

USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO
COM AZACITIDINA PARA PACIENTES
RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS À
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Março/2020



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO
COM AZACITIDINA PARA PACIENTES
RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS A
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Brasília – DF
(2020)



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	2
2.	APRESENTAÇÃO.....	4
3.	RESUMO EXECUTIVO	5
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Classificação e estadiamento.....	10
4.3	Tratamento recomendado	11
4.4	Tratamento recomendado por agências internacionais.....	12
4.5	Avaliação por agências internacionais de ATS	16
5.	A TECNOLOGIA	17
5.1	Descrição.....	17
5.2	Fichas técnicas.....	18
5.3	Preço para incorporação proposto pelo demandante	21
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	22
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	22
6.2	Descrição dos estudos apresentados pelo demandante	25
6.3	Avaliação crítica da demanda.....	28
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	29
7.1	Desfechos.....	31
7.2	Custos	33
7.3	Resultados.....	38
7.4	Análise de Impacto Orçamentário	40
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
9.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	45
10.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	47
11.	REFERÊNCIAS.....	48



1. CONTEXTO

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

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

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

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica da evidência científica e avaliação econômica apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), com base em dossiê produzido pela AbbVie Inc, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do VENETOCLAX, para pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Venetoclax.

Indicação: Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHT) com base em dossiê produzido pela AbbVie Inc.

Introdução: As leucemias (incluindo LMA) representam o 13º câncer mais incidente no mundo, com taxa de mortalidade ajustada para idade, em ambos os sexos, de 3,5%. No Brasil, para 2020-2022, foram estimados 5.920 casos novos em homens e 4.890 em mulheres. O tratamento para LMA, em pacientes inelegíveis para a quimioterapia sistêmica, disponível no SUS é a citarabina em baixa dose. O venetoclax é um medicamento oral que induz a morte das células leucêmicas (inibidor da BCL-2). Em combinação com a azacitidina, o venetoclax pode produzir aumento na taxa de resposta (remissão completa) e na sobrevida global, além de melhorar a qualidade de vida através da redução da necessidade de transfusão. Por esse motivo, o tratamento com venetoclax em combinação com azacitidina está sendo proposto para avaliação nessa população.

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

Evidências científicas apresentadas pelo demandante: Para a avaliação clínica, foram incluídos dois artigos que reportaram resultados de um estudo fase 1b, aberto, cujo objetivo foi avaliar, como desfecho primário, segurança, farmacocinética e a dose recomendada do venetoclax em associação a azacitina ou decitabina e, como desfecho secundário, eficácia (DiNardo e colaboradores, 2018 e 2019). O uso de venetoclax em associação com azacitidina ou decitabina levou a mediana de sobrevida global (SG) de 17,5 meses (IC95%: 12,3-não alcançado) e remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação medular incompleta (RCi) de 67% . Para os pacientes que utilizaram venetoclax 400 mg + azacitidina, a mediana de SG ainda não tinha sido alcançada no seguimento mediano de 15 meses e a RC + RCi (desfecho intermediário) foi de 76%. Com relação à segurança, nesse mesmo grupo, 25 pacientes (86%) apresentaram eventos adversos graus 3 ou 4. Além disso, a maior parte dos pacientes, dentre aqueles que alcançaram RCi, obteve independência transfusional com perfil de segurança tolerável. Para



todos os desfechos considerados (segurança, resposta total, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, sobrevida global, doença residual mínima e estado morfológico livre de leucemia), a qualidade da evidência foi classificada como baixa pelo demandante.

Avaliação econômica: O relatório do demandante compara a associação de venetoclax com azacitidina com citarabina em baixa dose em uma análise de custo incremental, baseada no custo por mês de vida salvo. Apresenta ainda subanálise de custo por resposta completa, e uma análise de número necessário para tratar. Venetoclax em combinação com azacitidina mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$233.133 por ano de vida salvo.

Avaliação de impacto orçamentário: 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. Na análise de sensibilidade com parâmetros recalculados, esse valor variou de R\$ 404.021.539,82 e R\$ 477.958.988,55 acumulado em 5 anos de horizonte temporal.

Experiência internacional: Até o momento, nenhuma agência internacional de ATS avaliou venetoclax para LMA.

Análise crítica da proposta: Com relação à evidência clínica, foram incluídas no relatório duas publicações com resultados de apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b, aberto, cujo objetivo foi avaliar, como desfecho primário, segurança, farmacocinética e a dose recomendada do venetoclax em associação a hipometilantes (azacitina ou decitabina) e, como desfecho secundário, eficácia. O estudo encontrado avaliou venetoclax em associação aos hipometilantes na ausência de um grupo comparador sem o uso de venetoclax, o que seria ideal para demonstrar a superioridade da associação. Além disso, não foram incluídos dados de comparação com a citarabina, tratamento atualmente disponível no SUS. Sendo assim, considera-se que a evidência clínica sobre o tema ainda é incipiente. Nesse contexto, ensaios clínicos randomizados de fase 3, com grupo placebo do venetoclax e com a dose recomendada a partir do estudo fase 1b, estão sendo conduzidos para avaliar eficácia e segurança da associação de venetoclax tanto a hipometilante quanto à citarabina em uma amostra maior. Esses resultados poderão contribuir com dados mais robustos e sob uma perspectiva mais ampla quanto a opções terapêuticas para orientar a tomada de decisão no SUS.

Com relação à avaliação econômica, não foram realizadas análises de sensibilidade em incertezas importantes do modelo como os dias de internação por nível de resposta completa e



o horizonte temporal. Essas limitações dão ao estudo uma estimativa de razão de custo-efetividade incremental pouco confiável e uma baixa capacidade de informar uma decisão. O impacto orçamentário também não apresentou análises de sensibilidade de alguns parâmetros que foram subestimados, como o market share e a proporção de pacientes elegíveis ao tratamento.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas no horizonte, cinco potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva, quais sejam: Gilteritinibe, Glasdegibe, Pevonedistate, Pracinostate, Sapacitabina.

Recomendação preliminar: O Plenário da Conitec, em reunião realizada em 04 de março de 2020, considerou que as evidências clínicas são incipientes e que existem ECR em andamento que poderão fornecer resultados mais robustos para, futuramente, orientar a tomada de decisão no SUS. Além disso, a avaliação econômica apresentou limitações importantes e demonstrou o alto custo relacionado ao tratamento proposto. Portanto, emitiu-se recomendação preliminar pela não incorporação no SUS de venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.

Conflito de interesses: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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 hematopoiéticas 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 diagnóstico¹⁻³. 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 mieloide².

A LMA é uma doença 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 sobrevida em 5 anos⁴. 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 casos⁴⁻¹⁰.

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 não possuem nenhuma funcionalidade por serem imaturas, consequentemente 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^{5,11}.

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^{4,6-10,12}.

Segundo dados de 2018, a leucemia (todos os tipos) é o 13º câncer mais incidente mundialmente, com 437.033 casos novos. Com relação a mortalidade, foram 309.006 óbitos, o que representou 3,5% para todas as localizações¹³. 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^{1,2,14}.

Destaca-se que a LMA é primariamente uma doença de pacientes idosos, sendo a mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos¹⁵. 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 anos¹⁵.

No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LMA, o Instituto Nacional de Câncer estimou para cada ano do triênio 2020-2022, 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.8690 em mulheres. Estes valores representam um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres¹⁶.

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, a LMA pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais¹⁶.

4.2 Classificação e estadiamento

A classificação da LMA, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é baseada nas anormalidades citogenéticas e moleculares. O Quadro 1 mostra estes subtipos e a classificação¹.

Quadro 1. Classificação da LMA. Adaptado de Ministério da Saúde¹.

