

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

USO DE VENCLEXTA® (VENETOCLAX) EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E QUE SÃO INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Dossiê para incorporação de Venclexta® (venetoclax) no modelo piloto de “Compartilhamento de Risco”, desenvolvido pela AbbVie.

Uso de Venclexta[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva.

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e
Avaliação econômica: análise de custo-incremental,
custo por respondedor e impacto orçamentário

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE QUADROS	10
RESUMO EXECUTIVO.....	11
1. CONTEXTO	14
2. PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DE RISCO COMPARTILHADO DE VENCLEXTA EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA, PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LMA E QUE SÃO INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA.....	14
3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
3.1. Visão geral da doença e suas consequências.....	15
3.2. Epidemiologia.....	18
3.3. Apresentação clínica	19
3.4. Classificação e estadiamento	20
3.5. Diagnóstico e prognóstico.....	21
3.6. Impacto da doença.....	26
3.7. Abordagem terapêutica	27
3.8. Perfil de pacientes de LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva.....	34
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS PROPOSTAS	37
4.1. Venetoclax em combinação com azacitidina	37
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	40
5.1. Questão do estudo.....	40
5.2. Estratégia de busca	41
5.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	49
5.4. Critérios de qualidade	49
5.5. Resultados da busca realizada	51
5.6. Outras evidências científicas.....	69
5.7. Estudos em andamento	80

6.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	82
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	83
7.1.	Objetivo	83
7.2.	Métodos	83
7.2.1.	Intervenção	84
7.2.2.	Comparador	85
7.2.3.	Perspectiva	85
7.2.4.	Horizonte de tempo	85
7.2.5.	Taxa de desconto	86
7.2.6.	Estrutura do modelo	86
7.2.7.	Dados de eficácia.....	88
7.2.8.	Dados de custo	90
7.3.	Resultados	96
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	101
8.1.	Estrutura do modelo	101
8.1.1.	População Elegível.....	102
8.1.2.	Adoção da nova tecnologia	103
8.1.3.	Horizonte de tempo	104
8.1.4.	Custo anual com cada tratamento	105
8.2.	Resultados	105
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
10.	REFERÊNCIAS	110
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	117
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	118
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	120
	ANEXO 4. EVENTOS ADVERSOS	121

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma protein 2</i>
CBF	<i>Core binding factor</i>
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DHL	Desidrogenase láctica
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EC	Ensaio clínico
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAB	Grupo Franco-Americano-Britânico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalo de confiança
IQR	Intervalo interquartil
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMMC	Leucemia mielomonocítica crônica
LPA	Leucemia promielocítica aguda
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	<i>Not otherwise specified</i> (Não especificado)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PROMIS F-SF	<i>Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue-Short Form v1.0 – Fatigue 7ª</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RC	Resposta completa
RCi	Resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global

- SLP** Sobrevida livre de progressão
- SLT** Síndrome de lise tumoral
- SMD** Síndrome mielodisplásica
- SNC** Sistema nervoso central
- SUS** Sistema Único de Saúde
- TCTH** Transplante de células tronco hematopoéticas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores associados com remissão completa, mortalidade em 8 semanas e sobrevida em 1 ano. Adaptado de Kantarjian, 2006. (5)	24
Tabela 2. Sistema europeu de prognóstico LeukemiaNet. Döhner, 2017. (28)	25
Tabela 3. Desfechos em LMA por idade. Appelbaum, 2006. (6)	26
Tabela 4. Comparação da incidência e número de mortes por câncer de mama e LMA. SEER, 2019. (30)	27
Tabela 5. Escalonamento de dose. (41)	38
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	40
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	43
Tabela 8. Estratégias de busca.	47
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	53
Tabela 10. Doença residual mínima de acordo para pacientes com resposta completa/ resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. DiNardo, 2019. (52)	59
Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo. DiNardo, 2019. (52)	60
Tabela 12. Desfechos de eficácia por agente hipometilante. DiNardo, 2019. (52)	62
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.....	64
Tabela 14. Estudo incluído para análise.....	65
Tabela 15. Resumo dos desfechos de eficácia. Wei, 2019. (53)	70
Tabela 16. Eventos adversos. Wei, 2019. (53)	71
Tabela 17. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes hipometilantes. Pollyea, 2018. (54)	75
Tabela 18. Atividade do venetoclax em pacientes com LMA. Konopleva, 2016. (45)	78
Tabela 19. Cronograma de publicação do estudo M15-656 (Viale-A) (34).....	80
Tabela 20. Sobrevida global mediana	88
Tabela 21. Percentual de pacientes que atingem resposta clínica e tempo até a resposta	89
Tabela 22. Percentual dos pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão	89
Tabela 23. Preço fábrica de cada medicamento	90
Tabela 24. Número médio de ciclos de tratamento por paciente	91
Tabela 25. Custo para administração de medicação intravenosa	92
Tabela 26. Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso	93

Tabela 27. Taxa de resposta completa, taxa de independência transfusional (plaquetas e hemácias) e tempo médio até a resposta completa.....	96
Tabela 28. Resultado de custo por mês de vida salvo	97
Tabela 29. Análise de sensibilidade de custo por mês de vida salvo	97
Tabela 30. Resultado de custo por paciente que alcança RC/RCi.....	98
Tabela 31. Análise de sensibilidade de custo por paciente que alcança RC/RCi	98
Tabela 32. Resultado do cálculo do Número Necessário para Tratar (NNT)	99
Tabela 33. Resultado detalhado de custo com hospitalização durante tratamento ativo	99
Tabela 34. Resultado detalhado de custo com transfusão, durante o tratamento ativo	100
Tabela 35. Tratamentos disponíveis atualmente para LMA e novos tratamentos disponíveis no futuro	101
Tabela 36. Fluxo de pacientes elegíveis	103
Tabela 37. Número de pacientes elegíveis nos próximos 5 anos	103
Tabela 38. Participação de mercado e população no cenário sem venetoclax em combinação com azacitidina (LDAC apenas)	104
Tabela 39. Participação de mercado no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina	104
Tabela 40. População elegível no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina ..	104
Tabela 41. Impacto orçamentário (R\$)	105
Tabela 42. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma ¹ . INCA, 2017.....	19
Figura 2. Exames para o diagnóstico clínico da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1)	22
Figura 3. Tratamento de indução para pacientes com idade menor que 60 anos. NCCN, 2020. (33)	29
Figura 4. Tratamento de indução para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. NCCN, 2020. (33)	30
Figura 5. Variação da sobrevida global ao longo do tempo para (A) pacientes com idade de 15-59 anos e (B) pacientes com idade ≥ 60 anos. (2).....	33
Figura 6. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018). (42).....	39
Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (50)	51
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.	52
Figura 9. Escalonamento da dose. DiNardo, 2018. (51).....	54
Figura 10. Estimativa Kaplan-Meier para sobrevida global. DiNardo, 2018. (51).....	55
Figura 11. Estimativa de sobrevida global. DiNardo, 2019. (52).....	58
Figura 12. Desfechos de remissão por subgrupo. Wei, 2019. (53)	70
Figura 13. Sobrevida global. Pollyea, 2018. (54)	73
Figura 14. Sobrevida global de acordo com a resposta ao tratamento. Pollyea, 2018. (54).....	74
Figura 15. Esquema de doses. Lin, 2016. (55)	79
Figura 16. Estudo M15-656 ou Viale-A.....	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1).....	20
---	----

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Pergunta de pesquisa: O uso de Venclexta® (venetoclax) em combinação com azacitidina, é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva, quando comparado ao tratamento padrão?

Breve justificativa para a recomendação: A LMA é uma doença agressiva com mortalidade alta e sem novas opções de tratamentos há mais de 30 anos. Os pacientes inelegíveis a quimioterapia intensiva tem poucas opções de tratamento e apresentam baixa sobrevida global e baixas taxas de resposta completa (remissão). No Sistema Único de Saúde (SUS) está disponível apenas a citarabina em baixa dose. O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral que induz a morte das células leucêmicas (inibidor da BCL-2). E para essa população inelegíveis ao tratamento para quimioterapia intensiva, traz taxas de resposta (remissão completa) de mais de 70% e aumento de sobrevida global, além de melhorar a qualidade de vida através da redução da necessidade de transfusão. Por esse motivo, venetoclax em combinação com azacitidina, poderá ser considerada terapia padrão para essa população.

População-alvo: Pacientes adultos (≥ 18 anos) recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva.

Tecnologia: Venclexta® (venetoclax) em combinação com azacitidina

Comparador: Citarabina em baixa dose

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para a avaliação clínica, foram incluídos dois estudos completos, que reportaram resultados de segurança e eficácia (taxa de remissão completa e mediana de sobrevida global - DiNardo e colaboradores, 2018 e 2019). Estes estudos concluíram que o uso de venetoclax em associação com azacitidina levou ao aumento da mediana da sobrevida global (mediana de sobrevida global ainda não atingida - tempo médio de follow up de 15 meses) e aumento da taxa de pacientes com remissão completa (resposta completa - 76%). Além disso, a maior parte dos pacientes incluídos neste estudo alcançou independência transfusional com o uso de venetoclax, com perfil de segurança tolerável.

Avaliação econômica: Com o intuito de avaliar o perfil econômico do venetoclax em combinação com azacitidina, no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva no âmbito do sistema público de saúde (SUS), foi realizada uma análise de custo incremental, baseada no custo por mês de vida salvo, uma subanálise de custo por resposta completa, análise de número necessário para tratar e análise de impacto orçamentário.

Venetoclax em combinação com azacitidina mostrou uma razão de custo incremental de R\$19.427 por mês de vida salvo e menor custo por resposta completa quando comparada indiretamente ao tratamento com baixa dose de citarabina.

Análise do número necessário para tratar (NNT) mostrou que, para obter o desfecho de resposta completa, seria necessário tratar menos de 2 pacientes com venetoclax em combinação com

azacitidina, enquanto com a baixa dose de citarabina seria necessário tratar 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado.

A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de venetoclax em combinação com azacitidina resultaria em um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 341.327.072, dos quais 22% correspondem ao custo de aquisição de azacitidina, a qual já possui genérico aprovado no Brasil.

O tratamento com VENCLEXTA® em combinação com azacitidina aumenta o percentual de pacientes que atingem resposta clínica (RC/RCi) em menor tempo, quando comparado indiretamente ao tratamento com LDAC, assim como aumenta o percentual de pacientes que atingem RC/RCi e alcançam independência transfusional de hemoderivados.

DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA DA ABHH



DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA

EM CONFORMIDADE COM O DECRETO Nº 7.646 DE 21 DE DEZEMBRO DE 2011 QUE DISPÕE SOBRE O PROCESSO ADMINISTRATIVO PARA INCORPORAÇÃO, EXCLUSÃO E ALTERAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS (CONITEC).

A ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR, (doravante denominada ABHH) é uma associação civil, sem fins lucrativos que representa os profissionais ligados à hematologia, hemoterapia e terapia celular no Brasil. Filiada à AMB constitui o departamento médico das especialidades citadas acima, norteando seus interesses frente aos governos, órgãos de fomento à pesquisa e órgãos reguladores das práticas médicas no país.

A ABHH torna público com a devida transparência a sua participação no processo de atualização de Incorporação de Novas Tecnologias à CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS) solicitando a avaliação e incorporação do tratamento Venetoclax em combinação com Azacitidina para pacientes recém diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) inelégíveis a quimioterapia intensiva.

A ABHH solicitou a todos os comitês técnicos-científicos o encaminhamento (através do preenchimento de formulário específico de Incorporação de Novas Tecnologias) de demandas não atendidas em cada área de atuação dos comitês. Foram recebidas 70 demandas e analisadas pelo comitê de acesso à medicamentos, o qual elencou possibilidades de submissão, baseado em critérios técnicos especializados, avaliando todas as evidências que apoiem a incorporação.

A submissão de demandas à CONITEC deve ser feita por meio do Sistema para a Gestão Eletrônica de Processos de Incorporação de Tecnologias no SUS (e-GITS). Esse sistema permite a submissão de propostas de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde. Após a submissão, a CONITEC analisa os estudos apresentados pelo demandante e emite um parecer conclusivo.

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para a confecção do material exigido para a submissão, a ABHH assim como outras sociedades de especialidade, contatou a Indústria Farmacêutica, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos. Os documentos foram submetidos a um grupo de especialistas membros dos comitês da ABHH para que aprovem, reprovem ou aprovem com ressalvas o conteúdo contido em cada documentação. A ABHH se reserva o direito de não submeter propostas que não atendam aos critérios técnicos, científicos e éticos da entidade.

A ABHH não recebeu nenhum pagamento, recurso, vantagem ou benefício a qualquer título que seja em razão de nenhuma submissão à CONITEC.

São Paulo, 19 de novembro de 2019.

Dante Langhi Jr:
Diretor Presidente da ABHH

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR
Rua Diogo de Faria, 775, sala 114, Vila Clementino, São Paulo-SP
PABX +55 11 2369-7767 / abhh@abhh.org.br

www.abhh.org.br

1. CONTEXTO

Venclexta® (venetoclax) em combinação com azacitidina está sendo proposto para a seguinte indicação:

Leucemia mieloide aguda (LMA):

Tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva.

2. PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO DE RISCO COMPARTILHADO DE VENCLEXTA EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA, PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LMA E QUE SÃO INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

CRIAÇÃO DE PROCEDIMENTO PARA MONITORAMENTO DA INCORPORAÇÃO

Sugestão de Procedimento:

QUIMIOTERAPIA DE 1ª LINHA PARA CONTROLE TEMPORÁRIO DA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA COM INIBIDOR DA PROTEÍNA BCL-2 EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax em combinação com azacitidina	Leucemia Mieloide Aguda	Pacientes adultos, recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia intensiva

3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

3.1. Visão geral da doença e suas consequências.

A leucemia é uma doença maligna da medula óssea (câncer), órgão este responsável pela formação das células sanguíneas. As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células tronco hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação clonal e consequente acúmulo dessas células transformadas. Na leucemia mieloide aguda (LMA) ocorre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos ou promielócitos, levando à redução da formação dos elementos normais no sangue periférico. As células apresentam marcadores específicos da linhagem mieloide, incluindo bastões de Auer (grânulos aberrantes), alterações citoquímicas (negro de Sudan, mieloperoxidase ou esterase não específica) e antígenos de superfície específicos importantes para a confirmação do diagnóstico. (1-3) O evento inicial que determina a proliferação neoplásica nas leucemias é desconhecido, mas é resultante de uma ou mais alterações cromossômicas e ou mutações genéticas que ocorrem na célula-tronco (*stem cell*) com sequencial comprometimento de toda a maturação mieloide. (2)

A LMA é uma doença muito grave e invariavelmente fatal se não tratada. Grupos cooperativos internacionais de estudos mostram que pacientes abaixo de 60 anos tem em torno de 30-40% de chance de estarem vivos em 5 anos a depender das alterações genéticas, enquanto que nos pacientes com idade superior a 60 anos, as chances são muito reduzidas e chegam aos 5%-10% de sobrevivência em 5 anos. (9) A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado é importante e tem um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. (4-10)

De forma simples e resumida, o tratamento da LMA é realizado com uma quimioterapia classicamente em três fases: indução, consolidação e manutenção da remissão. (11)

O objetivo da indução é alcançar a remissão hematológica completa, caracterizada por redução do número de blastos da medula óssea a menos de 5% e, no sangue periférico, contagens de neutrófilos acima de $1.000/\text{mm}^3$ e plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$ e, conseqüentemente, a

restauração completa das células sanguíneas. A obtenção de remissão hematológica na indução (primeiro ciclo de tratamento) é um fator prognóstico de maior importância, quer para tratamento quimioterápico exclusivo, quer para realização de transplante de medula óssea. Portanto, atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global. (1,4,8-10,74)

A consolidação é realizada em pacientes que atingiram remissão clínica e hematológica. Sabe-se que a consolidação é necessária para duração prolongada da remissão hematológica. A terapia de manutenção, assim como as anteriores, é realizada com quimioterapia. Entretanto, raramente os pacientes alcançam esta fase de tratamento com os quimioterápicos disponíveis. (1,4,8)

A LMA na verdade representa um conjunto diversificado de doenças malignas com prognósticos diferentes que dependem de variáveis genéticas e clínicas. Baseado nestas variáveis, diferentes grupos de especialistas criaram sistemas de classificação de prognóstico. O mais utilizado na atualidade é a classificação do European LeukemiaNet que reconhece três grupos de risco: favorável, desfavorável e intermediário. Embora curativa, essa estratégia terapêutica é associada a elevada morbidade e mortalidade principalmente por infecções e complicações de diferentes órgãos. Por essa razão, não está indicada para todos os pacientes e em particular os pacientes com idade acima de 60 anos e/ou status performance ruim e/ou com muitas comorbidades não se beneficiam da estratégia baseado em quimioterapia intensiva. Consequentemente, a terapia de LMA é normalmente dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para terapia com quimioterapia intensiva. A indicação do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH), como parte da terapia padrão, possibilita um incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. (1,4,12)

Porém, todo o cenário acima introduzido na LMA se torna mais difícil e devastador quando comparamos os resultados obtidos nos pacientes classificados como “elegíveis”, contra os pacientes classificados como “inelegíveis” ao tratamento de altas doses de quimioterapia. O grupo de pacientes “inelegíveis” apresenta uma ou mais contraindicações absolutas para receber quimioterapia intensiva, que podem ser clínicas (idade avançada, comorbidades

impeditivas, performance status etc), laboratorial, de caráter social, intelectual ou psicológica. Estas condições levam o paciente a um pior prognóstico com maior chance de óbito, toxicidade e menor tolerância ao tratamento intensivo. (5-10, 13-16)

Os tratamentos atuais disponíveis (hipometilantes isolados – azacitidina e decitabina, baixa dose de citarabina ou hidroxiuréia) para o grupo de pacientes inelegíveis, frequentemente resultam em melhora das contagens no sangue periférico, mas infreqüentemente levam a remissão hematológica completa a qual quando ocorre seria de curta duração. Estudos clínicos reportam valores medianos do tempo de sobrevida global inferiores a 12 meses. (16) Assim o tratamento dos pacientes inelegíveis é um desafio constante e uma necessidade médica não atendida que reforça a necessidade da busca por novas terapias mais eficazes. Nos últimos 30 anos, raros tratamentos surgiram e seus resultados foram desapontadores, principalmente neste grupo. (5-10, 13-16)

Devido a gravidade da doença, os pacientes de LMA devem ser atendidos em centros de referência em hemato-oncologia, que contam com especialistas em hematologia e com recursos tecnológicos adequados ao diagnóstico, classificação de risco e monitoramento laboratorial. As principais características destes centros que garantem melhores resultados clínicos no tratamento dos pacientes com LMA são: a experiência clínica da equipe médica, no manejo das drogas e eventos adversos, estrutura de suporte para atendimento adequado das complicações como terapia intensiva, serviço de hemoterapia, suporte multiprofissional e laboratórios. (1)

A prevalência da LMA é maior em países desenvolvidos, acometendo, com maior frequência, pacientes adultos do sexo masculino. Neste cenário, a LMA é a leucemia aguda mais frequente em adultos, sendo também mais comum em pacientes idosos do que em pacientes jovens. (2,3,17-19)

As principais manifestações clínicas da LMA resultam do acúmulo de células neoplásicas na medula óssea, sangue e tecidos com a falência da produção das células maduras e funcionais do sangue. As células leucêmicas, que não possuem nenhuma funcionalidade por serem imaturas, conseqüentemente não tem a capacidade de conter infecções, aumentando o risco dos pacientes em desenvolvê-las de forma rápida e fatal. A redução de eritrócitos e plaquetas levam ao aparecimento de sintomas como fadiga, dificuldade em respirar e sangramentos leves

(petéquias, manchas roxas, hematomas, gengivorragia) ou moderados a graves (sistema nervoso central e pulmão). A maioria dos sintomas iniciais dos pacientes com LMA são inespecíficos e compreendem febre, dor óssea, fadiga, hemorragia ou infecções recorrentes. (4,20)

O prognóstico da LMA é muito heterogêneo pois depende de múltiplos fatores relacionados a doença (quantidade de leucócitos e porcentagem de blastos ao diagnóstico, grau de anemia, presença de citogenética com características desfavoráveis, presença de alterações moleculares de mau prognóstico, ser classificado como leucemia mieloide aguda secundária, entre outros) e fatores relacionados ao paciente (idade avançada ≥ 60 anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e/ou transplante). Um ou mais desses fatores, resultam em diferentes chances de se atingir a remissão completa e diferentes taxas de sobrevida global de acordo com a terapia escolhida. Porém, é sabido que para os pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, os resultados são desanimadores. (5-10,15,16)

Independentemente da idade, o objetivo principal do tratamento da LMA é atingir a remissão completa com o reestabelecimento da hematopoese. O risco de recaída da LMA em pacientes em remissão completa por 3 a 5 anos é de menos de 10%. (2,3,5-10,12,14-16,21)


3.2. Epidemiologia

Segundo dados de 2018 da GLOBOCAN, a leucemia é o 15º câncer mais incidente dentre os avaliados, ocasionando 309.006 mortes, representando 3,2% de todos os sítios. (18) Ainda em um panorama global, a incidência da LMA é maior em países desenvolvidos, como Estados Unidos, Austrália e Europa Ocidental. A LMA é a leucemia aguda mais frequente no mundo e é a leucemia mais frequente em adultos. (1,2,17)

Destaca-se que a LMA é primariamente uma doença de pacientes idosos, sendo a mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos.(22) Nos Estados Unidos, a incidência de leucemia de uma forma geral foi estimada em 4,3 casos por 100.000 habitantes para o ano de 2015 (idade <65 anos: 2,0 casos por 100.000 habitantes; idade ≥ 65 anos: 20,1 casos por 100.000 habitantes). Os novos

casos de leucemia para o mesmo ano estão distribuídos da seguinte forma: 45,8% em pacientes com idade <65 anos, e 54,2% com idade ≥65 anos. (22)

No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LMA, o Instituto Nacional do Câncer prevê para cada ano entre 2018 e 2019, 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres. Estes valores representam um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres, figurando na nona e décima posições entre os tipos de câncer mais frequentes entre homens e mulheres, respectivamente (Figura 1). (23)

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
			Homens	Mulheres			
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Côlon e Reto	18.980	9,4%
Côlon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

¹Valores arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma¹. INCA, 2017.

Considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 a 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes (24), a LMA pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais.

3.3. Apresentação clínica

As manifestações clínicas da LMA são, geralmente, diversas e não específicas. Relacionam-se diretamente com o acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, resultando em citopenias

(baixa contagem das células sanguíneas normais). Os pacientes frequentemente apresentam sintomas como fadiga, hemorragia, dor óssea podendo também manifestar febre e infecções recorrentes, diretamente relacionadas a diminuição de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. (4,7,10,25)

O acúmulo de células leucêmicas não só ocorre no sangue e na medula óssea, mas também podem estar presentes em diversos tecidos como o hepático, esplênico, cutâneo, linfático, ósseo, gengival e no sistema nervoso central (SNC), podendo resultar em diversos outros sintomas decorrentes destas infiltrações. Também pode haver disfunções metabólicas como hiperuricemia e hipocalcemia, sendo estes mais raros. (4,7,10,17,18,25,26)

3.4. Classificação e estadiamento

A primeira classificação da LMA foi desenvolvida pelo grupo Franco-Americano-Britânico (FAB), e baseia-se em características morfológicas dos blastos, diferenciando os subtipos de M0 a M7. Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou sua classificação, que é baseada nas anormalidades citogenéticas e moleculares. O Quadro 1 mostra estes subtipos e a classificação correspondente do grupo FAB. (1)

Quadro 1. Classificação da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1)

LMA com anormalidades genéticas recorrentes	<ul style="list-style-type: none"> • LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO • LMA com inv(16)(p13;q22); ou t(16;16)(p13;q22);CBFBeta/MYH11 • Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12);PML/RARAlfa - LMA com anomalia 11q23; rearranjos • MLL/XX
LMA com displasia de multilinhagens	<ul style="list-style-type: none"> • LMA sem síndrome MDS anterior • LMA após MDS
LMA e MDS associada a terapia	<ul style="list-style-type: none"> • LMA após terapia com alquilante • LMA após inibidor da topoisomerase • Outros tipos
LMA não classificáveis nos grupos acima	<ul style="list-style-type: none"> • LMA com mínima diferenciação (FAB M0) • LMA sem maturação (FAB M1)

	<ul style="list-style-type: none"> • LMA com maturação (FAB M2) • Leucemia Promielocítica aguda (FAB M3) e variante (FAB M3v) • Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4) • Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia (FAB M4Eo) • Leucemia Monoblástica Aguda (FAB M5a) • Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5b) • Leucemia Eritroide Aguda (FAB M6) • Leucemia Megacarioblástica Aguda (FAB M7) • Leucemia Basofílica Aguda (FAB M2 baso) • Panmielose aguda com mielofibrose
Sarcoma mieloide	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferações mieloides relacionadas com síndrome de Down • Neoplasia de células dendríticas blástica plasmocitoide
Leucemias agudas de linhagem ambígua	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia Aguda Indiferenciada • Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1 • Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(v;11q23); rearranjo MLL • Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, B/mieloide, NOS • Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, T/mieloide, NOS • Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, NOS – tipos raros • Outras leucemias de linhagem ambígua

LMA: leucemia mielóide aguda; MDS: síndrome mielodisplásica; NOS: *Not otherwise specified* (Não especificado).

3.5. Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico da LMA é realizado com base em avaliações de amostras de sangue periférico e da medula óssea. Para isto, são realizados exames de morfologia, citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e genética molecular, segundo as recomendações do grupo European LeukemiaNet. (11)

A Figura 2 apresenta uma das diretrizes para os procedimentos de diagnóstico clínico da LMA pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em oncologia do Sistema Único de Saúde (SUS).(1)

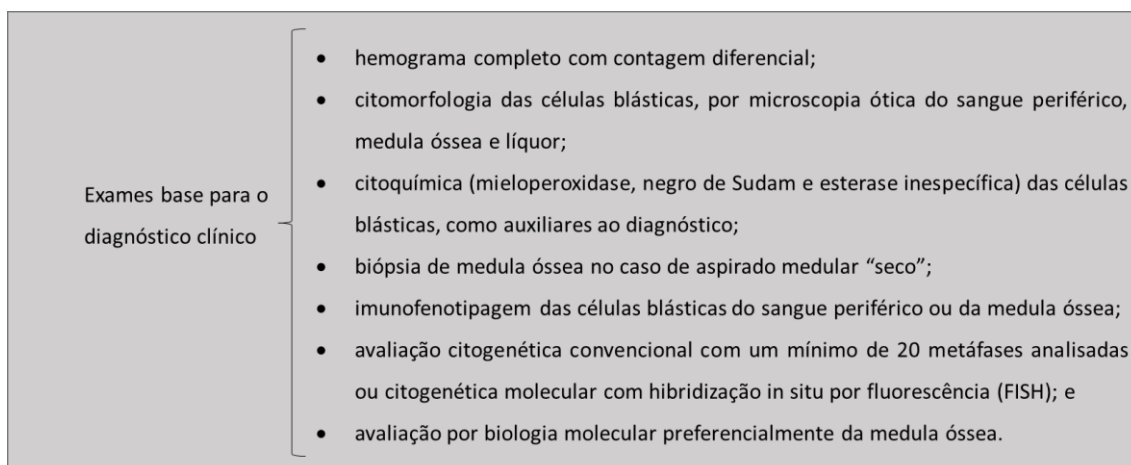


Figura 2. Exames para o diagnóstico clínico da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1)

O diagnóstico de LMA é confirmado quando há 20% ou mais de blastos (células imaturas) no sangue periférico ou na medula óssea. Nos casos em que esta percentagem for menor que 20%, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando houver a determinação por exame de citogenética das alterações clássicas (8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12) (1,11,27) e/ou alterações moleculares através do método de FISH ou PCR (reação da cadeia da polimerase). A invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do paciente são determinados por: anamnese e exame físico; exames de coagulação; avaliação da bioquímica sérica; avaliação da medula óssea por punção lombar, se clinicamente indicada; testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV; e avaliação cardíaca por eletrocardiograma e ecocardiograma. (1)

São preditores da mortalidade relacionada ao diagnóstico da LMA os aspectos clínicos do paciente, assim como as características relacionadas a leucemia, como a morfologia celular, os marcadores de superfície, a citogenética e os marcadores moleculares. Sendo os principais aspectos clínicos a idade do doente, capacidade funcional (*performance status*), história prévia de doença medular e exposição a agentes quimioterápicos. Idade elevada e contagem de glóbulos brancos maior do que 100.000/mm³ no momento do diagnóstico são considerados fatores que indicam prognóstico desfavorável. (1,5-8,10,13,14)

A importância da avaliação completa do paciente está relacionada com as melhores chances de uma terapia mais efetiva e melhores desfechos como pode ser observado no estudo realizado por Kantarjian, *et al.*, 2006 no departamento de Leucemia da Universidade do Texas no M. D. Anderson Cancer Center, analisou a chance de atingir a remissão completa, a proporção de óbito e de sobrevida em 1 ano de 798 pacientes ≥ 65 anos de idade, nas 8 primeiras semanas do tratamento com quimioterapia intensa. Este estudo analisou apenas os pacientes que utilizaram a quimioterapia de alta intensidade, por considerar a melhor e mais efetiva terapia para atingir a remissão completa, apesar da contra-indicação da terapia intensiva para pacientes idosos. A ocorrência de óbitos dentro das primeiras 8 semanas foi considerada como mortalidade relacionada ao tratamento (combinação dos efeitos tóxicos da terapia instituída, ausência de resposta clínica e presença das citopenias), fatores estes frequentemente responsáveis pelas altas taxas de mortalidade no idoso/inelegível. (5)

Os resultados do estudo foram: 45% dos pacientes idosos com LMA entraram em remissão completa, 29% morreram nas primeiras 8 semanas, a mediana de sobrevida foi de 5,4 meses e a sobrevida no primeiro e segundo ano pós tratamento foi de 30% e 16%, respectivamente. A conclusão do estudo reforça que, quanto mais fatores adversos o paciente tem no momento da quimioterapia intensa, menores são as chances do paciente ter a remissão completa, maiores são as chances de óbito no início da terapia e menores as taxas de sobrevida global. (5)

Fatores que influenciaram a resposta ao tratamento: pior *performance status*, idade avançada, doença mais grave do ponto de vista biológico (cariótipo complexo), presença de comorbidade renal (creatinina $\geq 1,3$ mg/dl), tratamento realizado em unidade sem ambiente estéril (filtro EPA), e presença de antecedentes de doença hematológica (LMA secundária). Neste grupo considerado de risco desfavorável/frágil (fatores adversos ≥ 3), observaram-se taxas de remissão completa menor que 20%, taxa de mortalidade nas primeiras 8 semanas acima de 50%, e taxa de sobrevida em um ano menor que 10%. Neste perfil de pacientes existe iminente e real necessidade de novas terapias alternativas, mais efetivas e menos tóxicas. (5)

Tabela 1. Fatores associados com remissão completa, mortalidade em 8 semanas e sobrevida em 1 ano. Adaptado de Kantarjian, 2006. (5)

Parâmetro Analisado	N	Resposta completa (%)	p-valor	Mortalidade (%)	p-valor	Sobrevida em 1 ano (%)	p-valor
Idade							
65-69 anos	372	49	0,04	27	0,001	31	0,001
70-74 anos	347	47		32		29	
75-79 anos	197	39		39		21	
≥ 80 anos	82	37		54		16	
LMA	798	45	0,50	35	0,03	27	0,10
Performance Status ECOG							
0-1	633	51	0,001	23	0,001	35	0,001
2	246	42		40		25	
3-4	119	24		72		7	
Cariótipo Complexo	283	30	0,001	48	0,001	11	0,001
Creatinina ≥1,3g/dl	227	31	0,001	51	0,001	17	0,001
Ambiente estéril							
Sim	710	52	0,001	24	0,001	35	0,001
Não	288	30		55		15	

O sistema europeu de prognóstico *European LeukemiaNet* (ELN) publicou sua classificação de risco em 2017 (Tabela 2). (28) Este sistema prognóstico leva em consideração as alterações

cromossômicas (cariótipo/citogenética) e moleculares de caráter favorável, intermediário ou desfavorável na evolução da LMA. (28)

Em estudo que avaliou o prognóstico de pacientes com LMA utilizando o ELN-2017, a sobrevida global (SG) em cinco anos foi de 59,1% (IC 95%: 47,7–68,8%), 32,6% (IC 95%: 14,9–51,7%) e 22,6% (IC95%: 11,6–35,8%) para os grupos favorável, intermediário e desfavorável, respectivamente. (29)

Tabela 2. Sistema europeu de prognóstico LeukemiaNet. Döhner, 2017. (28)

Categorias de risco	Anormalidade genética
Favorável	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> ^{baixo1} <i>CEBPA</i> bialélico mutado
Intermediário	<i>NPM1</i> mutado e <i>FLT3-ITD</i> ^{alto1} <i>Wild-type NPM1</i> sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> ^{baixo1} (sem risco adverso de lesões genéticas) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ² Anormalidades citogenéticas outras que não favorável ou adversa
Desfavorável	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranjado t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariótipo complexo ³ , cariótipo monossomal ⁴ <i>Wild-type NPM1</i> e <i>FLT3-ITD</i> ^{alto1} <i>RUNX1</i> mutado ⁵ <i>ASXL1</i> mutado ⁵ <i>TP53</i> mutado ⁶

¹ Baixo, baixa razão alélica (<0,5); alto, alta razão alélica (≥0,5).

² Presença de t(9;11)(p21.3;q23.3) tem precedência sobre mutações genéticas raras e simultâneas de risco adverso.

³ Três ou mais anormalidades cromossômicas não-relacionadas na ausência de uma das seguintes translocações ou inversões: t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); LMA com *BCR-ABL1*.

⁴ Definido pela presença de uma monossomia única (exceto perda de X ou Y) em associação com pelo menos uma monossomia adicional ou anormalidade cromossômica estrutural (exceto fator de ligação ao núcleo).

⁵ Estes marcadores não devem ser utilizados como marcadores de prognóstico desfavorável se co-ocorrerem com subtipos de LMA de risco favorável.

⁶ Mutações *TP53* estão significativamente associadas a LMA com cariótipos monossomal e complexo.

3.6. Impacto da doença

Apesar de rara, a LMA é uma doença muito grave e impacta fortemente nas estatísticas de sobrevivência de câncer. (9,17) Após o diagnóstico, a LMA apresenta prognóstico extremamente ruim e dependente de fatores clínicos como idade, presença de comorbidades graves, elegibilidade ao tratamento quimioterápico e de fatores próprios da doença (perfil de agressividade e complexidade genômica). A decisão terapêutica em idosos com diagnóstico de LMA depende da capacidade do paciente de tolerar ou não a quimioterapia de indução padrão. (9) Em caso de inelegibilidade a este tratamento, alternativas terapêuticas mais seguras são necessárias ao controle da doença com menor toxicidade e mortalidade relacionada ao tratamento. (5-10,14-16)

Pacientes idosos ≥ 60 anos tem desfechos ainda piores que os mais jovens, pois frequentemente respondem menos ao tratamento de indução da quimioterapia devido à alta frequência de alterações genômicas desfavoráveis associadas a resistência ao tratamento e a recaídas frequentes. (5-10,15,16) Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e *performance status* diminuída, estes pacientes classificados como não elegíveis tem alta taxa de mortalidade relacionado ao tratamento quimioterápico, conforme tabela abaixo. (5-10,13-16)

Tabela 3. Desfechos em LMA por idade. Appelbaum, 2006. (6)

Idade	Pacientes (N)	Remissão completa (%)	MRT (%)	Doença resistente (%)
<56 anos	368	64	9	27
56-65 anos	246	46	17	27
66-75 anos	274	39	24	27
>75 anos	80	33	31	36

MRT: mortalidade relacionada ao tratamento.

Em geral, a LMA é fatal para a maioria dos pacientes (80%), e grupos cooperativos internacionais de estudos mostram que pacientes abaixo de 60 anos tem em torno de 30-40% de chance de estarem vivos em 5 anos a depender das alterações genéticas, enquanto que nos pacientes com idade superior a 60 anos, as chances são muito reduzidas e chegam aos 5%-10% de sobrevida em 5 anos. (9)

Se compararmos a taxa de mortalidade de LMA com o do câncer de mama, é possível observar que apesar da baixa incidência, estima-se que o número de mortes a cada ano represente mais da metade no número de novos casos, conforme ilustrado na tabela abaixo. (30)

Tabela 4. Comparação da incidência e número de mortes por câncer de mama e LMA. SEER, 2019. (30)

	Novos Casos	Mortes estimadas	
Câncer de mama	266.120	40.920	15%
LMA	19.520	10.670	55%

Adicionalmente, a qualidade de vida também é afetada pela LMA. Em revisão sistemática conduzida por Korol *et al.*, 2017 (31) os domínios mais afetados da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram fadiga, dor, dispneia, insônia, perda de apetite e anemia. Fadiga e perda de apetite foram os domínios mais deletérios para a QVRS em pacientes com LMA ativa. Já dentre pacientes que sobreviveram à LMA, os piores domínios foram fadiga e insônia. Este estudo demonstrou importante impacto da LMA na qualidade de vida, com deterioração rápida no momento do diagnóstico e início do tratamento. (31)

3.7. Abordagem terapêutica

Tratamentos de baixa intensidade com hipometilantes (azacitidina e decitabina) ou com baixa dose de citarabina são as únicas possibilidades para os pacientes com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva, embora os resultados de sobrevida mediana sejam inferiores a 9 meses. (7,10,15,16)

3.7.1. Diretrizes de tratamento

Apresentamos a seguir as principais recomendações de tratamento utilizadas no Brasil e no mundo.

Guideline de tratamento de LMA da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH): projeto *guidelines* da Associação Médica Brasileira - 2015 (32)

O *guideline* da ABHH apresenta as recomendações abaixo em terapia de indução e consolidação, sendo as mesmas, no entanto, controversas para o tratamento de pacientes idosos.

Terapia de indução (1 ou 2 ciclos):

- Antraciclinas com taxa de resposta e toxicidades semelhantes
 - Idarubicina
 - Daunorubicina
- Citarabina

Terapia de consolidação:

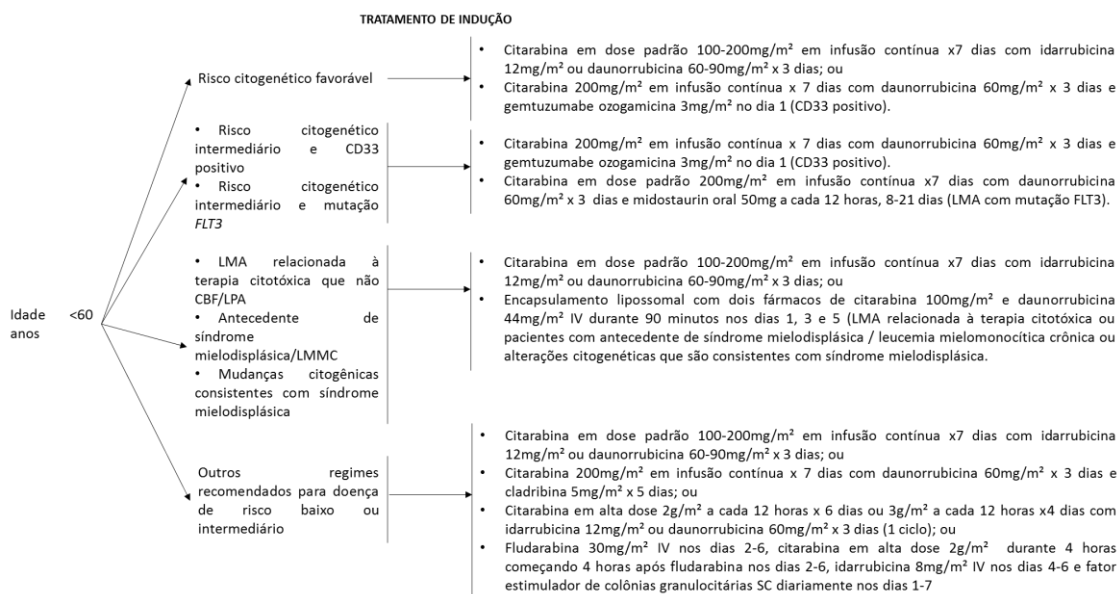
- Citarabina com ou sem antraciclina
- Transplante halogênico de medula óssea
- Transplante autólogo de medula óssea (apenas para pacientes sem doador)

Agências internacionais:

National Comprehensive Cancer Network:

O *Guideline* do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para Leucemia Mieloide Aguda divide o tratamento de indução de acordo com a idade do paciente. Pacientes com idade igual ou maior a 60 anos são classificados de acordo com sua elegibilidade à terapia de indução da remissão intensiva e status de risco. As Figura 3 e Figura 4 apresentam os esquemas de

tratamento recomendados para cada categoria já contemplando venetoclax, cujos regimes de tratamento foram elencados como preferenciais na última versão (1.2020), publicada em agosto de 2019. (33) O venetoclax é recomendado para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, candidatos à terapia de indução de remissão intensiva e risco citogenético desfavorável (exclusivo para LMA com mudanças relacionadas à mielodisplasia), ou para pacientes que não são candidatos a terapia de indução de remissão intensiva. (33)

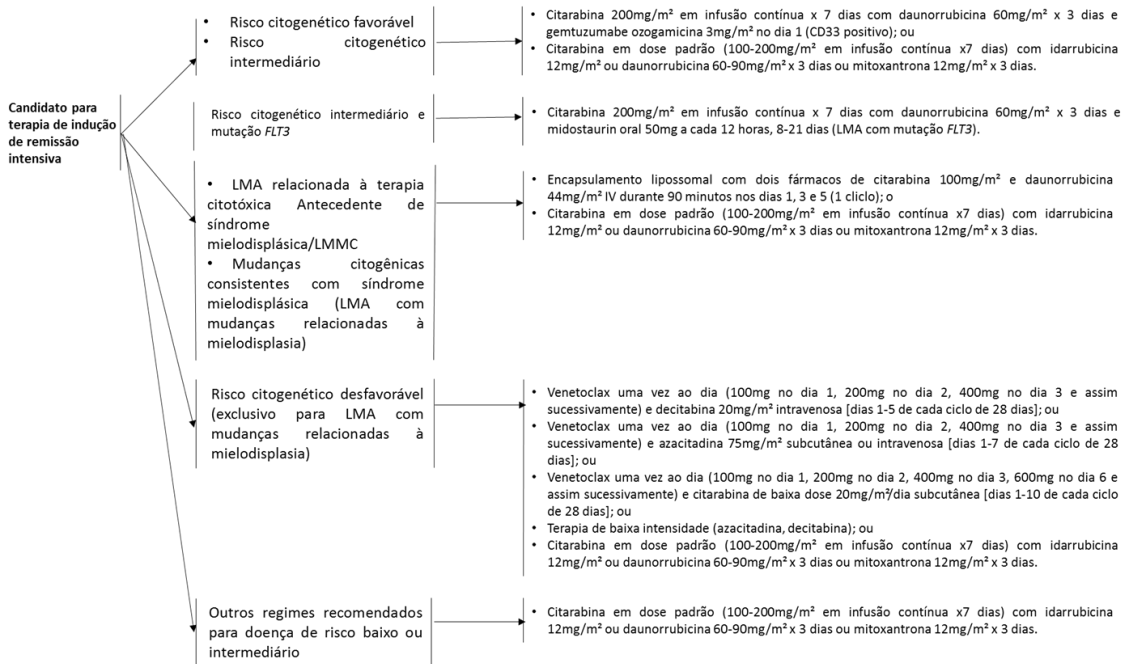


CBF: *core binding factor*; LPA: leucemia promielocítica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; LMA: leucemia mioelode aguda.

