

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**USO DE VENCLEXTA® (VENETOCLAX) EM COMBINAÇÃO COM UM AGENTE HIPOMETILANTE, OU EM COMBINAÇÃO COM CITARABINA EM BAIXA DOSE PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E QUE SÃO INELEGÍVEIS PARA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, A CRITÉRIO DO MÉDICO**

Elaborado pela AbbVie, formulário de Propostas de Atualização Periódica do Rol (2019-2020) de Venclexta® (venetoclax), submetido à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

**Uso de Venclexta® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose para pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico**

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

---

Abril de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE QUADROS .....	9
RESUMO EXECUTIVO.....	10
1. CONTEXTO.....	13
2. PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO – DUT .....	14
3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	15
3.1 Visão geral da doença e suas consequências.....	15
3.2 Epidemiologia.....	18
3.3 Apresentação clínica .....	19
3.4 Classificação e estadiamento .....	20
3.5 Diagnóstico e prognóstico.....	21
3.6 Impacto da doença.....	26
3.7 Abordagem terapêutica .....	28
3.7.1 Diretrizes de tratamento.....	28
3.7.2 Padrão atual de tratamento na saúde suplementar .....	31
3.7.3 Limitações com o tratamento atual .....	32
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	37
4.1 Posologia e modo de administração .....	37
4.2 Mecanismo de ação .....	38
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	40
5.1 Questão do estudo .....	40
5.1.1 Intervenção .....	41
5.1.2 População .....	41
5.1.3 Comparação .....	41
5.2 Estratégia de busca .....	41
5.2.1 Fontes de dados .....	41
5.2.2 Vocabulário controlado.....	42
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	49

5.4	Critérios de qualidade .....	50
5.4.1	Avaliação crítica.....	50
5.4.2	Qualidade da evidência .....	50
5.5	Resultados da busca realizada .....	51
5.5.1	Seleção dos artigos.....	51
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados .....	53
5.5.3	Análise da qualidade da evidência .....	68
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.	
	69	
5.6	Outras evidências científicas .....	73
5.7	Estudos em andamento .....	84
6.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	
	86	
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
8.	REFERÊNCIAS.....	89
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	97
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	98
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	99
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	101

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

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

<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão
<b>SLT</b>	Síndrome de lise tumoral
<b>SMD</b>	Síndrome mielodisplásica
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCTH</b>	Transplante de células tronco hematopoéticas

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores associados com remissão completa, mortalidade em 8 semanas e sobrevida em 1 ano. Adaptado de Kantarjian, 2006. (5) .....	23
Tabela 2. Sistema europeu de prognóstico LeukemiaNet. Döhner, 2017.(30) .....	25
Tabela 3. Desfechos em LMA por idade. Appelbaum, 2006. (6) .....	26
Tabela 4. Comparação da incidência e número de mortes por câncer de mama e LMA. SEER, 2019. (32) .....	27
Tabela 5. Escalonamento de dose. (50) .....	37
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO. ....	40
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	43
Tabela 8. Estratégias de busca. ....	47
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	53
Tabela 10. Doença residual mínima de acordo para pacientes com resposta completa/ resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. DiNardo, 2019. (56) .....	59
Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo. DiNardo, 2019. (56) .....	61
Tabela 12. Desfechos de eficácia por agente hipometilante. DiNardo, 2019. (56) .....	63
Tabela 13. Resumo dos desfechos de eficácia. Wei, 2019. (57) .....	66
Tabela 14. Eventos adversos. Wei, 2019. (57) .....	67
Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.....	68
Tabela 16. Estudo incluído para análise.....	69
Tabela 17. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes hipometilantes. Pollyea, 2018. (58) .....	75
Tabela 18. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes citarabina de baixa dose. Wei, 2018. (59) .....	78
Tabela 19. Atividade do venetoclax em pacientes com LMA. Konopleva, 2016. (49) .....	81
Tabela 20. Cronograma de publicação dos estudos M15-656 (Viale-A) e M16-043 (Viale-C)....	84

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma<sup>1</sup>. INCA, 2017.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 2. Exames para o diagnóstico clínico da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1) .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 3. Tratamento de indução para pacientes com idade menor que 60 anos. NCCN, 2019. (35) .....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 4. Tratamento de indução para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. NCCN, 2019. (35) .....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 5. Variação da sobrevida global ao longo do tempo para (A) pacientes com idade de 15-59 anos e (B) pacientes com idade ≥60 anos. (2) .....</b>	<b>33</b>
Figura 6. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018). (43).....	39
<b>Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (54) .....</b>	<b>51</b>
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos. ....	52
Figura 9. Escalonamento da dose. DiNardo, 2018. (55).....	54
Figura 10. Estimativa Kaplan-Meier para sobrevida global. DiNardo, 2018. (55).....	55
Figura 11. Estimativa de sobrevida global. DiNardo, 2019. (56).....	59
Figura 12. Desfechos de remissão por subgrupo. Wei, 2019. (57) .....	66
Figura 13. Sobrevida global. Pollyea, 2018. (58) .....	74
Figura 14. Sobrevida global de acordo com a resposta ao tratamento. Pollyea, 2018. (58).....	75
Figura 15. Esquema de doses. Lin, 2016. (60).....	82
<b>Figura 16. Estudo M15-656 ou Viale-A. ....</b>	<b>85</b>



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da LMA. Adaptado de ministério da Saúde, 2014. (1) .....	20
Quadro 2. Principais medicamentos infusionais para LMA. NCCN, 2019 , Bittencourt, 2016. (34,35) .....	32
Quadro 3. Medicamentos e procedimentos para LMA contemplados no rol da ANS. ANS, 2018. (37) .....	32

## RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo		
<b>Título/pergunta:</b> O uso de venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de leucemia mielóide aguda (LMA) recém-diagnosticado e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico?		
<b>Recomendação quanto ao uso da tecnologia:</b> (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra		
<b>Breve justificativa para a recomendação:</b>		
<p>A LMA é uma doença agressiva com mortalidade alta e sem novas opções de tratamentos há mais de 30 anos. Os pacientes inelegíveis a quimioterapia intensiva têm poucas opções de tratamento e apresentam baixa sobrevida global e baixas taxas de resposta completa (remissão). O Venclexa® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral que induz a morte das células leucêmicas (inibidor da BCL-2). E para essa população inelegíveis ao tratamento para quimioterapia intensa, traz taxas de resposta (remissão completa) de mais de 70% e aumento de sobrevida global, além de melhorar a qualidade de vida através da redução da necessidade de transfusão. Por esse motivo, venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, poderá ser considerada terapia padrão para essa população.</p>		
<b>Proposta de Diretriz de Utilização - DUT</b>		
DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER		
SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax	Leucemia Mieloide Aguda	Em combinação com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina. Pacientes adultos, recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia intensiva à critério médico
<b>População-alvo:</b> Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico.		
<b>Tecnologia:</b> Venclexa® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose		
<b>Comparador:</b> Sem restrição de comparador.		
<b>Processo de busca e análise de evidências científicas:</b>		
<p>Uma revisão sistemática foi conduzida até março de 2019 nas bases de dados: <i>The Cochrane Library</i>, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.</p>		

A SBOC também avaliou essa presente revisão sistemática segundo sua política de transparência (anexo 5) e endossa a submissão desse medicamento para o ROL da ANS pela ABHH.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:**

Para a avaliação clínica, foram incluídos três artigos completos, que reportaram resultados preliminares e a longo prazo do mesmo EC. Estes artigos concluíram que o uso de venetoclax em associação com agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina) ou baixa dose de citarabina levaram a aumento da SG (N/A, 14,2 meses e 10,1 meses respectivamente), e a alta proporção de pacientes com resposta completa (76%, 71% e 54% respectivamente). Além disso, a maior parte dos pacientes incluídos neste estudo alcançou independência transfusional com o uso de venetoclax, com perfil de segurança tolerável..

**Qualidade da evidência:**

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

**Avaliação econômica:**

Com o intuito de avaliar o perfil econômico do venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva no âmbito do sistema suplementar de saúde (SSS), foi realizada uma análise de custo-efetividade baseada no custo por ano de vida salvo, uma subanálise de custo por resposta completa e análise de impacto orçamentário.

A análise de custo por mês de vida salvo mostra que a combinação de venetoclax + hipometilantes e baixa dose de citarabina têm uma boa razão de custo efetividade demonstrando um baixo Custo por Mês de Vida Salvo. Lembrando que a terapia mais utilizada, de acordo com os especialistas, é hipometilantes (azacitidina e decitabina), a combinação de venetoclax com hipometilantes foi a que mostrou melhor razão de custo efetividade com R\$ 40.462 (azacitidina) e R\$ 39.415 (decitabina) por mês de vida salvo.

A análise de custo por resposta completa alcançada mostrou que venetoclax em todas as combinações, apresenta o menor custo por Resposta Completa (mais custo efetiva) por ano,

comparado aos tratamentos hipometilantes e baixa dose de citarabina isolados. Adicionalmente, a razão incremental do custo por Resposta Completa, demonstra que seria possível tratar quase um paciente a mais com a combinação de venetoclax + hipometilante e ter uma economia de 18% do valor do tratamento isolado com baixa dose de citarabina. A análise de NNT mostrou que para obter 100% de Resposta completa, seria necessário menos de 2 pacientes em todas as combinações de VENCLEXTA<sup>®</sup>, enquanto os agentes isolados seriam necessários de 3 a 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado (NNT).

O impacto orçamentário mostrou que apesar da incorporação de venetoclax estimar um incremento no primeiro ano (maior market share) de custo de R\$35,0 milhões, é esperada uma economia entre R\$3,5 milhões com hospitalizações e de R\$44 mil com transfusões no primeiro ano. Considerando o total de beneficiários da saúde suplementar (47 milhões) e o total de beneficiários adultos (36 milhões), este valor representaria um custo incremental mensal de R\$0,18 (R\$2,18 por ano) por beneficiários total (47 milhões) e de R\$0,24 (R\$2,82 por ano) por beneficiários adultos (acima de 18 anos), ao final do quinto ano após a incorporação.

## DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA DA ABHH



### DECLARAÇÃO DE ÉTICA E TRANSPARÊNCIA

**EM CONFORMIDADE COM A RESOLUÇÃO ANS 439/2018, QUE DISPÕE SOBRE O PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO PERIÓDICA DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE, NO ÂMBITO DA ANS;**

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

A ABHH torna público com a devida transparência a sua participação no processo de atualização de Incorporação de Novas Tecnologias ao ROL da ANS (Agência Nacional de Saúde).

A ABHH solicitou a todos os comitês técnicos-científicos o encaminhamento (através do preenchimento de formulário específico de Incorporação de Novas Tecnologias) de demandas não atendidas em cada área de atuação dos comitês. Foram recebidas 70 demandas e analisadas pelo comitê de acesso à medicamentos, o qual elencou 9 possibilidades de submissão, baseado em critérios técnicos especializados, avaliando todas as evidências que apoiem a incorporação.

O ciclo de atualização do Rol se inicia com ato de deliberação da Diretoria Colegiada da ANS, que define um cronograma, fixando prazo para apresentação das propostas de atualização, mediante o preenchimento do formulário eletrônico FormRol (ferramenta exclusiva de submissão de propostas de avaliação de tecnologias pela sociedade civil). Por fim, cabe à ANS realizar a análise técnica das propostas elegíveis, isto é, as que cumprirem todos os requisitos de informação dispostos no art. 9 da RN 439/2018. Após a etapa de análise técnica, as propostas serão submetidas à Consulta Pública, subsidiando as decisões sobre as atualizações do ROL.

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para a confecção do material exigido na Resolução 439/2018 para instrução do FormRol, a ABHH assim como outras sociedades de especialidade, contatou a Indústria Farmacêutica, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos exigidos pelo FormRol. Os documentos foram submetidos a um grupo de especialistas membros dos comitês da ABHH para que aprovem, reprovem ou aprovem com ressalvas o conteúdo contido em cada documentação. A ABHH se reserva o direito de não submeter propostas que não atendam aos critérios técnicos, científicos e éticos da entidade.

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

São Paulo, 23 de abril de 2019.

**Dante Langhi Jr:**  
Diretor Presidente da ABHH

1.

## 2. CONTEXTO

Venclexta® (venetoclax) está sendo proposto para a seguinte indicação:

<p><b>Leucemia mieloide aguda (LMA):</b></p> <p>Tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.</p>
--

## 3. PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO – DUT

DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax	Leucemia Mieloide Aguda	Em combinação com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina. Pacientes adultos, recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia intensiva à critério médico

## 4. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

### 4.1 Visão geral da doença e suas consequências.

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

A LMA é uma doença muito grave e invariavelmente fatal se não tratada.. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado é importante e tem um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. (4–10)

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

O objetivo da indução é alcançar a remissão hematológica completa, caracterizada por redução do número de blastos da medula óssea a menos de 5% e, no sangue periférico, contagens de neutrófilos acima de  $1.000/\text{mm}^3$  e plaquetas acima de  $100.000/\text{mm}^3$  e, consequentemente, a restauração completa das células sanguíneas. A obtenção de remissão hematológica na indução (primeiro ciclo de tratamento) é um fator prognóstico de maior importância quer para tratamento quimioterápico exclusivo, quer para realização de transplante de medula óssea.

