média de tempo para o paciente atingir a remissão completa em ambos os tratamentos foi de 60 dias.
- Foi considerado que o peso médio dos pacientes é de 70 kg e assumiu-se que não haverá fracionamento de doses.

As doses utilizadas estão demonstradas na tabela 4.

**Tabela 4 – Doses de Trióxido de arsênio utilizadas.**

DOSAGEM			
Tratamento	Dose diária	Média para remissão (dias)	Total
Trióxido de arsênio (ampolas)	1	60	60

Não foram considerados custos decorrentes da quimioterapia associada. Não foram considerados custos de administração para o trióxido de arsênio, embora esses custos existam na fase em que o paciente melhora e recebe alta hospitalar.

Foram feitas buscas no Banco de Preços em Saúde (BPS), diários oficiais e tabela da CMED, para estabelecer o preço dos medicamentos. Não foram encontrados registros de preços em diários oficiais e os preços obtidos no BPS foram superiores ao PMVG 18%, encontrado na tabela CMED. Portanto, o preço considerado foi o PMVG 18%, conforme a tabela 5.

Levando em consideração todos os pressupostos expostos acima, o tratamento por paciente com o ATRA custaria R\$ 3.456,10, enquanto o tratamento com o trióxido de arsênio custaria R\$ 34.839,66 (Tabela 5).

**Tabela 5 – Custo estimado dos tratamentos.**

CUSTO DO TRATAMENTO	
Tratamento	Custo Total (PMVG 18%)
Trióxido de arsênio	R\$ 34.839,66

## 5.2. Estimativa do Impacto Orçamentário

A estimativa do impacto orçamentário foi realizada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), seguindo as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde<sup>29</sup>. A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema de Saúde Público Brasileiro e foram considerados os valores aprovados e frequência de utilização dos procedimentos APAC.

Devido à escassez destes dados epidemiológicos sobre a ocorrência da LPMA, o tamanho da população alvo teve seu cálculo baseado na prevalência da LMA, de acordo com levantamento realizado no Rio Grande do Sul<sup>30</sup>. A prevalência da LPMA foi calculada em 10% a 15% dos pacientes com LMA, de acordo com a literatura<sup>3</sup>, e os pacientes com indicação para o tratamento com trióxido de arsênio foram calculados em 10% dos pacientes com LPMA, que correspondem aos pacientes tratados com ATRA, associado a antracíclicos, que apresentam recaída hematológica<sup>1, 13, 14, 17, 18</sup>.

Descrição dos dados:

- População total do Brasil reiterada do IBGE: 201.032.714<sup>31</sup>
- Prevalência de LMA: 1,11/100.000<sup>30</sup>
- Porcentagem de pacientes com LPMA entre os pacientes com LMA: 12,5% (10-15%)<sup>3</sup>;

- Pacientes com indicação para tratamento com trióxido de arsênio: 10% dos pacientes com LPMA.

**Tabela 6 - Estimativa da população beneficiada com o tratamento.**

População	
População total	201032714
LMA	2231,5
Leucemia Promielocítica	278,9
Tratamento com trióxido de arsênio (10%)	27,9
Tratamento com trióxido de arsênio (15%)	41,8

Foi realizada, ainda, estimativa da população por número de procedimentos, através do levantamento do número de procedimentos realizados pelo SUS<sup>32</sup>, da Forma de Organização 003046 com o CID C92.4 (Leucemia Promielocítica Aguda – LPMA) para o período de 2008 a 2012 (Tabela 7). Os anos de 2008, 2011 e 2012 foram desconsiderados. O ano de 2008, pela implantação da Tabela Unificada, e os anos de 2011 e 2012 foram desconsiderados pela exclusão dos dois códigos específicos para esse tipo leucêmico em 2010. O número de pacientes foi estimado dividindo o número de procedimentos por oito, que é a média de meses em que um paciente de leucemia recebe quimioterapia no SUS (tabela 8).