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)• 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).



4.3 Tratamento recomendado

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), o tratamento da LMA no adulto deve ocorrer da seguinte forma: quimioterapia inicial de indução de remissão (três dias de antraciclina ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona e 7 dias de citarabina com um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas no caso de células leucêmicas residuais no exame da medula óssea), seguida por quimioterapia de consolidação (ciclos repetitivos, pelo menos 3, de citarabina em altas doses) para prevenir a recidiva. A terapia de manutenção não deve ser administrada rotineiramente no adulto com LMA, exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda. 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 Transplantes¹.

O objetivo principal do tratamento da LMA é atingir a remissão completa com o reestabelecimento da hematopoese, 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/mm³ e plaquetas acima de 100.000/mm³. A obtenção de remissão hematológica na indução (primeiro ciclo de tratamento) é um fator prognóstico de maior importância. O risco de recaída da LMA em pacientes em remissão completa por 3 a 5 anos é de menos de 10%^{2-4,6-10,12,17-19}. Portanto, atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue são fatores cruciais para uma maior sobrevida global^{1,4,5,9,10,20}. 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^{1,5,9}.

Pacientes ≥ 60 anos apresentam desfechos 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^{4,6-10,12}. Além disso, essa estratégia terapêutica intensiva é associada a elevada morbidade e mortalidade principalmente por infecções e complicações de diferentes órgãos. Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e *performance status*



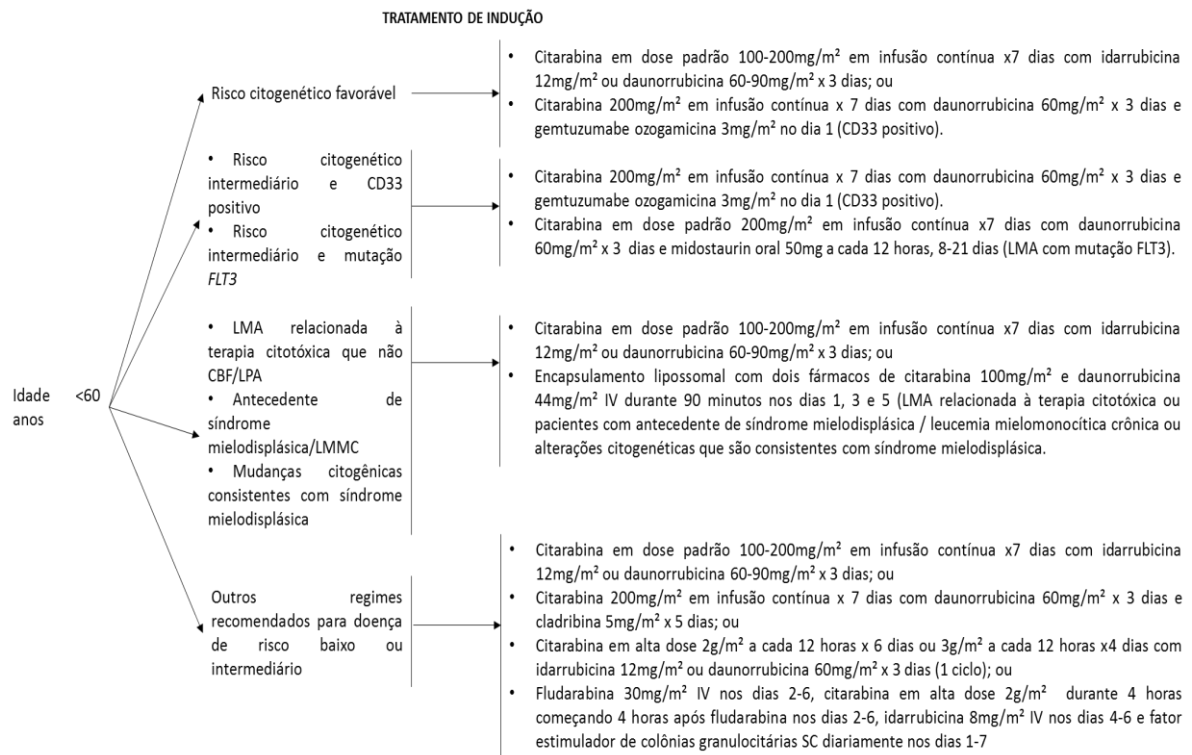
diminuída, estes pacientes apresentam alta taxa de mortalidade relacionado ao tratamento quimioterápico^{4, 6-10, 12, 17, 21}. Por essa razão, a terapia de LMA é normalmente dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para quimioterapia intensiva, não sendo indicada para pacientes idosos e/ou com status performance ruim e/ou com muitas comorbidades.

Atualmente, para o tratamento de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva, a alternativa no SUS é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses, que é associada a uma sobrevida maior quando comparada a hidroxiureia oral¹.

4.4 Tratamento recomendado por 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 2 e Figura 3 apresentam os esquemas de tratamento recomendados para cada categoria. O venetoclax é recomendado como uma das opções de tratamento 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 à terapia de indução de remissão intensiva²².



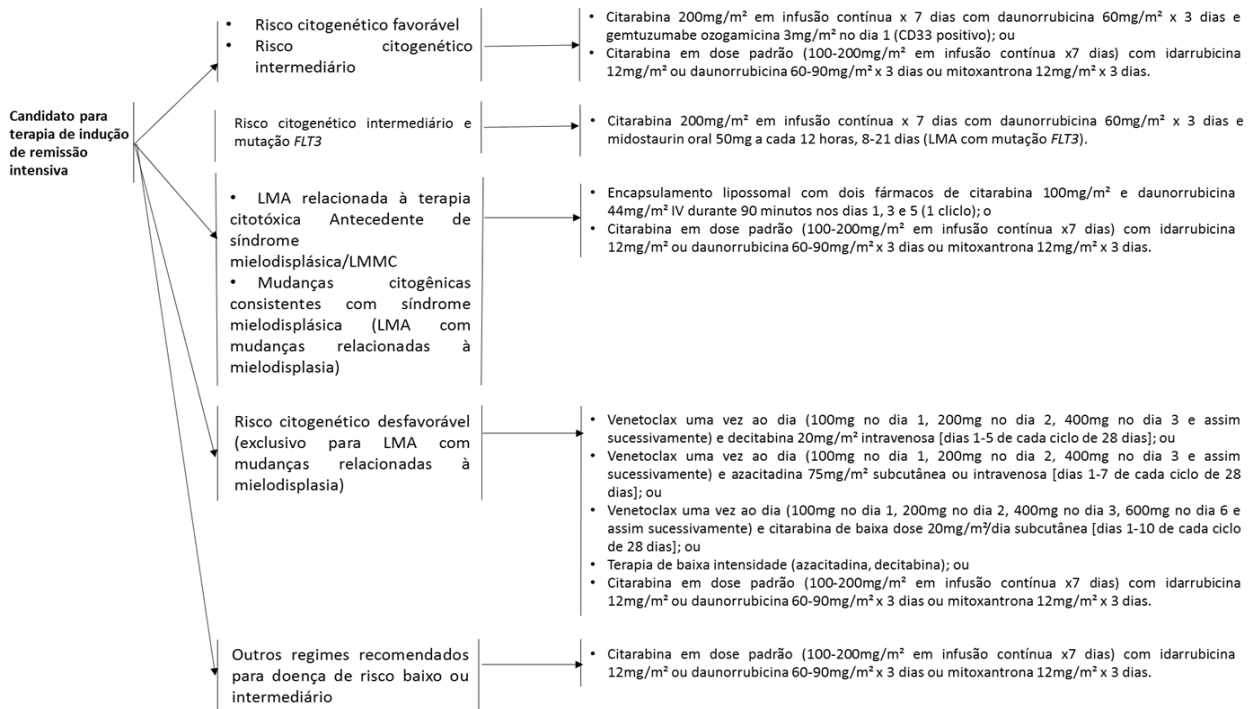
CBF: *core binding fator*; LPA: leucemia promielocítica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; LMA: leucemia mieloide aguda.

