

# Dossiê de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda e inelegíveis à quimioterapia intensiva

19 de agosto de 2025

# Dossiê de Avaliação de Tecnologias em Saúde

***Venetoclax*** em combinação com azacitidina ***no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com leucemia mieloide aguda e inelegíveis à quimioterapia intensiva***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de venetoclax submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS)

**TÍTULO:** Venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda e inelegíveis à quimioterapia intensiva.

**AUTORES:** Ariane Lopes<sup>1</sup>, Leticia Dias<sup>1</sup>, Gabriel Marasco<sup>1</sup>, Laura Murta<sup>1</sup>

**REVISORES:** Lorena Lobo de Figueiredo Pontes<sup>2</sup>, Evandro Maranhão Fagundes<sup>2</sup>, Nelson Hamerschlak<sup>2</sup>, Pedro Lima<sup>3</sup>, Natalia Santoni<sup>3</sup>, Andreas Duva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ORIGIN Health

<sup>2</sup>Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

<sup>3</sup>AbbVie Farmacêutica Ltda

## Resumo-Executivo

**Tecnologia:** Venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza)

**Indicação proposta:** Tratamento de pacientes adultos inelegíveis à quimioterapia intensiva com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada

**Demandante:** Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

**Introdução:** A leucemia mielóide aguda (LMA) é um câncer hematológico que se caracteriza pela expansão clonal de células mielóides precursoras e imaturas (blastos) na medula óssea, comprometendo a produção normal de células sanguíneas. A LMA é uma doença rara e, dentre os principais tipos de leucemia, é o mais agressivo: pacientes apresentam curta sobrevida global e alto impacto na qualidade de vida. No Sistema Único de Saúde (SUS), as opções de tratamento seguem as antigas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) que incluem quimioterapia intensiva e, para os que não são elegíveis por questões de idade, presença de comorbidades, condições gerais do paciente (*status performance*) ou outro fator avaliado pelo médico, citarabina em baixa dose (*low-dose cytarabine*, LDAC) para controle da doença. No entanto, evidências clínicas mostram que somente 13% dos pacientes tratados com LDAC apresentam remissão completa (RC) e a mediana de sobrevida global (SG) é de apenas 4,1 meses, o que indica que este tratamento atualmente disponível é insuficiente, caracterizando uma alta necessidade médica não atendida. O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS) divulgou a lista de diretrizes clínicas que foram priorizadas para atualização em 2025, colocando LMA como a doença prioritária em oncologia. Nesse contexto, é essencial que o SUS ofereça alternativas mais eficazes para essa população de pacientes. Venetoclax é um inibidor do BCL-2, proteína inibidora da apoptose das células blásticas da LMA, que em combinação com azacitidina, agente hipometilante do DNA, provou ser efetivo e seguro em pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva em estudos randomizados e de vida real. Venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza) foi avaliado pela CONITEC em 2020, porém o processo foi encerrado sem uma recomendação final pelo fato das evidências à época serem incipientes. Agora, esta nova submissão é suportada pelo amadurecimento das evidências científicas (estudo VIALE-A) e de seu uso na prática clínica, além de apresentação de proposta comercial pelo fabricante de venetoclax.

**Pergunta:** O uso de venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza) no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva é eficaz e seguro quando comparado à LDAC?

**Evidências científicas:** Foram realizadas buscas em bases eletrônicas e literatura cinzenta, o que resultou na inclusão de duas publicações referentes a revisões sistemáticas (RSs) com análises de comparação indireta. Li e colaboradores conduziram uma meta-análise em rede em que foram avaliados desfechos de eficácia comparando Ven+Aza vs LDAC e os resultados mostraram que Ven+Aza apresentou superioridade nos dois desfechos clínicos avaliados. Ven+Aza aumentou em 5,74 vezes a chance de alcançar remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea (RCi) (RC + RCi: OR=5,74 [IC 95% 3,01-11,35]) e reduziu o risco de morte em 43% (HR=0,57 [IC 95% 0,41 a 0,81]) em comparação à LDAC. A outra evidência foi uma RS com meta-análise e análise de escores de propensão (AEP), apresentada à *Canada's Drug Agency* (CDA) durante o processo de avaliação de Ven+Aza no Canadá, que demonstrou resultados semelhantes. Na AEP, observou-se que Ven+Aza apresentou superioridade em SG (HR = 0,50; IC 95%, 0,35-0,73), em taxa de RC+RCi (OR = 10,17; IC 95%, 4,55 to 22,73) e em sobrevida livre de evento (SLE) (HR = 0,40; IC 95%, 0,28-0,58) em relação à LDAC. Estas comparações indiretas são as melhores evidências disponíveis e foram desenvolvidas tendo como base os estudos VIALE-A e VIALE-C, que são evidências de alta qualidade metodológica que confirmaram os benefícios de venetoclax nestes pacientes. Resultados da análise de segurança do VIALE-A demonstraram que o tratamento com Ven+Aza foi seguro e bem tolerado.

**Avaliação econômica:** Foi conduzida uma análise de custo-utilidade comparando Ven+Aza com LDAC, tendo como base um modelo de sobrevida particionada. Foram considerados somente custos médicos diretos. Os dados de eficácia foram obtidos da análise de escores de propensão apresentada na RS. Os resultados demonstraram que Ven+Aza proporcionou um ganho de 2,13 anos de vida (AV) e 1,95 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), o que é relevante considerando a natureza agressiva da doença e a SG de pouco mais de 4 meses esperada com o LDAC. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 117.099 por AVAQ incremental, abaixo do limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde para doenças graves e/ou raras.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário considerou o cenário atual somente com LDAC e um cenário proposto com a incorporação de Ven+Aza num horizonte de cinco anos. Os custos e a efetividade dos tratamentos foram obtidos da análise de custo-utilidade. O número de pacientes elegíveis foi estimado com base em demanda aferida, obtida do DataSUS, e dados epidemiológicos. Estimou-se que, no primeiro ano, haveriam 357 pacientes novos elegíveis ao tratamento, chegando a 362 pacientes no quinto ano. Assumiu-se que haveria um crescimento progressivo da taxa de difusão de Ven+Aza ao longo dos anos. O impacto

orçamentário incremental foi estimado em R\$ 97,4 milhões no acumulado de cinco anos, em linha ou até mesmo inferior a outros medicamentos oncológicos incorporados recentemente.

**Avaliação de agências internacionais de ATS:** Ven+Aza foi avaliado pelas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Reino Unido, Canadá e Austrália para a mesma população-alvo desta submissão, e foi incorporado nos três países. Destaca-se que Ven+Aza também foi incorporado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para esta mesma indicação.

**Recomendação:** Considerando que (i) existem necessidades médicas não atendidas importantes, visto que as alternativas terapêuticas disponíveis são insuficientes e a LMA é um câncer agressivo; (ii) o conjunto de evidências demonstra que Ven+Aza apresenta ganhos significativos em SG, SLE e taxa de RC+RCi em relação à LDAC; (iii) a RCEI se encontra abaixo do limiar de custo-efetividade; e (iv) o impacto orçamentário é inferior ao de outros medicamentos incorporados, recomenda-se que Ven+Aza seja incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva.

## Sumário

Resumo-Executivo.....	4
Sumário .....	7
Lista de siglas e abreviações.....	11
Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras.....	14
1. Contexto.....	15
1.1 Objetivo.....	15
1.2 Identificação da proposta .....	15
2. Descrição sobre a doença .....	15
2.1 Características gerais sobre a leucemia mielóide aguda (LMA) .....	15
2.2 Epidemiologia .....	16
2.3 Diagnóstico .....	17
2.4 Abordagem terapêutica.....	18
2.4.1 Objetivo e escolha do tratamento.....	18
2.4.2 Critérios de elegibilidade à quimioterapia intensiva.....	19
2.4.3 Recomendações de entidades médicas .....	20
2.4.4 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Ministério da Saúde.....	21
2.5 Carga da doença .....	23
2.5.1 Impacto na sobrevivência .....	23
2.5.2 Impacto na qualidade de vida .....	24
2.5.3 Impacto econômico .....	25
2.6 Necessidades médicas não atendidas .....	26
3. Descrição da tecnologia proposta.....	28
3.1 Informações gerais.....	28
3.2 Ficha Técnica.....	29
3.3 Mecanismo de ação .....	31

3.4	Recomendação de agências nacionais e internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) .....	32
3.5	Preço proposto para incorporação .....	32
4.	Descrição da(s) tecnologia(s) alternativa(s) .....	33
5.	Evidências científicas.....	34
5.1	Questão do Estudo.....	34
5.1.1	Intervenção.....	34
5.1.2	População .....	34
5.1.3	Comparador.....	35
5.2	Estratégia de busca .....	35
5.2.1	Fontes de dados .....	35
5.2.2	Vocabulário controlado .....	35
5.3	Crítérios de seleção e exclusão dos artigos .....	35
5.4	Seleção e extração .....	36
5.4.1	Avaliação do risco de viés.....	36
5.4.2	Qualidade da evidência .....	37
5.5	Resultados da busca realizada .....	37
5.5.1	Descrição dos estudos selecionados .....	38
5.5.2	Análise do risco de viés.....	46
5.5.3	Análise da qualidade da evidência .....	46
5.5.4	Evidências complementares.....	47
5.6	Discussão sobre as evidências .....	52
6.	Avaliação econômica.....	54
6.1	Objetivo.....	54
6.2	População-alvo.....	54
6.3	Intervenção e comparador .....	54
6.4	Perspectica da análise.....	54
6.5	Estrutura do modelo.....	54

6.6	Parâmetros e premissas gerais .....	56
6.6.1	Horizonte temporal .....	56
6.6.2	Taxa de desconto.....	56
6.7	Parâmetros clínicos.....	56
6.7.1	Características do paciente .....	56
6.7.2	Taxa de remissão composta (RC+RCi) .....	56
6.7.3	Sobrevida livre de evento.....	57
6.7.4	Duração do tratamento.....	59
6.7.5	Sobrevida global .....	61
6.7.6	Taxa de eventos adversos .....	63
6.7.7	Utilidades.....	64
6.8	Parâmetros econômicos .....	65
6.8.1	Custo com medicamentos.....	65
6.8.2	Custo com acompanhamento e monitoramento.....	69
6.8.3	Custo com manejo de eventos adversos.....	69
6.8.4	Custo de fim de vida.....	70
6.9	Análise de sensibilidade.....	70
6.10	Resultados.....	71
6.10.1	Caso base.....	71
6.10.2	ASD .....	72
6.10.3	ASP .....	72
6.11	Discussão.....	73
7.	Análise de Impacto orçamentário .....	74
7.1	Objetivo.....	74
7.2	População-alvo.....	74
7.3	Intervenção e comparador .....	75
7.4	Perspectiva da análise.....	76
7.5	Cenários e taxas de difusão .....	76

7.6	Parâmetros e premissas gerais .....	77
7.6.1	Horizonte temporal .....	77
7.6.2	Taxa de desconto.....	77
7.7	Parâmetros clínicos.....	77
7.8	Parâmetros econômicos .....	77
7.9	Análise de sensibilidade.....	78
7.10	Resultados.....	78
7.10.1	Caso base.....	78
7.10.2	ASD .....	79
7.10.3	Análise de cenários .....	79
7.11	Discussão.....	80
8.	Considerações finais.....	81
9.	Referências bibliográficas.....	82
	ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	90
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	94
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	98
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE .....	99
	ANEXO 5. CÓPIA DA BULA APROVADA PELA ANVISA.....	100

## Lista de siglas e abreviações

<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ATS</b>	Avaliação de tecnologias em Saúde
<b>BCL-2</b>	Linfoma de células B2
<b>CDA</b>	<i>Canada's Drug Agency (CDA)</i> , anteriormente <i>CADTH</i>
<b>CYP3A</b>	<i>Citocromo P450 3A4</i>
<b>DDT</b>	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
<b>DRM</b>	Doença residual mínima
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EUA</b>	Estados Unidos
<b>ECR</b>	Ensaio Clínico Randomizado
<b>GRADE</b>	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>LDAC</b>	<i>Low-dose cytarabine</i> (em português, citarabina em baixa dose)
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LMA</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RC</b>	Remissão completa
<b>RCi</b>	Remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLE</b>	Sobrevida livre de evento
<b>SLT</b>	Síndrome da Lise Tumoral
<b>SUCRA</b>	Área sob a curva de ranqueamento cumulativo
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCTH</b>	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiética
<b>URS</b>	Utilização de recursos de saúde
<b>Ven+Aza</b>	Venetoclax + azacitidina

## Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios de Ferrara e colaboradores para definição de inelegibilidade à quimioterapia intensiva em pacientes com LMA .....	19
Tabela 2. Recomendações da ESMO para o tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva .....	20
Tabela 3. Recomendações da NCCN para o tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva .....	21
Tabela 4. Modalidades terapêuticas da LMA do adulto. ....	22
Tabela 5. Escalonamento de dose de venetoclax .....	28
Tabela 6. Modificações de dose de venetoclax em uso de inibidores da CYP3A.....	29
Tabela 7. Ficha técnica de Venetoclax .....	29
Tabela 8. Recomendações por agências de ATS. ....	32
Tabela 9. Preço proposto para incorporação de venetoclax ao SUS .....	33
Tabela 10. Questão estruturada no formato PICOS.....	34
Tabela 11. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo. ....	37
Tabela 12. Resumo da evidência incluída. ....	38
Tabela 13. Resultado de efeito relativo para os desfechos de taxa de RC+RCi e SG obtidos por Li e colaboradores.....	40
Tabela 14. Classificação resumida da qualidade da evidência pelo GRADE .....	47
Tabela 15. Taxas de eventos adversos observados no acompanhamento de 43,2 meses.....	50
Tabela 16. Taxas de RC+RCi de Ven+Aza e LDAC adotadas na avaliação econômica .....	57
Tabela 17. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para Ven+Aza .....	57
Tabela 18. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para LDAC.....	57
Tabela 19. Medianas de duração de tratamento e de SLE para Ven+Aza e LDAC.....	59
Tabela 20. Parâmetros das funções paramétricas de SG para Ven+Aza.....	61
Tabela 21. Parâmetros das funções paramétricas de SG para LDAC .....	62
Tabela 22. Probabilidades de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo...	63
Tabela 23. Valores de utilidade utilizados no modelo .....	64

Tabela 24. Preços de venetoclax e azacitidina adotados no modelo.....	65
Tabela 25. Cronograma de doses de venetoclax (quando usado em combinação com azacitidina) .....	65
Tabela 26. Exemplos de estudos que reportam o uso de antifúngicos profiláticos em pacientes com LMA .....	66
Tabela 27. Doses de venetoclax com IRD e modificação devido ao uso de antifúngicos .....	67
Tabela 28. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 1 .....	68
Tabela 29. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 2 em diante.....	68
Tabela 30. Custo de tratamento com LDAC por ciclo .....	68
Tabela 31. Custos de acompanhamento e monitoramento .....	69
Tabela 32. Probabilidades de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo ...	69
Tabela 33. Resultados do caso base da análise de custo-utilidade.....	71
Tabela 34. Número estimado de novos pacientes anuais iniciando tratamento .....	75
Tabela 35. Taxa de difusão das terapias no cenário atual .....	76
Tabela 36. Taxa de difusão das terapias no cenário proposto.....	76
Tabela 37. Custo de tratamento anual com Ven + Aza e LDAC.....	77
Tabela 38. Número de pacientes iniciando tratamento a cada ano .....	78
Tabela 39. Resultados de impacto orçamentário no caso base.....	78
Tabela 40. Resultados da análise de cenários da análise de impacto orçamentário.....	79
Tabela 41. Termos utilizados nas estratégias de busca .....	90
Tabela 42. Estratégias de busca. ....	92
Tabela 43. Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas pela AMSTAR-2.....	94
Tabela 44. Motivos para exclusão de publicações da revisão sistemática .....	98
Tabela 45. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE .....	99

## Lista de figuras

Figura 1. Exames para o diagnóstico clínico da LMA. ....	17
Figura 2. Aspectos com maior escore de impacto-prevalência .....	25
Figura 3. Mecanismo de ação do venetoclax. ....	31
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança .....	38
Figura 5. Rede de intervenções e estudos clínicos adotada na meta-análise conduzida por Li e colaboradores.....	40
Figura 6. Análise SUCRA para RC e RCi.....	41
Figura 7. Análise SUCRA para SG.....	41
Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de SG na análise de escores de propensão com 2 grupos....	44
Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de SLE na análise de escores de propensão com 2 grupos...	44
Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de SG na análise de escores de propensão com 3 grupos..	45
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de SLE na análise de escores de propensão com 3 grupos.	45
Figura 12. Estrutura do modelo de custo-utilidade .....	55
Figura 13. Curvas parametrizadas de SLE de LDAC .....	58
Figura 14. Curvas parametrizadas de SLE de Ven+Aza.....	58
Figura 15. Curva de duração de tratamento com Ven+Aza .....	60
Figura 16. Curva de duração de tratamento com Ven+Aza .....	61
Figura 17. Curvas parametrizadas de SG de LDAC .....	62
Figura 18. Curvas parametrizadas de SG de Ven+Aza.....	63
Figura 19. Diagrama Tornado com resultados da ASD no modelo de custo-utilidade .....	72
Figura 20. Plano de custo-efetividade incremental .....	73
Figura 21. Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário.....	79

# 1. Contexto

## 1.1 Objetivo

**Venetoclax** está sendo proposto para a seguinte indicação:

**Leucemia mieloide aguda (LMA):**

Em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva.

Este dossiê de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) tem como objetivo apresentar os resultados clínicos, avaliação econômica e impacto orçamentário de venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva.

Venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza) foi avaliado pela CONITEC em 2020, porém o processo foi encerrado sem uma recomendação final pelo fato das evidências à época serem incipientes. Agora, esta nova submissão é suportada pelo amadurecimento das evidências científicas (estudo VIALE-A) e de seu uso na prática clínica, além de apresentação de proposta comercial pelo fabricante de venetoclax

## 1.2 Identificação da proposta

- Incorporação
- Nova apresentação de medicamento já disponível

# 2. Descrição sobre a doença

## 2.1 Características gerais sobre a leucemia mielóide aguda (LMA)

A leucemia é uma neoplasia maligna da medula óssea, órgão responsável pela formação das células sanguíneas. As leucemias agudas resultam de uma transformação maligna das células-tronco hematopoéticas primitivas, seguida de uma proliferação e consequente acúmulo dessas células transformadas. A doença é iniciada em decorrência de uma série de mutações

adquiridas nas células-tronco e nas células progenitoras, que se tornam capazes de realizar auto-renovação e propagação do clone neoplásico (1).

Na LMA, ocorre, caracteristicamente, uma parada maturativa celular na fase de blastos<sup>1</sup> ou promielócitos<sup>2</sup>. Com isso, há expansão de clones de blastos tanto na medula óssea quanto no sangue periférico, o que leva à redução da formação das células saudáveis no sangue periférico, como hemácias, leucócitos e plaquetas. Clinicamente, além da insuficiência da medula óssea, pode ocorrer infiltração de outros órgãos. (2–6). As manifestações clínicas mais frequentes relacionam-se com as citopenias (baixa contagem das células sanguíneas normais). Os pacientes frequentemente apresentam sintomas como fadiga, hemorragia, anemia, cefaleia, hematomas, dor óssea podendo também manifestar febre e infecções recorrentes, diretamente relacionadas à diminuição de eritrócitos, leucócitos e plaquetas (6–10).

A LMA tem caráter progressivo rápido e agressivo. Quando não tratada, apresenta-se como uma condição fatal. (6,11) A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado é importante e essencial para o melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. (7,9,10,12–14)

## 2.2 Epidemiologia

Dados do GLOBOCAN para leucemias em geral indicam uma incidência ajustada pela idade de 5,3 novos casos a cada 100 mil habitantes, e uma prevalência anual de 4,5 casos a cada 100 mil habitantes em 2022 no mundo. (15) No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) prevê para cada ano do triênio 2023 a 2025, 6.250 novos casos de leucemia em homens e 5.290 novos casos de leucemia em mulheres, sendo um total de 11.540 novos casos, correspondendo a uma taxa de incidência de, aproximadamente, 5,33 casos novos a cada 100 mil habitantes. (16) O GLOBOCAN reporta que, no Brasil, a prevalência em 5 anos de leucemias é de 15,8 casos para cada 100 mil habitantes (17). Com base nestes dados, nota-se que as leucemias configuram tipos de doenças raras<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Blastos são células imaturas que podem ser encontradas em extensões sanguíneas e medulares.

<sup>2</sup> Promielócitos são células precursoras de granulócitos, desenvolvendo-se a partir de mieloblastos para dar origem a mielócitos.

<sup>3</sup> De acordo com a PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (100).