Figura 3. Tratamento de indução para pacientes com idade menor que 60 anos. NCCN, 2020. (33)

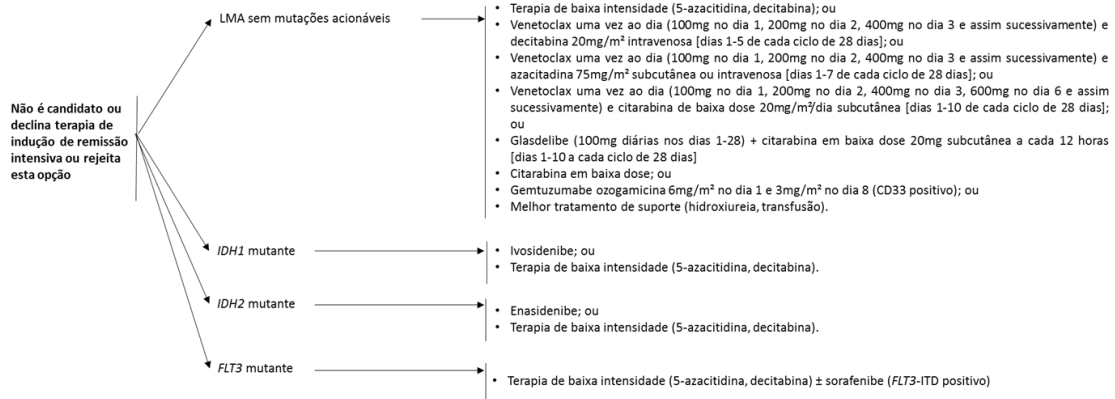
IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; LMA: leucemia mieloide aguda.

Figura 4. Tratamento de indução para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. NCCN, 2020. (33)

European LeukemiaNet:

A *European LeukemiaNet* (28) recomenda que, sempre que possível, o tratamento da LMA deve ser fornecido em centros de tratamento experientes que possam oferecer infraestrutura multidisciplinar. A intenção do tratamento deve ser a cura sempre que possível, e a quimioterapia para pacientes elegíveis ao tratamento intensivo de LMA está dividida em três fases: indução, consolidação e manutenção (raramente).

Para pacientes elegíveis a quimioterapia intensa, o tratamento de infusão recomendado é: 3 dias de antraciclina: daunorubicina ou mitoxantrone e 7 dias de citarabina em alta dose. Para pacientes em consolidação, 2-4 ciclos de IDAC (risco favorável citogenético) e transplante halogenico (risco intermediários) são recomendados. Pacientes que apresentam fatores de risco considerados importantes para recidiva, são candidatos ao TCTH alogênico devem ser identificados precocemente no diagnóstico ou durante a terapia de indução.

Para os pacientes que são inelegíveis a quimioterapia intensiva (pacientes idosos e/ou sem performance status adequada e/ou com comorbidades graves impeditivas para o tratamento de alta dose de quimioterapia), é recomendado o tratamento com azacitidina, decitabina e baixa dose de citarabina. (28)O *guideline* ELN foi publicado em 2017 e, portanto, ainda não considera o venetoclax e demais tecnologias atuais para o tratamento farmacológico da LMA. Adicionalmente, o venetoclax será submetido para o EMA em 2020.

3.7.2. Padrão atual de tratamento no SUS

Ministério da Saúde:

O Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do SUS de 2014 (1), apresenta no capítulo de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) o tratamento da LMA da seguinte forma: quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir remissão completa (RC) da doença e conseqüente restauração das células sanguíneas normais. Esta fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM). Depois, dois a quatro cursos de “consolidação” com ou sem tratamento prolongado de “manutenção”. Este documento destaca que a terapia de manutenção não é adequada para o

tratamento de rotina de pacientes com LMA, exceto naqueles com leucemia promielocítica aguda. (1)

A terapia de indução padrão recomendada é o protocolo “7 + 3” (tratamento de 3 dias de duração com antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona e 7 dias de citosina arabinosídeo). Já para terapia de consolidação são recomendados ciclos repetitivos (pelo menos 3) de citosina arabinosídeo em altas doses. O TCTH (transplante de células tronco hematopoéticas) é recomendado, apesar da elevada morbidade, pois parece ser até o momento o tratamento mais adequado para aqueles pacientes com prognóstico intermediário ou desfavorável. (1)

Adicionalmente são recomendados tratamentos de suporte com antibioticoterapia, fatores de crescimento e hemoterapia. (1)

Atualmente, para o tratamento de pacientes ineligíveis a quimioterapia intensa, apenas a baixa dose de citarabina indicada na DDT.

3.7.3. Limitações com o tratamento atual

Conforme apresentamos anteriormente, vários fatores determinam a escolha terapêutica na LMA. A avaliação citogenética, que tem valor prognóstico reconhecido, pode estar associada a alterações moleculares adicionais que definem também o prognóstico. Mecanismos conhecidos como epigenéticos são importantes para a regulação dos processos que envolvem o crescimento e diferenciação celular e, portanto, são alvos terapêuticos relevantes. A metilação do DNA é um exemplo de alvo terapêutico que, no paciente não elegível a quimioterapia padrão, é hoje a base do tratamento. (8,10) Dentre os pacientes elegíveis a quimioterapia intensiva, os resultados na população mais idosa são piores do que o que se observa em pacientes sem comorbidades e mais aptos a tolerar os efeitos adversos do tratamento. Dentre eles, apenas 40% a 65% vão atingir remissão completa com a quimioterapia intensiva, porém, 85% irão recidivar e morrer em 2 a 3 anos. Os gráficos abaixo mostram os resultados clínicos por faixa etária evidenciando o pior prognóstico da população mais idosa (Figura 5). (11,25-27)

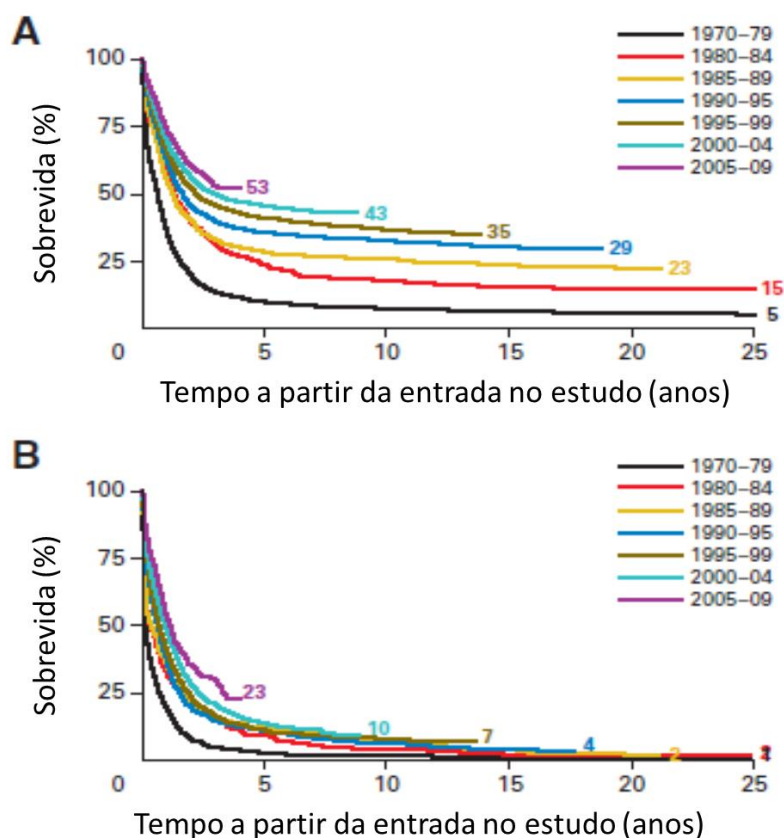


Figura 5. Variação da sobrevida global ao longo do tempo para (A) pacientes com idade de 15-59 anos e (B) pacientes com idade ≥ 60 anos. (2)

Os resultados encontrados em outro estudo demonstram que em torno de 45% dos pacientes idosos com LMA elegíveis a quimioterapia intensiva alcançaram a remissão completa, 29% morreram nas primeiras 8 semanas de tratamento, a mediana de sobrevida foi de 5,4 meses apenas e 30% a 16% dos pacientes idosos com LMA estavam vivos respectivamente em 1 ou 2 anos de seguimento no pós tratamento. A conclusão do estudo reforça que quanto mais fatores adversos o paciente idoso elegível a quimioterapia intensiva tem, menores são as chances do paciente ter a remissão completa desejada, maiores são as chances de óbito já no começo da terapia e menores são as possibilidades de ter uma sobrevida longa. (5)

3.8. Perfil de pacientes de LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva

A maior parte dos pacientes com LMA inelegíveis ao tratamento quimioterápico intensivo possui mais de 60 anos. Os hematologistas são resistentes em submeter os pacientes a esta modalidade de tratamento devido a maior chance de toxicidade e mortes relacionadas a terapia de indução. (1,7-10,14) Idade avançada é um fator independente de pior prognóstico com quimioterapia intensa, pois estes pacientes possuem menor sensibilidade aos efeitos do tratamento quimioterápico.(34) Além disso, variações citogenéticas de caráter desfavoráveis são mais comuns nos idosos acima de 65 anos, complicando mais ainda os resultados do tratamento. (1,7-10,14)

Atingir a remissão completa é um requisito essencial para uma maior SG e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA. Em geral, obter a remissão completa após a quimioterapia de indução em pacientes acima de 60 anos é mais difícil, devido ao perfil biológico mais agressivo da doença (citogenética e alterações moleculares desfavoráveis). Adicionalmente, estes pacientes ainda apresentam uma maior frequência de refratariedade primária aos tratamentos disponíveis. Nestes, a remissão completa geralmente é de curta duração e há alta taxa de recidiva precoce. A probabilidade é de 5 a 10% de chance de um idoso estar vivo em 5 anos. (9, 11,25,27)

Na prática clínica, a maioria dos pacientes mais idosos com LMA são inelegíveis e respondem mal a quimioterapia intensa. Isto ocorre pois há baixa tolerância a toxicidade das drogas utilizadas no tratamento e também como resultado da alta frequência das alterações genéticas de mau prognóstico nesta população. (5,13,14,35,36)

Normalmente, os pacientes inelegíveis à quimioterapia de alta intensidade utilizam tratamentos menos tóxicos, como citarabina de baixa dose (ex: 20 mg/m² subcutâneo 2 vezes ao dia por 10 dias seguidos, administrados a cada 4 semanas). A possibilidade de atingir a remissão completa é em torno de apenas 8,4% e existe melhora da SG mediana (5 meses). (15) Esses resultados são ainda piores nos pacientes com perfil citogenético desfavorável. No entanto, diante da ausência de terapias mais eficazes, neste perfil de pacientes, a baixa dose de citarabina é uma estratégia possível. (2,8-10,14,20)

Outra possibilidade de tratamento seriam os agentes hipometilantes. Azacitidina e decitabina são terapias epigenéticas que tem um papel importante no controle (inibição) da metilação do DNA. Em estudo randomizado comparando azacitidina (75 mg/m² subcutâneo/dia por 7 dias seguidos administrados a cada 4 semanas continuamente) *versus* outros regimes de tratamento considerados convencionais (ex: quimioterapia padrão, baixa dose de citarabina e tratamento de suporte com hidroxureia) em pacientes com LMA com mais de 65 anos, a azacitidina melhorou significativamente a sobrevida global (SG mediana: 10,4 meses) e resposta completa (RC 27,8%). A eficácia do tratamento foi comprovada para todos os subgrupos de pacientes, incluindo pacientes com perfil citogenético adverso. (16)

Um estudo randomizado comparando a decitabina (20 mg/m² intravenosa/ ao dia, por 5 dias consecutivos administrados a cada 4 semanas) *versus* citarabina de baixa dose ou tratamento de suporte em população similar de idosos (≥65 anos) com LMA, a decitabina mostrou modesto benefício na SG (7,7 meses) e resposta completa de apenas 17,8%, inferiores quando comparadas aos resultados do estudo com azacitidina. (15)

Apesar de suas respostas limitadas e de curta duração, os hipometilantes (azacitidina e decitabina) e a citarabina de baixa dose são as únicas opções terapêuticas para os pacientes não elegíveis a quimioterapia intensa. (15,16,37,38)

Diante das poucas opções acima descritas, é possível dizer que há uma necessidade de tratamentos que levem a menores morbidade e mortalidade, associadas com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de remissão completa e controle prolongado da LMA. Somente novos tratamentos serão capazes de mudar a história natural da doença nestes pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, conferindo a estes maior sobrevida e qualidade de vida. (5,6,8-10,13,14,39)

Neste cenário, a ANVISA aprovou a nova indicação de LMA para o produto Venclexta® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante (decitabina ou azacitidina), ou com citarabina em baixa dose em caráter prioritário, uma vez que se enquadrava no item I da RDC 204/2017 (40): nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados a doenças negligenciadas, raras, emergentes, reemergentes, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou

quando apresentar uma melhora significativa de segurança ou eficácia. Na perspectiva do SUS, o venetoclax é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.

4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS PROPOSTAS

No Brasil, Venclexta® (venetoclax) está aprovado para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, em combinação com um agente hipometilante (decitabina ou azacitidina), ou com citarabina em baixa dose.(41) Levando em consideração os aspectos abaixo, a tecnologia proposta para incorporação é

Venclexta® em combinação com azacitidina:

- Venclexta® em combinação com azacitidina demonstra a melhor taxa de resposta (RC/RCi -76%) e mediana de sobrevida global não atingida;
- Azacitidina é o hipometilante de preferência da ABHH (Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular) por apresentar melhor perfil de toxicidade comparada a decitabina e administração subcutânea;
- O estudo M15-656 ou Viale-A é um ECR, duplo-cego, de fase 3, que analisa pacientes com LMA virgens de tratamento, não elegíveis a indução padrão. Estes pacientes são submetidos a duas diferentes terapias: combinação de venetoclax e azacitidina ou placebo e azacitidina. Os resultados deste estudo serão publicados em 2020. (34)

4.1. Venetoclax em combinação com azacitidina

O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro antagonista do BCL-2 de uso oral, molécula essencial no restabelecimento da apoptose. Em pacientes com neoplasias hematológicas, incluindo a Leucemia Mieloide Aguda, ocorre uma superexpressão de BCL-2, o que favorece o bloqueio da apoptose e consequente surgimento, crescimento e manutenção do câncer. Esta superexpressão de BCL2 também tem sido implicada como um fator de resistência a quimioterapia, causando a redução da sobrevida livre de progressão e sobrevida global dos pacientes. (41,42) O Venclexta® (venetoclax) se liga a BCL-2 e libera as proteínas pró-apoptóticas que estavam presas a este sítio de ligação, para que as mesmas, agora livres alterem a permeabilidade na superfície mitocondrial, resultando na morte da célula cancerígena. (41-45)

Em 2018, Venclexta® (venetoclax) foi aprovado para o tratamento de LMA pelo *Food and Drug Administration* (FDA), que reconheceu esta nova terapia como importante opção no tratamento

de LMA. (43,46) No Brasil, a ANVISA aprovou o registro do Venclexta® (venetoclax) em combinação com um hipometilante (azacitidina ou decitabina) ou com citarabina em baixa dose para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva. (41)

Azacitidina é indicada para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB, leucemia mieloide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilineagem, de acordo com a classificação OMS e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). (47) Atualmente no Brasil a azacitidina é fabricada pela United Medical LTDA (medicamento referência, Vidaza®) assim como possui genérico.

4.1.1. Posologia e modo de administração

Venclexta® (venetoclax) deve ser administrado por via oral e o escalonamento de doses para o tratamento de LMA, é apresentado na Tabela 5. (41)

Tabela 5. Escalonamento de dose. (41)

Dia	Dose Diária de Venclexta® (venetoclax)
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg
A partir do dia 4	400 mg

A dose de azacitidina deve administrada por via intravenosa ou subcutânea, 75 mg/m² nos dias 1 a 7 de cada ciclo de 28 dias, começando no ciclo 1 no dia 1. (41)

O tratamento com Venclexta® (venetoclax), em combinação com azacitidina deve ser continuado até que a progressão da doença ou toxicidade inaceitável sejam observadas. (41)

4.1.2. Mecanismo de ação de Venclexta®

Venclexta® (venetoclax) é um inibidor oral da BCL-2 altamente potente e seletivo. Seu alvo específico é o domínio BH3 da BCL-2. (41,42) A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças hematológicas malignas e tumores sólidos e é apontada como um fator de resistência para alguns agentes terapêuticos. Venclexta® (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2, deslocando a proteína pró-apoptótica, para iniciarem a permeabilização da membrana mitocondrial externa, liberação do citocromo C, com consequente ativação das caspases, resultando na morte da célula neoplásica. Em estudos clínicos, venetoclax demonstrou eficácia promissora em monoterapia e em associação com outros medicamentos sem uma grande variedade de doenças malignas hematológicas (Figura 6). (35,36,41-45,48,49)

Restauração da apoptose pela inibição da Bcl-2

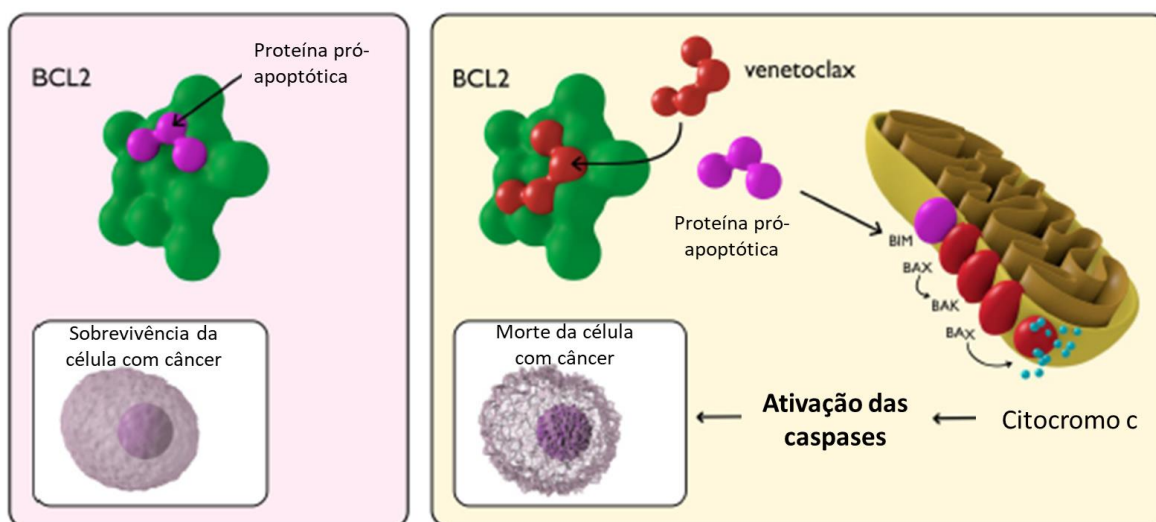


Figura 6. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018). (42)

4.1.3. Mecanismo de ação de Azacitidina

Acredita-se que a azacitidina exerça seus efeitos antineoplásicos por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. A concentração de azacitidina requerida para inibição máxima da metilação do DNA *in-vitro* não

causa supressão de porte na síntese de DNA. A hipometilação pode restaurar a função normal a genes que sejam críticos para diferenciação e proliferação. Os efeitos citotóxicos da azacitidina causam a morte de células que se dividem rapidamente, incluindo células cancerosas que não respondam aos mecanismos de controle de crescimento normal. As células não proliferativas são relativamente insensíveis a azacitidina. (47)

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1. Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Venclax[®] (venetoclax) em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva
I - Intervenção	Venetoclax em combinação com azacitidina
C – Comparação	Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca
O – Desfechos	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo incremental e razão de custo por resposta completa.
Tipos de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de venetoclax em combinação com azacitidina é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de LMA recém-diagnosticados e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva?

5.1.1. Intervenção

Venetoclax em combinação com azacitidina para o tratamento de LMA em pacientes recém-diagnosticados inelegíveis à quimioterapia intensiva.

5.1.2. População

Pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva.

5.1.3. Comparação

Não foram considerados comparadores na estratégia de busca.

5.2. Estratégia de busca

5.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de LMA recém-diagnosticado e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 8).

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Acute	("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclextra")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Nonlymphoblastic Leukemias" OR
 "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic"
 OR "Leukemias, Acute
 Nonlymphoblastic" OR
 "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute"
 OR "Nonlymphocytic Leukemia,
 Acute" OR "Acute Nonlymphocytic
 Leukemia" OR "Acute Nonlymphocytic
 Leukemias" OR "Leukemia, Acute
 Nonlymphocytic" OR "Leukemias,
 Acute Nonlymphocytic" OR
 "Nonlymphocytic Leukemias, Acute"
 OR "Acute Myelogenous Leukemia"
 OR "Acute Myelogenous Leukemias"
 OR "Leukemias, Acute Myelogenous"
 OR "Myelogenous Leukemias, Acute"
 OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1"
 OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1"
 OR "Acute Myeloid Leukemia without
 Maturation" OR "Leukemia, Myeloid,
 Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia,
 Acute, M2" OR "Acute Myeloid
 Leukemia with Maturation")

LILACS	("Leukemia, Myeloid, Acute " OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda")	("venetoclax" OR "venclexta")	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR
---------------	---	-------------------------------	---	--

"Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings"
OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AbbVie.

mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Acute Myeloid Leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-	
BIBLIOTECA COCHRANE	(Acute Myeloid Leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Nonlymphocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemia" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphocytic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphocytic" OR "Nonlymphocytic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")) AND (("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "4-(4-(2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-(2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-(3-nitro-4-(tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR "research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 64 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Nonlymphocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemia" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphocytic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphocytic" OR "Nonlymphocytic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR

"Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")) AND (("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-(3-nitro-4-((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 0 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

("Leukemia, Myeloid, Acute " OR "Leucemia Mieloide Aguda") AND ("venetoclax" OR "venclexta"))

Resultado: 0 títulos.