**Tabela 7 - Frequência dos procedimentos realizados pelo SUS referentes ao tratamento da LPMA.**

Código dos procedimentos	Frequência					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
0304060054	771	903	537			
0304060062	1.008	1.157	905			
0304060070	50	97	483	1.236	1.533	1.947
0304060089	57	66	279	499	268	235
0304060097			15	53	69	34
0304060100			7	5	6	12
<b>TOTAL</b>	<b>1.886</b>	<b>2.223</b>	<b>2.226</b>	<b>1.793</b>	<b>1.876</b>	<b>2.228</b>

**Legenda:**

- 0304060054 - Quimioterapia da leucemia promielocítica aguda - 1ª fase;
- 0304060062 - Quimioterapia da leucemia promielocítica aguda - fases subsequentes;
- 0304060070 - Quimioterapia de Leucemia Aguda / Mielodisplasia / Linfoma Linfoblástico / Linfoma de Burkitt – 1ª linha;
- 0304060089 - Quimioterapia de Leucemia Aguda / Mielodisplasia / Linfoma Linfoblástico / Linfoma de Burkitt – 2ª linha;
- 0304060097 - Quimioterapia de Leucemia Aguda / Mielodisplasia / Linfoma Linfoblástico / Linfoma de Burkitt – 3ª linha;
- 0304060100 - Quimioterapia de Leucemia Aguda / Mielodisplasia / Linfoma Linfoblástico / Linfoma de Burkitt – 4ª linha.

**Tabela 8 - Estimativa da população pelo número de procedimentos realizados pelo SUS**

População estimada pelo nº de procedimentos	
População com LPMA	278
Tratamento com trióxido de arsênio (10%)	27,8
Tratamento com trióxido de arsênio (15%)	41,7

O cálculo das doses utilizadas foi realizado considerando as condições abaixo:

- Tratamento de Indução: administração de 0,15mg/kg/dia até a remissão da medula óssea, não ultrapassando 60 doses;
- Tratamento de Consolidação: inicia-se 3 a 6 semanas após o término do tratamento de indução, na dose de 0,15mg/kg/dia, num total de 25 doses, administradas 5 dias por semana, seguidos por 2 dias de interrupção, no período de 5 semanas.

Para o cálculo do Impacto orçamentário, assumiu-se que cada paciente utilizaria a dosagem máxima (60 doses) no período de indução e 25 doses no período de consolidação. O peso médio considerado foi de 70 kg. Não houve fracionamento de doses.

**Tabela 9 - Estimativa do número de doses utilizadas.**

Dose	
Doses por paciente	85
Ampolas por dose	1

O preço do trióxido de arsênio considerado para incorporação foi o PMVG com 0% ICMS<sup>33</sup>. Foram encontrados alguns registros de preço no Banco de Preços em Saúde e no Diário Oficial da União, mas apresentaram preços superiores ao PMVG 0% ICMS.

**Tabela 10 - Preço para incorporação.**

Preço (PMVG 0% ICMS)	
Apresentação com 10 doses	4626,7

O impacto orçamentário anual calculado, considerando o tratamento com trióxido de arsênio para 10% e 15% dos pacientes com LPMA, encontra-se na tabela abaixo.

**Tabela 11 - Impacto orçamentário anual para a incorporação de Trióxido de arsênio no SUS.**

Impacto anual	
Tratamento em 10% dos pacientes	R\$ 1.093.289,21
Tratamento em 15% dos pacientes	R\$ 1.639.933,82

## 6. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Não foram encontradas avaliações de tecnologias sobre a incorporação do trióxido de arsênio em outros países, possivelmente porque, a exemplo do SUS, o tratamento oncológico é individualizado e as escolhas de medicamentos para a composição do tratamento ficam a critério dos serviços e dos médicos assistentes.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência encontrada sobre eficácia e segurança do trióxido de arsênio para tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA), na perspectiva estabelecida pelo demandante, é de baixa qualidade. Os estudos encontrados, que representam a melhor evidência científica disponível, são de nível metodológico baixo, não randomizados, abertos e não comparativos. As evidências demonstradas a respeito da tecnologia proposta tem alto grau de incerteza.

As várias opções terapêuticas para a LPMA estão disponíveis no SUS, por meio de procedimentos de APAC que cobrem até a 4ª linha de tratamento, além de transplante de medula óssea.

A LPMA, que tinha um perfil grave com alta mortalidade, passou a ser uma doença curável em aproximadamente 90% dos casos, a partir do tratamento padrão com ácido transretinoico e antracíclicos, instituído nos anos 90.