Figura 1. Tratamento de indução para pacientes com idade menor que 60 anos. Adaptado de Tallman et al, 2019²².



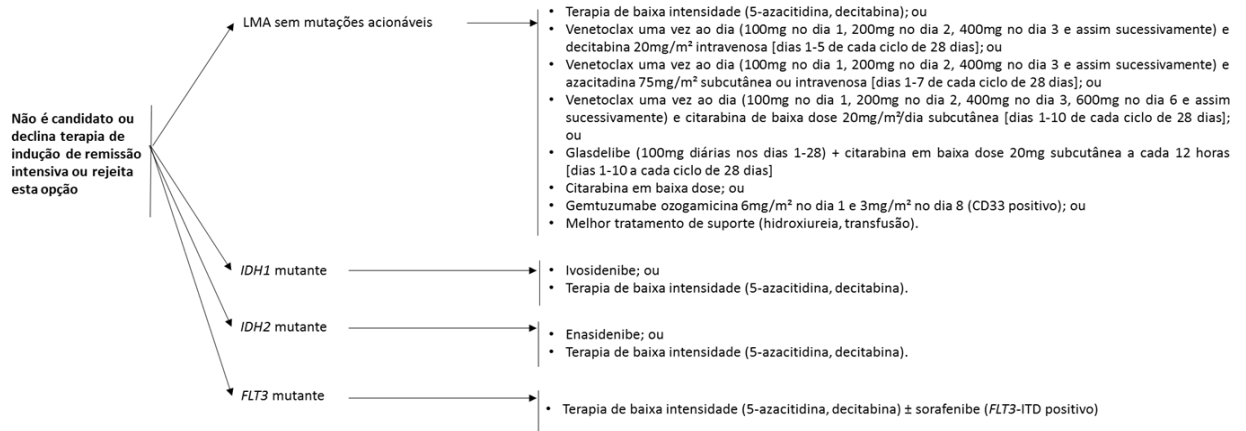
IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



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

Figura 2. Tratamento de indução para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. Adaptado de Tallman et al, 2019²².



European LeukemiaNet

Para os pacientes inelegíveis à 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 citarabina²³. 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, segundo o demandante, o venetoclax será submetido para o European Medicines Agency (EMA) em 2020.



4.5 Avaliação por agências internacionais de ATS

Segundo o demandante, o venetoclax será submetido a EMA em 2020, juntamente com a submissão nas principais agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde.

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



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O 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^{24, 25}. O 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^{24, 26}.

Em 2018, venetoclax foi aprovado para o tratamento de LMA pelo *Food and Drug Administration* (FDA)²⁷. No Brasil, a ANVISA aprovou o registro do 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 intensiva²⁴.

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 azacitidina²⁸. Atualmente no Brasil a azacitidina é fabricada pela *United Medical* LTDA (medicamento referência, Vidaza®) assim como possui genérico. 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 subcutânea²⁹.



5.2 Fichas técnicas

Venetoclax

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: venetoclax

Nome comercial: VENCLEXTA®

Apresentação: Comprimido revestido de 10 mg, 50 mg e 100 mg

Detentor do registro: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

Fabricante: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: Leucemia Linfocítica Crônica e Leucemia Mielóide Aguda (em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recém diagnosticados e inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico).

Indicação proposta pelo demandante: Leucemia Mielóide Aguda (em combinação com azacitidina, para pacientes recém diagnosticados e inelegíveis para quimioterapia intensiva).

Posologia e Forma de Administração: A dose de VENCLEXTA® (venetoclax) para o tratamento de pacientes com LMA depende do agente de combinação. O esquema posológico de VENCLEXTA® (venetoclax) (incluindo o escalonamento de dose) é apresentado na tabela a seguir. Iniciar o agente hipometilante ou citarabina em baixa dose no Dia 1.

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

VENCLEXTA® (venetoclax), em combinação com um agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, deve ser continuado até que a progressão da doença ou toxicidade inaceitável sejam observadas.

Patente: Concedida em 5/11/2019 e estará vigente até 26/5/2030 (PI 1014653-9).



Precauções: Pacientes com elevada carga tumoral apresentaram Síndrome da Lise Tumoral (SLT) quando tratados com VENCLEXTA® (venetoclax), um evento adverso grave que pode levar à morte. Uma função renal reduzida aumenta ainda mais este risco. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco e devem receber profilaxia apropriada para SLT, incluindo hidratação e uso de agentes anti-hiperuricêmicos.

Neutropenias de grau 3 ou 4 são comuns antes do início do tratamento. A contagem de neutrófilos pode piorar com VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante ou com citarabina em baixa dose. A neutropenia pode recorrer com ciclos subsequentes da terapia. Monitore os hemogramas completos durante todo o período do tratamento.

Infecções graves, incluindo eventos de sepse e eventos com desfecho fatal, foram relatadas em pacientes tratados com VENCLEXTA®. Monitore os pacientes para febre e quaisquer sintomas de infecção e trate imediatamente. Interromper a dosagem conforme apropriado.

Eventos adversos: As reações adversas relatadas em pacientes recém-diagnosticados com LMA recebendo VENCLEXTA® (venetoclax) em combinação com azacitidina são apresentadas abaixo.

- Alterações no sistema sanguíneo e linfático

Reação muito comum : trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril, anemia.

- Alterações gastrointestinais

Reação muito comum : constipação, diarreia, náusea, vômito.

- Alterações gerais e condições do local de aplicação

Reação muito comum: edema periférico, fadiga.

- Infecções e infestações

Reação muito comum : pneumonia.

Reação comum : bacteremia, sepse.



Azacitidina

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: azacitidina

Nome comercial: Vidaza®

Apresentação: Pó liofilizado para suspensão injetável, 100 mg/ frasco

Detentor do registro: UNITED MEDICAL LTDA

Fabricante: UNITED MEDICAL LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: A 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 multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada).

Indicação proposta pelo demandante: Leucemia Mielóide Aguda (em combinação com venetoclax, para pacientes recém diagnosticados e inelegíveis para quimioterapia intensiva).

Posologia e Forma de Administração: A dose de azacitidina deve ser 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.

Patente: O pedido de patente da azacitidina foi arquivado em 7 de janeiro de 2020, ou seja, não possui patente vigente (BR 11 2016 018173 5).

Precauções: O tratamento com azacitidina está associado a neutropenia e trombocitopenia. Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas, conforme necessidade a fim de monitorar a resposta e toxicidade, mas no mínimo, antes de cada ciclo de dosagem.

Como a azacitidina é potencialmente hepatotóxica em pacientes com comprometimento hepático préexistente severo, cautela é necessária em pacientes com doença hepática.

Pacientes com comprometimento renal devem ser muito bem monitorados quanto à toxicidade, já que azacitidina e seus metabólitos são primariamente excretados pelos rins.

Eventos adversos: Reações Adversas que Ocorrem mais Comumente (Via SC): náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, piroxia, leucopenia, diarreia, fadiga, eritema no local de injeção, constipação, neutropenia, equimose.

Reações Adversas que mais Frequentemente (>2%) Resultam em Intervenção Clínica (via SC):

Descontinuação: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia.



Suspensão da Administração: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pirexia, pneumonia, neutropenia febril.