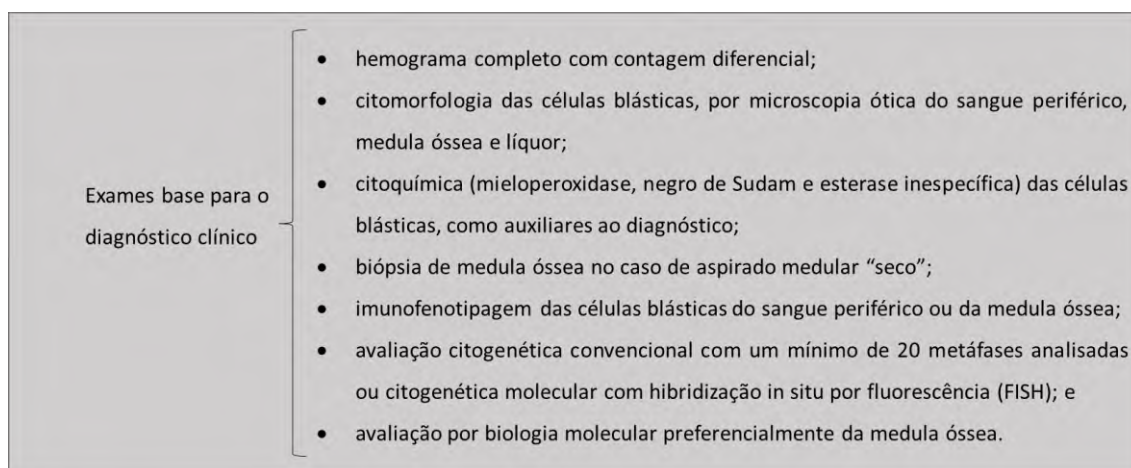
De acordo com a *American Cancer Society (ACS)*, a LMA representa cerca de um terço (1/3) de todos os casos de leucemia. Embora a alta representatividade dentre as leucemias, a LMA não é uma neoplasia comum, representando somente cerca de 1% de todos os tipos de câncer. (18) Ainda assim, a LMA tem se tornado uma doença cada vez mais frequente, visto que a incidência ajustada de LMA aumentou em 34,6% entre 1990 e 2019, com base no *Global Burden of Disease (GBD)*. (19)

Dados epidemiológicos brasileiros específicos para LMA são escassos. O único estudo relevante encontrado foi conduzido na região do Vale do Paraíba entre 2009 e 2010 e reportou uma prevalência de 1,5 casos por 100 mil habitantes e incidência de 0,7 novos casos por 100 mil habitantes. (20)

## 2.3 Diagnóstico

Segundo as DDTs de LMA publicadas em 2014, o diagnóstico da doença deve ser feito com base em exames laboratoriais e genéticos, além de biópsia (Figura 1). (2) As recomendações atuais de diagnóstico e manejo dos adultos com LMA derivam de consensos internacionais recentes (1).

**Figura 1. Exames para o diagnóstico clínico da LMA.**



Fonte: Ministério da Saúde, 2014. (2)

Para que ocorra o diagnóstico de LMA, é preciso a identificação de percentual de blastos maior ou igual a 20% no sangue periférico e/ou na medula óssea. Quando há percentual inferior a 20%, o diagnóstico pode ser conclusivo em presença de alterações genéticas definidoras de LMA. (2,21,22) Destaca-se que dentre os casos de LMA com alterações genéticas, todos (exceto

aqueles com fusão *BCR::ABL1* e mutação *CEBPA*) podem ser diagnosticados mesmo na presença de <20% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico. (23)

Ainda, para determinar a invasão leucêmica extramedular e definir a condição clínica do paciente, recomenda-se a realização de anamnese e exame físico, dosagem bioquímica sérica de alguns parâmetros<sup>4</sup>, exames de coagulação, exame de fezes, exame de urina, punção lombar (se indicado), exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos (se indicados), testes sorológicos para hepatites A, B e C e para HIV (vírus da imunodeficiência humana), radiografia simples de tórax e eletrocardiograma e ecocardiograma. (2)

## 2.4 Abordagem terapêutica

### 2.4.1 Objetivo e escolha do tratamento

De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), o objetivo do tratamento da LMA é colocar a leucemia em completa remissão, onde a contagem de medula óssea e células do sangue retornam ao normal, e mantê-la dessa forma. (24)

A maioria dos pacientes tem necessidade de tratamento imediato, pois a doença pode progredir rapidamente. Neste cenário, uma série de fatores podem afetar a escolha e desfecho do tratamento, como o subtipo da LMA, os resultados da análise citogenética, o histórico de uso de quimioterapia, condições prévias como síndrome mielodisplásica ou outro câncer do sangue, presença de infiltração no sistema nervoso central, presença de infecção no diagnóstico, a idade e a saúde geral. (25)

Dito isso, o tratamento padrão de adultos com LMA envolve o uso de drogas quimioterápicas que são administradas em ambiente de internação hospitalar. Esse tratamento é considerado muito agressivo porque induz um período temporário nas quais o paciente apresenta citopenias intensas, alto risco de infecções por neutropenia, necessidade de transfusões de hemocomponentes e, conseqüentemente, elevado risco de óbito (26). Esse tratamento intensivo pode ser seguido ou não por um transplante de células-tronco hematopoéticas (medula óssea). Embora a LMA possa surgir em qualquer faixa etária, é importante destacar que ela é uma doença mais comum em idosos, visto que quase dois terços (2/3) dos pacientes são diagnosticados com mais de 65 anos de idade (27,28). Muitos desses pacientes não apresentam condições clínicas, seja pelos agravos relativos à própria idade, seja

---

<sup>4</sup>Glicose, sódio, potássio, cálcio, creatinina, dosagens das transferases/transaminases, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas, ureia, proteína total, ácido úri-77c, colesterol total, triglicérides, creatinofosfoquinase e enzimas pancreáticas.

pela presença concomitante de outras doenças comuns à essa população. Além disso, a LMA em idosos costuma ser mais desafiadora, devido a maior ocorrência de anormalidades moleculares e citogenéticas desfavoráveis nas células leucêmicas. Em conjunto, esses aspectos tornam necessária uma análise de risco e benefício para utilizar a quimioterapia padrão nessa população (27,28).

#### **2.4.2 Critérios de elegibilidade à quimioterapia intensiva**

Pacientes mais velhos que apresentam boa condição física podem se beneficiar de quimioterapia intensiva e serem candidatos a realização de transplante. Por outro lado, nem todos pacientes conseguem tolerar a quimioterapia intensiva. Estes, por sua vez, podem se beneficiar de terapias de baixa intensidade que podem aliviar os sintomas, melhorar sua qualidade de vida e, potencialmente, aumentar sua sobrevida. (25)

Por isso, a avaliação inicial de pacientes recém-diagnosticados com LMA deve ser focada em definir se o paciente apresenta ou não condição de receber a indução e consolidação com quimioterapia intensiva. De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), doenças cardíacas, renais, pulmonares ou do fígado pré-existentes, condições mentais, pontuação de desempenho no *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) maior ou igual a 3, idade maior ou igual a 75 anos devem ser considerados como fatores para inelegibilidade à quimioterapia intensiva. (29) Em 2013, Ferrara e colaboradores publicaram um consenso com critérios para definição de inelegibilidade (30), sendo eles:

**Tabela 1. Critérios de Ferrara e colaboradores para definição de inelegibilidade à quimioterapia intensiva em pacientes com LMA**

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Idade maior ou igual a 75 anos;</li> <li>2. Insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia documentada com FE≤50%;</li> <li>3. Doença pulmonar documentada com DLCO≤65% ou VEF1≤65%, ou dispneia em repouso ou necessitando de oxigênio, ou qualquer neoplasia pleural ou neoplasia pulmonar não controlada;</li> <li>4. Em diálise e idade superior a 60 anos ou carcinoma renal não controlado;</li> <li>5. Cirrose hepática Child B ou C, ou doença hepática documentada com elevação acentuada das transaminases (&gt;3 vezes os valores normais) e idade superior a 60 anos, ou qualquer colangiocarcinoma ou carcinoma hepático não controlado ou hepatite viral aguda;</li> <li>6. Infecção ativa resistente à terapia anti-infecciosa;</li> <li>7. Doença mental atual que exija hospitalização psiquiátrica, institucionalização ou tratamento ambulatorial intensivo, ou estado cognitivo atual que produza dependência (confirmada pelo especialista) não controlada pelo cuidador;</li> <li>8. Status de desempenho ECOG≥; 3 não relacionado à leucemia</li> <li>9. Qualquer outra comorbidade que o médico considere incompatível com a quimioterapia intensiva convencional</li> </ol> |
|---|

Nota: FE, fração de ejeção; DCLO, *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (em português, capacidade pulmonar de difusão do monóxido de carbono); VEF1, volume expiratório forçado em 1s; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Fonte: adaptado de Ferrara e colaboradores (30).

Considerando a população-alvo da tecnologia objeto deste dossiê, nas próximas Seções, será dada maior ênfase aos tratamentos, carga de doença e necessidades médicas não-atendidas de pacientes **inelegíveis à quimioterapia intensiva**.

### 2.4.3 Recomendações de entidades médicas

#### European Society for Medical Oncology (ESMO)

A ESMO recomenda que, no geral, pacientes elegíveis a quimioterapia intensiva sejam submetidos a indução com o esquema “7+3” (citarabina + daunorrubicina) com ou sem outros medicamentos em combinação. Pacientes em remissão completa devem receber tratamento de consolidação com quimioterapia ou transplante de célula-tronco alogênico ou autólogo. (29)

Já no caso de pacientes inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva, **a ESMO preconiza que o tratamento seja realizado, principalmente, com um agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, ambos em combinação com venetoclax:**

**Tabela 2. Recomendações da ESMO para o tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva**

Condição do paciente	Tratamentos recomendados
Se pré-tratado com agente hipometilante para síndrome mielodisplásica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agente hipometilante + venetoclax se disponível;</li> <li>• Citarabina em baixa dose (LDAC) ou 6-mercaptopurina ou melfalano ou hidroxicarbamida.</li> </ul>
Se não pré-tratado com agente hipometilante para síndrome mielodisplásica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agente hipometilante ou LDAC, combinado com venetoclax se disponível.</li> </ul>

Fonte: adaptado de Heuser e colaboradores (29).

#### National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

A NCCN, assim como a ESMO, recomenda, para pacientes elegíveis à quimioterapia intensiva, o uso de regimes no esquema “7+3” (citarabina + daunorrubicina ou idarrubicina) com ou sem outros medicamentos, além de outros esquemas quimioterápicos. No caso de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva, trazem recomendações separadas a depender se o paciente apresenta mutação IDH1, conforme tabela abaixo. Destaca-se que **a NCCN recomenda**

o uso preferencial de venetoclax em combinação com agente hipometilante (azacitidina ou decitabina). (31)

**Tabela 3. Recomendações da NCCN para o tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva**

Perfil do paciente	Tratamentos recomendados
LMA com mutação IDH1	<p><b>Preferenciais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azacitidina + venetoclax;</li> <li>• Azacitidina + ivosidenibe**.</li> </ul> <p><b>Outros recomendados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decitabina + venetoclax;</li> <li>• Ivosidenibe**.</li> </ul> <p><b>Úteis em algumas circunstâncias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDAC + venetoclax (no caso de exposição prévia a agente hipometilante);</li> <li>• Azacitidina ou decitabina (no caso de contra-indicação a venetoclax).</li> </ul>
LMA sem mutação IDH1	<p><b>Preferenciais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azacitidina + venetoclax;</li> <li>• Decitabina + venetoclax.</li> </ul> <p><b>Outros recomendados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cladribina + LDAC + venetoclax.</li> </ul> <p><b>Úteis em algumas circunstâncias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDAC + venetoclax (no caso de exposição prévia a agente hipometilante);</li> <li>• Azacitidina ou decitabina (no caso de contra-indicação a venetoclax);</li> <li>• LDAC + glasdegibe*;</li> <li>• LDAC (no caso de exposição prévia a agente hipometilante ou contra-indicação a venetoclax);</li> <li>• Gilteritinibe*** ± azacitidina (FLT3-ITD or TKD);</li> <li>• Enasidenibe* ± azacitidina (mutação IDH2)</li> <li>• Gemtuzumabe ozogamicina**** (CD33-positivo).</li> </ul>

\*Sem aprovação da ANVISA.

\*\*Aprovado somente para pacientes com colangiocarcinoma (fonte: bula de Tibsovo®).

\*\*\*Aprovado somente para pacientes com LMA recidivada/refratária com mutação no gene FLT3 (fonte: bula de Xospata®).

\*\*\*\*Em adultos, é indicado somente em combinação com quimioterapia padrão para pacientes com LMA primária CD33-positivo não tratados previamente (fonte: bula de Mylotarg®).

Fonte: adaptado de NCCN (31).

#### 2.4.4 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Ministério da Saúde

##### Recomendações para o paciente elegível à quimioterapia intensiva

Segundo as DDTs de LMA, publicadas em 2014, o tratamento da LMA consiste em quimioterapia inicial de indução de remissão, com o objetivo de atingir RC da doença (medula óssea com menos de 5% de mieloblastos e, no sangue periférico, neutrófilos acima de 1.000/mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>) para o controle da hematopoese. Essa fase é seguida por uma terapia de pós-remissão para erradicar a doença residual mínima (DRM) composta por dois a quatro cursos de “consolidação” com ou sem tratamento prolongado de “manutenção”. Tais modalidades terapêuticas e as terapias aplicadas em cada uma delas estão descritas na Tabela 4. (2)

**Tabela 4. Modalidades terapêuticas da LMA do adulto.**

<b>Tipo de terapia</b>	<b>Características</b>
<b>Indução</b>	- Três dias de antraciclina (ou daunorrubicina ou idarrubina ou mitoxantrona) e sete dias de citarabina
<b>Consolidação</b>	- Retardar ou prevenir a recidiva, tem-se preconizado a terapia pós-remissão: ciclos repetitivos (pelo menos três) de citarabina em altas doses
<b>Manutenção</b>	- Exceto nos casos de leucemia promielocítica aguda, o tratamento de manutenção não deve ser administrado rotineiramente no adulto com LMA
<b>TCTH</b>	- Pode ser a terapia mais efetiva para os casos de prognóstico intermediário ou desfavorável, apesar de apresentar potencial de morbidade alto

Nota: TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; LMA: leucemia mieloide aguda.

Fonte: Ministério da Saúde (2).

#### Recomendações para o paciente inelegível à quimioterapia intensiva

Por outro lado, as DDTs trazem a seguinte recomendação: *“Na avaliação inicial do paciente idoso com LMA, deve-se, mesmo antes de realizar exames invasivos, ponderar, de modo criterioso, sobre os parâmetros clínicos, econômicos, sociais e psicológicos para uma determinação precisa do planejamento terapêutico.”* Neste sentido, o documento sinaliza que *“para o paciente muito idoso (75 anos ou mais), a alternativa é a utilização da citarabina subcutânea em baixas doses”*. (2)

Importante destacar que a Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT), vinculada ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), apresentou as diretrizes clínicas a terem sua atualização priorizada em 2025. Uma escala de prioridade foi sugerida com base na pontuação estabelecida. No caso de doenças oncológicas, **a diretriz clínica de LMA do adulto foi elencada como a diretriz com maior prioridade dentre todas as condições**, (32) o que sinaliza o reconhecimento do

Ministério da Saúde sobre a importância de atualizar suas recomendações sobre o tratamento de pacientes com LMA no SUS.

## 2.5 Carga da doença

### 2.5.1 Impacto na sobrevida

A LMA é um câncer agressivo no qual os pacientes apresentam mau prognóstico e baixa sobrevida. Dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* indicam que a sobrevida relativa em cinco anos para pacientes com LMA de todas as idades é de 31,9% nos EUA (dados de 2014 a 2020). (11,28) Comparativamente, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos para pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielóide crônica (LMC) e leucemia linfocítica crônica (LLC) são 72,0%, 70,0% e 88,5%, respectivamente. (28) Isso demonstra que os resultados de tratamento de pacientes com LMA estão muito aquém do desejado.

Além disso, alguns estudos avaliaram o impacto da LMA na sobrevida em pacientes no Brasil. Datoguia e colaboradores conduziram um estudo, publicado em 2018, em cinco centros de tratamento de pacientes com LMA no Brasil em colaboração com o Ministério da Saúde, incluindo 62 pacientes, e observaram que a mediana de sobrevida global (SG) dos pacientes brasileiros foi de 12,4 meses. (33) Inclusive, observou-se que pacientes que receberam transplante apresentaram SG significativamente maior em comparação com pacientes tratados somente com quimioterapia (27 meses vs 12 meses [*Hazard ratio* – HR 0,31, Intervalo de confiança – IC 95% 0,13-0,76, p=0,007]). (33)

Outro estudo de mundo real, publicado recentemente por Perruso e colaboradores, incluiu 216 pacientes do Registro Brasileiro de Leucemia Mielóide Aguda (RBMLA), sendo 122 (56,5%) provenientes do SUS. Este estudo reportou que, com uma mediana de acompanhamento de 18 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes tratados no SUS foi de 4 meses e a SG foi também foi de 4 meses (IC 95% 2,2-5,7). (34) Tais dados demonstram o prognóstico ruim dos pacientes tratados no sistema de saúde brasileiro.

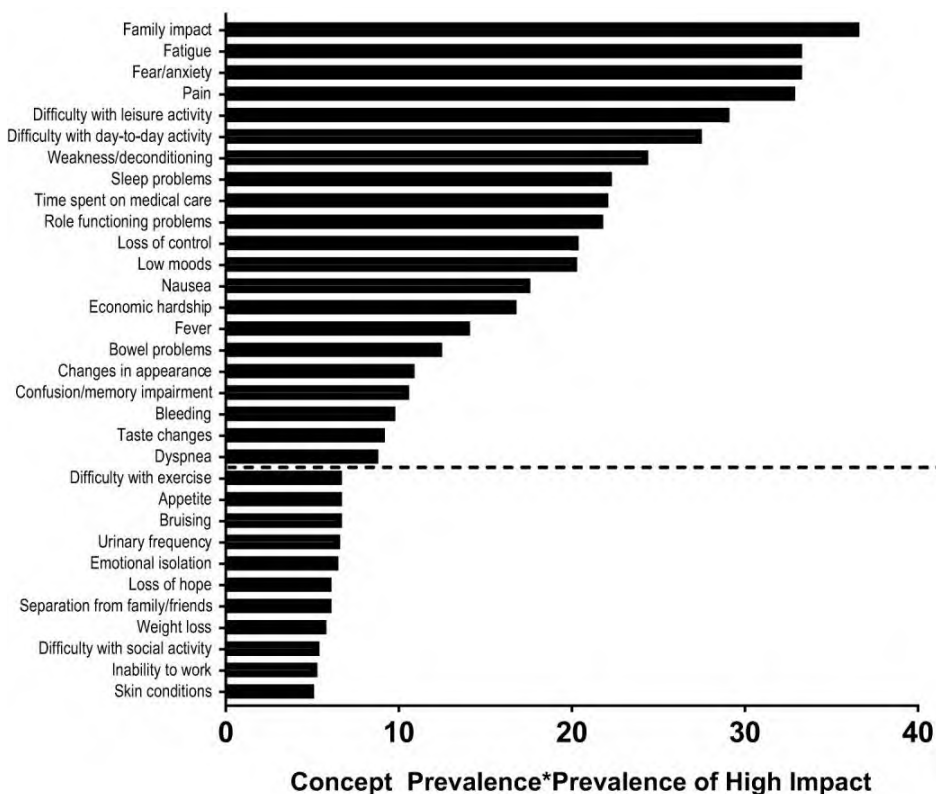
É importante considerar como os critérios de elegibilidade à quimioterapia intensiva podem impactar no prognóstico dos pacientes. Rego e colaboradores publicaram, em 2023, um estudo conduzido com 518 pacientes recém-diagnosticados com LMA em países da América Latina, sendo 205 pacientes dos sistemas privado e público do Brasil. **Os autores observaram**

**que pacientes considerados elegíveis à quimioterapia intensiva apresentaram mediana de SG de 11,9 meses, enquanto pacientes inelegíveis apresentaram mediana de 5,8 meses. (35)** Isso demonstra que, pacientes considerados inelegíveis à quimioterapia intensiva podem apresentar prognóstico consideravelmente pior que os elegíveis.

### **2.5.2 Impacto na qualidade de vida**

Além do impacto em sobrevida, a LMA afeta de forma negativa a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes acometidos. Resultados de uma revisão sistemática conduzida por Bosshard e colaboradores demonstrou que indivíduos com LMA apresentam pior QVRS que pacientes com outras neoplasias ou que a população em geral, e mostrou que a baixa QVRS é um preditor de desfechos clínicos piores, como menor sobrevida. (36) Korol e colaboradores mostraram que a QVRS desses pacientes se deteriora rapidamente após o diagnóstico (37), o que corrobora com o fato de ser uma doença agressiva. Bosshard e colaboradores ainda reportaram que pacientes que não são elegíveis a terapia intensiva apresentaram escores de de QVRS numericamente inferiores aos pacientes elegíveis (36).

Buckley e colaboradores conduziram uma pesquisa com 82 pacientes com LMA que mostrou a prevalência de aspectos negativos relacionados à doença e seus impactos na vida dos pacientes e familiares. Os resultados, apresentados na figura abaixo, mostram que o impacto na família, fadiga, medo/ansiedade e dificuldades para executar tarefas diárias e de lazer estão entre as mais relevantes. (38)



**Figura 2. Aspectos com maior escore de impacto-prevalência**

Fonte: Buckley e colaboradores (38).