Ainda existem dúvidas a respeito da melhor abordagem terapêutica em pacientes refratários e recidivantes e estudos estão sendo feitos para esclarecer essas lacunas. Há diretrizes nacionais e internacionais orientando as melhores escolhas e o ATRA é o tratamento de 1ª escolha<sup>9, 20-23</sup>.

O Ministério da Saúde está elaborando diretrizes oncológicas para a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) de adultos, crianças e adolescentes (a LPMA é o subtipo M3 de LMA).

## 8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, em sua 25ª reunião ordinária, realizada nos dias 07 e 08/05/2014 deliberaram, após discussão, pela não incorporação do medicamento trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica (CID C92.4).

Considerou-se que os estudos disponíveis são de nível metodológico baixo e as evidências demonstram alto grau de incerteza. Foram discutidas as seguintes questões:

- ✓ Há opções terapêuticas para a LPMA disponíveis no SUS, por meio de procedimentos de APAC (Autorização de procedimentos de alta complexidade), que cobrem até a 4ª linha de tratamento;
- ✓ É necessário manter a política de ressarcimento adotada no SUS para o cuidado em oncologia, que é vinculada aos tratamentos (APACs) nos quais as tecnologias e medicamentos se inserem, conforme a necessidade do paciente, garantindo flexibilidade e uso seguro e eficaz.
- ✓ Diante do alto custo do trióxido de arsênio (ATO) quando comparado ao ATRA, discutiu-se a possibilidade de criação de um procedimento para utilização do trióxido de arsênio no tratamento de pacientes recidivantes com LPMA, no entanto, um procedimento exclusivo traria limitação à utilização do medicamento, que pode ser utilizado como terapia de resgate em outras leucemias.

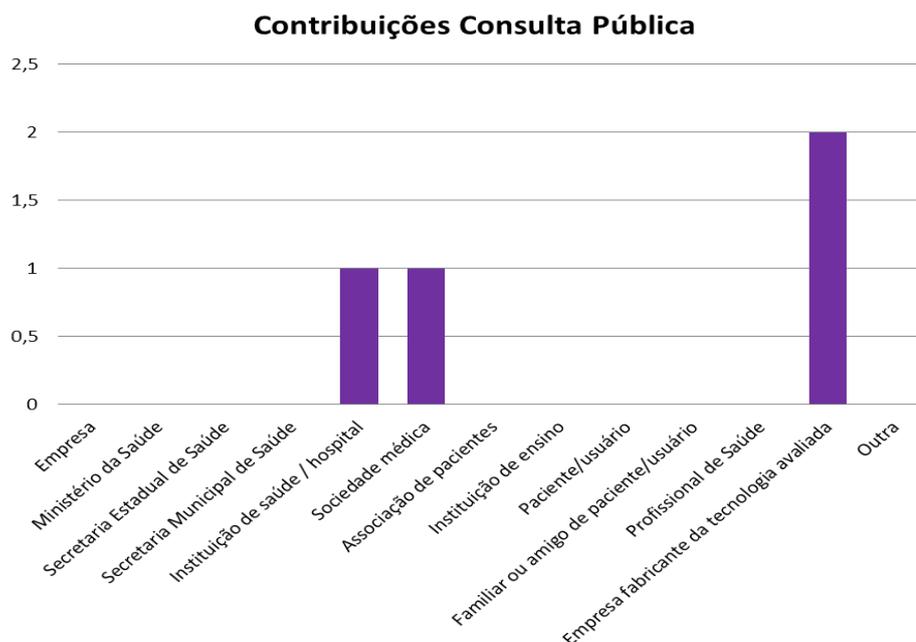
Na intenção de qualificar o atendimento no SUS para as leucemias agudas, as quais têm no tempo para a confirmação do diagnóstico e instituição do tratamento, o fator prognóstico mais importante, a CONITEC recomendou a criação de uma Linha de Cuidado Terapêutico para a LMA, incluindo o subtipo LPMA. Dessa forma, os pacientes com LMA que se apresentarem nos serviços de pronto atendimento (casos graves, com risco de eventos hemorrágicos), poderão iniciar de pronto seu tratamento (ATRA) e quimioterapia, com excelente prognóstico de remissão e cura.