Redução de Dose: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

5.3 Preço para incorporação proposto pelo demandante

Medicamento	Administração	Unidade	PMVG 18%*	Estimativa de Preço no Acordo de Risco Compartilhado*	Fonte
Venetoclax	Oral	100mg	R\$ 229,50	R\$ 194,80	CMED Outubro 2019
Azacitidina	Intravenosa	200mg	R\$ 918,93	-	CMED Outubro 2019
BDC**	Intravenosa	500mg	R\$ 11,32	-	CMED Outubro 2019

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

**Baixa dose de citarabina



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), com base em dossiê produzido pela AbbVie Inc intitulado “Uso de 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”, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Para busca e seleção das evidências de eficácia e segurança, o demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa com estruturação correspondente do acrônimo PICO:

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

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

I – Venetoclax em combinação com azacitidina.

C – Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca.

O – Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.

Avaliação econômica: razão de custo incremental e razão de custo por resposta completa.

S – Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos (EC) e avaliações econômicas.

Com base na pergunta PICO estruturada, o demandante conduziu uma busca em 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).

Na construção das estratégias de busca, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram inseridos comparadores



na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites temporais ou de idioma.

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.

Os estudos foram selecionados conforme os seguintes critérios:

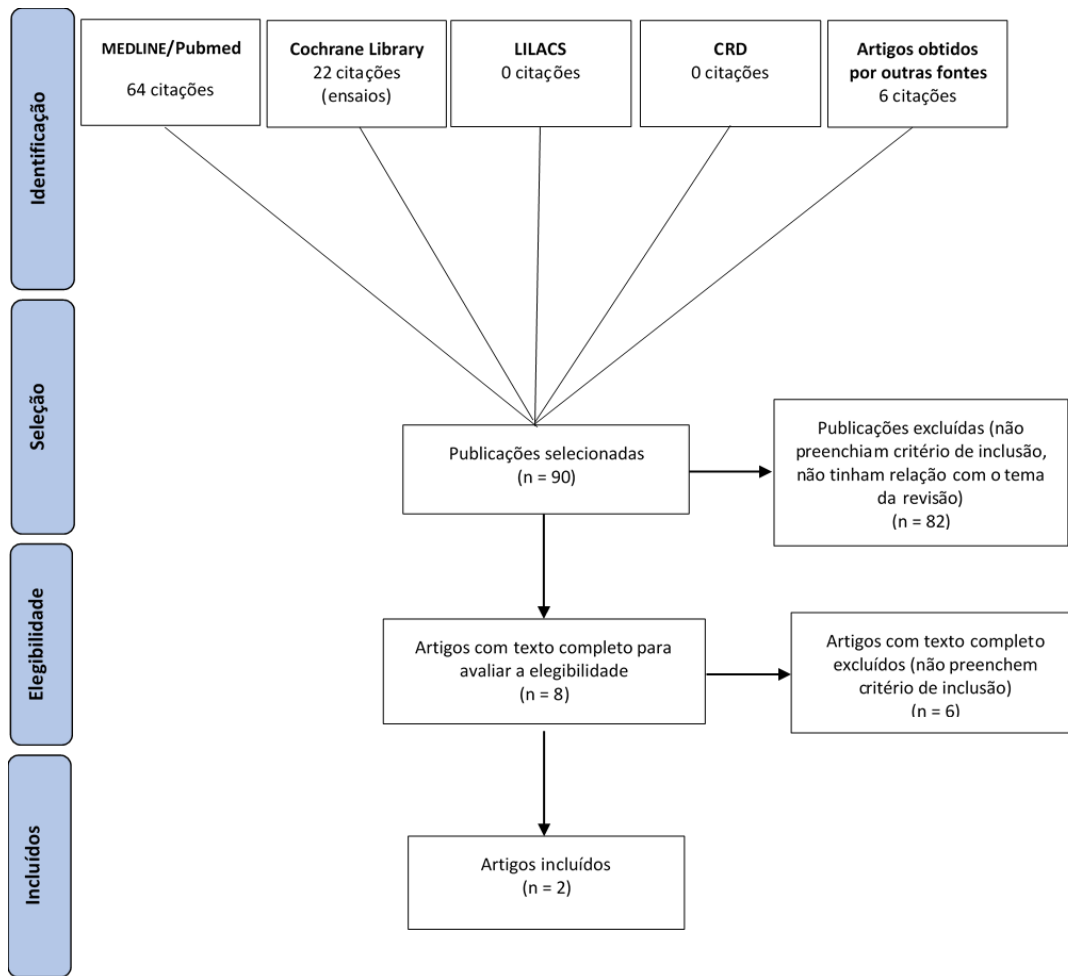
Inclusão

- 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.

Exclusão

- 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);
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

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 publicações para leitura na íntegra. Dessas, duas publicações referentes a um ensaio clínico foram selecionadas e incluídas^{30,31} (Figura 4).



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

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.

O demandante avaliou a qualidade do estudo e a qualidade da evidência seguindo as orientações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde³².

Para a avaliação da qualidade do estudo foi utilizado o formulário indicado para ECR com adaptação (exclusão das questões referentes a randomização). Na avaliação da qualidade da evidência, para todos os desfechos considerados (segurança, resposta total, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, sobrevida global, doença residual mínima e estado morfológico livre de leucemia), a qualidade foi classificada como baixa.



6.2 Descrição dos estudos apresentados pelo demandante

As duas publicações selecionadas são referentes a um ensaio clínico (EC) não randomizado, aberto, de fase 1b, em que 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 e com escore Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) entre 0-2. Os pacientes foram considerados não elegíveis para terapia de indução intensiva de acordo com idade, status de performance ECOG, comorbidades, consenso regionais ou práticas institucionais.

O objetivo do EC foi avaliar, como desfecho primário, segurança e farmacocinética do venetoclax em associação a azacitina ou decitabina, além de determinar a dose máxima tolerada e a dose de venetoclax de fase 2 recomendada. Como desfechos secundários foram avaliados resposta global (remissão completa [RC] + remissão completa com recuperação medular incompleta [RCi] + remissão parcial) e sobrevida global (SG). Estado morfológico livre de leucemia (MFLS) 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. O estudo incluiu uma etapa de escalonamento de dose do venetoclax, seguida de uma etapa de expansão de dose, cujos resultados foram reportados nas publicações selecionadas, respectivamente, em 2018 e 2019^{30, 31}.

Na primeira publicação, os pacientes em dois grupos de tratamento, grupo A (venetoclax+decitabina; N=23) e grupo B (venetoclax+azacitina; N=22), tinham quatro possibilidades de escalonamento diário da dose de início para a dose-alvo: 20mg para 400mg, 50mg para 800mg, 100mg para 800mg e 100mg para 1200mg. No terceiro grupo C, posaconazol foi associado a venetoclax+decitabina (N=12) sem escalonamento para avaliar o efeito deste antifúngico na segurança e farmacocinética do venetoclax.

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

Considerando os três grupos de tratamento, os seguintes resultados de eficácia foram alcançados: RC em 14 pacientes (25%), RC ou RCi em 35 pacientes (61%; IC95%: 47,6-74,0), resposta global em 36 pacientes (63%) e reposta global ou MFSL em 43 pacientes (75%; IC95%: 62,2-85,9). 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) nos três grupos e 15,2 meses (IC95% 10,2-não alcançado) nos grupos A e B.