Portanto, atingir a resposta completa e a normalidade na produção do sangue, são fatores cruciais para uma maior sobrevida global. (1,4,8–10,12,13)

A consolidação é realizada em pacientes que atingiram remissão clínica e hematológica. Sabe-se que a consolidação é necessária para duração prolongada da remissão hematológica. A terapia de manutenção, assim como as anteriores é realizada com quimioterapia. Entretanto, raramente os pacientes alcançam esta fase de tratamento com os quimioterápicos disponíveis. (1,4,8–13)

A LMA na verdade representa um conjunto diversificado de doenças malignas com prognósticos diferentes que dependem de variáveis genéticas e clínicas. Baseado nestas variáveis, diferentes grupos de especialistas criaram sistemas de classificação de prognóstico. O mais utilizado na atualidade é a classificação do European LeukemiaNET que reconhece três grupos de risco: favorável, desfavorável e intermediário. Embora curativa, essa estratégia terapêutica é associada a elevada morbi e mortalidade principalmente por infecções e complicações de diferentes órgãos. Por essa razão, não está indicada para todos os pacientes e em particular os pacientes com idade acima de 60 anos e ou status performance ruim e ou com muitas comorbidades não se beneficiam da estratégia baseado em quimioterapia intensiva. Consequentemente, a terapia de LMA é normalmente dividida em: para pacientes elegíveis e não elegíveis para terapia mielosupressora. A indicação do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (alo-TCTH), como parte da terapia padrão, possibilita um incremento nas taxas de resposta e possibilidade de cura de pacientes de risco intermediário e elevado. As indicações de TCTH devem observar os critérios do Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. (1,4,14)

Porém, todo o cenário acima introduzido na LMA, se torna mais difícil e devastador, quando comparamos os resultados obtidos nos pacientes classificados como “elegíveis”, contra os pacientes classificados como “inelegíveis” ao tratamento de altas doses de quimioterapia. O grupo de pacientes “inelegíveis”, apresenta uma ou mais contraindicações absolutas para receber quimioterapia intensa, que podem ser clínica (idade avançada, comorbidades impeditivas, performance status, etc), laboratorial, de caráter social, intelectual ou psicológica. Estas condições levam o paciente a um pior prognóstico com maior chance de óbito, toxicidade e menor tolerância ao tratamento intensivo. (5–10,15–18)



Os tratamentos atuais disponíveis (hipometilantes isolados, baixa dose de citarabina ou hidroxiuréia) para o grupo de pacientes inelégíveis, frequentemente resultam em melhora das contagens no sangue periférico mas, infrequentemente levam a remissão hematológica completa a qual quando ocorre seria de curta duração. Estudos clínicos reportam valores medianos do tempo de sobrevida global inferiores a 12 meses. (18) Assim o tratamento dos pacientes inelégíveis é um desafio constante e uma necessidade médica não atendida que reforça a necessidade da busca por novas terapias mais eficazes. Nos últimos 30 anos, raros tratamentos surgiram e seus resultados foram desapontadores, principalmente neste grupo. (5–10,15–18)

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

A prevalência da LMA é maior em países desenvolvidos, acometendo, com maior frequência, pacientes adultos do sexo masculino. Neste cenário, a LMA é a leucemia aguda mais frequente em adultos, sendo também mais comum em pacientes idosos do que em pacientes jovens. (2,3,19–21)

As principais manifestações clínicas da LMA resultam do acúmulo de células neoplásicas na medula óssea, sangue e tecidos com a falência da produção das células maduras e funcionais do sangue. As células leucêmicas, que não possuem nenhuma funcionalidade por serem imaturas, 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. (4,22)

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  $\geq 65$  anos, performance status ruim, comorbidade graves, insuficiência renal, fatores psicológicos e sociais, elegibilidade a quimioterapia intensa e ou transplante). Um ou mais desses fatores, resultam em diferentes chances de se atingir a remissão completa e diferentes taxas de sobrevida global de acordo com a terapia escolhida. Porém, é sabido que para os pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, os resultados são desanimadores. (5–10,13,17,18)

Independentemente da idade, o objetivo principal do tratamento da LMA é atingir a remissão completa com o reestabelecimento da hematopoese (retorno a produção normalizada do sangue). O risco de recaída da LMA em pacientes em remissão completa por 3 a 5 anos é de menos de 10%. (2,3,5–10,14,16–18,23)

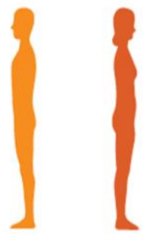
## **4.2 Epidemiologia**

Segundo dados de 2018 da GLOBOCAN, a leucemia é o 15º câncer mais incidente dentre os avaliados, ocasionando 309.006 mortes, representando 3,2% de todos os sítios. (20) 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. (1,2,19)

Destaca-se que a LMA é primariamente uma doença de pacientes idosos, sendo a mediana da idade ao diagnóstico de 68 anos. (24) 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  anos. (24)

No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LMA, o Instituto Nacional do Câncer prevê para cada ano entre 2018 e 2019, 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres. Estes valores representam um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres, figurando na nona e décima posições entre os tipos de câncer mais frequentes entre homens e mulheres, respectivamente (<sup>1</sup>Valores arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 1).** (25)

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

<sup>1</sup>Valores arredondados para múltiplos de 10.

**Figura 1. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma<sup>1</sup>. INCA, 2017.**

Considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 a 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes (26), a LMA pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais.

#### 4.3 Apresentação clínica

As manifestações clínicas da LMA são, geralmente, diversas e não específicas. Relacionam-se diretamente com o acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, resultando em citopenias (baixa contagem das células sanguíneas normais). Os pacientes frequentemente apresentam

sintomas como fadiga, hemorragia, dor óssea podendo também manifestar febre e infecções recorrentes, diretamente relacionadas a diminuição de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. (4,7,10,27)

O acúmulo de células leucêmicas não só ocorre no sangue e na medula óssea, mas também podem estar presentes em diversos tecidos como o hepático, esplênico, cutâneo, linfático, ósseo, gengival e também no sistema nervoso central (SNC), podendo resultar em diversos outros sintomas decorrentes destas infiltrações. Também podem haver disfunções metabólicas como hiperuricemia e hipocalcemia, sendo estes mais raros. (4,7,10,19,20,26–28)

#### 4.4 Classificação e estadiamento

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

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

<b>LMA com anormalidades genéticas recorrentes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA com t(8;21)(q22;q22); AML 1/ETO</li> <li>• LMA com inv(16)(p13;q22); ou t(16;16)(p13;q22);CBFBeta/MYH11</li> <li>• Leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12);PML/RARAlfa</li> <li>- LMA com anomalia 11q23; rearranjos</li> <li>• MLL/XX</li> </ul>
<b>LMA com displasia de multilinhagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA sem síndrome MDS anterior</li> <li>• LMA após MDS</li> </ul>
<b>LMA e MDS associada a terapia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA após terapia com alquilante</li> <li>• LMA após inibidor da topoisomerase</li> <li>• Outros tipos</li> </ul>
<b>LMA não classificáveis nos grupos acima</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMA com mínima diferenciação (FAB M0)</li> <li>• LMA sem maturação (FAB M1)</li> <li>• LMA com maturação (FAB M2)</li> <li>• Leucemia Promielocítica aguda (FAB M3) e variante (FAB M3v)</li> </ul>

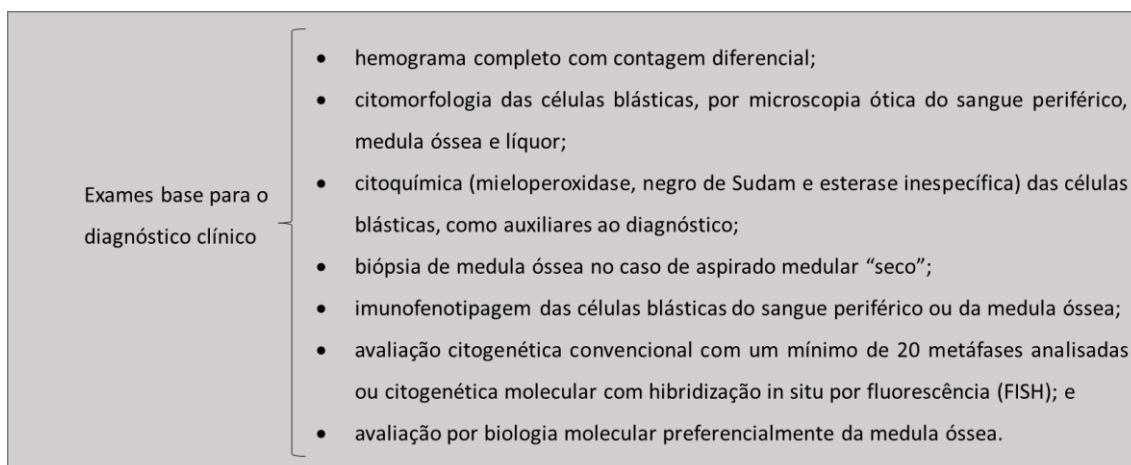
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4)</li> <li>• Leucemia Mielomonocítica Aguda com eosinofilia (FAB M4Eo)</li> <li>• Leucemia Monoblástica Aguda (FAB M5a)</li> <li>• Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5b)</li> <li>• Leucemia Eritroide Aguda (FAB M6)</li> <li>•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

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

#### 4.5 Diagnóstico e prognóstico

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

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



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

(1)

O diagnóstico de LMA é confirmado quando há 20% ou mais de blastos (células imaturas) no sangue periférico ou na medula óssea. Nos casos em que esta porcentagem for menor que 20%, o diagnóstico de LMA também pode ser feito quando houver a determinação por exame de citogenética das alterações clássicas (8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12) (1,11,29) e/ou alterações moleculares através do método de FISH ou PCR (reação da cadeia da polimerase). A invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do paciente são determinados por: anamnese e exame físico; exames de coagulação; avaliação da bioquímica sérica; avaliação da medula óssea por punção lombar, se clinicamente indicada; testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV; e avaliação cardíaca por eletrocardiograma e ecocardiograma. (1)

São preditores da mortalidade relacionada ao tratamento em LMA os aspectos clínicos, do paciente, assim como as características relacionadas a leucemia como a morfologia celular, os marcadores de superfície, a citogenética e os marcadores moleculares. Sendo os principais aspectos clínicos a idade do doente, capacidade funcional (*performance status*), história prévia de doença medular e exposição a agentes quimioterápicos. Idade elevada e contagem de glóbulos brancos maior do que 100.000/mm<sup>3</sup> no momento do diagnóstico são considerados fatores que indicam prognóstico desfavorável. (1,5–8,10,15,16)

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

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

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

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

Parâmetro Analisado	N	Resposta completa (%)	p-valor	Mortalidade (%)	p-valor	Sobrevida em 1 ano (%)	p-valor
------------------------	---	-----------------------------	---------	--------------------	---------	------------------------------	---------

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

O sistema europeu de prognóstico *European LeukemiaNet* (ELN) (1) publicou sua classificação de risco em 2017 (Tabela 2). (30) Este sistema prognóstico leva em consideração as alterações cromossômicas (cariótipo/citogenética) e moleculares de caráter favorável, intermediário ou adverso na evolução da LMA. (30)

Em estudo que avaliou o prognóstico de pacientes com LMA utilizando o ELN-2017, a sobrevida global (SG) em cinco anos foi de 59,1% (IC 95%: 47,7–68,8%), 32,6% (IC 95%: 14,9–51,7%) e 22,6% (IC95%: 11,6–35,8%) para os grupos favorável, intermediário e adverso, respectivamente. (31)



**Tabela 2. Sistema europeu de prognóstico LeukemiaNet. Döhner, 2017.(30)**

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

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

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

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

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

<sup>5</sup> Estes marcadores não devem ser utilizados como marcadores de prognóstico adverso se co-ocorrerem com subtipos de LMA de risco favorável.

<sup>6</sup> Mutações *TP53* estão significativamente associadas a LMA com cariótipos monossomal e complexo.

## 4.6 Impacto da doença

Apesar de rara, a LMA é uma doença muito grave e impacta fortemente nas estatísticas de sobrevida de câncer. (9,19) Após o diagnóstico, a LMA apresenta prognóstico extremamente ruim e dependente de fatores clínicos como idade, presença de comorbidades graves, elegibilidade ao tratamento quimioterápico e de fatores próprios da doença (perfil de agressividade e complexidade genômica). A decisão terapêutica em idosos com diagnóstico de LMA depende da capacidade do paciente de tolerar ou não a quimioterapia de indução padrão. (9) Em caso de inelegibilidade a este tratamento, alternativas terapêuticas mais seguras são necessárias ao controle da doença com menor toxicidade e mortalidade relacionada ao tratamento. (5–10,16–18)

Pacientes idosos  $\geq 65$  anos tem desfechos ainda piores que os mais jovens, pois frequentemente respondem menos ao tratamento de indução da quimioterapia devido à alta frequência de alterações genômicas desfavoráveis associadas a resistência ao tratamento e a recaídas frequentes. (5–10,17,18) Somadas as comorbidades, funções orgânicas comprometidas e *performance status* diminuída, estes pacientes classificados como não elegíveis, tem alta taxa de mortalidade relacionado ao tratamento quimioterápico, conforme tabela abaixo. (5–10,15–18)

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

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

MRT: mortalidade relacionada ao tratamento.

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

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

**Tabela 4. Comparação da incidência e número de mortes por câncer de mama e LMA. SEER, 2019. (32)**

	Novos Casos	Mortes estimadas	
<b>Câncer de mama</b>	266.120	40.920	15%
<b>LMA</b>	19.520	10.670	55%

Adicionalmente, a qualidade de vida também é afetada pela LMA. Em revisão sistemática conduzida por Korol *et al.*, 2017 (33) os domínios mais afetados da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram fadiga, dor, dispneia, insônia, perda de apetite e anemia. Fadiga e perda de apetite foram os domínios mais deletérios para a QVRS em pacientes com LMA ativa. Já dentre pacientes que sobreviveram à LMA, os piores domínios foram fadiga e insônia. Este estudo demonstrou importante impacto da LMA na qualidade de vida, com deterioração rápida no momento do diagnóstico e início do tratamento. (33)

## 4.7 Abordagem terapêutica

Tratamentos de baixa intensidade com hipometilantes (azacitidina e decitabina) ou com baixa dose de citarabina são as únicas possibilidades para os pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensa, embora os resultados de sobrevida mediana sejam inferiores a 9 meses. (7,10,17,18)

### 4.7.1 Diretrizes de tratamento

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

**Guideline de tratamento de LMA da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH): projeto *guidelines* da Associação Médica Brasileira - 2015** (34)

O *guideline* da ABHH apresenta as recomendações abaixo em terapia de indução e consolidação. Porém, existem controvérsias para o tratamento em pacientes idosos.