## 9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 24/07/2014 e 12/08/2014. Foram recebidas 04 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 129, que tratou da demanda sobre “Trióxido de arsênio para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda

(LPMA)”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), uma foi realizada por uma instituição de saúde/hospital, uma por sociedade médica e duas pela empresa fabricante da tecnologia avaliada.



**Gráfico 1.** Número de contribuições de consulta pública recebidas por tipo de contribuinte.

Todas as contribuições e anexos e foram analisados pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. Somente foram considerados os estudos que responderam à pergunta de pesquisa proposta.

As discussões sobre os pontos abordados e as respostas da CONITEC encontram-se na tabela a seguir.

**Tabela 12 – Resumo das contribuições de consulta pública**

<b>Instituição de saúde/Hospital - Contribuição médica</b>	
<b>Contribuições</b>	<b>Avaliação feita pela CONITEC</b>
1- Cita estudo de 2013 (Lo Coco e colaboradores, 2013) <sup>34</sup> que avaliou o uso do ATO no período de indução como primeira linha de tratamento.	<p>O estudo citado apresenta como conclusões que o ATRA associado ao ATO é pelo menos não inferior e pode ser superior ao ATRA associado à quimioterapia no tratamento de pacientes com LPMA com risco baixo a intermediário.</p> <p>O estudo não responde à pergunta de pesquisa proposta.</p>
2- Cita estudo de 2010 (Powell e colaboradores,	O estudo apresenta como conclusão, que o uso do ATO como

<p>2010)<sup>35</sup> que avaliou o uso do ATO no período de consolidação.</p>	<p>tratamento de consolidação após tratamento de indução padrão com ATRA associado à daunorrubicina melhora significativamente a sobrevida livre de eventos além da sobrevida global de pacientes com APL recém-diagnosticados.</p> <p>Esse estudo foi desenhado para testar a hipótese que a adição precoce do ATO como terapia de pós-remissão melhoraria a sobrevida livre de evento dos pacientes com LPMA em primeira remissão completa, e para comparar a eficácia e toxicidade da terapia de manutenção com ATRA apenas ou em combinação com metotrexato e mercaptopurina.</p> <p>O estudo não responde à pergunta de pesquisa proposta.</p>
<p>3- Cita um estudo pivotal (Soignet e colaboradores, 2001)<sup>26</sup> que foi apresentado para a obtenção de registro, onde o ATO é utilizado em pacientes com LPMA recidivada. Relatam que foi um estudo multicêntrico realizado nos EUA, considerado impressionante, que assegurou a aprovação regulamentar para ATO no tratamento de LPMA recaída / refratária nos EUA, Europa e Austrália<sup>36</sup>.</p> <p>Descreve a recomendação das diretrizes atuais que recomendam o uso de ATO em LPMA recidivada<sup>22,37</sup>.</p>	<p>O estudo citado é um estudo aberto, não randomizado e não comparativo. Trata-se de um dos estudos pivotais para obtenção de registro. A aprovação na <i>European Medicines Agency</i> (EMA) e outras agências reguladoras, para obtenção de registro, atestando a magnitude dos resultados em dada circunstância, não assegura a aprovação para a incorporação da tecnologia em um sistema de Saúde. No SUS a avaliação para esse fim leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da mesma, no SUS.</p> <p>A contribuição cita ainda uma referência já incluída no relatório da CONITEC (Sanz <i>et al.</i>, 2009)<sup>22</sup>, que descreve a indicação do trióxido de arsênio, de acordo com diretrizes e manuais, para tratar pacientes refratários ou a recidiva da doença, após a terapia inicial com antracíclicos e ATRA. O artigo ainda ressalta que “... é importante que se considere, a suspeita de LPMA como uma emergência médica que requer ações específicas e simultâneas, incluindo a terapia inicial imediata com ATRA, diagnóstico genético, e medidas para conter a coagulopatia”. Portanto a referência citada corrobora os argumentos da CONITEC.</p> <p>As demais referências de Diretrizes atuais, citadas<sup>37,38</sup>, trazem atualizações sobre o tratamento da LPMA e citam a utilização do ATO no esquema de indução e consolidação de primeira remissão, uma tendência que têm sido avaliada como alternativa para a</p>