### 2.5.3 Impacto econômico

Ademais, a LMA também incorre numa carga econômica relevante aos pacientes, cuidadores e sistema de saúde. Um estudo internacional de mundo real, publicado em 2022, examinou prontuários de 1.762 pacientes com LMA inelegíveis à terapia intensiva que receberam terapia sistêmica de primeira linha ou melhores cuidados de suporte para avaliar a utilização de recursos de saúde. Os resultados mostraram que mais de 80% dos pacientes foram hospitalizados durante a primeira linha de tratamento, sendo que, destes, 93% foram tratados com citarabina de baixa dose. O motivo mais comum para hospitalização foi relacionado à administração do tratamento, seguido por motivos relacionados a transfusão de sangue e infecção. Os autores concluíram que pacientes com LMA inelegíveis à terapia intensiva apresentam alto uso de recursos médicos, sendo necessárias terapias mais eficazes para diminuir esta carga econômica. (39)

Já uma revisão sistemática incluindo 11 estudos conduzidos em diferentes países demonstrou que pacientes que não atingem remissão com o tratamento apresentam custos

entre 1,65 e 7,34 vezes maior que pacientes que atingem remissão, o que demonstra a importância, do ponto de vista econômico, de que os tratamentos sejam eficazes em proporcionar respostas profundas e duradouras aos pacientes. Ainda, esta revisão sistemática identificou que hospitalizações foram a maior motivação dos gastos em saúde em todos os estudos incluídos, representando mais de 70% dos gastos totais no cuidado ao paciente com LMA. (40)

Vale destacar também que a LMA pode trazer impactos econômicos indiretos. Por exemplo, Parker e colaboradores estimaram que, na Austrália, a LMA poderia gerar uma perda de US\$ 971 milhões no Produto Interno Bruto (PIB) nacional em 10 anos (2020-2029). Ainda destacaram que um aumento de 20% na taxa de sobrevivência dos pacientes poderia gerar uma economia de cerca de AU\$ 52 milhões. (41) Nesta linha, estudos demonstraram que o número de dias de trabalho perdidos pelos pacientes aumenta ao longo do tempo conforme a doença evolui, chegando a aumentar em 6 vezes em pacientes com incapacidades (*disabilities*) de longo prazo. (42,43)

Considerando os impactos que a LMA possui na vida dos pacientes e no sistema de saúde, nota-se a importância de que pacientes sejam tratados adequadamente com o intuito de melhorar sua qualidade de vida e reduzir a carga de uso de recursos médicos. No entanto, considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), ainda existem necessidades médicas não-atendidas importantes, que serão apresentadas a seguir.

## 2.6 Necessidades médicas não atendidas

Conforme já discutido, a LMA é uma doença agressiva e com prognóstico ruim. (6,11) A depender do perfil, pacientes mais idosos costumam apresentar características que os tornam ineligíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva, como comorbidades, doenças pré-existentes, idade avançada e pontuação de ECOG alta. (29) Visto isso, as DDTs publicadas pelo Ministério da Saúde não trazem recomendações específicas para o tratamento destes pacientes no SUS. A única alternativa terapêutica mencionada é o uso de LDAC (2).

No entanto, a literatura mostra que o resultado clínico obtido com o tratamento com LDAC pode ser subótimo. Dados do estudo clínico VIALE-C, que comparou venetoclax em combinação com LDAC vs LDAC monoterapia em pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva, mostraram que **somente 13% dos pacientes tratados com LDAC apresentaram remissão completa (RC)**, além de uma mediana de **sobrevivência global (SG) de apenas 4,1 meses**. (44) Ainda,

há um estudo brasileiro que corrobora com esses resultados. Dentre os 24 pacientes acompanhados no Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO) e tratados com quimioterapia de baixa dose (majoritariamente LDAC), apenas dois apresentaram resposta completa ao tratamento e a **sobrevida global foi de 133,5 dias (cerca de 4,5 meses)**. (45)

Estes resultados são particularmente ruins, pois uma baixa taxa de RC com o uso de LDAC mostra que poucos pacientes conseguem ter sua doença controlada com esse tratamento, o que, por consequência, pode se refletir numa pior qualidade de vida. Além disso, como já discutido, pacientes que não atingem RC apresentam custos significativamente maiores quando comparado aos pacientes que atingem, sendo que a maioria desses custos é referente a hospitalizações. (40) Por isso, nota-se que:

- Alternativas terapêuticas aos pacientes com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva são escassas no SUS, sendo que LDAC é o único tratamento disponível;
- LDAC se demonstrou comprovadamente pouco eficaz, com baixas taxas de RC e SG;
- Pacientes no SUS podem apresentar uma alta carga de uso de recursos médicos devido ao baixo controle de doença com os tratamentos disponíveis atualmente.

Tendo em vista as necessidades médicas destes pacientes do SUS, o **DGITS/SECTICS/MS estabeleceu a LMA como a doença oncológica com maior prioridade para atualização das diretrizes clínicas em 2025**. (32)

Diferentemente das DDTs de 2014, as principais entidades médicas internacionais recomendam o uso de medicamentos mais inovadores, como venetoclax, como esquemas preferenciais para o cuidado destes pacientes. (29,31) A *European Leukemia Net*, ESMO e NCCN consideram venetoclax em combinação com azacitidina como terapia padrão para pacientes com LMA ineligíveis à quimioterapia citotóxica (1,29,31). Venetoclax, medicamento aprovado pela ANVISA, quando combinado com um agente hipometilante (como azacitidina) ou LDAC, demonstrou ser mais eficaz que outros regimes terapêuticos no tratamento de pacientes com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva, além de ser seguro e bem tolerado. (46,47)

Ven+Aza foi avaliado pela CONITEC em 2020, porém o processo foi encerrado sem uma recomendação final pelo fato das evidências à época serem incipientes (48). Agora, esta nova submissão é suportada pelo amadurecimento das evidências científicas (estudo VIALE-A) e de seu uso na prática clínica, além de apresentação de proposta comercial pelo fabricante de venetoclax.

Na Seção a seguir, serão apresentados mais detalhes sobre venetoclax como alternativa terapêutica para estes pacientes.

### 3. Descrição da tecnologia proposta

#### 3.1 Informações gerais

Venetoclax é um potente, seletivo e oralmente biodisponível inibidor de pequena molécula da BCL-2, uma proteína antiapoptótica. Possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde julho de 2018 para o tratamento de leucemia linfocítica crônica em pacientes adultos e LMA para pacientes inelegíveis a quimioterapia.(49) Já no caso de azacitidina, acredita-se que seus efeitos antineoplásicos existam por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. (50)

No cenário internacional, venetoclax está atualmente aprovado pelas principais agências regulatórias. Em 2018, recebeu aprovação acelerada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de LMA recém-diagnosticada em adultos com 75 anos ou mais ou na presença de comorbidades que os tornem inelegíveis para quimioterapia intensiva. (51) Em 2021, foi aprovado pela Agência Européia de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) pra o tratamento de pacientes com LMA recém diagnosticados inelegíveis a quimioterapia intensiva.(52)

Para o tratamento de LMA em pacientes inelegíveis para quimioterapia intensiva, venetoclax deve ser administrado por via oral em combinação com um agente hipometilante ou com citarabina de baixa dose, seguindo um cronograma de dosagem com escalonamento de dose (Tabela 5).

**Tabela 5. Escalonamento de dose de venetoclax**

Dia	Dose diária de venetoclax	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
<b>A partir do dia quatro</b>	400 mg em combinação com um agente hipometilante	600 mg em combinação com citarabina em baixa dose

Fonte: AbbVie Farmacêutica LTDA, 2023. (47)

Após escalonamento, quando azacitidina for usada como agente de combinação, essa deve ser administrada em dose de 75 mg/m<sup>2</sup> por via subcutânea nos dias um a sete de cada ciclo de 28 dias, com início no ciclo um, dia um.(47) A administração do medicamento deve ser realizada por via oral durante as refeições, uma vez ao dia, até que seja observada a progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável do paciente. (47)

De acordo com as recomendações presentes em bula, podem ser necessárias alterações de dose de venetoclax devido à toxicidades ou pelo uso concomitante de medicamentos inibidores da CYP3A. Caso a toxicidade hematológica (com duração > 1 semana de neutropenia de grau 4 com ou sem febre ou infecção, ou trombocitopenia de grau 4) ocorra antes de atingir a remissão, o manejo pode ser realizado com a transfusão de hemoderivados, administração de anti-infecciosos profiláticos e tratamento específico. Já caso ocorra após atingir a remissão, o manejo poderá ser feito com atrasos no ciclo subsequente, uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (GCSF) (se clinicamente indicado) e/ou redução da duração da administração de venetoclax em 7 dias.

No caso do uso de inibidores da CYP3A, sabe-se que inibidores fortes ou moderados podem aumentar o risco de síndrome de lise tumoral (SLT). Segundo a bula, as modificações de dose devem seguir as seguintes recomendações:

**Tabela 6. Modificações de dose de venetoclax em uso de inibidores da CYP3A**

Inibidores	Início e fase de escalonamento de dose	Dose diária constante (após fase de escalonamento)
Inibidor forte da CYP3A	Dia 1 – 10 mg Dia 2 – 20 mg Dia 3 – 50 mg Dia 4 – 100 mg ou menos	Reduzir a dose para 100 mg ou menos
Inibidor moderado da CYP3A	Reduzir a dose em até 50%	

Fonte: adaptado da bula de Venclexta® (47).

### 3.2 Ficha Técnica

**Tabela 7. Ficha técnica de Venetoclax**

<b>Tipo:</b>	Medicamento
<b>Tecnologia:</b>	Venetoclax

<b>Nome comercial:</b>	VENCLEXTA®
<b>Apresentação:</b>	Comprimidos revestidos de 10, 50 e 100 mg. Deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C)
<b>Detentor do registro:</b>	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.
<b>Fabricante:</b>	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.
<b>Nº do registro:</b>	198600014
<b>Data de publicação do registro:</b>	09/07/2018
<b>Validade do registro</b>	07/2028
<b>Indicação aprovada na ANVISA:</b>	Venetoclax em combinação com os agentes hipometilantes azacitidina ou decitabina, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é indicado para pacientes recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico.
<b>Indicação proposta para incorporação:</b>	Venetoclax em combinação com azacitidina em pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva.
<b>Posologia e forma de administração:</b>	Deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, de acordo com o cronograma de escalonamento de dose.
<b>Patente:</b>	PI1014653-9; data de validade: 26/05/2030
<b>Contraindicações:</b>	Pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à venetoclax ou seus excipientes
<b>Precauções:</b>	Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
<b>Riscos associados:</b>	Síndrome da Lise Tumoral, incluindo eventos fatais e falência renal com necessidade de diálise, ocorreram em pacientes tratados com venetoclax.
<b>EAs:</b>	Neutropenia (muito comum), diarreia (muito comum), anemia (comum) e fadiga (comum), entre outros.

Nota: EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Fonte: Anvisa, 2024 "Venclexta® (venetoclax) [Bula]" (47,53).

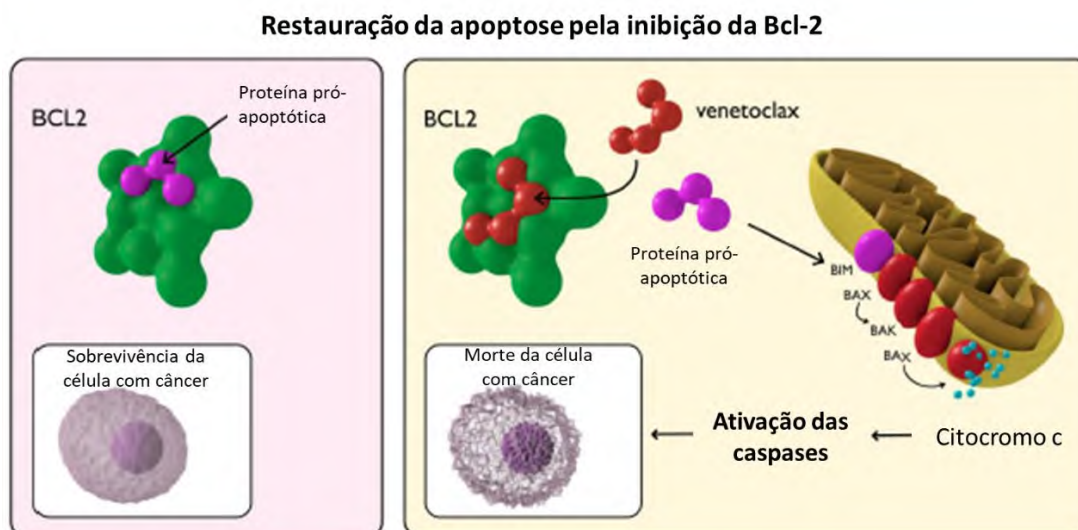
Informações sobre o uso de azacitidina em combinação com venetoclax estão presentes somente na bula de venetoclax (47). Azacitidina, na forma de medicamento Novo, é vendido sob o nome comercial Vidaza® (empresa detentora do registro: United Medical LTDA; Nº da regularização na ANVISA: 125760020; data da regularização: 23/03/2009; vencimento da regularização: 03/2029). Azacitidina também é comercializada como medicamento Similar (Blau

Farmacêutica S.A., Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda, Natcofarma Do Brasil Ltda, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A) ou Genérico (Dr. Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda, Natcofarma Do Brasil Ltda, United Medical Ltda, Blau Farmacêutica S.A.) (49).

### 3.3 Mecanismo de ação de venetoclax

Venetoclax é um inibidor da BCL-2 altamente potente e seletivo. Seu alvo específico é o domínio BH3 da BCL-2. (47,54) A hiperexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças hematológicas malignas e tumores sólidos e é apontada como um fator de resistência para alguns agentes terapêuticos. Venetoclax se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2, deslocando a proteína pró-apoptótica da família BH3, para iniciar a permeabilização da membrana mitocondrial externa, a ativação de caspase e a morte celular programada. Em estudos não clínicos, venetoclax demonstrou atividade citotóxica em uma grande variedade de células B e outras doenças malignas hematológicas (Figura 3). (47)

**Figura 3. Mecanismo de ação do venetoclax.**



Fonte: Mihalyova, 2018. (54). BCL2: Linfoma de células B2.

### 3.4 Recomendação de agências nacionais e internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da **Austrália, Canadá e Reino Unido** emitiram pareceres com recomendação favorável ao uso de venetoclax em pacientes com LMA recém diagnosticada, conforme descrito na Tabela 8. (55–57)

Tabela 8. Recomendações por agências de ATS.

Agência - País	Status da avaliação	Ano da avaliação	Indicação
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> - Reino Unido (55)	Incorporado	2022	Em combinação com azacitidina para pacientes adultos com LMA não tratada, quando a quimioterapia intensiva é inadequada
<i>Canada's Drug Agency (CDA)</i> - Canadá (56)	Incorporado	2021	Em combinação com azacitidina em pacientes adultos com LMA recém diagnosticada com $\geq 75$ anos ou com comorbidades que sejam contra-indicação ao uso de quimioterapia de indução
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i> - Austrália (57)	Incorporado	2021	Em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com LMA recém diagnosticada, ineligíveis para quimioterapia intensiva

Fonte: elaboração própria. LMA: Leucemia mieloide aguda; ATS: avaliação e tecnologias em saúde.

É importante ainda destacar que **venetoclax, em combinação com agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, foi incorporado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)** ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, com cobertura obrigatória para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA que são ineligíveis à quimioterapia intensiva. (58)

### 3.5 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo fabricante para incorporação de venetoclax ao SUS é de R\$ 36.045,88 por caixa com 120 comprimidos de 100 mg de venetoclax, o que representa um

desconto de 25,5% com relação ao Preço-Fábrica (PF) 18%. **Tal proposta é formalizada no ofício assinado pela empresa AbbVie em anexo a este dossiê.**

A tabela abaixo apresenta o preço proposto:

**Tabela 9. Preço proposto para incorporação de venetoclax ao SUS**

Medicamento	Preço-Fábrica 18%	Preço proposto	Desconto proposto
Venetoclax (120 comprimidos com 100 mg)	R\$ 48.353,55	R\$ 36.045,88	25,5%

No caso de azacitidina, considera-se, para fins de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, o preço médio de aquisição do medicamento por instituições públicas estimado a partir dos preços de aquisição do medicamento obtido do Painel de Preços, conforme apresentado na Seção 6.8.1.

#### 4. Descrição da(s) tecnologia(s) alternativa(s)

No SUS, conforme apresentado em Seções anteriores, não há tratamento medicamentoso específico disponível para pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva. **A única alternativa terapêutica indicada nas DDTs do Ministério da Saúde para este perfil de paciente é LDAC. (2)**

Não foram encontrados, na literatura, estudos que trouxessem uma visão prática de mundo real sobre os medicamentos que são utilizados no sistema público de saúde brasileiro para o tratamento desses pacientes. Por outro lado, em discussões com médicos especialistas em LMA que atendem pacientes do SUS, confirmou-se que LDAC seria o esquema terapêutico mais utilizado. Ainda, segundo os especialistas, o uso de azacitidina em monoterapia, outro medicamento recomendado na diretrizes da ESMO e NCCN (29,31), é limitado na prática clínica do SUS.

Por isso, entende-se que **a única terapia comparadora relevante seria LDAC**. Segundo a NCCN, LDAC deve ser administrado em doses baixas de 20 mg/m<sup>2</sup> por dia entre os dias 1 e 10 de cada ciclo em ciclo de 28 dias (31).

## 5. Evidências científicas

### 5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICOS (Tabela 10).

**Tabela 10. Questão estruturada no formato PICOS.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva
<b>I - Intervenção</b>	Venetoclax em combinação com azacitidina
<b>C - Comparação</b>	Citarabina em baixa dose
<b>O - Desfechos</b>	SLP, SLE, SG, resposta, DRM, independência transfusional, conversão para transplante, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
<b>S - Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos de comparação indireta, e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. LMA: leucemia mieloide aguda; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; DRM: doença residual mínima; SLE: sobrevida livre de evento

**Pergunta de pesquisa:** O uso de venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva é eficaz e seguro quando comparado à LDAC?

#### 5.1.1 Intervenção

Venetoclax em combinação com azacitidina.

#### 5.1.2 População

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

### 5.1.3 Comparador

O comparador incluído foi LDAC, conforme explicado na Seção 4.

## 5.2 Estratégia de busca

### 5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, outros estudos de comparação indireta e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram venetoclax no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 2).

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

### 5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 1.

## 5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos de comparação indireta (notadamente, estudos baseados no método de escores de propensão e comparação indireta ajustada por correspondência) e ECRs;
- Envolvendo pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e inelegíveis à quimioterapia intensiva em uso de venetoclax em combinação com azacitidina.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

## **5.4 Seleção e extração**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 12. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

### **5.4.1 Avaliação do risco de viés**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 11).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

**Tabela 11. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.**

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (60)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0) (61)</i>

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

#### 5.4.2 Qualidade da evidência

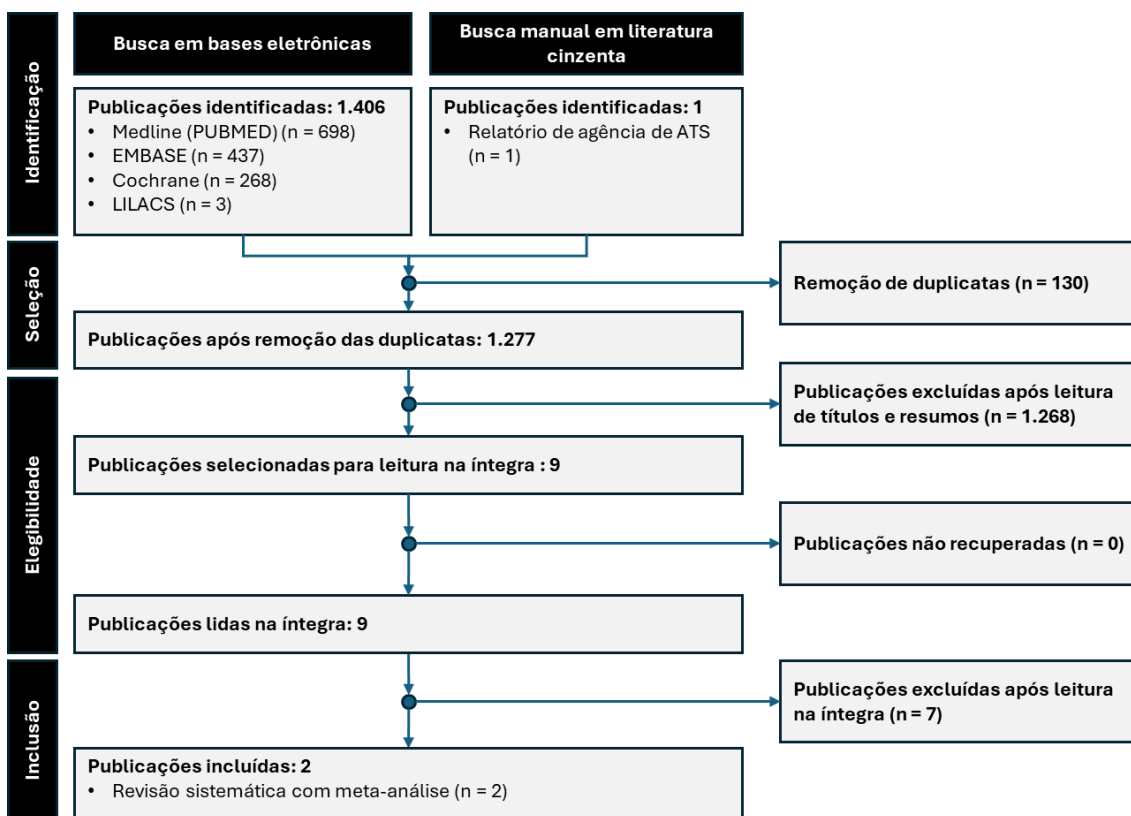
Segundo as recomendações presentes nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), é imprescindível a avaliação da qualidade da evidência após a avaliação do risco de viés. A qualidade da evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em determinada estimativa de efeito.

Para tal, foi utilizado o Sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), seguindo as Diretrizes Metodológicas do Sistema GRADE publicada pelo Ministério da Saúde. (62)

### 5.5 Resultados da busca realizada

Após a realização da estratégia de busca nas bases eletrônica e busca manual na literatura cinzenta, 1.407 publicações foram identificadas. Após a identificação, foram removidas 130 duplicatas, restando 1.277 publicações que tiveram seus títulos e resumos lidos. Após essa etapa, foram selecionadas 9 publicações para leitura na íntegra. Todos os 9 artigos foram recuperados. Após a leitura na íntegra, ambos revisores selecionaram duas publicações para inclusão na revisão (Figura 4). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 3.

**Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança**



Fonte: elaboração própria.

