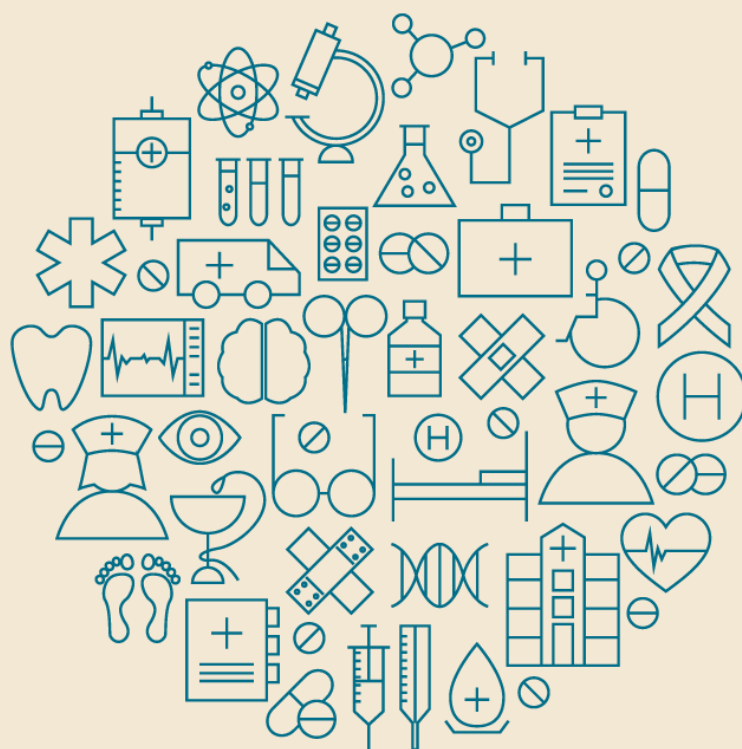


Venetoclax para pacientes com leucemia mieloide aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Venetoclax para pacientes com leucemia mieloide
aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Abril/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia	9
4.1. Descrição	9
4.2. Ficha técnica	9
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos	24
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	26
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	28
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	32
5.7. Implementação	33
5.8. Considerações finais.....	33
6. Referências	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (Página 5)

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 11)

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 21/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 22/04/2020). (página 13-21)

Quadro 4. Estudos/referências incluídos no parecer apresentado pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação). (página 24)

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos (página 25)

Quadro 6. Resultados dos desfechos para os estudos incluídos (página 26)

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com venetoclax, atendidos pela saúde suplementar. (página 30)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (página 27)

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado. (página 29)

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário. (página 30)

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário proposta por este relatório de avaliação crítica

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do VENETOCLAX PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.275ZyIKrZTzc	9730682	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
43637.69fY34CgDQoJM	9742451	Associação Brasileira de Linformas e Leucemias

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Venetoclax (Venclexta®).

Indicação: Tratamento, em combinação com citarabina ou outro agente hipometilante, de pacientes adultos que apresentam leucemia mieloide aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva .

Introdução: informações da condição clínica e da tecnologia foram apresentadas nas páginas 14 a 39 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451).

Pergunta: (P) Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico; (I) Venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose; (C) Qualquer comparador; (O) Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança.

Evidências científicas: Nenhum estudo comparativo com dados disponíveis foi encontrado avaliando o uso do venetoclax em combinação com a citarabina ou agente hipometilantes. Dois ensaios clínicos sem grupo comparador foram incluídos e a mediana de sobrevida global estimada foi de 17.5 meses (IC 95% = 12.3 – N) e 10.1 meses (IC 95% = 5.7 a 14.2) nos dois estudos incluídos. Os eventos adversos graves mais comuns foram: trombocitopenia grau 3-4; neutropenia grau 3-4 e neutropenia febril. Qualquer conclusão de efetividade e segurança fica limitada devido à evidência de estudos comparativos. Estudos em andamento poderão no futuro disponibilizar evidências para se tomar uma conclusão sólida dos efeitos do venetoclax para pacientes com LMA.