	<p>diminuição da toxicidade. Porém não há evidência da superioridade do ATO, comparado com a combinação do ATRA com antraciclina, na primeira indução de remissão.</p> <p>A utilização do ATO no esquema de indução e consolidação de primeira remissão não foi o objetivo desta avaliação.</p>
<p>4- Comenta a experiência limitada do tratamento da LPMA em pediatria e descrevem duas séries de casos pequenas<sup>38,39</sup>, que na sua opinião foram significativas, relatando o uso de ATO como único agente, para indução da remissão e consolidação em crianças com diagnóstico recente de LPMA. Cita o estudo de Testi e colaboradores<sup>40</sup>, que compara o tratamento da LPMA entre adultos e crianças utilizando o ATO em pacientes recidivantes.</p>	<p>Foi relatado neste relatório que a segurança e eficácia do tratamento em crianças abaixo de cinco anos de idade ainda não foram estudadas.</p> <p>Os estudos citados descrevem a utilização do ATO em crianças recém-diagnosticadas com LPMA, que não foram o objetivo desta avaliação.</p> <p>Não há registro em bula para uso pediátrico.</p>
<b>Sociedade Médica</b>	
<b>Contribuições</b>	<b>Avaliação feita pela CONITEC</b>
<p>Enviou documento com comentários técnicos e científicos sobre a incorporação do ATO no SUS, para os pacientes com LPMA. Realizou as seguintes considerações:</p> <p><b>1ª consideração:</b> Relata a ocorrência de resistência ao ATRA apresentada pelos pacientes em recaída, onde ocorreriam mutações no domínio de ligação ao ligante da proteína PML/RAR<math>\alpha</math>. Descreve o mecanismo de ação dos medicamentos que são diferentes, não ocorrendo reação cruzada entre eles.</p>	<p>Foram citadas referências que descrevem mutações genéticas reportadas como mecanismo molecular que confere resistência ao ATRA e ao ATO<sup>1, 41-43</sup>. Estudos indicam que ambos possuem alvos moleculares definidos, porém o mecanismo de ação do ATO ainda carece de elucidação. Uma compreensão melhor desses mecanismos moleculares de ação e resistência podem ser importantes para uma melhora futura nos desfechos no tratamento da LPMA.</p>
<p><b>2ª consideração:</b> Comenta sobre os estudos disponíveis serem mais antigos devido ao fato do ATO ter sido adotado após a verificação do mecanismo de resistência de alguns pacientes ao ATRA. Comenta ainda que estudos randomizados comparando os dois tratamentos</p>	<p>A pesquisa realizada, especialmente em diretrizes e manuais de tratamento da doença, assim como as referências citadas, estabelecem o ATRA como padrão de tratamento. O ATO é uma opção para o tratamento de pacientes refratários ou a recidiva da doença, após a terapia inicial com antracíclicos e ATRA<sup>20-22</sup>. O ATRA também continua sendo uma opção na recaída.</p>

<p>esbarram em questões éticas e que os casos são raros.</p>	
<p><b>3ª consideração:</b> Comentam sobre o impacto orçamentário, afirmando que a LPMA é uma doença rara de acordo com o critério do MS e realizam um cálculo do número de pacientes beneficiados com base em dados do INCA. Defendem que seria um baixo impacto orçamentário.</p>	<p>As Leucemias não são contempladas pela Política de Doenças Raras. São incluídas na Política de Oncologia<sup>44-46</sup>. Portanto são cobertas desde 1999. O SUS já disponibiliza medicamentos há muito tempo para a LPMA.</p> <p>As referencias citadas são de um mesmo grupo de pesquisadores brasileiros sobre dados do Brasil e da América Latina<sup>47-49</sup> que estão em acordo com os dados descritos no relatório.</p> <p>Portanto, os dados apresentados não diferem do que foi discutido pela CONITEC. A estimativa apresentada pela SE (DGITS) considerou os valores aprovados e frequência de utilização dos procedimentos APAC, realizados pelo SUS, e a quantidade de doses utilizadas por paciente (85 doses = 85 ampolas). O impacto orçamentário estimado não foi o fator que determinou a recomendação desfavorável da CONITEC.</p>
<p><b>Empresa Fabricante da Tecnologia</b></p>	
<p><b>Contribuições</b></p>	<p><b>Avaliação feita pela CONITEC</b></p>
<p>Comentam aspectos clínicos da doença já mencionados no relatório e ressaltam uma alta taxa de óbito precoce durante o diagnóstico e tratamento inicial (em torno de 20 a 30%), maior do que em recaídas (10 a 15%) que seria explicada pela baixa contagem plaquetária, alterações de coagulação, fibrinólise, e em alguns casos, padrões hemorrágicos emergenciais.</p>	<p>O dado apresentado, 30% de óbito, é contraditório, pois a literatura descreve que após o tratamento inicial com ATRA, 90% dos pacientes apresentam cura.</p> <p>Estudos utilizando ATRA associado ao ATO em comparação ao tratamento de ATRA associado à quimioterapia têm sido realizados para avaliar os resultados, que seriam similares. O intuito desse tratamento (ATRA + ATO) seria para eliminar a toxicidade atribuída aos antracíclicos<sup>1</sup>.</p>