### 5.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Conforme observado no fluxograma PRISMA, as duas publicações incluídas são referentes a revisões sistemáticas com meta-análise que comparam Ven+Aza vs LDAC em adultos com LMA recém-diagnosticados e não elegíveis para quimioterapia intensiva.

A Tabela 12 resume as principais características e resultados destas duas publicações:

**Tabela 12. Resumo da evidência incluída.**

Autor, ano	Li, 2023 (63)	CDA, 2021 (64)
<b>Desenho</b>	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Revisão sistemática com meta-análise em rede e análise de escores de propensão
<b>População</b>	Adultos com LMA não tratada e não elegíveis para quimioterapia intensiva.	Adultos com LMA não tratada e não elegíveis para quimioterapia intensiva.
<b>Intervenção e comparadores de interesse</b>	Venetoclax + azacitidina e citarabina de baixa dose	Venetoclax + azacitidina e citarabina de baixa dose

**Desfechos principais**

<b>RC + RCi</b>	Venetoclax + azacitidina <i>versus</i> citarabina de baixa dose – OR (IC 95%): 5,74 (3,01 a 11,35)	<b>Meta-análise em rede:</b> OR = 5,42 (IC 95%, 2,80-10,50) <b>Escores de propensão:</b> OR = 10,17; IC 95%, 4,55 to 22,73
<b>SG</b>	Venetoclax + azacitidina <i>versus</i> citarabina de baixa dose – HR (IC 95%): 0,57 (0,41 a 0,81)	<b>Meta-análise em rede:</b> HR = 0,57 (IC 95% 0,40-0,81) <b>Escores de propensão:</b> HR = 0,50 (IC 95%, 0,35-0,73)
<b>SLE</b>	Não avaliado	<b>Meta-análise em rede:</b> Não avaliado <b>Escores de propensão:</b> HR = 0,40 (IC 95%, 0,28-0,58)

Fonte: elaboração própria. LMA: leucemia mieloide aguda; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; SLE: sobrevida livre de evento

### **Li e colaboradores, 2023** (63)

Li e colaboradores (63) elaboraram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia de Ven+Aza e Ven+LDAC em comparação com azacitidina, LDAC, decitabina e melhor cuidado de suporte em adultos com LMA não tratada e não elegíveis para quimioterapia intensiva.

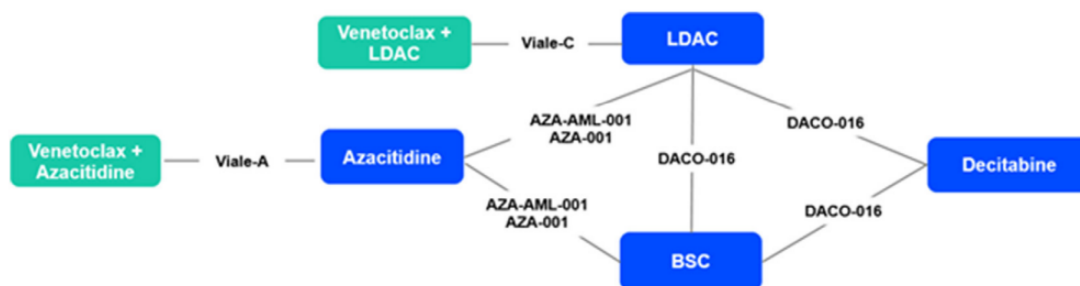
Para tal, foram conduzidas buscas nas bases MEDLINE, Embase, Cochrane Library e Ovid em outubro de 2020. Foram incluídos artigos de ECRs conduzidos em pacientes com LMA não tratados e inelegíveis para a quimioterapia intensiva, pacientes com LMA recém diagnosticada com mais de 20% ou 30% de blastos na medula óssea. A seleção de estudos foi realizada em três etapas, incluindo dois níveis de triagem de artigos e a extração de dados foi realizada por dois revisores independentes e um terceiro revisor, caso fosse necessário alcançar um consenso. Ainda, uma análise de viabilidade foi conduzida para identificar os estudos elegíveis à inclusão na NMA baseado nas intervenções, desfechos reportados e similaridades de características-chave dos estudos clínicos, incluindo design e características dos pacientes.

Os desfechos avaliados na revisão foram SG, RC e RCi. As NMAs foram conduzidas pelo método Bayesiano. A análise da eficácia foi avaliada pelo valor da área sob a curva de ranqueamento cumulativo (SUCRA) que representa a probabilidade de um tratamento estar

entre as melhores opções, com valores mais altos indicando uma maior probabilidade de estar no topo da classificação.

Foram incluídos cinco ECRs, sendo o estudo VIALE-A (46) específico para Ven+Aza. O diagrama da rede para a meta-análise está ilustrado na figura abaixo:

**Figura 5. Rede de intervenções e estudos clínicos adotada na meta-análise conduzida por Li e colaboradores**



Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; BSC, melhor cuidado de suporte.

Para fins desse dossiê, apenas os resultados da comparação entre Ven+Aza e LDAC serão descritos. Assim, em relação aos desfechos avaliados, **o uso de Ven+Aza aumentou em 5,74 vezes a chance de alcançar RC + RCi quando comparado a LDAC**. De forma semelhante, **observou-se que Ven+Aza proporciona uma redução de 43% no risco de morte em comparação LDAC**. Ambos resultados apresentaram significância estatística, conforme pode ser observado nos valores de OR e HR apresentado na Tabela 13.

**Tabela 13. Resultado de efeito relativo para os desfechos de taxa de RC+RCi e SG obtidos por Li e colaboradores**

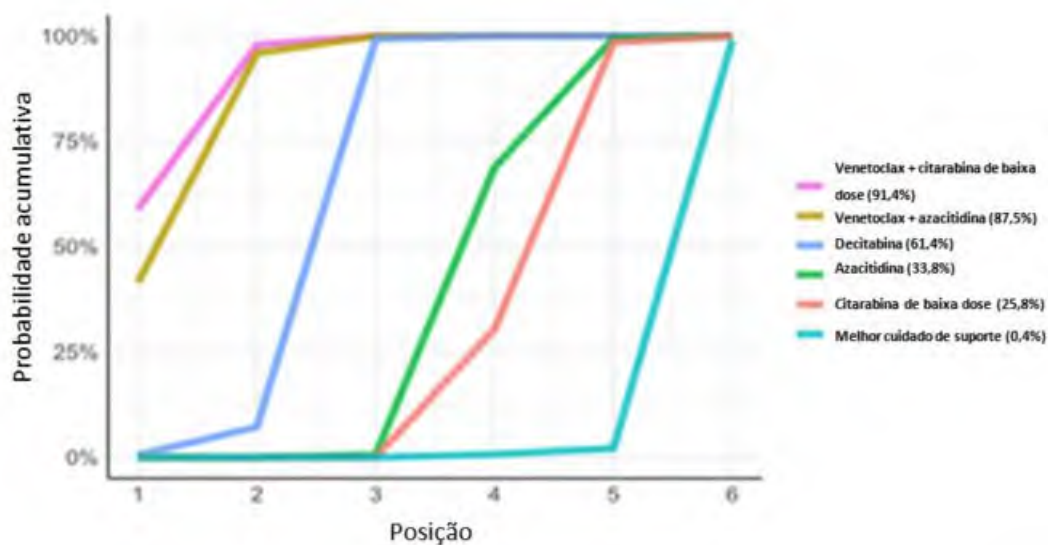
Comparação	RC + RCi, OR (IC 95%)	SG, HR (IC 95%)
Venetoclax + azacitidina <i>versus</i> LDAC	5,74 (3,01 a 11,35)	0,57 (0,41 a 0,81)

Fonte: Li e colaboradores (63).

Nota: SG: sobrevida global; RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*.

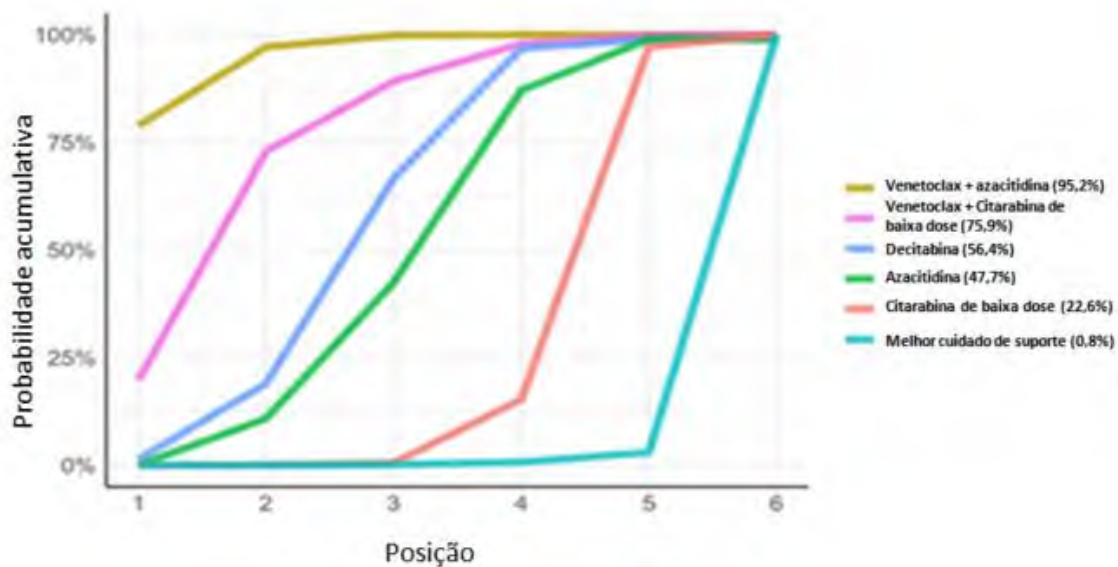
Na análise da SUCRA, Ven+Aza foi classificado como uma das terapias com maior probabilidade de serem mais eficazes para os desfechos RC + RCi (87,5%) e SG (95,2%), enquanto LDAC foi apenas a penúltima terapia dessa classificação para ambos os desfechos (25,8% e 22,6%, respectivamente) (Figura 6; Figura 7).

**Figura 6. Análise SUCRA para RC e RCi.**



Fonte: Li e colaboradores (63) RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

**Figura 7. Análise SUCRA para SG**



Fonte: Li e colaboradores (63) SG: sobrevida global

Nota-se, portanto, que Ven+Aza está associado a uma maior probabilidade significativamente de se atingir RC e RCi, além de reduzir significativamente o risco de óbito quando comparado a LDAC em pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva.

**CDA, 2021** (64)

Como parte do processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Canadá, foi apresentado à *Canada's Drug Agency* (CDA) um estudo de comparação indireta, vista a ausência de estudos comparando diretamente Ven+Aza com outros regimes utilizados na prática clínica local.

A empresa compartilhou um relatório que continha uma revisão sistemática com uma meta-análise e duas análises de escores de propensão. Para serem incluídos na revisão sistemática, os estudos clínicos deveriam atender aos seguintes critérios:

- Design de estudo: ECRs fase III;
- População: pacientes adultos com LMA, virgens de tratamento e inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva;
- Intervenções: Ven+Aza, Ven+LDAC, LDAC, azacitidina e melhor cuidado de suporte;
- Desfechos: SG, SLE, RC, RCi, RC+RCi

A meta-análise em rede comparou Ven+Aza com os comparadores, considerando os desfechos de **SG e RC+RCi**. A viabilidade de criar uma rede para análise foi avaliada previamente com base nas características dos estudos e dos pacientes. A SG foi modelada assumindo riscos proporcionais, baseando-se em gráficos de log-log de risco cumulativo. O modelo utilizado foi uma comparação Bayesiana de tratamentos mistos. Devido à limitação de dados, apenas modelos de efeitos fixos foram estimados.

Ainda, duas análises de escores de propensão foram realizadas:

- **Comparação Ponderada de 2 Grupos:** Ven+Aza foi comparado com LDAC. Os dados utilizados vieram de pacientes do estudo VIALE-A (grupo Ven+Aza) e do estudo VIALE-C (grupo LDAC). Os desfechos avaliados foram OS, EFS (sobrevida livre de eventos) e CR + CRi. Dados individuais dos pacientes estavam disponíveis para ambos os estudos, sendo que o *cut-off* de dados para o VIALE-A foi 04 de janeiro de 2020 e para o VIALE-C foi 15 de agosto de 2019.
- **Comparação Ponderada de 3 Grupos:** Ven+Aza foi comparado com azacitidina e com LDAC. Utilizou-se dados de pacientes dos estudos VIALE-A (grupos Ven+Aza e azacitidina) e VIALE-C (grupo LDAC). Desfechos avaliados e cortes de dados foram os mesmos mencionados anteriormente.

O escore de propensão para tratamento foi calculado com regressão logística considerando como variáveis independentes características demográficas e clínicas, e como variável dependente o grupo de tratamento. As covariáveis consideradas foram:

- Demográficas: idade, sexo e raça;
- Clínicas: tipo de LMA (primária, secundária), alterações relacionadas à mielodisplasia (sim, não), histórico de MDS (sim, não), blastos na medula óssea (<30%, ≥30%), risco citogenético (baixo, intermediário) e estado de desempenho ECOG (<2, ≥2). Pacientes com valores faltantes foram excluídos.

Para garantir comparabilidade, pacientes do VIALE-C (LDAC) não elegíveis à inclusão no VIALE-A foram excluídos. Após a remoção de duplicatas, 7.319 registros foram avaliados pelos títulos e resumos; desses, 225 foram avaliados em texto completo. Com a adição dos relatórios dos estudos VIALE-A e VIALE-C, a seleção final incluiu 7 ECRs com pelo menos 2 braços de interesse. Com a restrição adicional dos critérios de inclusão de comparadores para a meta-análise em rede, removendo decitabina dos comparadores, 4 estudos foram incluídos na meta-análise: VIALE-A, VIALE-C, AZA-001 e AZA-AML-001. Detalhes sobre os estudos incluídos e sobre as análises de risco de viés e qualidade estão disponíveis no próprio relatório.

Considerando que o comparador de interesse desta submissão ao SUS é LDAC, serão apresentados os resultados da comparação deste com Ven+Aza.

- **Resultados da meta-análise em rede:**

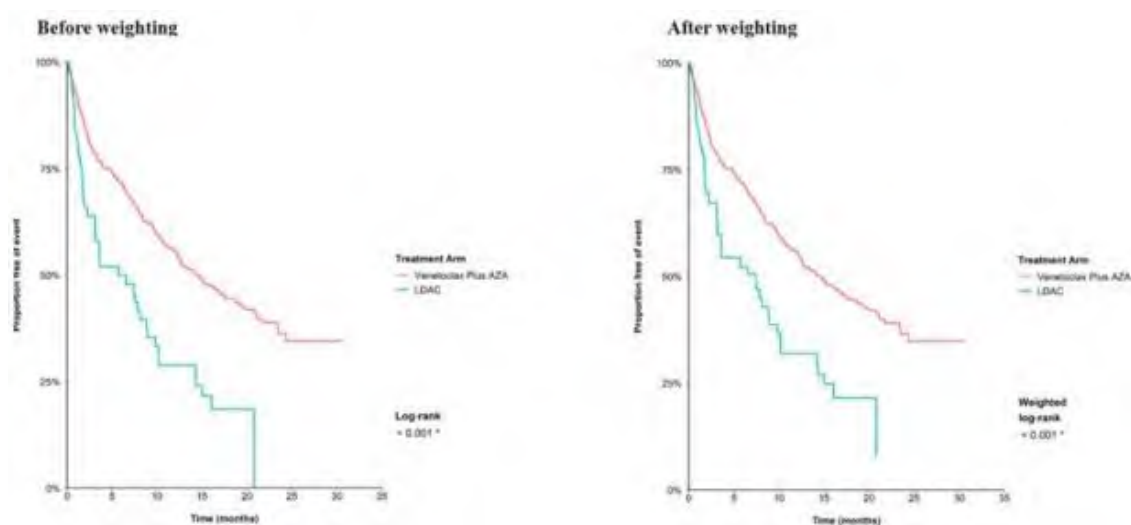
Ven+Aza apresentou superioridade no desfecho de SG em relação a LDAC (HR = 0,57; IC 95% 0,40-0,81). Da mesma forma, Ven+Aza também apresentou superioridade na chance de atingir RC+RCi na comparação com LDAC (OR = 5,42; IC 95%, 2,80-10,50).

- **Resultados da análise de escores de propensão:**

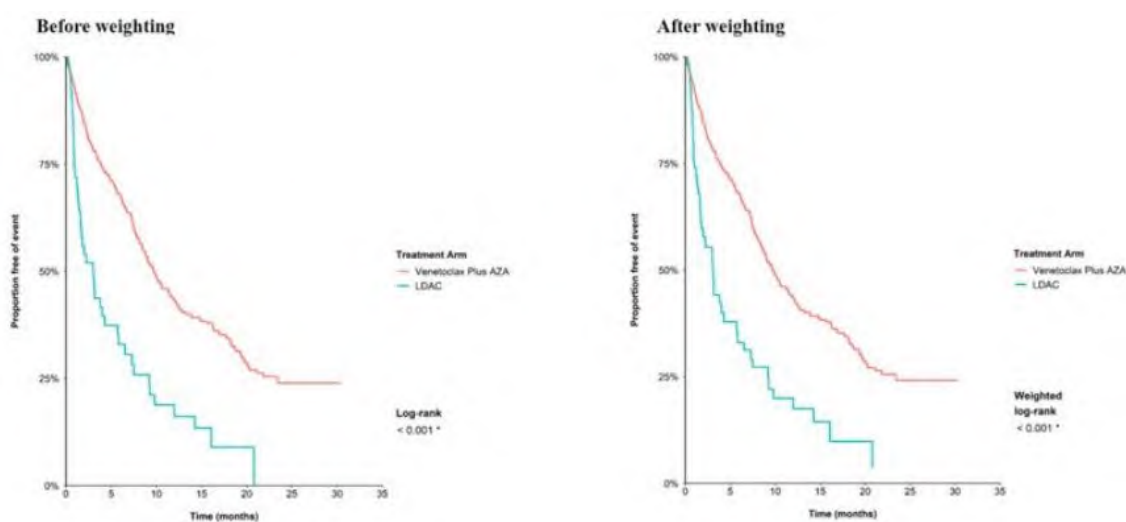
Pacientes no grupo LDAC com risco citogenético favorável ou uso prévio de HMA foram excluídos. Os maiores desequilíbrios iniciais, em termos de diferença média padronizada, ocorreram em ECOG, LMA secundária e raça, todos os quais foram reduzidos por meio de ajustes. Essa ponderação foi utilizada para todas as análises de eficácia nesta comparação dentro dessa população.

Ven+Aza demonstrou superioridade vs LDAC em todos os desfechos. Na análise ponderada, **observou-se uma redução de 50% no risco de morte (HR = 0,50; IC 95%, 0,35-0,73)**,

sendo que a mediana de SG com Ven+Aza foi 14,69 meses (IC 95%, 12,12-19,25) e com LDAC foi 7,43 meses (IC 95% 3,15-10,18). **Ven+Aza reduziu em 60% o risco de um evento (HR = 0,40; IC 95%, 0,28-0,58)** com uma mediana de SLE de 9,79 meses (IC 95%, 8,41-11,99) para Ven+Aza e de 3,06 meses (IC 95%, 1,71-5,82) para LDAC. As curvas de Kaplan-Meier para SG e SLE são apresentadas nas figuras abaixo. Ainda, Ven+Aza também aumentou significativamente a chance de se atingir RC+RCi (OR = 10,17; IC 95%, 4,55 to 22,73). A proporção de pacientes com RC+RCi foi de 66% (IC 95%, 0,61-0,72) com Ven+Aza e de 16% (IC 95%, 0,08 to 0,29) com LDAC. A análise de sensibilidade incluiu todos os pacientes inscritos no braço LDAC no estudo VIALE-C (n = 66), independentemente do uso prévio de HMA ou risco citogenético favorável, e os resultados foram consistentes com a análise principal.