Avaliação econômica: Foi apresentada pelo proponente uma análise de custo-efetividade, considerando as seguintes comparações: venetoclax + azacitidine *versus* azacitidine, venetoclax + LDAC *versus* LDAC, Venetoclax + decitabine *versus* decitabine. O desfecho avaliado foi custo incremental por mês de vida ganho. Para a comparação com azacitidine, o RCEI foi de R\$ 40.462,00 por mês de vida ganho; para a comparação com citarabina o RCEI foi de R\$ 78.152,00 por mês de vida ganho e para a comparação com decitabina o RCEI foi de R\$ 39.415,00 por mês de vida ganho. Não foi optado pelo proponente apresentar uma análise baseada em utilidades (utilizando por exemplo, o QALY). Esta análise mostraria o ganho de tempo de vida relacionado com a qualidade de vida dos meses de vida ganho. De fato, a interpretação de ‘custo por mês de vida ganho’ é difícil de ser realizada, uma vez que é muito difícil definir o limiar de custo efetividade para este desfecho.

Avaliação de impacto orçamentário: Pela análise apresentada pelo proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ 1.016.622.785,96 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos.

Experiência internacional: O NICE possui uma avaliação em andamento, com planejamento para publicação em fevereiro de 2021.

Considerações Finais: Esta análise crítica identificou dois ensaios clínicos (Fase I/II), financiados pelo fabricante, avaliando a segurança e a efetividade do venetoclax associado a agentes hipometilantes para pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva. Nenhuma evidência de efetividade comparativa da droga foi encontrada. Os ensaios clínicos incluídos, com 139 participantes, relataram a sobrevida global, taxa de resposta e eventos adversos associados a associação do venetoclax com diferentes agentes hipometilantes (decitabine, azacitidine, citarabina). Vale ressaltar que conclusões sólidas de efetividade ficam limitadas devido à ausência de estudos comparativos e a publicação de estudos em andamento pode fornecer no futuros tais evidências. O proponente apresentou um estudo de custo-efetividade, avaliando a adição do venetoclax no tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva encontrando: para a comparação com azacitidine, o RCEI foi de R\$ 40.462,00 por mês de vida ganho; para a comparação com citarabina o RCEI foi de R\$ 78.152,00 por mês de vida ganho e para a comparação com decitabina o RCEI foi de R\$ 39.415,00 por mês de vida ganho. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ 1.016.622.785,96 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 14 a 31 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451)* são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

* Como foram apresentadas duas propostas com os mesmos documentos, serão referenciadas as páginas dos documentos da proposta com protocolo 9730682_558451.

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 31 a 36 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451).

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: disponível na página 32 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451).

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: disponível nas páginas 37 a 39 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 37 a 39 do documento submetido pelo proponente (9730682_558451)

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: Venetoclax (Fonte: Registro Anvisa)

Nome comercial: Venclexta[®] (Fonte: Registro Anvisa)

Apresentação: Venclexta[®] (venetoclax) apresenta-se sob a forma de comprimido revestido que contém 10 mg, 50mg ou 100 mg da substância venetoclax. Existem embalagens com 14 cp de 10mg, 120 cps de 100mg e 7 cps de 50 mg. Também existe uma embalagem com 21 cps de 100mg+ 14 cps 10 mg +7 cps de 50 mg. (Fonte: Registro Anvisa).

Detentor do registro: Abbvie farmacêutica LTDA. (Fonte: Registro ANVISA)

Fabricante: ABBVIE INC. - 1 N WAUKEGAN ROAD, NORTH CHICAGO, ILLINOIS, 60064 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA; ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG - KNOLLSTRASSE 67061 LUDWIGSHAFEN – ALEMANHA; ABBVIE IRELAND NL B.V. - MANORHAMILTON ROAD, SLIGO - IRLANDA (Fonte: Registro ANVISA).

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica e pacientes com leucemia mieloide aguda em combinação com um agente hipometilante em pacientes recém diagnosticados ou inelegíveis para quimioterapia intensiva (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

Indicação proposta pelo proponente: ‘Venclexta[®] (venetoclax) combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose: Cobertura obrigatória no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com leucemia mieloide aguda e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico.’ (Fonte: transcrição do documento apresentado pelo proponente 9730682_558451/FormSus).