Na segunda publicação, foram reportados os resultados da etapa de expansão em que, a partir dos resultados da etapa de escalonamento, dois esquemas de dosagem de venetoclax (400mg e 800mg) em combinação com decitabina ou azacitidina foram avaliados separadamente³¹. Na data de corte, em 7 de julho de 2017, um total de 60 pacientes recebeu venetoclax 400 mg (29 com azacitidina, 31 com decitabina), 74 recebeu venetoclax 800 mg (37 com azacitidina e 37 com decitabina). Onze continuaram venetoclax 1200 mg (6 azacitidina, 5 decitabina). A duração mediana do seguimento foi de 15,1 meses (intervalo: 9,8-31,7) em toda população estudada.

Em relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos hematológicos e gastrointestinais foram os mais comuns. Os eventos adversos de grau 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%). Ao todo, 70% dos pacientes (N=101) descontinuaram o tratamento com venetoclax. A progressão da doença foi o principal motivo para descontinuação do tratamento (N=41). 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 azacitidina e decitabina em associação com venetoclax. 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. Especificamente no grupo que recebeu venetoclax (400mg) + azacitidina, 25 pacientes (86%) apresentaram eventos adversos graus 3 ou 4.

Considerando todos os pacientes (N=145), os seguintes resultados de eficácia foram alcançados: RC em 54 pacientes (37%), RC ou RCi em 97 pacientes (67%), resposta global em 99 pacientes (68%) e resposta global ou MFSL em 120 pacientes (83%). A duração mediana da resposta para todos os pacientes responsivos ao tratamento no estudo foi de 11,3 meses (N=97; IC95%: 8,9-não alcançado). A SG mediana foi de 17,5 meses (IC95%: 12,3-não alcançado).

A coorte de venetoclax 400 mg + hipometilante obteve os melhores resultados de eficácia, ainda que não tenha sido reportado resultado isolado para remissão completa. O desfecho composto de RC ou RCi e também resposta global ocorreu em 44 pacientes (73%), enquanto estado MFSL ocorreu em 49 pacientes (82%). A duração mediana da resposta para todos os pacientes responsivos ao tratamento no estudo foi de 12,5 meses (N=44; IC95%: 7,8-não alcançado) e a SG mediana não foi alcançada neste grupo (IC95%: 11-não alcançado). Para os pacientes que utilizaram venetoclax 400 mg + azacitidina a mediana de SG não foi alcançada e a RC + RCi foi de 76%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os hipometilantes (azacitidina ou decitabina) utilizados em associação ao venetoclax.

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 MFSL, 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 MFSL.

Tais resultados justificaram uma avaliação adicional do esquema de venetoclax 400mg em associação a hipometilante em uma população maior. Assim, o estudo³³ M15-656 está em andamento no Brasil e em centros de pesquisa em outros países. E corresponde a um ECR, duplo-cego, de fase 3, que compara pacientes com LMA virgens de tratamento, não elegíveis para indução padrão, em uso de venetoclax + azacitidina ou placebo + azacitidina.



6.3 Avaliação crítica da demanda

Em relação à metodologia adotada para a síntese de evidência clínica disponível na literatura, os seguintes itens foram considerados adequados: acrônimo PICO da pergunta de pesquisa, estratégias de busca, bases de dados consultadas, critérios de elegibilidade, seleção dos estudos (incluindo o fluxograma de seleção - PRISMA) e publicações incluídas. Apesar do tipo de estudo realizado ser descrito pelo demandante como revisão sistemática, não fica claro se as etapas de extração dos dados e avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foram realizadas por dois pesquisadores de forma independente.

Ainda que o demandante tenha utilizado como critério de elegibilidade a inclusão de estudos com comparação direta ou indireta com a citarabina em baixa dose, que é o tratamento disponível atualmente no SUS, tais estudos não foram encontrados na literatura. Portanto, foram incluídas no relatório duas publicações com os resultados de apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b, aberto, cujo objetivo foi avaliar, como desfecho primário, segurança, farmacocinética e a dose recomendada do venetoclax em associação a azacitina ou decitabina e, como desfecho secundário, eficácia.

Neste estudo, a coorte com 60 pacientes em uso de venetoclax 400 mg + hipometilante (azacitidina ou decitabina) obteve os melhores resultados de eficácia, com uma sobrevida mediana não alcançada em um seguimento mediano do estudo de 15,1 meses, justificando o desenvolvimento de ensaios clínicos que avaliem essa dosagem definida de venetoclax em uma população maior para confirmação dos resultados.

Além disso, é preciso destacar que o estudo encontrado avaliou venetoclax em associação aos hipometilantes na ausência de um grupo comparador sem o uso de venetoclax. Uma comparação direta entre o uso da associação e o uso isolado de hipometilantes seria ideal para demonstrar a superioridade da associação. E, ainda, considerando que o medicamento atualmente disponível no SUS é a citarabina, a comparação de esquemas de venetoclax com esse medicamento se torna essencial.

De fato, ensaios clínicos randomizados de fase 3, com grupo placebo do venetoclax, estão sendo conduzidos para avaliar eficácia e segurança da associação de venetoclax tanto a hipometilante quanto à citarabina, com previsão de publicação de seus resultados a partir de 2020. Tais estudos poderão contribuir com dados mais robustos e sob uma perspectiva mais ampla quanto a opções terapêuticas para orientar a tomada de decisão no SUS.



7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou dois tipos de análise econômica: 1) custo por mês de vida salvo e 2) custo por resposta completa. Além disso, apresentou uma análise de cálculo do número necessário para tratar (NNT). As análises econômicas avaliaram 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. Para esses pacientes, o comparador indicado no SUS foi a citarabina em baixa dose (LDAC).

A perspectiva de análise adotada foi a do SUS com um horizonte temporal de apenas um ano. Os custos incluídos no modelo foram: aquisição e administração de medicamentos, eventos adversos (EA), hospitalizações e transfusões de sangue. Uma análise crítica foi realizada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde³⁴.

QUADRO 2 - Características do método do estudo de avaliação econômica de custo por mês de vida salvo elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo por mês de vida salvo	Adequado.
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Venetoclax + azacitidina/citarabina em baixa dose (LDAC)	Adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva	Adequado.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Mediana de sobrevida global	Adequado para mediana de sobrevida global.
5. Horizonte temporal	1 ano	Inadequado. Mediana de sobrevida global não alcançada num estudo de seguimento de 15 meses.
6. Taxa de desconto	Sem taxa de desconto	Adequado, porém necessário para um horizonte temporal maior.
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequada.



8. Medidas da efetividade	Mês de vida salvo	Adequada para mês de vida salvo.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizado	Adequado, porém não ideal.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Aquisição de medicamentos, administração de medicamentos, eventos adversos (EA), hospitalizações e transfusões de sangue	Adequado.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais brasileiros sem ajuste ou conversão cambial	Adequado.
12. Método de modelagem	Não utilizada	Adequado ao desenho do estudo
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apenas variação de preço no impacto orçamentário	Inadequado. As incertezas da avaliação econômica foram ignoradas apesar de haver medidas de intervalos de confiança para subsidiar essa análise.

A análise de custo por mês de vida salvo proposta para a incorporação do Venetoclax em associação com azacitidina utilizou citarabina em baixa dose como comparador do SUS. As posologias propostas são:

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.

LDAC (citarabina em baixa dose):

20 mg/m² por dia durante 10 dias



O demandante considerou superfície corporal de 1,78m² para o peso médio e altura média da população brasileira acima de 60 anos, de 68,6Kg e 166,3cm. A bula do medicamento indica que o tratamento deve ser feito até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os estudos clínicos preveram a quantidade média de ciclos por tratamento.

Tabela 1 Número médio de ciclos por tratamento

Tratamento	Ciclos de 28 dias
Venetoclax + azacitidina	5 ³⁰
LDAC	2.4 ⁴⁰

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

Após interrupção do tratamento, os pacientes fariam cuidado de suporte até no máximo 13 ciclos (um ano de tratamento) ou até o tempo de sobrevida mediano do paciente caso este seja menor que um ano. 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.