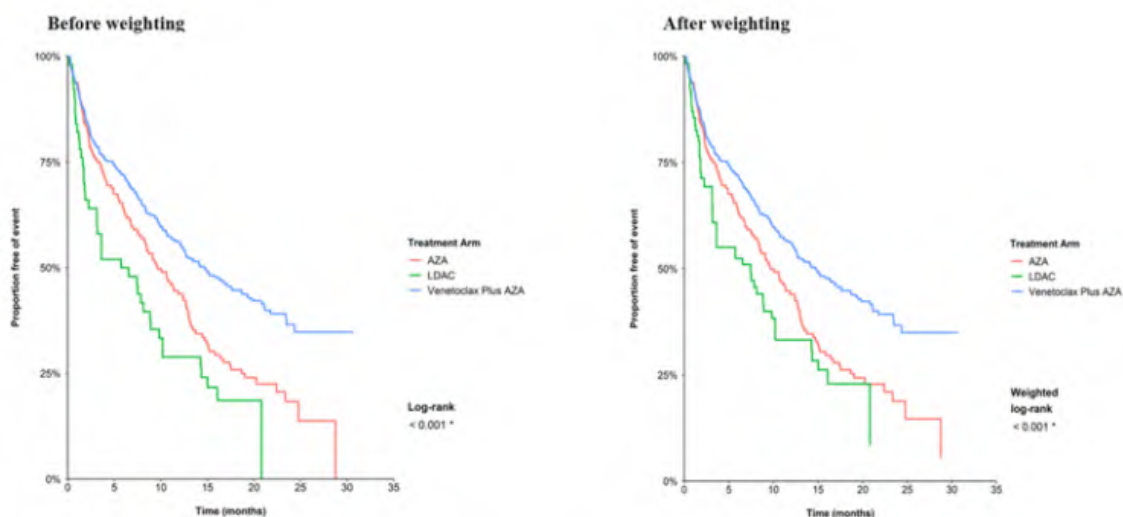


**Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de SG na análise de escores de propensão com 2 grupos**

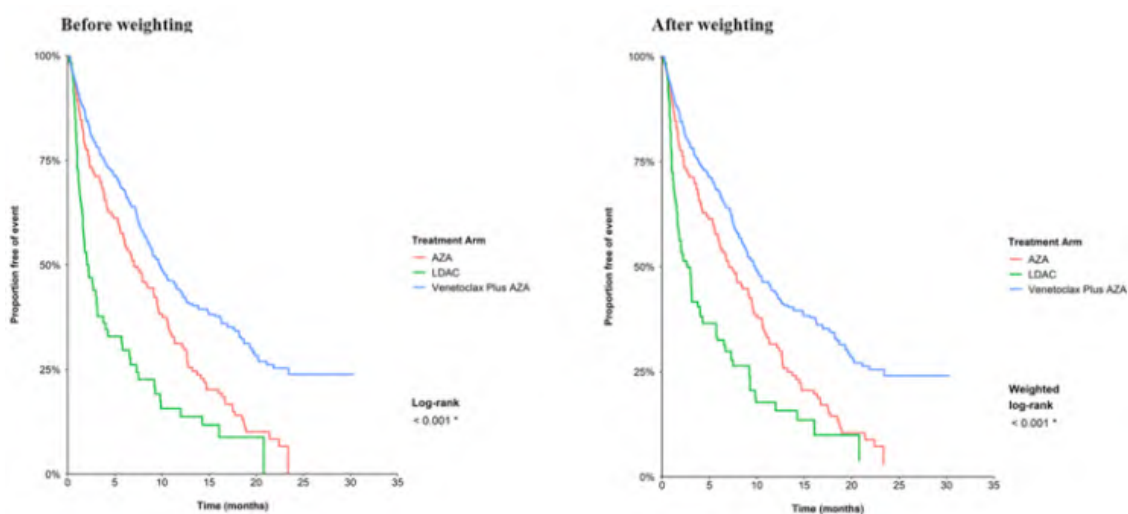


**Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de SLE na análise de escores de propensão com 2 grupos**

Na análise de escores de propensão com 3 grupos, os resultados foram semelhantes, com Ven+Aza apresentou superioridade em todos os desfechos. Na análise ponderada, **observou-se uma redução de 48% no risco de morte (HR = 0,52; IC 95%, 0,36-0,77)**, sendo que a mediana de SG com Ven+Aza foi 14,7 meses (IC 95%, 11,9-18,7) e com LDAC foi 7,4 meses (IC 95% 3,1-14,3). **Ven+Aza reduziu em 59% o risco de um evento (HR = 0,41; IC 95%, 0,29-0,59)** com uma mediana de SLE de 9,8 meses (IC 95%, 8,4-11,8) para Ven+Aza e de 3,1 meses (IC 95%, 1,8-5,8) para LDAC. As curvas de Kaplan-Meier para SG e SLE são apresentadas nas fuguras abaixo. Ainda, Ven+Aza também aumentou significativamente a chance de se atingir RC+RCi (OR = 9,69; IC 95%, 4,3 to 21,85). A proporção de pacientes com RC+RCi foi de 62% (IC 95%, 0,55-0,69) com Ven+Aza e de 13% (IC 95%, 0,05 to 0,29) com LDAC.



**Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de SG na análise de escores de propensão com 3 grupos**



**Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de SLE na análise de escores de propensão com 3 grupos**

O CDA menciona que as principais limitações da meta-análise em rede incluem o pequeno tamanho e a estrutura da rede, que não possuía ciclos fechados, bem como possíveis fontes de heterogeneidade entre os estudos devido a diferenças no desenho dos estudos e nas características dos pacientes. Essas limitações resultaram em estimativas imprecisas e no potencial de viés. As principais limitações das análises por escore de propensão incluem a alta suscetibilidade intrínseca ao viés desse método, devido à ausência de um ponto de ancoragem para comparação e à possibilidade de variáveis não mensuradas e confundimento residual. Além disso, os números relativamente pequenos envolvidos podem resultar em estimativas instáveis, suscetíveis à influência de pesos elevados.

### 5.5.2 Análise do risco de viés

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. (60) Tanto a revisão sistemática com meta-análise publicada por Li e colaboradores (63) quanto a publicada no relatório do CDA (64) apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas. A avaliação em detalhes está disponível no Anexo 2.

### 5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação simplificada da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 14. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 4.

Inicialmente, a confiança da evidência, avaliada pelo GRADE, foi considerada como baixa, principalmente pelo risco de viés associado ao baixo nível de certeza das revisões sistemáticas com meta-análise e pelos resultados serem obtidos exclusivamente de comparação indireta entre intervenção e comparador de interesse.

No entanto, nota-se que, para os desfechos avaliados, observou-se uma alta magnitude de efeito. De acordo com a metodologia GRADE, neste caso, é possível que a confiança da evidência seja aumentada em um nível. Por isso, **conclui-se que o nível de confiança seria moderado para todos os desfechos:**

**Tabela 14. Classificação resumida da qualidade da evidência pelo GRADE**

Desfecho	Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Confiança	Importância
<b>RC + RCi</b>	2	RS+MA i) Li e colaboradores (63) ii) CDA (64)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
<b>SG</b>	2	RS+MA i) Li e colaboradores (63) ii) CDA (64)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>SLE</b>	1	RS+MA i) CDA (64)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante

Fonte: elaboração própria. RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; SG: Sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evento

Embora existam limitações, lembra-se que o estudo publicado no relatório do CDA passou por revisão dos técnicos durante o processo de avaliação da terapia pela agência e foi base para recomendação favorável à incorporação no Canadá. Esse mesmo estudo também foi apresentado ao NICE no processo de ATS no Reino Unido e, da mesma forma, foi base para recomendação favorável. Além disso, é importante considerar que os estudos VIALE-A e VIALE-C são estudo de alta qualidade metodológica que foram base para construção das comparações indiretas incluídas na revisão sistemática.

#### 5.5.4 Evidências complementares

Nesta Seção, serão apresentados estudos científicos que não atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão sistemática, porém são evidências complementares importantes para contribuir para o entendimento sobre o valor clínico de Ven+Aza no tratamento de pacientes com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva.

##### VIALE-A

Venetoclax em combinação com azacitidina como alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes com LMA ineligível à quimioterapia intensiva foi aprovado pela ANVISA com base nos resultados do estudo clínico VIALE-A. Como discutido anteriormente, o VIALE-A foi incluído tanto na meta-análise em rede conduzida por Li e colaboradores (63) quanto no estudo de comparação indireta disponível no relatório do CDA (64). No entanto, visto que o

comparador no VIALE-A foi azacitidina, e este medicamento não é uma alternativa utilizada amplamente no SUS, este estudo não foi incluído na revisão sistemática.

Por outro lado, é essencial que os resultados observados neste estudo sejam ponderados junto às outras evidências, considerando que:

- Azacitidina é um medicamento aprovado no Brasil para o tratamento da LMA, (50) além de ser recomendado pela principais diretrizes internacionais; (29,31)
- Os resultados de eficácia são expressivos, demonstrando a superioridade de Ven+Aza em comparação a Aza em todos os desfechos: SG, SLE e taxa de RC e/ou RCi. (46,65)

Os resultados foram apresentados em dois artigos científicos principais: o primeiro *cutoff* de dados em 4 de janeiro de 2020 publicado por DiNardo e colaboradores (46) e um *cutoff* mais recente em 1º de dezembro de 2021 publicado por Pratz e colaboradores (65).

Em geral, o VIALE-A foi um ECR de fase III, duplo-cego e controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Ven+Aza versus azacitidina + placebo, em pacientes com LMA sem tratamento prévio e inelegível à terapia de indução intensiva. (46)

Foram elegíveis pacientes com  $\geq 18$  anos, com diagnóstico confirmado de LMA sem tratamento prévio. Ainda, os pacientes foram considerados inelegíveis para a terapia de indução padrão se tivessem 75 anos de idade ou mais ou se tivessem pelo menos uma das seguintes condições coexistentes que impedissem a quimioterapia intensiva: histórico de insuficiência cardíaca congestiva para a qual o tratamento era necessário ou fração de ejeção de 50% ou menos ou angina crônica estável, uma capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono de 65% ou menos ou um volume expiratório forçado em um segundo de 65% ou menos, e uma pontuação de *status* de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 2 ou 3 (numa escala de cinco pontos, sendo que números mais elevados indicam maior incapacidade). Foram excluídos pacientes que já tivessem recebido anteriormente qualquer tratamento com hipometilante, venetoclax ou quimioterapia para síndrome mielodisplásica, foram excluídos também pacientes com risco citogenético favorável de acordo com a diretrizes de LMA da NCCN. (46)

Os pacientes elegíveis foram designados, numa proporção de 2:1, para receber Ven+Aza ou azacitidina + placebo. Venetoclax foi administrado por via oral, uma vez ao dia, com alimentos. Para atenuação da síndrome de lise tumoral durante o ciclo um, a dose de venetoclax foi de 100 mg no dia um e 200 mg no dia dois; no dia três, a dose alvo de 400 mg foi atingida e continuou até o dia 28. Em todos os ciclos subsequentes de 28 dias, a dose de venetoclax foi iniciada com 400 mg por dia. Os pacientes do grupo comparador receberam placebo oral de

acordo com o mesmo esquema. Os pacientes de ambos os grupos receberam azacitidina na dose de 75 mg por metro quadrado de área de superfície corporal, por via subcutânea ou intravenosa, nos dias um a sete, a cada ciclo de 28 dias. (46)

Foram incluídos 431 pacientes na população com intenção de tratar, sendo 286 pacientes foram tratados com Ven+Aza e 145 pacientes com azacitidina + placebo. O desfecho primário avaliado foi a SG e os desfechos secundários RC, RCi, mediana da sobrevida livre de eventos, DRM e segurança. (46)

**No acompanhamento mediano de 20,5 meses, a mediana de SG foi de 14,7 meses (IC 95%: 11,9 a 18,7) no grupo Ven+Aza e de 9,6 meses (IC 95%: 7,4 a 12,7 meses) para o grupo azacitidina + placebo. Tais resultados indicaram que o risco de óbito foi 34% menor no grupo Ven+Aza que no grupo comparador (HR: 0,66 [IC 95%: 0,52 a 0,85]; p-valor<0,001).(46) No acompanhamento mais recente de 43,2 meses, as medianas de SG foram mantidas e a redução no risco de morte foi ainda mais significativa (HR: 0,58 [IC 95%: 0,47 a 0,72], p-valor<0,001).(65)**

Na avaliação dos desfechos secundários, a RC+RCi foi alcançada em 66,4% (IC 95%: 60,6 a 71,9) dos pacientes que receberam Ven+Aza *versus* 28,3% (IC 95%: 21,1 a 36,3) que receberam azacitidina + placebo (p-valor< 0,001) no acompanhamento de 20,5 meses. (46) Já no acompanhamento de 43,2 meses, as taxas de RC+RCi foram 66,8% (IC 95%: 61,0 a 72,2) e 29,0% (IC 95% 21,7 a 37,1);  $p < 0,001$  para Ven+Aza e azacitidina + placebo, respectivamente. (65)

A análise da mediana da sobrevida livre de eventos foi de 9,8 meses (IC 95%, 8,4 a 11,8) no grupo Ven+Aza e 7,0 meses (IC 95%, 5,6 a 9,5) para o grupo azacitidina + placebo (HR: 0,63 [IC: 95%: 0,50 a 0,80]; p-valor<0,001). (46) Analogamente à análise de SG, os resultados de SLE se tornaram ainda mais significativos no acompanhamento de 43,2 meses: a mediana de SLE de Ven+Aza foi 9,9 meses (IC 95%: 8,4 a 11,8) e de azacitidina + placebo foi de 7,4 meses (IC 95%: 5,6 a 9,5), sendo que o HR foi de 0,58 (IC 95%: 0,47 a 0,73; p-valor < 0,001). (65)

Numa análise exploratória, observou-se que, dentre pacientes no braço de Ven+Aza que atingiram RC/RCi como melhor resposta, o número mediano de ciclos de tratamento foi 13 (intervalo, 1-46) e a mediana de duração do uso de venetoclax por ciclo foi 21 dias (intervalo, 1-42).

Em termos de segurança, as taxas globais de eventos adversos (EAs) emergentes ao tratamento foi semelhante entre os dois braços, com maiores taxas de EAs hematológicos no

braço com venetoclax. A Tabela 15 apresenta as taxas de EAs observadas no acompanhamento mais recente:

**Tabela 15. Taxas de eventos adversos observados no acompanhamento de 43,2 meses.**

Eventos Adversos, n (%)	Venetoclax + azacitidina (n = 283)		Azacitidina + placebo (n = 144)	
	Todos os EAs	EAs graves (≥Grau 3)	Todos os EAs	EAs graves (≥Grau 3)
<b>Todos eventos adversos</b>	<b>283 (100)</b>	<b>279 (99)</b>	<b>144 (100)</b>	<b>139 (97)</b>
<b>Eventos adversos hematológicos</b>	<b>240 (85)</b>	<b>236 (83)</b>	<b>101 (70)</b>	<b>99 (69)</b>
Trombocitopenia	134 (47)	130 (46)	60 (42)	57 (40)
Neutropenia febril	121 (43)	121 (43)	27 (19)	27 (19)
Neutropenia	121 (43)	121 (43)	42 (29)	41 (29)
Anemia	87 (31)	80 (28)	33 (23)	32 (22)
Leucopenia	58 (21)	58 (21)	20 (14)	17 (12)
<b>Eventos adversos não hematológicos</b>				
Diarréia	128 (45)	13 (5)	49 (34)	4 (3)
Náusea	126 (45)	5 (2)	53 (37)	1 (1)
Constipação	124 (44)	4 (1)	57 (40)	2 (1)
Hipocalemia	84 (30)	33 (12)	43 (30)	16 (11)
Vômito	85 (30)	6 (2)	34 (24)	1 (1)
Redução de apetite	79 (28)	14 (5)	27 (19)	3 (2)
Pirexia	75 (27)	6 (2)	33 (23)	2 (1)
Edema periferal	70 (25)	1 (<1)	27 (19)	0
Fadiga	62 (22)	10 (4)	25 (17)	2 (1)
Hipofosfatemia	36 (13)	22 (8)	17 (12)	11 (8)
Hipertensão	30 (11)	21 (7)	12 (8)	6 (4)
Infecções	245 (87)	189 (67)	101 (70)	78 (54)
Pneumonia	74 (26)	66 (23)	43 (30)	40 (28)
Infecção do trato urinário	32 (11)	15 (5)	10 (7)	8 (6)
Sepse	22 (8)	21 (7)	13 (9)	13 (9)
Infecção pulmonar	21 (7)	15 (5)	4 (3)	3 (2)

Fonte: Pratz e colaboradores (65). EAs: eventos adversos.

Os autores da publicação concluem que os dados de longo prazo do VIALE-A demonstram que Ven+Aza apresenta um ganho significativo de SG em comparação com azacitidina e mantém a remissão em pacientes mais idosos e/ou inelegíveis à quimioterapia intensiva.

### **Gimema AML2320**

Este foi um estudo observacional prospectivo que avaliou a efetividade de venetoclax em combinação com agente hipometilante em pacientes com LMA inelegíveis a quimioterapia intensiva no mundo real (66). A inelegibilidade à quimioterapia intensiva foi definida pela idade, *status* de desempenho e comorbidade.

Foram incluídos 188 pacientes, sendo que 178 eram avaliáveis no momento da análise. Azacitidina como agente hipometilante foi utilizada em 75% dos pacientes. Ao segundo ciclo de administração, 64% dos pacientes apresentaram RC+RCi. Com um acompanhamento de 19,9 meses, a mediana de SG foi de 14,2 meses (12,4-18,4) e a mediana de sobrevida livre de doença foi de 13,7 meses (10-Não atingida).

De acordo com os autores, este é um dos maiores estudos a avaliar o uso de venetoclax em pacientes com LMA no mundo real. **A mediana de SG reportada (14,2 meses) é semelhante a mediana reportada no estudo VIALE-A (14,7 meses)**. Estes dados confirmam que venetoclax em combinação com agente hipometilante é um tratamento efetivo para uma população difícil de ser tratada.

### **Registro Brasileiro de Leucemia Mielóide Aguda**

Perruso e colaboradores publicaram resultados do Registro Brasileiro de Leucemia Mielóide Aguda. Na publicação, os autores compararam mortalidade precoce (<30 dias após início do tratamento), SLP e SG entre pacientes tratados no SUS e tratados no sistema privado de saúde do Brasil.

Embora não seja uma publicação que avaliou especificamente o uso de Ven+Aza em pacientes com LMA ineligíveis a quimioterapia intensiva, esta publicação permite realizar inferência sobre o impacto da introdução da terapia no contexto brasileiro. Um total de 235 pacientes foram incluídos, sendo 93 (30,6%) do sistema privado e 142 do sistema público (60,4%). Pacientes do SUS eram significativamente mais jovens (52,5 anos vs 61,0 anos,  $p<0,001$ ). O Índice de Comorbidades de Charlson (*Charlson Comorbidity Index*, CCI) foi maior em pacientes do privado (mediana do CCI 4,0 vs 1,0) e pacientes do SUS tiveram maior proporção de casos com risco classificado como intermediário (50,5% vs 35,9%).

Notadamente, **94,4% dos pacientes do SUS foram tratados com antraciclinas e citarabina**, enquanto no privado isso representou 47,8%. É importante destacar que, no privado, **45,2% dos pacientes receberam tratamento com venetoclax em combinação com um agente hipometilante**, enquanto no SUS não foi identificado uso de venetoclax.

Os resultados do estudo mostraram que 26,8% dos pacientes do SUS apresentaram morte precoce, enquanto no privado foram 9,8% (OR 3,37,  $p=0,002$ ). Com um acompanhamento mediano de 19 meses, a mediana de SG no SUS foi de 7,0 meses (IC 95%, 5,06 – 8,93), enquanto no privado foi de 22 meses (IC 95%, 10,8 – 33,2), uma diferença estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ). No caso da SLP, a mediana no SUS foi de 6 meses (IC 95%, 4,5-7,5) e no privado foi de 17 meses (IC 95% 12,1 – 21,8), também uma diferença significativa ( $p<0,001$ ).

Os autores concluem que mesmo com idade mais avançada e maior índice de comorbidade, os pacientes tratados no sistema privado apresentaram melhores desfechos. Isso é reflexo das diferenças no suporte dado aos pacientes tratados no SUS e no sistema privado.

## 5.6 Discussão sobre as evidências

A revisão sistemática conduzida trouxe como resultados duas publicações que avaliaram a eficácia e segurança de Ven+Aza em comparação com LDAC no tratamento de pacientes adultos com LMA ineleáveis à quimioterapia intensiva.

Não foram identificados estudos de comparação direta entre Ven+Aza e LDAC. O estudo VIALE-A avaliou Ven+Aza em comparação com azacitidina em monoterapia e o estudo VIALE-C avaliou Ven+LDAC em comparação com LDAC em monoterapia. De acordo com os protocolos destes estudos, as escolhas de azacitidina e LDAC como comparadores no VIALE-A e VIALE-C, respectivamente, permitiram que fossem realizadas avaliações duplo-cegas da contribuição de venetoclax em eficácia e segurança. (67,68)

Como somente LDAC é amplamente utilizado no SUS, atualmente, as únicas e melhores evidências encontradas na literatura são estudos de comparações indiretas. Ambas publicações encontradas, uma referente a uma meta-análise em rede e outra que traz tanto uma meta-análise em rede quanto uma análise de escores de propensão, reportaram resultados consistentes que demonstram a superioridade de Ven+Aza em todos os principais desfechos de eficácia avaliados (SG, SLE e taxa de RC) em comparação com LDAC.

A análise de escores de propensão, inclusive, ainda traz resultados de SLE, desfecho que não foi avaliado na meta-análise em rede. Esse desfecho também é importante, pois evidências mostram que ganhos em SLE podem estar associados a ganhos em SG e redução no uso de recursos médicos em pacientes com LMA. (69,70)

Embora a análise de risco de viés e de certeza da evidência aponte para limitações importantes, é importante considerar que:

- (i) O conjunto de evidências disponível na literatura é escasso para construção de uma rede robusta e que contemple somente estudos com baixo risco de viés, tornando a meta-análise inevitavelmente limitada;
- (ii) Os estudos VIALE-A e VIALE-C, conforme já reportado pelo NICE e CDA, apresentam baixo risco de viés e alta qualidade metodológica. (55,64) Isso é particularmente

importante considerando que a análise de escores de propensão foi elaborada utilizando exclusivamente esses dois estudos;

- (iii) De acordo com os resultados da análise de escores de propensão, observou-se uma alta magnitude de efeito para todos os desfechos de SG e SLE. Isso é relevante, visto que as próprias diretrizes do GRADE recomendam que o nível de certeza da evidência seja elevado em um nível no caso de alta magnitude de efeito. (71) Ou seja, o resultado da análise pode aumentar a confiança de que o benefício de Ven+Aza em relação a LDAC é verdadeiro.

Diante disso, estas comparações indiretas trazem evidências que suportam o valor clínico de venetoclax em combinação com azacitidina e comprovam o ganho em eficácia deste regime terapêutico frente à LDAC. Conforme apresentado, **os estudos indicam que Ven+Aza reduziu o risco de morte entre 43% e 50%, reduziu o risco de ocorrência de evento em 60% e aumentou a chance de atingir RC/RCi entre 5 a 10 vezes (ver Tabela 12) em comparação com LDAC, todos resultados com significância estatística.** (63,64)

Além das evidências já apresentadas, é fundamental considerar os estudos que comparam diretamente LDAC com agentes hipometilantes, como azacitidina ou decitabina, no tratamento de pacientes com LMA. Tanto o estudo AZA-AML-001 (72) quanto DACO-016 (73) mostraram que azacitidina e decitabina são superiores à LDAC em termos de sobrevida global, reduzindo significativamente o risco de morte. Esses dados reforçam a inferioridade do LDAC frente aos agentes hipometilantes.

