

ORACLE

Dossiê CONITEC
Trisenox® (Trióxido de Arsênio) em
primeira linha para Leucemia
Promielocítica Aguda de risco baixo
a intermediário



Sumário

Sumário	2
Figuras.....	5
Tabelas	7
Quadros.....	8
Abreviaturas.....	9
1. Apresentação	11
1.1 Descrição do documento.....	11
1.2 Objetivo do parecer	11
2. Resumo Executivo.....	12
3. Introdução do Parecer Técnico-Científico	16
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde	16
3.2 Diagnóstico	18
3.3 Carga da doença.....	20
3.4 Evolução do tratamento de LPA	21
Tratamento recomendado por diretrizes nacionais	23
Tratamento recomendado por diretrizes internacionais	24
Limitações do tratamento atual e necessidades médicas não atendidas	29
4. Tecnologia avaliada	32
5. Tecnologia comparadora	33
6. Revisão Sistemática da Literatura	34
6.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico	34
6.2 Metodologia da revisão sistemática	34
6.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida	34
6.2.2 Critérios de elegibilidade.....	35
6.2.3 Bases de dados utilizadas	35
6.2.4 Termos de busca utilizados.....	36

6.2.5 Identificação dos estudos	37
6.2.6 Recuperação e Extração dos Dados	37
6.2.7 Análise do risco de viés dos estudos incluídos	37
6.2.8 Análise da qualidade da evidência	38
6.3 Resultados	38
6.3.1 Seleção dos estudos	38
6.3.2 Caracterização dos estudos incluídos	44
6.3.3 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	67
7. Ensaios clínicos em andamento	72
8. Recomendação das agências internacionais de avaliação de tecnologias	72
8.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	72
8.2 Scottish Medicines Consortium (SMC)	72
8.3 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	73
8.4 The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	73
9. Discussão das evidências clínicas	73
10. Conclusão	77
11. Avaliação econômica	78
11.1 Pergunta de pesquisa	78
11.2 População alvo	78
11.3 Desenho do estudo	79
11.4 Perspectiva da análise	79
11.5 Comparadores	79
11.6 Horizonte temporal	79
11.7 Estrutura do modelo	79
11.7.1 Pressupostos do modelo	81
11.8 Parâmetros do modelo	82
11.8.1 Desfechos clínicos	82
11.8.2 Desfechos econômicos	84
11.9 Avaliação de incertezas	88
11.10 Resultados	89

12. Análise de impacto orçamentário	96
12.1 Método.....	96
12.1.1 Racional da análise	96
12.1.2 População elegível	96
12.1.3 Market share.....	98
12.1.4 Perspectiva	98
12.1.5 Horizonte temporal	99
12.1.6 Custos	99
12.1.7 Pressupostos utilizados no modelo.....	99
12.1.8 Análise de sensibilidade.....	100
12.2 Resultados	100
12.3 Considerações finais.....	105
Referências bibliográficas.....	106
Apêndice	115

Figuras

Figura 1 Esquema de tratamento de LPA recomendada pela ABHH	24
Figura 2 Esquema de tratamento de LPA recomendada pelo NCCN	25
Figura 3 Esquema de tratamento de LPA recomendada pela ESMO.....	27
Figura 4 Fluxograma de seleção dos estudos.....	39
Figura 5 Esquemática dos tratamentos oferecidos	46
Figura 6 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 24 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar	50
Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 50 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar	51
Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 72 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar	52
Figura 9 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 24 meses de acompanhamento	52
Figura 10 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 50 meses de acompanhamento	53
Figura 11 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 72 meses de acompanhamento	53
Figura 12 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 24 meses de acompanhamento	54
Figura 13 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 50 meses de acompanhamento	55
Figura 14 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 72 meses de acompanhamento	55
Figura 15 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 24 meses de acompanhamento	56
Figura 16 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 50 meses de acompanhamento	56
Figura 17 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 72 meses de acompanhamento	57
Figura 18 Toxicidade hematológica de acordo com os grupos de tratamento	58
Figura 19 Diferenças estimadas nas escalas (A) funcionais e (B) de sintomas da ferramenta EORTC QLQ-C30 de acordo com os grupos de tratamento	62
Figura 20 Diferenças estimadas nas escalas (A) funcionais e qualidade de vida global e (B) gravidade dos sintomas de acordo com os grupos de tratamento	64
Figura 21 Diferenças estimadas nos domínios relatados a (A) saúde física e (B) saúde mental de acordo com os grupos de tratamento	65
Figura 22 Diferenças estimadas nos componentes relatados a (A) saúde física agrupado e (B) saúde mental agrupado de acordo com os grupos de tratamento	66
Figura 23 Avaliação do risco de viés para cada desfecho de acordo com a ferramenta ROB 2.0	69
Figura 24 Estrutura do modelo de Markov	79
Figura 25 CEAC e probabilidade de incorporação de ATO+ATRA.....	90
Figura 26 Resultados da DSA (gráfico de tornado).....	91
Figura 27 Gráfico de dispersão de resultados de custo-efetividade da PSA	92
Figura 28 Gráfico de dispersão de custo-utilidade das tecnologias avaliadas.....	92

Figura 29 CEAC considerando custos de eventos adversos para a fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia	94
Figura 30 Comparação entre cenário atual e cenário alternativo proposto.....	101
Figura 31 Impacto orçamentário para o cenário alternativo	101
Figura 32 Resultado da DSA para cenário alternativo (gráfico de tornado).....	102
Figura 33 Comparação entre cenário atual e cenário alternativo 1 proposto, se considerados EAs na fase de manutenção.....	103
Figura 34 Impacto orçamentário para o cenário alternativo, se considerados EAs na fase de manutenção	103
Figura 35 Resultado da DSA para cenário alternativo 1, se considerados EAs na fase de manutenção (gráfico de tornado)	104

Tabelas

Tabela 1 Exames para definição do diagnóstico e as formas de avaliar a invasão leucêmica extramedular na LMA	18
Tabela 2 Sumário das recomendações da <i>European Leukemianet</i> para o manejo de LPA durante a terapia de indução, consolidação e seguimento	27
Tabela 3 Estratégia PICO para RSL.....	34
Tabela 4 Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados eletrônicas.....	36
Tabela 5 Características gerais dos estudos incluídos.....	40
Tabela 6 Toxicidade hematológica de acordo com os grupos de tratamento	58
Tabela 7 Toxicidade não hematológica de acordo com os grupos de tratamento	59
Tabela 8 Comorbidades de acordo com os grupos de tratamento.....	66
Tabela 9 Probabilidades de transição entre estados do modelo econômico	82
Tabela 10 Eventos adversos considerados no modelo econômico	83
Tabela 11 Dias de hospitalização para administração de terapia farmacológica, por tecnologia.....	83
Tabela 12 Valores de utilidade considerados no modelo	84
Tabela 13 Resultados de análise sobre o procedimento de tratamento de leucemia no SIA/DATASUS	85
Tabela 14 Custos de aquisição das tecnologias	86
Tabela 15 Custos de hospitalização para administração de medicamento	86
Tabela 16 Procedimentos considerados e custo total do manejo de eventos adversos	87
Tabela 17 Resultados da busca de casos novos de LPA no SIA/DATASUS	96
Tabela 18 População elegível utilizada na análise de impacto orçamentário.....	97
Tabela 19 Proporções para estimativa da população de pacientes que permanece em 1ª linha de tratamento para LPA	97
Tabela 20 População elegível que permanece em tratamento com ATRA+quimioterapia, considerada para a AIO....	98
Tabela 21 Market share do cenário atual.....	98
Tabela 22 Market share do cenário alternativo	98
Tabela 23 Custos de tratamento anuais considerados	99
Tabela 24 Custos do cenário atual, cenário alternativo e impacto orçamentário	100
Tabela 25 Custos do cenário atual, cenário alternativo e impacto orçamentário, se considerados EAs na fase de manutenção.....	102



Quadros

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia	32
Quadro 2 Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)	70
Quadro 3 Características do modelo económico	78

Abreviaturas

Sigla	Significado
ATO	Trióxido de Arsênio
ATRA	Ácido all-trans-retinóico
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
BPS	Banco de Preços em Saúde
CEAC	do inglês, <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CTCAE	do inglês, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DSA	do inglês, <i>deterministic sensitivity analysis</i>
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio clínico randomizado
FAB	Franco-Americano-Britânico
FISH	Hibridização in situ por fluorescência
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
PT	Tempo de protrombina
PTT	Tempo de tromboplastina parcial ativada
PSA	do inglês, <i>probabilistic sensitivity analysis</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RHC	Remissão hematológica completa
RMC	Remissão molecular completa
RSL	Revisão sistemática da literatura

RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde



1. Apresentação

1.1 Descrição do documento

Este documento refere-se à descrição de eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do Trisenox® (trióxido de arsênio) em primeira linha para o tratamento de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) de risco baixo a intermediário, visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Demandada pela Teva Farmacêutica Ltda.

Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Oracle Life Sciences.

1.2 Objetivo do parecer

Descrever a eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário de Trisenox® (trióxido de arsênio) em primeira linha para tratamento de LPA de risco baixo a intermediário.

2. Resumo Executivo

Título/pergunta: O uso de Trisenox® (trióxido de arsênio) em combinação com ácido all-trans-retinoico (ATRA) é eficaz e seguro para pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento quando comparado com quimioterapia em combinação com ATRA?

População-alvo: Adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento.

Tecnologia: Trióxido de arsênio (ATO) + ATRA.

Comparador: ATRA + quimioterapia.

Delineamento de estudos elegíveis: Ensaios clínicos randomizados (ECR) e RSLs (revisões sistemáticas da literatura) de ECRs.

Processo de busca e análise de evidências científicas: foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (RSL) em três bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde) e CENTRAL (via Cochrane Library), sem restrições de data de publicação.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: foram identificadas cinco publicações referentes a um ECR (APL0406) multicêntrico, de fase III, conduzido em 3 países. Destes estudos, três relataram dados de eficácia e segurança em momentos distintos do tempo (24, 50 e 72 meses) e dois estudos relataram dados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A primeira análise, com 24 meses de acompanhamento, incluiu 156 pacientes, sendo 77 no grupo ATO+ATRA e 79 no grupo ATRA+quimioterapia. Foi demonstrado maior taxa de sobrevida livre de evento e sobrevida global no grupo ATO+ATRA. Na análise de 50 meses de acompanhamento com 266 pacientes (129 no grupo ATO+ATRA e 137 no grupo ATRA+quimioterapia) os resultados favoreceram o grupo ATO+ATRA para todos os desfechos de eficácia avaliados (sobrevida livre de evento, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recaída). A última análise publicada, com tempo de acompanhamento de 72 meses, evidenciou um aumento ainda maior na magnitude do benefício de ATO+ATRA para todos os desfechos de eficácia avaliados: sobrevida livre de evento (HR: 0,14; IC95% 0,05 – 0,39), sobrevida livre de doença (HR: 0,16; IC95% 0,05 – 0,45), sobrevida global (HR: 0,15; IC95% 0,03 – 0,67) e incidência cumulativa de recaída (HR: 0,10; IC95% 0,02 – 0,43). Em relação à segurança, a frequência de neutropenia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 por



mais de 15 dias foi maior no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA, em todas as fases de tratamento. A frequência de toxicidade não hematológica (hepatotoxicidade grau 3 ou 4 e prolongamento de QTc) foi maior no grupo ATO+ATRA, mas em todos os casos a descontinuação temporária de ATO e/ou ATRA resolveram a toxicidade. Em relação à QVRS, o grupo ATO+ATRA apresentou menor escore de fadiga (diferença: 9,3; IC95% 7,8 - 0,7), capacidade funcional (diferença: 8,4; IC95% 0,5 - 16,3) e dispnéia (diferença: 8,5; IC95% 0,7 - 16,4) em comparação ao grupo ATRA+quimioterapia.

Qualidade da evidência: o estudo APL0406 foi adequadamente conduzido e dimensionado, refletindo em alta validade interna global para um ensaio clínico randomizado de fase III. A avaliação formal risco de viés pelo RoB 2 indicou baixo risco em todos os domínios. Os participantes foram adequadamente aleatorizados pelas instituições envolvidas no estudo, com balanceamento adequado das características na linha de base entre os grupos. A natureza *open label* do estudo foi uma limitação necessária pela potencial quebra de cegamento devido ao esquema terapêutico distinto de cada grupo de tratamento. No entanto, não há razão para suspeitar de viés de e há baixa probabilidade da existência de viés de aferição, pois o desfecho primário se trata de uma avaliação objetiva. Todos os participantes foram incluídos na análise de eficácia, mantendo o princípio da análise por intenção de tratar. Não houve razão para suspeitar de viés devido a dados faltantes, tendo em vista que houve uma pequena proporção de pacientes perdidos ao longo do tempo, similares entre grupos. Por fim, todos os desfechos relatados, bem como modelos de análise estatística, seguiram definições pré-determinadas em protocolo.

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de Markov para avaliação da custo-efetividade de ATO+ATRA em comparação a ATRA+quimioterapia, utilizando como desfecho os anos de vida ajustados por qualidade de vida (AVAQ). A probabilidade de transição entre os estados do modelo e os desfechos clínicos foram estimados com base no estudo clínico que relata diferença significativa entre as tecnologias quanto à sobrevida livre de evento. Os custos médicos diretos foram estimados a partir de macrocusteio com dados de bases do DATASUS. ATO+ATRA representou incremento de custo e incremento de desfecho em comparação à tecnologia atualmente utilizada. A razão de custo efetividade incremental foi estimada em R\$ 91.429,05/AVAQ. A análise de sensibilidade determinística indica possível variação na RCEI estimada caso as estimativas de custo de hospitalização, probabilidade de ocorrência de evento (recidiva) e valor de utilidade apresentem variação. A análise de sensibilidade determinística indica



que ATO+ATRA apresenta maior custo na maioria das simulações e também incremento no desfecho em cerca de 30% das simulações.

Análise de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário considerou as mesmas fontes de custos utilizadas no modelo econômico. Dois cenários alternativos foram avaliados. O impacto orçamentário incremental no cenário de market share progressivo de 5% ao ano foi de R\$ 1.449.170 no primeiro ano, R\$ 7.268.585 no quinto ano, e um total acumulado em cinco anos de R\$ 21.718.937. A análise de sensibilidade determinística indica que os principais parâmetros influentes no impacto orçamentário incremental foram os custos de tratamento com ambas as tecnologias.

Recomendação das agências internacionais de avaliação de tecnologias: Todas as agências avaliadas (*National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Medicines Consortium, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e The Pharmaceutical Benefits Scheme*) emitiram decisão favorável a incorporação de ATO+ATRA para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. A decisão foi embasada na eficácia demonstrada através da melhora consistente de desfechos clinicamente importantes e no perfil de segurança. As agências avaliadas enfatizaram como principais vantagens da tecnologia o aumento nas taxas de sobrevida livre de evento, sobrevida livre de doença, sobrevida global e redução da incidência cumulativa de recaída, além da menor frequência de toxicidade hematológica. Outro ponto importante considerado foi a menor duração do tratamento com ATO + ATRA, que é de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia.

Considerações finais: O cuidado usual com ATRA+quimioterapia apresenta limitações importantes como altas taxas de recaída, ocorrência de óbitos durante a terapia de indução, toxicidade (por exemplo, mielossupressão, toxicidade cardíaca), risco de leucemia secundária e complicações de longo prazo. Além disso, o impacto negativo na qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) mesmo anos após o término do tratamento é uma limitação importante do tratamento atual com quimioterapia. Existe uma grande necessidade não-atendida por tratamentos menos tóxicos que sejam tão ou mais eficazes que as terapias atuais para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. Nesse contexto, a combinação de ATO+ATRA se apresenta como um tratamento capaz de atender a essas necessidades, com potencial comprovado em 72 meses de acompanhamento. Trata-se de um tratamento livre de quimioterapia, com menor período de duração e menor taxa de toxicidade hematológica e complicações a longo prazo.

Formatado: Não Realce



Pacientes tratados com ATO+ATRA apresentam resposta imediata em situações médicas críticas, com melhora substancial nas taxas de sobrevida livre de evento, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recaída em comparação aos pacientes tratados com ATRA+quimioterapia. Além da eficácia satisfatória, a terapia com ATO+ATRA resulta em menor frequência de toxicidade hematológica e melhores parâmetros de QVRS.

3. Introdução do Parecer Técnico-Científico

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é uma neoplasia hematopoiética agressiva classificada como um subtipo raro das Leucemias Mielóides Agudas (LMA), com alterações morfológicas e citogenéticas distintas. A LPA é caracterizada pela presença de translocação dos braços longos do cromossomo 15 e 17 $t(15;17)$ e fusão dos genes PML (gene da Leucemia Promielocítica) e o gene receptor alfa do ácido retinóico (RAR α) (1). Essas alterações citogenéticas causam bloqueio maturativo de diferenciação granulocítica na fase de promielócitos, resultando em proliferação clonal e infiltração dos promielócitos na medula óssea e no sangue periférico.

No antigo sistema de classificação Franco-Americano-Britânico (FAB), que utiliza a morfologia e a citoquímica para dividir a LMA em oito grupos, a LPA foi classificada em hipergranular clássica (M3) ou variante hipogranular (M3v). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a LPA está incluída no grupo das leucemias com anormalidades genéticas recorrentes, definida pela translocação $t(15;17)(q24.1;q21.2)$; PML:RARA (2). A identificação e caracterização de PML-RARA no início da década de 1990 permitiu o aprimoramento do diagnóstico da LPA no nível genético, a avaliação sensível da resposta ao tratamento e a identificação precoce de recidivas por meio do monitoramento de doença residual mínima (3).

A LPA foi descrita pela primeira vez em 1957 pelo sueco Hillestad, que apresentou três casos de pacientes com a doença. Os pacientes apresentaram curso rapidamente fatal, com uma tendência grave a sangramentos, fibrinólise, deterioração rápida do estado clínico e presença de promielócitos no sangue periférico e na medula óssea. Ele concluiu que a LPA era a forma mais maligna de leucemia aguda (4). Em 1959, Bernard publicou uma série de 20 casos de LPA, reforçando a gravidade da doença e suas características distintas das LMAs em geral (5).

Em relação à apresentação clínica, no momento em que os sintomas se manifestam, frequentemente a situação já evoluiu para uma emergência médica oncológica com risco iminente de sangramento fatal. Na ausência de tratamento, pacientes com LPA apresentam sobrevida inferior a um mês, devido às altas taxas de óbito precoce associado a sangramentos grave (6). O tempo exato da fase pré-clínica da LPA não é conhecido, mas no momento do diagnóstico, a medula óssea geralmente está quase completamente substituída por promielócitos malignos (6).



A principal causa de sangramento grave e consequentemente de óbito precoce é a ocorrência de coagulopatia consumptiva. Essa complicação pode estar presente no diagnóstico ou ocorrer logo após o início da quimioterapia citotóxica, afetando aproximadamente 80% dos pacientes (7). A coagulopatia na LPA é causada direta ou indiretamente pelas células leucêmicas, que desencadeiam uma série de eventos envolvendo fatores de coagulação, fibrinólise, citocinas e proteases, contribuindo para a falha na produção de plaquetas devido à invasão medular (8,9).

Os pacientes com LPA apresentam sintomas relacionados às complicações da pancitopenia (ou seja, anemia, leucopenia e plaquetopenia), incluindo fraqueza, fadiga, infecções recorrentes e de curso variável e/ou achados hemorrágicos como sangramento gengival, equimoses, epistaxe, menometrorragia e hematomas excessivos ou sangramento nos locais de punção venosa (9).

O fator de risco mais importante para LPA é definido pela contagem de leucócitos (10). Sanz e colaboradores., desenvolveram um estudo com 217 pacientes com LPA e demonstraram que a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$ no momento do diagnóstico apresentou valor prognóstico para predição de sobrevida livre de recaída na análise multivariada (11). Sendo assim, os pacientes com LPA são estratificados em risco baixo/intermediário (leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$) e alto risco ($> 10 \times 10^9/L$), e essa estratificação norteia o tipo tratamento.

Em relação aos dados epidemiológicos, a LPA representa cerca de 5-30% dos casos de LMA. A proporção de LPA em relação à totalidade de LMA varia de acordo com as regiões geográficas. Em latinos-americanos e hispânicos, a LPA corresponde a aproximadamente 20% a 30% das LMA (12-14), enquanto nos norte americanos e europeus varia de 5% a 10% (15). As projeções do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que em 2024, o Brasil terá 11.540 novos casos de leucemia geral, correspondendo a um risco estimado de 5,33 casos por 100 mil habitantes (16). Dados epidemiológicos específicos de LPA no Brasil são escassos. Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo pacientes com LMA internados em um hospital do Sul do Brasil demonstrou que 13,2% apresentaram LPA (17). Em outro estudo brasileiro conduzido em 11 centros com 148 pacientes, a LPA representou 28,2% de todas as LMA (18).

Em relação às características do paciente, a doença ocorre com maior frequência em adultos jovens e tem maior incidência entre as idades de 20 e 59 anos, sendo a idade média do diagnóstico de 47 anos (19,20). A LPA é incomum nos primeiros 10 anos de vida, sendo que sua frequência aumenta durante a segunda década, estabilizando-se durante o início da fase adulta e diminuindo

após os 60 anos de idade (21). Não existe distinção entre homens e mulheres no que concerne a incidência de LPA.

3.2 Diagnóstico

A suspeita e o diagnóstico precoce de LPA são cruciais para reduzir a mortalidade no período inicial. A avaliação inicial para definição do diagnóstico requer informações clínicas, histórico médico e exame físico combinado com avaliação da morfologia das células, imunofenotipagem, análise de cariótipo e testes genéticos moleculares (10). Os exames para definição do diagnóstico e as formas de avaliar a invasão leucêmica extramedular estão descritas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto publicada pelo Ministério da Saúde em 2014 estão descritas na Tabela 1 (22):

Tabela 1 Exames para definição do diagnóstico e as formas de avaliar a invasão leucêmica extramedular na LMA

Exames para o diagnóstico	Formas de avaliar a invasão leucêmica extramedular e as condições clínicas do doente
Hemograma completo com contagem diferencial	Anamnese e exame físico;
Citomorfolgia das células blásticas, por microscopia ótica do sangue periférico (SP), medula óssea (MO) e líquido cefalorraquidiano (LCR)	Exames de coagulação, incluindo a dosagem de fibrinogênio
Citoquímica (mieloperoxidase, negro de sudan e esterase inespecífica) das células blásticas, como auxiliares ao diagnóstico	Dosagem bioquímica sérica: glicose, sódio, potássio, cálcio, creatinina, dosagens das transferases/transaminases, fosfatase alcalina, DHL, bilirrubinas, ureia, proteína total, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas;
Biópsia de medula óssea no caso de aspirado medular “seco”	Punção lombar, se clinicamente indicada
Imunofenotipagem das células blásticas do SP ou da MO	Exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos, se clinicamente indicada
Avaliação citogenética convencional com um mínimo de 20 metáfases analisadas ou citogenética molecular com hibridização in situ por fluorescência (FISH)	Testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV
Avaliação por biologia molecular preferencialmente da medula óssea	Exame de fezes e de urina
-	Eletrocardiograma e ecocardiograma
-	Radiografia simples de tórax em PA e perfil



A citomorfologia das células blásticas é utilizada para identificação de promielócitos circulantes, sendo importante para apoiar o diagnóstico. A morfologia dos promielócitos anormais na LPA pode se apresentar de duas formas distintas: a forma hipergranular e a forma hipogranular. A forma hipergranular representa cerca de 75% dos casos (23), e é caracterizada por grânulos azurófilos abundantes e múltiplos bastonetes de Auer. A forma hipogranular, por sua vez, é caracterizada pela ausência de grânulos aparentes na microscopia de luz (10). A análise do esfregaço de sangue periférico e a identificação das características morfológicas clássicas e variantes são úteis para estabelecer um diagnóstico presumível de LPA antes da disponibilidade dos dados moleculares ou citogenéticos. A análise citoquímica dos promielócitos leucêmicos permite a avaliação da positividade para MPO (mieloperoxidase) e SBB (sudan black B), que indicam diferenciação mielóide e também são utilizadas como auxiliares para estabelecimento do diagnóstico (24).

A imunofenotipagem permite o diagnóstico de subtipos de leucemias que não podem ser diagnosticadas apenas com a análise morfológica (10). As células da LPA compartilham características imunofenotípicas específicas com seus equivalentes promielocíticos normais. Na forma hipergranular, observa-se negatividade ou fraca positividade para CD34 e HLA-DR, negatividade para CD11b e CD15, heterogeneidade em CD13, e positividade em alguns casos para CD33; pode haver expressão fraca de CD117. Em situações de morfologia hipogranular, é comum a expressão de CD34 e CD2, pelo menos em alguns promielócitos. Além disso, os marcadores de diferenciação granulocítica, CD15 e CD65, tendem a ser negativos ou apresentar expressão fraca (23,25).

A confirmação diagnóstica deve ser feita preferencialmente com amostras de medula óssea utilizando técnicas capazes de detectar a mutação t (15;17) ou o gene híbrido PML/RARa, como cariotipagem convencional, hibridização in situ por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR). A cariotipagem convencional embora seja altamente específica pode demorar até dois dias para liberação dos resultados.

A hibridização in situ por fluorescência (FISH) pode ser realizada com amostras de sangue periférico ou de medula óssea. Apesar de ser uma técnica rápida, a sensibilidade varia dependendo da sonda usada. O método FISH fornece informações sobre o isoforma PML:RARA detectada e, portanto, não pode ser usado para o monitoramento molecular da doença residual. Entretanto, pode ser solicitado quando houver necessidade de diagnóstico rápido ou quando a análise citogenética for subótima (10). A reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-



PCR) é considerada como o método "padrão ouro" atual para confirmar o diagnóstico de LPA, podendo ser realizada com amostras de medula óssea ou sangue periférico (10). O método permite a amplificação rápida do segmento específico de cDNA e a quantificação de sua geração no ensaio de qPCR (10). A RT-PCR também fornece informações sobre a localização do ponto de quebra do PML, que pode ser usado para monitorar a doença residual mensurável (26). Para monitoramento, é recomendado o uso de amostras de medula óssea no RT-PCR (10).

3.3 Carga da doença

A LPA implica em importante fardo para o paciente principalmente devido aos eventos adversos relacionados à terapia citotóxica, como cardiotoxicidade e malignidades secundárias. Um estudo envolvendo 34 pacientes demonstrou que aproximadamente um terço deles apresentaram anormalidades segmentares da movimentação da parede miocárdica após 7 anos do diagnóstico de LPA. Além disso, em comparação com indivíduos saudáveis, a disfunção diastólica foi significativamente mais comum entre os pacientes com LPA expostos a antraciclinas (27). Em relação a malignidades secundárias, aproximadamente 17% dos pacientes com LPA tratados com ATRA e idarubicina desenvolveram câncer secundário, incluindo câncer de mama, próstata, cólon, melanoma e sarcoma de tecidos moles em um período de 136 meses de acompanhamento (28).