7.1 Desfechos

- Sobrevida Global

O horizonte do modelo foi baseado em uma estimativa que ainda não foi atingida para o medicamento intervenção nos estudos clínicos, ou seja, mais de 50% dos pacientes ainda estavam vivos ao final do estudo e não é possível aferir uma mediana de sobrevida global. Uma quantidade de pacientes sobreviverá por mais tempo além do horizonte temporal e os custos e benefícios desse incremento foram desconsiderados. Um modelo estatístico com a extrapolação da curva de sobrevida seria mais adequado para medir esses desfechos além de um horizonte temporal mais extenso. Essa limitação, além de impactar os benefícios, também impactam os custos já que os pacientes ficariam mais tempo sob cuidados médicos.

Tabela 2. Sobrevida global mediana

Medicamento	Sobrevida global mediana (meses)	IC95% (limite inferior)	IC95% (limite superior)
Venetoclax + azacitidina	15* ³⁰	9,00	NA
LDAC	5 ¹²	4,30	6,30

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



Os dados de eficácia da citarabina em baixa dose foram obtidos a partir de um ECR fase III publicado em 2012¹². Entretanto, uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada em 2017 avaliando a eficácia desta terapia em nove estudos (ECR e estudos observacionais). Ainda que a sobrevida mediana tenha sido semelhante (5,4 meses; IC95% 4,4-6,7), estaria indicada a avaliação da revisão para utilização de um resultado mais robusto⁴¹.

- Taxa de Resposta Completa

A análise realizada baseada na resposta completa 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 3. 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%	1,88* ³⁰
LDAC	10,70%	5,80* ¹²

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 / ln³⁰.

¹ Calculado com base no tempo mediano do estudo Silverman et al (2011), 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 (RCp), que foi obtido de Kantarjian et al (2012), devido à falta de informações disponíveis.¹²

³ Informação baseada no grupo citarabina do estudo,¹² incluindo RC + RCi.



- Percentual de pacientes livres de transfusão

Um importante desfecho para o modelo que impacta nos custos das estratégias avaliadas é o percentual de pacientes livres de transfusão. Para essa análise foi utilizada a taxa de pacientes que ficam livres de transfusão ao atingirem resposta completa^{30, 42, 43}.

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

Tabela 4. 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 Custos

Para os custos com medicamentos, o demandante considerou 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.

Os custos de administração estão organizados na Tabela abaixo.



Tabela 5 - Custos de administração de medicamentos

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



Os custos com eventos adversos tiveram sua incidência baseada na bula do medicamento e os valores majoritariamente foram extraídos do SIGTAP.

Os custos por medicamento e por evento estão resumidos na Tabela abaixo:

Tabela 6 Custos e frequências de eventos adversos aos tratamentos

	Neutropenia	Neutropenia febril	Trombocitopenia	Anemia	Hipocalemia
Venetoclax + azacitidina	48%	37%	46%	30%	7%
LDAC	20%	25%	35%	27%	9%
Custo por evento	R\$ 1.426,56	R\$1.997,31	R\$ 877,47	R\$ 1.735,68	R\$ 33,77



Para os custos 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.

As premissas adotadas quanto aos dias de internação relacionado a resposta ao tratamento não possuem referência e não tem respaldo na literatura científica. Nenhuma análise de sensibilidade foi realizada com esses parâmetros que agregam uma incerteza ao modelo. O custo de uma internação considerado foi de R\$4.402,99, extraído do Tabnet/DATASUS para o procedimento 03.04.08.003-9.

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). Nesse caso, o curto horizonte temporal não permite avaliar adequadamente os custos relacionados a hospitalização. Principalmente para aqueles pacientes que supostamente teriam uma sobrevida superior.

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\$277,93.⁴⁴

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:

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

$\text{Custo total de transfusão} = \text{custo do paciente sem RC+RCi} + \text{custo do paciente com RC+RCi após a remissão} + \text{custo do paciente com RC+RCi até atingir a remissão}$

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 7. 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	76,00%	1,88*	79,07%	93,02%
LDAC	10,70%	5,80 ^{2*}	38,50%	40,60%



7.3 Resultados

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 19.427/mês de vida salvo. Para aumentar a comparabilidade do estudo, o RCEI foi recalculado para custo por ano de vida salvo e disposto no quadro abaixo:

Quadro 3 - Razão de custo efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

	Efetividade (meses)	Diferença de efetividade (meses)	Custo	Diferença de custo	RCEI (ano de vida salvo)
Venetoclax azacitidina	+ 15		R\$ 234.619	-	
LDAC	5	10	R\$ 40.348	R\$ 194.271	R\$233.133

A única análise de sensibilidade realizada pelo demandante foi a variação do preço da azacitidina que já possui genérico no mercado e teria seu preço descontado. O resultado está exposto abaixo sendo calculado para o desfecho de anos de vida salvo:

Tabela 8 - Resultado da análise de sensibilidade do preço da azacitidina

Desconto estimado de AZA	Preço de aquisição AZA	Custo por mês de vida salvo
0%	R\$918,93 *	R\$233.133
10%	R\$827,04	R\$229.269
20%	R\$735,14	R\$222.333
30%	R\$643,25	R\$213.993
40%	R\$551,36	R\$206.204
50%	R\$459,47	R\$200.372
60%	R\$367,57	R\$196.868
70%	R\$275,68	R\$195.236
80%	R\$183,79	R\$194.672

A diretriz brasileira de estudos de avaliações econômicas em saúde recomenda explicitamente a realização de análises de sensibilidade sobre diversos parâmetros do estudo³⁴. Nesse trabalho há diversos parâmetros sujeitos a incerteza, como a sobrevida dos pacientes,



taxa de transfusão e hospitalização. Medidas de intervalos de confiança foram fornecidas pelos estudos clínicos^{30,31} utilizados pelo demandante. Não avaliar a incerteza dos parâmetros do estudo somada as limitações já descritas traz grande dúvida sobre os resultados quanto a sua capacidade de informar uma decisão em saúde baseado em parâmetros econômicos.

A análise de custo por resposta completa apresentada, apesar de nortear decisões e condutas clínicas, destaca-se pela limitada interpretação do indicador de custo por resposta como norteador das decisões sobre alocação de recursos em sistemas de saúde. Ou seja, seria necessário ter uma ideia clara do quanto a sociedade está disposta a pagar por cada resposta adicional ao RC/RCi. Nesse contexto, os conceitos, fundamentos, ferramentas e diretrizes metodológicas são consistentes em orientar o uso de desfechos que permitam a comparação de cenários e tecnologias, com destaque para os anos de vida ajustados pela qualidade (Do inglês, *Quality-adjusted life-years – QALY*)^{35–37}. Por meio da coleta de dados com instrumentos validados, o cálculo do QALY permite conciliar os benefícios observados em expectativa de vida com os benefícios observados em qualidade de vida. Tal medida tem sido referência na discussão de incorporação de tecnologias em doenças crônicas, assim como na definição de limiares aceitáveis de financiamento de tecnologias médicas em sistemas de saúde³⁸.

O cálculo da razão de custo benefício incremental foi realizado incorretamente, pois não foi feita a razão das diferenças entre custo e resposta. O cálculo realizado foi a diferença das razões de custo por resposta, o que não mede o custo por benefício incremental.