Importante destacar que, embora os agentes hipometilantes isoladamente já tenham se mostrado superiores ao LDAC, a combinação de venetoclax com azacitidina, avaliada no estudo VIALE-A, demonstrou benefício adicional significativo. Este estudo, embora não incluído na revisão sistemática, traz evidências conclusivas sobre a eficácia e segurança da combinação. Como apresentado na Seção 5.5.4, Ven+Aza foi superior à azacitidina em monoterapia em SG, SLE e taxa de RC.(46,65) Isso é uma evidência adicional que também mostra os ganhos clínicos de Ven+Aza frente a um comparador que é amplamente recomendado por entidades médicas internacionais. Em razão disso, os resultados do VIALE-A também são importantes para auxiliar no melhor entendimento sobre os benefícios de venetoclax.

Esses resultados indicam que a combinação Ven+Aza não apenas supera a eficácia do LDAC, como também oferece vantagem clínica em relação ao uso isolado de agentes hipometilantes. Dessa forma, representa a melhor alternativa terapêutica atualmente disponível para pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva, respaldando fortemente sua incorporação no SUS.

## **6. Avaliação econômica**

### **6.1 Objetivo**

O objetivo desta avaliação econômica é estimar a relação de custo-utilidade entre Ven+Aza e LDAC no tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva no SUS.

### **6.2 População-alvo**

Pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva em concordância com a população-alvo da PICOS.

### **6.3 Intervenção e comparador**

A intervenção avaliada é venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza) e o comparador é LDAC. A escolha do comparador foi justificada na Seção 4.

### **6.4 Perspectiva da análise**

A perspectiva da análise é do Sistema Único de Saúde (SUS).

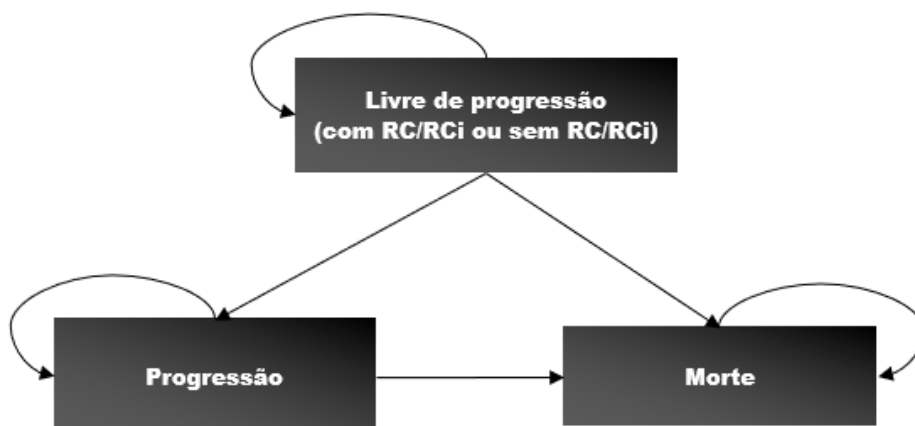
### **6.5 Estrutura do modelo**

A avaliação foi conduzida com base num modelo de sobrevida particionada, um tipo de modelo no qual uma coorte teórica é acompanhada ao longo do tempo enquanto os pacientes transicionam entre uma série de estados de saúde exaustivos e mutuamente exclusivos. Diferentemente de um modelo de Markov clássico, o número de pacientes em cada estado em pontos sucessivos no tempo não são ditados por probabilidades de transição, mas sim por curvas paramétricas de sobrevida. (74)

Foram considerados três estados de saúde:

- (i) **Estado de pré-progressão:** é o estado no qual os pacientes elegíveis entram no modelo. Neste estado, os pacientes são submetidos aos tratamentos com a intervenção ou o comparador, e o tempo de permanência neste estado é ditado pela curva de SLE. Adota-se a premissa de que a ocorrência de um evento seria equivalente à progressão da doença ou morte. Ainda, pacientes neste estado poderão ser divididos entre pacientes que atingiram o desfecho de RC/RCi ou pacientes que não atingiram, embora a probabilidade de transição será a mesma para ambos;
- (ii) **Estado de pós-progressão:** pacientes que apresentam um evento (ou seja, que progridem) transicionam para o estado de pós-progressão. Pacientes neste estado se caracterizam por apresentar LMA recidivada ou refratária e não recebem tratamento com a intervenção ou o comparador. Os pacientes permanecem neste estado até o óbito;
- (iii) **Estado de morte:** pacientes que vem à óbito, transicionam para o estado de morte. O momento de transição para esse estado é ditado pela curva de SG.

A figura abaixo apresenta a estrutura do modelo com os três estados de saúde:



**Figura 12. Estrutura do modelo de custo-utilidade**

Neste modelo, são adotados ciclos com duração de 28 dias, de maneira a se manter alinhado com a posologia dos medicamentos.

## 6.6 Parâmetros e premissas gerais

### 6.6.1 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi *lifetime* (“vida toda”), seguindo recomendações do Ministério da Saúde. (75) Tendo em vista as curvas de SG parametrizadas, que serão apresentadas nas Seções a seguir, adotou-se um horizonte de 35 anos visando capturar o máximo de desfechos e custos ao longo da vida do paciente.

### 6.6.2 Taxa de desconto

A taxa de desconto adotada foi de 5% para custos e desfechos, seguindo recomendações do Ministério da Saúde. (75)

## 6.7 Parâmetros clínicos

### 6.7.1 Características do paciente

Considerando que a dose de azacitidina depende do peso e altura do paciente, foi importante definir esses parâmetros no modelo. De acordo com dados do estudo clínico VIALE-A, a mediana de idade dos pacientes tratados com Ven+Aza foi de 76 anos (intervalo, 49-91) e 60% dos pacientes eram do sexo masculino. (46)

Com isso, identificou-se, a partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, que as medianas de peso e altura de um indivíduo brasileiro com idade maior que 60 anos, ponderadas pela distribuição por sexo do VIALE-A, são 70,34 kg e 162,44 cm. (76)

### 6.7.2 Taxa de remissão composta (RC+RCi)

Dados do VIALE-A e VIALE-C mostraram que a proporção de pacientes que apresentou melhoras em desfechos reportados pelos pacientes (*patient-reported outcomes*, PROs) foi maior no grupo que atingiu RC ou RCi quando comparado ao grupo que não atingiu. (77) Isso indica que atingir RC/RCi pode acarretar na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

A taxa de RC+RCi adotada no modelo foi obtida da análise de escores de propensão, apresentada na Seção 5.5.1. Os valores utilizados são apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 16. Taxas de RC+RCi de Ven+Aza e LDAC adotadas na avaliação econômica**

Terapia	Taxa de RC+RCi (IC 95%)	OR (IC 95%)
Ven+Aza	66,4% (60,6%-71,9%)	10,17 (4,55-22,73)
LDAC	16,3% (8,0%-30,3%)	
Fonte	CDA, 2021 (64)	CDA, 2021 (64)

Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; OR, *odds ratio*; RC, remissão completa; RCi, remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea.

### 6.7.3 Sobrevida livre de evento

As curvas de SLE adotadas no modelo foram obtidas da análise de escores de propensão disponível no relatório do CDA (64). As curvas de Kaplan-Meier de SLE para Ven+Aza e LDAC foram digitalizadas e parametrizadas. Para parametrização, foram consideradas as seguintes distribuições: exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal e gama generalizada.

As curvas parametrizadas foram plotadas com o objetivo de extrapolar o horizonte de dados disponível no estudo e projetar a SLE no longo prazo. A escolha da distribuição foi realizada com base na avaliação de critérios de *goodness-of-fit* (*Aikake Information Criteria* [AIC] e *Bayesian Information Criteria* [BIC]) e inspeção visual. Os valores obtidos para Ven+Aza e LDAC são apresentados, respectivamente, nas tabelas a seguir:

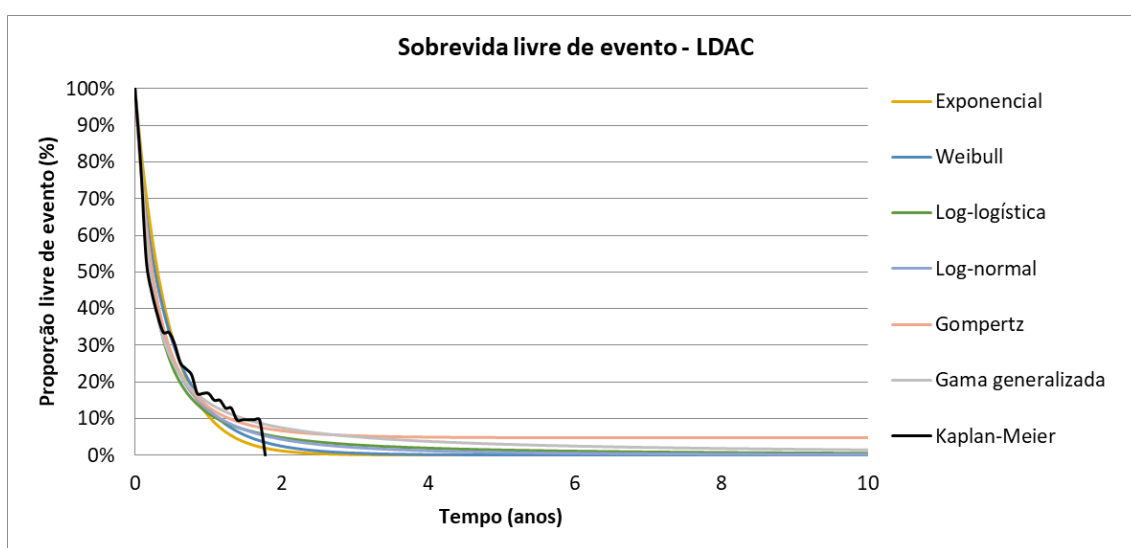
**Tabela 17. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para Ven+Aza**

Distribuição	Parâmetro	Valor	Limite inferior - 95%	Limite superior - 95%	AIC	BIC
Exponencial	rate	0,058734	0,050968	0,067683	1466,87	1470,53
Weibull	shape	0,92001	0,814752	1,038865	1467,00	1474,31
	scale	17,19274	14,72319	20,07652		
Log-normal	meanlog	2,344653	2,156522	2,532783	1465,16	1472,47
	sdlog	1,487302	1,33785	1,653449		
Log-logística	shape	1,172111	1,040119	1,320853	1465,41	1472,72
	scale	10,70339	8,953663	12,79505		
Gompertz	shape	-0,02211	-0,04441	0,000196	1464,95	1472,26
	rate	0,07076	0,056375	0,088814		
Gama generalizada	mu	2,569652	2,240202	2,899101	1464,97	1475,94
	sigma	1,337142	1,097679	1,628844		
	Q	0,413819	-0,1295	0,95714		

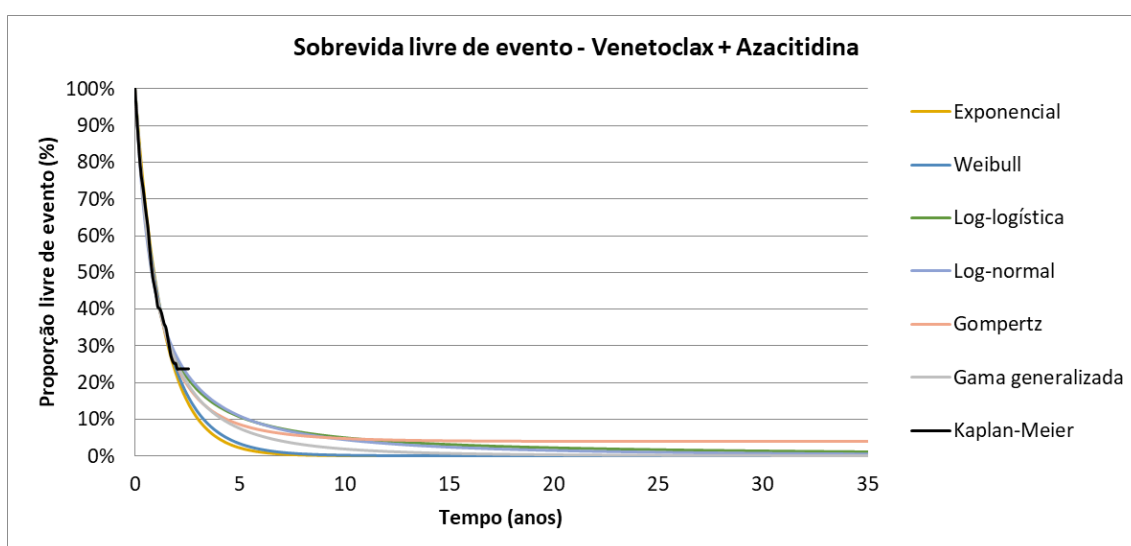
**Tabela 18. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para LDAC**

Distribuição	Parâmetro	Valor	Limite inferior - 95%	Limite superior - 95%	AIC	BIC
Exponencial	rate	0,171851	0,133148	0,221803	327,8133	330,0328

<b>Weibull</b>	shape	0,844267	0,692402	1,02944	326,7655	331,2045
	scale	5,496673	4,039843	7,478859		
<b>Log-normal</b>	meanlog	1,111026	0,808488	1,413563	313,6078	318,0468
	sdlog	1,251501	1,039191	1,507187		
<b>Log-logística</b>	shape	1,336437	1,08467	1,646644	316,1196	320,5586
	scale	2,827728	2,063365	3,875247		
<b>Gompertz</b>	shape	-0,08468	-0,14887	-0,02049	321,8964	326,3354
	rate	0,256079	0,178966	0,366419		
<b>Gama generalizada</b>	mu	0,631161	0,138785	1,123538	311,3093	317,9679
	sigma	1,158502	0,939432	1,428657		
	Q	-0,82803	-1,54207	-0,11398		



**Figura 13. Curvas parametrizadas de SLE de LDAC**



**Figura 14. Curvas parametrizadas de SLE de Ven+Aza**

Com base nos valores apresentados de AIC e BIC, foram escolhidas as distribuições Gompertz para Ven+Aza e Gama Generalizada para LDAC. A inspeção visual foi realizada e observou-se que estas distribuições foram as que melhor se ajustaram às curvas de Kaplan-Meier.

#### 6.7.4 Duração do tratamento

Conforme estabelecido nos protocolos dos estudos VIALE-A e VIALE-C, tanto o tratamento com Ven+Aza quanto com LDAC deveriam ser continuados até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada de consentimento ou até um paciente atender a outros critérios do protocolo para descontinuação (o que ocorresse primeiro). (67,68) Diferentemente, embora o desfecho de SLE considere progressão e falha ao tratamento como eventos, toxicidade inaceitável não é considerada. Por isso, **espera-se que a mediana de duração de tratamento seja diferente da mediana de SLE.**

Como pode ser observado na tabela a seguir, dados provenientes dos estudos clínicos reportam que as medianas de duração de tratamento são numericamente menores que as medianas de SLE:

**Tabela 19. Medianas de duração de tratamento e de SLE para Ven+Aza e LDAC**

Terapia	Mediana de duração de tratamento	Mediana de SLE (ajustada)	Fonte
Ven+Aza	8,85 meses (ou 8,26 ciclos)	9,79 meses	CDA, 2021 (64)
LDAC	1,98 meses (ou 1,85 ciclos)	3,06 meses	CDA, 2021 (64)

Nota: cada ciclo equivale a 28 dias.

Assim, no modelo, **foi adotada uma taxa de descontinuação do tratamento constante, baseada na mediana de duração de tratamento observada nos estudos clínicos.** Sabe-se que, a função paramétrica exponencial é a mais simples e que respeita a regra dos *hazards* constantes, ou seja, o risco de ocorrência de um evento não muda com o tempo.

Para plotar as curvas de duração de tratamento, foi necessário, inicialmente, estimar o parâmetro  $\lambda$ , conhecido como a taxa (*rate*) da função exponencial  $S(t)$ , onde  $t$  é o tempo. Sabe-se que:

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

Para  $t$  igual à mediana de duração de tratamento, sabe-se que a  $S(t_{\text{mediana}}) = 0,5$ . Sabendo que  $t_{\text{mediana}}$  para Ven+Aza é 8,26 ciclos, tem-se que:

$$S(8,26) = e^{-\lambda \times 8,26} = 0,5$$

$$-\lambda \times 8,26 = \ln(0,5)$$

$$\lambda_{\text{Ven+Aza}} = 0,084$$

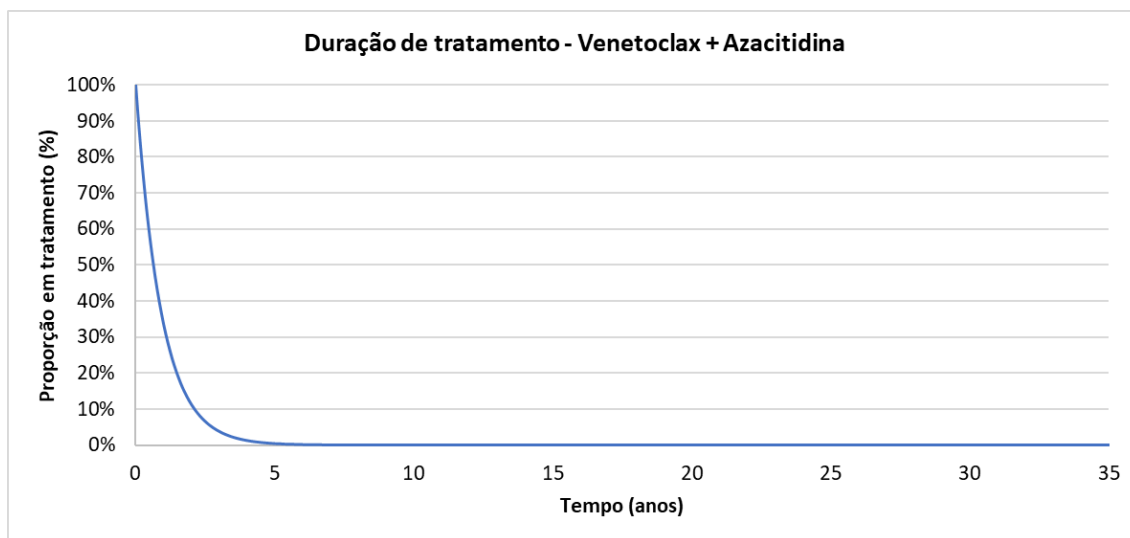
Analogamente, para LDAC:

$$S(1,85) = e^{-\lambda \times 1,85} = 0,5$$

$$-\lambda \times 1,85 = \ln(0,5)$$

$$\lambda_{\text{LDAC}} = 0,375$$

Com os valores de  $\lambda$ , foi possível plotar as curvas de duração de tratamento para Ven+Aza e LDAC, apresentadas nas figuras à seguir:



**Figura 15. Curva de duração de tratamento com Ven+Aza**

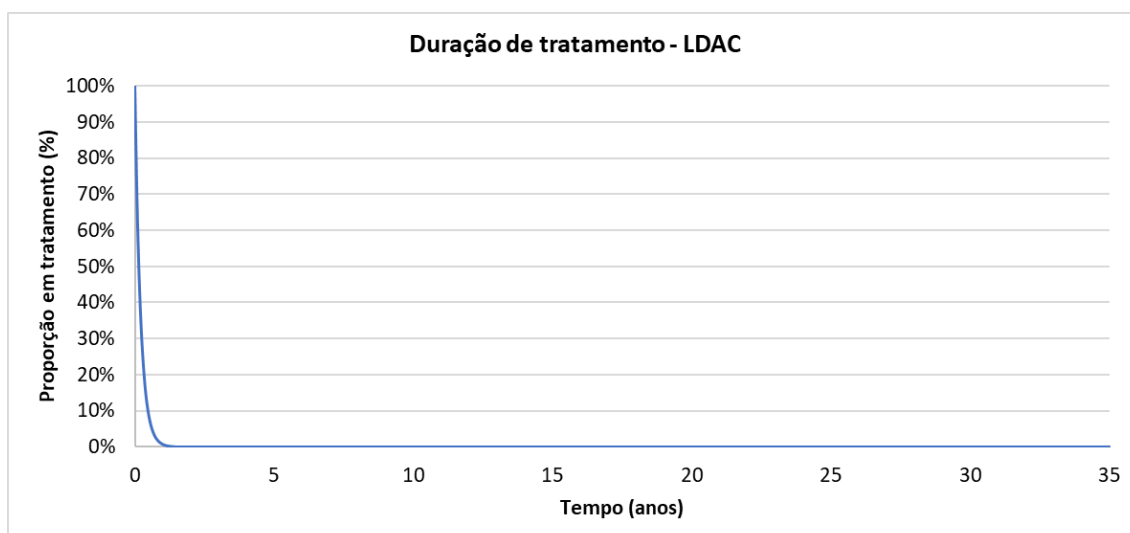


Figura 16. Curva de duração de tratamento com Ven+Aza

### 6.7.5 Sobrevida global

Da mesma forma que para SLE, as curvas de SG adotadas no modelo foram obtidas da análise de escores de propensão disponível no relatório do CDA (64). As curvas de Kaplan-Meier de SG para Ven+Aza e LDAC foram digitalizadas e parametrizadas. Para parametrização, foram consideradas as seguintes distribuições: exponencial, Weibull, Gompertz, log-logística, log-normal e gama generalizada.