Os estudos também apontam que os sobreviventes de LPA apresentam piora de sintomas físicos, emocionais e sociais em comparação com a população geral, e esse fardo se mantém por anos após o tratamento (29,30). Um estudo com 307 pacientes com LPA tratados com ATRA+quimioterapia demonstrou que, mesmo após mais de uma década do término do tratamento, os pacientes apresentaram maior necessidade de cuidados de suporte e hospitalizações. Além disso, os pacientes reportaram limitações clinicamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), especialmente no trabalho e em outras atividades diárias, devido a problemas físicos. A fadiga foi o sintoma mais prevalente, relatado por 70% dos pacientes, sendo também o sintoma moderado a grave mais frequentemente mencionado (29%). Outros sintomas moderados a graves frequentemente reportados incluíram problemas de memória (28%), estresse (28%), distúrbios do sono (24%), dor (22%), tristeza (22%) e falta de ar (20%) (29). Outro estudo indicou que uma carga mais alta de fadiga em sobreviventes de LPA a longo prazo estava associada



a um aumento nos sintomas emocionais, problemas de memória, sonolência, distúrbios do sono, falta de ar e dor (30).

3.4 Evolução do tratamento de LPA

Os primeiros estudos indicaram que pacientes não tratados ou tratados com corticosteroides apresentavam uma sobrevida média inferior a uma semana, variando de 1 dia a 1 mês (31–35). Mesmo com o avanço do tratamento e a instituição de quimioterapia, a maioria dos pacientes iam a óbito precocemente, antes ou durante a quimioterapia de indução, devido às complicações hemorrágicas. Além do óbito precoce, a recidiva era comum, exigindo transplante de células hematopoiéticas para controle sustentado da doença (7).

Em 1973, Bernard e colaboradores. demonstraram que as células leucêmicas da LPA eram relativamente sensíveis às antraciclinas. Cerca de 70 a 80% dos pacientes atingiam o estado de remissão completa com o uso de daunorrubicina, e aqueles que não conseguiam atingir esse estado faleciam principalmente devido às complicações hemorrágicas. A alta taxa de mortalidade precoce demandava um suporte intensivo de plaquetas e fibrinogênio. Dos pacientes que atingiram a remissão completa, mais da metade eventualmente experimentava recidiva. As taxas de sobrevida de dois anos eram de aproximadamente de 30–40% (7,36–39).

Em 1985, a introdução do ácido all-trans retinóico (ATRA) marcou um avanço significativo no tratamento da LPA. O ATRA, um derivado da vitamina A, tem como alvo direto a oncoproteína de fusão PML/RARα, induzindo a maturação funcional e morfológica nas células da LPA (40,41). Esse processo torna a célula apta à apoptose, resultando em remissão hematológica. Embora o ATRA induza a diferenciação das células leucêmicas, a utilização de outro tratamento se faz necessária, pois o ATRA por si só não é capaz de erradicar o clone leucêmico. Diversos ensaios clínicos multicêntricos demonstraram que a combinação de ATRA e quimioterapia resultou em sobrevida global e sobrevida livre de doença superiores a 80% e 68%, respectivamente. (42–50). Por muito tempo, essa combinação foi considerada o padrão de tratamento para pacientes recém-diagnosticados com LPA (51). No entanto, as elevadas taxas de recaída da doença, ocorrência de óbito precoce durante a fase de indução, toxicidade hematológica e o surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia contribuem para as baixas taxas de SLE e SG observadas nos dados do mundo real em pacientes tratados com ATRA+quimioterapia (46,47,52–56).



Diante das limitações da terapia disponível, nos primeiros anos da década de 1990, surgiram os primeiros estudos explorando o potencial do trióxido de arsênio (ATO) no tratamento de pacientes com LPA. Em experimentos pré-clínicos, a combinação de ATRA e ATO apresentou uma interação sinérgica, promovendo diferenciação celular e apoptose. Essa sinergia entre ATRA e ATO mostrou-se capaz de eliminar as células iniciadoras da LPA por meio da degradação do receptor α do ácido retinóico promielocítico (6,8). Enquanto o ATRA ativa a transcrição dos genes-alvo do PML/RARA e induz a degradação da fusão, o ATO se liga diretamente à PML, desencadeando sua sumoilação e ubiquitinação, resultando em uma rápida degradação proteassômica da oncoproteína.

Essas terapias agem sinergicamente, levando à proteólise do PML/RARA (57,58). A eficácia e segurança dessa combinação para tratamento em primeira linha de LPA de risco baixo a intermediário foi comprovada inicialmente em um ensaio clínico randomizado publicado em 2013, demonstrando melhorias significativas em diversos desfechos clínicos relevantes de eficácia e segurança em 24, 50 e 72 meses de acompanhamento (59–61).

O tratamento com ATO+ATRA resultou em taxas de recaída e toxicidade hematológica inferiores ao tratamento com quimioterapia e nenhum paciente desenvolveu neoplasia mieloide secundária a terapia em até 72 meses de acompanhamento. Além disso, o tratamento com ATO + ATRA resultou em maiores taxas de SLE, SLD e SG (59–61). Pacientes tratados com ATO + ATRA apresentaram menor média do número de transfusão sanguínea durante a fase de indução. No grupo ATRA + ATO, a média de transfusões de plasma fresco congelado foi de 3, enquanto no grupo ATRA + quimioterapia foi de 10. Em relação à necessidade de hospitalização, todos os pacientes tratados no grupo ATRA + quimioterapia foram internados durante a fase de consolidação, enquanto nenhum paciente no grupo ATRA+ ATO necessitou de internação (62). Além disso, o tratamento com quimioterapia exige fases de indução, consolidação e manutenção, enquanto o tratamento com ATO + ATRA não requer a fase de manutenção, abrangendo apenas indução e consolidação. Portanto, a duração do tratamento com ATO + ATRA é menor, de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia (59).

Sendo assim, essa abordagem tornou-se o padrão de cuidado para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento (10,63). Esta tecnologia tem sido empregada por mais de uma década, o que ressalta ainda mais sua segurança e confiabilidade.

Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

Foram identificadas duas publicações nacionais com recomendações para o tratamento da LPA. Esses dois documentos serão descritos abaixo.

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda em adultos, publicadas pelo Ministério da Saúde em 2014, a LPA demonstra sensibilidade à daunorrubicina, idarrubicina e, especialmente, ao ATRA, que induz a maturação das células blásticas, resultando em remissão completa e resolução do distúrbio de coagulação. O tratamento da LPA é subdividido em três fases: indução, consolidação e manutenção (22).

Na terapia de indução, é recomendada a administração de três dias de antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina ou mitoxantrona) e sete dias de citosina arabinosídeo (protocolo "7 + 3"). Esse tratamento provoca um período de pancitopenia grave durante 3 a 4 semanas, requerendo suporte e, em alguns casos, internação em unidade de tratamento intensivo. A avaliação da medula óssea deve ser realizada uma semana após o término do esquema quimioterápico, e se células leucêmicas residuais estiverem presentes, um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas é administrado (22).

Na terapia de consolidação e manutenção, visando retardar ou prevenir a recidiva em pacientes jovens, são recomendados três cursos de idarrubicina e ATRA. A monitoração do PML/RARA com PCR é utilizada para detectar a remissão molecular (22).

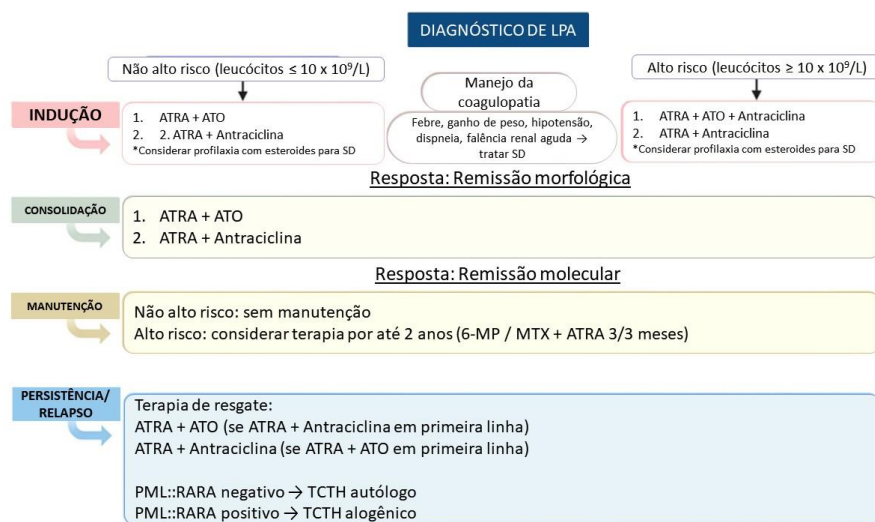
O documento ressalta que o ATO tem demonstrado eficácia nesses casos e tem sido objeto de vários protocolos de pesquisa. Mas refere que, até o momento (2014), não há evidência da superioridade do arsênio em comparação com a combinação de ATRA com antraciclina na primeira indução de remissão (22).

Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines

O consenso da Associação Brasileira de Hematologia (ABHH), publicado em 2024, recomenda o tratamento de primeira linha com a combinação de ATO+ATRA para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos < 10 x 10³/ml). Atualmente, essa combinação é o padrão de cuidado, apresentando uma tendência de superioridade ao regime tradicional de ATRA+quimioterapia em termos de aumento de SG e SLE, além de redução da

incidência cumulativa de recaídas. Além disso, o tratamento com ATO+ ATRA resulta em menores taxas de mielossupressão e infecções. Esses benefícios aumentaram ainda mais ao longo do tempo, conforme demonstrado em uma publicação com tempo de acompanhamento médio de 40,6 meses. O consenso também destaca que o tratamento com ATO+ATRA está associado a um menor risco de malignidades secundárias em comparação com a terapia de ATRA+quimioterapia. Portanto, o consenso recomenda a combinação de ATRA e ATO como o padrão de cuidado para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário, pois pode poupar os pacientes do uso de drogas quimioterápicas (10). A Figura 1 ilustra o tratamento recomendado.

Figura 1 Esquema de tratamento de LPA recomendada pela ABHH



Fonte: adaptado de Figueiredo-Pontes e colaboradores (10). Abreviações: ATO: trióxido de arsênio; ATRA: ácido all-trans-retinóico; LPA: leucemia promielocítica aguda; 6-MP; 6-mercaptopurina; MTX: metotrexato; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas; SD: síndrome de diferenciação.

Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

Foram encontradas quatro diretrizes internacionais que fornecem recomendações para o tratamento da LPA. Todas elas foram unâimes em recomendar a combinação de ATO+ATRA como a primeira opção de tratamento para pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário.

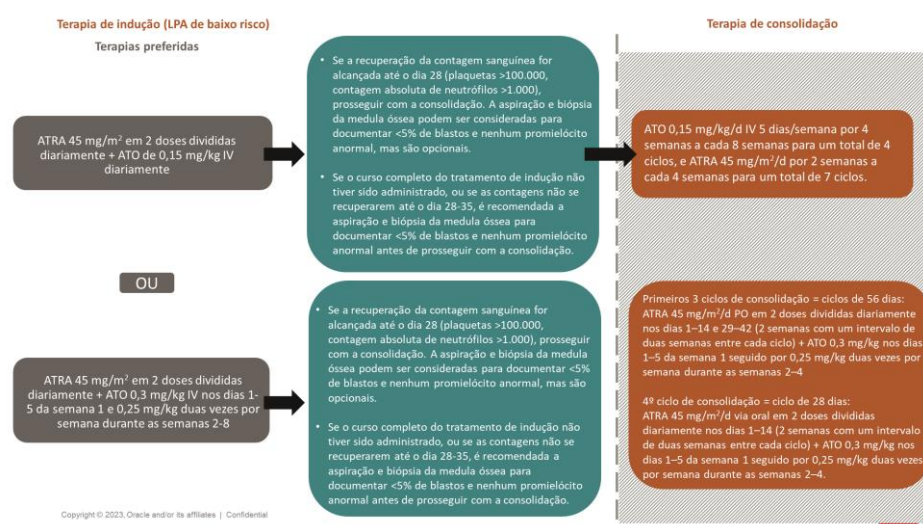
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 4.2023

A diretriz do NCCN, publicada em 2023 na versão 4.2023, recomenda que o tratamento com ATRA inicie na suspeita de LPA em pacientes com características clínicas ou patológicas sugestivas, para prevenir complicações letais associadas ao sangramento. Se os testes citogenéticos e moleculares não confirmarem a presença de LPA, o tratamento com ATRA deve ser descontinuado e instituído o tratamento estabelecido para a LMA (63).

O tratamento recomendado para LPA depende da classificação de risco. Será apresentada o tratamento para pacientes de risco baixo/intermediário (leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$), de acordo com a indicação pleitada no presente dossiê.

Para a terapia de indução, é recomendada a combinação de ATO+ATRA como primeira escolha. Os esquemas terapêuticos com ATRA+idarrubicina ou ATRA+gemtuzumabe ozogamicina são reservadas para os casos em que o ATO não está disponível ou é contraindicado. Para a terapia de consolidação, a combinação de ATO+ATRA permanece como primeira escolha de tratamento para os pacientes que atingiram remissão completa com ATO+ATRA durante a terapia de indução. Pacientes que receberam ATRA+idarrubicina na terapia de indução devem receber ciclos de ATRA+idarrubicina e ATRA+mitoxantrona na terapia de consolidação, e aqueles que receberam ATRA+gemtuzumabe e ozogamicina na terapia de indução devem receber ATRA + gemtuzumabe ozogamicina também na terapia de consolidação. Os detalhes do esquema terapêutico recomendado está ilustrado na Figura 2 (63).

Figura 2 Esquema de tratamento de LPA recomendada pelo NCCN



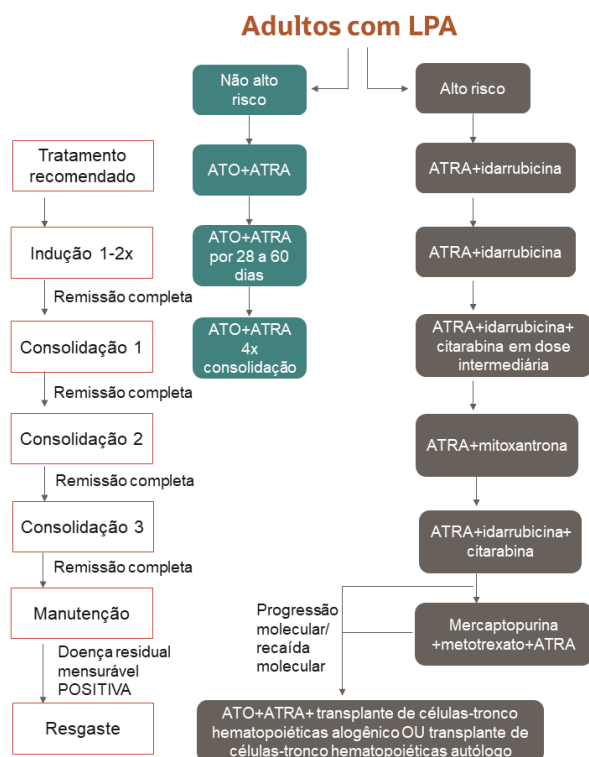


Fonte: adaptado de Pollyea e colaboradores (63). Abreviações: ATO: trióxido de arsênio; ATRA: ácido all-trans-retinóico; LPA: leucemia promielocítica aguda.

Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

A diretriz da ESMO, publicada em 2018, recomenda que pacientes considerados de risco baixo a intermediário recebam de forma contínua ATO+ATRA até o dia 28, estendendo-se até o dia 60 se não houver alcançado resposta completa até o dia 28. O tratamento de consolidação com ATO+ATRA deve ser iniciado rapidamente após a recuperação das contagens de neutrófilos e plaquetas. Recomenda-se a realização de quatro ciclos de consolidação, com duração de 8 semanas cada, utilizando ATO+ATRA. Caso o ATO não esteja disponível ou seja inacessível para o tratamento de primeira linha, a opção recomendada é a combinação de ATRA e quimioterapia à base de antraciclina, embora essa abordagem exija uma terapia de manutenção de dois anos com metotrexato e 6-mercaptopurina. A Figura 3 ilustra o fluxograma de tratamento (64).

Figura 3 Esquema de tratamento de LPA recomendada pela ESMO



Fonte: adaptado de Heuser e colaboradores (64). Notas: ATO não está aprovada para LPA de alto risco. Abreviações: ATO: trióxido de arsênio; ATRA: ácido all-trans-retinóico; LPA: leucemia promielocítica aguda.

Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet

A Associação Médica *European Leukemianet* publicou as recomendações atualizadas para tratamento de LPA em 2019, e recomendou que pacientes com contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$ devem receber terapia de indução com ATO+ATRA, sem quimioterapia. A combinação de ATRA e quimioterapia à base de antraciclina é considerada uma segunda opção quando o ATO é contraindicado ou inacessível (65). A Tabela 2 apresenta o sumário das recomendações da *European Leukemianet* para tratamento de LPA.

Tabela 2 Sumário das recomendações da *European Leukemianet* para o manejo de LPA durante a terapia de indução, consolidação e seguimento

Recomendação
Terapia de indução
Para pacientes com contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$, a terapia de indução deve consistir de ATRA e ATO sem quimioterapia; a combinação de ATRA e quimioterapia à base de antraciclina é uma segunda opção quando ATO é contraindicado ou inacessível.
Para pacientes com contagem de leucócitos $>10 \times 10^9/L$, existem duas opções válidas, seja ATRA + ATO com uma certa quantidade de quimioterapia ou quimioterapia convencional à base de ATRA + antraciclina.
A terapia de indução não deve ser modificada com base na presença de características de células leucêmicas que foram consideradas como preditoras de pior prognóstico (por exemplo, anormalidades cromossômicas secundárias, mutações FLT3, expressão CD56 e isoforma BCR3 PML-RARA).
O tratamento com ATRA deve ser continuado até a diferenciação terminal dos blastos e a obtenção de RC, o que ocorre em todos os pacientes após o tratamento de indução convencional com ATRA + antraciclina ou ATRA + ATO.
Os médicos devem evitar a realização de modificações terapêuticas com base na maturação (diferenciação) incompleta dos blastos detectada até 50 dias ou mais após o início do tratamento por meio de avaliação morfológica, citogenética ou molecular.
Terapia de consolidação
Para pacientes tratados com abordagens livres de quimioterapia, são recomendados 4 ciclos de consolidação de ATO (0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana durante 4 semanas com um intervalo de quatro semanas entre cada ciclo) e 7 ciclos de ATRA (45 mg/m ² /dia para adultos; 25 mg/m ² /dia para crianças, 2 semanas com um intervalo de duas semanas entre cada ciclo).
Para pacientes tratados com a abordagem convencional de ATRA + quimioterapia: • Deve-se administrar 2-3 cursos de quimioterapia à base de antraciclina como terapia de consolidação. • A adição de ATRA à quimioterapia na consolidação parece proporcionar benefício clínico. • A consolidação para pacientes de alto risco com menos de 60 anos de idade e contagem de leucócitos superior a $10 \times 10^9/L$ deve incluir pelo menos 1 ciclo de citarabina de dose intermediária ou alta.
A remissão molecular na medula óssea deve ser avaliada ao término da consolidação por meio de ensaio de RT-PCR ou RQ-PCR, com sensibilidade de pelo menos 1 em 10 ⁴ .
Manejo após a consolidação
Para pacientes tratados com abordagens livres de quimioterapia (contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$), não é necessária terapia de manutenção
Para pacientes tratados com abordagens convencionais de ATRA + quimioterapia: a terapia de manutenção deve ser utilizada para pacientes que tenham recebido um regime de tratamento de indução e consolidação no qual a manutenção tenha demonstrado benefício clínico

A intervenção terapêutica precoce em pacientes com evidência de doença residual mensurável proporciona melhor desfecho do que o tratamento na recidiva hematológica. Sendo assim, a monitorização de doença residual mensurável da medula óssea a cada 3 meses deve ser realizada em pacientes de alto risco (contagem de leucócitos $> 10 \times 10^9/L$) por até 3 anos após a conclusão da terapia de consolidação; dada a probabilidade muito baixa de recidiva para pacientes de não alto risco (contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$), a monitorização prolongada de doença residual mensurável pode ser evitada neste cenário ou realizada usando sangue periférico.
A medula óssea geralmente oferece maior sensibilidade para a detecção de doença residual mensurável do que o sangue e, portanto, é o tipo de amostra de escolha para monitorização de doença residual mensurável para orientar a terapia.
Para pacientes que testarem positivo para PCR+ em qualquer estágio após a conclusão da consolidação, recomenda-se que uma amostra de medula óssea seja repetida para avaliação de doença residual mensurável dentro de 2 semanas e que as amostras sejam enviadas para o laboratório local, bem como para um laboratório de referência para confirmação independente.
A profilaxia do sistema nervoso central só pode ser considerada para pacientes com hiperleucocitose.

A Canadian consensus on the management of newly diagnosed and relapsed acute promyelocytic leukemia in adults

O consenso canadense, publicado em 2014, recomendou ATO+ATRA como terapia de indução e consolidação para pacientes não tratados com LPA de risco baixo a intermediário. Essa recomendação foi baseada nos resultados do estudo randomizado de fase III conduzido por Lo-Coco e colaboradores (59), que demonstrou que essa combinação não foi inferior ao regime com ATRA + idarubicina. O estudo também indicou que ATO+ATRA estava associado a menor frequência de toxicidade hematológica e infecções (66).

Limitações do tratamento atual e necessidades médicas não atendidas

A LPA é uma doença agressiva, sendo caracterizada como uma urgência médica com risco iminente de sangramento fatal. Apesar dos avanços no tratamento, pacientes com LPA continuam apresentando elevadas taxas de recaída da doença, toxicidade hematológica e surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia. Além disso, dados de mundo real demonstram taxas de SG em pacientes tratados com ATRA+quimioterapia consistentemente inferiores às demonstradas nos ensaios clínicos (46,47,52–56).

O tratamento atualmente disponível no SUS para tratamento de LPA de risco baixo a intermediário é a combinação de ATRA+quimioterapia. Entretanto, esse tratamento apresenta



importantes limitações devido às altas taxas de recaída, toxicidade e mortalidade. Um estudo prospectivo envolvendo 453 pacientes com LPA de risco baixo a intermediário reportou uma taxa de recaída de 11,2% em seis anos, enquanto outro estudo com 172 pacientes indicou uma taxa de recaída ainda maior, de 17% em três anos (46,47).

Em relação à mortalidade, um estudo de mundo real realizado na Suécia demonstrou que 29% dos pacientes com LPA tratados com ATRA+quimioterapia foram a óbito precocemente (em menos de 30 dias após o diagnóstico), resultando em uma taxa de SG em 6 anos (52). Um estudo de coorte retrospectivo brasileiro envolvendo 134 pacientes com LPA tratados com ATRA+quimioterapia demonstrou uma taxa de mortalidade durante a terapia de indução ainda maior, de 32% (53). Em outro estudo brasileiro envolvendo 61 pacientes com LPA, a frequência de óbito durante a terapia de indução com ATRA+quimioterapia foi de 20%, enquanto a SG em 5 anos foi de 59% (54). Em pacientes idosos, a taxa de óbito durante a terapia de indução com quimioterapia é observada em mais de 30% dos pacientes, sendo a taxa de SG em 3 anos de 70,1% (55). Estudo publicado envolvendo pacientes tratados com ATRA + ATO apresentam baixas taxas de óbito precoce, como demonstrado em estudo de mundo real envolvendo mais de 1233 pacientes, em que as taxas foram de 8,2% (67). Além disso, os dados de SG de pacientes tratados com ATRA + quimioterapia apresentados em estudos de mundo real são consistentemente inferiores aos reportados nos ensaios clínicos, que demonstram taxas de SG de até 87,4% em pacientes com LPA tratados com ATRA+quimioterapia (47).

A elevada taxa de mortalidade precoce em pacientes com LPA, principalmente em países em desenvolvimento, que pode ser minimizada pela administração precoce de ATRA e pelo início rápido de medidas de suporte, é um alvo particularmente relevante para programas de educação médica. Em resposta a essa necessidade, o Consórcio Internacional sobre Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL) foi criado em 2005, com o objetivo de reduzir a mortalidade precoce e aumentar a sobrevida dos pacientes diagnosticados com LPA (68). Apesar dos esforços relacionados aos treinamentos e à formulação de diretrizes diagnósticas e de tratamento para países em desenvolvimento, dados obtidos após a implementação do IC-APL, envolvendo 806 pacientes com LPA recrutados no Brasil, Chile, Paraguai, Peru e Uruguai, mostraram que as taxas de SG em 4 anos de acompanhamento foram de 81%, a SLD foi de 80% e a incidência de recaída foi de 15%, indicando que se trata de um problema multifatorial (69).



Além das altas taxas de recaída e baixa SG, o tratamento com quimioterapia também apresenta limitações como toxicidade (por exemplo, mielossupressão, cardiotoxicidade), aumento do risco de malignidades secundárias, maior necessidade de transfusão sanguínea e complicações de longo prazo. Um estudo envolvendo 918 pacientes com LPA em remissão completa demonstrou uma incidência de neoplasias mieloides relacionadas à ATRA + quimioterapia de 2,2%, sendo que pacientes de baixo risco apresentaram maior incidência (5,2%). A sobrevida média a partir do momento do diagnóstico de neoplasia mielóide relacionada à terapia foi de 10 meses (56). Em relação à cardiotoxicidade, 3,7% dos pacientes tratados com ATRA + quimioterapia apresentaram anormalidades cardíacas em um acompanhamento de 50 meses, enquanto nenhuma alteração cardiovascular foi demonstrada no grupo ATRA + ATO (60).

Além disso, a presença de sintomas físicos, emocionais e sociais mesmo anos após o término do tratamento é uma limitação importante do tratamento atual. Existe uma grande necessidade não-atendida por tratamentos menos tóxicos que sejam tão ou mais eficazes que as terapias atuais com quimioterapia para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento.

Nesse contexto, a combinação de ATO+ATRA se apresenta como um tratamento capaz de atender a essas necessidades, com potencial comprovado em 72 meses de acompanhamento. Pacientes tratados com ATO+ATRA apresentaram melhora substancial nas taxas de sobrevida livre de evento, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recaída em comparação aos tratados com ATRA+quimioterapia. Dados de 72 meses de acompanhamento evidenciaram incidência cumulativa de recaída significativamente menor no grupo tratado com ATO+ATRA em comparação ao grupo tratado com ATRA+quimioterapia (1,7% versus 15,5%; HR = 0,10, IC 95% 0,02 – 0,43; p = 0,02). O grupo ATO+ATRA também apresentou 85% menos risco de óbito em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,15, IC 95% 0,03 – 0,67; p = 0,0127). Além da eficácia satisfatória, a terapia com ATO+ATRA resulta em menor frequência de toxicidade hematológica, melhores parâmetros de QVRS, redução da necessidade de hospitalização e de suporte transfusional (62,70). Além da eficácia clínica, a duração do tratamento com ATO + ATRA é menor, de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia.