Ademais, o desfecho de resposta completa é de caráter intermediário e não é a melhor medida para estimar benefícios na doença em questão. Desfechos intermediários não tem comparabilidade e podem ser substituídos por sobrevida quando o ganho em saúde é tempo de vida. O desfecho de resposta completa pode ser atraente porque avalia rapidamente a eficácia e segurança de novos agentes, no entanto, o efeito de alguns tratamentos medicamentosos na resposta completa nem sempre se traduz em melhorias na sobrevida. A interpretação dos resultados de resposta completa pode ser complicada por vários fatores, entre eles a importância do momento do tratamento em que é feita aferição da medida e o potencial viés relacionado a aferição (diferença entre laboratórios)³⁹. Essas limitações se potencializam na avaliação do demandante pois os resultados do desfecho de resposta completa para intervenção e controle são baseados em estudos diferentes.

O poder de informar uma decisão em saúde desse estudo é inferior ao outro realizado com o desfecho mês de vida salvo. Nenhuma incerteza nesse estudo foi avaliada.



7.4 Análise de Impacto Orçamentário

Na análise de impacto orçamentário foram considerados os seguinte parâmetros:

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

A população elegível ao tratamento de venetoclax em associação com azacitidina foi calculada 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 ⁴⁵

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

Tabela 1. 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 ⁴⁵



Total elegível para Venetoclax em combinação com azacitidina	520
--	-----

Na referência citada é informado que em torno de apenas 30 a 50% dos pacientes poderiam fazer o tratamento com quimioterapia intensiva. Assim, foi recalculado um cenário onde 70% dos pacientes seriam inelegíveis e fariam o tratamento com Venetoclax.

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. 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 e desconsiderada a transição de pacientes entre os anos. Esse pressuposto beneficia o medicamento estudado já que a mediana de sobrevida global não pode ser estimada. Os resultados apresentados para o impacto orçamentário subestimam o valor real já que a mediana de sobrevida global que não pode ser atingida no *follow up* do estudo é superior aos 12 meses considerados. Isso impacta nos custos de suporte ao paciente após o tratamento, além de existir um quantitativo de pacientes que permanecem vivos no ano seguinte, o que foi desconsiderado nesse modelo.

Para o cenário projetado, estimou-se que, ao final de 5 anos, venetoclax em combinação com azacitidina teria o Market share variado de 40 a 70%. Foi recalculado um cenário onde o market share variou de 40 a 100%.

Tabela 2. Participação de mercado no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina no cenário base.

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 31. População elegível no cenário com venetoclax em combinação com azacitidina no cenário base.

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
-------------	-----	-----	-----	-----	-----

Os custos considerados foram os mesmos incluídos na análise de custo-incremental, sendo custos com medicamentos, administração, eventos adversos, hospitalização e transfusão.

Tabela 12. Impacto orçamentário no cenário base (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 43. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário no cenário base.

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%).



O resultado do impacto orçamentário assumindo que 70% dos pacientes seriam elegíveis para o tratamento com Venetoclax está disposto na Tabela 16. A Tabela 15 mostra o número de pacientes tratados ao longo do ano nesse cenário alternativo.

Tabela 54 - Análise de sensibilidade com market share padrão para número de pacientes assumindo 70% do total sendo elegível

Medicamento	Cenário Atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidina	320	410	511	576	643
LDAC	468	410	341	310	276

Tabela 65 - Análise de sensibilidade do impacto orçamentário para 70% dos pacientes elegíveis

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário projetado	31.775.893,01	33.059.949,63	34.382.888,26	35.731.175,43	37.085.594,15	172.035.500,46
Cenário referência	93.905.964,86	112.666.764,84	133.733.755,85	147.581.878,31	162.106.125,14	649.994.489,01
Incremental	62.130.071,86	79.606.815,21	99.350.867,60	111.850.702,89	125.020.530,99	477.958.988,55

Um novo cenário foi reconstruindo propondo novas proporções de market share (Tabela 17). O resultado do impacto orçamentário relativo ao cenário que variou esse parâmetro está disposto na Tabela 18.

Tabela 76 - Análise de sensibilidade do market share alternativo

Medicamento	Cenário Atual				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidina	41%	50%	65%	80%	100%
LDAC	59%	50%	35%	20%	0%

Tabela 87 - Impacto orçamentário para o cenário alternativo de market share

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
--	-------	-------	-------	-------	-------	-----------



Cenário projetado	22.697.066,43	23.614.249,73	24.559.205,90	25.522.268,16	26.489.710,11	122.882.500,33
Cenário referência	67.075.689,19	80.476.260,60	101.437.853,44	123.852.556,41	154.061.680,51	526.904.040,15
Incremental	44.378.622,75	56.862.010,86	76.878.647,55	98.330.288,25	127.571.970,40	404.021.539,82

8. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são inegáveis a quimioterapia intensiva. Utilizaram-se os termos “*leukemia, myeloid, acute*”, “*acute myeloid leukemia*”, “*acute myelogenous leukemia*”, “*acute myeloblastic leucemias*”, “*acute myelocytic leucemia*” e “*acute nonlymphocytic leukemia*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda por incorporação: venetoclax.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **cinco** tecnologias para o tratamento de da população em análise (Quadro 4). Destaca-se que alguns desses medicamentos se referem a terapia alvo, para mutações específicas.



Quadro 4: Medicamentos potenciais para o tratamento de Pacientes adultos (≥ 18 anos), recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensiva

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratam tratamento de pacientes adultos, recém-diagnosticados com LMA
Gilteritinibe	-Inibidor de FLT3 e AXL	• Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Glasdegibe	-Inibidor da via de sinalização de Hedgehog	• oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Registrado (2018)
Pevonedistate	-Inibidor da proteína NEDD8	• Intravenosa	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Pracinostate	-Inibidor da histona desacetilase	• Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Sapacitabina	-Inibidor da DNA polimerase	• Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 21/2/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; FLT3 e KIT – tipos de tirosina quinase; NEDD8 – proteína codificada pelo gene NEDD8; SFRP2 - proteína 2 relacionada ao frizzled secretada.

^a Recrutando;

^b Concluído;

^c Ativo, não recrutando.

É importante informar que a patente do medicamento **venetoclax** foi concedida em 5/11/2019 e estará vigente até 26/5/2030 (PI 1014653-9). Quanto à patente da azacitidina, o pedido foi arquivado em 7/1/2020 (BR 11 2016 018173 5).

9. Considerações gerais

A LMA é uma doença grave e invariavelmente fatal se não tratada. 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 anos⁴.

Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e *performance status* diminuída, pacientes idosos apresentam alta taxa de mortalidade relacionada ao tratamento quimioterápico^{4, 6-10, 12, 17, 21}. Por essa razão, a terapia de LMA é normalmente dividida em pacientes elegíveis e não elegíveis para quimioterapia intensiva, não sendo indicada para pacientes idosos e/ou com *performance status* ruim e/ou com muitas comorbidades. Estima-se que na população idosa com LMA, apenas 30-50% dos pacientes podem ser tratados com quimioterapia intensiva padrão⁴⁵. A uso de venetoclax em combinação com azacitidina proposto



nesse relatório é indicado para esses pacientes com LMA que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.

Com relação às evidências clínicas, foram incluídos no relatório resultados de apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b, aberto, cujo objetivo foi avaliar, como desfecho primário, segurança, farmacocinética e a dose recomendada do venetoclax em associação a azacitina ou decitabina e, como desfecho secundário, eficácia. Nesse estudo, para os pacientes que utilizaram venetoclax 400 mg + azacitidina, a mediana de SG não foi alcançada no seguimento de 15 meses e a RC + RCi (desfecho intermediário) foi de 76%. Com relação à segurança, nesse mesmo grupo, 25 pacientes (86%) apresentaram eventos adversos graus 3 ou 4.