Terapia de indução (1 ou 2 ciclos):

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

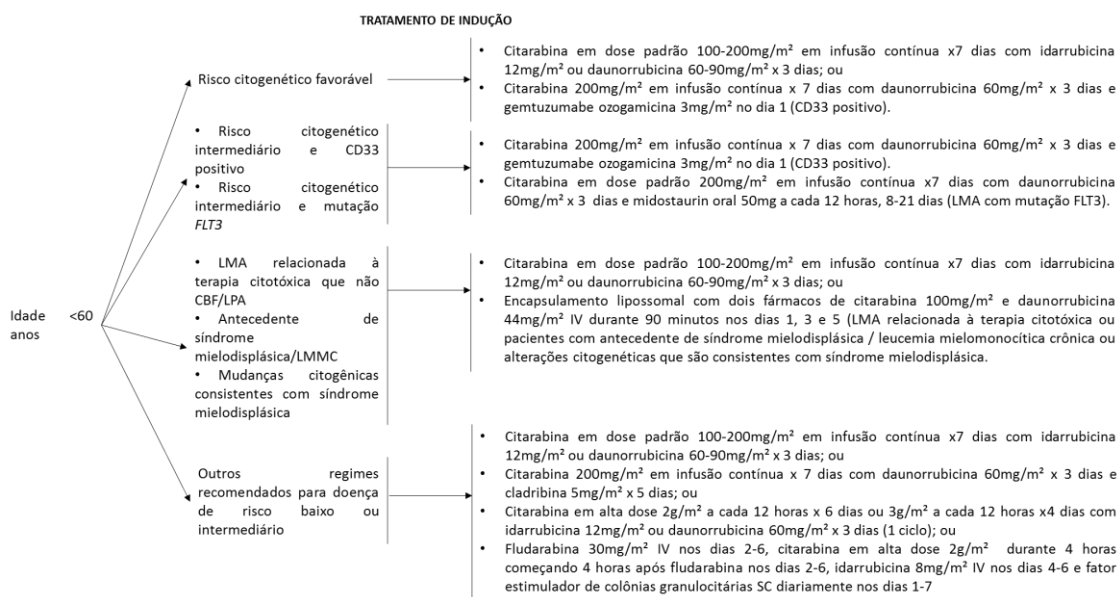
Terapia de consolidação:

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

## Agências internacionais:

### National Comprehensive Cancer Network:

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) divide o tratamento de indução de acordo com a idade do paciente. Pacientes idade igual ou maior a 60 anos ainda são classificados de acordo com sua elegibilidade à terapia de indução da remissão intensiva e status de risco. As Figura 3 e Figura 4 apresentam os esquemas de tratamento recomendados para cada categoria já contemplando venetoclax. O venetoclax é recomendado para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos, candidatos à terapia de indução de remissão intensiva e risco citogenético desfavorável (exclusivo para LMA com mudanças relacionadas à mielodisplasia), ou não é candidato a terapia de indução de remissão intensiva.(35)

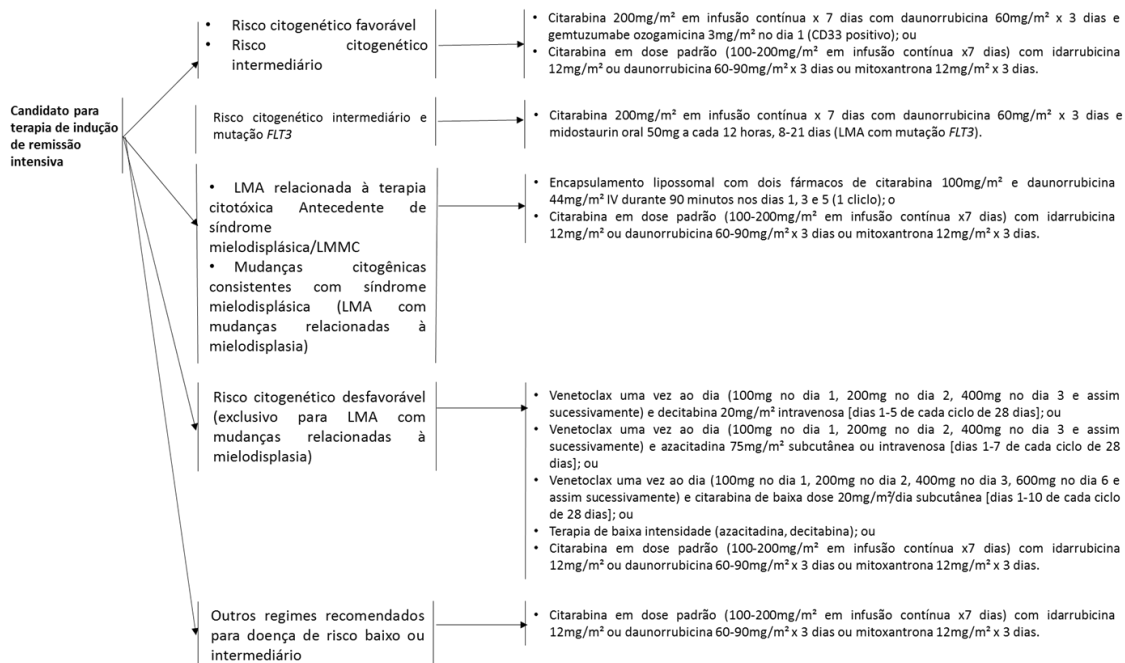


CBF: *core binding factor*; LPA: leucemia promielocítica aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crônica; LMA: leucemia mieloide aguda.

**Figura 3. Tratamento de indução para pacientes com idade menor que 60 anos. NCCN, 2019.**  
(35)

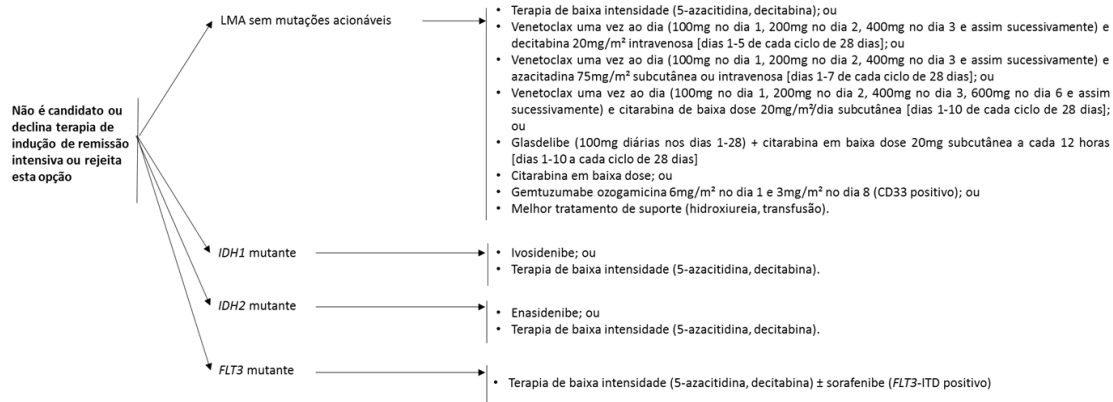
IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



IDADE ≥60 ANOS

TRATAMENTO DE INDUÇÃO



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

**Figura 4. Tratamento de indução para pacientes com idade maior ou igual a 60 anos. NCCN, 2019. (35)**

**European Leukemianet:**

A *European Leukemianet* (30) recomenda que sempre que possível, o tratamento da LMA deve ser fornecido em centros de tratamento experientes que possam oferecer infraestrutura multidisciplinar. A intenção do tratamento deve ser a cura sempre que possível, e a quimioterapia para pacientes elegíveis ao tratamento intensivo de LMA está dividida em três fases: indução, consolidação e manutenção (raramente).

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

Os pacientes que são inelegíveis a quimioterapia intensiva (indicado para pacientes idosos e ou sem performance status adequada, ou com comorbidades graves impeditivas para o tratamento de alta dose de quimioterapia 7+3), é recomendado o tratamento com azacitidina, decitabina e baixa dose de citarabina.

O *guideline* ELN foi publicado em 2017 e, portanto, ainda não considera o venetoclax e demais tecnologias atuais para o tratamento farmacológico da LMA. Adicionalmente, o venetoclax será submetido para ao EMA no segundo semestre de 2019.

#### **4.7.2 Padrão atual de tratamento na saúde suplementar**

##### **Agência Nacional de Saúde Suplementar:**

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) já determina a cobertura dos tratamentos de LMA infusionais de administração hospitalar conforme Lei Nº9656/1998 (36) (Quadro 2). Além destes medicamentos, a ANS contempla em seu rol de procedimentos dois medicamentos para LMA: mercaptopurina para indução da remissão e manutenção, e tioguanina para qualquer fase da doença (Quadro 3). (37) Apesar de constarem no rol, o uso destes fármacos não é mais recomendado em consensos nacionais e internacionais mais recentes, como o do Grupo Brasileiro (ABHH) e NCCN. (34,35)

**Quadro 2. Principais medicamentos infusionais para LMA. NCCN, 2019 , Bittencourt, 2016.**

(34,35)

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Azacitidina</b></li><li>• <b>Decitabina</b></li><li>• <b>Citarabina</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Idarubicina</b></li><li>• <b>Daunorubicina</b></li></ul>
--	---

LMA: leucemia mielóide aguda.

**Quadro 3. Medicamentos e procedimentos para LMA contemplados no rol da ANS. ANS, 2018. (37)**

<b>Mercaptopurina</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Indução da remissão e manutenção da LMA</li></ul>
<b>Tioguanina</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem especificação de fase da LMA</li></ul>

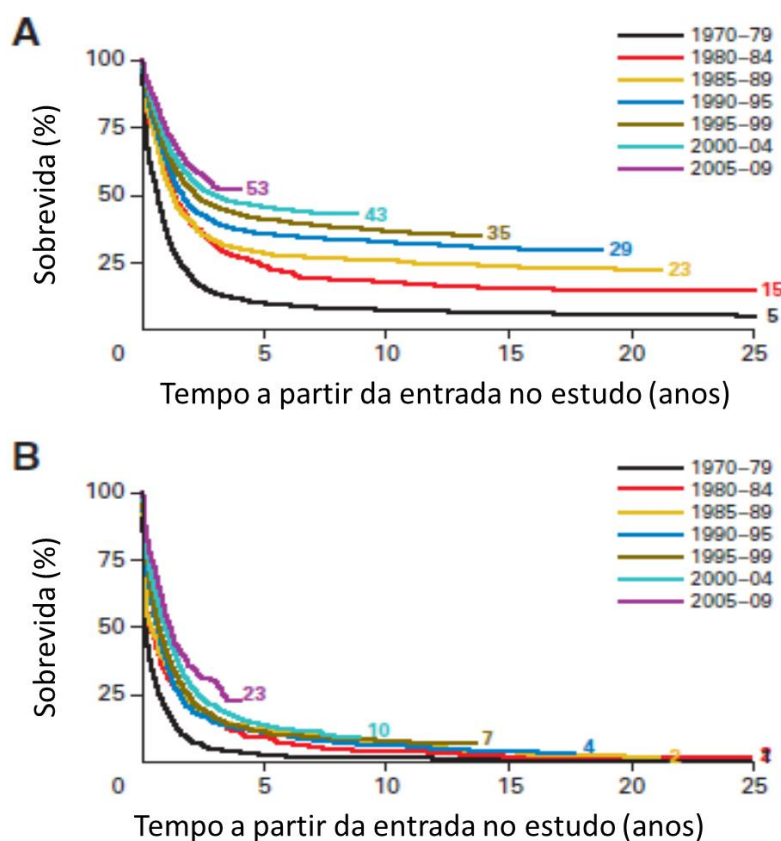
LMA: leucemia mielóide aguda.

#### **4.7.3 Limitações com o tratamento atual**

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



e morrer em 2 a 3 anos. Os gráficos abaixo mostram os resultados clínicos por faixa etária evidenciando o pior prognóstico da população mais idosa (Figura 5).(11,26–29)



**Figura 5. Variação da sobrevivência global ao longo do tempo para (A) pacientes com idade de 15-59 anos e (B) pacientes com idade  $\geq 60$  anos. (2)**

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

completa desejada, maiores são as chances de óbito já no começo da terapia e menores são as possibilidades de ter uma sobrevida longa. (5)

### ***Perfil do paciente de LMA inelegíveis a quimioterapia intensa***

A maior parte dos pacientes com LMA inelegíveis ao tratamento quimioterápico intenso, possui mais de 60 anos. e Os hematologistas são resistentes em submeter os pacientes a esta modalidade de tratamento devido a maior chance de toxicidade e mortes relacionadas a terapia de indução. (1,7–10,16) Idade avançada é um fator independente de pior prognóstico com quimioterapia intensa, pois estes pacientes possuem menor sensibilidade aos efeitos do tratamento quimioterápico. 61 Além disso, variações citogenéticas de caráter desfavoráveis são mais comuns nos idosos acima de 65 anos, complicando mais ainda os resultados do tratamento.(1,7–10,16)

Atingir a remissão completa é um requisito essencial para uma maior SG e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA. Em geral, obter a remissão completa após a quimioterapia de indução em pacientes > 60 anos é mais difícil, devido ao perfil biológico mais agressivo da doença (citogenética e alterações moleculares desfavoráveis). Adicionalmente, estes pacientes ainda apresentam uma maior frequência de refratariedade primária aos tratamentos disponíveis. Nestes, a remissão completa geralmente é de curta duração e há alta taxa de recidiva precoce. A probabilidade é de 10% de chance de um idoso estar vivo em 5 anos. (11,27,29)

Na prática clínica, a maioria dos pacientes mais idosos com LMA são inelegíveis e respondem mal a quimioterapia intensa. Isto ocorre pois há baixa tolerância a toxicidade das drogas utilizadas no tratamento e também como resultado da alta frequência das alterações genéticas de mal prognóstico nesta população. (5,15,16,38,39)

Normalmente os pacientes inelegíveis a quimioterapia de alta intensidade utilizam tratamentos menos tóxicos como citarabina de baixa dose (ex: 20 mg/m<sup>2</sup> subcutâneo 2 vezes ao dia por 10 dias seguidos, administrados a cada 4 semanas). A possibilidade de atingir a remissão completa é em torno de apenas 8,4% e existe melhora da SG mediana (5 meses). (17) Esses resultados são

ainda piores nos pacientes com perfil citogenético adverso. Mas, diante da ausência de terapias mais eficazes, neste perfil de pacientes, a baixa dose de citarabina é uma estratégia possível. (2,8–10,16,22)

Outra possibilidade de tratamento seriam os agentes hipometilantes. Azacitidina e decitabina são terapias epigenéticas que tem um papel importante no controle (inibição) da metilação do DNA. Em estudo randomizado comparando azacitidina (75 mg/m<sup>2</sup> subcutâneo/dia por 7 dias seguidos administrados a cada 4 semanas continuamente) *versus* outros regimes de tratamento considerados convencionais (ex: quimioterapia padrão, baixa dose de citarabina e tratamento de suporte com hidroxiureia) em pacientes com LMA > 65 anos, a azacitidina melhorou significativamente a sobrevida (SG mediana: 10,4 meses) e resposta completa (27,8%). A eficácia do tratamento foi comprovada para todos os subgrupos de pacientes, incluindo pacientes com perfil citogenético adverso. (18)

Um estudo randomizado comparando outro hipometilante conhecido como decitabina (20 mg/m<sup>2</sup> intravenosa/ ao dia, por 5 dias consecutivos administrados a cada 4 semanas) *versus* Citarabina de baixa dose ou tratamento de suporte em população similar de idosos ≥65 anos com LMA, a decitabina mostrou modesto benefício na SG (7,7 meses) e resposta completa de apenas 17,8%. (17)

Apesar de suas respostas limitadas e de curta duração, os hipometilantes (azacitidina e decitabina) e a citarabina de baixa dose são as únicas opções terapêuticas para os pacientes não elegíveis a quimioterapia intensa. (17,18,40,41)

Diante das poucas opções acima descritas, é possível dizer que há uma necessidade de tratamentos que levem a menores morbidade e mortalidade associadas, com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de remissão completa e controle prolongado da LMA. Somente novos tratamentos serão capazes de mudar a história natural da doença nestes pacientes inelegíveis ao tratamento intenso, conferindo a estes maior sobrevida e qualidade de vida. (5,6,8–10,15,16,42)

Neste cenário, A ANVISA aprovou a nova indicação de LMA para o produto Venclexta® (venetoclax) em caráter prioritário uma vez que se enquadrava no item I da RDC 204/2017: nova indicação terapêutica ou ampliação de uso destinados a doenças negligenciadas, raras,

emergentes, reemergentes, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança ou eficácia. Na perspectiva do sistema de saúde suplementar, o venetoclax é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensa, a critério do médico.