Posologia e forma de administração: ‘A dose de Venclexta® (venetoclax) para o tratamento de LMA é dependente do agente de combinação. As doses diárias de venetoclax nos dias 1, 2 e 3 devem ser de 100mg, 200mg e 300mg, respectivamente. A partir do dia 4, a dose deve ser de 400mg se em combinação com um agente hipometilante e de 600mg se em combinação com citarabina em baixa dose. O agente hipometilante ou citarabina em baixa dose devem ser iniciados no dia 1.’ (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa e documento apresentado pelo proponente 9730682_558451/FormSus).

Contraindicações: “Em pacientes com leucemia linfocítica crônica, o uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) e um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose”. Não há menção direta a pacientes com LMA [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Precauções: Estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal. É desconhecido a excreção do venetoclax em metabólitos no leite humano. Pacientes com alta carga tumoral podem apresentar síndrome da lise tumoral. Pacientes tratados com venetoclax apresentaram neutropenia de grau 3 e 4 e infecções graves [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Eventos adversos: VENCLEXTA® (venetoclax) tem sido associado ao aumento de neutropenia, diarreia, infecção do trato superior, síndrome da lise tumoral, fadiga, náuseas e constipações e anemia [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do VENETOCLAX PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E INELEGÍVEIS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 40.

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico
Intervenção (tecnologia)	Venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose
Comparação	Sem restrição
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	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?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), o proponente selecionou TRÊS referências a DOIS estudos a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (página 49):
“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.”
-
- Critério de exclusão de estudos: “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.”

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [Ministério da Saúde 2014], e os resultados estão apresentados no Anexo 3, páginas 99-100 do documento apresentado pelo demandante (9730682_558451).

5.2. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como *checklist* no **ANEXO 1** e está detalhada a seguir.

Considerando a escassez de estudos e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para as bases utilizadas pelo proponente (Cochrane Library, LILACS e MEDLINE) e para mais duas fontes adicionais (Epistemonikos e Embase). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 21/04/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 21/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 22/04/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane library	(Acute Myeloid Leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)	31	#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees #2 (Leukemia, Myeloid, Acute) 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,	33

			<p>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)</p>	
--	--	--	---	--

			<p>OR (Acute Myeloid Leukemia with Maturation)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 venetoclax OR venclexta OR</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"RG-7601" OR "RG7601" OR</p> <p>"ABT-199"</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	
Epistemo nikos	Não realizada	-	venetoclax OR venclexta	19
Embase	Não realizada	-	<p>#1 'acute myeloid leukemia'/exp OR (Leukemia, Myeloid, Acute) OR (Acute Myeloid Leukemia) OR (Acute Myeloid Leukemias) OR</p> <p>(Leukemias, Acute Myeloid) OR (Myeloid Leukemias, Acute) OR (ANLL) OR (Leukemia, Acute Myelogenous) OR (Leukemia, Acute Myeloid) OR (Leukemia,</p>	418

			<p>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</p>	
--	--	--	--	--

			<p>(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)</p> <p>#2 'venetoclax'/exp OR venclexta OR 'gdc-0199' OR 'rg-7601' OR 'rg7601' OR 'abt-199'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>("Leukemia, Myeloid, Acute " OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda") AND ("venetoclax" OR "venclexta"))</p>	0	<p>#1 venetoclax OR venclexta 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-</p>	1

			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"	
MEDLINE	(((("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	104	#1 "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR (Leukemia, Myeloid, Acute) 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,	213

<p>"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</p>	<p>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,</p>
--	--