Além disso, é preciso destacar que o estudo encontrado avaliou venetoclax em associação aos hipometilantes na ausência de um grupo comparador sem o uso de venetoclax. Uma comparação direta entre o uso da associação e o uso isolado de hipometilantes seria ideal para demonstrar a superioridade da associação. E, ainda, considerando que o medicamento atualmente disponível no SUS é a citarabina, a comparação de esquemas de venetoclax com esse medicamento se torna essencial. Sendo assim, considera-se que a evidência clínica sobre o tema ainda é incipiente.

Ensaio clínicos randomizados de fase 3, com grupo placebo do venetoclax, estão sendo conduzidos para avaliar eficácia e segurança da associação de venetoclax tanto a hipometilante quanto à citarabina, com previsão de publicação de seus resultados a partir de 2020. Tais estudos poderão contribuir com dados mais robustos e sob uma perspectiva mais ampla quanto a opções terapêuticas para orientar a tomada de decisão no SUS.

Na avaliação econômica, o venetoclax em associação com azacitidina apresentou um ICER de R\$233.133/ano de vida salvo. Esse estudo considerou um horizonte temporal de um ano baseado em um ensaio clínico de braço único, onde ao final do follow up (15 meses) não era possível extrair a mediana de sobrevida global. O horizonte temporal do estudo está subestimado e, ao ser ajustado, haveria ganhos em benefícios e também em custos para o medicamento de intervenção. Essa e outras análises de sensibilidade com outros parâmetros do estudo não foram realizadas pelo demandante como recomenda a diretriz para avaliações econômicas do Ministério da Saúde³⁴. A única incerteza avaliada no modelo foi o preço da azacitidina o que limita muito a capacidade da análise de informar decisões sobre incorporação de medicamentos.



A incerteza quanto ao correto horizonte de análise e a ausência de uma extrapolação adequada dessa medida, influenciou também o impacto orçamentário, já que não foram considerados pacientes sobreviventes por mais de um ano, o que subestima os resultados. A determinação dos parâmetros de market share e de pacientes elegíveis ao tratamento também contribuíram para subestimar a análise. Uma análise de sensibilidade desses parâmetros seria desejável para a correta avaliação do impacto orçamentário. Após recalcular o impacto redimensionando os parâmetros citados, foi observado valores R\$ 404.021.539,82 e R\$ 477.958.988,55 acumulado em 5 anos de horizonte temporal.

10. Recomendação Preliminar da Conitec

Os membros do Plenário da Conitec avaliaram as evidências apresentadas neste relatório e concluíram que as evidências clínicas são incipientes, baseadas em apenas um ensaio clínico não randomizado de fase 1b e aberto. Existem ECR em andamento, que poderão fornecer resultados mais robustos para, futuramente, orientar a tomada de decisão no SUS. Além disso, a avaliação econômica apresentou limitações importantes e demonstrou o alto custo relacionado ao tratamento proposto.

Pelo exposto, a Conitec, em sua reunião ordinária, realizada no dia 04 de março de 2020, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS de venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.



11. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. Brasília, DF; 2014. Available from: <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>
2. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM PC. Epidemiology Morbidity. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2003;3(5):695–710. Available from: www.future-drugs.com
3. Helman R, Pires de Souza Santos F, Simões B, Hallack Atta E, Callera F, de Almeida Dobbin J, et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento Acute myeloid leukemia: update in diagnosis and treatment in Brazil. Vol. 9, artigo original einstein. 2011.
4. Watts J, Nimer S. Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leukemia. F1000Research. 2018;7:1–14.
5. Löwenberg, Bob; Downing JRBA. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 1999;341(14):1051–62.
6. Kantarjian H, O’Brisn 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 Mar 1;106(5):1090–8.
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006 May 1;107(9):3481–5.
8. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1136–52.
9. Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? Best Pract Res Clin Haematol. 2011;24(4):515–22.
10. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 593–606.
11. 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 Nov;135(4):450–74.
12. Kantarjian HM, Thomas XG, 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 Jul 20;30(21):2670–7.
13. The Global Cancer Observatory G. Source: Globocan 2018 [Internet]. Vol. 876, Leukaemia. 2019. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>



14. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. Vol. 107, Cancer. 2006. p. 2099–107.
15. National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Surveillance - Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). [cited 2020 Jan 8]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
16. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
17. Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, Lehmann S, Möllgård 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;113(18):4179–87.
18. Garcia JS, Stone RM. The Development of FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2017;31(4):663–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2017.03.002>
19. Godwin C, Othus M, Sandhu V, Estey EH, Walter RB. Prediction of Treatment-Related Mortality in Patients with Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. Blood [Internet]. 2014 Dec 6;124(21):2277–2277. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/21/2277/90041/Prediction-of-TreatmentRelated-Mortality-in>
20. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, 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):1766–71.
21. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The Outcomes and Costs of Acute Myeloid Leukemia Among the Elderly. Arch Intern Med [Internet]. 2002;162:1597–603. Available from: <https://jamanetwork.com/>
22. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Feb 5];17(6):721–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200351>
23. Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkop CDB. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Best Pract Res Clin Haematol [Internet]. 2017;129(4):424–47. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/129/4/424/1402046/blood733196.pdf>
24. ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. VENCLEXTA® (venetoclax) [Internet]. 2019. p. 50.



- Available from:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351972876201676/?nomeProduto=Venclexta>
25. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol*. 2018 May 1;61:10–25.
 26. 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 Oct 1;6(10):1106–17.
 27. Food and Drug Administration. VENCLEXTA® (venetoclax tablets) for oral use [Internet]. 2019. p. 49. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208573s011s014s015lbl.pdf#page=47
 28. UNITED MEDICAL LTDA. Vidaza® (azacitidina) [Internet]. ANVISA; 2009. p. 7. Available from: [https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351415894200764/?nomeProduto=Vidaza %252Fbula_1578493619046.pdf](https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351415894200764/?nomeProduto=Vidaza%252Fbula_1578493619046.pdf)
 29. 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. Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2015. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016 Jan 1;38(1):58–74.
 30. 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 Feb 1;19(2):216–28.
 31. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2019 Jan 3;133(1):7–17. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/1/7/1407382/blood868752.pdf>
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. DIRETRIZES METODOLÓGICAS [Internet]. Brasília, DF; 2014. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico.pdf
 33. AbbVie. 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]. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993523>
 34. Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, DF; 1393.
 35. Briggs A, K C, M S. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. 2 edition. Oxford: Oxford University Press; 2011. 237 p.



36. Drummond MF, MJ S, K C, GL S, GW T. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4th ed. Oxford: Oxfors University Press; 2015. 350 p.
37. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope* [Internet]. 2013 Jun;123(6):1341–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.23943>
38. De SP, HMD N. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4):05–18.
39. Medeiros BC. Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* [Internet]. 2018;68(October 2017):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.02.002>
40. 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.
41. Stone A, Zukerman T, Flaishon L, Yakar R Ben, Rowe JM. Efficacy outcomes in the treatment of older or medically unfit patients with acute myeloid leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 2019;82(May):36–42.
42. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, 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* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2020 Feb 5];37(15):1277–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892988>
43. Dass RN, Howes A, Spencer M, Xiu L, Thomas XG, Al-Dakkak I. PCN121 Decitabine Reduces Transfusion Dependence in Older Patients With Acute Myeloid Leukaemia: Results From a Post-Hoc Analysis of a Randomised Phase III Trial. *Value Heal* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2020 Feb 5];15(7):A431. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301512038752>
44. BRASIL. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Ministerio da Saúde, DF. 2017.
45. Yoon J-H, Cho B-S, Kim H-J, Kim J-H, Shin S-H, Yahng S-A, et al. Outcomes of elderly *de novo* acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am J Hematol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Feb 5];88(12):1074–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983148>