- **BUSCA ECONÔMICA**

("Leukemia, Myeloid, Acute " OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda") AND ("venetoclax" OR "venclexta") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Custo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmaco-economics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR

preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

(Acute Myeloid Leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE LIBRARY

- **BUSCA AVANÇADA**

(Acute Myeloid Leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

Resultados: 0 títulos (revisão completa) e 22 títulos (ensaio).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com LMA recém-diagnosticados e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, em uso de venetoclax em combinação com azacitidina;
- Comparação direta ou indireta à citarabina, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos

casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

5.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (50), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 7.

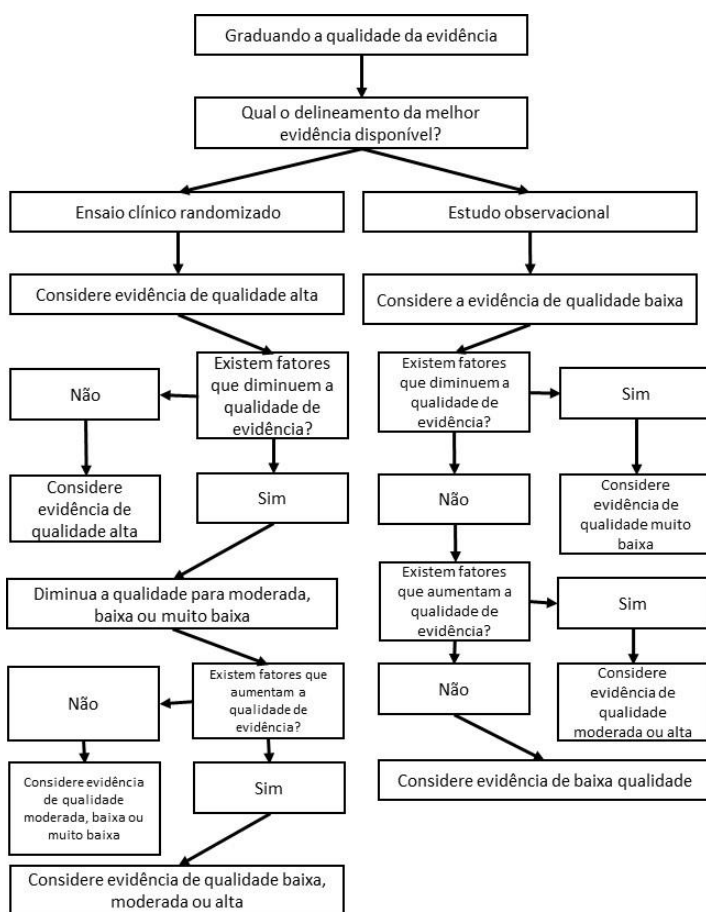


Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (50)

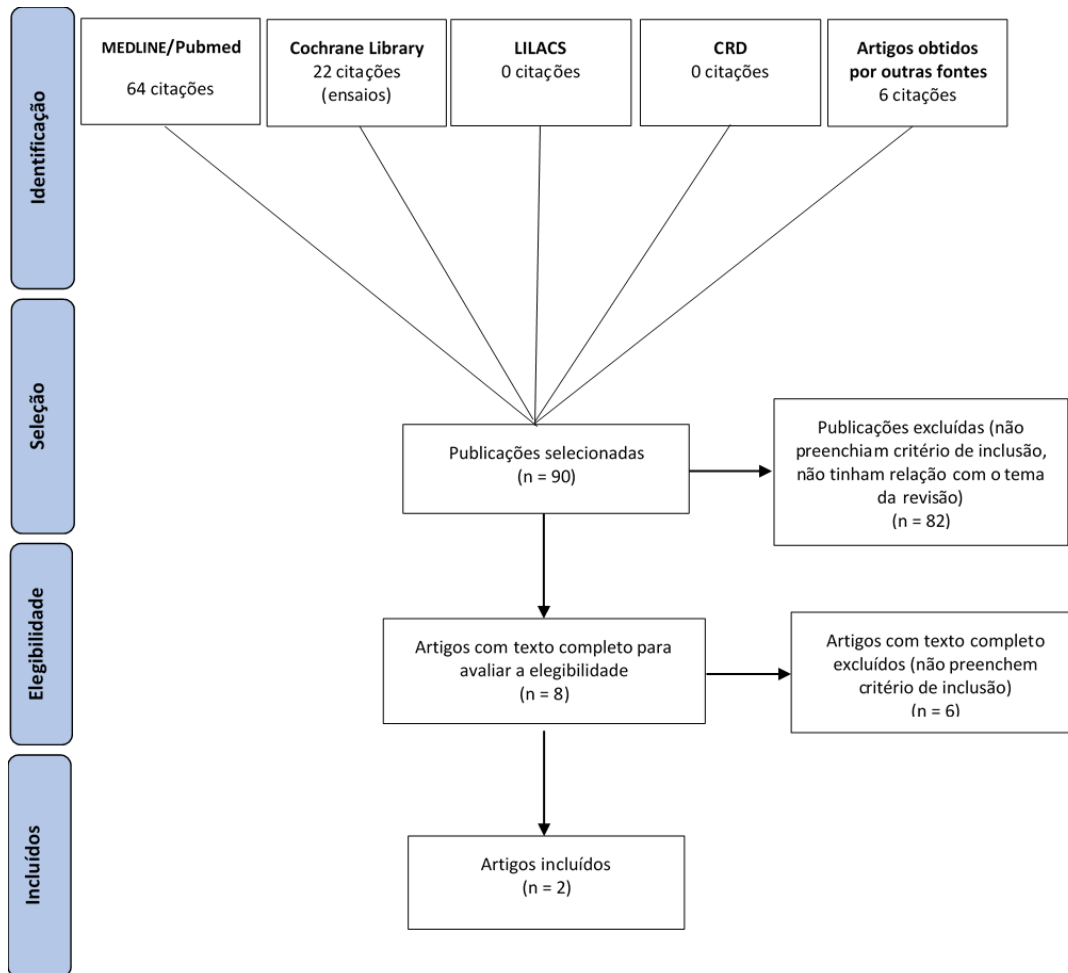
5.5 Resultados da busca realizada

5.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 90 títulos (incluindo duplicatas) de estudos clínicos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito estudos para leitura na íntegra. Desses, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8; Tabela 9).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 14.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
DiNardo <i>et al.</i>	<i>Lancet Oncology</i>	2018	(51)
DiNardo <i>et al.</i>	<i>Blood</i>	2019	(52)

5.5.2. Descrição dos estudos selecionados

DiNardo 2018 (51)

DiNardo *et al.*, 2018 (51) realizaram um EC de fase 1b, aberto, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do uso de venetoclax em combinação com decitabina ou azacitidina em pacientes idosos com LMA não tratados previamente e que eram inelegíveis a quimioterapia intensiva. A data de corte do estudo foi em 15 de junho de 2016.

Foram considerados elegíveis pacientes com LMA histologicamente confirmada pelos critérios da OMS, com idade ≥ 65 anos, com expectativa de vida projetada de pelo menos 12 semanas, não elegíveis para quimioterapia de indução padrão, que não receberam nenhum tratamento prévio para LMA ou agente hipometilante para qualquer indicação. Além disso, os pacientes deveriam ter escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0-2. Os pacientes foram considerados não elegíveis para terapia de indução intensiva de acordo com avaliação do investigador de idade, status de performance ECOG, comorbidades, consenso regionais ou práticas institucionais.

Os pacientes foram divididos em três grupos para análise de escalonamento de dose: grupo A (venetoclax+decitabina; N=23), grupo B (venetoclax+azacitidina; N=22) e grupo C (venetoclax+decitabina+posaconazol; N=12). O grupo C utilizou ainda posaconazol como profilaxia para infecções fúngicas as quais pacientes com LMA estão suscetíveis. A figura abaixo, resume o escalonamento da dose neste estudo.

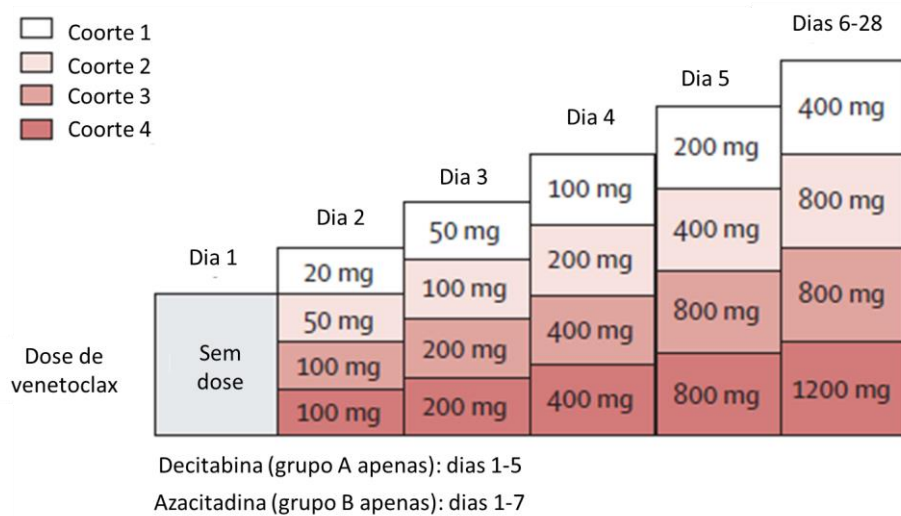


Figura 9. Escalonamento da dose. DiNardo, 2018. (51)

O desfecho primário do estudo foi a avaliação da segurança e os desfechos secundários consideraram: resposta total, duração da resposta e SG.

Ao todo, foram incluídos 57 pacientes, que tiveram duração mediana de seguimento de 12,4 meses (IQR: 8,3-15,8).

No total, 43 pacientes (75%; IC95%: 62,2-85,9) alcançaram resposta total ou estado morfológicamente livre de leucemia. A remissão completa ou remissão completa com recuperação incompleta da medula foi observada em 35 pacientes em todas as dosagens (61%; IC95%: 47,6-74,0). A duração mediana da resposta para todos os pacientes responsivos ao tratamento no estudo foi de 8,4 meses (N=36; IC95%: 4,7-11,7). A SG mediana foi de 12,3 meses (IC95%: 9,3-não alcançado; Figura 10).

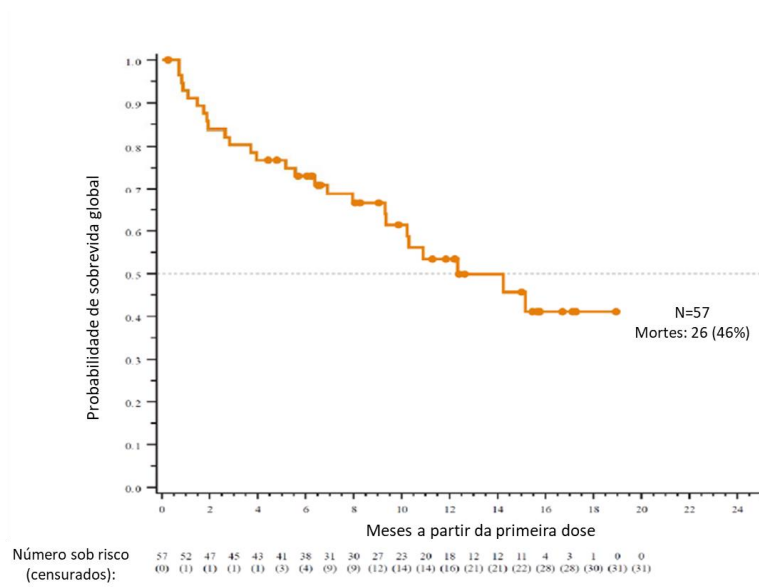


Figura 10. Estimativa Kaplan-Meier para sobrevivência global. DiNardo, 2018. (51)

Em relação aos desfechos de segurança, observou-se que venetoclax apresentou um perfil de segurança tolerável e manejável, não adicionando eventos novos ou maior frequência de toxicidade conhecida com a terapia padrão para esta população. Os eventos adversos de grau 3-4 mais frequentes foram trombocitopenia (47%), neutropenia febril (42%) e neutropenia (40%). Nenhum caso de síndrome de lise tumoral (SLT) clínico ou laboratorial foi reportado.

Vale mencionar que no início do estudo 34 pacientes (60%) apresentavam trombocitopenia grau 3-4 e, destes, 15 (44%) apresentaram trombocitopenia grau 3-4 relacionada ao tratamento durante o estudo, demonstrando uma melhora em 56% dos pacientes. Adicionalmente, 41 pacientes (72%) apresentavam neutropenia grau 3-4 no início do estudo e, destes, 11 (27%) apresentaram neutropenia grau 3-4 relacionada ao tratamento durante o estudo, demonstrando uma melhora em 73% dos pacientes.

Interrupções da dose de venetoclax por eventos adversos ocorreram em 51% dos pacientes (N=29). A duração mediana da interrupção de venetoclax foi de 0,5 meses. A frequência de descontinuação do tratamento foi de 75% (N=43). As principais razões para descontinuação foram: doença recidivada ou resistente (N=14), retirada de consentimento (N=13), e progressão

para transplante de células tronco (N=9). Seis pacientes (11%) descontinuaram o tratamento por eventos adversos não relacionados à progressão da doença.

A proporção de mortes em 30 dias foi de 7% (4 pacientes), sendo as causas sepse, bacteremia, infecção pulmonar e falência respiratória. A taxa de mortalidade em 60 dias foi de 16% (9 pacientes). Dos 26 pacientes que morreram até o momento do corte, 10 (38%) morreram por eventos adversos e 16 (62%) morreram durante o seguimento da sobrevida. Os eventos adversos que levaram à morte foram: progressão da LMA (4 casos), bacteremia (1 caso), falência respiratória (1 caso), volvo (1 caso), sepse (2 casos) e infecção pulmonar (1 caso).

Pacientes com leucemia mieloide aguda são suscetíveis a infecções fúngicas graves em função da própria biologia da doença (imunossupressão). A profilaxia com agentes antifúngicos como o posaconazol é amplamente utilizada, principalmente em pacientes com indicação para quimioterapia intensa, e mostra um benefício de sobrevida nesses pacientes. Como o venetoclax é um substrato do CYP3A e posaconazol é um inibidor forte do CYP3A, um braço do estudo foi concebido para avaliar o efeito do posaconazol na segurança e propriedades farmacocinéticas de venetoclax.

Caso o uso de antifúngicos da classe dos inibidores fortes da CYP3A, como o posaconazol, seja clinicamente indicado, o estudo concluiu que é preciso reduzir a dose de venetoclax em pelo menos 75%. No entanto, poucas infecções fúngicas foram documentadas no estudo, apesar da exclusão de azólicos antifúngicos nos braços principais do estudo, possivelmente porque muitos pacientes receberam uma alternativa profilaxia antifúngica que não foi inibidores do CYP3A.

Os autores concluíram que o venetoclax em combinação com agentes hipometilantes é bem tolerado, com baixa mortalidade precoce e atividade anti-leucêmica promissora considerando a população de pacientes frágeis e com baixa eficácia da terapia padrão disponível. Adicionalmente, os resultados suportaram o uso de posaconazol como profilaxia para infecções fúngicas.

DiNardo 2019 (52)

DiNardo *et al.*, 2019 (52) publicaram os resultados atualizados de eficácia e segurança a longo prazo do EC de fase 1b, aberto, multicêntrico cujos resultados preliminares foram divulgados por DiNardo *et al.*, 2018 (51).

Os desfechos de eficácia avaliados foram: taxa de resposta objetiva (resposta completa [RC] + resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea [RCi] + remissão parcial [RP]) e SG. O estado morfológico livre de leucemia foi definido como menos de 5% de blastos presentes em uma amostra de espículas de medula e com uma contagem de pelo menos 200 células com núcleo. A duração da resposta foi avaliada em pacientes que alcançaram RC ou RCi. A segurança também foi um desfecho avaliado.

Na data de corte, em 7 de julho de 2017, havia 145 pacientes sendo tratados com venetoclax nas doses de 400mg, 800mg e 1200mg. Destes, 72 foram tratados em associação com azacitadina e 73 em associação com decitabina.

Para os desfechos de eficácia, a duração mediana do estudo foi de 8,9 meses (intervalo: 0,2-31,7) e a duração mediana do seguimento foi de 15,1 meses (intervalo: 9,8-31,7) em toda população estudada. Na população em intenção de tratar (N=145), a RC, RCi e a resposta global foram alcançadas por 37%, 30% e 68% dos pacientes, respectivamente. Para a dosagem de 400mg (aprovada em bula) a RC/RCi ocorreu em 76% dos pacientes tratados com venetoclax + azacitadina e 71% com venetoclax + decitabina. A resposta global a leucemia (RC, RCi, RP e estado morfológico livre de leucemia) foi de 83%. O tempo mediano até primeira resposta foi de 1,2 meses (intervalo: 0,8-13,5), e o tempo mediano até RC foi de 2,1 meses (intervalo: 0,9-13,5). Outro resultado de eficácia de grande importância clínica para o paciente não elegível a quimioterapia intensa e com grande impacto na qualidade de vida é a capacidade do tratamento tornar o paciente independente de transfusão de hemoderivados. Dos pacientes que alcançaram RCi e estado morfológico livre de leucemia, 79,1% (N=34/43) e 33,3% (N=7/21) estavam independentes de transfusão de hemácias durante o tratamento, respectivamente. Para a independência de transfusão de plaquetas foi alcançada por 93,0% (N=40/43) dos pacientes com RCi e por 47,6% (N=10/21) dos pacientes com estado morfológico livre de leucemia.

A duração mediana da RC+RCi (N=97) foi de 11,3 meses (IC95%: 8,9-não alcançado), com 45% dos pacientes respondedores mantendo o benefício por mais de 12 meses. Pacientes com RC tiveram duração da resposta mediana de 12,5 meses (IC96%: 11,0-não alcançado), enquanto a duração da resposta mediana de pacientes com RCi foi de 6,8 meses (IC95%: 7,8-não alcançado).

Em um seguimento mediano de 15,1 meses, a mediana de SG foi de 17,5 (IC95%: 12,3-não alcançado; Figura 11) em todas as dosagens. A SG estimada em seis meses, um ano e dois anos foram de 80%, 59% e 46%, respectivamente. A mediana de SG para a dosagem de 400mg não foi alcançada com a combinação de venetoclax + azacitidina e 14,2 meses para a combinação de venetoclax + decitabina.

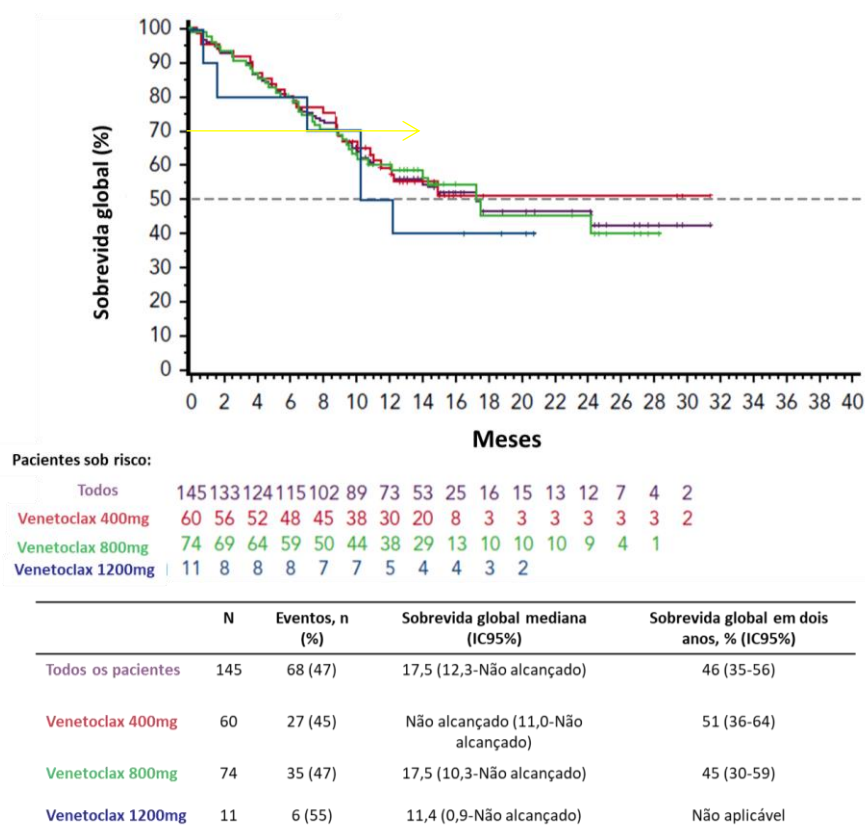


Figura 11. Estimativa de sobrevida global. DiNardo, 2019. (52)

A DRM foi avaliada em 86% (N=83/96) dos pacientes que alcançaram RC/RCi e em 71% (N=15/21) dos pacientes que alcançaram estado morfológico livre de leucemia. Do primeiro grupo, 29% apresentaram pelo menos uma avaliação de DMR $<10^{-3}$. Destaca-se que estes pacientes apresentaram duração mediana da resposta e SG não alcançada. A SG também não foi alcançada para os 55 pacientes com RC/RCi que atingiram DMR $>10^{-3}$, com duração mediana da resposta de 11,3 meses (Tabela 10).

Tabela 10. Doença residual mínima de acordo para pacientes com resposta completa/resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. DiNardo, 2019. (52)

RC/RCi, N=97	DRM $<10^{-3}$	DRM $\geq 10^{-3}$	Não-avaliável
N (%)	28 (29)	55 (57)	14 (14)
Duração da resposta total, em meses	Não alcançada	11,3	6,4
SG, em meses	Não alcançada	Não alcançada	10,6

SG: sobrevida global; DMR: doença residual mínima; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

Já dentre pacientes que alcançaram estado morfológico livre de leucemia, apenas um atingiu DRM $<10^{-3}$ em pelo menos uma avaliação.