4. Tecnologia avaliada

Quadro 1 Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Recomendação	
Tipo	Medicamento
Tecnologia	Trióxido de arsênio
Nome comercial:	Trisenox®
Apresentações:	Solução para diluição para infusão 2 mg/mL, apresentado em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 6 mL
Detentor do registro:	Teva Farmacêutica Ltda
Fabricante:	Baxter Oncology GmbH Halle – Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa:	Existem duas indicações aprovadas na ANVISA: 1. Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido all-trans-retinóico. 2. Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda recidivante/refratária (o tratamento anterior deve ter incluído um retinoide e quimioterapia) caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa).
Indicação proposta:	1. Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido all-trans-retinóico.
Posologia e forma de administração:	• Regime para o tratamento de indução: Trisenox® deve ser administrado por via intravenosa numa dose fixa de 0,15 mg/kg/dia,

	administrada diariamente, até a remissão da medula óssea. A dose total da indução não deve ultrapassar 60 doses. Regime de o tratamento de consolidação: Trisenox® deve ser administrado intravenosamente a uma dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O tratamento deve ser continuado por 4 semanas, num total de 4 ciclos (4 semanas de intervalo entre cada ciclo) em combinação com ácido all-trans-retinóico.
Contraindicações:	TRISENOX® (trióxido de arsênio) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula.
Eventos adversos:	Em um estudo multicêntrico de não inferioridade de fase 3, comparando ATRA+quimioterapia em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário (Estudo LPA0406), reações adversas graves incluindo toxicidade hepática, e prolongamento do intervalo QTc foram observados em pacientes tratados com o ATO. Todos os eventos adversos foram resolvidos com a descontinuação temporária do medicamento e não houve maiores complicações para os pacientes.
Mecanismo de ação:	O mecanismo de ação de Trisenox® não se encontra totalmente estabelecido. O trióxido de arsênio provoca, in vitro, alterações morfológicas e fragmentação do DNA, características da apoptose nas células NB4 da leucemia promielocítica humana. O trióxido de arsênio também provoca dano ou degradação da proteína de fusão PML/RAR alfa.

5. Tecnologia comparadora

Foi adotada como tecnologia comparadora a combinação de ATRA+quimioterapia, que é o regime de tratamento atualmente disponível no SUS e recomendado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda em adultos para tratamento de pacientes com LPA recém diagnosticada. Entretanto, o tratamento com quimioterapia está associado com limitações importantes, como elevadas taxas de recaída da doença, mortalidade, toxicidade hematológica, toxicidade cardíaca, e o surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia.

Ademais, pacientes tratados com ATRA+quimioterapia precisam ficar internados durante a terapia de indução e consolidação, além da necessidade de terapia de manutenção. Por outro

lado, os pacientes que recebem ATRA+ATRO ficam internados durante a terapia de indução e realizam os ciclos de consolidação ambulatorialmente, internando apenas nos casos de complicações, e não há necessidade de terapia de manutenção. A duração do tratamento com ATO + ATRA é menor, de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia. Além disso, pacientes tratados com quimioterapia necessitam de maior suporte transfusional (62,70).

6. Revisão Sistemática da Literatura

6.1 Objetivo do Parecer Técnico-Científico

Esta Revisão Sistemática de Literatura (RLS) tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Trisenox® (trióxido de arsênio - ATO) em combinação com ácido all-trans-retinóico (ATRA) para pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento, para avaliação da sua incorporação no SUS.

6.2 Metodologia da revisão sistemática

6.2.1 Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO-S: Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (Outcome, em inglês) e delineamento (Study Design, em inglês) indicado na Tabela 3 descreve os componentes da pergunta de estudo, guiando a estratégia de busca que foi utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo.

Tabela 3 Estratégia PICO para RSL

P	Adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento
I	ATRA + Trióxido de arsênio (ATO)
C	ATRA + Quimioterapia

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Desfecho primário:

- Sobrevida livre de evento (SLE)

Desfechos secundários:

- Sobrevida livre de doença (SLD)

- Resposta hematológica completa (RHC)

- Sobrevida global (SG)

- Incidência cumulativa de recaída (ICR)

- Toxicidade hematológica

- Toxicidade não hematológica

- Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECRs

Pergunta de Pesquisa: O uso de ATRA em combinação com ATO é eficaz e seguro para pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento quando comparado com ATRA em combinação com quimioterapia?

6.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados para inclusão nesta RSL apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. Os estudos deveriam comparar ATRA em combinação com ATO *versus* ATRA em combinação com quimioterapia. Também foram consideradas elegíveis RSL de ECR que respondessem a pergunta PICO. Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram incluídas apenas publicações completas em inglês, português ou espanhol.

Critérios de exclusão

Estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais, diretrizes, e estudos de extensão; e estudos com indisponibilidade do artigo completo.

6.2.3 Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PubMed);
- LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde);
- CENTRAL (via Cochrane Library).

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

6.2.4 Termos de busca utilizados

A Tabela 4 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar substancialmente a depender da data de realização da pesquisa.

Tabela 4 Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados eletrônicas

Base de dados	#1	Componente	Estratégia de busca	N [estudos]
MEDLINE (via PubMed)	#1	Doença	((((((((((Leukemia, Acute Promyelocytic[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Myeloid, Acute, M3[Title/Abstract])) OR (M3 ANLL[Title/Abstract])) OR (ANLL, M3[Title/Abstract])) OR (Myeloid Leukemia, Acute, M3[Title/Abstract])) OR (Progranulocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Promyelocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (AML M3[Title/Abstract])) OR (Acute Promyelocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Acute Promyelocytic Leukemias[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Progranulocytic[Title/Abstract])	7.388
	#2	Intervenção	((("Arsenic Trioxide"[Title/Abstract]) OR (Trisenox[Title/Abstract])) OR (Trixenox[Title/Abstract]))	4.017
	#3	Combinação	#1 AND #2	1.554
LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)	#1	Doença	((Leukemia, Acute Promyelocytic) OR (Leukemia, Myeloid, Acute, M3) OR (M3 ANLL) OR (ANLL, M3) OR (Myeloid Leukemia, Acute, M3) OR (Progranulocytic Leukemia) OR (Promyelocytic Leukemia, Acute) OR (AML M3) OR (Acute Promyelocytic Leukemia) OR (Acute Promyelocytic Leukemias) OR (Leukemia, Progranulocytic) [Title, abstract, subject]	161
	#2	Intervenção	((Arsenic Trioxide) OR (Trisenox) OR (Trixenox)) [Title, abstract, subject]	31
	#3	Combinação	#1 AND #2	17
CENTRAL (via Cochrane Library)	#1	Doença	"Leukemia, Acute Promyelocytic" ti,ab OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M3" ti,ab OR "M3 ANLL" ti,ab OR "ANLL, M3" ti,ab OR "Myeloid Leukemia, Acute, M3" ti,ab OR "Progranulocytic Leukemia" ti,ab OR "Promyelocytic Leukemia, Acute" ti,ab OR "AML M3" ti,ab OR "Acute Promyelocytic Leukemia" ti,ab OR "Acute Promyelocytic Leukemias" ti,ab OR "Leukemia, Progranulocytic" ti,ab	6
	#2	Intervenção	"Arsenic Trioxide" ti,ab OR "Trisenox" ti,ab OR "Trixenox" ti,ab	0

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Formatado: Inglês (Estados Unidos)

Os resultados demonstrados nesta tabela, referem-se a busca realizada no dia 23 de outubro de 2023. As buscas realizadas posteriormente a esta data poderão apresentar resultados diferentes.

6.2.5 Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do *website* Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

6.2.6 Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados apropriada ou em forma impressa. A descrição dos estudos incluirá dados básicos das publicações, bem como as informações clínico-sociodemográficas e os resultados relevantes ao presente dossiê, incluindo mas não se limitando a autor, ano; delineamento do estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população; tecnologia avaliada *versus* comparador; dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação; desfechos de interesse (eficácia e segurança); resultados por braço do estudo; tamanho do efeito (IC 95%).

6.2.7 Análise do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0) (71). Para cada desfecho serão avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo:

1. Viés no processo de randomização
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida
3. Viés devido a dados faltantes
4. Viés na aferição dos desfechos
5. Viés no relato dos desfechos

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Cada domínio pode ser avaliado como a) baixo risco de viés, b) alguma preocupação ou c) alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio.

6.2.8 Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os critérios GRADE são utilizados para determinar a confiança nos achados de um conjunto de evidências, tipicamente sintetizadas em uma metanálise. Embora a presente literatura seja constituída por apenas um estudo (APL0406), é possível avaliar esta evidência em relação a todos os critérios previstos pelo GRADE, com exceção do domínio “heterogeneidade”, visto que no contexto de apenas um estudo, é inexistente a variabilidade de resultados entre-estudos.

Para cada desfecho, a qualidade é inicialmente considerada ‘alta’ e subsequentemente pode ser graduada para baixo aos níveis ‘moderada’, ‘baixa’, ou ‘muito baixa’, a depender da avaliação de cinco critérios: 1) risco de viés dos estudos individuais, 2) evidência indireta, 3) heterogeneidade, 4) imprecisão e 5) viés de publicação. Um avaliador foi responsável pelo julgamento dos critérios para cada desfecho, com justificativa e racional apresentados nas tabelas apresentadas no Apêndice. Um segundo avaliador independente foi responsável por revisar cada julgamento e, em caso de discordâncias, um consenso foi obtido por meio de discussão interna entre os elaboradores do presente dossiê.

6.3 Resultados

6.3.1 Seleção dos estudos

Foram obtidos 1.554 resultados do Pubmed, 17 resultados do LILACS e nenhum resultado da Cochrane Library, totalizando 1.571 resultados dentre todas as bases bibliográficas. Após exclusão de 8 duplicatas, 1.563 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, dos quais 5 publicações foram consideradas relevantes e incluídos na presente revisão sistemática. Os estudos excluídos na fase de leitura do texto completo com suas respectivas justificativas estão descritos no Apêndice.

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm

Todas as publicações identificadas se referem ao estudo APL0406. Três publicações apresentam dados sobre eficácia e segurança em 24, 50 e 72 meses de acompanhamento (Lo-Coco, 2013 (59); Platzbecker, 2017 (60); Cicconi, 2019 (61)). Duas publicações apresentam dados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em 24 meses e 8 anos de acompanhamento (Efficace, 2014 (72); Efficace, 2021 (73)). A Figura 4 Fluxograma de seleção dos estudos apresenta o fluxograma da seleção dos estudos. A Tabela 5 Características gerais dos estudos incluídos apresenta as características gerais dos estudos incluídos.

Formatado: Português (Brasil)

Figura 4 Fluxograma de seleção dos estudos

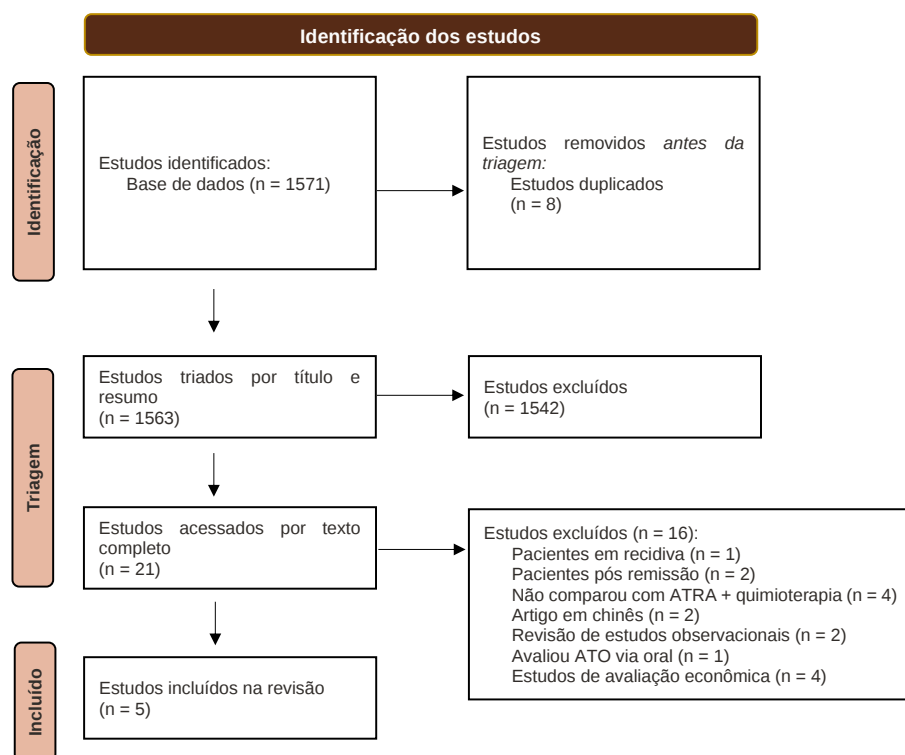




Tabela 5 Características gerais dos estudos incluídos

Autor, ano, ref	Delineamento do estudo	Objetivos	Intervenção/comparador	Total de participantes Número de participantes em cada grupo	Desfechos de eficácia	Desfechos de segurança
Lo-Coco e colaboradores, 2013 (59)	ECR de fase 3 Aberto Não-inferioridade Multicêntrico	Comparar a eficácia e toxicidade do tratamento padrão com ATRA + quimioterapia versus ATRA + ATO em pacientes recém-diagnosticados com LPA de baixo a médio risco	<u>Intervenção:</u> <i>Terapia de indução de remissão:</i> dose fixa de 0,15 mg/kg/dia de ATO, administrada por via intravenosa durante 2 horas, além de ATRA oral (45 mg/m²) administrado em duas doses igualmente divididas até a obtenção de RHC ou por no máximo 60 dias. <i>Terapia de consolidação:</i> dose de 0,15 mg/kg/dia de ATO, administrada por via intravenosa, 5 dias por semana. O tratamento prosseguiu por 4 semanas, totalizando 4 ciclos (com 4 semanas de intervalo entre cada ciclo), em combinação com ATRA 45 mg/m² diariamente, totalizando 7 ciclos (com 2 semanas de intervalo entre cada ciclo). <u>Controle:</u> <i>Terapia de indução de remissão:</i> idarubicina intravenosa (12 mg/m²/dia) administrada nos dias 2, 4, 6 e 8, juntamente com ATRA oral diário (45 mg/m²) administrado em duas doses	Total: 156 ATRA + ATO: 77 ATRA + idarrubicina: 79	SLE em 24 meses (p < 0,001): ATRA + ATO: 97% (IC95% NR) ATRA + idarrubicina: 86% (IC95% NR) Diferença: 11% (IC 95% 2% – 22%) RHC (p = 0,12): ATRA + ATO: 100% (IC95% NR) ATRA + idarrubicina: 95% (IC95% NR) SLD em 24 meses (p = 0,11): ATRA + ATO: 97% (IC95% 94% – 100%) ATRA + idarrubicina: 90% (IC95% 84% – 97%) SG em 24 meses (p = 0,02): ATRA + ATO: 99% (IC96% 2% – 100%) ATRA + idarrubicina: 91% (IC95% 85% – 97%) Incidência cumulativa de recaída em 24 meses (p = 0,24) ATRA + ATO: 1% (IC95% 0% – 4%) ATRA + idarrubicina: 6% (IC95% 0% – 11%)	Trombocitopenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 59% ATRA + idarrubicina: 88% Neutropenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 46% ATRA + idarrubicina: 79% Hepatotoxicidade grau 3 ou 4 (p< 0,001): ATRA + ATO: 63% ATRA + idarrubicina: 6% Prolongamento do intervalo QT (p< 0,001): ATRA + ATO: 16% ATRA + idarrubicina: 0%

Efficace e colaboradores, 2014 (72)		Descrever os resultados de QVRS do estudo de Lo-Coco e colaboradores.	igualmente divididas até a obtenção de RHC ou por no máximo 60 dias. <i>Terapia de consolidação:</i> 3 ciclos compostos por idarubicina 5 mg/m ² /dia nos dias 1-4 (primeiro ciclo), mitoxantrona 10 mg/m ² /dia nos dias 1-5 (segundo ciclo) e idarubicina 12 mg/m ² no dia 1 (terceiro ciclo). Além disso, ATRA 45 mg/m ² /dia foi administrado simultaneamente com a quimioterapia do dia 1 ao dia 15 durante cada ciclo de consolidação.		Escore médio de fadiga antes da terapia de indução (p = 0,022): ATRA + ATO: 29,1 ± 25,7 ATRA + idarubicina: 38,4 ± 28,1 Diferença: -9.3 (IC95% 7,8 - 0,7). Os demais componentes de QVRS não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.	NR
Platzbecker e colaboradores, 2017 (60)		Descrever as análises finais do estudo de Lo-Coco e colaboradores.	<i>Terapia de manutenção:</i> pacientes que testaram negativo para PML/RARA por RT-PCR após o terceiro ciclo de consolidação seguiram para receber terapia de manutenção de 2 anos com quimioterapia em baixa dose e ATRA, que consistiu em em 6-mercaptopurina oral 50 mg/m ² /dia, metotrexato intramuscular 15 mg/m ² /semana alternando com ATRA 45 mg/m ² /dia administrado por 15 dias a cada 3 meses.	Total: 266 ATRA + ATO: 129 ATRA + idarubicina: 137	SLE em 50 meses (p < 0.001): ATRA + ATO: 97,3% (IC95% 94,3% – 100%) ATRA + idarubicina: 80% (IC95% 72,9% – 88%) SLD em 50 meses (p < 0.001): ATRA + ATO: 97,3% (IC95% 94,3% – 100%) ATRA + idarubicina: 82,6% (IC95% 75,6% – 90,3%) SG em 50 meses (p = 0.0073): ATRA + ATO: 99,2% (IC95% 97,7% – 100%) ATRA + idarubicina: 92,6% (IC95% 87,9% – 97,5%) Incidência cumulativa de recaída em 50 meses (p = 0.0013): ATRA + ATO: 1,9% (IC95% 0% – 4,5%) ATRA + idarubicina: 13,9% (IC95% 7,1% – 20,6%)	Trombocitopenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 38% ATRA + idarubicina: 62% Neutropenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 35% ATRA + idarubicina: 64% Infecção e febre sem origem conhecida durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 23% ATRA + idarubicina: 55% Toxicidade GI grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 2% ATRA + idarubicina: 18,2% Hepatotoxicidade grau 3 ou 4 (p< 0,001): ATRA + ATO: 40% ATRA + idarubicina: 3%

						Prolongamento do intervalo QT (p< 0,001): ATRA + ATO: 8,5% ATRA + idarrubicina: 0,7%
Cicconi e colaboradores, 2019 (61)		Descrever as análises de longo prazo do estudo de Lo-Coco e colaboradores.			SLE em 72 meses (p = 0,0002): ATRA + ATO: 96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%) ATRA + idarrubicina: 77,4% (IC95% 70,2% – 85,4%) HR: 0,14 (IC95% 0,05 – 0,39) SLD em 72 meses (p = 0,0006): ATRA + ATO: 96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%) ATRA + idarrubicina: 79,8% (IC95% 72,7% – 87,6%) HR: 0,16 (IC95% 0,05 – 0,45) SG em 72 meses (p = 0,0127): HR: 0,15 (IC95% 0,03 – 0,67) Incidência cumulativa de recaída em 72 meses (p = 0.020): ATRA + ATO: 1,7% (IC95% 0% – 4%) ATRA + idarrubicina: 15,5% (IC95% 9% – 22%) HR: 0,10 (IC95% 0,02 – 0,43)	Número absoluto de óbitos: ATRA + ATO: 2 ATRA + idarrubicina: 13
Efficace e colaboradores, 2021 (73)		Descrever as análises de longo prazo de QVRS do estudo de Lo-Coco e colaboradores.	Total: 161 ATRA + ATO: 83 ATRA + idarrubicina: 78	Diferença do escore médio de capacidade funcional favoreceu o grupo tratado com ATRA + ATO (p = 0,037): Diferença de 8,4 (IC95% 0,5 – 16,3) Diferença do escore médio de dispnéia favoreceu o grupo tratado com ATRA + ATO (p = NR):		

					Diferença de 8,5 (IC95% 0,7 – 16,4)	
					Os demais componentes de QVRS não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.	

Abreviações: ATRA: Ácido All-trans Retinoico, ATO: trióxido de arsênio; ECR: ensaio clínico randomizado; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; RHC: resposta hematológica completa; SG: sobrevida global; SLD - sobrevida livre de doença; SLE: sobrevida livre de evento

6.3.2 Caracterização dos estudos incluídos

APL0406

Para a indicação pleiteada, o Trisenox® (trióxido de arsênio) em combinação com ATRA, foi investigado no estudo de APL0406 (ClinicalTrials.gov: NCT00482833). Trata-se de um ECR aberto (*open label*), de fase III, não-inferioridade, desenhado para demonstrar que o Trisenox® (trióxido de arsênio) em combinação com ATRA era não inferior a quimioterapia combinada com ATRA em relação a taxa de sobrevida livre de evento em 2 anos. O estudo foi conduzido em 67 centros dentre três países (Áustria, Alemanha e Itália). O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e segurança de Trisenox® (trióxido de arsênio) combinado com ATRA *versus* quimioterapia combinada com ATRA.

Principais critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes de 18 a 71 anos com LPA recém diagnosticada de risco baixo a intermediário. Risco baixo a intermediário foi definido como contagem de leucócitos no momento do diagnóstico $\leq 10 \times 10^9/L$. Para evitar atrasos no tratamento, o recrutamento e randomização foram realizados com base em características morfológicas, antes que os resultados dos testes genéticos estivessem disponíveis. Contudo, a confirmação genética do diagnóstico foi necessária para a elegibilidade subsequente. O diagnóstico genético foi estabelecido através da detecção do gene de fusão *PML-RARA* por um dos seguintes métodos:

1. Ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR);
2. Demonstração da translocação t(15;17) por meio de cariotipagem convencional ou hibridização in situ fluorescente (FISH);
3. Evidência de um padrão de PML micropontilhado observado em ensaio de imunofluorescência indireta.

Outros critérios de inclusão foram score de status de desempenho da OMS de 2 ou menos (em uma escala de 0 a 5, indicando melhor desempenho), creatinina $\leq 3,0$ mg/dL (≤ 265 $\mu\text{mol/L}$), e bilirrubina $\leq 3,0$ mg/dL (≤ 51 $\mu\text{mol/L}$).

Foram excluídos pacientes contagem de leucócitos superior a $10 \times 10^9/L$, presença de malignidade ativa no momento da entrada no estudo, ausência de confirmação diagnóstica em nível

Formatado: Recuo: À esquerda: 0 cm



genético, ocorrência de arritmias significativas, anormalidades no eletrocardiograma (ECG) ou neuropatia. Além disso, foram excluídos pacientes com contraindicações cardíacas para quimioterapia intensiva (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50%), infecções não controladas com risco de vida, doenças pulmonares ou cardíacas graves e não controladas, e mulheres grávidas, lactantes. Mulheres em idade fértil que não atenderam critérios específicos de contracepção também foram excluídas. Participantes com transtorno psiquiátrico grave concomitante, soropositividade para o HIV e uso de outros medicamentos em investigação no momento da inscrição ou nos 30 dias anteriores à entrada no estudo também foram excluídos.

Grupos de tratamentos

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para dois grupos de tratamento. Os detalhes dos dois grupos de tratamento estão descritos abaixo e ilustrados na Figura 5.

1. Trisenox® (trióxido de arsênio) + ATRA:

Terapia de indução: dose fixa de 0,15 mg/kg/dia de trióxido de arsênio, administrada por via intravenosa durante 2 horas, além de ATRA oral (45 mg/m²) administrado em duas doses igualmente divididas até a obtenção de remissão hematológica completa (RHC) ou por no máximo 60 dias.

Terapia de consolidação: dose de 0,15 mg/kg/dia de trióxido de arsênio, administrada por via intravenosa, 5 dias por semana. O tratamento prosseguiu por 4 semanas, totalizando 4 ciclos (com 4 semanas de intervalo entre cada ciclo), em combinação com ATRA 45 mg/m² diariamente, totalizando 7 ciclos (com 2 semanas de intervalo entre cada ciclo).

2. Quimioterapia + ATRA

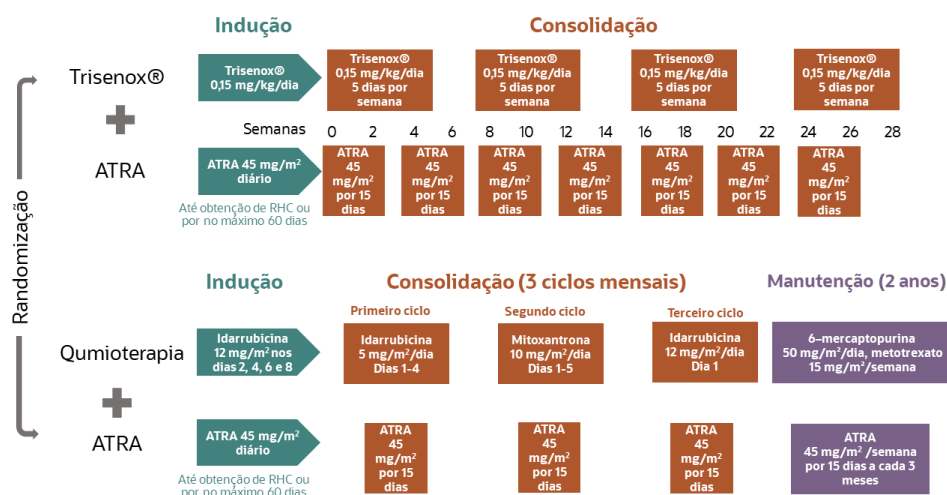
Terapia de indução: idarrubicina intravenosa (12 mg/m²/dia) administrada nos dias 2, 4, 6 e 8, juntamente com ATRA oral diário (45 mg/m²) administrado em duas doses igualmente divididas até a obtenção de RHC ou por no máximo 60 dias.

Terapia de consolidação: 3 ciclos compostos por idarubicina 5 mg/m²/dia nos dias 1-4 (primeiro ciclo), mitoxantrona 10 mg/m²/dia nos dias 1-5 (segundo ciclo) e idarubicina 12 mg/m² no dia 1 (terceiro ciclo). Além disso, ATRA 45 mg/m²/dia foi administrado simultaneamente com a quimioterapia do dia 1 ao dia 15 durante cada ciclo de consolidação.

Terapia de manutenção: Pacientes que testaram negativo para PML/RARA por RT-PCR após a recuperação hematológica depois do terceiro ciclo de consolidação passaram a receber

terapia de manutenção durante dois anos com quimioterapia em baixas doses e ATRA. A terapia consistiu em consistiu em 6-mercaptopurina oral 50 mg/m²/dia, metotrexato intramuscular 15 mg/m²/semana alternado com ATRA 45 mg/m²/dia administrado por 15 dias a cada 3 meses.

Figura 5 Esquemática dos tratamentos oferecidos



Fonte: adaptado de Lo-coco e colaboradores (59). Abreviações: ATRA: ácido all-trans-retinóico; RHC: resposta hematológica completa.

Desfechos avaliados

O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos (SLE) em 2 anos depois do diagnóstico. Foram considerados como evento qualquer um dos seguintes critérios: não alcançar remissão hematológica completa (RHC) após a terapia de indução, não alcançar remissão molecular completa (RMC) após três cursos de consolidação, recidiva molecular, recidiva hematológica ou óbito. A RHC e a recidiva hematológica foram definidas de acordo com as definições National Cancer Institute (NCI) (74), e a RMC e recidiva molecular foram definidas conforme reportado no estudo de Diverio, 1998 (75).

Os desfechos secundários incluíram:

- Sobrevida global: período desde a entrada no estudo até a morte por qualquer causa, com censura para os pacientes que estavam vivos no último acompanhamento;

- Sobrevida livre de doença: tempo desde a obtenção da RHC até a recidiva (molecular ou hematológica), persistência de positividade do PCR após a terapia de consolidação ou morte, o que ocorresse primeiro; os dados de pacientes ainda vivos e em primeira remissão molecular completa foram censurados no momento da visita de acompanhamento mais recente;
- Incidência cumulativa de recaída: período desde a obtenção da RHC até a recidiva (seja molecular ou hematológica, o que ocorresse primeiro), persistência de positividade do PCR após a terceira consolidação, ou até a data do último acompanhamento para pacientes vivos na primeira remissão molecular, utilizando o método de incidência cumulativa e considerando a morte na remissão como riscos competitivos;
- Cinética da doença residual mínima: redução do gene de fusão *PML-RARA* por meio de RT-PCR após a terapia de indução e após o terceiro ciclo de consolidação;
- Efeitos tóxicos: classificados de acordo com os critérios CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) - versão 3.0.