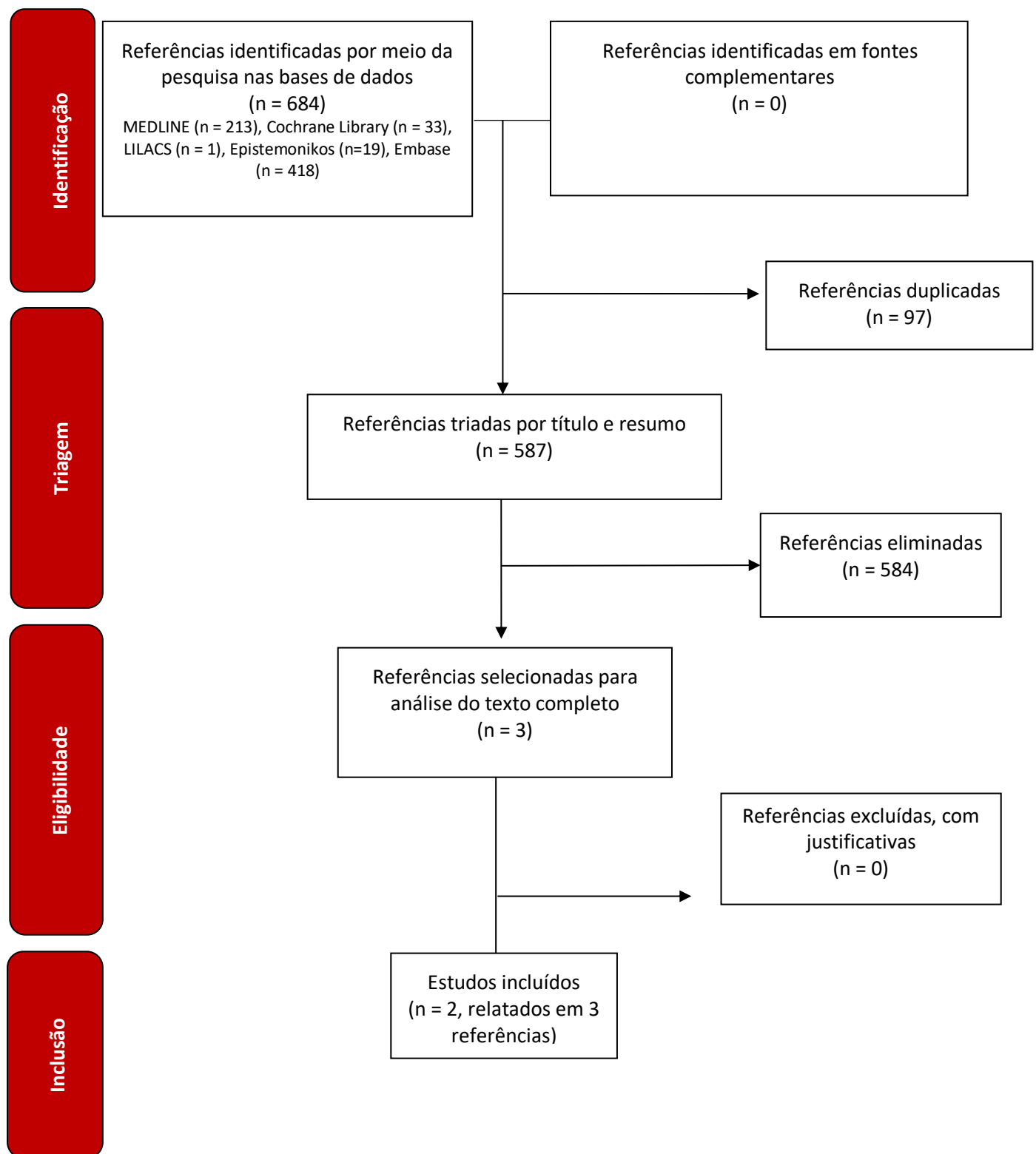
<p>"Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")) AND ((“venetoclax” [Supplementary Concept] 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</p>		<p>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) #2 venetoclax [Supplementary Concept] OR venetoclax OR venclexta 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" #3 #1 AND #2</p>	
--	--	--	--

<p> 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]))) </p>			
--	--	--	--

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os MESMOS critérios de elegibilidade apresentados pelo proponente.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica



Com base na pergunta PICO estruturada apresentada no Quadro 2, os proponentes incluíram três referências, que relatavam DOIS ensaios clínicos sem grupo comparador relevantes (todos os pacientes receberam venetoclax).