## 5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro antagonista do BCL-2 de uso oral, molécula essencial no restabelecimento da morte celular, também chamada de apoptose. Em pacientes com neoplasias hematológicas, incluindo a Leucemia Mielóide Aguda, (43,44) ocorre uma super-expressão de BCL-2, o que favorece o bloqueio da apoptose e consequente surgimento, crescimento e manutenção do câncer. Esta super-expressão 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. O Venclexta® (venetoclax) se liga a BCL-2 e libera as proteínas pró-apoptóticas que estavam presas a este sítio de ligação, para que as mesmas, agora livres alterem a permeabilidade na superfície mitocondrial, resultando na morte da célula cancerígena. (35,37,45–50)

Em 2018, Venclexta® (venetoclax) foi aprovado para o tratamento de LMA pelo *Food and Drug Administration* (FDA), que reconheceu esta nova terapia como importante opção no tratamento de LMA. (47,51) No Brasil, a ANVISA aprovou o registro do Venclexta® (venetoclax) para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensa, a critério do médico. Seu uso deve ser realizado em combinação com um agente hipometilante, ou com citarabina em baixa dose, a critério médico. (50)

### 6.1 Posologia e modo de administração

A dose de Venclexta® (venetoclax) para o tratamento de LMA é dependente do agente de combinação. O esquema posológico deste medicamento, inclusive o escalonamento de dose, é apresentado na Tabela 5. O agente hipometilante (azacitidina ou decitabina) ou citarabina em baixa dose deve ser iniciado no Dia 1. (50)

**Tabela 5. Escalonamento de dose. (50)**

Dia	Dose Diária de Venclexta® (venetoclax)
1	100 mg

2	200 mg
3	400 mg
A partir do dia 4	400 mg em combinação com um agente hipometilante
	600 mg em combinação com citarabina em baixa dose

O tratamento com 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. (50)

## 6.2 Mecanismo de ação

Venclexta® (venetoclax) é um inibidor oral da BCL-2 altamente potente e seletivo. Seu alvo específico é o domínio BH3 da BCL-2. (43,50) A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças hematológicas malignas e tumores sólidos e é apontada como um fator de resistência para alguns agentes terapêuticos. Venclexta® (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2, deslocando a proteína pró-apoptótica, para iniciarem a permeabilização da membrana mitocondrial externa, liberação do citocromo C, com consequente ativação das caspases, resultando na morte da célula neoplásica. Em estudos clínicos, venetoclax demonstrou eficácia promissora em monoterapia e em associação com outros medicamentos sem uma grande variedade de doenças malignas hematológicas (Figura 6). (38,39,48–50,52,53)

### Restauração da apoptose pela inibição da Bcl-2

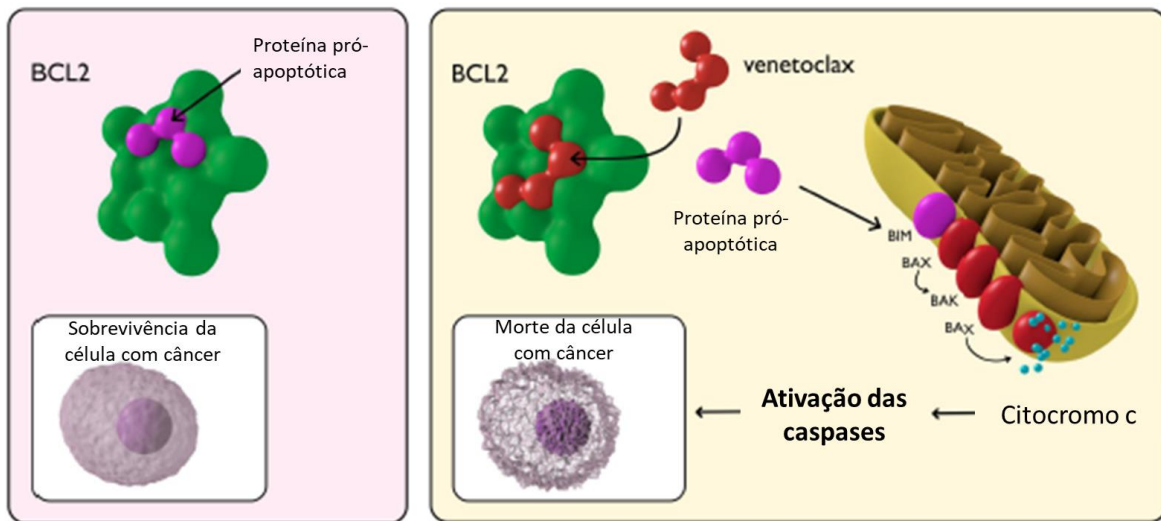


Figura 6. Mecanismo de ação do venetoclax. Adaptado de Mihalyova (2018). (43)

## 6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 7.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Venclexta® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico.

A SBOC também avaliou essa presente revisão sistemática segundo sua política de transparência (anexo 5) e endossa a submissão desse medicamento para o ROL da ANS pela ABHH.

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

**Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico
<b>I - Intervenção</b>	Venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose
<b>C – Comparação</b>	Sem restrição de comparador
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso de venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de LMA recém-diagnosticado e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico?



### **7.1.1 Intervenção**

Venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose no tratamento de LMA.

### **7.1.2 População**

Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico.

### **7.1.3 Comparação**

Sem restrição de comparadores por se tratar de uma indicação com necessidade médica não atendida

## **7.2 Estratégia de busca**

### **7.2.1 Fontes de dados**

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

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

### **7.2.2 Vocabulário controlado**

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

**Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

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

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

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

---

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

---

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

<b>CRD</b>	(Acute Myeloid Leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-	
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Acute Myeloid Leukemia)	(venetoclax OR venclexta)	-	-

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

**Tabela 8. Estratégias de busca.**

**PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

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

**Resultados: 45 títulos.**

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

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

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

**Resultados: 0 títulos.**

#### LILACS

##### BUSCA SIMPLES

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

**Resultado: 0 títulos.**

##### BUSCA ECONÔMICA

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



mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

**Resultado: 0 títulos.**

#### CRD

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Acute Myeloid Leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

**Resultados: 0 títulos.**

#### COCHRANE

##### ▪ BUSCA SIMPLES

(Acute Myeloid Leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)

**Resultados: 0 títulos (revisão completa).**

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

RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

### 7.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com LMA recém-diagnosticados e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico, em uso de venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose;
- Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

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

## **7.4 Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

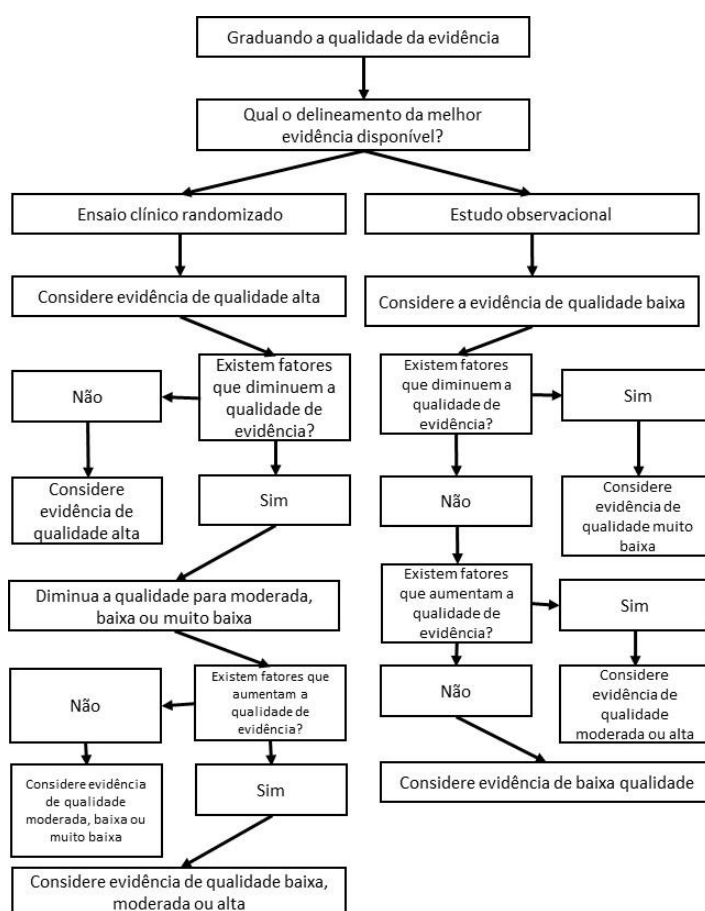
### **7.4.1 Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (54), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

### **7.4.2 Qualidade da evidência**

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (54), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 7.



**Figura 7. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.**  
(54)

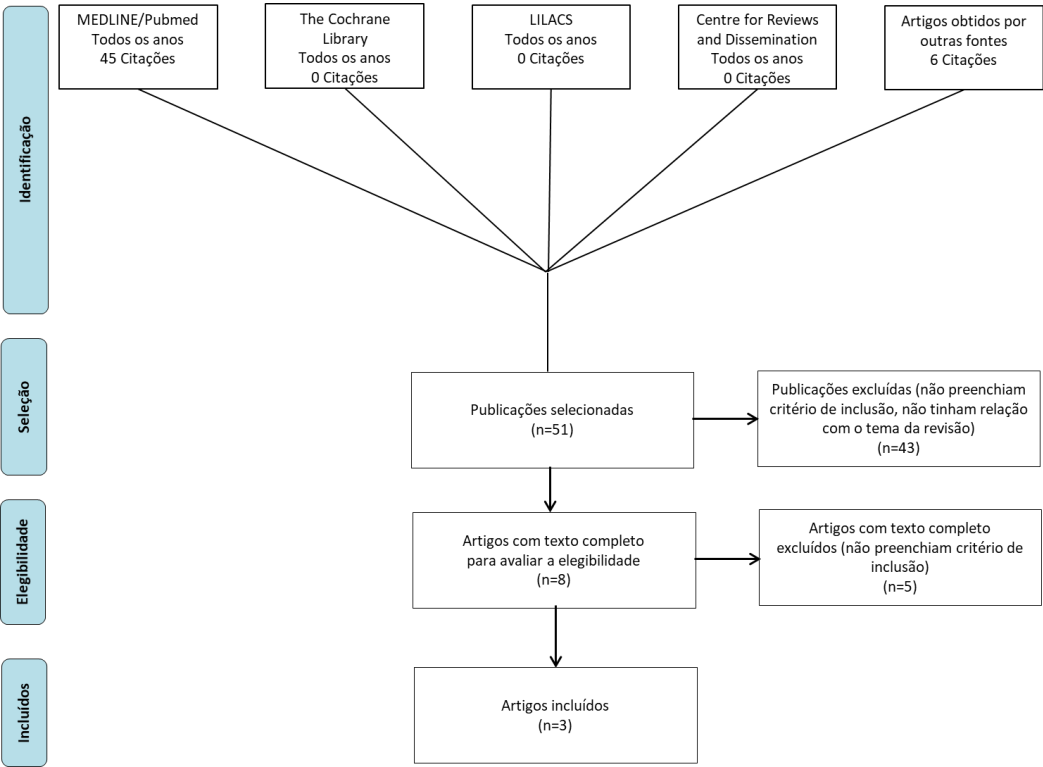
## 7.5 Resultados da busca realizada

### 7.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 51 títulos (incluindo duplicatas) de estudos clínicos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram oito estudos para leitura na íntegra. Desses, três estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8;Tabela 9).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 16.