Medidas de suporte e gerenciamento de complicações

Como profilaxia para a síndrome de diferenciação, foi administrada prednisona na dose de 0,5 mg/kg/dia, do dia 1 até o final da terapia de indução. Nos primeiros sinais de suspeita de síndrome de diferenciação, ATRA, ATO, ou ambos foram temporariamente interrompidos e foi administrada dexametasona intravenosa na dose de 10 mg a cada 12 horas até o desaparecimento dos sinais e sintomas por um mínimo de 3 dias.

Análise estatística

O estudo foi dimensionado para detectar a não-inferioridade de ATO+ATRA comparado a ATRA+quimioterapia, em relação ao desfecho SLE. Assumindo uma taxa de SLE de 85% no grupo controle e 95% no grupo intervenção, o cálculo sugeriu a necessidade de 73 pacientes por grupo para demonstrar que ATO+ATRA não era mais do que 5% inferior a ATRA+quimioterapia, com alfa bicaudal cumulativo de 0,05 e poder de 92%.

Todas as análises de eficácia foram baseadas no princípio de intenção de tratar. Para a análise primária de eficácia de não inferioridade, também foi realizada análise por protocolo. A não inferioridade foi avaliada estimando o intervalo de confiança bilateral de 95% para a diferença



entre os grupos nas taxas brutas de SLE em 2 anos e verificando se o limite inferior não era inferior a -5%.

Resultados

Três publicações apresentam dados sobre eficácia e segurança em 24, 50 e 72 meses de acompanhamento (Lo-Coco, 2013 (59); Platzbecker, 2017 (60); Cicconi, 2019 (61)).

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), foram recrutados 156 pacientes entre outubro de 2007 e setembro de 2010, sendo 77 no grupo ATO+ATRA e 79 no grupo ATRA+quimioterapia. Os pacientes foram acompanhados por 24 meses.

Nas publicação de Platzbecker, 2017 (60) e Cicconi, 2019 (61), o recrutamento se estendeu até Janeiro de 2013, sendo adicionados mais 110 pacientes ao estudo, totalizando 266 pacientes que receberam pelo menos uma dose de terapia, sendo 129 no grupo ATO+ATRA e 137 no grupo ATRA+quimioterapia. O tempo de acompanhamento foi de 50 e 72 meses, nas publicações de Platzbecker, 2017 (60) e Cicconi, 2019 (61), respectivamente.

A seguir, serão apresentados os resultados de acordo com as fases de tratamento (indução, consolidação e manutenção):

Terapia de indução:

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), a taxa de RHC foi semelhante entre os grupos ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia (100% e 95%, respectivamente; $p = 0,12$). A mediana de dias para atingir a RHC foi de 32 dias (22 – 68) no grupo ATO+ATRA e 35 dias (26 – 63) no grupo ATRA+quimioterapia ($p = 0,61$). Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), a taxa de RHC se manteve semelhante entre os grupos ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia (100% e 97%, respectivamente; $p = 0,12$). Em relação ao número de óbitos, quatro pacientes no grupo ATRA+quimioterapia foram a óbito durante a terapia de indução: dois devido à síndrome de diferenciação, um por acidente vascular cerebral isquêmico e um por broncopneumonia. Nenhum paciente do grupo ATO+ATRA foi a óbito durante a terapia de indução. Todos os óbitos durante a terapia de indução ocorreram no período de acompanhamento de 24 meses e foram reportadas no estudo de Lo-Coco, 2013, e nenhum óbito adicional durante essa fase foi reportado nas publicações posteriores.

A terapia de indução foi encerrada precocemente em dois pacientes do grupo ATO+ATRA, um devido à violação do protocolo do estudo e outro devido à grave prolongação do intervalo QTc



e anormalidades eletrolíticas no terceiro dia. Foram observados 15 casos (19%) de síndrome de diferenciação moderada a grave no grupo ATO+ATRA e 13 (16%) no grupo ATRA+quimioterapia ($p = 0,62$) durante a terapia de indução. Em relação à leucocitose, na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), foram observadas maior frequência de leucocitose (contagem de leucócitos $> 10 \times 10^9/L$) no grupo ATO+ATRA ($n = 35$; 47%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia ($n = 19$; 24%), $p = 0,007$. Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), 56 pacientes (43%) no grupo ATO+ATRA desenvolveram leucocitose. Todos os casos foram gerenciados com sucesso com terapia de hidroxiureia, conforme recomendado no protocolo.

Terapia de consolidação:

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), três pacientes no grupo ATRA+quimioterapia foram a óbito durante a terapia de consolidação, devido à choque hemorrágico, embolismo pulmonar e broncopneumonia. Um paciente do grupo ATO+ATRA foi a óbito durante a terapia de consolidação devido à broncopneumonia associada ao vírus H1N1. Na publicação de Platzbecker, 2017 (60) foram reportados mais dois óbitos no grupo ATRA+quimioterapia, um caso devido à broncopneumonia e outro caso devido à síndrome mielodisplásica secundária. Na publicação de Cicconi, 2019 (61), com os dados de 72 meses de acompanhamento, foram reportados o número total de óbito de acordo com cada grupo de tratamento. No total, considerando todas as etapas do tratamento, ocorreram 15 óbitos: 13 no grupo ATRA+quimioterapia e 2 no grupo ATO+ATRA.

Em relação à RMC, na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), após o terceiro ciclo de consolidação, a RMC foi alcançada em todos os 145 pacientes que puderam ser avaliados quanto à resposta molecular. Na publicação de 50 meses de acompanhamento dois (1,7%) de 119 pacientes no grupo ATRA+quimioterapia testaram positivo pelo método de RT-PCR e foram considerados com resistência molecular (60).

Terapia de manutenção (apenas para o grupo ATRA–quimioterapia):

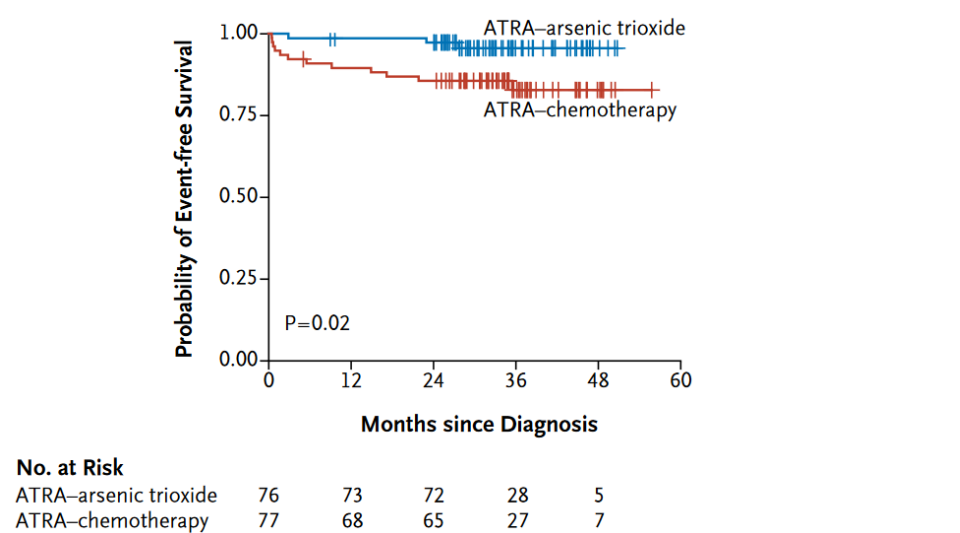
Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), 67 dos 70 pacientes que concluíram a terapia de consolidação no grupo ATRA+quimioterapia avançaram para a terapia de manutenção. Três pacientes saíram do protocolo após a terapia de consolidação devido à retirada de consentimento, uma violação significativa do protocolo e um efeito tóxico. Dois pacientes não completaram a terapia de manutenção devido à mielossupressão prolongada (>50 dias). Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), todos os 117 pacientes no braço ATRA+quimioterapia que concluíram a consolidação e testaram negativo para PML-RARA por RT-PCR avançaram para a manutenção.

Excluindo os nove pacientes que tiveram recidiva durante a manutenção, 20 pacientes não completaram a manutenção devido a toxicidade (n = 4), recusa ao tratamento (n = 3), violação significativa do protocolo (n = 1) ou outras razões (n = 12).

Desfecho primário – sobrevida livre de evento

Dos 156 pacientes incluídos na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), 6 (4%) não puderam ser avaliados aos 24 meses para o desfecho de SLE porque não foi realizada avaliação molecular após o terceiro ciclo de consolidação ou o tempo de acompanhamento foi insuficiente. Dos 150 pacientes incluídos na análise por intenção de tratar, 97% no grupo ATO+ATRA (72 de 74 pacientes) estavam vivos e livres de eventos aos 24 meses, em comparação com 86% no grupo ATRA+quimioterapia (65 de 76 pacientes), resultando em uma diferença de 11% (IC 95% 2 – 22%), apresentado na Figura 6. Uma vez que o limite inferior do IC de 95% para a diferença nas taxas de SLE não foi inferior a -5%, a não inferioridade do ATO+ATRA foi confirmada (p <0,001). Além da não inferioridade, o teste de log-rank para a diferença nas curvas de SLE indicou a superioridade do ATO+ATRA (p = 0,02). Na população por protocolo, as taxas de SLE foram de 97% no grupo ATO+ATRA (64 de 66 pacientes) *versus* 85% no grupo ATRA+quimioterapia (61 de 72), resultando em uma diferença de 12% entre os grupos (IC 2 - 23; p <0,001 para não inferioridade).

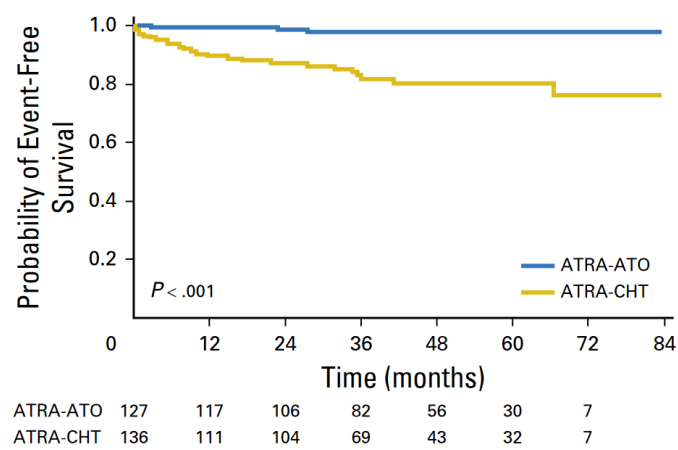
Figura 6 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 24 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar



Abreviações: Probability of Event-free Survival: sobrevida livre de evento; ATRA-arsenic trioxide: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-chemotherapy: ATRA combinada com quimioterapia

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), foram avaliados 263 pacientes (127 no grupo ATO+ATRA e 136 no grupo ATRA+quimioterapia) para o desfecho de SLE de acordo com a análise de intenção de tratar. Em 50 meses, as taxas de SLE foram de 97,3% (IC 95%, 94,3% - 100%) e 80,0% (IC 95%, 72,9% - 88,0%) nos grupos ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia ($p < 0.001$), respectivamente (Figura 7). A análise de não inferioridade foi realizada em 229 pacientes com acompanhamento suficiente (mais de 24 meses). Destes pacientes, 98,15% no grupo ATO+ATRA (106 de 108 pacientes) estavam vivos e livres de eventos aos 24 meses, em comparação com 85,95% no grupo ATRA+quimioterapia (104 de 121 pacientes), com uma diferença nas taxas de SLE em 2 anos de 12,2% (IC 95% 4,3% - 20,1%); como o limite inferior do IC 95% para essa diferença foi superior a 5%, a não inferioridade do ATO+ATRA foi confirmada ($p < 0,001$).

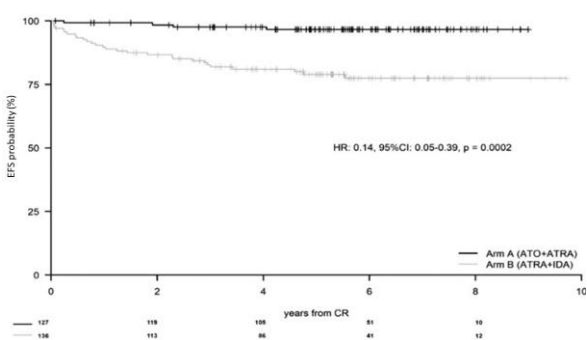
Figura 7 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 50 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar



Notas: Probability of Event-free Survival: sobrevida livre de evento; ATRA-arsenic trioxide: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-chemotherapy: ATRA combinada com quimioterapia

Na publicação de Cicconi, 2019 (61) a SLE em 72 meses foi de 96,6% (IC 95% 93,4% - 99,9%) no grupo ATO+ATRA e 77,4% (IC 95% 70,2% - 85,4%) no grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,14, IC 95% 0,05 - 0,39; p = 0,0002).

Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier para SLE em 72 meses de acompanhamento de acordo com a análise por intenção de tratar



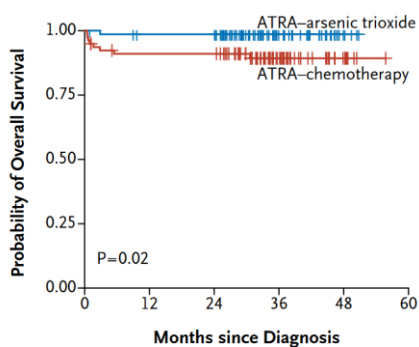
Notas: EFS probability: probabilidade de sobrevida livre de evento; ATRA+IDA: ATRA combinada com idarrubicina; HR: hazard ratio

Desfechos secundários

Sobrevida global

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), a probabilidade de SG em 24 meses foi de 99% (IC 95%, 96% - 100%) no grupo ATO+ATRA e 91% (IC 95%, 85% - 97%) no grupo ATRA+quimioterapia (p = 0,02), como demonstrado na Figura 9.

Figura 9 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 24 meses de acompanhamento



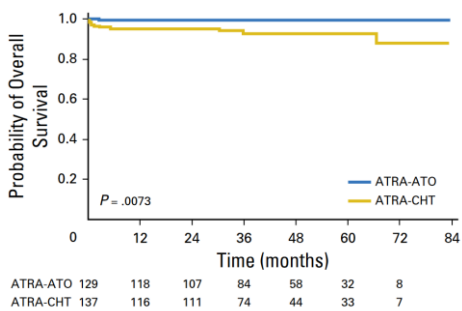
No. at Risk

ATRA-arsenic trioxide	77	73	73	29	5
ATRA-chemotherapy	79	69	69	29	7

Notas: Probability of Overall Survival: probabilidade de sobrevida global; ATRA-arsenic trioxide: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-chemotherapy: ATRA combinada com quimioterapia.

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), a probabilidade de SG em 50 meses se manteve maior no grupo ATO+ATRA (99,2%; IC 95%, 97,7 – 100) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (92,6%; IC 95%, 87,9% – 97,5%).

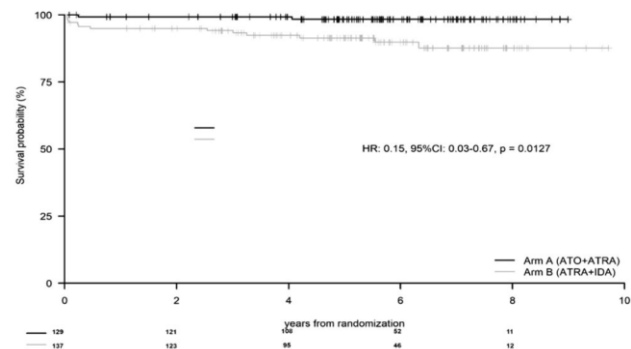
Figura 10 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 50 meses de acompanhamento



Notas: Probability of Overall Survival: probabilidade de sobrevida global; ATRA-ATO: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-CTH: ATRA combinada com quimioterapia.

Na publicação de Cicconi, 2019 (61) com 72 meses de acompanhamento, o grupo ATO+ATRA apresentou 85% menos risco de óbito em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,15, IC 95% 0,03 – 0,67; p = 0,0127).

Figura 11 Curvas de Kaplan-Meier para SG em 72 meses de acompanhamento

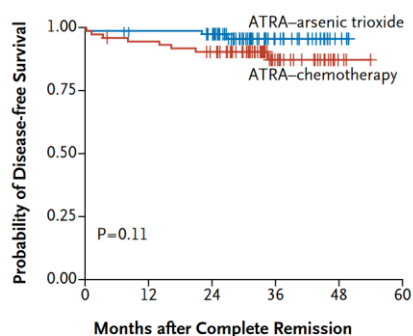


Notas: Probability of Survival: probabilidade de sobrevida; ATRA-ATO: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-IDA: ATRA combinada com idarrubicina.

Sobrevida livre de doença

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), a probabilidade de SLD em 24 meses foi de 97% (IC 95%, 94% - 100%) no grupo ATO+ATRA e 90% (IC 95%, 84% - 97%) no grupo ATRA+quimioterapia (p = 0,11).

Figura 12 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 24 meses de acompanhamento



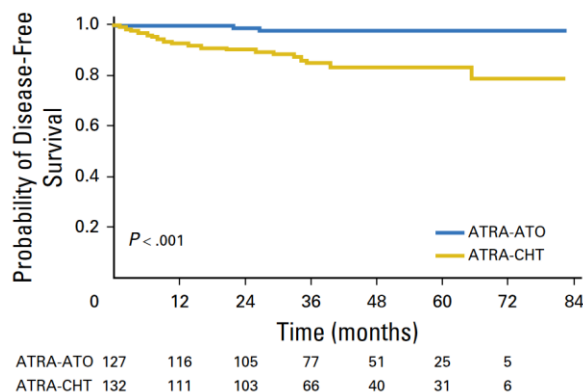
No. at Risk

ATRA-arsenic trioxide	76	73	68	26	4
ATRA-chemotherapy	73	68	63	23	3

Notas: Probability of Disease-free Survival: probabilidade de sobrevida livre de doença; ATRA-arsenic trioxide: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-chemotherapy: ATRA combinada com quimioterapia.

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), foi observada uma diferença estatisticamente significativa na probabilidade de SLD em 50 meses entre os grupos ATO+ATRA (97,3%; IC 95%, 94,3% - 100%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (82,6%; IC 95%, 75,6% - 90,3%).

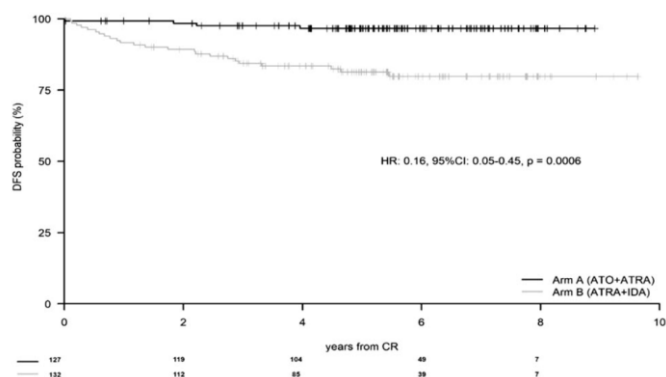
Figura 13 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 50 meses de acompanhamento



Notas: Probability of Disease-free Survival: probabilidade de sobrevida livre de doença; ATRA-ATO: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-CHT: ATRA combinada com quimioterapia.

Na publicação de Cicconi, 2019 (61) com 72 meses de acompanhamento, a diferença na SLD aumentou ainda mais entre os grupos, sendo de 96,6% (IC 95%, 93,4% – 99,9%) no grupo ATO+ATRA e 79,8% (IC 95%, 72,7% – 87,6%) no grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,16, IC 95% 0,05 – 0,45; $p = 0,0006$).

Figura 14 Curvas de Kaplan-Meier para SLD em 72 meses de acompanhamento

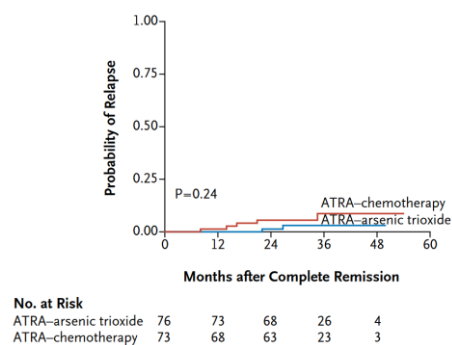


Notas: DFS: probabilidade de sobrevida livre de doença; ATRA-ATO: ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-IDA: ATRA combinada com idarrubicina.

Incidência cumulativa de recaída

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (59), a ICR em 24 meses foi de 1% (IC 95%, 0% – 4%) no grupo ATO+ATRA e 6% (IC 95%, 0% – 11%) no grupo ATRA+quimioterapia ($p = 0,24$).

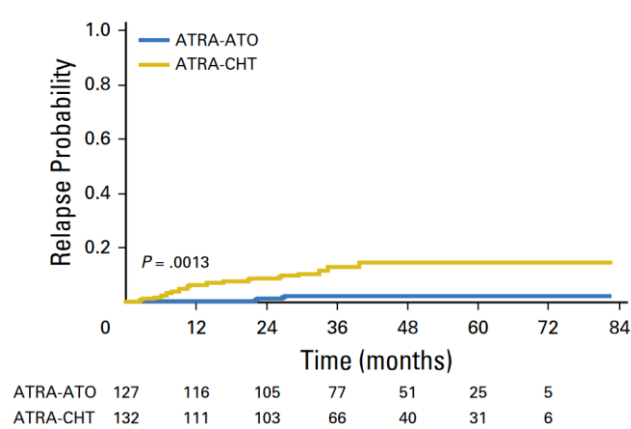
Figura 15 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 24 meses de acompanhamento



Notas: Probability of Relapse: probabilidade de recaída; ATRA-chemotherapy: ATRA combinada com quimioterapia; ATRA-arsenic trioxide: ATRA combinada com trióxido de arsênio.

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), foi observada uma diferença estatisticamente significativa na ICR em 50 meses entre os grupos ATO+ATRA (1,9%; IC 95%, 0% – 4,5%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (13,9%; IC 95%, 7,1% – 20,6%).

Figura 16 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 50 meses de acompanhamento

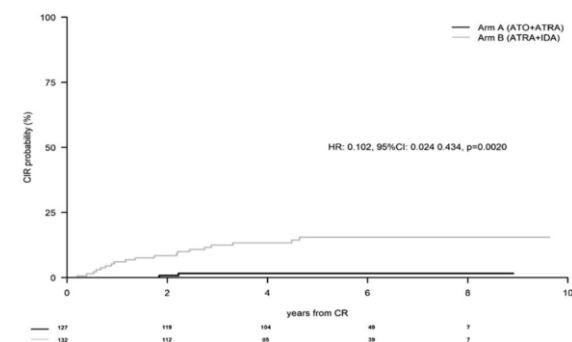


Notas: Relapse Probability: probabilidade de recaída; ATRA-CHT: ATRA combinada com quimioterapia; ATRA-ATO: ATRA combinada com trióxido de arsênio.

Na publicação de Cicconi, 2019 (61) a ICR se manteve menor no grupo ATO+ATRA (1,7%; IC 95%, 0% – 4,0%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (15,5%; IC 95%, 9% – 22%). O tratamento com ATO+ATRA foi capaz de reduzir em 89% (HR: 0,102, IC 95% 0,024 – 0,434; p = 0,020) o risco de recaída. Nenhuma recaída adicional foi relatada no grupo ATO+ATRA

no acompanhamento em 72 meses, enquanto a taxa de recaída no grupo ATRA+quimioterapia aumentou ao longo do tempo.

Figura 17 Curvas de Kaplan-Meier para ICR em 72 meses de acompanhamento



Notas: CIR probability: probabilidade de recaída; ATRA-IDA: ATRA combinada com idarrubicina; ATO+ATRA: ATRA combinada com trióxido de arsênio.

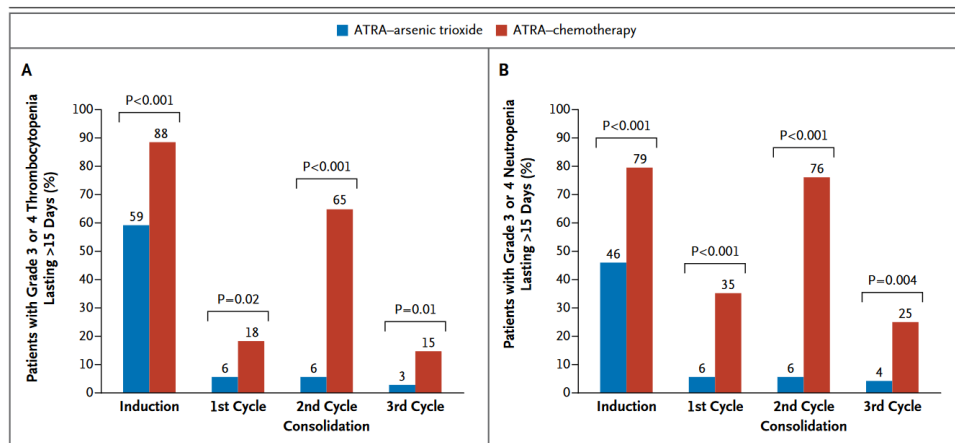
Segurança

Os eventos adversos relacionados à segurança foram reportados nas publicações de Lo-Coco, 2013 (59) e Platzbecker, 2017 (60).

Toxicidade hematológica

Na publicação de Lo-coco, 2013 (59) a frequência de neutropenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias e trombocitopenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias foram significativamente maiores tanto durante a terapia de indução quanto após cada curso de consolidação no grupo ATRA+quimioterapia em comparação com o grupo ATO+ATRA, conforme apresentado na figura 17. Foram observados 26 eventos caracterizados por febre de origem desconhecida e episódios infecciosos durante as terapias de indução ou consolidação no grupo ATO+ATRA, enquanto no grupo ATRA+quimioterapia foram reportados 59 eventos ($p < 0,001$).

Figura 18 Toxicidade hematológica de acordo com os grupos de tratamento



Notas: ATRA-arsenic trioxide = ATRA combinada com trióxido de arsênio; ATRA-chemotherapy = ATRA combinada com quimioterapia

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), a frequência de neutropenia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias permaneceu maior no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA, independente da fase do tratamento ($P < 0,001$). Os episódios de febre de origem desconhecida e infecções documentadas foram mais frequentes no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA nas fases de indução e segunda consolidação.