Com base no PICO apresentado pelo proponente, assumindo limite para data de 04/05/2019 (conforme *template* do projeto), sem limite para *status* ou idioma da publicação, e utilizando estratégias de busca mais sensíveis, este relatório de avaliação crítica identificou os mesmo estudos incluídos pelo proponente [DiNardo 2018, DiNardo 2019, Wei 2019]. O **Quadro 4** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Durante a reunião técnica, e no relatório apresentado pelo proponente, foi citado que um ensaio clínico em andamento (fase 3) iria apresentar evidências comparativas de efetividade. Vale ressaltar que se respeitou a data limite de 04/05/2019 para inclusão de estudos e portanto não considerado qualquer publicação posterior.

Quadro 4. Estudos/referências incluídos no parecer apresentado pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	- [DiNardo 2018, DiNardo 2019]	Sim	Sim
2	- [Wei 2019]	Sim	Sim

O **ANEXO 2** descreve as principais características dos estudos incluídos nesta análise crítica. Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou o checklist proposto nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [Ministério da Saúde 2014], e os resultados estão apresentados no Anexo 3, página 99, no documento apresentado pelo demandante (9730682_558451). Para este formulário de avaliação crítica, foi realizada a avaliação do risco de viés pela ferramenta proposta pela Joanna Briggs [JBI 2017]. Vale ressaltar que esta ferramenta avalia a validade interna dos estudos, porém a utilização de evidências sem grupo comparador para conclusões de efetividade por si só já possui alto risco de viés.

A avaliação completa está apresentada no **Quadro 5**.

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

	DiNardo 2018, DiNardo 2019	Wei 2019
Critério de inclusão adequado?	Sim	Sim
Condição avaliada de maneira padronizada?	Sim	Sim
Métodos validados para diagnóstico da condição?	Sim	Sim
Inclusão consecutiva de participantes?	Sim	Sim
Completa inclusão dos participantes?	Sim	Sim
Relato claro da linha de base?	Sim	Sim
Informação detalhada das características clínicas dos participantes?	Sim	Sim
Desfechos avaliados foram relatados de maneira adequada?	Sim	Sim
Relato claro da demografia do centros/unidades?	Não	Não
Análise estatística adequada?	Sim	Sim

5.3. Resultados do estudo incluído

Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos disponíveis de maior relevância clínica: sobrevida global, remissão completa, remissão parcial e eventos adversos. O **Quadro**

6 apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos [DiNardo 2018, DiNardo 2019, Wei 2019], lembrando da data de limite de inclusão de estudos de 04/05/2019.

Quadro 6. Resultados dos desfechos para os estudos incluídos

Desfecho/Estudo	DiNardo 2018, DiNardo 2019 (estudo clínico fase 1)	Wei 2018
Sobrevida global	Mediana 17.5 meses (IC 95% = 12.3 – N)	Mediana 10.1 meses (IC 95% = 5.7 a 14.2)
Remissão completa	Venetoclax + decitabine = 35% (8/23) Venetoclax + azacitidine = 27% (6/22) Venetoclax + decitabine + posaconazole = 0	Venetoclax + citarabina = 54%
Remissão parcial	Venetoclax + decitabine = 35% (8/23) Venetoclax + azacitidine = 27% (6/22) Venetoclax + decitabine + posaconazole = 0	-
Eventos adversos* (principais)	Trombocitopenia grau 3-4: 47% Neutropenia febril: 42% Neutropenia: 40% Interrupção devido a EA: 51% Morte devido a EA: 38%**	Trombocitopenia grau >3: 38% Neutropenia febril 42% Neutropenia: 27%***