<p>Comentam que os estudos clínicos, não randomizados, que resultaram na aprovação do ATO, em agências reguladoras como <i>Food and Drug Administration</i> (FDA), EMA e na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foram realizados em um total de 52 pacientes em recaída após tratamento com antraciclina e ATRA ou apresentando contra-indicação à antraciclina. A ausência de estudos randomizados, durante a submissão para aprovação, foi considerada satisfatória pela EMA, ao se analisar a raridade da doença e as poucas alternativas existentes em se tratando de recidiva da doença.</p>	<p>Conforme já apresentado em relatório, e já discutido em contribuição anterior, o tratamento da LPMA já está disponível no SUS por meio de procedimentos de APAC. Os hospitais credenciados estabelecem os medicamentos e esquemas de tratamento que serão utilizados, incluindo o trióxido de arsênio. Portanto cabe ao médico administrar o melhor tratamento ao paciente, conforme seu histórico clínico e evolução.</p> <p>Quanto à aprovação na EMA, na ausência de ECRs, a agência é maleável para medicamentos órfãos e, em algumas circunstâncias, aprova a autorização de comercialização do produto mesmo que os estudos ainda sejam preliminares. Conforme já discutido em contribuição anterior, a aprovação em agências reguladoras, para obtenção de registro, não assegura a aprovação para a incorporação de tecnologias em sistemas públicos de cobertura universal como o SUS.</p> <p>Não há evidências sobre a superioridade do ATO em relação ao ATRA.</p>
<p>Relatam o posicionamento das diretrizes de tratamento da LPMA, sobre a utilização de ATO no tratamento refratário da doença. Anexaram documento do <i>Up to date</i> que comenta a publicação do <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i><sup>50</sup>, que estabelece o nível de evidência associado a melhor decisão médica, para o tratamento da LPMA.</p> <p>Destacam que além da diretriz <i>NCCN</i>, os consensos de tratamento europeu (<i>European LeukemiaNet</i>) e <i>IC-APL</i> concordam que o esquema de reindução deve incluir o esquema ATO.</p>	<p>Novamente é discutida utilização precoce do ATO, que evitaria as complicações tardias associadas ao tratamento padrão de antraciclina e ATRA. As diretrizes mencionam a reindução utilizando o ATO, que pode ocorrer mesmo antes da recaída, durante o primeiro tratamento. Porém esta utilização não é o alvo desta avaliação.</p>
<p>Argumentam que de acordo com a definição de doença rara do MS (Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014), considerando os dados de prevalência estabelecidos no documento da</p>	<p>Conforme já discutido em contribuição anterior, as Leucemias não são contempladas pela Política de Doenças Raras. São incluídas na Política de Oncologia<sup>44-46</sup>. Portanto são cobertas desde 1999 por meio de procedimentos de APAC, onde os</p>

CONITEC, para avaliação do ATO, e considerando os dados utilizados para cálculo de prevalência (estimativa de 0,14/100.000) a LPMA seria considerada doença rara e merece ser discutida a metodologia utilizada pela CONITEC na avaliação.	hospitais credenciados estabelecem os medicamentos e esquemas de tratamento que serão utilizados, incluindo o trióxido de arsênio. Portanto cabe ao médico administrar o melhor tratamento ao paciente, conforme seu histórico clínico e evolução.
--	--

Conforme descrito na introdução deste relatório, o tratamento da LPMA já está disponível no SUS por meio de procedimentos de APAC em 1ª, 2ª, 3ª e 4ª linhas, como também está disponível o transplante de medula óssea. O medicamento possui alto custo e se demonstrou não inferior ao ATRA que apresenta alto índice de cura (90%). Conforme diretrizes e manuais consultados, o ATO tem sido usado para tratar pacientes refratários ou a recidiva da doença, após a terapia inicial com antracíclicos e ATRA.