A Tabela 11 descreve a eficácia do esquema de tratamento com venetoclax + agente hipometilante nos diferentes subgrupos de risco clínico e citogenéticos mostrando aumento de sobrevida em todas as subpopulações.

Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo. DiNardo, 2019. (52)

	Avaliado para resposta/SG N (%)	RC+RCi N (%)	Proporção pacientes com duração mediana da RC+RCi N	Duração mediana da RC+RCi, meses (IC95%)	Mediana de SG, meses (IC95%)
Todos os pacientes	145	97 (67)	97	11,3 (8,9-Não alcançada)	17,5 (12,3-Não alcançada)
Risco citogenético					
Intermediário	74 (51)	55 (74)	55	12,9 (11-Não alcançada)	Não alcançada (17,5-Não alcançada)
Baixo	71 (49)	42 (60)	42	6,7 (4,1- 9,4)	9,6 (7,2-12,4)
Idade					
≥75 anos	62 (43)	40 (65)	40	9,2 (6,4- 12,5)	11 (9,3- Não alcançada)
<75 anos	83 (57)	57 (69)	57	12 (9,2-Não alcançada)	17,7 (14,2-Não alcançada)
LMA					
<i>De novo</i>	109 (75)	73 (67)	73	9,4 (7,2- 11,7)	12,5 (10,3-24,4)
Secundária	36 (25)	24 (67)	24	Não alcançada (12,5- Não alcançada)	Não alcançada (14,6-Não alcançada)
Mutações ¹					
<i>FLT3</i> ²	18 (12)	13 (72)	13	11 (6,5-Não alcançada)	Não alcançada (8-Não alcançada)

<i>IDH 1/2</i> ³	35 (24)	25 (71)	25	Não alcançada (6,8-Não alcançada)	24,4 (12,3-Não alcançada)
<i>NPM1</i>	23 (16)	21 (91)	21	Não alcançada (6,8-Não alcançada)	Não alcançada (11-Não alcançada)
<i>TP53</i>	36 (25)	17 (47)	17	5,6 (1,2- 9,4)	7,2 (3,7- Não alcançada)

SG: sobrevida global; LMA: leucemia mieloide crônica; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea

¹Determinado em laboratório central em 141/145 pacientes. ²As mutações *FLT3-ITD* foram identificadas em 10 pacientes, as *FLT3-TKD* foram identificadas em 6 pacientes, um paciente possuía mutações *FLT3-ITD* e *FLT3-TKD*, um paciente possuía mutação TKD atípica no S451 e um paciente possuía amplificação do *FLT3*. ³As *IDH1R132* foram identificadas em 15 pacientes, *IDH2R140* em 13 pacientes, *IDH2R172* em 6 pacientes, 1 paciente possuía mutação *non-hotspot* no *IDH2K282*.

A Tabela 12 resume alguns desfechos de eficácia para os agentes hipometilantes azacitadina e decitabina.

Tabela 12. Desfechos de eficácia por agente hipometilante. DiNardo, 2019. (52)

Tratamento	N	RC/RCi – n (%)	Tempo mediano até a RC/RCi – meses ¹	SG mediana (IC95%)	% independência de transfusão de hemácias ²	% independência de transfusão de plaquetas ²
Venetoclax 400mg + azacitidina	29	22 (76%)	1,88	Não atingido (9,0-não atingido)	79,07%	93,02%
Venetoclax 400mg + decitabina	31	22 (71%)		14,20 meses (7,7-não atingido)	79,07%	

SG: sobrevida global; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. ¹ Valores para a coorte total, N=145. ² Dentre os pacientes de toda a coorte que alcançaram RCi.

Em relação aos desfechos de segurança, observou-se que venetoclax tem um perfil de segurança tolerável e manejável, não adicionando eventos novos ou maior frequência de toxicidade conhecida com a terapia padrão para esta população.

Os eventos adversos hematológicos e gastrointestinais foram os mais comuns. Os eventos adversos de graus 3 ou 4 mais comuns foram: neutropenia febril (43%), redução da contagem de leucócitos (31%), anemia, (25%), trombocitopenia (24%), neutropenia (17%), e pneumonia (13%).

Infecções de todos os graus foram reportadas em 75% dos pacientes (coorte total), sendo a pneumonia a mais comum (18%). As infecções de graus 3 e 4 ocorreram em 45% dos pacientes, e pneumonia (13%), sepse e bacteremia (10%), infecção pulmonar (6%), celulite, pneumonia fúngica e infecção do trato urinário (3% cada) ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes incluídos. As infecções de grau 5 (que resultam em óbito) foram reportadas por 7% dos pacientes e incluíram bacteremia, infecção pulmonar, pneumonia fúngica, choque séptico, pneumonia necrosante e sepse por *Pseudomonas* (um caso cada), e pneumonia e sepse (2 casos cada).

Os eventos adversos sérios que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados com venetoclax foram: neutropenia febril (32%), pneumonia (12%), bacteremia e sepse (10%), infecção pulmonar (5%), hipotensão, diarreia, fadiga, mudança do *status* mental (3% cada).

Ao todo, 70% dos pacientes N=101, (incluindo os pacientes dos braços com dosagem de venetoclax de 400mg, 800mg e 1200mg) descontinuaram o tratamento com venetoclax. A progressão da doença foi o principal motivo para descontinuação do tratamento (N=41). O tempo mediano de acompanhamento no estudo foi de 6,7 meses (intervalo interquartil: 0,1-14,6). O venetoclax também foi descontinuado por eventos adversos (5%) que incluíram candidíase hepática, infecção do trato respiratório, sepse, progressão de neoplasia maligna, acidente vascular encefálico embólico e falência respiratória (um caso de cada). Descontinuaram o tratamento para realização de transplante de células tronco um total de 21 pacientes. Adicionalmente, não foram reportadas diferenças entre as frequências de descontinuação nos grupos tratados com azacitadina e decitabina em associação com venetoclax.

A interrupção do tratamento por evento adverso ocorreu em 47% dos pacientes. Foi observada baixa frequência de óbitos dentro dos primeiros 30 e 60 dias após primeira dose do estudo (3% e 8% respectivamente). As principais causas foram: sepse, bacteremia, falência respiratória e disfunção múltipla.

Além dos desfechos de sobrevida global e resposta completa, a combinação de venetoclax e hipometilantes apresentou independência transfusional de células vermelhas de 79% e plaquetas de 93%, em pacientes dependentes de transfusão prévia.

Os autores concluíram que a combinação de venetoclax com decitabina ou azacitadina foi eficaz e bem tolerada, considerando a população de pacientes frágeis e com baixa eficácia da terapia padrão disponível para LMA.

5.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde (50), conforme detalhado na Tabela 13.

É importante destacar que a LMA é uma doença muito grave e fatal. A maior parte dos pacientes inelegíveis ao tratamento quimioterápico intensivo possui mais de 60 anos, para os quais as chances são muito reduzidas e chegam aos 5% a 10% de sobrevida em 5 anos. (9) Diante das poucas opções, é possível dizer que há uma necessidade de tratamentos que levem a menores morbidade e mortalidade, associadas com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de remissão completa e controle prolongado da LMA. (5,6,8-10,13,14,39) Nesse contexto, o tratamento com **Venclexta® (venetoclax) associado a azacitidina** oferece aos pacientes um perfil de eficácia substancialmente melhor (taxas de resposta nunca antes alcançadas) em comparação com as monoterapias de baixa intensidade disponíveis no Brasil, e um perfil de segurança tolerável para pacientes que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Resposta total	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Doença residual mínima	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa
Estado morfológico livre de leucemia	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

5.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.

Tabela 14. Estudo incluído para análise.

Autor, data	DiNardo, 2018 (51)	DiNardo, 2019 (52)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, França, Austrália e Alemanha	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018
Desenho	EC multicêntrico de fase 1b, aberto	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018
População	Pacientes idosos, virgens de tratamento, com LMA	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018
Intervenção e comparadores	Venetoclax (n=57) ¹	Venetoclax (n=145)
Desfechos	Primário: segurança Secundário: resposta total, duração da resposta, SG	Taxa de resposta objetiva, SG, doença residual mínima, estado morfológico livre de leucemia, duração da reposta em pacientes que alcançaram RC ou RCI e segurança
Resultados	<p style="text-align: center;"><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Os EAs de grau 3-4 mais frequentes foram: trombose (47%), neutropenia febril (42%) e neutropenia (40%); <ul style="list-style-type: none"> Nenhum caso de SLT foi reportado; Até o ponto de corte, 26 pacientes haviam morrido: 38% por EAs e 62% durante o seguimento da sobrevida; Frequência de EAs relacionado ao tratamento: 86%; Frequência de EAs graves emergentes do tratamento: 67%; 	<p style="text-align: center;"><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Os EAs hematológicos e gastrointestinais foram os mais comuns; <ul style="list-style-type: none"> Os EAs de graus 3 ou 4 mais comuns foram: neutropenia febril (43%), redução da contagem de leucócitos (31%), anemia, (25%), trombocitopenia (24%), neutropenia (17%), e pneumonia (13%); Infecções de todos os graus foram reportadas em 75% dos pacientes;

Autor, data	DiNardo, 2018 (51)	DiNardo, 2019 (52)
	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupção da dose: 51% dos pacientes; • Descontinuação do tratamento: 75% dos pacientes; • Tempo mediano até descontinuação: 2,8 meses (IQR: 1,3-4,8). 	<ul style="list-style-type: none"> • As infecções de graus 3 e 4 ocorreram em 45% dos pacientes; • As infecções de grau 5 foram reportadas por 7% dos pacientes;
	<p style="text-align: center;"><u>Resposta total:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta total ou estado morfológicamente livre de leucemia: 75% (IC95%: 62,2-85,9); • Remissão completa ou remissão completa com recuperação incompleta da medula: 61% (IC95%: 47,6-74,0). 	<ul style="list-style-type: none"> • Os EAs sérios que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados com venetoclax foram: neutropenia febril (32%), pneumonia (12%), bacteremia e sepse (10%), infecção pulmonar (5%), hipotensão, diarreia, fadiga, mudança do status mental (3% cada);
	<p style="text-align: center;"><u>Duração da resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Duração mediana da resposta para pacientes responsivos ao tratamento: 8,4 meses (N=36; IC95%: 4,7-11,7). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ao todo, 70% dos pacientes (N=101) descontinuaram o tratamento com venetoclax; • A interrupção do tratamento por EA ocorreu em 47% dos pacientes; • Durante o seguimento de sobrevida (>30 dias após última dose do estudo) foram reportadas 42 (36%) mortes.
	<p style="text-align: center;"><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SG: 12,3 meses (IC95%: 9,3-não alcançado). 	<p style="text-align: center;"><u>Taxa de resposta objetiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RC, RCi e a resposta total foram alcançadas por 37%, 30% e 68% dos pacientes, respectivamente; • A resposta total a leucemia foi de 83%; • Tempo mediano até primeira resposta: 1,2 meses (intervalo: 0,8-13,5);

Autor, data	DiNardo, 2018 (51)	DiNardo, 2019 (52)
		<ul style="list-style-type: none"> Tempo mediano até RC: 2,1 meses (intervalo: 0,9-13,5). <p style="text-align: center;">Estado morfológico livre de leucemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dos pacientes que alcançaram RCi e estado morfológico livre de leucemia, 79,1% (N=34/43) e 33,3% (N=7/21) estavam independentes de transfusão de hemácias durante o tratamento, respectivamente; A independência de transfusão de plaquetas foi alcançada por 93,0% (N=40/43) dos pacientes com RCi e por 47,6% (N=10/21) dos pacientes com estado morfológico livre de leucemia. <p style="text-align: center;">Duração da resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> A duração mediana da RC+RCi (N=97) foi de 11,3 meses (IC95%: 8,9-não alcançado); Pacientes com RC: 12,5meses (IC96%: 11,0-não alcançado); Pacientes com RCi: 6,8 meses (IC95%: 7,8-não alcançado). <p style="text-align: center;"><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Em um seguimento mediano de 15,1 meses, a mediana de SG foi de 17,5 meses (IC95%: 12,3-não alcançado); A SG estimada em seis meses, um ano e dois anos foi de 80%, 59% e 46%, respectivamente.

Autor, data	DiNardo, 2018 (51)	DiNardo, 2019 (52)
Limitações	Ausência de comparador, ausência de randomização	Ausência de comparador, ausência de randomização

DRM:

- Dos pacientes que alcançaram RC/RCi, 29% apresentaram pelo menos uma avaliação de DRM <10⁻³;
- Dos pacientes que alcançaram estado morfológico livre de leucemia, apenas um atingiu DRM <10⁻³ em pelo menos uma avaliação.

SG: sobrevida global; SLT: síndrome de lise tumoral; IC: intervalo de confiança; IQR: intervalo interquartil; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; DMR: doença residual mínima.

¹Grupo A (venetoclax+decitabina; N=23), grupo B (venetoclax+azacitacina; N=22) e grupo C (venetoclax+decitabina+pozacozazol; N=12). Para fins deste dossiê, apenas o total será considerado.

5.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com os critérios da revisão sistemática. Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

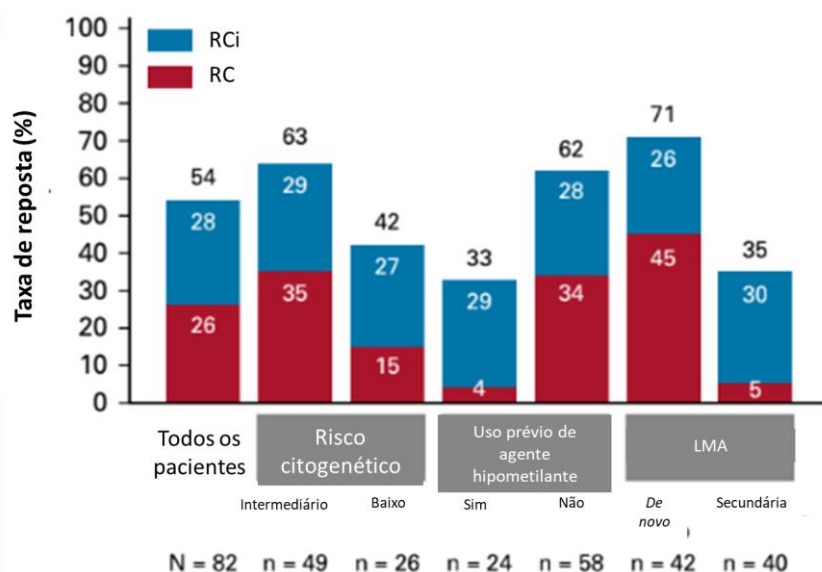
Wei, 2019 (53)

Wei *et al.*, 2019 (53) publicou a atualização dos resultados do estudo de fase 1/2 (Wei *et al.*, 2016 [19]) que avaliou a eficácia e segurança do venetoclax em combinação com citarabina de baixa dose em pacientes com LMA não tratados que foram considerados inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva pela idade ou presença de comorbidades.

As doses de venetoclax administradas iniciaram em 50 ou 100mg e aumentaram durante quatro ou cinco dias até alcançar a dose de venetoclax (600mg), continuando assim por 28 dias. Os desfechos avaliados foram: segurança, taxas de resposta, duração da resposta e SG.

Foram incluídos 82 pacientes. A proporção de pacientes que atingiram RC/RCi foi de 54%, com tempo mediano até primeira resposta foi de 1,4 meses. A proporção de pacientes que atingiram RC/RCi foi de 54%. Dentre os pacientes que alcançaram RC/RCi após uso de venetoclax e citarabina em baixa dose, a duração mediana da remissão foi de 8,1 meses (IC95%: 5,3-14,9 meses).

A SG mediana foi de 10,1 meses (IC95%: 5,7-14,2), enquanto a duração a resposta foi de 8,1 meses (IC95%: 5,3-14,9 meses). Dentre os pacientes com exposição prévia aos agentes hipometilantes, a RC/RCi foi de 62%, a duração da resposta foi de 14,8 meses (IC95%: 5,5 meses não alcançado) e a SG mediana foi 13,5 meses (IC95%: 7,0-18,4 meses). A Figura 12 resume os achados para os subgrupos analisados.



LMA: leucemia mieloide aguda; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

Figura 12. Desfechos de remissão por subgrupo. Wei, 2019. (53)

A tabela 15 resume os achados de eficácia do estudo.

A independência da transfusão de hemácias e de plaquetas foi alcançada por 48% (N=39/82) e 60% (N=49/82), respectivamente. Dentre os pacientes que eram dependentes de transfusões durante a inclusão, tornaram-se independentes durante o estudo 43% dos que eram dependentes de transfusão de hemácias e 65% dos que eram dependentes de transfusão e plaquetas.

Tabela 15. Resumo dos desfechos de eficácia. Wei, 2019. (53)

Tratamento	RC+RCi -%	Tempo mediano até primeira RC+RCi	SG mediana (IC95%)
Venetoclax 600mg + citarabina em baixa dose	54	2,19 meses	13,5 meses (7,0-18,4)

SG: sobrevida global; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea

Em relação aos desfechos de segurança, observou-se que venetoclax tem um perfil de segurança tolerável e manejável, não adicionando eventos novos ou maior frequência de toxicidade conhecida com a terapia padrão para esta população. Os eventos adversos de grau ≥ 3 foram: neutropenia febril (42%), trombocitopenia (38%), contagem de células brancas reduzidas (34%). A mortalidade precoce (em 30 dias) foi de 6%. Os eventos adversos estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Eventos adversos. Wei, 2019. (53)

Qualquer evento adverso – N(%)	Venetoclax 600mg + citarabina em baixa dose (N=82)
Qualquer EA de grau ≥ 3	
Neutropenia febril	34 (42)
Trombocitopenia	31 (38)
Redução da contagem de leucócitos	28 (34)
Anemia	22 (27)
Neutropenia	22 (27)
Redução da contagem de plaquetas	20 (24)
Redução da contagem de linfócitos	15 (18)
Redução da contagem de neutrófilos	14 (17)
Hipofosfatemia	13 (16)
Hipocalemia	12 (15)
Hipertensão	9 (11)
Pneumonia	9 (11)
Sepse	9 (11)
EA sério	
Anemia	25 (31)
Neutropenia febril	22 (27)
Pneumonia	8 (10)

Progressão da LMA	7 (9)
Sepse	6 (7)

LMA: leucemia mieloide aguda; EA: evento adverso.

Os autores concluíram que o venetoclax em associação com citarabina de baixa dose apresentou perfil de segurança gerenciável. Além de produzir remissões duráveis e rápidas em pacientes idosos com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva.

Pollyea 2018 (54)

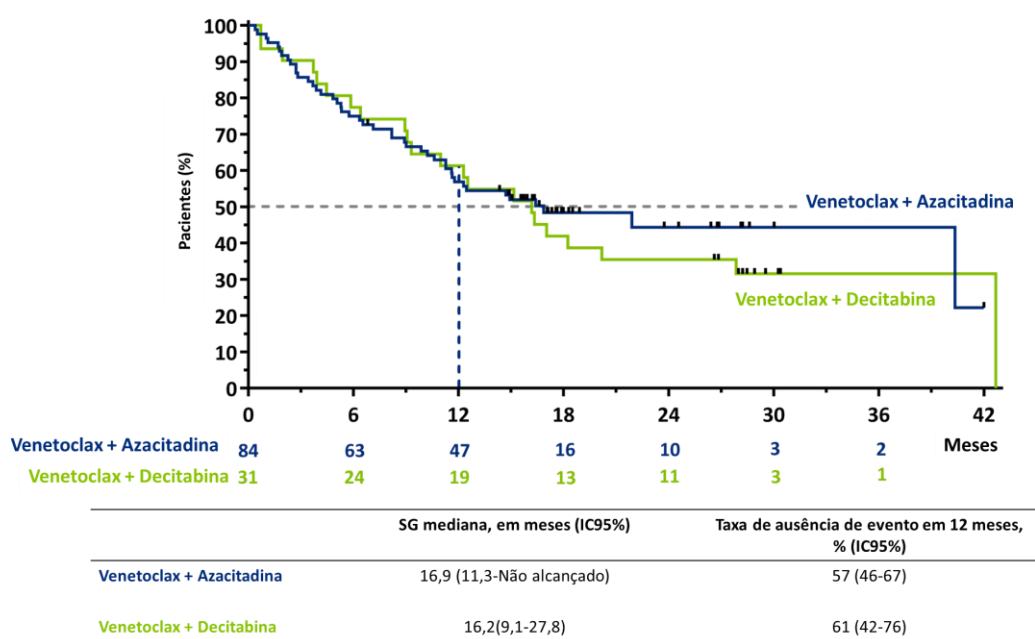
Pollyea *et al.*, 2018 (54) apresentaram em congresso (ASH 2018) em apresentação oral, os resultados do estudo de fase 1b (Dinardo *et al.*, 2019 [52]) que avaliou a eficácia e segurança do venetoclax em combinação com decitabina ou azacitidina. Foram incluídos pacientes com LMA não tratados que foram considerados inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva pela idade ou presença de comorbidades. Este abstract apresentou os dados da coorte de expansão.

Nesta coorte os pacientes receberam venetoclax em dose de escalonamento de 100 para 200 e para 400mg, coadministrado com 20mg/m² de decitabina intravenosa nos dias 1-5 ou com 75mg/m² de azacitidina intravenosa ou subcutânea nos dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias. Os desfechos avaliados foram: tempo até primeira resposta, remissão completa, remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea, remissão completa com recuperação hematológica parcial, duração da resposta, independência da transfusão, SG, doença residual mínima e eventos adversos.

A data de corte foi dezembro de 2017 e foram avaliados 115 pacientes tratados com venetoclax, dos quais 84 também foram tratados com azacitidina (tempo mediano de tratamento 6,4 meses) e 31 com decitabina (tempo mediano de tratamento 5,7 meses). A

Tabela 17 resume resultados dos desfechos de eficácia.