Vários eventos adversos foram relatados, e estão apresentados em detalhes na páginas 55 e 56 do documento apresentado pelo proponente.*; ** relatado pelo proponente;*** apresentados na tabela 7 do documento submetido pelo proponente (páginas 67 e 68) em detalhes.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: nenhum. Apresentada apenas uma análise de custo-efetividade incremental.
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 1 ano.
- População-alvo: pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.
- Comparador: Venetoclax + azacitidine *versus* azacitidine, venetoclax + citarabina *versus* citarabina, Venetoclax + decitabine *versus* decitabine.
- Taxa de desconto anual: não utilizada na análise principal.
- Desfecho de efetividade: meses de vida salvos. Os proponentes também relataram utilizando o desfecho intermediário 'resposta completa'.
- Uso de recursos: foram incluídos: utilização de medicamentos, hospitalizações, transfusões de sangue e eventos adversos.
- Custos: estimados a partir das tabelas da CMED (2018) e outros estudos referenciados na literatura.

Como resultado da avaliação econômica, o apresentou o custo-incremental do tratamento apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (Mediana da sobrevida global em meses)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI (Custo por Mês de vida salvo)
Venetoclax + azacitidine	15	4,6	516.926,00	186.124,00	40.462,00
Azacitidine	10,4		330.801,00		
Venetoclax + citarabina	10,10	5,1	526.316,00	398.574,00	78.152,00
citarabina	5,70		127.742,00		
Venetoclax + decitabine	14,20	6,50	626.973,00	256.199,00	39.415,00

Decitabine	7,70		370.774,00		
------------	------	--	------------	--	--

Foi apresentada, na página 28 do documento submetido pelo proponente (9730682_558454), uma análise de considerando o desfecho 'resposta completa'. Este resultado não foi apresentado neste relatório de avaliação crítica pois este desfecho intermediário, e tem menor validade do que o desfecho sobrevida global.

Não foi optado pelo proponente apresentar uma análise baseada em utilidades (utilizando por exemplo, o QALY). Esta análise mostraria o ganho de tempo de vida relacionado com a qualidade de vida dos meses de vida ganho. De fato, a interpretação de 'custo por mês de vida ganho' é difícil de ser realizada, uma vez que é muito difícil definir o limitador de custo efetividade para este desfecho.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi apresentada pelo proponente no mesmo documento da análise de custo-minimização (9730682_558454). A AIO propriamente dita inicia-se na página 32 e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.
- 2) Modelo: não descrito o *software* utilizado para fazer as análises. Para a AIO proposta por este relatório foi utilizada a planilha padrão da ANS.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.

5) Cenários adotados para comparação

- Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
- Cenário projetado (B): simula o reembolso do venetoclax (participação progressiva)

6) Comparador: Azacitidine, citarabina, Decitabine. Apenas as 4 comparações mais prevalentes foram utilizadas na AIO proposta por este relatório de avaliação crítica (azacitidine, decitabine, venetoclax + azacitidine, venetoclax + decitabine).

7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 60% dos pacientes receberiam o azacitidine, 5% receberiam LDAC e 35% decitabine. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que o venetoclax estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos.

Tabela 2 apresenta a progressão estimada de participação no mercado pelo proponente. A **Tabela 3** apresenta a progressão proposta por este relatório de avaliação crítica.

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado pelo proponente.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidine	0%	0%	0%	0%	0%
Venetoclax + LDAC	0%	0%	0%	0%	0%
Venetoclax + decitabine	0%	0%	0%	0%	0%
Azacitidine	60%	60%	60%	60%	60%
LDAC	5%	5%	5%	5%	5%
Decitabine	35%	35%	35%	35%	35%
Cenário B – projetado	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax + azacitidine	10%	15%	20%	25%	35%
Venetoclax + LDAC	5%	5%	3%	2%	2%
Venetoclax + decitabine	5%	10%	10%	15%	15%
Azacitidine	45%	40%	40%	36%	29%
LDAC	5%	5%	3%	2%	1%

Decitabine	30%	25%	24%	20%	18%
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado proposta por este relatório de avaliação crítica.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidine	0%	0%	0%	0%	0%
Venetoclax + decitabine	0%	0%	0%	0%	0%
Azacitidine	60%	60%	60%	60%	60%
Decitabine	40%	40%	40%	40%	40%
Cenário B – projetado	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax + azacitidine	20%	25%	30%	35%	40%
Venetoclax + decitabine	20%	25%	30%	35%	40%
Azacitidine	40%	35%	30%	25%	20%
Decitabine	20%	15%	10%	5%	0%

- 8) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas. O **Quadro 7** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com venetoclax entre os anos 2020 e 2024, atendidos pela saúde suplementar.