As curvas parametrizadas foram plotadas com o objetivo de extrapolar o horizonte de dados disponível no estudo e projetar a SG no longo prazo. A escolha da distribuição foi realizada com base na avaliação de critérios de *goodness-of-fit* (*Aikake Information Criteria* [AIC] e *Bayesian Information Criteria* [BIC]) e inspeção visual. Os valores obtidos para Ven+Aza e LDAC são apresentados, respectivamente, nas tabelas a seguir:

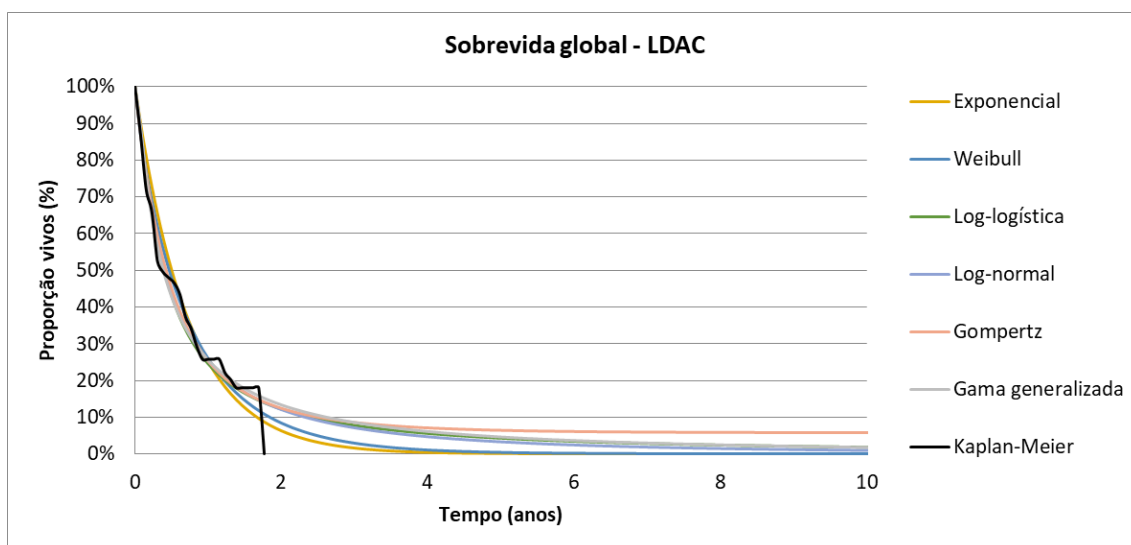
Tabela 20. Parâmetros das funções paramétricas de SG para Ven+Aza

Distribuição	Parâmetro	Valor	Limite inferior - 95%	Limite superior - 95%	AIC	BIC
Exponencial	rate	0,042259	0,03621	0,049318	1342,79	1346,45
Weibull	shape	0,801948	0,699444	0,919474	1333,87	1341,18
	scale	25,64894	20,95721	31,39102		
Log-normal	meanlog	2,739074	2,499793	2,978354	1326,39	1333,70
	sdlog	1,774875	1,576396	1,998344		
Log-logística	shape	0,971971	0,851926	1,108932	1330,65	1337,96
	scale	15,52805	12,40655	19,43492		
Gompertz	shape	-0,04254	-0,06671	-0,01836	1331,98	1339,29

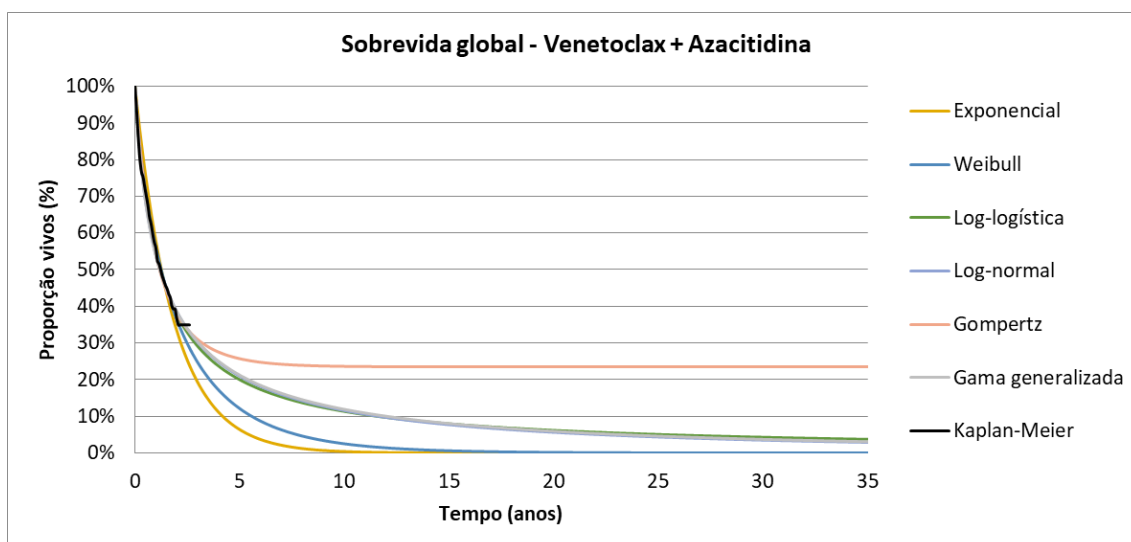
	rate	0,061708	0,048209	0,078987		
<b>Gama generalizada</b>	mu	2,708811	2,188457	3,229165	1328,37	1339,34
	sigma	1,794301	1,470529	2,189359		
	Q	-0,0489	-0,7882	0,690399		

**Tabela 21. Parâmetros das funções paramétricas de SG para LDAC**

Distribuição	Parâmetro	Valor	Limite inferior - 95%	Limite superior - 95%	AIC	BIC
<b>Exponencial</b>	rate	0,106471	0,081545	0,139017	351,91	354,13
<b>Weibull</b>	shape	0,87613	0,703468	1,09117	352,43	356,87
	scale	9,222282	6,795284	12,51611		
<b>Log-normal</b>	meanlog	1,65143	1,314083	1,988777	346,68	351,11
	sdlog	1,370365	1,125682	1,668234		
<b>Log-logística</b>	shape	1,219281	0,980079	1,516865	348,81	353,25
	scale	5,188874	3,670104	7,336146		
<b>Gompertz</b>	shape	-0,0503	-0,10615	0,00555	350,51	354,95
	rate	0,144243	0,096393	0,215845		
<b>Gama generalizada</b>	mu	1,486912	0,802298	2,171527	348,38	355,04
	sigma	1,394705	1,142963	1,701893		
	Q	-0,26883	-1,22477	0,687108		



**Figura 17. Curvas parametrizadas de SG de LDAC**



**Figura 18. Curvas parametrizadas de SG de Ven+Aza**

Com base nos valores apresentados de AIC e BIC, foi escolhida a distribuição Log-normal tanto para Ven+Aza quanto para LDAC. A inspeção visual foi realizada e observou-se que esta distribuição foi a que melhor se ajustou às curvas de Kaplan-Meier.

#### 6.7.6 Taxa de eventos adversos

Como pôde ser observado nos resultados da revisão sistemática, não foram identificados estudos que trouxessem dados comparativos de segurança entre Ven+Aza e LDAC. Dada esta limitação, optou-se por adotar a premissa de que as probabilidade de ocorrência de EAs seriam as mesmas observadas diretamente no VIALE-A para Ven+Aza (65) e no VIALE-C para LDAC. (44)

Para fins de relevância e representatividade, foram considerados somente EAs de grau  $\geq 3$  com ocorrência em pelo menos 5% dos pacientes. As probabilidades observadas foram ajustadas para probabilidade de ocorrência por ciclo, considerando a duração mediana de tratamento, e aplicadas ao longo do tempo enquanto os pacientes estivessem em tratamento com Ven+Aza ou LDAC. Os valores adotados são apresentados na tabela a seguir:

**Tabela 22. Probabilidades de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo**

EAs	Probabilidade geral		Probabilidade por ciclo	
	Ven + Aza <sup>1</sup>	LDAC <sup>2</sup>	Ven + Aza	LDAC
Anemia	28,00%	22,00%	0,70%	1,89%
Diminuição de apetite	5,00%	-	0,11%	0,00%
Diarréia	5,00%	16,00%	0,11%	1,33%
Infecção pulmonar	5,00%	-	0,11%	0,00%

<b>Neutropenia febril</b>	43,00%	29,00%	1,19%	2,60%
<b>Náusea</b>	-	31,00%	0,00%	2,81%
<b>Hipertensão</b>	7,00%	-	0,15%	0,00%
<b>Hipocalcemia</b>	12,00%	22,00%	0,27%	1,89%
<b>Constipação</b>	-	31,00%	0,00%	2,81%
<b>Hipofosfatemia</b>	8,00%	-	0,18%	0,00%
<b>Leucopenia</b>	21,00%	-	0,50%	0,00%
<b>Netropenia</b>	43,00%	16,00%	1,19%	1,33%
<b>Vômito</b>	-	13,00%	0,00%	1,07%
<b>Pneumonia</b>	23,00%	16,00%	0,56%	1,33%
<b>Edema periferal</b>	-	21,00%	0,00%	1,80%
<b>Sepse</b>	7,00%	-	0,15%	0,00%
<b>Trombocitopenia</b>	46,00%	37,00%	1,31%	3,49%
<b>Infecção urinária</b>	5,00%	-	0,11%	0,00%

Nota: EA, evento adverso; LDAC, citarabina em baixa dose.

<sup>1</sup>Fonte: Pratz e colaboradores (65)

<sup>2</sup>Fonte: Wei e colaboradores (44)

### 6.7.7 Utilidades

Neste modelo, assume-se que as utilidades são dependentes do estado de saúde e independentes do tratamento. Os valores adotados foram obtidos de um estudo que estimou escores de utilidade EQ-5D com base em dados agregados dos estudos VIALE-A e VIALE-C via modelo linear de efeitos fixos. (78) A avaliação foi dividida entre pacientes em pré-progressão com RC+RCi, pré-progressão sem RC+RCi ou pós-progressão.

Os valores obtidos foram:

**Tabela 23. Valores de utilidade utilizados no modelo**

<b>Estado</b>	<b>Valor de utilidade (erro padrão [EP])</b>	<b>Fonte</b>
Pré-progressão com RC+RCi	0,747 (EP = 0,013)	Pratz e colaboradores (78)
Pré-progressão sem RC+RCi	0,725 (EP = 0,014)	Pratz e colaboradores (78)
Pós-progressão	0,628 (EP = 0,017)	Pratz e colaboradores (78)

Estes valores foram utilizados na avaliação de Ven+Aza pelo NICE. A aplicação dos valores de utilidade no estado de pré-progressão é ponderada pela proporção de pacientes que atingem e não atingem RC+RCi em cada braço de tratamento.

## 6.8 Parâmetros econômicos

### 6.8.1 Custo com medicamentos

O custo de tratamento com Ven+Aza foi estimado com base no preço proposto para incorporação de venetoclax ao SUS e o preço médio de aquisição de azacitidina por instituições públicas, obtido do Painel de Preços.

#### Venetoclax + azacitidina

No caso de venetoclax, o preço proposto foi de R\$ 36.045,88 por caixa com 120 comprimidos de 100 mg de venetoclax. Já no caso de azacitidina, foi adotado a média dos preços de compras entre 2024 e 2025, com base em dados do Painel de Preços. (79) Os preços são apresentados na tabela a seguir:

**Tabela 24. Preços de venetoclax e azacitidina adotados no modelo**

Medicamento	Apresentação	Preço adotado no modelo	Fonte
Venetoclax	100 mg x 120 cps	R\$ 36.045,88	Preço proposto pelo fabricante
Azacitidina	100 mg x 1 frasco	R\$ 442,28	Painel de Preços (79)

Para estimativa do custo com o tratamento, faz-se necessário entender a posologia de uso dos medicamentos, assim como as doses recomendadas e adotadas na prática clínica. O ciclo de doses de venetoclax e azacitidina é de 28 dias. (47)

Azacitidina deve ser administrada numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal por via subcutânea nos dias 1 a 7 de cada ciclo, começando no dia 1 do ciclo 1. (47) O tratamento com venetoclax também deve ser iniciado no dia 1 do ciclo 1, seguindo o cronograma de doses de escalonamento e, depois, continuado com a dose de manutenção, via oral, conforme tabela a seguir (47):

**Tabela 25. Cronograma de doses de venetoclax (quando usado em combinação com azacitidina)**

Ciclo	Ciclo 1				Ciclo 2+
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4+	Dia 1+
Dose diária	100 mg	200 mg	400 mg	400 mg	400 mg

Sabe-se ainda que, devido à possível ocorrência de EAs hematológicos, alguns pacientes podem requerer modificações de dose, conforme previsto no protocolo do estudo VIALE-A. (67)

Assim, intensidade relativa de dose (IRD) observada no estudo, calculada pela razão entre a dose observada e dose planejada, foi de 73% para venetoclax e azacitidina (64). Este parâmetro foi adotado nas avaliações realizadas no CDA e no NICE (55,64) e são aplicados, neste modelo, somente para Ven+Aza e a partir da fase de manutenção.

Além disso, sabe-se que neutropenias são comuns em pacientes com LMA, o que os coloca em situação de risco para infecções relacionadas, como, por exemplo, infecções fúngicas e bacterianas.(80) Por isso, de acordo com avaliação médica individualizada, alguns pacientes podem ser submetidos ao uso de anti-microbianos, como os inibidores da CYP3A. (81) Neste contexto, estudos mostram que o uso de inibidores moderados ou fortes da CYP3A aumenta a exposição de venetoclax ao reduzir sua depuração, o que leva a necessidade de reduzir a dose de venetoclax que é administrada. Por isso, o próprio protocolo do VIALE-A recomendava que pacientes em uso concomitante destes inibidores deveriam realizar modificações de dose. (46)

De acordo com o protocolo do estudo e com a bula do medicamento, pacientes em uso de inibidores da CYP3A podem ter sua dose diária reduzida em 50% ou em até 75%. (46,47) Em discussões com especialistas que atuam no SUS, identificou-se que o uso destes inibidores é amplamente difundido no sistema público de saúde brasileiro, e a literatura também indica que o uso de antifúngicos em pacientes com LMA é uma prática comum:

**Tabela 26. Exemplos de estudos que reportam o uso de antifúngicos profiláticos em pacientes com LMA**

Estudo	País/Região	População / Tratamento	Número de pacientes	Taxa de uso de antifúngicos profiláticos (%)
Pagano et al. (2012) – Registro SEIFEM 2010-B (82)	Itália	LMA RD	703 pacientes	73,2% (515/703)
Goto et al. (2024) – Estudo VENUS (83)	Japão	LMA RD, inelegíveis a QIT, tratados com venetoclax	120 pacientes	73,3%
León et al. (2022) (84)	México e Peru	LMA RD ou R/R	50 pacientes	82%
Ito et al. (2022) (39)	Diversos países	LMA RD, inelegíveis a QIT	• LDAC: n = 199	• LDAC: 63%

	(América Latina = 13%)		• Outras terapias: n = 302	• Outras terapias: 57%
--	------------------------	--	----------------------------	------------------------

Nota: LMA, leucemia mieloide aguda; RD, recém-diagnosticado; R/R, recidivado e/ou refratário; QIT, quimioterapia intensiva; LDAC, citarabina em baixa dose.

Conforme explicado no relatório do NICE, a IRD não contempla estas reduções pelo uso de antifúngicos profiláticos (55). Por isso, fez-se necessário buscar estudos que trouxessem informações sobre o uso desses medicamentos na prática clínica. Conforme pode ser observado na Tabela 26, os estudos reportam que o uso de antifúngicos no mundo real é relativamente frequente (acima de 60% dos pacientes) (39,82–84). Neste modelo de custo-utilidade, adota-se a proporção de 63% dos pacientes recebendo antifúngico profilático, conforme reportado por Ito e colaboradores para pacientes tratados com LDAC (39). Este estudo multicêntrico incluiu participantes de diversos países, inclusive da América Latina, e somente pacientes com LMA recém-diagnosticados e ineligíveis à quimioterapia intensiva.

Ainda, Karrar e colaboradores avaliaram pacientes com LMA tratados na Mayo Clinic, nos EUA, com venetoclax em combinação com agente hipometilante e que fizeram uso de antifúngicos. Neste estudo, observou-se que a dose mediana de venetoclax utilizada foi de 200 mg (intervalo, 50-400 mg).(85) A mesma dose mediana foi reportada por León e colaboradores.(84) Por isso, adotou-se esta como a dose padrão utilizada pelos 63% dos pacientes em uso de antifúngicos.

A tabela a seguir apresenta a dose padrão e a dose estimada considerando a IRD (73%) para o grupo 1 (sem uso de antifúngicos) e para o grupo 2 (com uso de antifúngicos):

**Tabela 27. Doses de venetoclax com IRD e modificação devido ao uso de antifúngicos**

Dia de tratamento	Grupo 1: Sem uso de antifúngicos		Grupo 2: Com uso de antifúngicos	
	Dose Padrão	Dose Praticada (com IRD)	Dose Padrão	Dose Praticada (com IRD)
<b>1</b>	100 mg	100 mg	50 mg	50 mg
<b>2</b>	200 mg	200 mg	100 mg	100 mg
<b>3</b>	400 mg	400 mg	200 mg	200 mg
<b>4+</b>	400 mg	292 mg	200 mg	146 mg

Nota: IRD, intensidade relativa de dose.

Nota-se que, tomando as doses máximas praticadas de 292 mg para o grupo sem uso de antifúngico e de 146 mg para o grupo com uso de antifúngicos, e ponderando-as pelas proporções de pacientes que não usam (37%) e que usam (63%) antifúngicos, obtém-se uma dose média geral de 200 mg de venetoclax. Esta dose média geral é igual a adotada pela NICE

no modelo de custo-utilidade avaliado no processo de incorporação de Ven+Aza no Reino Unido (55).

A partir das doses e custo de aquisição dos medicamentos, foi possível estimar o custo de tratamento com Ven+Aza, apresentados nas tabelas a seguir para o ciclo 1 e ciclos subsequentes, respectivamente:

**Tabela 28. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 1**

Medicamento	Custo (sem uso de antifúngicos)	Custo (com uso de antifúngicos)	Custo médio
<b>Venetoclax</b>	<b>R\$ 24.066,92</b>	<b>R\$ 12.033,46</b>	<b>R\$ 16.485,84</b>
Dia 1	R\$ 300,84	R\$ 150,42	R\$ 206,07
Dia 2	R\$ 601,67	R\$ 300,84	R\$ 412,15
Dia 3	R\$ 1.203,35	R\$ 601,67	R\$ 824,29
Dia 4 a 28	R\$ 21.961,06	R\$ 10.980,53	R\$ 15.043,33
Azacitidina (Dia 1 a 7)	<b>R\$ 3.356,85</b>	<b>R\$ 3.356,85</b>	<b>R\$ 3.356,85</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 27.423,77</b>	<b>R\$ 15.390,31</b>	<b>R\$ 19.842,69</b>

**Tabela 29. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 2 em diante**

Medicamento	Custo (sem uso de antifúngicos)	Custo (com uso de antifúngicos)	Custo médio
<b>Venetoclax</b>			
Dia 1 a 28	R\$ 24.596,39	R\$ 12.298,20	R\$ 16.848,53
Azacitidina (Dia 1 a 7)	R\$ 3.356,85	R\$ 3.356,85	R\$ 3.356,85
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 27.953,24</b>	<b>R\$ 15.655,05</b>	<b>R\$ 20.205,38</b>

## LDAC

No caso de LDAC, utilizou-se os valores das APACs de quimioterapia de LMA como referência para o custo de tratamento por ciclo. Conforme dados do SIGTAP/DATASUS, há dois procedimentos de tratamento de LMA: (i) código 03.04.06.023-2, referente à fase terapêutica inicial com duração máxima de 6 ciclos, com valor de R\$ 11.644,00, e (ii) código 03.04.06.024-0 referente à fase de manutenção, com valor de R\$ 431,20. (86) Por isso, adotou-se os seguintes custos para o tratamento com LDAC:

**Tabela 30. Custo de tratamento com LDAC por ciclo**

Medicamento	Ciclos	Custo por ciclo	Fonte
LDAC	Ciclo 1 a 6	R\$ 11.644,00*	SIGTAP (86)
LDAC	Ciclo 7 em diante	R\$ 431,20**	SIGTAP (86)

NOTA: LDAC, citarabina em baixa dose; SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

\*Procedimento: 03.04.06.023-2 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA, LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA - 1ª LINHA - FASES TERAPÊUTICAS INICIAIS

\*\*Procedimento: 03.04.06.024-0 - QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOIDE/LINFOBLÁSTICA AGUDA , LINFOMA LINFOBLÁSTICO, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA-1ª LINHA – FASE DE MANUTENÇÃO

### 6.8.2 Custo com acompanhamento e monitoramento

Nesta análise de custo-utilidade, foram considerados custos referentes a consultas médicas, exames e hospitalizações. A frequência de uso destes recursos médicos foi estimada com base na opinião de médicos especialistas. Os custos unitários foram obtidos de bases de dados públicas, como SIGTAP no caso de exames, consultas e hospitalizações, (86) e Painel de Preços no caso de medicamentos e materiais hospitalares.(79) Detalhes sobre o microcusteio de cada evento de saúde estão disponíveis na planilha em Excel com o modelo em questão.

Estes custos foram estimados separadamente para pacientes com RC/RCi e sem RC/RCi. A tabela a seguir apresenta os custos por ciclo:

**Tabela 31. Custos de acompanhamento e monitoramento**

Estado	Custo por ciclo	Fonte
Acompanhamento sem CR/CRi	R\$ 150,43	Microcusteio
Acompanhamento com CR/CRi	R\$ 23,82	Microcusteio

A diferença de custo observada entre pacientes com RC/RCi e sem RC/RCi é majoritariamente devido a maior incidência de hospitalizações em pacientes sem RC/RCi.