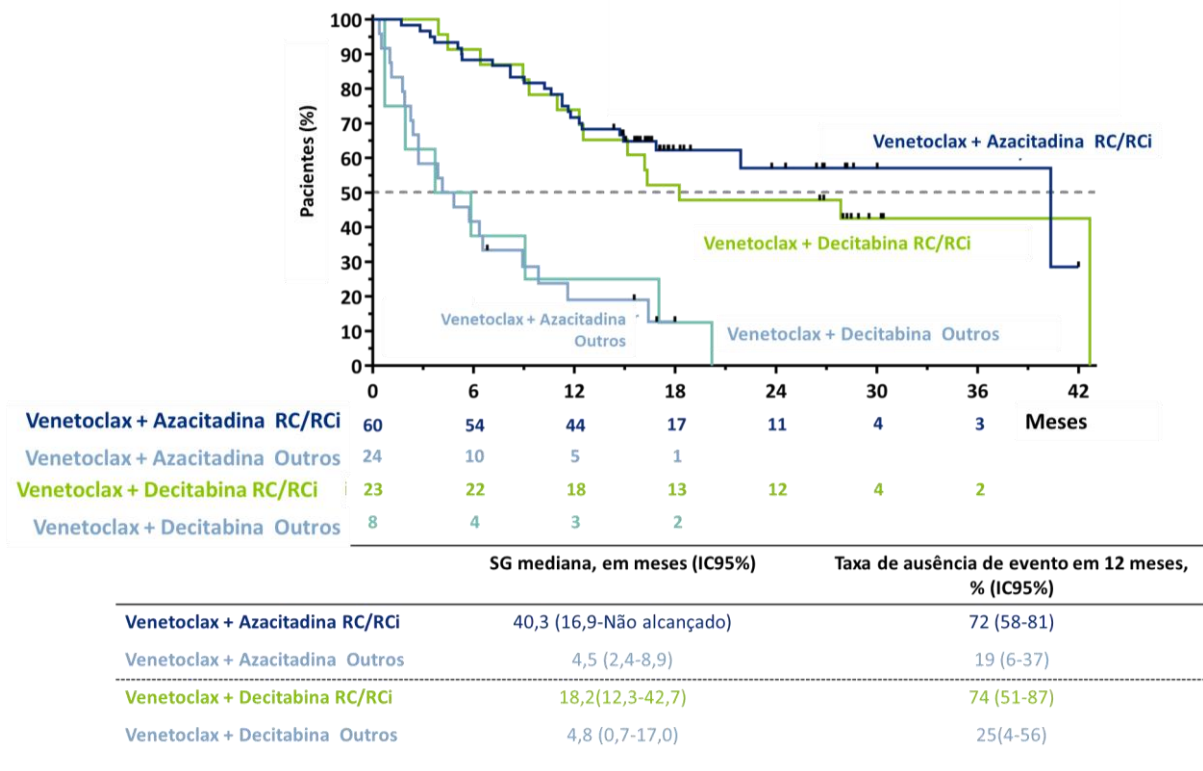
Entre 70-74% dos pacientes alcançaram remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; enquanto que a SG mediana variou de 16,2 a 16,9 meses de acordo com o agente hipometilante usado em combinação com o venetoclax (Figura 13).



SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança.

Figura 13. Sobrevida global. Pollyea, 2018. (54)

A SG para os pacientes com RC/RCi variou de 40,3 meses (IC95%: 16,9-não alcançado) a 18,2 meses (IC95%: 0,7-17,0) de acordo com o agente hipometilante usado em combinação com o venetoclax (Figura 14).



SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea

Figura 14. Sobrevida global de acordo com a resposta ao tratamento. Pollyea, 2018. (54)

A DRM negativada variou de 39% a 47% dentre os pacientes que atingiram remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. Os principais eventos adversos de grau ≥ 3 dentre os pacientes do estudo foram: neutropenia febril (44%), anemia (28%), pneumonia (25%), trombocitopenia (22%) e neutropenia (18%).

Tabela 17. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes hipometilantes. Pollyea, 2018. (54)

Desfechos de eficácia	Venetoclax 400mg + azacitadina N=84	Venetoclax 400mg + decitabina N=31
Tempo até primeira resposta – mediana em meses (amplitude)	1,2 (0,7-5,5)	1,9 (0,9-5,4)
Taxa de resposta - % (IC95%)		
Remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea	70 (59-80)	74 (55-88)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial	67 (56-77)	71 (52-86)
Remissão completa	41 (30-52)	55 (36-73)
Remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea por categoria de risco citogenético - % (n/N)		
Risco citogenético intermediário	74 (37/50)	69 (11/16)
Risco citogenético baixo	67 (22/33)	80 (12/15)
Remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial por categoria de risco citogenético - % (n/N)		
Risco citogenético intermediário	70 (35/50)	69 (11/16)
Risco citogenético baixo	58 (19/33)	73 (11/15)
Duração da resposta -% (IC95%)		
Remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea - sem eventos em 12 meses	68 (47-82)	57 (32-76)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial- sem eventos em 12 meses	69 (47-83)	55 (29-74)
Sobrevida global - mediana em meses (IC95%)	14,9 (10,2-não alcançado)	16,2 (9,1-não alcançado)
Doença residual mínima¹ - % (n/N)	47 (28/59)	39 (9/23)
Independência da transfusão² - % (n/N)		

Desfechos de eficácia	Venetoclax 400mg + azacitadina N=84	Venetoclax 400mg + decitabina N=31
Transfusão de células vermelhas	50 (25/50)	52 (12/23)
Transfusão de plaquetas	58 (15/26)	60 (3/5)
Mortes ≤30 dias após início do tratamento – n (%)	2 (2)	2 (7)
Mortes ≤30 dias após início do tratamento – n (%)	7 (8)	3 (10)

IC: intervalo de confiança. ¹Contagem de leucócitos < 10⁻³ em pacientes com remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. ²Em pacientes que passaram por um dos tipos de transfusão em ≤8 semanas antes do início com venetoclax.

Os autores concluíram que o venetoclax com combinação com agente hipometilantes levou a respostas rápidas e duráveis em pacientes com LMA inelegíveis à terapia padrão de quimioterapia. Estes resultados sugerem que o uso de venetoclax em combinação com tais agentes pode ser uma opção terapêutica eficaz para o tratamento deste grupo de pacientes.

Konopleva 2016 (45)

Konopleva *et al.*, 2016 (45) conduziram um estudo de fase II, sem comparadores para avaliar o uso diário de venetoclax 800mg em pacientes de alto risco com LMA recidivada/refratária ou não elegíveis à quimioterapia intensiva. Este foi o primeiro estudo de venetoclax em LMA realizado, portanto na população mais grave (recidivado/refratário) e em monoterapia com o objetivo de avaliar dados iniciais de segurança, eficácia e biodisponibilidade do fármaco. A partir destes dados que se mostraram promissores, os estudos seguintes foram conduzidos em associação com a quimioterapia padrão para os pacientes não elegíveis a quimioterapia intensa (agentes hipometilantes e citarabina em baixa dose).

Foram considerados elegíveis pacientes com LMA recidivada/refratária de acordo com classificação a OMS ou pacientes com LMA não tratados inelegíveis à quimioterapia intensiva. Estes pacientes também deveriam apresentar ECOG entre 0-2 e função adequada dos órgãos. Pacientes excluídos do estudo foram aqueles com contagem de células brancas >25 x10⁹/L,

toxicidade não resolvida e não hematológica clinicamente significativa de grau ≥ 2 relacionada à terapia anticâncer anterior, outra malignidade ativa em até um ano antes do estudo, disfunção de órgão maior, infecções ativas, gravidez ou lactação.

Venetoclax foi administrado por via oral, uma vez ao dia, em dose escalonada iniciando em 20mg até 800mg (20, 50, 100, 200, 400 e 800 mg) em seis dias. A partir daí os pacientes passaram ao uso de 800mg de venetoclax diário. Os pacientes ingeriram 800mg diários de venetoclax até progressão da doença ou descontinuação. O desfecho primário foi a taxa de resposta. Além disso, a segurança foi avaliada.

Foram incluídos 32 pacientes, dos quais 26 tiveram pelo menos quatro semanas de tratamento. O tempo mediano no estudo foi de 63,5 dias (14-256 dias). A taxa de resposta objetiva observada foi de 19%, com 6% dos pacientes alcançando resposta completa e 13% alcançando resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. Dentre os pacientes que responderam ao tratamento com venetoclax, a mediana de tratamento foi de 144,5 dias (83–256 dias), e a duração mediana da resposta completa foi de 48 dias.

Todos os pacientes descontinuaram o tratamento. As causas foram: doença progressiva (90,7%), evento adverso (3,1%), retirada de consentimento (3,1%) e TCTH alogênico após alcançar doença estável (3,1%).

Atividade antileucêmica que não alcançou o critério do *International Working Group* foi observada em 19% dos pacientes. O tempo mediano até progressão foi de 2,5 meses (1-3 meses). A sobrevida livre de leucemia em 3 meses foi de 10% (IC95%: 2,5-23,3), com tempo de sobrevida mediano de 2,3 meses (1,0-2,7). Já em 6 meses, sobrevida livre de leucemia foi de 36% (IC95%: 20-53), com tempo de sobrevida mediano de 4,7 meses (2,6-6,0).

A Tabela 18 resume os achados sobre a atividade do venetoclax em pacientes com LMA.

Tabela 18. Atividade do venetoclax em pacientes com LMA. Konopleva, 2016. (45)

	Venetoclax N=32 (%)
Taxa de resposta objetiva (RC, RCi) de acordo com critério do <i>International Working Group</i>	6 (19)
RC	2 (6)
RCi	4 (13)
Atividade antileucêmica que não alcançou o critério do <i>International Working Group</i>	6 (19)
≥50% de redução nos blastos na medula óssea com duas linhagens celulares de recuperação e independência transfusacional	2 (6)
≥50% de redução nos blastos na medula óssea com uma linhagem celular de recuperação	2 (6)
≥50% de redução nos blastos na medula óssea sem recuperação hematológica	2 (6)
Falha ao tratamento	20 (63)
Atividade global	12 (38)

RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea

A análise de segurança mostrou que o venetoclax foi bem tolerado entre os pacientes com LMA. Os eventos adversos de qualquer grau mais frequentes foram náusea, diarreia, hipocalcemia, vômito e cefaleia. Já os eventos adversos de grau 3-4 mais frequentes foram neutropenia febril, pneumonia, hipotensão e infecção do trato urinário. Os eventos adversos graves foram reportados por 84% dos pacientes, sendo neutropenia febril o mais frequente. Não houve relatos de síndrome de lise tumoral. Nenhum paciente reduziu a dose de venetoclax por conta de eventos adversos, entretanto 8 (25%) pacientes interromperam o tratamento. Os motivos da interrupção foram: eventos adversos (6 casos), falência da medula óssea (1 caso), e progressão da doença (1 caso).

Lin 2016 (55)

Lin *et al.*, 2016 apresentaram em congresso (ASCO e EHA) os resultados preliminares de estudo de fase 1/2 (assim como Wei *et al.*, 2016 [19]), não randomizado e aberto. Neste estudo foram incluídos pacientes com LMA com idade ≥ 65 anos, virgens de tratamento e não elegíveis para quimioterapia intensiva.

Os pacientes receberam venetoclax oral uma vez ao dia nos dias 1-28, e citarabina de baixa dose 20mg/m² subcutânea nos dias 1-10 de cada ciclo de 28 dias. Houve escalonamento da dose de venetoclax em regime de 3+3 (Figura 15).

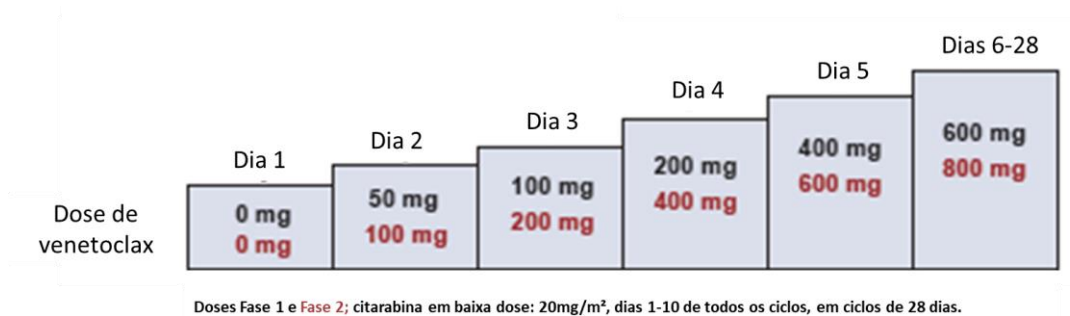


Figura 15. Esquema de doses. Lin, 2016. (55)

Foram incluídos 18 pacientes (10 pacientes receberam venetoclax em dose de 800mg e 8 receberam em dose de 600mg) na primeira fase e 50 pacientes na fase de expansão após a determinação da dose. Os eventos adversos mais frequentes ($\geq 30\%$) foram náusea (77,8%), anemia (55,6%), neutropenia febril, neutropenia, fadiga (38,9% cada), vômito, diarreia e hipocalcemia (33,3% cada). O evento adverso grave mais comum foi neutropenia febril (33,3%). Não foi reportada síndrome de lise tumoral.

A taxa de reposta RC/RCi no estudo foi de 44%.

Os autores concluíram que estes resultados indicam boa tolerância e atividade clínica promissora da combinação venetoclax + citarabina de baixa dose no tratamento de pacientes com LMA idosos e virgens de tratamento.

5.7 Estudos em andamento

Os resultados citados acima, da combinação de venetoclax com azacitidina e decitabina, suportaram o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 para confirmar os achados em maior população de pacientes. O estudo M15-656 (Viale-A) está em andamento no Brasil e em centros de pesquisa em outros países. (34)

Tabela 19. Cronograma de publicação do estudo M15-656 (Viale-A) (34)

Estudo	Data prevista de publicação	Local
<i>M15-656 (Viale-A)</i>	Junho de 2020	ASCO 2020

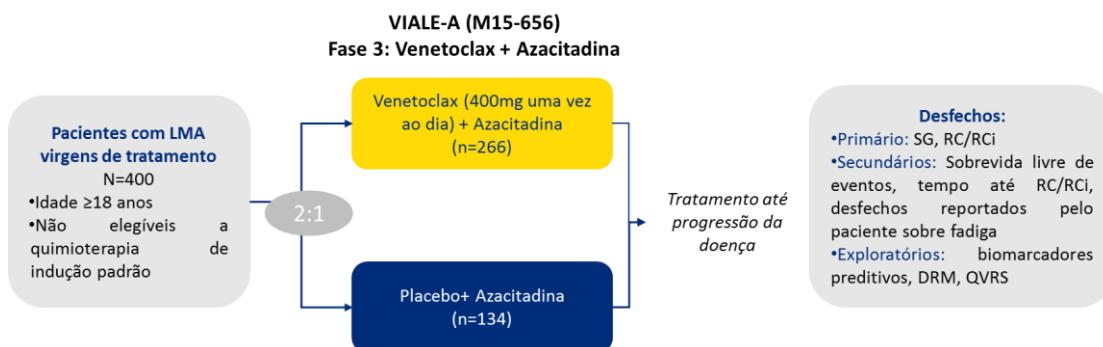
Estudos M15-656 (Viale-A)

O estudo M15-656 ou Viale-A é um ECR, duplo-cego, de fase 3, em desenvolvimento, que analisa pacientes com LMA virgens de tratamento, não elegíveis para indução padrão. Estes pacientes são submetidos a duas diferentes terapias: combinação de venetoclax e azacitidina ou placebo e azacitidina. (34)

Este estudo tem como objetivo principal a avaliação da eficácia, e seus desfechos primários são as taxas de RC, RCi e de SG. Já seus desfechos secundários, são tempo até RC e RCi, sobrevida livre de eventos e fadiga avaliada segundo escore *Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue-Short Form v1.0 –Fatigue 7ª* (PROMIS F-SF). Como objetivos exploratórios, são citados a avaliação de biomarcadores preditivos de atividade do venetoclax, como a taxa de DRM e expressão de BCL-2 (Figura 16). (34)

Os centros de pesquisa brasileiros envolvidos no estudo são:

- HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- HC Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto;
- Hospital Albert Einstein;
- IEP São Lucas. (34)



SG: sobrevida global; RC: resposta completa; RCi: resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; DRM: doença residual mínima.

Figura 16. Estudo M15-656 ou Viale-A.

6. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Por se tratar de uma doença com necessidade médica não atendida, venetoclax recebeu aprovação em *fast track* de algumas agências reguladoras como FDA e ANVISA. (41,46) Venetoclax será submetido a *European Medicines Agency* (EMA) em 2020 juntamente com a submissão nas principais agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde.

Neste momento, nenhuma agência internacional de avaliação de tecnologia em saúde avaliou venetoclax para LMA. A previsão de submissão para o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é 2020.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Conforme apresentado anteriormente, a LMA é uma doença muito grave e com potencial imediato de óbito se não for corretamente diagnosticada e rapidamente tratada.

Venetoclax é uma terapia adicional ao tratamento com hipometilantes ou baixa dose de citarabina (LDAC), e os dados da literatura demonstram que venetoclax possui altas taxas de respostas clínicas (sobrevida global e resposta completa) nunca antes publicadas por outras terapias disponíveis.

Dessa forma, com o intuito de avaliar o perfil econômico do **venetoclax em combinação com azacitidina** no tratamento da LMA no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), foram realizadas uma análise de custo-incremental, baseada no custo por mês de vida salvo, uma subanálise de custo por resposta completa e análise de impacto orçamentário.

7.1. Objetivo

A presente análise econômica objetiva avaliar o custo-incremental e impacto orçamentário com venetoclax em combinação azacitidina para pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são ineligíveis para quimioterapia intensiva. Para isso foram considerados os custos médicos diretos (medicamentos, administração, eventos adversos, hospitalização e transfusão) bem como a efetividade de venetoclax em combinação com azacitidina, baseada na mediana de sobrevivida global, e determinação do impacto orçamentário da incorporação de venetoclax no SUS em 5 anos.

7.2. Métodos

A presente seção descreve o racional e a metodologia da avaliação econômica com detalhamento de todos os parâmetros do modelo analítico de decisão, cenários simulados e parâmetros utilizados.

1. Custo por mês de vida salvo

Foi realizada uma análise de custo incremental utilizando as taxas de sobrevivida global mediana de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com baixa dose

de citarabina (conforme DDT para o tratamento de LMA no SUS), e custos totais no período de 1 ano.

2. Custo por resposta completa

Foi realizada uma análise de custo por resposta completa (RC) utilizando as taxas de resposta completa de venetoclax em combinação com azacitidina em comparação com baixa dose de citarabina e custos totais no período de 1 ano.

3. Cálculo do Número Necessário para tratar (NNT)

Foi realizado o cálculo do NNT com o objetivo de expressar quantos pacientes necessitam ser tratados com venetoclax em combinação com azacitidina e com baixa dose de citarabina para que se obtenha o desfecho desejado (no caso, resposta completa). Quanto menor o NNT, maior o benefício do tratamento. Em termos ideais o melhor NNT possível seria igual a 1, onde todo paciente tratado se beneficiaria do tratamento. Trata-se de uma medida de associação de grande significância clínica. (75)

7.2.1. Intervenção

As análises econômicas avaliam a administração de venetoclax, via oral, em combinação com azacitidina, via subcutânea, com indicação para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.

Posologia adotada:

1. Venetoclax + azacitidina:

Venetoclax:

Primeiro ciclo (início do tratamento): 100 mg, 200 mg e 400 mg nos dias 1, 2 e 3, respectivamente.

Primeiro ciclo (após início do tratamento): 400 mg por dia entre os dias 4 e 28.

Ciclos subsequentes: 400 mg por dia durante 28 dias.

Azacitidina:

75 mg/m² por dia, durante 7 dias, em ciclos de 28 dias.

7.2.2. Comparador

As análises econômicas realizam uma comparação indireta da combinação de venetoclax versus a curva histórica dos outros tratamentos isolados, disponíveis no SUS. Diante das poucas opções para pacientes inelegíveis a quimioterapia intensiva, é possível dizer que há uma necessidade de tratamentos com menos morbidade e mortalidade associada, com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de RC e controle prolongado da LMA.

Como comparadores, a análise de custo incluiu o esquema de tratamento atualmente disponíveis no SUS, para tratamento de pacientes recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia:

1. LDAC (citarabina): 20 mg/m² por dia durante 10 dias

7.2.3. Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS, buscando a maior proximidade com os custos reais deste sistema.

Esses custos referem-se à utilização de recursos diretamente envolvidos com o tratamento da condição de saúde em análise, tais como medicamentos, administração, eventos adversos, hospitalização e transfusão. Custos não médicos diretos, como transporte do paciente à unidade de saúde, e custos indiretos relacionados à perda de produtividade devido à doença, não foram considerados.

7.2.4. Horizonte de tempo

As análises, foram calculadas considerando os seguintes horizontes de tempo:

- **Custo por mês de vida salvo** – Horizonte de tempo foi de um ano, sendo que o paciente ficou em tratamento ativo durante a quantidade média de ciclos de tratamentos dos estudos clínicos e o restante do ano em cuidado de suporte. Se a sobrevida global mediana reportada nos estudos foi menor do que um ano, o paciente ficou em tratamento ativo durante a quantidade média de ciclos de tratamentos dos estudos clínicos e o restante da vida (sobrevida global mediana menos tempo médio de tratamento) em cuidado de suporte.

- **Custo por resposta completa** – semelhante ao do custo por mês de vida salvo.

7.2.5. Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto.