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com venetoclax, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
2020	851
2021	862
2022	873
2023	883
2024	893

- 9) Custos considerados: estimados a partir das tabelas da CMED (2018) e outros estudos referenciados na literatura. Para a AIO apresentada por este relatório, foi utilizado os seguintes parâmetros de custo:

Tabela 3. Custo estimado para as intervenções utilizadas na avaliação de impacto orçamentário proposta neste relatório de avaliação crítica (valores CMED/abril 2019)

Medicamento	Preço mensal
Venetoclax (primeiro mês) - esquema inicial	R\$ 7.445,12
Venetoclax	R\$ 34.494,71
Azacitidina (primeiro ciclo)*	R\$ 2.324,1
Azacitidina (ciclos 2 ao 6)**	R\$
Decitabina***	R\$3.864,86

*Dose calculada primeiro ciclo: posologia 75mg/m²; considerado 1,75 m² para cálculo.

** Dose calculada para segundo ao sexto ciclo: posologia 100mg/m²; considerado 1,75 m² para cálculo.

*** Dose calculada: posologia 20mg/m²; considerado 1,75 m² para cálculo.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente está apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 3. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com venetoclax	Impacto orçamentário incremental
2020	284.646.375,00	319.689.835,00	35.043.459,00
2021	288.390.972,00	342.955.105,00	54.564.133,00
2022	292.008.283,00	355.160.348,00	63.152.066,00
2023	295.495.884,00	379.351.026,00	83.855.142,00
2024	298.849.945,00	401.378.240,00	102.528.295,00
Total	1.459.391.459,00	1.798.534.554,00	339.143.095,00

A análise de impacto orçamentária por este relatório de avaliação crítica está apresentada na **Tabela 4**.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário proposta por este relatório de avaliação crítica

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com venetoclax	Impacto orçamentário incremental
2020	34.378.585,67	166.074.896,64	131.696.310,97
2021	34.822.962,22	201.571.229,05	166.748.266,83
2022	35.267.338,76	237.918.712,70	202.651.373,93
2023	35.671.317,44	274.806.128,88	239.134.811,43
2024	36.075.296,12	312.467.318,92	276.392.022,79
Total	176.215.500,22	1.192.838.286,18	1.016.622.785,96

Vale ressaltar que a diferença encontrada entre as duas AIOs é substancial = R\$ +677.479.690,96. Na planilha da ANS, não foi utilizada o efeito da mortalidade ou da descontinuação nas estimativas, por se tratar de uma AIO estática. Também não foi considerado o custo da sobrevida de tratamento e nem da estimativa de eventos adversos, por estes terem certeza de evidência muito baixa. Deste modo, a estimativa proposta por este relatório é mais conservadora, sendo que a estimativa por um modelo probabilístico seria mais acurado para avaliar os efeitos destes outros parâmetros na estimativa de impacto orçamentário.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE está realizando uma avaliação do venetoclax para a população especificada. A previsão de publicação da recomendação é 10 de fevereiro de 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10478>

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

Tecnologia não avaliada pelo CADTH para esta população.

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

O Conitec apresentou avaliação com recomendação preliminar incluindo as mesmas evidências deste relatório, sugerindo a não incorporação do venetoclax para esta indicação no SUS.

([http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/Relatorio Venetoclax Azacitidina LeucemiaMieloide CP 17 2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Dossie/2020/Relatorio_Venetoclax_Azacitidina_LeucemiaMieloide_CP_17_2020.pdf))

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos.