Tabela 6 Toxicidade hematológica de acordo com os grupos de tratamento

Variável e grupo de tratamento	Indução		Primeira consolidação		Segunda consolidação		Terceira consolidação	
	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P
Neutropenia (grau 3 ou 4 durante > 15 dias)								
ATO+ATRA	61 (35)	< 0,001	8 (16)	< 0,001	7 (7)	< 0,001	5 (15)	< 0,001
ATRA+quimioterapia	109 (64)		40 (67)		90 (92)		28 (85)	
Trombocitopenia (grau 3 ou 4 durante > 15 dias)								
ATO+ATRA	74 (38)	< 0,001	6 (26)	< 0,001	6 (7)	< 0,001	8 (23)	< 0,001
ATRA+quimioterapia	120 (62)		17 (74)		77 (93)		26 (76)	
Febre de origem desconhecida e infecções								
ATO+ATRA	30 (23)	< 0,001	10 (8)	0,54	4 (3)	< 0,001	2 (1,6)	1,0
ATRA+quimioterapia	75 (55)		8 (6)		46 (38)		2 (1,7)	

Toxicidade Não Hematológica

Na publicação de Lo-coco, 2013 (59) a frequência de hepatotoxicidade grau 3 ou 4 foi maior no grupo ATRA+ATO comparado com o grupo ATRA+quimioterapia (63% versus 6%, respectivamente) ($P < 0,001$). Em todos os casos, os efeitos tóxicos foram resolvidos com a interrupção temporária do ATO, ATRA ou ambos, ou com a interrupção temporária da quimioterapia durante a fase de manutenção (para pacientes no grupo ATRA+quimioterapia). O prolongamento do intervalo QTc ocorreu em 12 pacientes (16%) no grupo ATO+ATRA e em nenhum paciente do grupo ATRA+quimioterapia ($p < 0,001$). Em 1 dos 12 pacientes com intervalo QTc prolongado, o ATO foi permanentemente descontinuado, e o paciente saiu do estudo. A frequência de toxicidade oral grau 3 ou 4 foi maior no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA (19,4% versus 0%, respectivamente; $p < 0,001$).

Na publicação de Platzbecker, 2017 (60), foi observada maior frequência de elevação nos testes de função hepática grau 3 ou 4 no grupo ATO+ATRA (44%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (3%) ao longo de todos os ciclos de tratamento ($p < 0,001$). A toxicidade foi resolvida em todos os pacientes com descontinuação temporária de ATO e/ou ATRA ou instituição de baixa dose de quimioterapia durante a terapia de manutenção (para pacientes no braço ATRA-quimioterapia). O prolongamento do intervalo QTc foi observado em 15 pacientes (11%) no braço ATO+ATRA e em um paciente no braço ATRA+quimioterapia ($p < 0,001$) ao longo dos ciclos de tratamento. Foi observada maior frequência de neurotoxicidade (principalmente devido a neuropatia periférica reversível) no grupo ATO+ATRA durante a terapia de consolidação. Por fim, a toxicidade gastrointestinal e as alterações na função cardíaca foram significativamente mais frequentes no ATRA+quimioterapia. Os dados detalhados estão descritos na Tabela 6.

Tabela 7 Toxicidade não hematológica de acordo com os grupos de tratamento

Variável e grupo de tratamento	Indução		Primeira consolidação		Segunda consolidação		Terceira consolidação	
	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P
Toxicidade hepática (grau 3 ou 4 durante)								
ATO+ATRA	51 (40)	< 0,001	5 (4)	0,11	1 (0,8)	0,49	0	NA
ATRA+quimioterapia	4 (3)		1 (0,7)		0		0	
Prolongamento do intervalo de QTc								
ATO+ATRA	11 (8,5)	0,0022	3 (2)	0,11	3 (2)	0,11	2 (1,5)	0,23

ATRA+quimioterapia	1 (0,7)		0		0		0	
Função cardíaca (grau 3 ou 4)								
ATO+ATRA	0	0,06	0	NA	0	NA	0	
ATRA+quimioterapia	5 (3,7)		0		0		0	
Neurotoxicidade								
ATO+ATRA	1 (0,7)	0,48	5 (4,2)	0,02	6 (5)	0,01	7 (5,9)	0,006
ATRA+quimioterapia	0		0		0			
Toxicidade gastrointestinal								
ATO+ATRA	3 (2)	< 0,001	0	1,0	0	0,03	0	1,0
ATRA+quimioterapia	25 (18,2)		1 (0,8)		6 (4,9)		0	
Hipercolesterolemia								
ATO+ATRA	14 (10)	0,55	19 (16)	0,13	19 (16)	0,14	16 (14)	0,27
ATRA+quimioterapia	12 (8,7)		12 (9,6)		12 (9,7)		11 (9)	
Hipertrigliceridemia								
ATO+ATRA	29 (22)	0,76	22 (18,4)	0,49	17 (14,4)	0,12	16 (14)	0,5
ATRA+quimioterapia	29 (22)		19 (15,2)		10 (8)		13 (11)	

Qualidade de vida relacionada à saúde

As implicações do tratamento na QVRS foram reportadas nos estudos de Efficace, 2014 (72) e Efficace, 2021 (73). Foi utilizada a ferramenta *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30* (EORTC QLQ-C30; versão 3) para avaliar a QVRL. O questionário consiste em cinco escalas funcionais (física, ocupacional, emocional, cognitiva e social), três escalas de sintomas (fadiga, náusea/vômito e dor), seis escalas de itens únicos (dispneia, distúrbio do sono, perda de apetite, constipação, diarreia e impacto financeiro) e uma escala global de qualidade de vida (76).

Conforme especificado previamente no protocolo, foram realizadas duas avaliações: após a terapia de indução e no final do terceiro curso de consolidação, correspondendo ao final da terapia de consolidação para pacientes no ATRA+quimioterapia. Sempre que viável, os questionários foram aplicados no hospital, em uma sala destinada a assegurar que o paciente não fosse incomodado. O protocolo especificava que uma pessoa responsável (por exemplo, enfermeiro, médico ou gerente de dados) administrasse o questionário ao paciente, solicitando o preenchimento. Sendo assim, os próprios pacientes preenchiam questionários em papel. Todas as análises foram por intenção de tratar, baseadas nos pacientes que receberam pelo menos uma dose



de tratamento. A análise primária foi realizada estimando as médias e suas diferenças entre os braços de tratamento ao longo do tempo para todas as escalas do EORTC QLQ-C30 por um modelo linear misto de medidas repetidas (72,73).

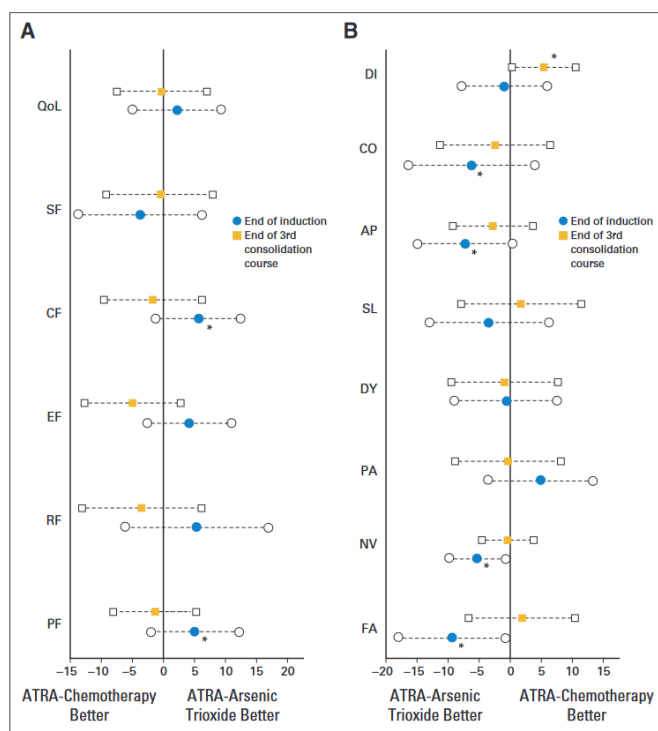
Na publicação de Efficace, 2014 (72), dos 156 pacientes incluídos na análise primária, 150 foram considerados elegíveis para avaliação de QVRS no final da terapia de indução e 142 no final do terceiro curso de consolidação. Foram recebidos 115 dos 150 formulários após a terapia de indução, e após a fase de consolidação, foram recebidos 119 formulários dos 142 esperados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características demográficas, clínicas e biológicas entre os respondedores e não respondedores.

A fadiga foi a única escala que apresentou diferença global estatisticamente significativa entre os braços de tratamento ($P = 0,022$). Ao considerar pontos de tempo específicos, a gravidade da fadiga foi significativamente menor no grupo tratado com ATRA + ATO ($P = 0,034$) após a terapia de indução. As pontuações médias de fadiga após a terapia de indução dos pacientes tratados com ATRA + ATO em comparação com aqueles tratados com ATRA + quimioterapia foram de $29,1 \pm 25,7$ e $38,4 \pm 28,1$, respectivamente ($\Delta -9,3$; IC 95%, $-17,8$ a $-0,7$), refletindo uma diferença clinicamente relevante. No entanto, após o terceiro curso de consolidação, a gravidade da fadiga não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento ($P = 0,660$). As pontuações médias de fadiga após o terceiro curso de consolidação dos pacientes tratados com ATO+ATRA em comparação com aqueles tratados com ATRA+quimioterapia foram de $29,8 \pm 26,4$ e $27,9 \pm 27,4$ respectivamente.

Após a terapia de indução, também foram identificadas diferenças discretas, porém clinicamente importantes, na intensidade de náusea/vômito ($\Delta -5,1$; IC 95%, $-9,7$ a $-0,5$), perda de apetite ($\Delta -7,1$; IC 95%, $-14,6$ a $0,5$) e constipação ($\Delta -6,1$; IC 95%, $-16,3$ a $4,0$), beneficiando os pacientes tratados com ATO+ATRA em comparação com aqueles tratados com ATRA+quimioterapia. Quanto aos aspectos funcionais, tanto o funcionamento físico ($\Delta -5,3$; IC 95%, $-1,9$ a $12,4$) quanto o funcionamento cognitivo ($\Delta -5,9$; IC 95%, $-1,2$ a $12,9$) também apresentaram diferenças clinicamente relevantes (embora pequenas), favorecendo os pacientes tratados com ATO+ATRA. Após o terceiro curso de consolidação, apenas a intensidade da diarreia mostrou uma diferença pequena clinicamente relevante ($\Delta -5,5$; IC 95%, $-0,4$ a $10,6$), beneficiando os pacientes tratados com ATRA+quimioterapia em relação aos tratados com ATO+ATRA. Para todos os outros sintomas e escalas funcionais, a magnitude das diferenças nas pontuações médias

estimadas entre os grupos de tratamento foi irrelevante. A Figura 19 ilustra graficamente esses resultados.

Figura 19 Diferenças estimadas nas escalas (A) funcionais e (B) de sintomas da ferramenta EORTC QLQ-C30 de acordo com os grupos de tratamento



Notas: AP: perda de apetite; CF: função cognitiva; CO: constipação; DI: diarreia; DY: dispneia; EF: funcionamento emocional; FA: fadiga; NV: náusea/vômito; PA: dor; PF: funcionamento físico; QoL: estado de saúde global/qualidade de vida; RF: papel operacional; SF: funcionamento social; SL: insônia

Na publicação de Efficace, 2021 (73), também foi aplicado o questionário *Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20* (QLQ-CIPN20). O questionário validado consiste em 20 itens que avaliam os efeitos colaterais neuropáticos periféricos da quimioterapia e inclui 3 subescalas que avaliam sintomas e funcionamento sensorial (9 itens), motor (8 itens) e autônomo (3 itens). O estado de saúde foi avaliado através da ferramenta *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) que consiste em 36 itens que resultam em 8 escalas: funcionamento físico, limitações de papel devido a problemas físicos, dor corporal, percepções gerais de saúde, vitalidade, funcionamento social, limitações devido a problemas

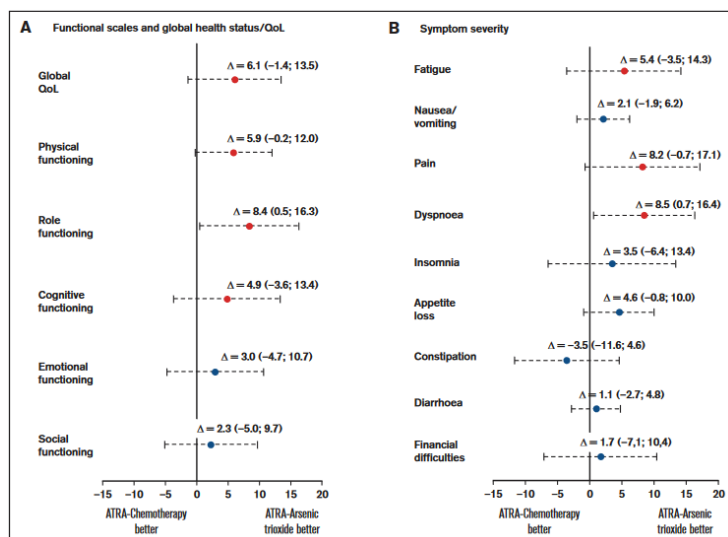


emocionais e saúde mental. A partir de uma combinação ponderada dessas 8 escalas, também foram calculadas 2 pontuações gerais para saúde física e para saúde mental. Também foram avaliadas as comorbidades e problemas de saúde tardios usando o questionário *Self-Administered Comorbidity Questionnaire*.

Foram considerados elegíveis os pacientes incluídos na análise de 50 meses de acompanhamento, que estavam em primeira remissão molecular completa após o terceiro ciclo de consolidação (N = 232) (60). Como se trata de um estudo de acompanhamento longo (mediana de 8 anos desde o diagnóstico), os investigadores convidaram os pacientes elegíveis para participar ao encontrá-los no hospital durante uma visita de acompanhamento ou, alternativamente, por meio de um convite enviado pelo correio. Um total de 161 pacientes (dos 232 potencialmente elegíveis) aceitaram o convite e responderam as escalas de QVRS. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características demográficas, clínicas e biológicas entre os respondedores (161) e não respondedores (70).

Os resultados favoreceram os pacientes tratados com ATO+ATRA para as escalas de capacidade funcional (Δ 8,4; IC 95%, 0,5 a 16,3; P = 0,037) e dispneia (Δ 8,5; IC 95%, 0,7 a 16,4; P = NR). As escalas de funcionamento cognitivo (Δ 4,9; IC 95%, -3,6 a 13,4; P = 0,257), fadiga (Δ 5,4; IC 95%, -3,5 a 14,3; P = 0,235), funcionamento físico (Δ 5,9; IC 95%, -0,2 a 12,0), dor (Δ 8,2; IC 95%, 0,7 a 16,4) e qualidade de vida global (Δ 6,1; IC 95%, -1,4 a 13,5) também mostraram diferenças clinicamente relevantes (embora não estatisticamente significativas), favorecendo os pacientes tratados com ATR+-ATO. Outros resultados dos questionários foram semelhantes entre os grupos de tratamento. A Figura 20 ilustra esses resultados.

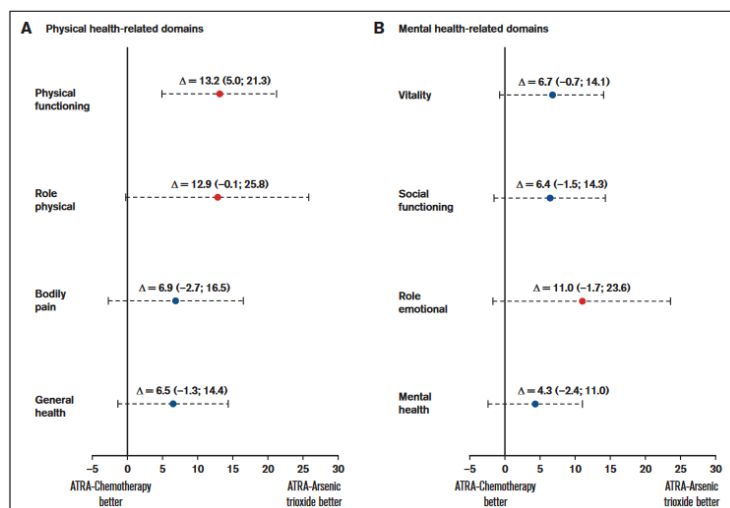
Figura 20 Diferenças estimadas nas escalas (A) funcionais e qualidade de vida global e (B) gravidade dos sintomas de acordo com os grupos de tratamento



Notas: Global QoL: qualidade de vida global; Physical functioning: funcionamento físico; Role functioning: capacidade funcional; Cognitive functioning: função cognitiva; Social functioning: função social; Fatigue: fadiga; Nausea/vomiting: náusea/vômito; Pain: dor; Dyspnoea: dispneia; Insomnia: insônia; Appetite loss: perda de apetite; Constipation: constipação; Diarrhoea: diarreia; Financial difficulties: dificuldades financeiras.

Foram observadas diferenças clinicamente relevantes a favor dos pacientes tratados com ATRA-ATO para as seguintes escalas individuais do SF-36: função física (Δ 13,2; IC 95%, 5,0 a 21,3), papel físico (Δ 12,9; IC 95%, -0,1 a 25,8) e papel emocional (Δ 11; IC 95%, -1,7 a 23,6). (Figura 20)

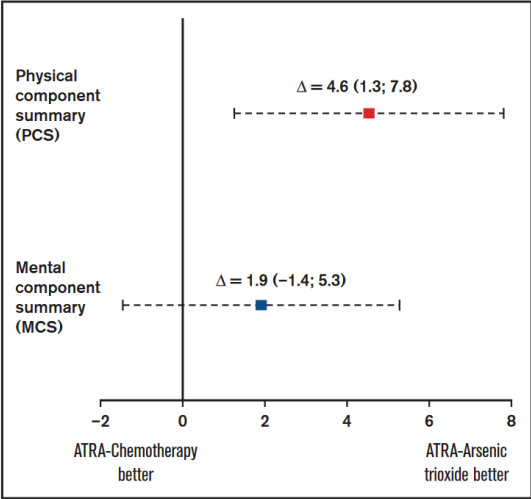
Figura 21 Diferenças estimadas nos domínios relatados a (A) saúde física e (B) saúde mental de acordo com os grupos de tratamento



Notas: Physical functioning: funcionamento físico; Role functioning: capacidade funcional; Bodily pain: dor corporal; General health: saúde geral; Vitality: vitalidade; Social functioning: função social; Role emotional: papel emocional; Mental health: saúde mental.

Os resultados da análise dos escores do componente de saúde física favoreceu os pacientes tratados com ATO+ATRA (Δ 4,6; IC 95%, 1,3 a 7,8) em comparação àqueles tratados com ATRA+quimioterapia. Não foi observada diferença entre os grupos em relação ao escore do componente de saúde mental (Δ 1,9; IC 95%, -1,4 a 5,3) (Figura 22).

Figura 22 Diferenças estimadas nos componentes relatados a (A) saúde física agrupado e (B) saúde mental agrupado de acordo com os grupos de tratamento



As comorbidades mais comuns foram hipertensão (32,9%), visão comprometida (29,8%), dor nas costas (29,2%), osteoartrite (18%), depressão (15,5%), alergias (14,9%), audição comprometida (14,3%) e distúrbios da tireoide (10,6%). Detalhes estão apresentados na tabela 7.

Tabela 8 Comorbidades de acordo com os grupos de tratamento

Variável	Total (n = 161)	ATO+ATRA (n = 83)	ATRA+quimioterapia (n = 78)
Hipertensão	53 (32,9)	25 (30,1)	28 (35,9)
Visão comprometida	48 (29,8)	20 (24,1)	28 (35,9)
Dor nas costas	47 (29,2)	25 (30,1)	22 (28,5)
Osteoartrite, artrite degenerativa	29 (18,0)	13 (15,7)	16 (20,5)
Depressão	25 (15,5)	12 (14,5)	13 (16,7)
Alergias	24 (14,9)	11 (13,3)	13 (16,7)
Audição comprometida	23 (14,3)	12 (14,5)	11 (14,1)
Distúrbios da tireoide	17 (10,6)	7 (8,4)	10 (12,8)
Doença pulmonar	15 (9,3)	7 (8,4)	8 (10,3)
Artrite reumatoide	14 (8,7)	7 (8,4)	7 (9,0)
Diabetes	11 (6,8)	4 (4,8)	7 (9,0)
Cirurgia de catarata	11 (6,8)	7 (8,4)	4 (5,1)

Doença gastrointestinal (exceto úlcera ou doença gástrica)	10 (6,2)	4 (4,8)	6 (7,7)
Úlcera ou doença gástrica	9 (5,6)	5 (6,0)	4 (5,1)
Distúrbios cutâneos crônicos	9 (5,6)	6 (7,2)	3 (3,9)
Anemia ou outra doença sanguínea	9 (5,6)	3 (3,6)	6 (7,7)
Insuficiência cardíaca congestiva	8 (5,0)	6 (7,2)	2 (2,6)
Doenças geniturinárias crônicas	8 (5,0)	3 (3,6)	5 (6,4)
Extremidades comprometidas	7 (4,4)	3 (3,6)	4 (5,1)
Doença coronariana	6 (3,7)	3 (3,6)	3 (3,9)
Doença hepática	4 (2,5)	2 (2,4)	2 (2,6)
Distúrbios hormonais	4 (2,5)	0 (0)	4 (5,1)
Doença renal	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)
Hipertensão	53 (32,9)	25 (30,1)	28 (35,9)

6.3.3 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

O ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança de Trisenox® (trióxido de arsênio) apresentou baixo risco de viés global, uma vez que todos os domínios foram julgados como baixo risco de viés para todos os desfechos avaliados (Figura 23). No Apêndice, é apresentada a avaliação completa de risco de viés pelo instrumento RoB 2, com as justificativas e racional correspondente a cada pergunta sinalizadora. O estudo foi bem dimensionado, com tamanho amostral suficiente para detectar diferenças clinicamente importantes entre os grupos no desfecho primário (SLDI), com alto poder estatístico (92%); além disso, o estudo foi considerado como de satisfatoriamente alta validade interna pelas seguintes razões:

- Os participantes foram adequadamente aleatorizados pelas instituições envolvidas no estudo, com balanceamento adequado das características na linha de base entre os grupos (**domínio 1**),

- 
- A natureza *open label* do estudo foi uma limitação necessária pela potencial quebra de cegamento devido ao esquema terapêutico distinto de cada grupo de tratamento. No entanto, não há razão para suspeitar de viés de desempenho (**domínio 2**: viés devido ao desvio das intervenções pretendidas), e há baixa probabilidade da existência de viés de aferição (**domínio 4**: viés na aferição dos desfechos), pois o desfecho primário se trata de uma avaliação objetiva.
 - Todos os participantes foram incluídos na análise de eficácia, mantendo o princípio da análise por intenção de tratar (**domínio 2**: viés por desvio das intervenções pretendidas). Além disso, como todos os pacientes foram considerados na análise, a estimativa final é uma medida conservadora e pragmática do efeito do tratamento,
 - Não houve razão para suspeitar de viés devido a dados faltantes (**domínio 3**), tendo em vista que houve uma pequena proporção de pacientes perdidos ao longo do tempo, similares entre grupos. Além disso, o fluxo dos pacientes ao longo do estudo foi relatado em detalhe, e todas as descontinuações de tratamento e perdas de acompanhamento registradas e explicitamente descritas.
 - Todos os desfechos relatados, bem como modelos de análise estatística, seguiram definições pré-determinadas em protocolo e plano de análise estatística, o que caracteriza baixo risco de viés devido à seleção do resultado relatado (**domínio 5**: viés devido a relato seletivo dos desfechos).

Figura 23 Avaliação do risco de viés para cada desfecho de acordo com a ferramenta ROB 2.0

Outcomes	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Sobrevida livre de evento	+	+	+	+	+	+
Sobrevida livre de doença	+	+	+	+	+	+
Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
Incidência cumulativa de recaída	+	+	+	+	+	+

+

!

+

Low risk
Some concerns
High risk

D1

D2

D3

D4

D5

Randomisation process

Deviations from the intended interventions

Missing outcome data

Measurement of the outcome

Selection of the reported result

Quadro 2 Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)

Quadro: Trisenox® (trióxido de arsênio) em combinação com ácido all-trans-retinoico (ATRA) comparado com quimioterapia em combinação com ATRA para pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento

População: Adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento

Intervenção: Trisenox® (trióxido de arsênio) + ATRA

Comparação: Quimioterapia + ATRA

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Grupo controle	Grupo intervenção			
Eficácia em 72 meses						
Sobrevida livre de evento	266 (1)	77,4% (IC95% 70,2% – 85,4%)	96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%)	HR: 0,14 (IC95% 0,05 – 0,39)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento no tempo livre de evento comparado a ATRA + quimioterapia
Sobrevida livre de doença	266 (1)	79,8% (IC95% 72,7% – 87,6%)	96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%)	HR: 0,16 (IC95% 0,05 – 0,45)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento no tempo livre de doença comparado a ATRA + quimioterapia
Sobrevida global	266 (1)	13/137 (9,5%)	2/129 (1,5%)	HR: 0,15 (IC95% 0,03 – 0,67)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento na sobrevida global comparado a ATRA + quimioterapia
Incidência cumulativa de recaída	266 (1)	15,5% (IC95% 9% – 22%)	1,7% (IC95% 0% – 4%)	HR: 0,10 (IC95% 0,02 – 0,43)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande redução na incidência de recaída comparado a ATRA + quimioterapia

Abreviações: HR, *hazard ratio*, IC, intervalo de confiança

*Valores de HR inferiores a 1 são favoráveis a Trisenox + ATRA, enquanto valores superiores a 1 são favoráveis ao tratamento usual com quimioterapia + ATRA

Classificação da certeza na evidência de acordo com *GRADE Working Group*

Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente

Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada

Justificativa para rebaixamento da evidência:

^a Imprecisão não reduz a confiança na evidência, pois limite superior do IC95% de todos os desfechos é consistente com redução no risco clinicamente importante.

^b Não há razão para graduar o nível da evidência para baixo.

Referências:

Cicconi e colaboradores, 2019 (61)

7. Ensaios clínicos em andamento

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas no campo de pesquisa do *ClinicalTrials.gov* com o objetivo de localizar tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. A busca foi realizada no dia 15 de fevereiro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

Campo <i>Condition/disease</i> : "Leukemia, Myeloid, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Acute Promyelocytic Leukemia" OR "Acute Promyelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Promyelocytic" OR "Promyelocytic Leukemia, Acute"
Filtros: Interventional Studies e Phase 3, 4

Foram excluídas as tecnologias constantes no Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto de setembro de 2014. Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foi identificada nenhuma tecnologia potencial para tratamento de pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento.

8. Recomendação das agências internacionais de avaliação de tecnologias

8.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em 2018, a agência passou a recomendar Trisenox® (trióxido de arsênio) como uma opção para tratamento de LPA não tratada de risco baixo a intermediário, quando administrado com ATRA. Apesar da estimativa de custo-efetividade ser incerta, as estimativas mais prováveis estão dentro da faixa a qual o NICE considera um uso aceitável de recursos do serviço nacional de saúde do Reino Unido (*NHS, National Health Service*). O NICE concluiu que os pacientes com LPA receberiam uma potencial alternativa à quimioterapia que poderia reduzir a chance de recidiva.

8.2 Scottish Medicines Consortium (SMC)

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), em Junho de 2019, manifestou parecer favorável à incorporação do Trisenox® para uso no sistema de saúde de Escócia, considerando que o trióxido de arsênio foi não inferior à quimioterapia baseada em antraciclina (ambas em combinação com a tretinoína), avaliado pela sobrevida livre de eventos. Além disso, também foi demonstrada diferença significativa na sobrevida global, favorecendo o trióxido de arsênio. O consórcio considerou os resultados do desfecho primário com alta relevância clínica.

8.3 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

No Canadá, Trisenox® passou a ser recomendado em Fevereiro de 2014 pelo CADTH em combinação com ATRA para pacientes com LPA não tratada de risco baixo a intermediário. A agência baseou sua recomendação considerando que a toxicidade a curto e longo prazo (síndrome de diferenciação, malignidades secundárias, cardiomiopatia, mielodisplasia) e a necessidade de um tratamento com um melhor perfil de toxicidade. A agência considerou que a evidência disponível apresentou benefícios clínicos a longo prazo e altas taxas de cura com ATO+ATRA, e as estimativas de custo-eficácia foram consideradas dentro de uma faixa aceitável.