7.2.6. Estrutura do modelo

Para a análise de custo-incremental, foram desenvolvidos dois modelos conforme estruturas abaixo:

Custo por mês de vida salvo

Cálculo:

- a) Eficácia = Mediana de sobrevida global
- b) Custo total do tratamento

A - Custo incremental (CI)

$$CI = \text{Custo tratamento 1} - \text{Custo tratamento 2}$$

B – Efetividade incremental (EI)

$$EI = \text{Efetividade tratamento 1} - \text{Efetividade tratamento 2}$$

Onde:

Tratamento 1 = Tratamento com venetoclax em combinação com azacitidina

Tratamento 2 = Tratamento isolado com baixa dose de citarabina ou azacitidina

Valor da razão de custo-incremental (RCEI) entre o tratamento A e B:

$$RCEI = \frac{CI}{EI}$$

1. O custo anual de tratamento foi calculado considerando que um ano tem 13,04 ciclos de 28 dias sendo composto por duas partes (tratamento ativo e período pós tratamento ativo – cuidados paliativos) que, somadas representam o custo de cada tratamento ao longo de um ano. Os custos utilizados estão descritos no item 7.2.8 deste relatório
2. *Custo com a intervenção ou comparadores*: calculado com base na posologia de cada tratamento e quantidade média de ciclos de tratamento de 28 dias nos principais estudos clínicos de cada tratamento. Os custos utilizados estão descritos no item 7.2.8 deste relatório

Custo por Resposta Completa (RC)

A - Cálculo do custo do tratamento com venetoclax em combinação com azacitidina

$$Custo RC = \frac{Custo Total do tratamento}{Taxa de RC/RCi}$$

B - Cálculo do custo do tratamento atual

$$Custo RC = \frac{Custo Total do tratamento}{Taxa de RC/RCi}$$

Valor da razão incremental entre o tratamento A e B:

$$\Delta = Tratamento A - B$$

Número Necessário para Tratar (NNT)

Número necessário de pacientes a serem tratados para atingir resposta completa:

$$NNT = \frac{1}{Taxa de RC/RCi}$$

7.2.7. Dados de eficácia

A eficácia dos tratamentos foi avaliada através dos seguintes parâmetros:

1. Sobrevida global

Os dados de mediana de sobrevida global foram extraídos dos principais estudos clínicos. Como os dados de mediana de sobrevida global ainda não foram atingidos para venetoclax em combinação com azacitidina, foi utilizado o tempo médio de *follow up* (15 meses) para a análise. (15,16,52,57)

A tabela a seguir apresenta um resumo com a mediana de sobrevida global para todas as opções de tratamento.

Tabela 20. Sobrevida global mediana

Medicamento	Sobrevida global mediana (meses)	IC95% (limite inferior)	IC95% (limite superior)
Venetoclax + azacitidina	15 (52)*	9,00	NA
LDAC	5,00 (15)	4,30	6,30

* Mediana de Sobrevida Global não alcançada. *Follow up* do estudo de 15 meses.

2. Taxa de Resposta Completa

Atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA. (8-10,74)

Esta análise considera a taxa de pacientes que atingem remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) (RC= Medula óssea com menos de 5% de mieloblastos e, no sangue periférico, neutrófilos acima de 1.000/mm³ e plaquetas acima de 100.000/mm³), outra maneira de se referir seria com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

A tabela a seguir apresenta o percentual de pacientes com RC/RCi e a quantidade de ciclos até atingir esta resposta.

Tabela 21. Percentual de pacientes que atingem resposta clínica e tempo até a resposta

Medicamento	% pacientes com RC/RCi	Número de ciclos (28 dias) até a RC/RCi
Venetoclax + azacitidine	76,00% (52)	1,88* (52)
LDAC (15)	10,70% ³	5,80 ^{2*}

RC/RCi: remissão completa e remissão completa com recuperação incompleta da medula.

* O estudo apresenta o dado mediano em meses. Para converter o dado do estudo em meses para número de ciclos foi aplicada a seguinte fórmula: tempo em ciclos = tempo em meses * (365 dias/12 meses) / 28 dias. Adicionalmente para converter o dado mediano para médio foi utilizada a seguinte fórmula: média = mediana / ln (52).

¹ Calculado com base no tempo mediano do estudo Silverman et al (2011), (58) e foi assumido como sendo o mesmo que o tempo mediano para qualquer primeira resposta (*any first response*), devido à falta de dados disponíveis.

² Foi considerado o mesmo que o tempo médio para remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação incompleta de plaquetas (RC_p), que foi obtido de Kantarjian et al (2012), devido à falta de informações disponíveis.(15)

³ Informação baseada no grupo citarabina do estudo, (5) incluindo RC + RCi.

3. Percentual de pacientes livres de transfusão

Para essa análise foi utilizada a taxa de pacientes que ficam livres de transfusão ao atingirem resposta completa. (16,52,53,59)

A tabela a seguir apresenta o percentual de pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão de hemácias e plaquetas.

Tabela 22. Percentual dos pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão

Medicamento	Independência de transfusão de hemácia	Independência de transfusão de plaqueta
Venetoclax + azacitidine	79,07%	93,02%
LDAC ^ψ	38,50%	40,60%

^ψ Para LDAC os estudos apresentam o percentual de pacientes que atingem 56 dias de independência transfusional. Assumiu-se que esse percentual seria equivalente ao % de pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão.

7.2.8. Dados de custo

Para as análises econômicas, foram utilizadas as seguintes categorias de uso de recursos:

1. Aquisição de medicamentos
2. Administração de medicamentos
3. Eventos adversos (EAs)
4. Hospitalizações
5. Transfusões de sangue

O detalhamento dos custos e o uso de recursos relacionados a cada componente são descritos a seguir.

Os custos utilizados se referem ao ano de 2019 e, nos casos em que estes não estavam disponíveis, são apresentados como custos no ano correspondente.

1. Custo com aquisição de medicamentos

Considerando a perspectiva adotada na análise (SUS), para estabelecer o custo com aquisição de medicamentos para o tratamento da LMA, foram utilizados os preços máximos de venda governo (PMVG) estabelecidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, ano 2019, incluindo 18% de ICMS (PF18%) e 12% de PIS/COFINS, de acordo com a posologia estabelecida, e somados ao custo de administração e tratamento suporte .

A solicitação de incorporação de venetoclax em combinação com azacitidina está sendo proposta através de um acordo de risco compartilhado. Assim, o preço para venetoclax baseia-se na estimativa de preço detalhado no acordo proposto.

Para azacitidina, considerando a disponibilidade de genérico no mercado brasileiro, uma análise de sensibilidade de preços foi realizada, de acordo com os níveis de descontos que poderão ser aplicados na prática. A tabela a seguir resume os preços considerados no modelo.

Tabela 23. Preço fábrica de cada medicamento

Medicamento	Administração	Unidade	PMVG 18%*	Estimativa de Preço no	Fonte
-------------	---------------	---------	-----------	------------------------	-------

				Acordo de Risco Compartilhado*	
Venetoclax	Oral	100mg	R\$ 229,50	R\$ 194,80	CMED Outubro 2019
Azacitidina	Intravenosa	200mg	R\$ 918,93	-	CMED Outubro 2019
LDCA	Intravenosa	500mg	R\$ 11,32	-	CMED Outubro 2019

* preço não desonerado dos impostos incidentes (18% de ICMS e 12% de PIS/COFINS)

A terapia com baixa dose de citarabina possui posologia de acordo com a superfície corporal. Foi considerado um índice de superfície corporal de 1,78m², que considera o peso médio e altura média da população brasileira acima de 60 anos, sendo de 68,6Kg e 166,3cm, respectivamente, haja visto que a LMA é mais prevalente neste subgrupo de pacientes. (60, 22)

Para o mesmo cálculo, também foi utilizado a quantidade de ciclos por paciente. Assim, é possível calcular o custo total de cada paciente durante todo o seu tempo de tratamento. A tabela a seguir apresenta a quantidade média de ciclos por tratamento com base nos estudos clínicos principais de cada produto.

Tabela 24. Número médio de ciclos de tratamento por paciente

Tratamento	Ciclos de 28 dias
Venetoclax + azacitidina	5 (52) ¹
LDAC	2.4 (15) ²

1 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 5 ciclos.

2 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 2,4 meses.

Foi calculado também o custo de cuidado de suporte, que é utilizado após o tratamento ativo até no máximo 13 ciclos (um ano de tratamento) ou até o tempo de sobrevida mediano do paciente, se este for menor do que um ano. Entende-se por tratamento ativo o tratamento com venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, bem como os tratamentos isolados. O custo durante 28 dias para cada paciente em cuidado de suporte, é de R\$1.129,61, extraído do TabNet do DATASUS para o código 03.03.13.006-7.

2. Custo com administração de medicamentos

O custo de administração de medicamentos foi utilizado apenas para os medicamentos infusionais (azacitidina e citarabina). Este custo foi calculado com base na definição dos recursos necessários para a administração do produto, determinado através de painel de especialistas, e do custeio de cada item através de tabelas de preço oficiais. A tabela 26 apresenta o detalhamento destes custos.

Tabela 25. Custo para administração de medicação intravenosa

Recursos para infusão (intravenoso)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Serviços profissionais (consulta enfermagem)	100%	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30	SIGTAP 02/2019 (62)	03.01.01.004-8
Serviços profissionais (infusão)	100%	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63	SIGTAP 02/2019 (62)	03.01.10.001-2
Agulha descartável	100%	1	R\$ 0,10	R\$ 0,10	BPS, 06/2019 (63)	BR0439798
Compressa de gaze estéril	100%	1	R\$ 0,60	R\$ 0,60	Revista SIMPRO (64)	
Equipo com câmara graduada micro-hart 150ml reversível luer lock	100%	1	R\$ 1,25	R\$ 1,25	BPS, 06/2019 (63)	BR0428801
Luvas de procedimento (par)	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO (64)	-
Luva descartável 7,5	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO (64)	-
Máscara descartável	100%	1	R\$ 0,11	R\$ 0,11	Revista SIMPRO (64)	-
Seringa descartável 20 ml	100%	1	R\$ 1,44	R\$ 1,44	Revista SIMPRO (64)	-
Gorro descartável com tiras	100%	1	R\$ 0,20	R\$ 0,20	Revista SIMPRO (64)	-
Esparadrapo 10 x 4,5 (cm) - 100 cm	100%	1	R\$ 0,93	R\$ 0,93	Revista SIMPRO (64)	-
Água destilada 125 ml (frasco)	100%	1	R\$ 2,12	R\$ 2,12	Revista SIMPRO (64)	-
SF 0,9% 500 ml (frasco)	100%	1	R\$ 3,17	R\$ 3,17	Revista SIMPRO (64)	-
Álcool 70 - 1 litro	100%	0	R\$ 4,38	R\$ 0,44	BPS, 06/2019 (63)	BR0269941
CUSTO TOTAL DA INFUSÃO				R\$ 18,51		

3. Custo com eventos adversos

Todos os eventos adversos graus 3 e 4 relacionados aos tratamentos com LMA também foram custeados e incluídos na análise. (62-67)

O custo por evento é igual a multiplicação da incidência pelo custo de tratamento de cada um desses eventos. Os dados de incidência serão apresentados na tabela a seguir e foram extraídos dos estudos clínicos principais de cada medicação.

Os custos detalhados de cada evento adverso estão apresentados no Anexo 4 (67).

Tabela 26. Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso

	Neutropenia	Neutropenia febril	Trombocitopenia	Anemia	Hipocalcemia	Pneumonia
Venetoclax + azacitidina (68)	48%	37%	46%	30%	7%	29%
LDAC (15)	20%	25%	35%	27%	9%	19%
Custo por evento	R\$ 1.426,56	R\$1.997,31	R\$ 877,47	R\$ 1.735,68	R\$ 33,77	R\$ 155,17

4. Custo com hospitalização

Durante o tratamento

As premissas sobre as frequências de hospitalizações foram baseadas no relatório de azacitidina para o NICE, onde foram apresentados os números de dias de hospitalização por ciclo em pacientes com RC+RCi e pacientes que não atingiram RC/RCi. (61)

Para o custo com hospitalização, foram adotadas as seguintes premissas:

- 5% dos pacientes que atingem remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) ficam internados por 5 dias por ciclo.
- 50% dos pacientes que não atingem remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) ficam internados por 7 dias por ciclo.

O custo de uma internação considerado foi de R\$4.402,99, extraído do Tabnet/DATASUS para o procedimento 03.04.08.003-9.

O cálculo do custo com hospitalização é então feito com base na seguinte fórmula:

$$\text{Custo} = ((5\% * 5 * R\$4.402,99,) * \% RC/RCi) + ((50\% * 7 * R\$4.402,99,) * (1 - \% RC/RCi))$$

A taxa de RC/RCi atingida de todos os tratamentos está disponível na Tabela 21.

Após o tratamento

Todos os pacientes ficam internados 1,73 dias por ciclo após o término do tratamento até completar um ano ou morrer (mediana de sobrevida global).

5. Custo com transfusão de sangue

Conforme já mencionado no relatório clínico, outro resultado de eficácia de grande importância para o paciente não elegível a quimioterapia intensa e com grande impacto na qualidade de vida é a capacidade do tratamento tornar o paciente independente de transfusão de hemoderivados.

O custo com transfusão de sangue também foi considerado no modelo, seguindo as premissas detalhadas a seguir:

Custo de transfusão para os pacientes durante o tratamento:

Este custo é composto por 2 blocos:

1. Paciente sem RC ou RCi: custo de 2 transfusões de hemácia e 7 de plaquetas por ciclo durante todo o tratamento, conforme consulta aos especialistas da ABHH.

2. Paciente com RC ou RCi:

a. antes de atingir a RC+RCi : todos os pacientes têm o custo de 2 transfusões de hemácia e 7 de plaqueta por ciclo.

b. após atingir a remissão: os pacientes que atingem a independência transfusional não realizam transfusões até o final do tratamento

O custo unitário de uma transfusão de hemácias e plaquetas é respectivamente, de R\$564,45 e de R\$277,93. Estes custos estão detalhados no Anexo 4. (62)

O cálculo do custo com transfusão de hemácia é então feito com base na seguinte fórmula:

1. Custo do paciente **sem** RC+RCi:

$$((1-\%RC/RCi) * n^{\circ} \text{ de ciclos de tratamento} * R\$564,45)$$

2. Custo do paciente **com** RC+RCi

a. antes de atingir a remissão:

$$(\% RC/RCi * n^{\circ} \text{ de ciclos até a remissão completa} * R\$564,45)$$

b. após alcançar a remissão:

$$(\% RC/RCi * (1 - \% \text{ dos que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão de hemácias}) * (n^{\circ} \text{ total de ciclos de tratamento} - n^{\circ} \text{ de ciclos até a remissão}) * R\$564,45)$$

Custo total de transfusão = custo do paciente sem RC+RCi + custo do paciente com RC+RCi após a remissão + custo do paciente com RC+RCi até atingir a remissão

O cálculo do custo com transfusão de plaquetas é então feito igualmente, com base nas taxas de resposta completa e taxa de independência de transfusão de plaquetas.

Os dados utilizados para o cálculo do custo de transfusão estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 27. Taxa de resposta completa, taxa de independência transfusional (plaquetas e hemácias) e tempo médio até a resposta completa

Medicamento	% pacientes com RC/RCi	Número de ciclos (28 dias) até a RC/RCi	Independência de transfusão de hemácia	Independência de transfusão de plaqueta
Venetoclax + azacitidina (52)	76,00% (2)	1,88* (51)	79,07%	93,02%
LDAC	10,70% ³	5,80 ^{2*}	38,50%	40,60%

Custo de transfusão para os pacientes após o tratamento:

Os pacientes em cuidado de suporte fazem em média de 2 transfusões de hemácias e 7 de plaquetas por ciclo até completar um ano de tratamento ou morrer (mediana de sobrevida global), conforme consulta aos especialistas da ABHH.

7.3. Resultados

Abaixo serão apresentados os resultados de custo incremental e impacto orçamentário, levando em consideração as taxas de efetividade e todos os dados de custo apresentados anteriormente.

Custo Por Mês de Vida Salvo

Para esta análise, como o dado de sobrevida global mediana com venetoclax associado a azacitidina ainda não foi alcançado no estudo clínico, assumiu-se de forma conservadora que a sobrevida global mediana seria equivalente ao tempo mediano de acompanhamento do estudo (15 meses). Vale ressaltar que a sobrevida mediana de todos os pacientes do estudo que incluiu pacientes em uso de venetoclax + azacitidina e venetoclax + decitabina foi de 17,5 meses. (52)

Tabela 28. Resultado de custo por mês de vida salvo

	Mediana Sobrevida Global	Custo Total Anual	Efetividade Incremental	Custo incremental	Custo por Mês de vida salvo
Venetoclax + azacitidina	15,00	R\$ 234.619			
LDAC	5,00	R\$ 40.348	10.0	R\$ 194.271	R\$ 19.427

A combinação de venetoclax com azacitidina mostrou uma razão de custo incremental de R\$19.427 por mês de vida salvo.

Considerando que azacitidina já possui genérico aprovado para comercialização no Brasil, foi realizado uma análise de sensibilidade demonstrando os cenários de variação de preço. Os resultados são apresentados na tabela 31.

Tabela 29. Análise de sensibilidade de custo por mês de vida salvo

Desconto estimado de AZA	Preço de aquisição AZA	Custo por mês de vida salvo
0%	R\$918,93 *	R\$ 19,427
10%	R\$827,04	R\$ 19,105
20%	R\$735,14	R\$ 18,527
30%	R\$643,25	R\$ 17,832
40%	R\$551,36	R\$ 17,183
50%	R\$459,47	R\$ 16,697
60%	R\$367,57	R\$ 16,405
70%	R\$275,68	R\$ 16,269
80%	R\$183,79	R\$ 16,222

*Preço correspondente ao Preço Máximo de venda ao governo (PMVG 18%)

Custo por Resposta Completa

Atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA. (8-10,74)

Esta análise considera a taxa de pacientes que atingem remissão completa e remissão completa com recuperação incompleta da medula (RC/RCi) e o custo total do tratamento no período de 1 ano, conforme tabela abaixo.

Tabela 30. Resultado de custo por paciente que alcança RC/RCi

	Resposta Completa	Razão de Custo por Resposta Completa
Venetoclax + azacitidina	76,00%	R\$308.709
LDAC	10,70%	R\$377.083

A análise mostrou que, sob a perspectiva do SUS, venetoclax em combinação com azacitidina apresenta o menor custo por resposta completa quando comparado a baixa dose de citarabina.

Considerando que azacitidina já possui genérico aprovado para comercialização no Brasil, foi realizado uma análise de sensibilidade demonstrando os cenários de variação de preço. Os resultados são apresentados na tabela 31.

Tabela 31. Análise de sensibilidade de custo por paciente que alcança RC/RCi

Desconto estimado de AZA	Preço de aquisição AZA	Custo por Pacientes RC/RCi (Venetoclax + AZA)
0%	R\$918,93 *	R\$ 308,709
10%	R\$827,04	R\$ 304,477
20%	R\$735,14	R\$ 296,859
30%	R\$643,25	R\$ 287,718
40%	R\$551,36	R\$ 279,187
50%	R\$459,47	R\$ 272,788
60%	R\$367,57	R\$ 268,949
70%	R\$275,68	R\$ 267,157
80%	R\$183,79	R\$ 266,543

*Preço correspondente ao Preço Máximo de venda ao governo (PMVG 18%)

Análise de NNT

Quanto menor o NNT, maior a chance de um paciente tratado alcançar resposta completa (remissão da doença). Para obter o desfecho de resposta completa, seria necessário tratar menos de 2 pacientes com **venetoclax em combinação com azacitidina**, enquanto com a baixa dose de citarabina seria necessário tratar 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado (NNT).

Tabela 32. Resultado do cálculo do Número Necessário para Tratar (NNT)

NNT - Número necessário para atingir RC/RCi	
Venetoclax + azacitidina	1.32
LDAC	9.35

Análise de Microcusteio

Os resultados da análise de microcusteio demonstram que, apesar do paciente em tratamento com a combinação de venetoclax e azacitidina permanecer mais tempo em tratamento ativo do que com baixa dose de citarabina (no mínimo o dobro do tempo), as altas taxas de resposta completa e altas taxas de independência transfusional resultam em um pequeno custo incremental relacionado a hospitalização e transfusão, conforme apresentados nas duas tabelas abaixo.

Tabela 33. Resultado detalhado de custo com hospitalização durante tratamento ativo

	R\$ com hospitalização	Duração do tratamento ativo (ciclos de 28 dias)	Incremental
Venetoclax + azacitidina	R\$ 5.893	5	
LDAC	R\$ 5.284	2,4	R\$ 609

Tabela 34. Resultado detalhado de custo com transfusão, durante o tratamento ativo

	R\$ com transfusão	Duração do tratamento ativo (ciclos de 28 dias)	Incremental
Venetoclax + azacitidina	R\$8.353	5	
LDAC	R\$7.824	2.4	R\$ 529

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da AIO é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico, e permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

8.1. Estrutura do modelo

Para a análise de impacto orçamentário foram considerados os seguintes parâmetros:

1. População elegível
2. Estimativa para adoção da nova tecnologia
3. Horizonte de tempo
4. Custo anual com cada tratamento

A tabela a seguir apresenta o tratamento atualmente disponível e quais seriam os novos tratamentos disponíveis no futuro.

Tabela 35. Tratamentos disponíveis atualmente para LMA e novos tratamentos disponíveis no futuro

Tratamento Atual	NNT - Número necessário para atingir RC/RCi
Citarabina em baixa dose (LDAC)	Venetoclax + Azacitidina
	Citarabina em baixa dose (LDAC)

O impacto orçamentário é calculado pela diferença entre o custo anual total no cenário futuro menos o custo anual total no cenário atual.