5.8. Considerações finais

Esta análise crítica identificou dois ensaios clínicos (Fase I/II), financiados pelo fabricante, avaliando a segurança e a efetividade do venetoclax associado a agentes hipometilantes para pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva. Nenhuma evidência de efetividade comparativa da droga foi encontrada. Os ensaios clínicos incluídos, com 139 participantes, relataram a sobrevida global, taxa de

resposta e eventos adversos associados a associação do venetoclax com diferentes agentes hipometilantes (decitabine, azacitidine, citarabina). Vale ressaltar que conclusões sólidas de efetividade ficam limitadas devido à ausência de estudos comparativos. O proponente apresentou um estudo de custo-efetividade, avaliando a adição do venetoclax no tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva encontrando: para a comparação com azacitidine, o RCEI foi de R\$ 40.462,00 por mês de vida ganho; para a comparação com citarabina o RCEI foi de R\$ 78.152,00 por mês de vida ganho e para a comparação com decitabina o RCEI foi de R\$ 39.415,00 por mês de vida ganho. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ 1.016.622.785,96 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos.

6. REFERÊNCIAS

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.

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.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

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.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.

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;37(15):1277-1284.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Venetoclax para pacientes com leucemia mieloide aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva (9730682_558451)

[illegible]

Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				10
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				41
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		41
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			43-49
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				41
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				42
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				42
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				49
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				49
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				49
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				49

	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				Tab 9
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Anexo 4
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				Tab 9
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				Anexo 3
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				53-72
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				53-72
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				87-88
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		88
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				87-88
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.	x				88

Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				89-96

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
7.1	Parcial	Não foi realizada busca no Embase.
7.2	Não	Os filtros utilizados para RS+ECR não são validados e parecem inadequados. Não há sinônimos utilizados na busca da Cochrane Library.
11	Parcial	Não considera completamente a ausência de estudos diretos com comparador para a conclusão. As evidências de efetividade são de muito baixa qualidade devido a ausência de grupo controle.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções	Desfechos de interesse clinicamente relevantes	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
- [DiNardo 2018; DiNardo 2019]	Ensaio clínico (fase 1b)	Publicado	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (> 65 anos) • Diagnóstico de leucemia mieloide aguda • Inelegíveis para quimioterapia usual Amostra: 57	Grupo 1: Venetoclax + decitabine (n = 23) Grupo 2: Venetoclax + azacitidine (n = 22) Grupo 3: Venetoclax + decitabine + posaconazole (n = 12)	- Remissão completa - Remissão parcial - Sobrevida global - Eventos adversos	Sem problemas críticos (apresentada quadro 5)	AbbVie/ Genentech

- [Wei 2019]	Ensaio clínico (fase 1b,2)	Publicado	<p>Inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (> 60 anos) • Diagnóstico de leucemia mieloide aguda • Sem tratamento prévio com quimioterapia <p>Amostra: 82</p>	Grupo 1: Venetoclax + citarabina (n = 82)	<p>- Remissão completa</p> <p>- Sobrevida global</p> <p>- Eventos adversos</p>	Sem problemas críticos (apresentada quadro 5)	AbbVie
-----------------	----------------------------------	-----------	---	--	--	---	--------

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Venetoclax para pacientes com leucemia mieloide aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva (9730682_558454)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			-
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	x				4-7
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				8
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				8

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				11
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				11
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				12
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		x			12
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				12-13
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.				x	-
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	-

Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x					18-26
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.					x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.					x	
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.					x	-
Resultados								
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x					15-26
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x					27 (Tab 11)

Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			-
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		30
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				40-41

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
10	Parcial	Não utilizado devido ao curto horizonte temporal.

20	Não	Não foi realizada análise da incerteza e nem apresentada curvas de aceitabilidade em complemento a análise de RCEI.
21	Parcial	Não foram discutidos limitação da análise, como dificuldades em se concluir custo-efetividade com os desfechos considerados ou incertezas da análise.

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Venetoclax para pacientes com leucemia mieloide aguda e inelegíveis a quimioterapia intensiva (9730682_558454)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				8
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				8

[illegible]

Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				18-26
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				13-14
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	-
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				8-9
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				27

Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				27
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		38-39
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				40-41

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
5	Parcial	Não está definido claramente nos métodos, mas está implícito na apresentação dos resultados.
22	Não	Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais.
23	Não	Não declara potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.