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



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

**Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.**

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

<b>Autores</b>	<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Referência</b>
<b>DiNardo <i>et al.</i></b>	<i>Lancet Oncology</i>	2018	(55)
<b>DiNardo <i>et al.</i></b>	<i>Blood</i>	2019	(56)
<b>Wei <i>et al.</i></b>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2019	(57)

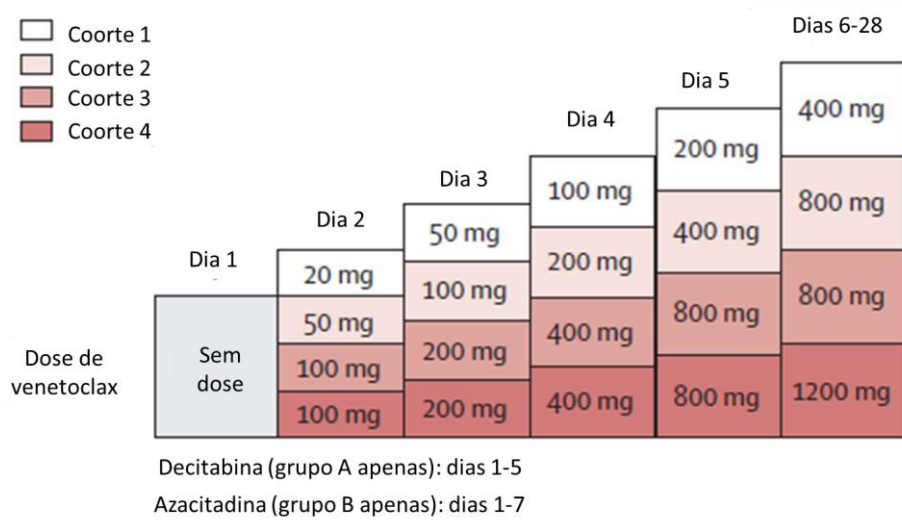
### **7.5.2 Descrição dos estudos selecionados**

#### **DiNardo 2018 (55)**

DiNardo *et al.*, 2018 (55) realizaram um EC de fase 1b, aberto, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia preliminares no uso de venetoclax em combinação com decitabina ou azacitidina em pacientes idosos com LMA não tratados previamente. A data de corte do estudo foi em 15 de junho de 2016.

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

Os pacientes foram divididos em três grupos para análise de escalonamento de dose: grupo A (venetoclax+decitabina; N=23), grupo B (venetoclax+azacitidina; N=22) e grupo C (venetoclax+decitabina+posaconazol; N=12). O grupo C utilizou ainda posaconazol como profilaxia para infecções fúngicas as quais pacientes com LMA estão suscetíveis. Para fins deste relatório, a divisão por grupos não será considerada na descrição dos resultados. A figura abaixo, resume o escalonamento da dose neste estudo.

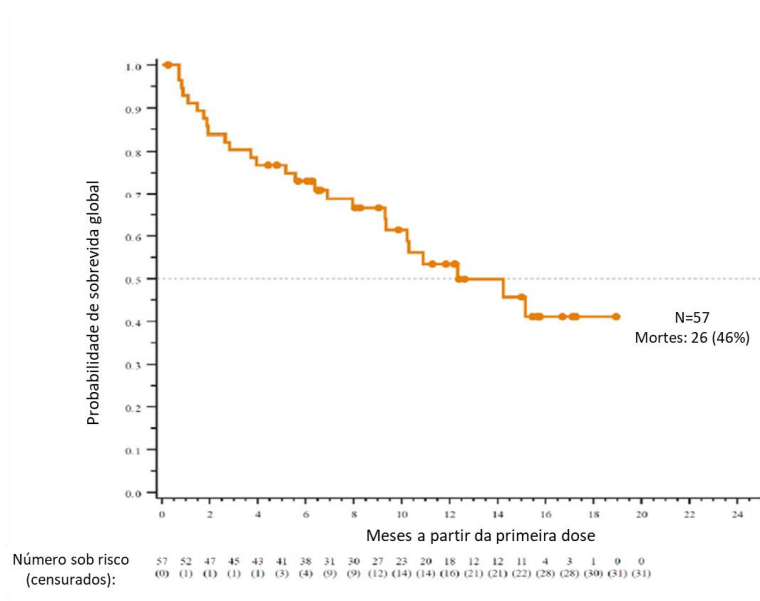


**Figura 9. Escalonamento da dose. DiNardo, 2018. (55)**

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

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

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



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

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

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

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

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



## **DiNardo 2019 (56)**

DiNardo *et al.*, 2019 (56) publicaram os resultados atualizados de eficácia e segurança a longo prazo do EC de fase 1b, aberto, multicêntrico cujos resultados preliminares foram divulgados por DiNardo *et al.*, 2018 (55).

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

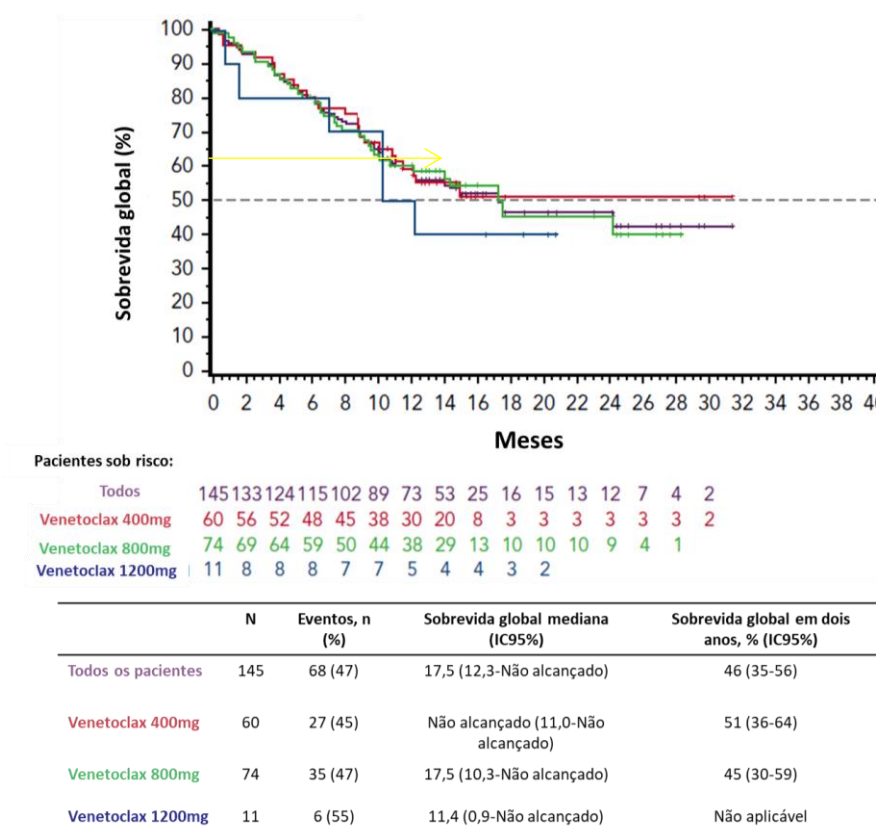
Na data de corte, em 7 de julho de 2017, haviam 145 pacientes sendo tratados com venetoclax nas doses de 400mg, 800mg e 1200mg. Destes, 72 foram tratados em associação com azacitadina e 73 em associação com decitabina.

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

pacientes com RCi e por 47,6% (N=10/21) dos pacientes com estado morfológico livre de leucemia.

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

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



**Figura 11. Estimativa de sobrevida global. DiNardo, 2019. (56)**

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

**Tabela 10. Doença residual mínima de acordo para pacientes com resposta completa/**

**resposta completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. DiNardo, 2019. (56)**

RC/RCi, N=97	DRM<10 <sup>-3</sup>	DRM≥10 <sup>-3</sup>	Não-avaliável
<b>N (%)</b>	28 (29)	55 (57)	14 (14)
<b>Duração da resposta total, em meses</b>	Não alcançada	11,3	6,4
<b>SG, em meses</b>	Não alcançada	Não alcançada	10,6

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

Já dentre pacientes que alcançaram estado morfológico livre de leucemia, apenas um atingiu DRM <10<sup>-3</sup> em pelo menos uma avaliação.

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

**Tabela 11. Desfechos de eficácia por subgrupo. DiNardo, 2019. (56)**

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

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

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

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

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

**Tabela 12. Desfechos de eficácia por agente hipometilante. DiNardo, 2019. (56)**

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

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

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

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

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

e incluíram bacteremia, infecção pulmonar, pneumonia fúngica, choque séptico, pneumonia necrosante e sepse por *Pseudomonas* (um caso cada), e pneumonia e sepse (2 casos cada).

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

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

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

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

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



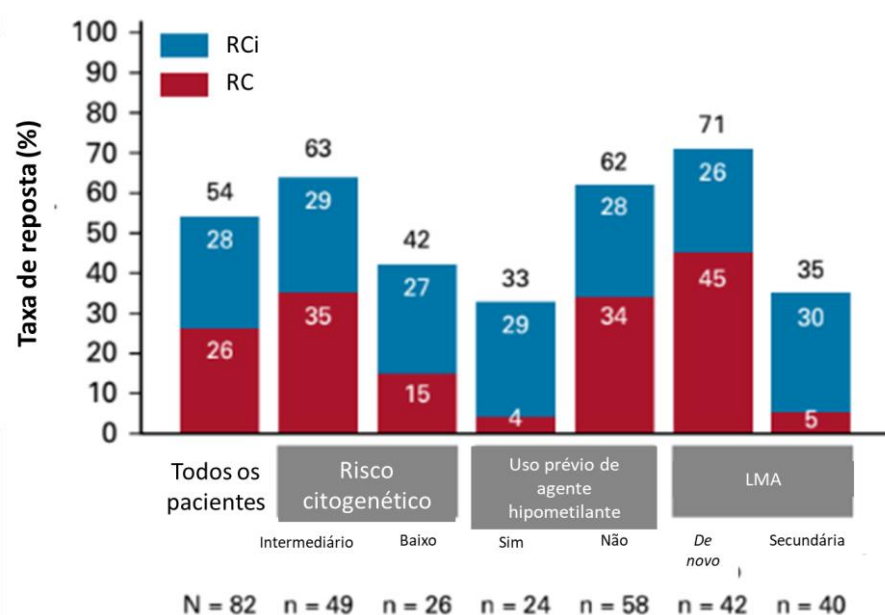
### **Wei 2019 (57)**

Wei *et al.*, 2019 (57) publicou a atualização dos resultados do estudo de fase 1/2 (Wei *et al.*, 2016 (21)) que avaliou a eficácia e segurança do venetoclax em combinação com citarabina de baixa dose em pacientes com LMA não tratados que foram considerados inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva pela idade ou presença de comorbidades.

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

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

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



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

**Figura 12. Desfechos de remissão por subgrupo. Wei, 2019. (57)**

A **Error! Reference source not found.** resume os achados de eficácia do estudo.

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

**Tabela 13. Resumo dos desfechos de eficácia. Wei, 2019. (57)**

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

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

Em relação aos desfechos de segurança, observou-se que venetoclax tem um perfil de segurança tolerável e manejável, não adicionando eventos novos ou maior frequência de toxicidade conhecida com a terapia padrão para esta população. Os eventos adversos de grau  $\geq 3$  foram: neutropenia febril (42%), trombocitopenia (38%), contagem de células brancas reduzidas (34%). A mortalidade precoce (em 30 dias) foi de 6%. Os eventos adversos estão descritos na Tabela 14.

**Tabela 14. Eventos adversos. Wei, 2019. (57)**

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

<b>EA sério</b>	
Anemia	25 (31)
Neutropenia febril	22 (27)
Pneumonia	8 (10)
Progressão da LMA	7 (9)
Sepse	6 (7)

LMA: leucemia mieloide aguda; EA: evento adverso.

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

### 7.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 15.

**Tabela 15. Classificação da qualidade da evidência.**

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

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

Tabela 16. Estudo incluído para análise.

Autor, data	DiNardo, 2018 (55)	DiNardo, 2019 (56)	Wei, 2019 (57)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, França, Austrália e Alemanha	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018 (55)	Estados Unidos, Austrália, Alemanha e Itália.
Desenho	EC multicêntrico de fase 1b, aberto	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018 (55)	EC multicêntrico de fase 1b/2, aberto
População	Pacientes idosos, virgens de tratamento, com LMA	Idem DiNardo <i>et al.</i> , 2018 (55)	Pacientes idosos, com LMA, virgens de tratamento
Intervenção e comparadores	Venetoclax (n=57) <sup>1</sup>	Venetoclax (n=145)	Venetoclax (n=82)
Desfechos	<p><b>Primário:</b> segurança</p> <p><b>Secundário:</b> resposta total, duração da resposta, SG</p>	<p>Taxa de resposta objetiva, SG, doença residual mínima, estado morfológico livre de leucemia, duração da resposta em pacientes que alcançaram RC ou RCi e segurança</p>	<p>Segurança, taxas de resposta, duração da resposta e SG.</p>
Resultados	<p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os EAs de grau 3-4 mais frequentes foram: trombose (47%), neutropenia febril (42%) e neutropenia (40%);</li> <li>Nenhum caso de SLT foi reportado;</li> <li>Até o ponto de corte, 26 pacientes haviam morrido: 38% por EAs e 62% durante o seguimento da sobrevida;</li> <li>Frequência de EAs relacionado ao tratamento: 86%;</li> <li>Frequência de EAs graves emergentes do tratamento: 67%;</li> </ul>	<p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os EAs hematológicos e gastrointestinais foram os mais comuns;</li> <li>Os EAs de graus 3 ou 4 mais comuns foram: neutropenia febril (43%), redução da contagem de leucócitos (31%), anemia, (25%), trombocitopenia (24%), neutropenia (17%), e pneumonia (13%);</li> <li>Infecções de todos os graus foram reportadas em 75% dos pacientes;</li> <li>As infecções de graus 3 e 4 ocorreram em 45% dos pacientes;</li> </ul>	<p><b><u>Segurança</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os eventos adversos de grau <math>\geq 3</math> foram: neutropenia febril (42%), trombocitopenia (38%), contagem de células brancas reduzidas (34%).</li> <li>A mortalidade precoce (em 30 dias) foi de 6%.</li> </ul> <p><b><u>Resposta total:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A proporção de pacientes que atingiram RC/RCi foi de 54%, com tempo mediano até primeira resposta foi de 1,4 meses.</li> </ul> <p><b><u>Duração da resposta:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A duração mediana da remissão foi de 8,1</li> </ul>