8.4 The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

A agência Australiana emitiu parecer favorável a inclusão do trióxido de arsênio para o tratamento de primeira linha de pacientes com LPA de risco baixo e intermediário. A recomendação foi feita com base na relação custo-eficácia de ATO+ATRA em comparação com ATRA+quimioterapia. O PBS concordou que ATRA+quimioterapia era o comparador apropriado. A escassez de estudos clínicos foi justificada pelo contexto de doença rara, e as evidências apresentadas foram consideradas suficientes. A agência considerou os desfechos de sobrevida livre de evento em 2 anos e sobrevida global em 2 anos adequados para avaliar eficácia (a ocorrência de recidiva em pacientes com LPA ocorre geralmente logo após o tratamento). Embora o tratamento com ATO implique em toxicidade cardíaca e hepatotoxicidade a curto prazo, a maioria dos eventos adversos graves foi gerenciável. Sendo assim, o PBS observou que as evidências apresentadas demonstraram que o uso de ATO estava associado a uma melhora nos desfechos clínicos em pacientes com LPA de risco baixo e intermediário.

9. Discussão das evidências clínicas

Esse documento sinaliza que a combinação de ATO+ATRA é eficaz e segura para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em sua primeira linha de tratamento. Os resultados, baseados em evidências metodologicamente robustas, demonstram uma eficácia estatisticamente significativa e clinicamente relevante da combinação de ATO+ATRA em comparação com a terapia padrão de ATRA+quimioterapia (atualmente fornecida pelo SUS). Esta eficácia foi evidenciada pelo



benefício do tratamento em desfechos objetivos, como sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recidiva. O tratamento com ATO+ATRA apresentou um perfil de segurança gerenciável, com menores taxas de toxicidade hematológica (neutropenia, trombocitopenia e febre de origem desconhecida). As evidências sugerem que seus benefícios são sustentados e aumentados ao longo do tempo, conforme demonstrado em estudos com dados de acompanhamento de 24, 50 e 72 meses (59–61).

Em relação ao perfil de segurança, a frequência de toxicidade não hematológica (hepatotoxicidade grau 3 ou 4 e prolongamento de QTc) foi maior no grupo ATO+ATRA em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia. No entanto, em todos os casos, a toxicidade foi resolvida com a interrupção temporária de ATO e/ou ATRA. Por outro lado, o grupo tratado com ATRA+quimioterapia apresentou maior frequência de neutropenia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 por mais de 15 dias em comparação com o grupo ATO+ATRA em todas as fases do tratamento. Em relação à toxicidade de médio e longo prazo, a ausência de casos de neoplasia mieloide secundária à terapia em 72 meses de acompanhamento no grupo ATO+ATRA representa um avanço no tratamento da LPA (59–61).

A terapia livre de quimioterapia convencional e os efeitos colaterais leves da terapia com ATO+ATRA parecem explicar o número reduzido de óbitos em comparação com aqueles ocorridos no braço ATRA+quimioterapia (61). A redução da incidência de óbitos relacionados à recidiva e a ausência de neoplasias mieloides relacionadas à terapia no braço ATRA-ATO também explicam a superioridade da SG observada no grupo ATO+ATRA. Além disso, a vantagem crescente ao longo do tempo de ATO+ATRA em comparação com ATRA+quimioterapia, com redução da toxicidade hematológica e eficácia antileucêmica sustentada, reforça ainda mais esse regime livre de quimioterapia como o novo padrão de cuidado. Tomados em conjunto, o tratamento com ATO+ATRA é capaz de contornar as principais limitações da terapia atual (elevadas taxas de recaída da doença, mortalidade, toxicidade hematológica e o surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia), além de apresentar eficácia potencialmente superior. Além disso, essa combinação de tratamento gera um impacto reduzido no sistema de saúde, já que os pacientes que recebem a terapia de ATRA+quimioterapia necessitam de acompanhamento frequente. Eles são monitorados a cada 3 meses com PCR e a cada 6 semanas, tanto clinicamente quanto laboratorialmente, devido à hepatotoxicidade do tratamento de manutenção, por um período de 2



anos (77). Sendo assim, as diretrizes internacionais e nacionais são unânimes em recomendar ATO+ATRA como o padrão de cuidado para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento (10,63–65).

Os dados de QVRS demonstraram que os pacientes tratados com ATO+ATRA apresentam melhor escore de fadiga, capacidade funcional e dispneia em comparação com os tratados com ATRA+quimioterapia. Essa melhora em aspectos importantes na qualidade de vida reforça o benefício do tratamento com ATO+ATRA, pois os estudos demonstram que os sobreviventes de LPA tratados com ATRA+quimioterapia apresentam piora nos sintomas físicos, emocionais e sociais em comparação com a população geral, e esse ônus persiste por anos após o tratamento, resultando em maior necessidade de cuidados de suporte e hospitalizações (72,73).

Quanto à avaliação do viés do estudo APL0406, a alocação dos pacientes foi realizada de forma aleatória, o tamanho amostral apresentou poder estatístico suficiente e a comparação foi contra uma intervenção consistente com o tratamento usual da prática clínica atual em pacientes com LPA de risco baixo a intermediário no cenário brasileiro. Conforme exposto pela rigorosa e sistemática análise de viés, a natureza aberta do estudo foi uma limitação necessária devido à potencial quebra de cegamento devido ao esquema terapêutico distinto de cada grupo de tratamento. No entanto, é improvável que a adjudicação de desfechos tenha sido sistematicamente diferente entre os grupos a favor de ATO+ATRA. Além disso, a avaliação dos desfechos de sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recidiva foi realizada com base em critérios objetivos, sendo improvável que a ausência de cegamento tenha influenciado significativamente o resultado final.

Em relação às limitações dos estudos, destaca-se a realização de análise de não inferioridade como objetivo primário. Esse tipo de análise foi determinado visando objetivos mais realisticamente alcançáveis do que um estudo de superioridade permitiria diante da raridade da doença, da exclusão de pacientes com doença de alto risco do estudo e das taxas de cura muito altas para LPA de baixo risco. No entanto, também foram realizadas análise de superioridade, que indicaram superioridade no grupo tratado com ATO+ATRA para todos os desfechos clínicos avaliados.

A decisão de excluir pacientes com doença de alto risco baseou-se em três fatores principais: os resultados do tratamento com ATO com ou sem ATRA nesses pacientes foram relatados como



significativamente inferiores aos resultados em pacientes de risco baixo a intermediário. A sobrevida livre de eventos e sobrevida global é geralmente alcançada em pacientes de alto risco com terapia de consolidação com citarabina, além da preocupação com um potencial aumento nos casos de síndrome de diferenciação (59). Ademais, a natureza aberta do estudo representa uma limitação necessária, devido ao esquema terapêutico, que levaria a uma inevitável quebra de cegamento. No entanto, como discutido previamente, a avaliação de risco de viés sugere baixa probabilidade para existência de um viés de aferição sistemático de magnitude relevante a favor do grupo ATO+ATRA.

Os pacientes que recebem ATO + ATRA ficam internados durante a terapia de indução e realizam os ciclos de consolidação ambulatorialmente, internando apenas nos casos de complicações. Por outro lado, pacientes tratados com ATRA+quimioterapia precisam ficar internados durante a terapia de indução e consolidação, além da necessidade de terapia de manutenção. A incorporação dessa tecnologia reduzirá a necessidade de hospitalizações para realização do tratamento no sistema de saúde (62). Além disso, a duração do tratamento com ATO + ATRA é menor, de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia (59).

A incorporação de ATO representa um importante avanço no paradigma de tratamento dessa condição, especialmente considerando um tratamento livre de quimioterapia e a ausência de inovação há mais de três décadas na terapia desses pacientes. Existe uma grande necessidade não atendida por tratamentos menos tóxicos que sejam tão ou mais eficazes que as terapias atuais com quimioterapia para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em sua primeira linha de tratamento. A combinação de ATO+ATRA atende a essa necessidade, resultando em maior taxa de sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e menores taxas de toxicidade hematológica e incidência cumulativa de recidiva em 72 meses. Além disso, os eventos adversos são gerenciáveis e resolvidos com interrupção temporária da terapia, e a ausência de casos de neoplasia mieloide secundária à terapia em 72 meses de acompanhamento no grupo ATO+ATRA diferencia substancialmente a terapia em relação à quimioterapia. O tempo de tratamento é substancialmente menor, de 9 meses, não é necessária terapia de manutenção e os ciclos de consolidação são realizados ambulatorialmente.

10. Conclusão

O tratamento com ATO+ATRA como terapia de primeira linha para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário proporciona melhorias significativas em sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e menores taxas de incidência cumulativa em comparação ao tratamento padrão com ATRA+quimioterapia. As magnitudes dos efeitos absolutos e relativos em relação a esses desfechos são estatística e clinicamente relevantes, conforme demonstrado em um ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, com um satisfatório rigor metodológico. A efetividade desse tratamento persiste ao longo do tempo, conforme evidenciado por uma análise de longo prazo de 72 meses de acompanhamento. Em análises segmentadas, os dados indicam que o efeito de eficácia e segurança do ATO+ATRA aumenta a cada ano de acompanhamento, prolongando-se e intensificando-se mesmo após a conclusão de sua administração. Além disso, o tratamento está associado a um perfil gerenciável de eventos adversos, sendo considerado tolerável e aceitável, com redução de toxicidade hematológica, ausência de casos de óbito precoce e neoplasia mieloide secundária à terapia.

Sendo assim, a incorporação de ATO representa um avanço importante para a saúde pública no Brasil, sendo uma opção terapêutica livre de quimioterapia para atender a uma necessidade não atendida por tratamentos novos, efetivos e menos tóxicos para os tratamentos nessa população.

11. Avaliação econômica

11.1 Pergunta de pesquisa

A seguinte pergunta de pesquisa norteou a construção do modelo de avaliação econômica:

“O uso de ATO+ATRA é custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LPA em comparação ao tratamento atualmente preconizado no SUS com ATRA+quimioterapia (idarrubicina, mitoxantrona, metotrexato, 6-mercaptopurina)?”

As principais características do modelo econômico desenvolvido estão descritas no Quadro 3 abaixo.

Quadro 3 Características do modelo econômico

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-utilidade
Tecnologia avaliada	ATO+ATRA
Tecnologia comparadora	ATRA+quimioterapia
Perspectiva da análise	SUS
Cenário	Tratamento em primeira linha de LPA em ambiente hospitalar
Desfechos de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Custos considerados	Custos médicos diretos, considerando custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou eventos adversos
Horizonte temporal	5 anos
Ciclo temporal	Mensal (60 ciclos mensais com correção de meio-ciclo)
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
Método de modelagem	Modelo de Markov
Análise de incertezas	Análises de sensibilidade determinística e probabilística

11.2 População alvo

Foram considerados para esta avaliação os pacientes que apresentaram diagnóstico de LPA de risco baixo a intermediário, em início de tratamento farmacológico.

11.3 Desenho do estudo

O modelo econômico proposto foi um modelo de Markov.

11.4 Perspectiva da análise

A análise foi construída sob a perspectiva do SUS (pagador público).

11.5 Comparadores

A associação de ATRA+quimioterapia (idarrubicina, mitoxantrona, metotrexato, 6-mercaptopurina) foi estabelecida como o comparador para esta avaliação econômica, considerando os achados da revisão sistemática realizada anteriormente (item 6.2 deste documento) e o tratamento estabelecido pelo PCDT de LMA (22).

11.6 Horizonte temporal

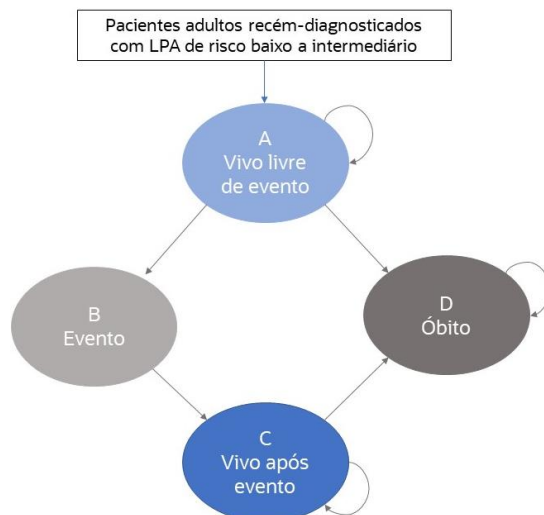
O modelo acompanha a progressão dos pacientes utilizada no estudo clínico conduzido por Lo-Coco e colaboradores, nas fases de indução, consolidação e manutenção (para pacientes tratados com ATRA+quimioterapia) do tratamento (59). O modelo contém 60 ciclos mensais, representando 5 anos de acompanhamento clínico dos pacientes.

Aplicou-se um desconto anual de 5% nos custos e desfechos clínicos, conforme preconizado pela diretriz de avaliação econômica (78), de forma a diminuir o impacto de resultados a longo prazo, os quais tendem a ser mais imprecisos e dar maior valor a custos e efeitos de curto prazo.

11.7 Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel (79) com base nas transições entre estados de saúde, que estão associados a diferentes valores de utilidade. Os estados de saúde propostos foram baseados na estrutura de outros modelos de avaliação econômica que compararam ATO+ATRA com outras alternativas terapêuticas (80,81). A estrutura do modelo utilizado está representada na Figura 24, a seguir.

Figura 24 Estrutura do modelo de Markov



O modelo de Markov é uma simulação de uma coorte fechada, em que os indivíduos transitam pelos estados de saúde, de acordo com probabilidades estimadas para cada tecnologia. As probabilidades para cada tecnologia são estimadas com base nos desfechos reportados nos estudos identificados pela revisão sistemática. Na representação do modelo desenvolvido (Figura 24), as setas representam a transição entre os estados. A seta que conecta os estados A e B, por exemplo, representa a direção da transição entre esses estados. Esta transição tem ocorrência segundo a probabilidade estimada, por ciclo temporal, de um paciente vivo livre de evento apresentar algum evento. A seta curva que sai do estado e aponta para o mesmo representa a permanência de um indivíduo continuar neste estado (que está associada a uma probabilidade por ciclo temporal estimada).

A população de entrada do modelo (ciclo temporal 0) compreende todos os pacientes adultos recém-diagnosticados com LPA, de risco baixo a intermediário. No primeiro ciclo temporal do modelo (ciclo 1), estes pacientes são designados para o tratamento com ATO+ATRA ou ATRA+quimioterapia. O estado A compreende durante toda a análise, portanto, todos os indivíduos vivos após o diagnóstico de LPA, em tratamento (quando nos ciclos temporais correspondentes ao período de tratamento para cada tecnologia) ou não (ciclos temporais após finalizar esquema terapêutico).



Para ATO+ATRA considerou-se o tratamento nas fases de indução (60 dias) e consolidação (105 dias, 7 administrações de ATRA por 15 dias + 15 dias de intervalo, 4 administrações de ATO em 5 dias, por 4 semanas + 4 semanas de intervalo), que se estende em 9 ciclos temporais. Para ATRA+quimioterapia, foram consideradas as fases de indução (60 dias), consolidação (90 dias) e manutenção (720 dias), que perfazem 29 ciclos temporais.

A cada ciclo temporal, os indivíduos no estado A têm probabilidade de permanecer sem evento (falha no tratamento ou recidiva), irem para o estado B (apresentar evento) ou irem para o estado D (falecer). O estado B quantifica os indivíduos que apresentaram eventos, a cada ciclo do modelo, e os mesmo seguem para o estado C no ciclo seguinte. O estado C compreende os indivíduos vivos após ocorrência de um evento. Os pacientes no estado C têm probabilidade de permanecer no estado C ou transicionarem para o estado D (falecer). O estado D compreende os indivíduos que vieram a óbito.

Devido à incerteza do momento de ocorrência de um evento ou óbito e a transição para o estado seguinte, foi realizada correção de meio-ciclo nas estimativas de probabilidade para todos os ciclos temporais do modelo, a partir do ciclo temporal 1.

11.7.1 Pressupostos do modelo

As probabilidades de transição do modelo foram baseadas em medidas de sobrevida reportadas por estudos clínicos com indivíduos com LPA (60,82). A probabilidade de transição do estado A para o estado B foi estimada com base na probabilidade complementar da sobrevida livre de evento reportada pelo estudo de Platzbecker e colaboradores, para cada tratamento ($S(t_{50})$ ATO+ATRA = 0,973; $S(t_{50})$ ATRA+quimioterapia = 0,800) (60). As probabilidades de transição entre o estado A e D foram estimadas a partir das sobrevidas globais reportadas no mesmo estudo ($S(t_{50})$ ATO+ATRA = 0,992; $S(t_{50})$ ATRA+quimioterapia = 0,926). Assumiu-se que essas probabilidades se manteriam fixas em todos os ciclos do modelo. As probabilidades de permanência no estado A (vivo livre de evento) foram definidas como complementares às probabilidades de óbito e evento estimadas por Platzbecker e colaboradores para cada tratamento (60).

A probabilidade de transição de B para C foi assumida como $P = 1,00$, uma vez que o estado B registra os eventos ocorridos em cada ciclo, mas os indivíduos não permanecem no mesmo (evento é variável discreta).

A probabilidade de transição entre os estados C e D foi estimada a partir da sobrevida livre de doença após recidiva reportada por estudo clínico com pacientes com LPA, publicado por Thomas e colaboradores ($S(t_{36}) = 0,54$) (82). Este estudo não foi identificado na revisão sistemática realizada e foi considerado por busca manual, pois a população de pacientes para a esta estimativa (tratamento de 2ª linha) não é a mesma definida na estratégia de busca (tratamento de 1ª linha).

A probabilidade de continuidade no estado D foi estabelecida como $P = 1,00$, dado que o estado de óbito é um estado absorvivo.

11.8 Parâmetros do modelo

11.8.1 Desfechos clínicos

Sobrevida livre de evento

Foi definido como desfecho principal do modelo a sobrevida livre de evento (SLE), sendo definidos como eventos: falha no tratamento ou recidiva (molecular ou hematológica) (59,60). As probabilidades de transição entre os estados de saúde estão descritas na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9 Probabilidades de transição entre estados do modelo econômico

Probabilidade de transição	Probabilidade (P)		Referência
	ATO+ATRA	ATRA+quimioterapia	
Permanecer em estado A	0,973	0,800	Platzbecker et al., 2017
Ir de estado A para estado D	0,992	0,926	Platzbecker et al., 2017
Ir de estado B para estado C	1,000	1,000	Pressuposto
Permanecer em estado C	0,54	0,54	Thomas et al., 2000
Permanecer em estado D	1,000	1,000	Pressuposto

Conforme recomendado por Briggs *et al.*, todas as probabilidades tiveram seus valores ajustados para o período de um ciclo mensal, pela transformação da probabilidade em taxa e cálculo da probabilidade correspondente a um mês (83).

Eventos adversos

Foram considerados para o modelo econômico todos os eventos adversos relatados no estudo que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento (valor-p < 0,001), em ao menos uma das fases (indução ou ciclos de consolidação) ou foram classificados como eventos adversos de grau 3 ou 4 em severidade, segundo o CTCAE. Os eventos adversos considerados e suas respectivas frequências médias são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 Eventos adversos considerados no modelo econômico

Evento adverso	ATO+ATRA	ATRA+quimioterapia
Neutropenia	18,3%	77,0%
Trombocitopenia	23,5%	76,3%
Hepatotoxicidade	11,8%	1,0%
Infecção ou febre	8,9%	25,2%
Toxicidade gastrointestinal (GI)	0,5%	6,0%
LMA secundária	0,1%	2,2%

Fonte: Platzbecker et al. (60)

Tempo de hospitalização

A hospitalização para administração de tratamento foi considerada para ambas as tecnologias. A fase de consolidação do tratamento com ATO+ATRA é realizada majoritariamente em regime ambulatorial (exceto casos graves, como os que requerem hospitalização devido a eventos adversos graves). Considerou-se, portanto, que os pacientes tratados com ATO+ATRA não requereriam hospitalização para esta fase. De modo semelhante, a hospitalização para a fase de manutenção do tratamento para o braço ATRA+quimioterapia não foi considerada, assumindo-se que o tratamento aconteceria em âmbito ambulatorial, à exceção de casos graves que requeressem hospitalização para continuidade do tratamento. Os dias de hospitalização para tratamento de ambas as tecnologias estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Dias de hospitalização para administração de terapia farmacológica, por tecnologia

Fase do tratamento	Dias de hospitalização	
	ATO+ATRA	ATRA+quimioterapia

Indução	60	60
Consolidação	-	90

Fonte: Platzbecker et al. (60).

Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)

Atribuiu-se aos estados de saúde previstos no modelo valores de utilidade estimados em estudo com pacientes de LMA em tratamento de primeira linha (84). Como LPA é um subtipo de LMA, os valores de utilidades foram considerados correspondentes aos esperados para LPA. Esta premissa também foi utilizada em outro estudo de avaliação econômica para LPA (80). Os valores de utilidade estão apresentados a seguir na Tabela 12.

Tabela 12 Valores de utilidade considerados no modelo

Estado de saúde	Utilidade
A	0,90
C	0,50
D	0,00

Fonte: Kurosawa et al. (84)

Para cálculo dos AVAQ, utilizou-se os valores de utilidade para cada estado de saúde multiplicados pela proporção de pacientes em cada estado de saúde por ciclo. O valor calculado para cada ciclo foi feito como apresentado na equação a seguir.

$$\text{AVAQ total (ciclo)} = (\text{Proporção pacientes A} * \text{UtA} + \text{Prop. pacientes B} * \text{UtC} + \text{Prop. pacientes C} * \text{UtC} + \text{Prop. pacientes D} * \text{UtD})$$

Onde UtA = utilidade do estado A, UtC = utilidade do estado C e UtD = utilidade do estado D. A soma dos valores resultantes de todos os ciclos representam os AVAQ resultantes de cada braço de tratamento.

11.8.2 Desfechos econômicos

Os custos foram estimados por técnica de macrocusteio, utilizando-se de buscas nas bases de dados Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e Banco de Preços em Saúde (BPS), disponibilizados pelo Departamento de Informática

do SUS (DATASUS) (85,86), e na lista de Preços Máximos de Venda ao Governo (PMVG) publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (87).

Custos médicos diretos

Foram considerados os custos médicos diretos de aquisição e administração de medicamentos e o custo do manejo de eventos adversos. Estes custos encontram-se descritos, nas Tabelas Tabela 14 à Tabela 16, a seguir.

Para os custos de aquisição, foram adotadas as posologias indicadas nas respectivas bulas dos medicamentos, considerando-se um peso médio de um adulto como 70 kg, e uma superfície corporal média de 1,9 m². A dose diária de ATO foi estabelecida como 0,15 mg/kg/dia, sendo o tratamento administrado por 60 dias na fase indução e por 80 dias na fase de consolidação (59,60). A dose diária de ATRA foi estabelecida como 45 mg/m²/dia, sendo o tratamento administrado por 60 dias na fase de indução e em 105 dias na fase de consolidação (59). O custo final do tratamento com ATO+ATRA foi calculado pelo produto entre a posologia diária definida e o preço por mg do medicamento. O custo do tratamento com ATRA+quimioterapia teve como fonte o valor disponibilizado para o procedimento de tratamento no SIGTAP (85).

O procedimento de tratamento de leucemias agudas no SUS é liberado a partir de uma autorização de procedimento de alto custo (APAC) inicial. O procedimento de tratamento (código SIGTAP 03.04.06.007-0) admite APAC de continuidade por mais duas competências. A partir de análise de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA - DATASUS), apresentada na Tabela 13, observou-se que o maior número cumulativo de solicitações de tratamento por pacientes com CID de LPA (CID C92.4), no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, foi igual a nove.

Tabela 13 Resultados de análise sobre o procedimento de tratamento de leucemia no SIA/DATASUS

Cumulativo de solicitações entre 2022-2023	Valor mínimo (R\$)	Valor máximo (R\$)	Número de pacientes que apresentaram este cumulativo
1	0,00	130.983,40	395
2	0,00	81.916,09	125
3	0,00	11.649,62	119
9	0,00	19.323,31	85

Fonte: SIA – DATASUS. Análise realizada em 16 mai. 2024.

Convencionou-se, portanto, que o tratamento com ATRA+quimioterapia requer três procedimentos iniciais, e seis de continuidade às três APACs iniciais, totalizando 9 procedimentos. Também considerando os dados obtidos do DATASUS, estabeleceu-se que as APACs de continuidade não apresentaram custo adicional à APAC inicial. Os custos estimados do tratamento com ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia, por fase do tratamento, encontram-se descritos a seguir (Tabela 14).

Tabela 14 Custos de aquisição das tecnologias

Fase do tratamento	ATRA	ATO	ATRA+quimioterapia
Indução	R\$ 5.519,88	R\$ 51.743,00	R\$ 2.300,00
Consolidação	R\$ 9659,79	R\$ 68.990,67	-
Manutenção	-	-	R\$ 4.600,00
Total	R\$ 135.913,34 ^a		R\$ 6.900,00 ^b

Fonte: ^a PMVG0% Lista CMED PMVG (publicada em 16/04/2024); ^b SIGTAP (Procedimento 03.04.06.007-0)

Considerando-se a administração de medicamentos por via intravenosa e que requerem hospitalização para monitorização de eventos adversos, considerou-se o custo diário de internação por fase de tratamento, apresentado na Tabela 15.

Tabela 15 Custos de hospitalização para administração de medicamento

Alternativa terapêutica	Fase do tratamento		Custo/dia	Custo total
	Indução	Consolidação		
ATO+ATRA	60 dias	-	R\$ 562,50	R\$ 33.750,00
ATRA+quimioterapia	60 dias	90 dias		R\$ 84.357,00

Fonte: SIGTAP (Código de procedimento 03.04.08.003-9)

O levantamento de procedimentos para manejo de eventos adversos teve como referência protocolos assistenciais publicados em literatura científica, plataformas online de referência médica ou por estabelecimentos de saúde, conforme disponibilidade (88–95). As fontes de custos foram: SIGTAP para procedimentos, BPS e lista PMVG da CMED para medicamentos (Tabela 16).