Onde:

Custo anual total

$$\begin{aligned} &= (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento 1} \\ & * \text{custo anual tratamento 1}) \\ &+ (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento 2} \\ & * \text{custo anual tratamento 2}) + \dots \\ &+ (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento } n \\ & * \text{custo anual tratamento } n) \end{aligned}$$

8.1.1. População Elegível

O número de pacientes elegíveis ao tratamento com **venetoclax em combinação com azacitidina** foi estimado com base no número de pacientes com LMA tratados com citarabina no SUS no ano de 2018, segundo DATASUS. Para tal estimativa, os seguintes critérios foram adotados:

i. Identificação das APACs utilizadas para o tratamento de LMA

03.04.06.007-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia /linfoma linfoblástico/ linfoma de burkitt - 1ª linha

03.04.06.008-9 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de burkitt 2ª linha

03.04.06.009-7 - Quimioterapia de leucemia aguda/ mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de burkitt 3ª linha

03.04.06.010-0 - Quimioterapia de leucemia aguda/mielodisplasia/ linfoma linfoblástico/ linfoma de burkitt - 4ª linha

ii. Seleção das APACs apresentadas contendo os CIDs de LMA

C920 - Leucemia Mielóide Aguda

C924 - Leucemia Pró-Mielocítica Aguda

C925 - Leucemia Mielomonocítica Aguda

iii. Contagem do número de usuários únicos utilizando esquemas contendo citarabina, utilizando como referência o campo aberto “descrição do tratamento”

iv. Aplicação de uma taxa de 50% de pacientes que são considerados inelegíveis a quimioterapia intensiva (69)

Estima-se um total de 520 pacientes que seriam elegíveis ao uso de venetoclax em combinação com azacitidina, conforme fluxo a seguir.

Tabela 36. Fluxo de pacientes elegíveis

Parâmetro	%	Quantidade	Fonte
Pacientes de LMA tratados com citarabina em 2018		1.040	DATASUS
Pacientes recém-diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia intensiva	50	520	Yoon, 2013 (69)
Total elegível para Venetoclax em combinação com azacitidina		520	

O número de pacientes elegíveis para os próximos 5 anos foi estimado considerando o crescimento populacional de pessoas acima de 60 anos, segundo o IBGE, conforme tabela a seguir.

Tabela 37. Número de pacientes elegíveis nos próximos 5 anos

Ano	Pacientes elegíveis	Taxa de crescimento
1	563	2018 - 2020: 2,8170%
2	585	2020 - 2021: 1,3155%
3	609	2021 - 2022: 1,2543%
4	633	2022 - 2023: 1,1944%
5	657	2023 - 2024: 1,1351%

Devido as características da doença com mortalidade precoce e mediana de sobrevida global em geral inferior a 12 meses, foi considerado apenas a incidência da doença.

8.1.2. Adoção da nova tecnologia

A participação de mercado adotada para o cenário atual e cenário futuro, sem e com **venetoclax em combinação com azacitidina**, respectivamente, encontra-se apresentada nas tabelas a

seguir. Para o cenário projetado, estimou-se que, ao final de 5 anos, venetoclax em combinação com azacitidina atingiria 40% de participação de mercado.

Tabela 38. Participação de mercado e população no cenário sem venetoclax em combinação com azacitidina (LDAC apenas)

Medicamento	Cenário Atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Participação de mercado	100%	100%	100%	100%	100%
População	563	585	609	633	657

Tabela 39. Participação de mercado no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina

Medicamento	Cenário Atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidina	41%	50%	60%	65%	70%
LDAC	59%	50%	40%	35%	30%

Tabela 40. População elegível no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina

Medicamento	Cenário Atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidina	228	293	365	411	460
LDAC	334	293	243	221	197

8.1.3. Horizonte de tempo

Nesta análise, foi considerado um horizonte de tempo de cinco anos (60 meses) de acordo com as recomendações da Diretriz Metodológica do Ministério da Saúde para Análises de Impacto Orçamentário. (56)

Devido as características da doença com mortalidade precoce e mediana de sobrevida global em geral inferior a 12 meses, não foi considerado a transição de pacientes entre os anos.

8.1.4. Custo anual com cada tratamento

Os custos considerados foram os mesmos incluídos na análise de custo-incremental, sendo custos com medicamentos, administração, eventos adversos, hospitalização e transfusão. O detalhamento destes custos está apresentado no Anexo 4.

Para esta análise o número de pacientes estimado é multiplicado pelo custo anual de cada tratamento. Esse cálculo é feito considerando o cenário de tratamento atual e também considerando o cenário de tratamento futuro (incluindo a nova opção de tratamento). A diferença entre esses dois valores (custo anual no cenário atual – custo anual no cenário futuro) é o impacto orçamentário.

8.2. Resultados

Estima-se que a incorporação de **venetoclax em combinação com azacitidina** resultará em um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 341.327.072, dos quais 22% correspondem ao custo de aquisição de azacitidina.

Tabela 41. Impacto orçamentário (R\$)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário projetado	67.066.303	80.464.234	95.509.102	105.398.730	115.771.203	464.209.572
Cenário referência	22.697.066	23.614.250	24.559.206	25.522.268	26.489.710	122.882.500
Incremental	44.369.237	56.849.985	70.949.897	79.876.462	89.281.492	341.327.072

Considerando que azacitidina possui genérico aprovado no Brasil e o preço de aquisição pode ter variação, foi realizada uma análise de sensibilidade considerando uma variação de preço em até 80%.

Tabela 42. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Desconto	Preço de aquisição de Azacitidina	TOTAL EM 5 ANOS
0% *	R\$ 918,93	R\$ 340.671.370
10%	R\$ 827,04	R\$ 335.031.373
20%	R\$ 735,14	R\$ 324.879.380
30%	R\$ 643,25	R\$ 312.696.988
40%	R\$ 551,36	R\$ 301.326.755
50%	R\$ 459,47	R\$ 291.799.081
60%	R\$ 367,57	R\$ 287.682.476
70%	R\$ 275,68	R\$ 285.294.727
80%	R\$ 183,79	R\$ 284.476.070

*Preço correspondente ao Preço Máximo de Venda Governo (PMVG 18%)

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva possuem, em geral, piores desfechos ao tratamento pela idade avançada, sendo menos tolerantes a terapias mais intensivas. De fato, pacientes idosos apresentam pior prognóstico que os mais jovens, com SG mediana de quatro meses dentre os que não recebem tratamento. (70,71) Além disso, a taxa de resposta completa à quimioterapia dificilmente ultrapassa 50% dentre os pacientes idosos e 70% dentre os jovens. (72) Resposta completa e normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global em pacientes com LMA. (8-10,74)

O uso de venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Como evidências principais, foram incluídos dois artigos nesta revisão para avaliação. Nos estudos apresentados, incluindo análise a longo prazo, esta combinação demonstrou importante eficácia, segurança e tolerabilidade, com a maioria dos pacientes alcançando resposta completa em uma população com restritas opções de tratamentos. (19,45,53-55) Os resultados dos estudos demonstraram ainda que não foi atingida a sobrevida global mediana da combinação venetoclax com azacitidina. (19,45,53-55)

Os estudos apontaram que a maioria dos pacientes alcançaram rápida resposta completa (com mediana para melhor resposta de 1,88 meses). A resposta completa com recuperação incompleta da medula (RC/RCi) ocorreu em 61% a 83% dos pacientes tratados com venetoclax + azacitidina. (51,52) Destaca-se também que a maior parte dos pacientes com RCi tornaram-se independentes da transfusão de hemácias (79% com venetoclax + azacitidina) e plaquetas (93% com venetoclax + azacitidina) no estudo a longo prazo. (51,52)

Os dados de segurança apresentados para combinação de venetoclax com azacitidina mostram um perfil de segurança tolerável e sem toxicidade adicional a terapia com agentes isolados. A síndrome de lise tumoral clínica não foi reportada em nenhum dos estudos. (19,51,55) Apesar das taxas de eventos adversos sérios, a taxa de mortalidade precoce foi de apenas 3% em 30 dias e 8% em até 60 dias. (56)

Diante dos resultados obtidos, a combinação de venetoclax com azacitidina foi aprovada de forma rápida pelo FDA e pela ANVISA, mediante a possibilidade real de mudança na história natural da LMA, em um perfil de pacientes inelegíveis a quimioterapia intensiva e que, historicamente, apresentam taxas de resposta e sobrevida desanimadoras. (50,51) Vale salientar que o *guideline* internacional do NCCN versão 1.2020 já contempla a combinação de venetoclax com azacitidina como opção preferencial de tratamento. (35) Estudo de fase 3 contemplando a combinação de azacitidina, em andamento, deve contribuir para corroborar com a importância de venetoclax nesta população. (34) O Brasil está sendo um país pioneiro na aprovação e análise para incorporação desta tecnologia.

Assim, de acordo com os dados clínicos apresentados é possível concluir que há uma real possibilidade de alcance de remissão completa, maior independência transfusional, tolerabilidade ao tratamento e consequente sobrevida superior ao tratamento disponível no SUS. Dessa forma, conclui-se que a incorporação de venetoclax em combinação com a azacitidina pode ser considerada uma importante evolução no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva.

A análise econômica mostrou que venetoclax em combinação com azacitidina apresenta uma razão de custo incremental de R\$19.427 por mês de vida salvo e menor custo por resposta completa quando comparada indiretamente ao tratamento com baixa dose de citarabina.

Adicionalmente, análise do número necessário para tratar (NNT) mostrou que, para obter o desfecho de resposta completa, seria necessário tratar menos de 2 pacientes com venetoclax em combinação com azacitidina, enquanto com a baixa dose de citarabina seria necessário tratar 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado.

A análise de impacto orçamentário estimou que a incorporação de venetoclax em combinação com azacitidina resultaria em um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 341.327.072, dos quais 22% correspondem ao custo de aquisição de azacitidina, a qual já possui genérico aprovado no Brasil.

Com base nas evidências apresentadas, e considerando a necessidade de tratamentos que levem a menores morbidade e mortalidade, associadas com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de remissão completa e controle prolongado da LMA, a

incorporação de venetoclax em combinação com azacitidina no Sistema Único de Saúde, em linha com o acordo de compartilhamento de risco proposto, trará benefícios reais aos pacientes recém diagnosticados com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva, alcançando altas taxas de eficácia (sobrevida global e resposta completa) e baixa razão de custo por mês de vida salvo.

10.REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
2. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3(5):695–710.
3. Helman R, Santos FP de S, Simões B. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *Einstein.* 2011;9(11):179–83.
4. Löwenberg, Bob; Downing, James R.; Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1999; 341:1051–62.
5. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* 2006;106(5):1090–8.
6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head D, Slovak M, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481–5.
7. Dohner H, Weisdorf JD, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med.* 2015;373(12):1136–52.
8. Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? *Best Pract Res Clin Haematol.* Elsevier Ltd; 2011;24(4):515–22.
9. Watts J, Nimer S. Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leukemia. *F1000Research.* 2018;7(0):1196.
10. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2018;392(10147):593–606.
11. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl. 6):vi138-vi143.
12. Godwin C, Othus M, Sandhu V, Estey EH, Walter RB. Prediction of Treatment-Related Mortality in Patients with Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *ASH publications. Blood.* 2014 Dec 6;124(21):2277 LP-2277. – Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/124/21/2277/90041/Prediction-of-Treatment-Related-Mortality-in>
13. Menzin J, Lang K, Earle C, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162(14):1597–603.

14. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Al. E. Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–87.
15. Kantarjian H, Thomas X, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670–7.
16. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291–9.
17. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099–107.
18. Bray, Freddie; Ferlay, Jacques; Soerjomataram I, Siegel, Rebecca L; A. Torre, Lindsey; Ahmedin J. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN*. 2018;33(6):2597–604.
19. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, et al. Safety and Efficacy of Venetoclax Plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive Patients Aged ≥ 65 Years with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):102 LP-102.
20. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2006;135(4):450–74.
21. Garcia JS, Stone RM. The Development of FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):663–80.
22. National Cancer Institute (NCI). Surveillance - Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
23. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.
24. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. [cited 2018 Jun 25]. Disponível em: <http://portals.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
25. Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017 Dec;67(12):1837–42.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.

27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Myeloid Leukemia. v2.2018. 2018.
28. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Vol. 129, Blood. 2017. 424-447 p.
29. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. Leuk Res. 2018;66(December 2017):20–7.
30. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Statistics Review 1974-2015 [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=18&pageSEL=sect_18_table.07
31. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. Oncol Ther. Springer Healthcare; 2017;5(1):1–16.
32. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KBB, Rego EM, et al. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Rev Bras Hematol Hemoter. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; 2016;38(1):58–74.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Myeloid Leukemia. v1.2020, 13 de Agosto de 2019.
34. ClinicalTrials.gov. A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy [Internet]. [cited 2018 Feb 11]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993523?term=venetoclax&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=5>
35. de Vos S, Swinnen L, Kozloff M, Wang D, Reid E, Nastoupil L, et al. A Dose-Escalation Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin’s Lymphoma. Blood. 2015;126(23). Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.255.255>
36. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, et al. Safety and Efficacy of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Phase 1b Results. Blood. 2015;126(23). Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3038.3038>
37. Dhulipala VC, Extermann M, Al Ali N, Kim J, Sehovic M, Reljic T, et al. Survival Comparison Amongst Commonly Used Frontline Regimens in Patients Age 70 Years and Older with Acute

Myeloid Leukemia (AML): A Single-Institution Study of over 600 Patients. *Blood*. 2015;126(23). Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2505.2505>

38. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4840–5.

39. Pandya BJ, Hadfield A, Medeiros BC, Wilson S, Bui CN, Bailey T, et al. Quality of life of acute myeloid leukemia patients in a real-world setting. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2017 May 20;35(15_suppl): e18525–e18525. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e18525

40. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n. 204, 27 de dezembro de 2017. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 28 de dezembro de 2017. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf

41. AbbVie Farmacêutica Ltda. Venclaxta (venetoclax) [Bula]. 2019. p. 1–19.

42. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol*. 2018 May; 61:10–25.

43. European Medicines Agency (EMA). Venclyxto [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human_med_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

44. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):768–78.

45. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106–17.

46. US Food and Drug administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=208573>

47. Bula Medicamento Vidaza (azacitidina) United Medical LTDA – ANVISA, 2019. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6076012019&pIdAnexo=11284312

48. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. United States; 2016 Jan;374(4):311–22.

49. DiNardo C, et al. A Phase 1b Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naive Patients with Acute Myelogenous Leukemia Who Are \geq to 65 Years and Not Eligible for Standard Induction Therapy. *Blood*. 2015; 126:327. Disponível em: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper84265.html>
50. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/PTC.pdf
51. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216–28.
52. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.
53. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019; [Epub ahead of print].
54. Pollyea DA, Pratz KW, Jonas BA, Letai A, Pullarkat VA, Wei A, et al. Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Patients with AML Ineligible for Intensive Therapy. In: ASH Annual Meeting. 2018. p. 285.
55. Lin TL, Strickland SA, Fiedler W, Walter RB, Hou J-Z, Roboz GJ, et al. Phase Ib/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive patients age \geq 65 with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2016 May 20;34(15_suppl):7007. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7007.
56. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf.
57. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krahl R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: A multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):110–7.
58. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011; 117(12): 2697–2702.

59. He J, Xiu L, De Porre P, Dass R, Thomas X. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: Results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):1033–42.
60. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Portal do IBGE. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>
61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts. Technology appraisal guidance TA399. Geneva: NICE; 2016.
62. Sistema de Gerenciamento da tabela unificada de procedimentos – SIGTAP [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br>
63. BPS – Banco de Preços em Saúde [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>
64. Simpro informações e soluções em saúde. Revista SIMPRO – Edição 90.
65. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
66. Fernandes R, Teich V, Marinho T, Pereira M. Palliative Care for Cancer Patients in Brazil: a Cost-of-Illness Study. *Value Heal*. 2011;11(6):A477.
67. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada no Brasil. *Câncer Hoje*. 2011; 09(28):18-26.
68. Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). *Clinical Trials*. 2015.
69. Yoon J, Byung-Sik C, Hee-Je K, Jung-Ho K et al. Outcomes of elderly *de novo* acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *American Journal of Hematology*. 2013; 88:1074–1081.
70. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J*. 2017;17(4):398–404.
71. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179–87.
72. O’Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E, et al. NCCN Acute Myeloid Leukemia: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(8):984–1021.

73. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.
74. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766-1771.
75. Wen L, Badgett R, Cornell J. Number needed to treat: a descriptor for weighing therapeutic options. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(19):2031-6. PMID 16174840

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (50)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos controlados¹.

Parâmetros	DiNardo, 2018 (51)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Venetoclax+decitabina: n=17 Venetoclax+azacitidina: n=18 Venetoclax+decitabina+posaconazol: n=8
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (73)

¹Como o estudo avaliado é considerado um ensaio clínico controlado não-randomizado, as questões 2,3 e 4 foram omitidas, de acordo com orientação do algoritmo do SIGN. (73)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Konopleva et al.,	2016	(45)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Lin et al.,	2016	(55)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
3. Wei et al.,	2016	(19)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
4. Pollyea et al.,	2018	(54)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
5. Wei et al.,	2019	(53)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO

ANEXO 4. EVENTOS ADVERSOS

Bioquímica

	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte
Glicose	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 02/2019
Ureia	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 02/2019
Creatinina	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 02/2019
Ácido úrico	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 02/2019
Colesterol HDL	100%	1	R\$ 3.51	R\$ 3.51	SIGTAP 02/2019
Colesterol LDL	100%	1	R\$ 3.51	R\$ 3.51	SIGTAP 02/2019
Colesterol total	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP 02/2019
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 3.51	R\$ 3.51	SIGTAP 02/2019
TOTAL				R\$ 19.78	

Biópsia de medula óssea

	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte
Biópsia de medula óssea	100%	1	R\$ 570.05	R\$ 570.05	Tabnet, 2018
TOTAL				R\$ 570.05	

Neutropenia	R\$ 1,426.56		Fernandes, 2011	Inflação
-------------	---------------------	--	-----------------	----------

Neutropenia febril

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Hospitalização	100%	1	R\$ 776.70	R\$ 776.70	Tabnet, 2018
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10.00	R\$ 40.00	SIGTAP 02/2019
Hemograma	100%	3	R\$ 4.11	R\$ 12.33	SIGTAP 02/2019
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 02/2019
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5.77	R\$ 17.31	SIGTAP 02/2019
Plaquetas	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 02/2019
VHS	100%	3	R\$ 2.73	R\$ 8.19	SIGTAP 02/2019
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 5.77	R\$ 17.31	SIGTAP 02/2019
Hemocultura	100%	3	R\$ 11.49	R\$ 34.47	SIGTAP 02/2019
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9.50	R\$ 28.50	SIGTAP 02/2019
TC de tórax	50%	1	R\$ 30.00	R\$ 15.00	SIGTAP 02/2019
ECG	100%	3	R\$ 5.15	R\$ 15.45	SIGTAP 02/2019
EAS	100%	3	R\$ 3.70	R\$ 11.10	SIGTAP 02/2019
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39.94	R\$ 19.97	SIGTAP 02/2019
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5.62	R\$ 16.86	SIGTAP 02/2019
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0.18	R\$ 2.52	BPS, 06/2019
Aciclovir 400mg	100%	60	R\$ 0.81	R\$ 48.64	BPS, 06/2019
Nistatina suspensão oral 120 ml	100%	60	R\$ 10.58	R\$ 634.85	BPS, 06/2019
Filgrastim 300mcg/ml, 1 ml	100%	7	R\$ 40.25	R\$ 281.72	BPS, 06/2019
CUSTO TOTAL				R\$ 1,997.31	

Anemia	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 02/2019
Hemograma	100%	3	R\$ 4.11	R\$ 12.33	SIGTAP 02/2019
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564.45	R\$ 1,693.35	Calculado
CUSTO TOTAL				R\$ 1,735.68	

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 02/2019
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22.00	R\$ 66.00	SIGTAP 02/2019
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10.15	R\$ 30.45	SIGTAP 02/2019
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75.00	R\$ 225.00	SIGTAP 02/2019
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15.00	R\$ 45.00	SIGTAP 02/2019
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13.61	R\$ 40.83	SIGTAP 02/2019
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5.00	R\$ 15.00	SIGTAP 02/2019
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5.00	R\$ 15.00	SIGTAP 02/2019
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 02/2019
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 02/2019
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8.09	R\$ 8.09	SIGTAP 02/2019
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 02/2019
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45.00	R\$ 45.00	SIGTAP 02/2019
CUSTO TOTAL				R\$ 564.45	

Trombocitopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10.00	R\$ 30.00	SIGTAP 02/2019	
Hemograma	100%	2	R\$ 4.11	R\$ 8.22	SIGTAP 02/2019	
Plaquetas	100%	2	R\$ 2.73	R\$ 5.46	SIGTAP 02/2019	
Concentrados de plaquetas	100%	3	R\$ 277.93	R\$ 833.79	SIGTAP 02/2019	
CUSTO TOTAL				R\$ 877.47		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 02/2019	
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22.00	R\$ 22.00	SIGTAP 02/2019	
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10.15	R\$ 10.15	SIGTAP 02/2019	
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75.00	R\$ 75.00	SIGTAP 02/2019	
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	1	R\$ 15.00	R\$ 15.00	SIGTAP 02/2019	
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13.61	R\$ 13.61	SIGTAP 02/2019	
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5.00	R\$ 5.00	SIGTAP 02/2019	
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5.00	R\$ 5.00	SIGTAP 02/2019	
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 02/2019	
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17.04	R\$ 17.04	SIGTAP 02/2019	
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8.09	R\$ 8.09	SIGTAP 02/2019	
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP 02/2019	

Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70.00	R\$ 70.00	SIGTAP 02/2019
TOTAL				R\$ 277.93	

Pneumonia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Hospitalização	10%	1	R\$ 1,023.89	R\$ 102.39	Tabnet, 2018
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 02/2019
Hemograma	100%	2	R\$ 4.11	R\$ 8.22	SIGTAP 02/2019
VHS	100%	1	R\$ 2.73	R\$ 2.73	SIGTAP 02/2019
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2.83	R\$ 2.83	SIGTAP 02/2019
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9.50	R\$ 19.00	SIGTAP 02/2019
CUSTO TOTAL				R\$ 155.17	

Hipocalcemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10.00	R\$ 20.00	SIGTAP 02/2019
Hemograma	100%	2	R\$ 4.11	R\$ 8.22	SIGTAP 02/2019
Potássio	100%	3	R\$ 1.85	R\$ 5.55	SIGTAP 02/2019
CUSTO TOTAL				R\$ 33.77	