Autor, data	DiNardo, 2018 (55)	DiNardo, 2019 (56)	Wei, 2019 (57)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupção da dose: 51% dos pacientes;</li> <li>• Descontinuação do tratamento: 75% dos pacientes;</li> <li>• Tempo mediano até descontinuação: 2,8 meses (IQR: 1,3-4,8).</li> </ul> <p><b><u>Resposta total:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta total ou estado morfollogicamente livre de leucemia: 75% (IC95%: 62,2-85,9);</li> <li>• Remissão completa ou remissão completa com recuperação incompleta da medula: 61% (IC95%: 47,6-74,0).</li> </ul> <p><b><u>Duração da resposta:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração mediana da resposta para pacientes responsivos ao tratamento: 8,4 meses (N=36; IC95%: 4,7-11,7).</li> </ul> <p><b><u>SG:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG: 12,3 meses (IC95%: 9,3-não alcançado).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As infecções de grau 5 foram reportadas por 7% dos pacientes;</li> <li>• Os EAs sérios que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados com venetoclax foram: neutropenia febril (32%), pneumonia (12%), bacteremia e sepse (10%), infecção pulmonar (5%), hipotensão, diarreia, fadiga, mudança do status mental (3% cada);</li> <li>• Ao todo, 70% dos pacientes (N=101) descontinuaram o tratamento com venetoclax;</li> <li>• A interrupção do tratamento por EA ocorreu em 47% dos pacientes;</li> <li>• Durante o seguimento de sobrevivência (&gt;30 dias após última dose do estudo) foram reportadas 42 (36%) mortes.</li> </ul> <p><b><u>Taxa de resposta objetiva:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RC, RCi e a resposta total foram alcançadas por 37%, 30% e 68% dos pacientes, respectivamente;</li> <li>• A resposta total a leucemia foi de 83%;</li> <li>• Tempo mediano até primeira resposta: 1,2 meses (intervalo: 0,8-13,5);</li> </ul>	<p>meses (IC95%: 5,3-14,9 meses).</p> <p><b><u>SG:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A SG mediana foi de 10,1 meses (IC95%: 5,7-14,2), enquanto que a duração a resposta foi de 8,1 meses (IC95%: 5,3-14,9 meses).</li> </ul>

Autor, data	DiNardo, 2018 (55)	DiNardo, 2019 (56)	Wei, 2019 (57)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo mediano até RC: 2,1 meses (intervalo: 0,9-13,5).</li> </ul> <p><b><u>Estado morfológico livre de leucemia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos pacientes que alcançaram RCi e estado morfológico livre de leucemia, 79,1% (N=34/43) e 33,3% (N=7/21) estavam independentes de transfusão de hemácias durante o tratamento, respectivamente;</li> <li>• A independência de transfusão de plaquetas foi alcançada por 93,0% (N=40/43) dos pacientes com RCi e por 47,6% (N=10/21) dos pacientes com estado morfológico livre de leucemia.</li> </ul> <p><b><u>Duração da resposta:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A duração mediana da RC+RCi (N=97) foi de 11,3 meses (IC95%: 8,9- não alcançado);</li> <li>• Pacientes com RC: 12,5meses (IC96%: 11,0- não alcançado);</li> <li>• Pacientes com RCi: 6,8 meses (IC95%: 7,8- não alcançado).</li> </ul> <p><b><u>SG:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em um seguimento mediano de 15,1 meses, a mediana de SG foi de 17,5 meses (IC95%: 12,3- não alcançado);</li> <li>• A SG estimada em seis meses, um ano e dois anos foi de 80%, 59% e 46%, respectivamente.</li> </ul> <p><b><u>DRM:</u></b></p>	

Autor, data	DiNardo, 2018 (55)	DiNardo, 2019 (56)	Wei, 2019 (57)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos pacientes que alcançaram RC/RCi, 29% apresentaram pelo menos uma avaliação de DRM <math>&lt;10^{-3}</math>;</li> <li>Dos pacientes que alcançaram estado morfológico livre de leucemia, apenas um atingiu DRM <math>&lt;10^{-3}</math> em pelo menos uma avaliação.</li> </ul>	
<b>Limitações</b>	Ausência de comparador, ausência de randomização, tamanho amostral reduzido	Ausência de comparador, ausência de randomização	Ausência de comparador, ausência de randomização, tamanho amostral reduzido
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação*</b>	2B/B	2B/B	2B/B

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

<sup>1</sup>Grupo A (venetoclax+decitabina; N=23), grupo B (venetoclax+azacitina; N=22) e grupo C (venetoclax+decitabina+pozaconazol; N=12). Para fins deste dossiê, apenas o total será considerado.



## 7.6 Outras evidências científicas

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

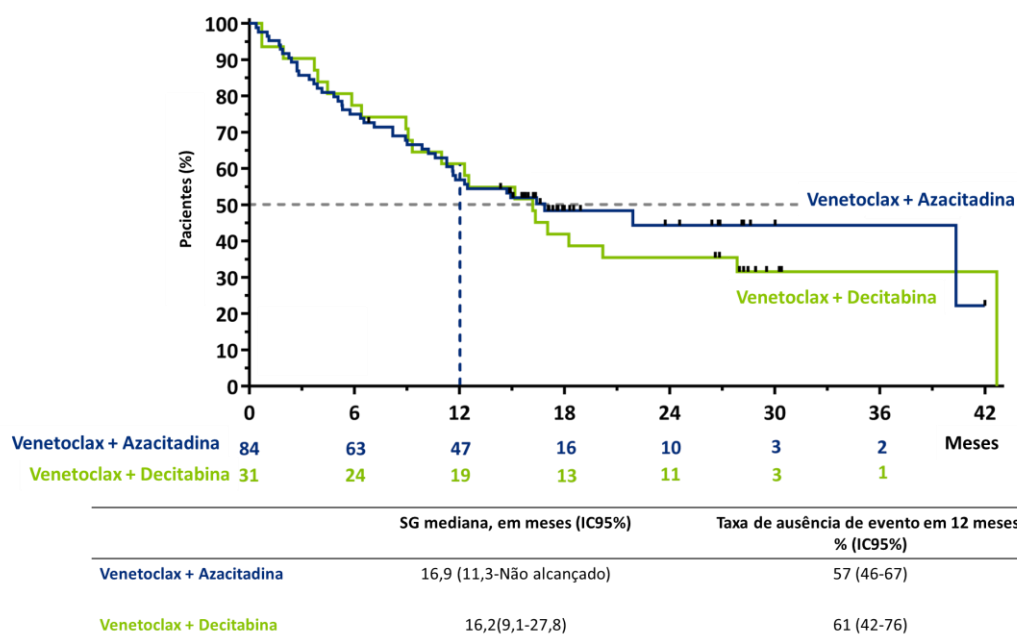
### **Pollyea 2018 (58)**

Pollyea *et al.*, 2018 (58) apresentaram em congresso (ASH 2018) em apresentação oral, os resultados do estudo de fase 1b (Dinardo *et al.*, 2019 (56)) que avaliou a eficácia e segurança do venetoclax em combinação com decitabina ou azacitidina. Foram incluídos pacientes com LMA não tratados que foram considerados inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva pela idade ou presença de comorbidades. Este abstract apresentou os dados da coorte de expansão.

Nesta coorte os pacientes receberam venetoclax em dose de escalonamento de 100 para 200 e para 400mg, coadministrado com 20mg/m<sup>2</sup> de decitabina intravenosa nos dias 1-5 ou com 75mg/m<sup>2</sup> de azacitidina intravenosa ou subcutânea nos dias 1-7 de cada ciclo de 28 dias. Os desfechos avaliados foram: tempo até primeira resposta, remissão completa, remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea, remissão completa com recuperação hematológica parcial, duração da resposta, independência da transfusão, SG, doença residual mínima e eventos adversos.

A data de corte foi dezembro de 2017 e foram avaliados 115 pacientes tratados com venetoclax, dos quais 84 também foram tratados com azacitidina (tempo mediano de tratamento 6,4 meses) e 31 com decitabina (tempo mediano de tratamento 5,7 meses). A Tabela 17 resume resultados dos desfechos de eficácia.

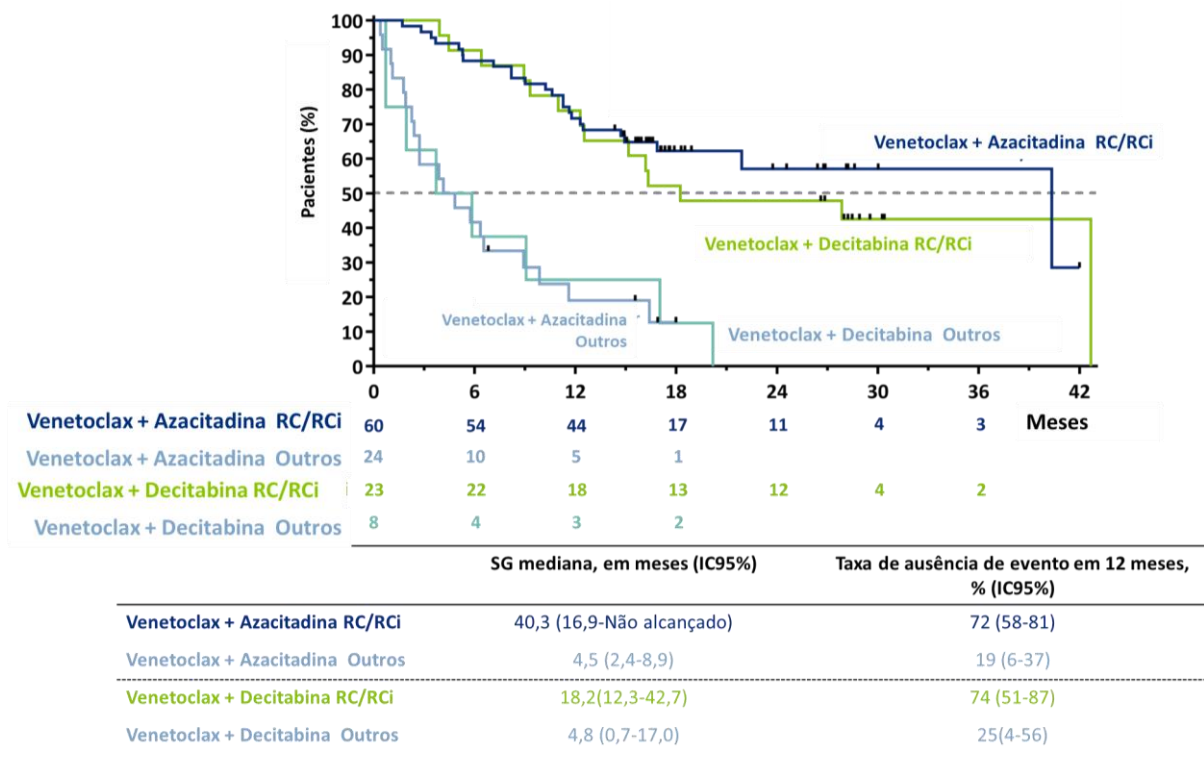
Entre 70-74% dos pacientes alcançaram remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; enquanto que a SG mediana variou de 16,2 a 16,9 meses de acordo com o agente hipometilante usado em combinação com o venetoclax (Figura 13).



SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança.

**Figura 13. Sobrevida global. Pollyea, 2018. (58)**

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



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

**Figura 14. Sobrevida global de acordo com a resposta ao tratamento. Pollyea, 2018. (58)**

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

**Tabela 17. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes hipometilantes. Pollyea, 2018. (58)**

<b>Desfechos de eficácia</b>	<b>Venetoclax 400mg + azacitadina  N=84</b>	<b>Venetoclax 400mg + decitabina  N=31</b>
<b><i>Tempo até primeira resposta – mediana em meses (amplitude)</i></b>	1,2 (0,7-5,5)	1,9 (0,9-5,4)
<b><i>Taxa de resposta - % (IC95%)</i></b>		
Remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea	70 (59-80)	74 (55-88)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial	67 (56-77)	71 (52-86)
Remissão completa	41 (30-52)	55 (36-73)
<b><i>Remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea por categoria de risco citogenético - % (n/N)</i></b>		
Risco citogenético intermediário	74 (37/50)	69 (11/16)
Risco citogenético baixo	67 (22/33)	80 (12/15)
<b><i>Remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial por categoria de risco citogenético - % (n/N)</i></b>		
Risco citogenético intermediário	70 (35/50)	69 (11/16)
Risco citogenético baixo	58 (19/33)	73 (11/15)
<b><i>Duração da resposta -% (IC95%)</i></b>		
Remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea - sem eventos em 12 meses	68 (47-82)	57 (32-76)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial- sem eventos em 12 meses	69 (47-83)	55 (29-74)
<b><i>Sobrevida global - mediana em meses (IC95%)</i></b>	14,9 (10,2-não alcançado)	16,2 (9,1-não alcançado)
<b><i>Doença residual mínima<sup>1</sup> - % (n/N)</i></b>	47 (28/59)	39 (9/23)
<b><i>Independência da transfusão<sup>2</sup> - % (n/N)</i></b>		
Transfusão de células vermelhas	50 (25/50)	52 (12/23)
Transfusão de plaquetas	58 (15/26)	60 (3/5)

Desfechos de eficácia	Venetoclax 400mg + azacitadina  N=84	Venetoclax 400mg + decitabina  N=31
<b>Mortes ≤30 dias após início do tratamento – n (%)</b>	2 (2)	2 (7)
<b>Mortes ≤30 dias após início do tratamento – n (%)</b>	7 (8)	3 (10)

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

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

#### **Wei 2018 (59)**

Wei *et al.*, 2018 (59) apresentou em congresso a atualização dos resultados do estudo de fase 1/2 (Wei *et al.*, 2016 (21)) que avaliou a eficácia e segurança do venetoclax em combinação com citarabina de baixa dose em pacientes com LMA não tratados que foram considerados inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva pela idade ou presença de comorbidades.

Os pacientes deveriam apresentar ECOG entre 0-2, com funções renais e hepáticas adequadas no momento da inclusão do estudo. O venetoclax foi administrado inicialmente em doses de 50 ou 100mg diárias, com escalonamento da dose durante 4-5 dias até atingir 600mg. Nos 28 dias seguintes, a dose de 600mg foi administrada oralmente, e a citarabina em baixa dose (20mg/m<sup>2</sup> diária) foi administrada por via subcutânea nos dias 1-10 de cada ciclo. Os desfechos avaliados foram: tempo até primeira resposta, proporções de remissão completa, remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea, remissão completa com recuperação hematológica parcial, duração da resposta, independência da transfusão, SG, doença residual mínima e eventos adversos.