Tabela 16 Procedimentos considerados e custo total do manejo de eventos adversos

Evento adverso	Procedimento	Código de procedimento (SIGTAP)	Tratamento farmacológico	Custo total
Neutropenia	Hemograma completo Hemocultura Dosagem de creatinina Dosagem de ureia Deleucocitação Tranfusão de plaquetas Plaquetofereze Coleta sangue transf. Triagem doador sangue	02.02.02.038-0 02.02.08.015-3 02.02.01.031-7 02.02.01.069-4 02.12.02.001-3 03.06.02.007-6 03.06.02.009-2 03.06.01.001-1 03.06.01.003-8	-	R\$ 519,84
Trombocitopenia	Hemograma completo Fosfatase alcalina Dosagem GGT Bilirrubina total e frações Temp. Ativ. protrombina Microalbumina urina Dosagem vit. B12 Dosagem TGP Dosagem TGO Vel. hemossedimentação Transf. Conc. plaquetas Plaquetofereze Coleta sangue transf. Triagem doador sangue	02.02.02.038-0 02.02.01.042-2 02.02.01.046-5 02.02.01.020-1 02.02.02.014-2 02.02.05.009-2 02.02.01.070-8 02.02.01.065-1 02.02.01.064-3 02.02.02.015-0 03.06.02.007-6 03.06.02.009-2 03.06.01.001-1 03.06.01.003-8	Imunoglobulina humana 1,0 G inj Prednisona 20 mg	R\$ 606,73
Hepatotoxicidade	Dosagem TGO Dosagem TGP Dosagem GGT Bilirrubina total e frações Temp. Ativ. protrombina Fosfatase alcalina US abdômen superior RM abdomen superior	02.02.01.064-3 02.02.01.065-1 02.02.01.046-5 02.02.01.020-1 02.02.02.014-2 02.02.01.042-2 02.05.02.003-8 02.07.03.001-4	-	R\$ 325,87

Toxicidade GI	-	-	Ondansetrona 0,15 mg/kg Loperamida 2 mg Bisacodil 5 mg/dia Paracetamol 750 mg	R\$ 38,79
Infecção ou febre	Hemograma completo	02.02.02.038-0	Dipirona monoidratada 500 mg	R\$ 17,61
LMA secundária	Quimioterapia de leucemia aguda – 1ª linha	03.04.06.007-0	-	R\$ 2.300,00

Fonte: SIGTAP (85), BPS (86), CMED (87).

Não foram considerados os custos de testes laboratoriais utilizados para verificar a ocorrência de recidiva molecular ou hematológica. O trabalho de Lococo et. al e estudos subsequentes (59,60) utilizaram a técnica de RT-PCR para identificação do gene de fusão PML-RARA para tal fim. Somente foram encontrados procedimentos de RT-PCR para utilização em patologias específicas (vírus da raiva, hantavírus e SARS-CoV-2). Ademais, todos os códigos apresentam custo igual a R\$ 0,00 no SIGTAP (85). Embora esta não inclusão seja uma limitação que subestime o custo médico direto decorrente do tratamento com ambas as tecnologias, a ocorrência de recidiva seria verificada em todos os pacientes independentemente da tecnologia utilizada, e não impactariam de forma significativa, portanto, na diferença de custos realizada nessa avaliação econômica.

Realizou-se análise complementar, na qual foi considerado o custo do manejo de eventos adversos na fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia. Como a incidência de eventos adversos na fase de manutenção não é descrita no estudo de Platzbecker *et al.* (60), para fins desta análise complementar foram aplicadas à esta fase do tratamento as frequências médias de eventos adversos calculadas para as fases de indução e consolidação de ATRA+quimioterapia.

11.9 Avaliação de incertezas

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA, do inglês *deterministic sensitivity analysis*) e probabilística (PSA, do inglês *probabilistic sensitivity analysis*).



Para a DSA, os parâmetros foram variados em 10%. O impacto desta variação na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) final foi representada em ordem decrescente, em gráfico de tornado.

Para a PSA, foram realizadas 1000 simulações em que os parâmetros variaram conforme sua distribuição (beta ou gama). Os resultados são apresentados em uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC, do inglês *cost-effectiveness acceptability curve*) e gráficos de dispersão. A CEAC considerou o valor de limiar de custo-efetividade recomendado pelo Ministério da Saúde de 1 a 3 PIB *per capita* (96). Os gráficos de dispersão apresentam os resultados das iterações no plano de custo-efetividade e um comparativo dos resultados de custo-efetividade entre a nova tecnologia e tecnologia comparadora (ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia).

11.10 Resultados

Os custos totais e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) foram estimados a partir do modelo de Markov desenvolvido. O custo total do tratamento com ATO+ATRA foi igual a R\$ 176.531,01, e o custo total do tratamento com ATRA+quimioterapia igual a R\$ 148.274,86. O custo estimado do tratamento com ATO+ATRA apresentou, portanto, um custo incremental de R\$ 28.256,15.

O desfecho clínico final obtido foi de 3,93 AVAQ para o grupo tratado com ATO+ATRA, e 3,62 AVAQ para o grupo tratado com ATRA+quimioterapia. O tratamento com ATO+ATRA apresentou um desfecho incremental em relação a ATRA+quimioterapia de aproximadamente 0,31 AVAQ. A partir de tal resultado, pode-se extrair que para cada 1 AVAQ dos pacientes com LPA tratados com ATRA+quimioterapia, se estes fossem tratados com ATO+ATRA seria esperado um desfecho de 1,31 AVAQ.

A RCEI, calculada conforme definido na Equação 1 apresentada abaixo, foi igual a R\$ 91.429,05/AVAQ. Tal resultado corresponde ao custo incremental para aumentar os anos de vida ajustados pela qualidade desta população em uma unidade (1 AVAQ).

Equação 1 Razão de custo-efetividade incremental

$$RCEI = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

Legenda: C₁ – custo da tecnologia pleiteante, C₂ – custo da tecnologia atual, E₁ –
efetividade tecnologia pleiteante, E₂ – efetividade tecnologia atual

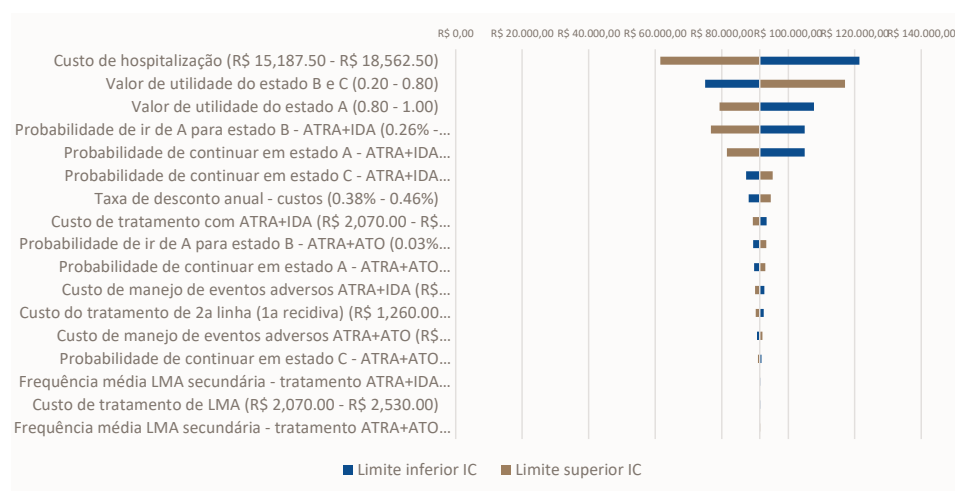
Desde 2022, o Ministério da Saúde considera um limiar de custo-efetividade de 1 PIB *per capita*/AVAQ para incorporação de novas tecnologias, podendo este ser flexibilizado até 3 PIB *per capita*/AVAQ em situações específicas, como na incorporação de tecnologias para doenças raras (96). O valor do PIB *per capita* estimado pelo IBGE para 2021 foi de R\$ 42.247,52 (97). Tal valor de PIB *per capita* corresponderia na flexibilização da disposição a pagar até R\$ 126.742,56/AVAQ. A RCEI resultante indica que ATO+ATRA está aproximadamente R\$ 35.300,00 abaixo do limiar definido para doenças raras. A Figura 25 apresenta um gráfico da probabilidade de custo-efetividade de ATO+ATRA, considerando os limiares de custo-efetividade citados. A probabilidade de custo-efetividade da nova tecnologia, considerando os custos e desfechos estimados pelo modelo de Markov é de aproximadamente 75,0% para o limiar de 3 PIB *per capita*/AVAQ.

Figura 25 CEAC e probabilidade de incorporação de ATO+ATRA



Os resultados das análises de sensibilidade confirmam a maior efetividade de ATO+ATRA em termos de qualidade de vida, segundo os parâmetros e premissas adotadas pelo modelo de Markov. O resultado da DSA indica quais variáveis apresentam maior influência no RCEI final, como apresentado pelo gráfico de tornado ilustrado na Figura 26.

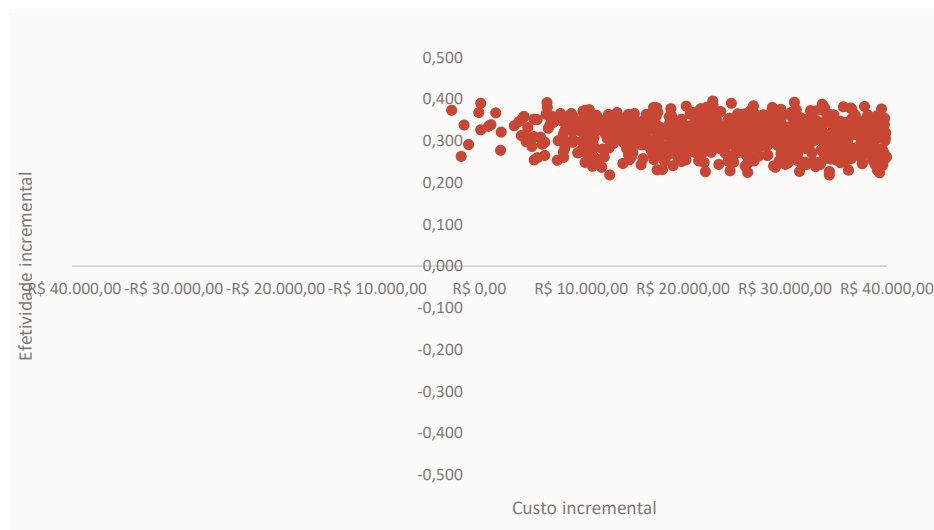
Figura 26 Resultados da DSA (gráfico de tornado)



O parâmetro de maior influência na RCEI resultante foi o custo de hospitalização. A variação positiva de 10% do custo de um mês de hospitalização para tratamento corresponderia à redução da RCEI para aproximadamente R\$ 61.489,00/AVAQ, enquanto a variação negativa do mesmo corresponderia a uma RCEI de R\$ 121.369,00/AVAQ. Outros fatores cuja variação pode alterar significativamente a RCEI resultante foram: o valor de utilidade para o estado A (doente sem recidiva), e a probabilidade de continuar no estado A (vivo sem evento) de ATRA+quimioterapia.

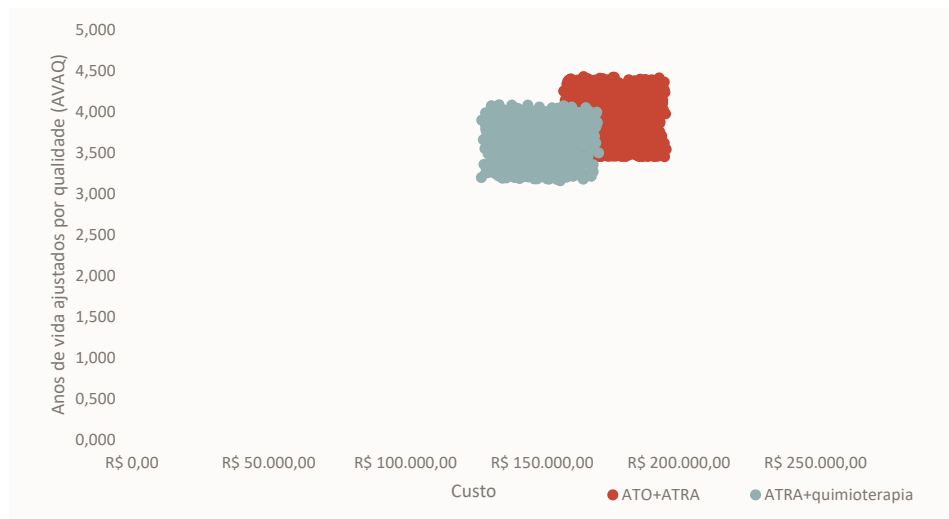
Na Figura 27 estão apresentados os resultados de cada simulação da análise de PSA, sendo possível observar a maior concentração de resultados simulados no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, o que indica maior custo e maior efetividade da nova tecnologia.

Figura 27 Gráfico de dispersão de resultados de custo-efetividade da PSA



A Figura 28 apresenta um gráfico de dispersão dos resultados das simulações de ATO+ATRA (em vermelho) e de ATRA+quimioterapia (em cinza). Observa-se variação considerável dos custos de ambas as tecnologias (ATRA+quimioterapia variaram de cerca de R\$ 127.700,00 a R\$ 170.600,00; os resultados para ATO+ATRA de cerca de R\$ 157.000,00 a R\$ 195.000,00). Observa-se também que cerca de 60% das simulações de ATO+ATRA apresentam mesmo desfecho (em termos de AVAQ) que ATRA+quimioterapia, porém cerca de 30% das simulações de ATO+ATRA apresentam AVAQ resultante superior ao maior valor simulado para ATRA+quimioterapia. Também verifica-se que aproximadamente 30% das simulações de ATRA+quimioterapia apresentam menores valores de AVAQ que os menores valores de AVAQ observados em ATO+ATRA.

Figura 28 Gráfico de dispersão de custo-utilidade das tecnologias avaliadas



Em análise complementar em que se consideram os custos de manejo de eventos adversos da fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia, o custo total estimado para este tratamento foi de R\$ 166.741,43 e o custo estimado de ATO+ATRA permanece inalterado. O custo incremental de ATO+ATRA nesse cenário foi igual a R\$ 9.789,58, e a RCEI resultante igual a R\$ 31.676,61. Segundo os resultados desta análise, possivelmente ATO+ATRA permanece custo-efetivo em comparação a ATRA+quimioterapia, se considerados os eventos adversos da fase de manutenção do tratamento atual, apresentando valor por AVAQ ganho inferior ao limiar flexibilizado de 3 PIB *per capita* por AVAQ ganho.

A Figura 29 **Erro! Fonte de referência não encontrada.** abaixo mostra os resultados da CEAC considerando-se a estimativa do custo de eventos adversos na fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia. Neste cenário, a probabilidade de custo-efetividade de ATO+ATRA é de aproximadamente 75,0%, considerando o limiar de 3 PIB *per capita*/AVAQ.

Figura 29 CEAC considerando custos de eventos adversos para a fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia



A principal limitação deste modelo econômico está na característica estática do modelo de Markov, sendo necessária adotar a premissa de que as taxas de ocorrência de eventos (recidiva ou falha no tratamento) e óbitos permanecem estáveis no decorrer do tempo. Entretanto, o longo tempo de acompanhamento de pacientes tratados com ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia no estudo iniciado por Lo-Coco e colaboradores, o número de pacientes ($n = 263$) e a estimativa de risco até evento pelo método Kaplan-Meier contribuem para a robustez do dado de probabilidade utilizado neste modelo (59,60).

Outra possível fragilidade deste modelo está na estimativa de custos. Pode haver subestimação dos custos devido às fases do tratamento realizadas em ambiente ambulatorial e por não se considerar os custos de testes laboratoriais para confirmar a recidiva. Os custos de hospitalização na fase de consolidação do tratamento com ATO+ATRA não foram considerados. Além disso, o custo de hospitalização na fase de manutenção para o tratamento com ATRA+quimioterapia não foi estimado, pois considerou-se que esta fase do tratamento é realizada em âmbito ambulatorial.

Os resultados apresentados indicam que o tratamento com ATO+ATRA pode ser uma alternativa terapêutica custo-efetiva (considerando tanto o custo quanto a efetividade incrementais) para pacientes com LPA de baixo a intermediário risco, também quando são



considerados os custos dos eventos adversos durante a fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia. Os resultados probabilísticos mostram que os fatores que mais impactam na RCEI estimada são a probabilidade de os pacientes permanecerem nos diferentes estados de saúde e os custos associados ao tratamento. Isso significa que a estimativa dos valores de utilidade dos estados de saúde e o custo de hospitalização são os principais elementos que influenciam os resultados do modelo. As simulações da análise probabilística confirmam a efetividade incremental e custo incremental de ATO+ATRA em comparação a ATRA+quimioterapia.

12. Análise de impacto orçamentário

12.1 Método

12.1.1 Racional da análise

Esta avaliação econômica tem como objetivo estimar o impacto orçamentário da incorporação de ATO+ATRA como tratamento de primeira linha para pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, em comparação ao tratamento atualmente disponível, ATRA+quimioterapia.

Para a análise de impacto orçamentário foi desenvolvido um modelo estático em Microsoft Excel (79). O desenho do estudo seguiu as premissas da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (98).

12.1.2 População elegível

A estimativa da população elegível utilizou o método da demanda aferida. Foram consultados os dados disponíveis no DATASUS sobre pacientes cadastrados com CID de LPA (C92.4) entre os anos 2022 e 2023. Os achados são apresentados na Tabela 17 abaixo.

Tabela 17 Resultados da busca de casos novos de LPA no SIA/DATASUS

Ano	Novos casos de LPA	Total	Média de novos casos de LPA/ano
2022	481	1026	513
2023	545		

Fonte: SIA/DATASUS

A média aritmética de novos pacientes registrados ($n = 513$) representa o valor de entrada na população elegível. A este número realizou-se ajuste proporcional para a estimativa da população brasileira publicada pelo IBGE (99), e aplicou-se a proporção esperada de pacientes em risco baixo a intermediário de LPA (46). A população elegível está detalhada na Tabela 18.

Tabela 18 População elegível utilizada na análise de impacto orçamentário

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População do Brasil (IBGE)	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	223.821.305
Proporção de pacientes com LPA	516	519	522	525	527
Proporção de pacientes com LPA de risco baixo a intermediário	387	389	391	394	395

À população elegível estimada foram aplicadas as proporções da população que permanecem em tratamento, recidivam ou vão a óbito, derivados do modelo de Markov (descrito na seção 11 deste documento), referentes aos ciclos temporais 12 (t_{12}), 24 (t_{24}) e 29 (t_{29}) para ATRA+quimioterapia. As proporções em cada ciclo temporal estão descritas na Tabela 19 abaixo.

Tabela 19 Proporções para estimativa da população de pacientes que permanece em 1ª linha de tratamento para LPA

Status	Proporção	Ciclo temporal correspondente
Recidiva		
Ano 1	0,032743	t_{12}
Ano 2	0,048556	t_{24}
Ano 3	0,064689	t_{29}
Permaneça em tratamento		
Ano 1	0,945743	t_{12}
Ano 2	0,904463	t_{24}
Ano 3	0,846644	t_{29}
Óbito		
Ano 1	0,021514	t_{12}
Ano 2	0,049681	t_{24}
Ano 3	0,058667	t_{29}

Essas proporções são derivadas respectivamente, da sobrevida livre de evento, complementar da sobrevida livre de evento subtraída a sobrevida global, e da sobrevida global (60)

apresentadas na Tabela 9. A estimativa da população que permanece em tratamento na primeira linha nos anos seguintes é apresentada na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20 População elegível que permanece em tratamento com ATRA+quimioterapia, considerada para a AIO

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População que permanece em tratamento	364	329	288		
		366	331	290	
			368	333	292
				370	335
					372
Total	364	695	988	993	999

12.1.3 Market share

O cenário atual está apresentado na Tabela 21, em que 100% dos indivíduos são tratados com o esquema terapêutico disposto no PCDT de LMA (22). Foi proposto um cenário alternativo. O cenário alternativo apresenta difusão conservadora, de incremento na taxa de difusão de 5% ao ano (Tabela 22).

Tabela 21 Market share do cenário atual

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ATRA+quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
ATO+ATRA	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 22 Market share do cenário alternativo

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ATRA+quimioterapia	95%	90%	85%	80%	75%
ATO+ATRA	5%	10%	15%	20%	25%

12.1.4 Perspectiva

Esta análise de impacto orçamentário foi realizada sob perspectiva do SUS.

12.1.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme recomendado pela Diretriz Metodológica de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (98).

12.1.6 Custos

Para a análise foram considerados os custos de aquisição de medicamentos, internação hospitalar para tratamento e custo de manejo de eventos adversos, apresentados nas Tabela 14 a Tabela 16. Não foram considerados os custos de hospitalização e de aquisição do tratamento de recidiva.

Para ajustar os custos à frequência dos eventos adversos, foram consideradas as frequências apresentadas na Tabela 10.

Os custos de tratamento anuais para ambas as tecnologias foram obtidos a partir dos cálculos do modelo de Markov apresentado anteriormente. Os custos anuais apresentados na Tabela 23 correspondem às somatórias dos ciclos correspondentes ao tratamento com cada tecnologia.

Tabela 23 Custos de tratamento anuais considerados

Tratamento – ano de tratamento	Custo estimado	Custo estimado com EAs na fase de manutenção
ATO+ATRA	R\$ 171.928,70	-
ATRA+quimioterapia – ano 1	R\$ 92.255,51	R\$ 98.267,50
ATRA+quimioterapia – ano 2	R\$ 2.150,37	R\$ 12.018,54
ATRA+quimioterapia – ano 3	R\$ 14,91	R\$ 3.968,86

12.1.7 Pressupostos utilizados no modelo

Os principais pressupostos desta análise de impacto orçamentário são:

- Não foram considerados os custos relativos ao tratamento de recidiva (2ª linha), pois foram considerados apenas os custos do tratamento em 1ª linha;
- A estimativa da população que apresenta LPA de risco baixo a intermediário baseou-se em medida da literatura, de cerca de 75% da população com LPA (46);

- Considerando-se a indicação para paciente recém-diagnosticados, apenas os novos casos (incidência) estão contemplados na população elegível.

12.1.8 Análise de sensibilidade

Uma DSA foi realizada, para avaliar a variação resultante no impacto orçamentário incremental devido à variação dos parâmetros. Para todos os parâmetros (clínicos e de custos), considerou-se uma variação de 10%.

12.2 Resultados

Considerando o cenário alternativo, com uma taxa de difusão progressiva de 5% ao ano, o impacto orçamentário para uma incorporação de ATO+ATRA no SUS variou de R\$ 1.499.170 no primeiro ano da análise a R\$ 7.268.585 no quinto ano, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 21,718,937 em cinco anos, conforme mostrado na Tabela 24.

Tabela 24 Custos do cenário atual, cenário alternativo e impacto orçamentário

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 33.560.578	R\$ 34.475.405	R\$ 34.682.561	R\$ 34.876.202	R\$ 35.060.359
Cenário alternativo	R\$ 35.009.748	R\$ 37.356.271	R\$ 39.011.233	R\$ 40.667.845	R\$ 42.328.944
Impacto orçamentário	R\$ 1.449.170	R\$ 2.880.867	R\$ 4.328.672	R\$ 5.791.643	R\$ 7.268.585

Fonte: elaboração própria.

As Figura 30 Figura 31 representam graficamente a proporção de incremento segundo a taxa de difusão proposta e o impacto orçamentário para o cenário alternativo 1, a cada ano da análise.

Figura 30 Comparação entre cenário atual e cenário alternativo proposto

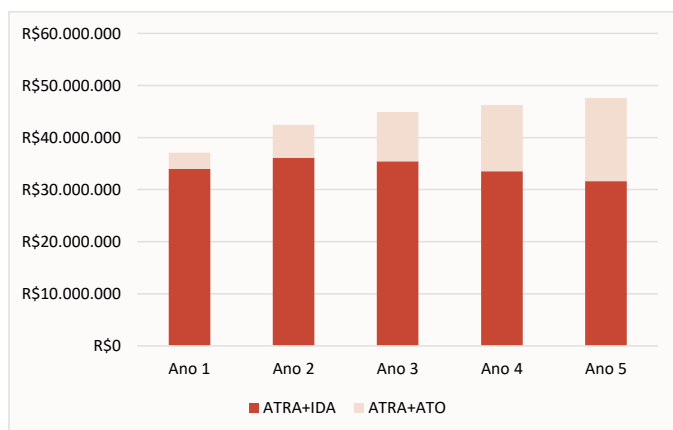
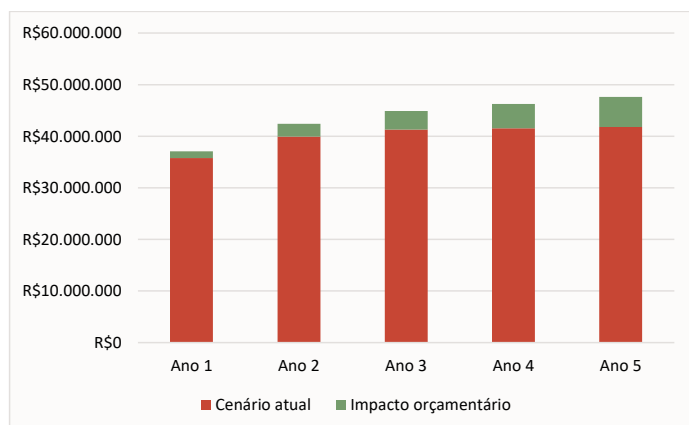
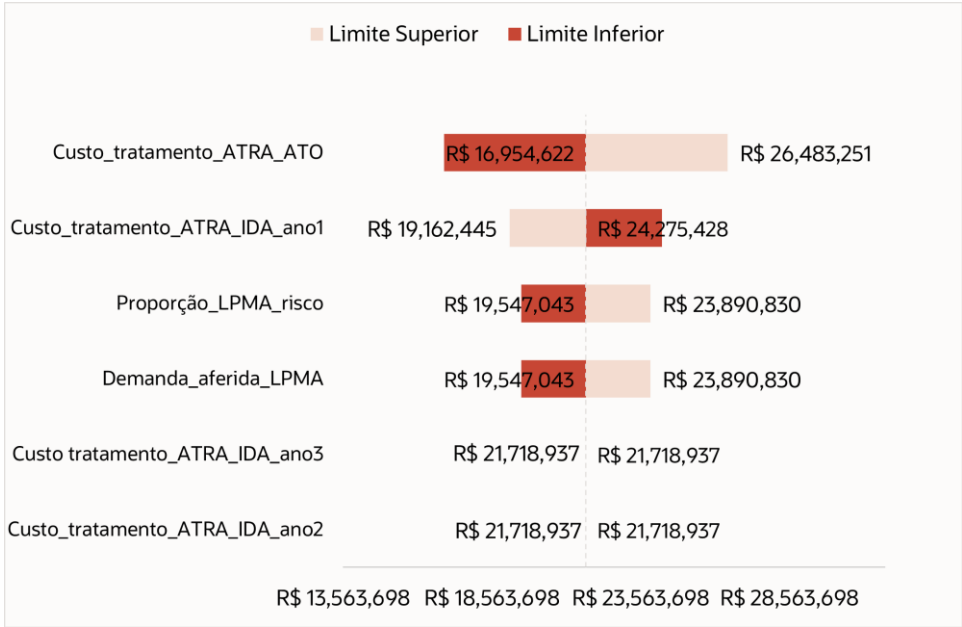


Figura 31 Impacto orçamentário para o cenário alternativo



Segundo resultados da DSA, todos os parâmetros avaliados exceto o custo de tratamento com ATRA+quimioterapia nos anos 2 e 3 demonstraram influenciar no resultado do impacto orçamentário final, conforme mostrado na Figura 32. A maior amplitude de variação ocorreu para o parâmetro custo de tratamento de ATO+ATRA, seguido dos parâmetros de custo de tratamento ATRA+quimioterapia e estimativa da população elegível (incidência de LPA, proporção de LPA de risco baixo a intermediário). Para o parâmetro custo de tratamento de ATO+ATRA, o impacto orçamentário resultante variou de R\$ 16.954.622 a R\$ 26.483.251.

Figura 32 Resultado da DSA para cenário alternativo (gráfico de tornado)



Utilizando o cenário alternativo para estimar o impacto orçamentário considerando os custos de EAs na fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia, com uma taxa de difusão progressiva de 5% ao ano, o impacto orçamentário para uma incorporação de ATO+ATRA no SUS variou de R\$ 1.339.818 no primeiro ano da análise a R\$ 5.875.166 no quinto ano, resultando em um impacto orçamentário incremental de R\$ 18.065.197 em cinco anos, conforme mostrado na Tabela 25.