As contribuições recebidas corroboram com as considerações realizadas pelo plenário da CONITEC. Os estudos incluídos não aportaram evidências novas não consideradas pela revisão sistemática.

## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/09/2014 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do trióxido de arsênio como procedimento específico para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPMA).

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 97/2014.

## 11. DECISÃO

**PORTARIA SCTIE-MS Nº 46, de 16 de DEZEMBRO de 2014.**

Torna pública a decisão de não incorporar o trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA) no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o trióxido de arsênio para o tratamento da leucemia promielocítica aguda (LPA) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 244, de 17 de dezembro de 2014, pág. 79.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Jácomo et al., 2008, Jácomo, RH; Figueiredo-Pontes, LL; Rego, EM. Do Paradigma Molecular ao Impacto no Prognóstico: Uma visão da Leucemia Promielocítica Aguda. *Rev. Assoc. Med Bras.* 2008; 54(1): 82-9.
2. Muchtar E, Vidal L, Ram R, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. The role of maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Mar 28; Issue 3.
3. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(3):357-67.
4. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87(1):308-13.
5. Mendes WL, Coser VM, Ramos G, Pereira W, Lopes LF, de Oliveira MS. The apparent excess of acute promyelocytic leukemia in infant acute leukemias in Brazil. *Haematologica.* 2004;89(11):ELT16.
6. Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;88(1):377.

7. Chauffaille ML, Figueiredo MS, Beltrani R, Antunes SV, Yamamoto M, Kerbauy J. Acute promyelocytic leukemia: the study of t(15;17) translocation by fluorescent in situ hybridization, reverse transcriptase-polymerase chain reaction and cytogenetic techniques. *Braz J Med Biol Res.* 001;34(6):735-43.
8. Candoni A, Damiani D, Michelutti A, Masolini P, Michieli M, Michelutti T, et al. Clinical characteristics, prognostic factors and multidrug-resistance related protein expression in 36 adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2003;71(1):1-8.
9. Portaria SAS/MS nº 705 de 12 de Agosto de 2014, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda do Adulto. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0705\\_12\\_08\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0705_12_08_2014.html)
10. Di BE, Avvisati G, Castaman G, Luce VM, De S, V, Rodeghiero F, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;108(4):689-95. Di BE, Avvisati G, Castaman G, Luce VM, De S, V, Rodeghiero F, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;108(4):689-95.
11. Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, et al. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58(4):712-25.
12. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, Ballerini P, Berger R, Fenaux P, et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood.* 1990;76(9):1704-9.
13. Sanz MA, Martin G, Rayon C, Esteve J, Gonzalez M, az-Mediavilla J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood.* 1999;94(9):3015-21.
14. Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, Rivas C, et al. Riskadapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood.* 2004;103(4):1237-43.
15. Sanz MA, Lo CF, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood.* 2000;96(4):1247-53.
16. PETHEMA LPA 2005/HOVON 79 APL. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. 2006. Disponível: [http://www.hematologiafe.es/DOCUMENTOS\\_B/ASISTENCIA/AREA%20CLINICA/PROTOCOLOS/APL2005.PDF](http://www.hematologiafe.es/DOCUMENTOS_B/ASISTENCIA/AREA%20CLINICA/PROTOCOLOS/APL2005.PDF)
17. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood.* 2002;100(13):4298-302.
18. Breccia M, Diverio D, Noguera NI, Visani G, Santoro A, Locatelli F, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica.* 2004;89(1):29-33.
19. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML/RAR alpha/PML proteins. *Blood.* 1996;88(3):1052-61.

20. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002; 99: 759-767.
21. Chu E, De Vita VT. *Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2013.
22. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113(9): 1875-1891.
23. Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S, Chauffaille ML et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira – 2013. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36(1): 71-92.
24. Bula do medicamento Trisenox® (Trióxido de arsênio 1 mg/mL). Zodiac. Disponível em: <http://www.3farma.com.br/Content/Bulas/d3abd014-3af7-4087-8a97-5350483b23ea.pdf>. Acesso em: 06/01/2014.
25. Niu C, Yan H, Yu T, et al: Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94(10): 3315-3324.
26. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001; 19(18): 3852-3860.
27. Moreno Tejero, M. L; Lassaletta Atienza, A; García Salido, A; Sevilla Navarro, J; Madero López, L. Tratamiento con Trióxido de arsénico en paciente con recaída de leucemia promielocítica aguda - Arsenic trioxide treatment in a patient with recurrent acute promyelocytic leukemia (APL). *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(1): 39-41.
28. Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 3095-3102.
29. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde; 2009.
30. Capra M et al. Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48 (12); 2381-86.
31. Site do IBGE, disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2013/populacoes\\_estimativas\\_BR\\_UF\\_TCU\\_31\\_10\\_2013.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2013/populacoes_estimativas_BR_UF_TCU_31_10_2013.pdf)
32. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS. Informações de Saúde. Produção Leucemia promielocítica Brasil de 2008 a 2013. Acesso em 25 de março de 2014.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Lista de preços de Medicamentos. Acesso em 28 de março de 2014.
34. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:111-21.
35. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010; 116(19):3751-57.

36. Cull EH and Altman JK. Contemporary Treatment of APL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9:193-201.
37. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK *et al*. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:1047-55.
38. George B, Mathews V, Poonkuzhali B, Shaji RV *et al*. Treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: a single center experience. *Leukemia* 2004; 18:1587–1590.
39. Zhou J, Zhang Y, Li J, Li X *et al*. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(9):1697-1702.
40. Testi AM, D'Angio M, Locatelli F, Pession A, Lo Coco F. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Comparison Between Children and Adults. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014032.
41. Marasca R, Zucchini P, Galimberti S, Leonardi G, Vaccari P, Donelli A, Luppi M, Petrini M, Torelli G: Missense mutations in the PML/RARalpha ligand binding domain in ATRA-resistant As(2)O(3) sensitive relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 1999, 84(11):963-968.
42. Tomita A, Kiyoi H, Naoe T: Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in acute promyelocytic leukemia. *International journal of hematology* 2013, 97(6):717-725.
43. Rego EM, Pandolfi PP: Analysis of the molecular genetics of acute promyelocytic leukemia in mouse models. *Seminars in hematology* 2001, 38(1):54-70.
44. PORTARIA GM/MS nº 3.535 de 02 de setembro de 1998, republicada em 14/10/1998. Estrutura dos centros de alta complexidade em Oncologia – CACON. Substituída pela Portaria SAS/MS 741/2005.
45. PORTARIA SAS/MS nº 741 de 19 de dezembro de 2005. Rede de assistência oncológica e estrutura das Unidades e Centros de Assistência de Alta complexidade em Oncologia (UNACON e CACON) e Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia. Limita os serviços isolados de quimioterapia (QT) ou de radioterapia (RT). Substituída pela Portaria SAS/MS 140, de 27/02/2014.
46. PORTARIA SAS/MS nº 140 de 27 de fevereiro de 2014. Redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). REVOGA as portarias SAS/MS 741 de 19 de dezembro de 2005, e SAS/MS 102 de 3 de fevereiro de 2012, e as portarias de habilitações de hospitais na alta complexidade em oncologia subsequentes à SAS/MS 102. PORTARIA VIGENTE.
47. Jacomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, Bittencourt HN, Bittencourt RI, Bortolheiro TC, Paton EJ *et al*: Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007; 92(10):1431-1432.
48. Rego EM, Jacomo RH: Epidemiology and treatment of acute promyelocytic leukemia in latin america. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2011; 3(1):e2011049.
49. Ribeiro RC, Rego E: Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2006:162-168.

50. Rego EM, Madeira MIA. Up to date em LPA. Comentários sobre as principais diretrizes para o diagnóstico e tratamento de leucemia promielocítica aguda (LPA). National Comprehensive Cancer Network; v2, 2014.