A data de corte foi novembro de 2017 e foram avaliados 82 pacientes. O tempo mediano até a primeira resposta foi de 1,4 meses (amplitude: 0,8-14,9). 26% dos pacientes (IC95%: 17%-36%) alcançaram remissão completa, 54% (IC95%: 42%-65%) alcançaram remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea 48% (IC95%: 36%-59%) alcançaram e remissão completa/remissão completa com recuperação hematológica parcial 26% (IC95%: 17%-36%), 54% (IC95%: 42%-65%), 54% (IC95%: 36%-59%) e 46% (IC95%: 17%-36%) dos pacientes, respectivamente. A DRM (contagem de leucócitos  $<10^{-3}$ ) foi alcançada por 32% dos pacientes com remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

Além dos desfechos de sobrevida global e resposta completa, a combinação de venetoclax e citarabina em baixa dose apresentou independência transfusional de células vermelhas de 45% e plaquetas de 65%, em pacientes dependentes de transfusão prévia. Conforme descritos na Tabela 18.

**Tabela 18. Desfechos de eficácia em pacientes com LMA tratados com venetoclax e agentes citarabina de baixa dose. Wei, 2018. (59)**

Desfechos de eficácia	Venetoclax 600mg + citarabina de baixa dose N=82
<b><i>Tempo até primeira resposta – mediana em meses (amplitude)</i></b>	1,4 (0,8-14,9)
<b><i>Taxa de resposta - % (IC95%)</i></b>	
Remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea	54 (42-65)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica parcial	48 (36-59)
Remissão completa	26 (17-36)
<b><i>Duração da resposta</i></b>	
Remissão completa - mediana em meses (IC95%)	14,8 (5,6-não alcançada)
Remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea - mediana em meses (IC95%)	8,1 (5,3-14,9)

Desfechos de eficácia	Venetoclax 600mg + citarabina de baixa dose N=82
Remissão completa/ remissão completa com recuperação hematológica parcial - mediana em meses (IC95%)	11,0 (6,1-não alcançada)
Remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea estimada em 24 meses - mediana em meses (IC95%)	32 (17-48)
<b>Sobrevida global</b>	
Tempo - mediana em meses (IC95%)	10,1 (5,7-14,2)
Estimativa em 24 meses - % (IC95%)	27 (17-38)
<b>Doença residual mínima<sup>1</sup> - % (n/N)</b>	32 (14/44)
<b>Independência da transfusão<sup>2</sup> - % (n/N)</b>	
Transfusão de células vermelhas	49 (26/53)
Transfusão de plaquetas - % (n/N)	65 (15/23)

IC: intervalo de confiança. <sup>1</sup>Contagem de leucócitos de  $10^{-3}$  em pacientes com remissão completa/remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. <sup>2</sup>Em pacientes que passaram por um dos tipos de transfusão em  $\leq 8$  semanas antes do início com venetoclax.

Os eventos adversos mais frequentes foram: neutropenia febril (43%), trombocitopenia (38%), neutropenia (27%) e anemia (27%). Foi observada evidência laboratorial de SLT de grau 3 em dois pacientes. Ambos atingiram a dose alvo de venetoclax (600mg).

Assim, os autores concluíram que o venetoclax em combinação com citarabina de baixa dose leva a reposta rápida e duradoura em pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia, representando uma importante opção terapêutica nessa população que ainda apresenta uma necessidade médica não atendida com relação a eficácia de tratamentos atualmente disponíveis.

#### **Konopleva 2016 (49)**

Konopleva *et al.*, 2016 (49) conduziram um estudo de fase II, sem comparadores para avaliar o uso diário de venetoclax 800mg em pacientes de alto risco com LMA recidivada/refratária ou

não elegíveis à quimioterapia intensiva. Este foi o primeiro estudo de venetoclax em LMA realizado, portanto na população mais grave (recidivado/refratário) e em monoterapia com o objetivo de avaliar dados iniciais de segurança, eficácia e biodisponibilidade do fármaco. A partir destes dados que se mostraram promissores, os estudos seguintes foram conduzidos em associação com a quimioterapia padrão para os pacientes não elegíveis a quimioterapia intensa (agentes hipometilantes e citarabina em baixa dose).

Foram considerados elegíveis pacientes com LMA recidivada/refratária de acordo com classificação a OMS ou pacientes com LMA não tratados inelegíveis à quimioterapia intensiva. Estes pacientes também deveriam apresentar ECOG entre 0-2 e função adequada dos órgãos. Pacientes excluídos do estudo foram aqueles com contagem de células brancas  $>25 \times 10^9/L$ , toxicidade não resolvida e não hematológica clinicamente significativa de grau  $\geq 2$  relacionada à terapia anticâncer anterior, outra malignidade ativa em até um ano antes do estudo, disfunção de órgão maior, infecções ativas, gravidez ou lactação.

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

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

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

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



sobrevida mediano de 2,3 meses (1,0-2,7). Já em 6 meses, sobrevida livre de leucemia foi de 36% (IC95%: 20-53), com tempo de sobrevida mediano de 4,7 meses (2,6-6,0).

A Tabela 19 resume os achados sobre a atividade do venetoclax em pacientes com LMA.

**Tabela 19. Atividade do venetoclax em pacientes com LMA. Konopleva, 2016. (49)**

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

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

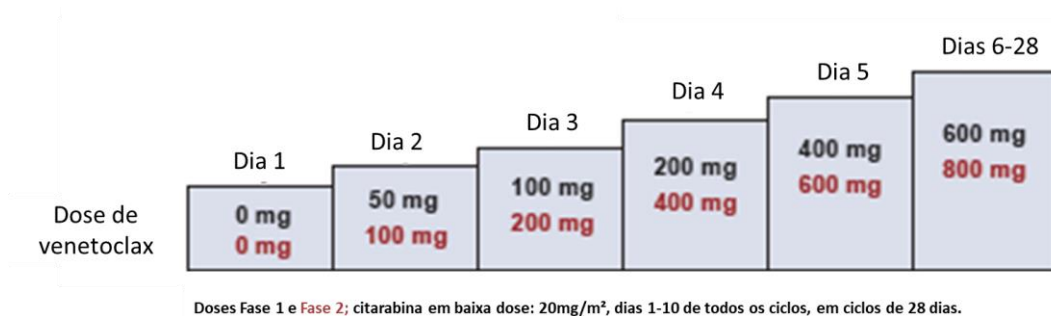
A análise de segurança mostrou que o venetoclax foi bem tolerado entre os pacientes com LMA. Os eventos adversos de qualquer grau mais frequentes foram náusea, diarreia, hipocalcemia, vômito e cefaleia. Já os eventos adversos de grau 3-4 mais frequentes foram neutropenia febril, pneumonia, hipotensão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

interrupção foram: eventos adversos (6 casos), falência da medula óssea (1 caso), e progressão da doença (1 caso).

#### Lin 2016 (60)

Lin *et al.*, 2016 apresentaram em congresso (ASCO e EHA) os resultados preliminares de estudo de fase 1/2 (assim como Wei *et al.*, 2016 (21)), não randomizado e aberto. Neste estudo foram incluídos pacientes com LMA com idade  $\geq 65$  anos, virgens de tratamento e não elegíveis para quimioterapia intensiva.

Os pacientes receberam venetoclax oral uma vez ao dia nos dias 1-28, e citarabina de baixa dose 20mg/m<sup>2</sup> subcutânea nos dias 1-10 de cada ciclo de 28 dias. Houve escalonamento da dose de venetoclax em regime de 3+3 (Figura 15).



**Figura 15. Esquema de doses. Lin, 2016. (60)**

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

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

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

#### **Wei 2016 (21)**

Wei *et al.*, 2016 (21) apresentaram em congresso (EHA e ASCO) os resultados preliminares do estudo de fase 2 do venetoclax em associação com citarabina de baixa dose. Foram incluídos pacientes considerados inelegíveis para quimioterapia intensiva, ECOG de 0-2 e funções renais e hepáticas adequadas. Foram excluídos aqueles pacientes tratados para doença mieloide pré-existente com citarabina, ou aqueles com LPA ou envolvimento ativo do sistema nervoso central.

O venetoclax foi administrado diariamente em dose de 600mg, oralmente nos dias 2-28 do ciclo 1 e dias 1-28 dos demais ciclos. Um esquema de escalonamento em 5 dias foi adotado para atingir a dose de 600mg. A citarabina de baixa dose foi administrada de forma subcutânea uma vez ao dia em dose de 20mg/m<sup>2</sup> nos dias 1-10 nos ciclos de 28 dias.

Foram incluídos 20 pacientes. Os eventos adversos de grau 3-4, exceto citopenias, mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram: neutropenia febril (35%), hipertensão (20%), hipofosfatemia (20%), redução do apetite, aumento da bilirrubina sanguínea, hiponatremia, hipóxia, pneumonia, sepse, síncope, infecção do trato urinário e vômito (10% cada). Não houve relatos de síndrome de lise tumoral.

Em relação à eficácia, 75% (15/20) dos pacientes alcançaram resposta objetiva, destes, 70% (14/20) tiveram resposta completa (RC) ou resposta completa com recuperação da medula incompleta (RCi). A SG em 12 meses foi estimada em 74,7% (IC95%: 49,4-88,6). O tempo mediano para a melhor resposta foi de 30 dias (intervalo: 23-169). Apenas 2/14 pacientes que alcançaram resposta completa ou resposta completa com recuperação da medula incompleta morreram: um por progressão da doença e outro por falência hepática aguda.

Os autores concluíram que o uso de venetoclax em associação com citarabina de baixa dose em pacientes com LMA com idade  $\geq 65$  anos, virgens de tratamento e não elegíveis para quimioterapia intensiva com regimes contendo antraciclina é eficaz e seguro.

## 7.7 Estudos em andamento

Os resultados citados acima, da combinação de venetoclax com azacitidina e decitabina suportaram o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 para confirmar os achados em maior população de pacientes. O estudo M15-656 (Viale-A) está em andamento no Brasil e em centros de pesquisa em outros países. (61)

O cronograma de publicação dos ECRs está apresentado na tabela abaixo:

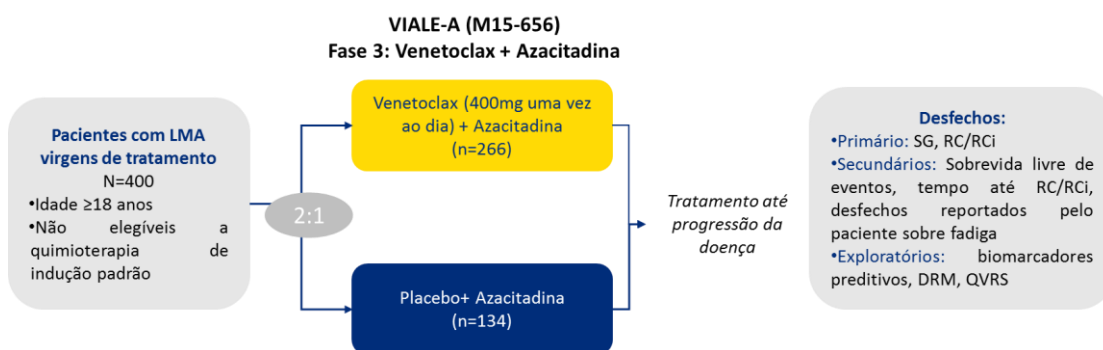
**Tabela 20. Cronograma de publicação do estudo M15-656 (Viale-A)**

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

### Estudos M15-656 (Viale-A)

O estudo M15-656 ou Viale-A é um ECR, duplo-cego, de fase 3, que analisa pacientes com LMA virgens de tratamento, não elegíveis para indução padrão. Estes pacientes são submetidos a duas diferentes terapias: combinação de venetoclax e azacitidina ou placebo e azacitidina. (61)

Este estudo tem como objetivo principal a avaliação da eficácia, e seus desfechos primários são as taxas de RC, RCi e de SG. Já seus desfechos secundários, são tempo até RC e RCi, sobrevida livre de eventos e fadiga avaliada segundo escore *Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue-Short Form v1.0 –Fatigue 7ª* (PROMIS F-SF). Como objetivos exploratórios, são citados a avaliação de biomarcadores preditivos de atividade do venetoclax, como a taxa de DRM e expressão de BCL-2 (Figura 16). (61)



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

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

O centros de pesquisa brasileiros envolvidos no estudo são:

- HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre;
- HC Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto;
- Hospital Albert Einstein;
- IEP São Lucas. (61)

## 8. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Por se tratar de uma doença com necessidade médica não atendida, venetoclax recebeu aprovação em *fast track* de algumas agências como FDA e ANVISA. (50,51) Venetoclax será submetido a *European Medicines Agency* (EMA) no segundo semestre de 2019 juntamente com a submissão as principais agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde.