Tabela 25 Custos do cenário atual, cenário alternativo e impacto orçamentário, se considerados EAs na fase de manutenção

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual	R\$ 35.747.611	R\$ 39.922.814	R\$ 41.303.427	R\$ 41.535.660	R\$ 41.756.628
Cenário alternativo	R\$ 37.087.429	R\$ 42.421.283	R\$ 44.916.362	R\$ 46.274.469	R\$ 47.631.794

Impacto orçamentário	R\$ 1.339.818	R\$ 2.498.469	R\$ 3.612.935	R\$ 4.738.809	R\$ 5.875.166
-----------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Fonte: elaboração própria.

As Figura 33 e Figura 34 representam graficamente a proporção de incremento segundo a taxa de difusão proposta e o impacto orçamentário para o cenário alternativo, a cada ano da análise.

Figura 33 Comparação entre cenário atual e cenário alternativo 1 proposto, se considerados EAs na fase de manutenção

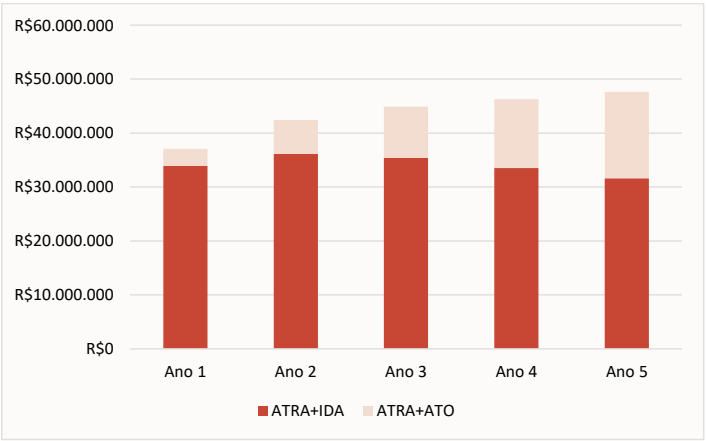
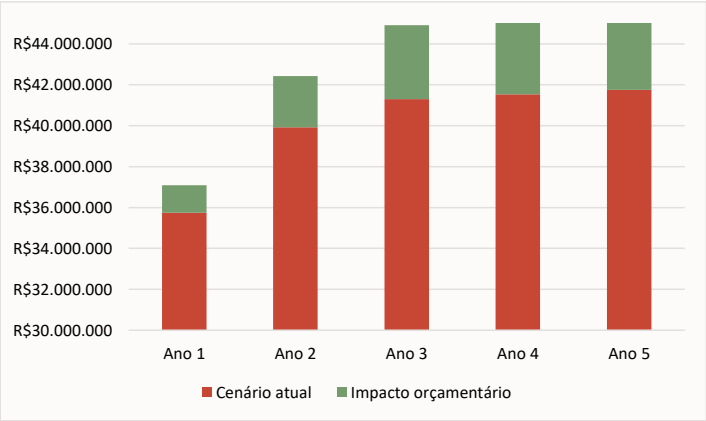


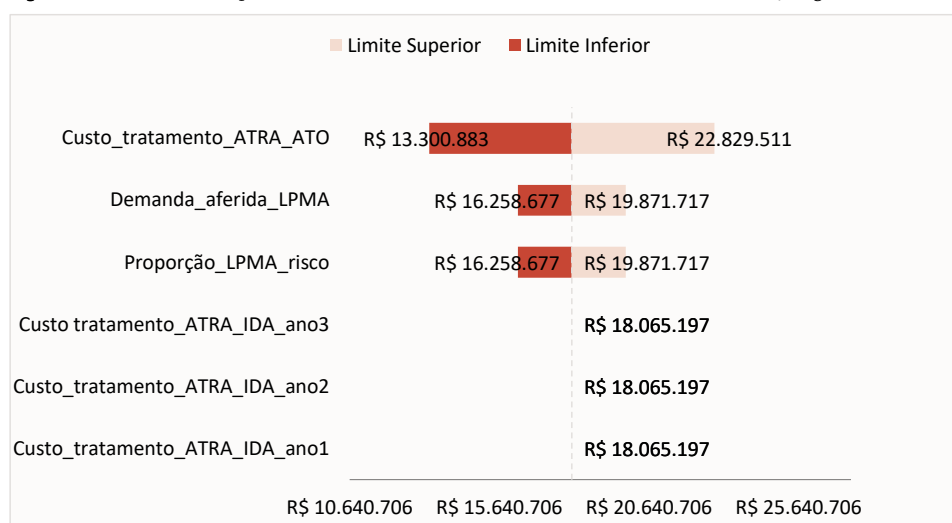
Figura 34 Impacto orçamentário para o cenário alternativo, se considerados EAs na fase de manutenção



A DSA para o cenário alternativo 1 que considera EAs na fase de manutenção mostra que o custo de ATRA+quimioterapia deixa de apresentar variação significativa no impacto orçamentário incremental, conforme mostrado na

Figura 35. O custo de tratamento com ATO+ATRA permanece como parâmetro de maior variação no impacto orçamentário incremental, podendo variar de R\$ 13,300,883 a R\$ 22,829,511.

Figura 35 Resultado da DSA para cenário alternativo 1, se considerados EAs na fase de manutenção (gráfico de tornado)



12.3 Considerações finais

A análise de impacto orçamentário avaliou as implicações financeiras de incorporar o tratamento ATO+ATRA no SUS para pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário. Os resultados mostraram que, em todos os cenários considerados, a adoção deste tratamento resultaria em um aumento de gastos.

Especificamente, a análise projetou os custos adicionais ao longo de um período de cinco anos, variando conforme a taxa de difusão do tratamento. No cenário alternativo apresentado, com uma taxa de difusão de 5% ao ano, o custo adicional acumulado seria de aproximadamente R\$ 21,7 milhões.

Além disso, a DSA revelou que esses custos podem variar bastante dependendo de certos parâmetros. Os fatores que mais influenciaram os custos foram o preço do tratamento com ATO+ATRA e o número de pacientes que seriam elegíveis para receber esse tratamento. Em outras palavras, os custos totais dependem principalmente de quanto custa o tratamento e de quantas pessoas precisariam dele.

Essa análise é importante para os tomadores de decisão no SUS, pois fornece uma visão clara do possível impacto financeiro na incorporação do novo tratamento para o sistema de saúde público, ajudando a planejar e ajustar orçamentos de forma mais precisa.

Referências bibliográficas

1. Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2002 Oct;16(10):1959–73.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
3. Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E, Grimwade D. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Rev*. 2003 Jun;17(2):71–97.
4. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand*. 1957 Nov 29;159(3):189–94.
5. Bernard J, Mathe G, Boulay J, Ceoard B, Chome J. [Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1959 Jun 6;89:604–8.
6. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J*. 2015 Apr;5(4):e304.
7. Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: What is the new standard of care? *Blood Rev*. 2014 Sep 1;28(5):205–12.
8. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1474–81.
9. Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):10–5.
10. De Figueiredo-Pontes LL, Catto LFB, Chauffaille MDLLF, Pagnano KBB, Madeira MIA, Nunes EC, et al. Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia: Brazilian consensus guidelines 2024 on behalf of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 May;S2531137924002530.
11. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1247–53.
12. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996 Jan 1;87(1):308–13.
13. Mendes WL, Coser VM, Ramos G, Pereira W, Lopes LF, de Oliveira MSP. The apparent excess of acute promyelocytic leukemia in infant acute leukemias in Brazil. *Haematologica*. 2004 Nov;89(11):ELT16.

14. Otero JC, Santillana S, Fereyros G. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):377.
15. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control CCC*. 2008 May;19(4):379-90.
16. INCA. (2023). Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>.
17. Onsten T, Girardi FM, Coelho GM, Lima Frey MC, Paskulin G. Cytogenetic and morphological findings in 166 patients with de novo acute myeloid leukemia in southern Brazil. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006 Oct;170(2):167-70.
18. Jácomo RH, Melo R, Souto F, Mattos É, Oliveira C, Fagundes E, et al. Clinical Features and Outcome of 148 Patients with Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil. *Blood*. 2006 Nov 16;108(11):3326.
19. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. *Hematology*. 2006 Jan 1;2006(1):162-8.
20. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>
21. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000 Apr;14(4):722-6.
22. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda do Adulto. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Setembro de 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/leucemia-mielóide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas.pdf>.
23. Sainty D, Liso V, Cantù-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1287-96.
24. Silva GC da, Pilger DA, Castro SM de, Wagner SC. Diagnóstico laboratorial das leucemias mielóides agudas. *J Bras Patol E Med Lab*. 2006 Apr;42:77-84.
25. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009 Feb 26;113(9):1875-91.
26. Kárai B, Habók M, Reményi G, Rejtő L, Ujfalusi A, Kappelmayer J, et al. A novel flow cytometric method for enhancing acute promyelocytic leukemia screening by multidimensional dot-plots. *Ann Hematol*. 2019 Jun;98(6):1413-20.

27. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia in Long-Term Remission After the AIDA Protocol. *Congest Heart Fail*. 2012 Jul;18(4):217–21.
28. Eghtedar A, Rodriguez I, Kantarjian H, O'Brien S, Daver N, Garcia-Manero G, et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all- *trans* retinoic acid plus chemotherapy or with all- *trans* retinoic acid plus arsenic trioxide. *Leuk Lymphoma*. 2015 May 4;56(5):1342–5.
29. Efficace F, Breccia M, Avvisati G, Cottone F, Intermesoli T, Borlenghi E, et al. Health-related quality of life, symptom burden, and comorbidity in long-term survivors of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1598–607.
30. Sommer K, Vignetti M, Cottone F, Breccia M, Annibali O, Luppi M, et al. Acute promyelocytic leukaemia long-term survivors: higher fatigue and greater overall symptom burden. *BMJ Support Palliat Care*. 2022 Jun;12(2):182–6.
31. Pisciotta AV, Schulz EJ. Fibrinolytic purpura in acute leukemia. *Am J Med*. 1955 Nov;19(5):824–8.
32. Cooperberg AA, Neiman GM. Fibrinogenopenia and fibrinolysis in acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med*. 1955 Mar;42(3):706–11.
33. Van Slyck EJ, Raman SB, Janakiraman N. Primary fibrinolysis in acute monocytic leukemia. *Henry Ford Hosp Med J*. 1989;37(1):33–6.
34. Ghitis J. Acute promyelocytic leukemia? *Blood*. 1963 Feb;21:237–40.
35. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med*. 1984 May;76(5):827–41.
36. Cunningham I, Gee TS, Reich LM, Kempin SJ, Naval AN, Clarkson BD. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*. 1989 Apr;73(5):1116–22.
37. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*. 1990 Jun 1;75(11):2112–7.
38. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol*. 2001 Jan;38(1):13–25.
39. Head DR, Kopecky KJ, Willman C, Appelbaum FR. Treatment outcome with chemotherapy in acute promyelocytic leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Leukemia*. 1994;8 Suppl 2:S38–41.

- 
40. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 May;77(5):2936–40.
 41. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*. 1981 Jun;57(6):1000–4.
 42. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4298–302.
 43. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Kawai Y, Tsuzuki M, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood*. 2007 Jul 1;110(1):59–66.
 44. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, Haferlach T, Schultheis B, Schnittger S, et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2248–58.
 45. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1690–6.
 46. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010 Jun 24;115(25):5137–46.
 47. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3171–9.
 48. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, Diverio D, Vignetti M, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4716–25.
 49. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1570–80; quiz 1752.
 50. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, Jovanovic JV, Craig J, McMullin MF, et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):843–51.

51. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2021 Jun 30;11(6):123.
52. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgård L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011 Jul;25(7):1128–34.
53. Jacomo RH, Melo RAM, Souto FR, De Mattos ER, De Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica*. 2007 Oct 1;92(10):1431–2.
54. Silva WF da, Rosa LI da, Marquez GL, Bassolli L, Tucunduva L, Silveira DRA, et al. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil – Early Deaths Are Still a Problem. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Feb 1;19(2):e116–22.
55. Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Harada H. High early death rate in elderly patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid combined chemotherapy. *Int J Hematol*. 2013 Aug 1;98(2):264–6.
56. Montesinos P, González JD, González J, Rayón C, de Lisa E, Amigo ML, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3872–9.
57. Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Chen Z, De Thé H. Curing APL through PML/RARA degradation by As2O3. *Trends Mol Med*. 2012 Jan;18(1):36–42.
58. De Thé H, Pandolfi PP, Chen Z. Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. *Cancer Cell*. 2017 Nov;32(5):552–60.
59. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111–21.
60. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605–12.
61. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M, et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):914–8.
62. Autore F, Chiusolo P, Sorà F, Giammarco S, Laurenti L, Innocenti I, et al. Reduction of hospitalization and transfusion support in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid compared to chemotherapy plus all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr 16;60(5):1328–30.

63. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® NCCN Guidelines Version 4.2023 Acute Promyelocytic Leukemia.
64. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Jun;31(6):697–712.
65. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630–43.
66. Seftel MD, Barnett MJ, Couban S, Leber B, Storrington J, Assaily W, et al. A Canadian Consensus on the Management of Newly Diagnosed and Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *Curr Oncol*. 2014 Oct 1;21(5):234–50.
67. Li G, Wu J, Li R, Pan Y, Ma W, Xu J, et al. Improvement of Early Death in Acute Promyelocytic Leukemia: A Population-Based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Feb;23(2):e78–84.
68. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte M del R, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1935–43.
69. Koury LC de A, Kim HT, Undurraga MS, Navarro-Cabrera JR, Salinas V, Muxi P, et al. Clinical networking results in continuous improvement of the outcome of patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2024 May 28;blood.2024023890.
70. Chien N, Varghese C, Green TN, Chan G, Theakston E, Eaddy N, et al. Treatment outcomes of patients with acute promyelocytic leukaemia between 2000 and 2017, a retrospective, single centre experience. *Leuk Res*. 2020 Jun;93:106358.
71. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:14898.
72. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3406–12.
73. Efficace F, Platzbecker U, Breccia M, Cottone F, Carluccio P, Salutari P, et al. Long-term quality of life of patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide vs chemotherapy. *Blood Adv*. 2021 Nov 9;5(21):4370–9.
74. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of

- Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642–9.
75. Diverio D, Rossi V, Avvisati G, De Santis S, Pistilli A, Pane F, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARalpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter “AIDA” trial. *GIMEMA-AIEOP Multicenter “AIDA” Trial. Blood*. 1998 Aug 1;92(3):784–9.
 76. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
 77. Pagnano KBB, Rego EM, Rohr S, de Lourdes Chauffaille M, Jacomo RH, Bittencourt R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2013. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2014;36(1):71–89.
 78. Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde; 2014.
 79. Microsoft Corporation. Microsoft Excel (Microsoft 365 for Enterprise). 2024.
 80. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Schuh AC. Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada. *Hematol Oncol*. 2015;33:229–38.
 81. Tallman M, Lo-Coco F, Barnes G, Kruse M, Wildner R, Martin M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients with Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Dec;15(12):771–7.
 82. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, Pigneux A, Gardin C. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia*. 2000;14(6):1006–13.
 83. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 1st ed. Gray A, Briggs A, editors. Oxford University Press; 2006.
 84. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood*. 2010 Nov;117(7):2113–20.
 85. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 86. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. BPS - Banco de Preços em Saúde. [Internet]. Available from: <https://bps.datasus.gov.br/>

87. CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO [Internet]. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; 2023 Apr. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
88. Harzheim E, Agostinho MR, Katz N. Protocolos de encaminhamento para hematologia adulto [Internet]. Telessaúde RS - UFRGS; 2016. Available from: <https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201712/13112303-protocolo-ses-hematologia.pdf>
89. Albuquerque SRL. Manual de transfusão sanguínea [Internet]. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas; 2023. Available from: <https://www.hemoam.am.gov.br/pdf/Manual%20de%20Transfusao%20Sanguinea%20-%20HEMOAM.pdf>
90. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da púrpura trombocitopênica idiopática [Internet]. Ministério da Saúde; 2020. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_prpura-trombocitopnica-idiopatica_isbn_19-08-2020.pdf
91. Pasqualotto AC. Neutropenia Febril. Rev Bras Oncol Clínica. 2004;1(3):9–21.
92. Nunes V, Gameleira S, Paraná R. Secad Artmed. 2023. Hepatotoxicidade medicamentosa: abordagem prática para o clínico. Available from: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/hepatotoxicidade-medicamentosa-abordagem-pratica-para-o-clinico>
93. Larry M. Bush. Febre em adultos [Internet]. Manual MSD; 2023. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/biologia-das-doen%C3%A7as-infecciosas/febre-em-adultos>
94. Menezes FG de, Silva Junior M. Febre de Origem Indeterminada [Internet]. Hospital Israelita Albert Einstein; 2021. Available from: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Febre-de-Origem-Indeterminada.pdf>
95. Gale RP. Manual MSD. 2022. Tratamento dos efeitos adversos da terapia para câncer. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/princ%C3%ADpios-da-terapia-para-c%C3%A2ncer/tratamento-dos-efeitos-adversos-da-terapia-para-c%C3%A2ncer>
96. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Ministério da Saúde; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf

- 
97. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PIB cresce 4,8% em 2021 e fecha o ano em R\$ 9 trilhões [Internet]. 2023. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38284-release-contas-nacionais#:~:text=Destaques,e%20a%20Agropecu%C3%A1ria%20ficou%20est%C3%A1vel>.
98. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde; 2012.
99. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>

Apêndice

Tabela S1. Lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo com suas respectivas justificativas

Autores	Ano	Título	Revista	Objetivo	Desfechos	Justificativa da exclusão
Estudos primários						
Raffoux E; Rousselot P; Poupon J; e colaboradores,	2003	Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia,	Journal of clinical oncology	Avaliar o tempo necessário para alcançar remissão completa (CR) no grupo ATO/ATRA em comparação com o grupo ATO,	Remissão completa Segurança Resposta molecular	Pacientes com recidiva
Shen ZX; Shi ZZ; Fang J; e colaboradores,	2004	All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Comparar os efeitos da combinação de ATRA e ATO versus monoterapia de ATRA ou ATO na indução de remissão e terapia de manutenção	Remissão completa	Não comparou com ATRA + quimioterapia
Powell BL; Moser B; Stock W; e colaboradores,	2010	Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710,	Blood	Avaliar se a adição precoce do ATO como terapia pós-remissão melhoraria a sobrevida livre de eventos (SLE) de pacientes com LPA na primeira remissão completa (CR)	Sobrevida livre de eventos Sobrevida Sobrevida livre de doença	Pacientes pós-remissão
Chen I; Zhu HM; Li Y; e colaboradores,	2021	Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial),	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Avaliar se a quimioterapia poderia ser substituída ou reduzida pelo ATO em pacientes com LPA em diferentes níveis de risco	Sobrevida livre de doença Incidência cumulativa de recaída Toxicidade hematológica	Pacientes pós remissão
Revisões sistemáticas						

Xu SN; Chen JP; Liu JP; e colaboradores,	2009	Efficacy of arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Journal of Chinese integrative medicine	Avaliar a eficácia e segurança de ATO no tratamento de LPA	Remissão completa Sobrevida global Sobrevida livre de doença Tempo para remissão completa Taxa de recaída Mortalidade Eventos adversos	Artigo em chinês
Xu SN; Chen JP; Liu JP; e colaboradores,	2009	Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Journal of Chinese integrative medicine	Avaliar a eficácia e segurança de ATO em combinação com o ATRA para a LPA	Remissão completa Sobrevida global Sobrevida livre de doença Tempo para remissão completa Taxa de recaída Mortalidade Eventos adversos	Artigo em chinês
Chen L; Wang J; Hu X; Xu X; e colaboradores,	2014	Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia	Hematology (Amsterdam, Netherlands)	Explorar a terapia combinada de ATRA e ATO na LPA	Remissão completa Reação cutânea Lesão hepática	Revisão de estudos observacionais
Ma H; Yang J;	2015	Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis,	Acta haematologica	Comparar os efeitos curativos da terapia combinada ATRA e ATO com a monoterapia de ATRA em pacientes recém-diagnosticados com LPA	Remissão completa Mortalidade precoce Taxa de reicidiva Disfunção hepática	Não comparou com ATRA+quimioterapia
Ma Y; Liu L; Jin J; e colaboradores,	2016	All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis,	PLoS One,	Comparar a eficácia de ATRA mais ATO com ATRA mais quimioterapia em pacientes adultos recém-diagnosticados com LPA	Sobrevida livre de evento Sobrevida global Remissão completa Mortalidade precoce	Revisão de estudos observacionais

Wu F; Wu D; Ren Y; e colaboradores,	2016	Bayesian network meta-analysis comparing five contemporary treatment strategies for newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia,	Oncotarget	Comparar a eficácia de cinco regimes - ATO + ATRA, fórmula de realgar-indigo naturalis (RIF) que contém tetrasulfeto de arsênio + ATRA, ATRA + quimioterapia à base de antraciclina (CT), ATO sozinho e ATRA sozinho	Mortalidade precoce Remissão completa Sobrevida global Sobrevida livre de evento	Avaliou ATO via oral
Sasijareonrat N; Jahn N; Ungprasert P; e colaboradores,	2020	Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies	Technology in cancer research & treatment	Identificar e resumir os resultados de todos os estudos randomizados controlados disponíveis que compararam a eficácia e/ou efeitos adversos do regime ATRA mais Realgar-Indigo naturalis formula (RIF) oral versus regime ATRA mais ATO intravenoso em pacientes com LPA,	Remissão completa Mortalidade em 30 dias Sobrevida global Sobrevida livre de evento Síndrome de diferenciação Complicações cardíacas Toxicidade hepática Toxicidade renal	Não comparou com ATRA+quimioterapia
Li X; Wang C; Chen G; e colaboradores,	2017	Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis,	Hematology	Avaliar a eficácia da quimioterapia combinada para o tratamento da LPA	Sobrevida global Sobrevida livre de doença Remissão completa Taxa de recaída	Não comparou com ATRA+quimioterapia
Tallman M; Lo-Coco F; Barnes G; e colaboradores,	2015	Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients With Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States,	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia	Estimar a relação de custo-eficácia da adição de ATO ao ATRA quando utilizado no tratamento inicial da LPA	Custo-eficácia	Avaliação econômica
Chen X; Hong Y; Zheng P; e colaboradores,	2020	The economic research of arsenic trioxide for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China,	Cancer	Realizar a primeira avaliação sistemática do impacto econômico de longo prazo do ATO associado ao ATRA no tratamento de pacientes com LPA recém-diagnosticada, a partir da perspectiva do sistema de saúde chinês,	Impacto econômico	Avaliação econômica
Rodríguez-Rodríguez, S; Guerrero-Torres, L; e colaboradores,	2021	Cost-effectiveness of the regimen proposed by the International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia for the treatment of newly diagnosed patients with Acute Promyelocytic Leukemia	Hematol., Transfus, Cell Ther,	Realizar uma análise de custo-efetividade e uma análise de custo-utilidade do protocolo modificado IC-APL no México, comparando-o com os custos do tratamento de	Custo-eficácia e custo-utilidade	Avaliação econômica

				primeira linha ATRA mais ATO em outros países		
Jiang H; Liang GW; Huang XJ; e colaboradores,	2015	Reduced medical costs and hospital days when using oral arsenic plus ATRA as the first-line treatment of acute promyelocytic leukemia,	Leukemia research	Comparar a relação custo-eficácia do arsênio via oral e intravenoso	Custo-eficácia	Avaliação econômica

Tabela S2. Avaliação de risco de viés do estudo APL0406

Study details

Reference

Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

ATO + ATRA

Comparator:

Tratamento usual
(quimioterapia + ATRA)

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

SLE, RHC, SLD, SG, ICR

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g, RR = 1,52 (95% CI 0,83 to 2,77) and/or a reference (e.g, to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed,

Tabela X,

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☒ Trial protocol
- ☒ Statistical analysis plan (SAP)
- ☒ Non-commercial trial registry record (e.g, ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g, GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g, unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g, Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g, NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risco de vies oriundo do processo de aleatorização

Signalling questions	Comments	Response options
1,1 Was the allocation sequence random?	"Patients were randomly assigned to receive ATRA plus arsenic trioxide for induction and consolidation therapy or standard ATRA–idarubicin induction therapy followed by three cycles of consolidation therapy with ATRA plus chemotherapy and maintenance therapy with low-dose chemotherapy and ATRA, Patients will be centrally randomized, The random treatment allocation is stratified by institution,"	Y
1,2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		N
1,3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabela 1 do estudo fornece evidência de que os grupos foram bem balanceados entre si, e não sugere problemas no processo de randomização,	N
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low

Domain 2: Risco de vies por desvio das intervenções pretendidas (*efeito de ser alocado à intervenção*)

Signalling questions	Comments	Response options
2,1, Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y

2,2, Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Estudo foi completamente aberto (<i>open label</i>) e, portanto, tanto os pacientes quanto os investigadores estavam cientes do tratamento ofertado,	Y
2,3, If Y/PY /NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Não há razão para suspeitar que as intervenções pretendidas foram de alguma forma subvertidas por causa do contexto do estudo, ou que pacientes no grupo intervenção (ou controle) receberam um cuidado melhor ou pior pelo fato dos investigadores saberem qual era o tratamento assinalado a cada participante,	N
2,4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	-	N/A
2,5, If Y/PY /NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	-	N/A
2,6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	"All efficacy analyses were based on the intention-to-treat principle, comparing groups according to the randomly assigned treatment,"	Y
2,7 If N/PN /NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse	-	N/A

participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low

Domain 3: Risco de vies por dados faltantes

Signalling questions	Comments	Response options
3,1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Uma minoria dos participantes desejou sair do estudo ou foi perdido no acompanhamento, e essas proporções foram balanceadas entre grupos,	Y
3,2 <u>If N/PN/Ni to 3,1</u> : Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	-	N/A
3,3 <u>If N/PN to 3,2</u> : Could missingness in the outcome depend on its true value?	-	N/A
3,4 <u>If Y/PY/Ni to 3,3</u> : Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		N/A
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low

Domain 4: Risco de vies na aferição do desfecho

Signalling questions	Comments	Response options
4,1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	O método de aferição dos desfechos foi adequado,	N
4,2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Os métodos de aferição dos desfechos foram comparáveis entre os dois grupos,	PN
4,3 If <u>N/PN/NI</u> to 4,1 and 4,2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Os aferidores dos desfechos estavam cientes do grupo em que cada participante pertencia,	Y
4,4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4,3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	É improvável que tenha ocorrido viés de aferição pelo conhecimento da intervenção que cada grupo recebeu, pois se trata de um desfecho objetivo,	PN
4,5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4,4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low



Domain 5: Risco de vies na seleção do resultado relatado

Signalling questions	Comments	Response options
5,1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	O resultado foi analisado de acordo com plano de análise previamente especificado, Não houve possibilidade de mudança na definição de desfechos ou no método de análise após obtenção dos dados para análise,	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from,,,		
5,2 ,,, multiple eligible outcome measurements (e,g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	O resultado relatado não foi selecionado com base nos resultados de outras formas de aferir o desfecho dentro do mesmo domínio, O desfecho em questão foi pré-especificado,	N
5,3 ,,, multiple eligible analyses of the data?	A análise seguiu um plano previamente registrado,	N
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low



Risco de viés global

Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2,	Low
------------------------	---	-----