Neste momento, nenhuma agência internacional de avaliação de tecnologia em saúde avaliou venetoclax. A previsão de submissão para o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é de agosto de 2019.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de venetoclax em combinação com um agente hipometilante (azacitidina ou decitabina), ou com citarabina em baixa dose no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Como evidências principais, foram incluídos três artigos nesta revisão para avaliação. Tais artigos referem-se aos resultados preliminares e a longo prazo de estudo de fase 1b e fase 1b/2. (55,56) A amostra analisada contempla a população de interesse da pergunta PICO desta revisão. (55,56) Apesar destes estudos (o que inclui a análise a longo prazo) serem de fase mais precoce da pesquisa clínica e possuírem amostra reduzida, estas combinações já demonstraram importante eficácia e tolerabilidade com a maioria dos pacientes alcançando reposta completa em uma população com restritas opções de tratamentos. (21,49,57–60) Os pacientes inelegíveis a quimioterapia intensa possuem em geral piores desfechos ao tratamento pela idade avançada, sendo menos tolerantes a terapias mais intensivas. De fato, pacientes idosos apresentam pior prognóstico que os mais jovens, com SG mediana de quatro meses dentre os que não recebem tratamento. (63,64) Além disso, a taxa de resposta completa à quimioterapia dificilmente ultrapassa 50% dentre os pacientes idosos e 70% dentre os jovens. (65). Os estudos mostram que o uso de venetoclax em combinação com hipometilantes (decitabina ou azacitina), ou em citarabina em baixa dose foi eficaz, seguro e tolerável em pacientes em primeira linha para LMA. Os resultados com a combinação de venetoclax, demonstraram sobrevida global mediana de 14,20 meses (venetoclax +decitabina), 10,10 meses (venetoclax + citarabina em baixa) e ainda não foi atingida a sobrevida global mediana da combinação venetoclax + azacitidina. (21,49,55–60)

Em relação aos desfechos de eficácia de venetoclax, os estudos apontaram que a maioria dos pacientes alcançaram rápida reposta completa (com mediana para melhor resposta de 1,88 meses e 2,19 meses). A resposta completa com recuperação incompleta da medula (RC/RCi) ocorreu em até 54% dos pacientes tratados com venetoclax + citarabina em baixa dose, e em 61%-83% dos pacientes tratados com venetoclax + azacitadina ou decitabina (55–57,59) Destaca-se também que a maior parte dos pacientes com RCi tornaram-se independentes da transfusão de hemácias (79% com venetoclax + agentes hipometilantes e 48% com venetoclax

+ citarabina em baixa) e plaquetas (93% com venetoclax + agentes hipometilantes e 60 % com venetoclax + citarabina em baixa) no estudo a longo prazo. (56,57)

Os dados de segurança apresentados para combinação de venetoclax com citarabina em baixa dose ou com agentes hipometilantes mostram um perfil de segurança tolerável e sem toxicidade adicional a terapia com agentes isolados. A síndrome de lise tumoral clínica não foi reportada em nenhum dos estudos. (21,55,60) Apesar das taxas de eventos adversos sérios, a taxa de mortalidade precoce foi de apenas 3% em 30 dias e 8% em até 60 dias. (56) Portanto, o uso de venetoclax demonstra tolerabilidade e segurança nos diferentes cenários de combinação. (21,55,60)

Diante destes resultados, as combinações de venetoclax com hipometilantes ou citarabina em baixa dose foram aprovadas de forma rápida pelo FDA e pela ANVISA, mediante a possibilidade real de mudança na história natural da LMA, neste perfil de pacientes inelegíveis a alta dose de quimioterapia, e que, historicamente apresentam taxas de resposta e sobrevida desanimadoras. (50,51) Vale salientar, que o *guideline* internacional do NCCN versão 1.2019, já contempla as combinações de venetoclax com hipometilantes ou citarabina em baixa dose. (35) Estudo de fase 3 contemplando a combinação de azacitidina está na fase de análise e devem contribuir para corroborar com a importância de venetoclax nesta população. (61) O Brasil está sendo um país pioneiro na aprovação e análise para incorporação desta tecnologia.

Assim, de acordo com os dados apresentados acima, é possível concluir que há uma real possibilidade de alcance de remissão completa, maior independência transfusional, tolerabilidade ao tratamento e consequente sobrevida superior ao tratamento disponível atualmente. Dessa forma, conclui-se que a incorporação de venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, trará um benefício clínico, seguro, e pode ser considerada uma importante evolução no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e de pior prognóstico por inelegíveis a quimioterapia padrão.



## 10. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
2. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(5):695–710.
3. Helman R, Santos FP de S, Simões B. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *Einstein*. 2011;9(11):179–83.
4. Löwenberg, Bob; Downing, James R.; Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341:1051–62.
5. Kantarjian H, O’Brish S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090–8.
6. Appelbaum FR, Gundacker H, Head D, Slovak M, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5.
7. Dohner H, Weisdorf JD, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2015;373(12):1136–52.
8. Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? *Best Pract Res Clin Haematol*. Elsevier Ltd; 2011;24(4):515–22.
9. Watts J, Nimer S. Recent advances in the understanding and treatment of acute myeloid leukemia. *F1000Research*. 2018;7(0):1196.
10. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2018;392(10147):593–606.
11. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl. 6):vi138-vi143.

12. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rituximabe subcutâneo para o tratamento de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo em combinação à quimioterapia: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 37 p.
13. Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–12.
14. 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*. 2014 Dec 6;124(21):2277 LP-2277.
15. Menzin J, Lang K, Earle C, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1597–603.
16. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Al. E. Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179–87.
17. 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.
18. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291–9.
19. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9):2099–107.
20. Bray, Freddie; Ferlay, Jacques ; Soerjomataram I, Siegel, Rebecca L; A. Torre, Lindsey; Ahmedin J. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*.

2018;33(6):2597–604.

21. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, et al. Safety and Efficacy of Venetoclax Plus Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naïve Patients Aged  $\geq 65$  Years with Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):102 LP-102.
22. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 2006;135(4):450–74.
23. Garcia JS, Stone RM. The Development of FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):663–80.
24. National Cancer Institute (NCI). Surveillance- Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
25. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.
26. Ministério da Saúde (Brasil). Doenças Raras [Internet]. [cited 2018 Jun 25]. Available from: <http://portalms.saude.gov.br/atencao-especializada-e-hospitalar/especialidades/doencas-raras>
27. Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017 Dec;67(12):1837–42.
28. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Myeloid Leukemia. v2.2018. 2018.
30. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international

expert panel. Vol. 129, Blood. 2017. 424-447 p.

31. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res.* 2018;66(December 2017):20–7.
32. National Cancer Institute (NCI). SEER Cancer Statistics Review 1974-2015 [Internet]. [cited 2019 Feb 3]. Available from: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/browse\\_csr.php?sectionSEL=18&pageSEL=sect\\_18\\_table.07](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=18&pageSEL=sect_18_table.07)
33. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Oncol Ther. Springer Healthcare*; 2017;5(1):1–16.
34. Bittencourt R, Bortolheiro TC, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Fagundes EM, Pagnano KBB, Rego EM, et al. Guidelines on the treatment of acute myeloid leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. *Rev Bras Hematol Hemoter. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*; 2016;38(1):58–74.
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Myeloid Leukemia. v1.2019. 2019.
36. Câmara dos Deputados (Brasil). Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998: Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. Brasília: Câmara dos Deputados; 1998.
37. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Brasília; 2018.
38. de Vos S, Swinnen L, Kozloff M, Wang D, Reid E, Nastoupil L, et al. A Dose-Escalation Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood.* 2015;126(23).
39. Moreau P, Chanan-Khan A, Roberts AW, Agarwal AB, Facon T, Kumar S, et al. Safety and Efficacy of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Bortezomib and

- Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Phase 1b Results. *Blood*. 2015;126(23).
40. Dhulipala VC, Extermann M, Al Ali N, Kim J, Sehovic M, Reljic T, et al. Survival Comparison Amongst Commonly Used Frontline Regimens in Patients Age 70 Years and Older with Acute Myeloid Leukemia (AML): A Single-Institution Study of over 600 Patients. *Blood*. 2015;126(23).
  41. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Dec 6;120(24):4840–5.
  42. Pandya BJ, Hadfield A, Medeiros BC, Wilson S, Bui CN, Bailey T, et al. Quality of life of acute myeloid leukemia patients in a real-world setting. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2017 May 20;35(15\_suppl):e18525–e18525.
  43. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol*. 2018 May;61:10–25.
  44. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
  45. Zeichner SB, Gleason S, Antun AG, Langston A, Heffner LT, Kota VK, et al. Survival of Patients Diagnosed with Primary Refractory and Relapsed Acute Myeloid Leukemia from 2008-2012: A Single Institution Experience. *Blood*. 2015 Dec 3;126(23):4955 LP-4955.
  46. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):319 LP-327.
  47. European Medicines Agency (EMA). Venclyxto [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human\\_med\\_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004106/human_med_002045.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  48. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax

- in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):768–78.
49. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1106–17.
  50. AbbVie Farmacêutica Ltda. Venclexta (venetoclax) [Bula]. 2019. p. 1–19.
  51. US Food and Drug administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2018 Feb 8]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=208573>
  52. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* United States; 2016 Jan;374(4):311–22.
  53. DiNardo C, et al. A Phase 1b Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Combination with Decitabine or Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Acute Myelogenous Leukemia Who Are  $\geq$  to 65 Years and Not Eligible for Standard Induction Therapy. *Blood.* 2015;126:327.
  54. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
  55. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):216–28.
  56. 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.* 2019 Jan 3;133(1):7–17.
  57. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine

for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;[Epub ahead of print].

58. Pollyea DA, Pratz KW, Jonas BA, Letai A, Pullarkat VA, Wei A, et al. Venetoclax in Combination with Hypomethylating Agents Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Patients with AML Ineligible for Intensive Therapy. In: ASH Annual Meeting. 2018. p. 285.
59. Wei A, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax with Low-Dose Cytarabine Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Previously Untreated Older Adults with AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. In: ASH Annual Meeting. 2018. p. 284.
60. Lin TL, Strickland SA, Fiedler W, Walter RB, Hou J-Z, Roboz GJ, et al. Phase Ib/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naïve patients age  $\geq 65$  with acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2016 May 20;34(15\_suppl):7007.
61. ClinicalTrials.gov. A Study of Venetoclax in Combination With Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Induction Therapy [Internet]. [cited 2018 Feb 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993523?term=venetoclax&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=5>
62. ClinicalTrials.gov. A Study of Venetoclax in Combination With Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine Alone in Treatment Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy [Internet]. [cited 2018 Feb 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03069352?term=venetoclax&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=6>
63. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J*. 2017;17(4):398–404.
64. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the

Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179–87.

65. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E, et al. NCCN Acute Myeloid Leukemia: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(8):984–1021.
66. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>



## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

## ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

### ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (54)

#### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos controlados<sup>1</sup>.

Parâmetros	DiNardo, 2018 (55)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Venetoclax+decitabina: n=17 Venetoclax+azacitidina: n=18 Venetoclax+decitabina+posaconazol: n=8
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	( ) Sim ( ) Não (X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	( ) Sim ( ) Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (66)

<sup>1</sup>Como o estudo avaliado é considerado um ensaio clínico controlado não-randomizado, as questões 2,3 e 4 foram omitidas, de acordo com orientação do algoritmo do SIGN. (66)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Konopleva <i>et al.</i> ,	2016	(49)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
2. Lin <i>et al.</i> ,	2016	(60)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
3. Wei <i>et al.</i> ,	2016	(21)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
4. Pollyea <i>et al.</i> ,	2018	(58)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)
5. Wei <i>et al.</i> ,	2018	(59)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (44)

## ANEXO 5. POLÍTICA DE TRANSPARÊNCIA DA SBOC



### **POLÍTICA DE TRANSPARÊNCIA** **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

Considerando que, de acordo com o art. 12, §4º, da Lei 9.656/1998, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) deve obrigatoriamente ser ouvida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no processo de atualização dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas relacionados à cobertura de tratamentos antineoplásicos domiciliares de uso oral, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes;

Considerando a Resolução ANS nº 439/2018, que dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da ANS;

Considerando que a referida Resolução estabeleceu o FormRol como único mecanismo de submissão de propostas de avaliação de tecnologias pela sociedade civil, incluindo tecnologias relacionadas à Diretriz de Utilização (DUTs) da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento de Câncer;

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para produzir diretamente a documentação básica exigida na Resolução nº 439/2018 para instrução do FormRol, conforme publicamente apresentado pela Associação Médica Brasileira na 97ª Reunião da Câmara de Saúde Suplementar, realizada em 02/04/2019;

Considerando que a transparência institucional é um valor irrenunciável adotado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica em todos os seus processos de trabalho e relacionamento com *stakeholders*;

A SBOC vem a público dar ampla transparência sobre o fluxo e as diretrizes de trabalho que serão observadas para o fim de cumprir com sua obrigação legal e institucional de contribuir para o processo de atualização do rol da ANS no que se refere aos procedimentos diretamente

relacionados à oncologia clínica, em especial às Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.

#### PROCESSO DE SUBMISSÃO ELABORADO PELA SBOC

1. Levantamento da relação completa de medicamentos antineoplásicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio do banco de dados disponível para consulta no portal da Agência (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>) - Consulta realizada em 20/03/2019, às 12h25.
2. Identificação, a partir da planilha gerada no portal da ANVISA, dos medicamentos (princípios ativos) administrados pela via oral.
3. Levantamento das bulas desses medicamentos para checagem dos tipos de câncer para os quais seu uso é indicado.
4. Identificação de quais medicamentos / indicações ainda não fazem parte das Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.
5. Encaminhamento do levantamento completo a um grupo de especialistas SBOC para definirem quais serão objetos de submissão pela SBOC, segundo os seguintes critérios:
  1. Existe tratamento disponível para a doença ou estadió da doença no Brasil? (Se não, foi submetido. Se sim, avaliar o 2º critério.)
  2. Eleva as taxas de sobrevida global e/ou livre de progressão e/ou diminui toxicidade e/ou apresenta perfil de tolerância distinto frente ao que já está disponível na saúde suplementar? (Se sim, foi submetido. Se não, analisar o 3º critério.)
  3. A análise de custo efetividade / impacto orçamentário é superior? (Se sim, foi submetido. Se não, não foi submetido. Se ausente essa informação, levantar diretamente com *stakeholders*).
6. A partir dessa análise, a SBOC contactou *stakeholders*, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos exigidos pelo FormRol.
7. O envio e a disponibilização das informações técnicas preparadas por *stakeholders* visou unicamente auxiliar a SBOC na apresentação da proposta de atualização do ROL para a ANS, que está sendo apresentada como critério exclusivo da SBOC, sem a inteligência

- da indústria, seja quanto ao envio ou alteração das informações, sendo de responsabilidade única e integral da competência e discricção da SBOC.
8. Por sua independência, a SBOC avaliou a conveniência de não submeter propostas que não preencheram os critérios da entidade e, também, encoraja a todos os outros *stakeholders* que procedam com a submissão endossando a importância e relevância da incorporação das tecnologias.
  9. Para tecnologias que a SBOC não tenha documentação completa, mas que possuam evidências para apresentar a relevância clínica da incorporação, a SBOC irá submeter para a ANS por meio de seu corpo técnico ou por meio de acordo de cooperação técnica conforme previsto no artigo 24 da Resolução 439 de 2018.
  10. Nenhum pagamento, vantagem ou benefício, a qualquer título que seja, foi, é ou será concedido a SBOC em razão de nenhuma submissão à inclusão do Rol.
  11. A SBOC se compromete a agir de forma ética observando as leis anticorrupção e políticas de *compliance* em vigor, além de manter o devido sigilo sobre informações confidenciais que lhe forem apresentadas.



**Dr. Sergio Daniel Simon**  
Presidente