### 6.8.3 Custo com manejo de eventos adversos

O custo de manejo de EAs foi estimado com base num exercício de microcusteio, no qual a frequência de uso de recursos médicos foi obtida a partir de discussões com profissionais de saúde. Os custos unitários foram obtidos de bases de dados públicas, como SIGTAP no caso de exames, consultas e hospitalizações,(86) e Painel de Preços e Banco de Preços em Saúde (BPS) no caso de medicamentos e materiais hospitalares.(79)

O custo de manejo de cada EA foi ponderado pelas probabilidades de ocorrência de EAs com venetoclax+azacitidina e com LDAC por ciclo, apresentadas na Tabela 22. Tais custos incorrem no modelo somente enquanto pacientes ainda estão em tratamento.

**Tabela 32. Probabilidades de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo**

EAs	Custo unitário	Custo médio
-----	----------------	-------------

		Ven+Aza	LDAC
Anemia	R\$ 610,95	R\$ 23,82	R\$ 76,78
Diminuição de apetite	R\$ 39,66	R\$ 0,25	R\$ 0,00
Diarréia	R\$ 718,02	R\$ 4,45	R\$ 64,58
Infecção pulmonar	R\$ 695,10	R\$ 4,30	R\$ 0,00
Neutropenia febril	R\$ 13.224,33	R\$ 870,02	R\$ 2.234,96
Náusea	R\$ 71,24	R\$ 0,00	R\$ 12,95
Hipertensão	R\$ 1.071,46	R\$ 9,37	R\$ 0,00
Hipocalemia	R\$ 36,66	R\$ 0,56	R\$ 4,61
Constipação	R\$ 140,70	R\$ 0,00	R\$ 25,57
Hipofosfatemia	R\$ 54,72	R\$ 0,55	R\$ 0,00
Leucopenia	R\$ 251,79	R\$ 7,08	R\$ 0,00
Netropenia	R\$ 221,14	R\$ 14,55	R\$ 19,89
Vômito	R\$ 601,57	R\$ 0,00	R\$ 43,62
Pneumonia	R\$ 557,49	R\$ 17,36	R\$ 50,14
Edema periferal	R\$ 31,51	R\$ 0,00	R\$ 3,77
Sepse	R\$ 1.042,54	R\$ 9,12	R\$ 0,00
Trombocitopenia	R\$ 8.501,37	R\$ 611,11	R\$ 1.878,83
Infecção urinária	R\$ 689,79	R\$ 4,27	R\$ 0,00
<b>Total</b>		<b>R\$ 1.576,82</b>	<b>R\$ 4.415,70</b>

Nota: EA, evento adverso; LDAC, citarabina em baixa dose; Ven+Aza, venetoclax+azacitidina.

#### 6.8.4 Custo de fim de vida

Assume-se que todos os pacientes que transicionam para o estado de óbito incorreriam a custos com cuidados paliativos no último ciclo antes da morte, tem em vista a agressividade da doença. Estimou-se que o custo seria equivalente à APAC de cuidados prolongados em oncologia (código 03.03.13.006-7) no valor de R\$ 71,65 (86), multiplicado por 28 dias (equivalente a um ciclo completo). O custo total obtido foi de R\$ 2.006,20.

### 6.9 Análise de sensibilidade

Foram conduzidos dois tipos de análise de sensibilidade: determinística (ou univariada) e probabilística. Para cada variável, são estabelecidos limites inferior e superior dentro dos quais os parâmetros serão avaliados. Preferencialmente, os limites foram estabelecidos com base no intervalo de confiança proveniente da fonte onde o dado foi obtido. Caso o intervalo de confiança não esteja disponível ou não seja adequado, adota-se uma variação de  $\pm 20\%$  do valor base.

A análise de sensibilidade determinística (ASD) permite que seja avaliado o impacto de cada variável isoladamente no resultado da análise de custo-utilidade e, conseqüentemente,

compreender a robustez do resultado com relação aos parâmetros analisados.(87) Os resultados da ASD serão apresentados num diagrama Tornado.

Já a análise de sensibilidade probabilística (ASP) é uma técnica que permite quantificar o nível de confiança do resultado da análise de custo-utilidade com relação a incerteza dos parâmetros considerados. Na ASP, cada parâmetro é representado como distribuições em torno do valor base e entre os limites superior e inferior estabelecidos. Diferentes tipos de variáveis requerem o uso de diferentes distribuições.(88) Neste modelo, adotou-se distribuição Beta para proporções ou probabilidades (que variam entre 0 e 1), distribuição Gama para custos e distribuição Normal para utilidades, características dos pacientes e parâmetros das funções de sobrevida. Para cada variável incluída na ASP, são gerados valores randômicos dentro de cada intervalo seguindo as distribuições escolhidas e, com base nisso, os resultados de custo e efetividade são armazenados. Esse procedimento é com valores aleatórios repetido por 1.000 vezes, conhecido como simulações de Monte Carlo.(89) Os resultados obtidos de cada iteração serão plotados num plano de custo-efetividade.

## 6.10 Resultados

### 6.10.1 Caso base

Os resultados do caso base da análise de custo-utilidade são apresentados na Tabela 33. Considerando as taxas de desconto, observa-se que Ven+Aza esteve associado a um ganho de 1,95 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) e 2,13 anos de vida (AVs). Isso resultou numa razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 117.099/AVAQ e de R\$ 107.189/AV.

**Tabela 33. Resultados do caso base da análise de custo-utilidade**

Desfecho	Ven + Aza	LDAC	Incremental Ven+Aza vs LDAC
<b>Custos</b>	<b>R\$ 287.594,54</b>	<b>R\$ 59.779,19</b>	<b>R\$ 227.815,35</b>
Tratamento	R\$ 257.064,67	R\$ 38.433,72	<b>R\$ 218.630,96</b>
Acompanhamento	R\$ 1.780,10	R\$ 34,19	<b>R\$ 1.745,90</b>
Progressão	R\$ 6.840,71	R\$ 2.986,47	<b>R\$ 3.854,24</b>
Eventos adversos	R\$ 20.147,16	R\$ 16.363,46	<b>R\$ 3.783,69</b>
Morte	R\$ 1.761,91	R\$ 1.961,35	<b>-R\$ 199,44</b>
<b>AVAQ</b>	<b>2,65</b>	<b>0,71</b>	<b>1,95</b>
<b>AV</b>	<b>3,14</b>	<b>1,01</b>	<b>2,13</b>
		<b>RCEI (R\$/AVAQ)</b>	<b>R\$ 117.099</b>
		<b>RCEI (R\$/AV)</b>	<b>R\$ 107.189</b>

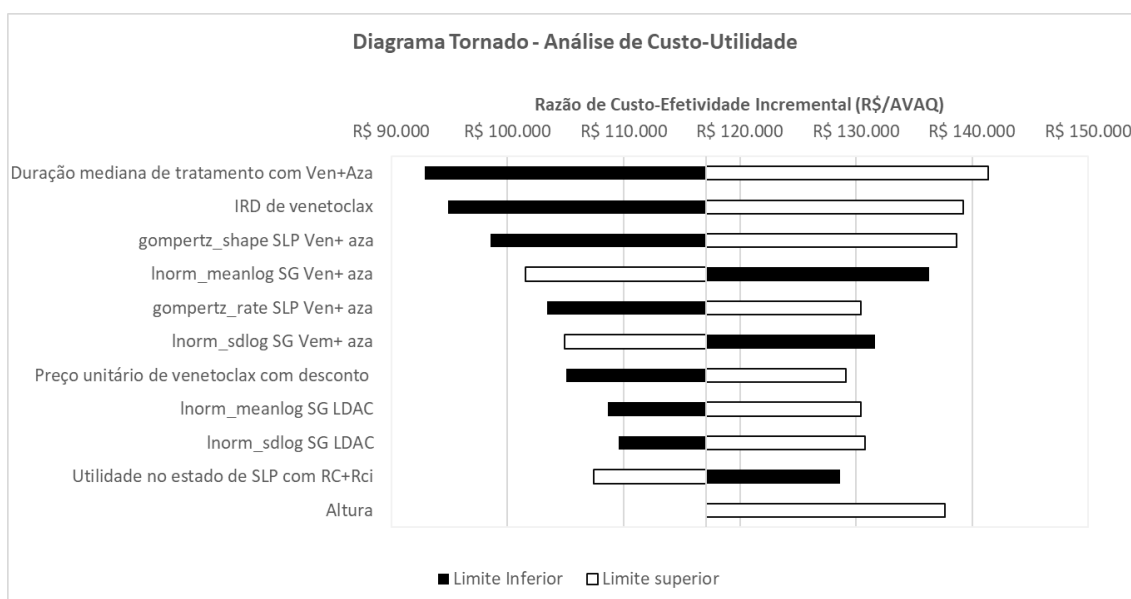
Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; Ven+Aza, venetoclax+azacitidina; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; AV, anos de vida; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Em 2022, o Ministério da Saúde estabeleceu que o limiar de custo-efetividade para avaliação de tecnologias no SUS seria de R\$ 40.000,00 por AVAQ incremental. Ainda, definiu-se que, no caso de doenças raras ou graves, deveria ser considerado o limiar alternativo equivalente a três vezes o valor de referência, ou seja, R\$ 120.000,00 por AVAQ incremental. (90) Com a LMA é uma doença rara e também é uma doença grave, entende-se que deva ser considerado o limiar alternativo neste caso.

Tendo isso em vista, **nota-se que a RCEI de Ven+Aza em relação a LDAC está abaixo do limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde. Isso significa que Ven+Aza é custo-efetivo em relação à LDAC.**

### 6.10.2 ASD

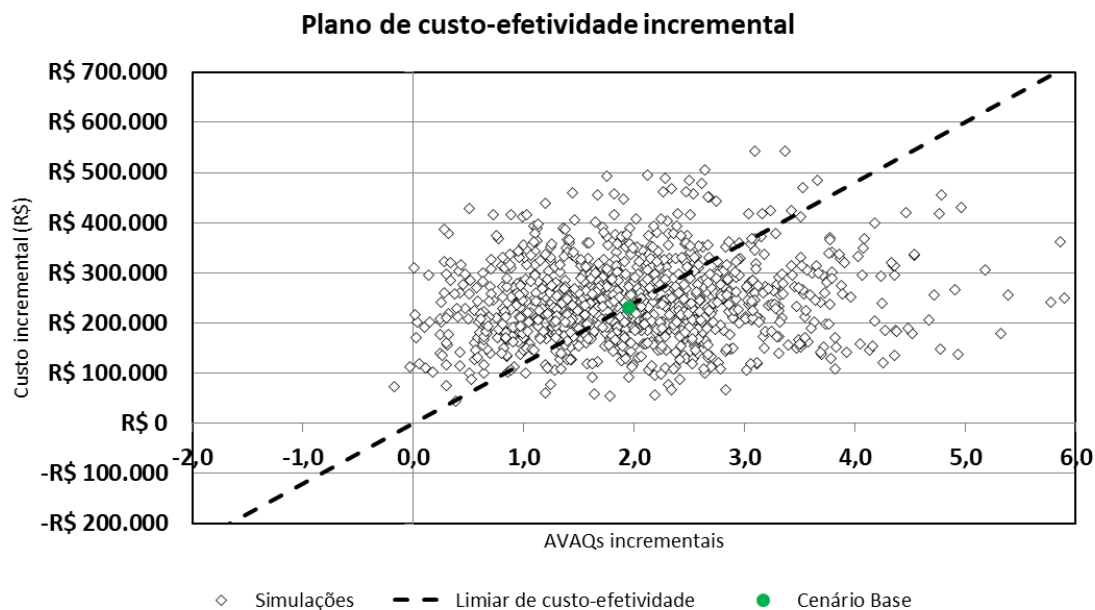
Os resultados da ASD, com as principais variáveis, são apresentados no diagrama Tornado na figura a seguir:



**Figura 19. Diagrama Tornado com resultados da ASD no modelo de custo-utilidade**

### 6.10.3 ASP

O resultado da ASP é apresentado no plano de custo-efetividade incremental na figura a seguir:



**Figura 20. Plano de custo-efetividade incremental**

## 6.11 Discussão

Esta análise de custo-utilidade permitiu estimar os custos e efetividade de resultados do uso de Ven+Aza ou LDAC em pacientes adultos com LMA ineligíveis à quimioterapia intensiva.

É importante considerar que a LMA é uma doença agressiva, de rápida evolução e alto impacto na qualidade de vida dos pacientes. Os resultados demonstraram que Ven+Aza proporcionou um ganho de 2,13 AVs e 1,95 AVAQs (descontados), o que significa um incremento de aproximadamente dois anos de vida com qualidade. Colocando em perspectiva, o modelo mostrou que o tratamento disponível no SUS, LDAC, proporciona uma sobrevivência média de um ano. Ou seja, nesta análise, Ven+Aza aumentou em cerca de 3,1 vezes os AVs e em 3,7 vezes os AVAQs dos pacientes com LMA. Isso indica que, atualmente, os pacientes do SUS podem estar recebendo tratamento insuficiente.

Considerando o preço de venetoclax proposto pelo fabricante para incorporação no SUS, a RCEI foi de R\$ 117.099/AVAQ, abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido pelo Ministério da Saúde. Isso reforça que, além de ser uma terapia que proporciona benefícios significativos aos pacientes em termos de SLP, SG e taxa de RC/RCi, Ven+Aza também apresenta uma relação de custo-efetividade favorável e sustentável para o sistema público de saúde do Brasil.

Dentre as limitações desta análise de custo-utilidade, pode-se citar a falta de dados referentes à uso de recursos médicos específicos de pacientes tratados com Ven+Aza e LDAC e a ausência de dados comparativo de segurança entre os tratamentos. Inerentemente, as curvas de sobrevida precisaram ser extrapoladas para estimar o impacto de longo prazo das terapias, algo bem estabelecido no contexto de análises de custo-utilidade em oncologia. Conforme já descrito na Seção 5.6, a análise de escores de propensão é a única e melhor evidência clínica disponível que compara Ven+Aza com LDAC nos desfechos de interesse (incluindo SLE), e foi também validada pelo NICE e CDA em suas respectivas avaliações.

Na Seção a seguir, serão apresentados os resultados da análise de impacto orçamentário, complementares à análise de custo-utilidade.

## 7. Análise de Impacto orçamentário

### 7.1 Objetivo

O objetivo desta análise é estimar o impacto orçamentário da incorporação de Ven+Aza para o tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva no SUS.

### 7.2 População-alvo

A população-alvo desta análise é de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva, em concordância com a população-alvo da PICOS. A estimativa do número de pacientes elegíveis foi realizada pelo método de demanda aferida utilizando dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do DATASUS. (91) Os critérios adotados para seleção dos pacientes únicos foi:

- Pacientes com pelo menos um *claim* do procedimento de quimioterapia de leucemia mielóide aguda em fase inicial (código 03.04.06.023-2) e cujo primeiro *claim* ocorreu no ano de 2023; e
- Pacientes com CID-10 primário C92.0.

Após a extração dos dados e aplicação dos filtros com os critérios de inclusão acima, foram identificados 1.175 novos pacientes únicos, considerados como pacientes com LMA em tratamento com quimioterapia inicial no SUS.

No entanto, sabe-se que, para esta análise, devem ser selecionados somente pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva. Como não foi possível identificar esse perfil específico somente com base nas variáveis disponíveis na base do DATASUS, foi necessário adotar uma outra premissa a partir de dados epidemiológicos. Dados do estudo Loyal com 518 pacientes latinoamericanos com LMA, incluindo brasileiros, mostraram que cerca de 24,5% eram inelegíveis à quimioterapia intensiva (35). Ainda, com base dados obtidos do Registro Brasileiro de Leucemia Mieloide Aguda (RBLMA), suportado pela ABHH, observou-se que cerca de 30,2% dos pacientes são inelegíveis à quimioterapia intensiva. Estes dados ainda não foram disponibilizados publicamente, embora já exista publicação do RBLMA na literatura.(34) Portanto, considerando o dado do RBLMA, estima-se que existiam cerca de 355 novos pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva no SUS em 2023.

Para projetar os novos pacientes nos próximos anos, assume-se que o número de pacientes irá variar com base no crescimento populacional brasileiro. Portanto, calculou-se a taxa de crescimento anual média estimada a partir das projeções do número de habitantes no Brasil entre 2024 e 2029, publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).(92) A taxa estimada foi de 0,35% de crescimento ao ano.

A tabela a seguir apresenta o número de novos pacientes anuais iniciando tratamento entre 2025 e 2029:

**Tabela 34. Número estimado de novos pacientes anuais iniciando tratamento**

<b>Ano</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>2027</b>	<b>2028</b>	<b>2029</b>
<b>Número de novos pacientes iniciando tratamento</b>	357	359	360	361	362

### **7.3 Intervenção e comparador**

A intervenção avaliada é Ven+Aza e o comparador é LDAC. A escolha do comparador foi justificada na Seção 4.

## 7.4 Perspectiva da análise

A perspectiva da análise é do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 7.5 Cenários e taxas de difusão

Esta análise considera dois cenários principais: (i) **o cenário atual**, no qual o tratamento com Ven+Aza não está disponível no SUS, e (ii) **um cenário proposto com a incorporação de Ven+Aza**. Ao estimar o impacto orçamentário em cada cenário, é possível calcular a diferença entre os cenários para se estimar o impacto orçamentário incremental.

Para isso, é importante também considerar premissas de taxa de difusão de cada tratamento em cada cenário. No cenário atual, a única alternativa terapêutica é LDAC. Por isso, assume-se que LDAC terá 100% de taxa de difusão em todos os anos. Já no cenário proposto com a incorporação de Ven+Aza, assume-se que haverá um crescimento gradual na difusão desta nova terapia, saindo de 10% no primeiro ano da incorporação e chegando a 50% no quinto ano.

As tabelas a seguir apresentam as projeções de taxa de difusão no cenário atual e cenário proposto, respectivamente:

**Tabela 35. Taxa de difusão das terapias no cenário atual**

Terapia	Taxa de difusão (%)				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ven + Aza	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
LDAC	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
<b>Total</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; Ven + Aza, venetoclax + azacitidina.

**Tabela 36. Taxa de difusão das terapias no cenário proposto**

Terapia	Taxa de difusão (%)				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ven + Aza	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%
LDAC	90,00%	80,00%	70,00%	60,00%	50,00%
<b>Total</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; Ven + Aza, venetoclax + azacitidina.

## 7.6 Parâmetros e premissas gerais

### 7.6.1 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de cinco anos, seguindo recomendações do Ministério da Saúde para este tipo de análise.(93)

### 7.6.2 Taxa de desconto

Não foi adotada taxa de desconto, seguindo recomendações do Ministério da Saúde.(93)

## 7.7 Parâmetros clínicos

O modelo de impacto orçamentário foi construído a partir do modelo de custo-utilidade apresentado anteriormente. Por isso, todos os parâmetros clínicos como características do paciente e desfechos clínicos são os mesmos que foram adotados no outro modelo. Estes parâmetros estão descritos em detalhes na Seção 6.7.

## 7.8 Parâmetros econômicos

Da mesma forma, todos os parâmetros econômicos adotados na análise de custo-utilidade foram adotados nesta análise de impacto orçamentário. Estes parâmetros estão descritos em detalhes na Seção 6.8.

A partir da cadeia de Markov do modelo de custo-utilidade, estimou-se o custo anual ao longo de cinco anos com Ven+Aza e LDAC, sem aplicação da taxa de desconto. Importante notar que estes custos consideram todos os custos envolvido no cuidado ao paciente e já estão ponderados pelos desfechos clínicos, como SLE, SG e duração de tratamento. A tabela a seguir apresenta os custos observados:

**Tabela 37. Custo de tratamento anual com Ven + Aza e LDAC**

Terapia	Custo de tratamento				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ven + Aza	R\$ 185.589,45	R\$ 63.551,80	R\$ 22.109,52	R\$ 8.070,15	R\$ 3.229,67
LDAC	R\$ 57.575,30	R\$ 1.072,96	R\$ 435,02	R\$ 252,86	R\$ 164,88

Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; Ven + Aza, venetoclaxx + azacitidina.

## 7.9 Análise de sensibilidade

Nesta análise de impacto orçamentário, foi realizada uma ASD para avaliar a relevância de cada variável do modelo no resultado desta análise. As variáveis e premissas consideradas na ASD do modelo de impacto orçamentário são as mesmas que foram consideradas no modelo de custo-utilidade, adicionando as variáveis epidemiológicas. Os resultados desta ASD serão apresentados num diagrama Tornado. Também será apresentada uma análise de cenários considerando taxas de difusão de Ven+Aza mais conservadoras e mais agressivas.

## 7.10 Resultados

### 7.10.1 Caso base

Com base no número de pacientes elegíveis e as taxas de difusão, foi possível calcular o número de pacientes iniciando tratamento com cada terapia a cada ano. Estimou-se que no primeiro ano, 36 pacientes iniciariam tratamento com Ven+Aza, chegando a 181 pacientes no quinto ano. Importante ressaltar que isso se trata do número de pacientes novos anuais iniciando tratamento e não do número cumulativo de pacientes em tratamento a cada ano.

A tabela a seguir apresenta os resultados para ambas terapias:

**Tabela 38. Número de pacientes iniciando tratamento a cada ano**

Terapia	Número de pacientes iniciando tratamento a cada ano				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ven + Aza	36	72	108	144	181
LDAC	322	287	252	217	181

Nota: LDAC, citarabina em baixa dose; Ven + Aza, venetoclax + azacitidina.

Obs: os números de pacientes nesta tabela foram arredondados para fins de simplificação.

A partir disso e dos custos de tratamento apresentados na Seção 7.8, calculou-se o impacto orçamentário em cada cenário, assim como o impacto orçamentário incremental, apresentados na tabela a seguir:

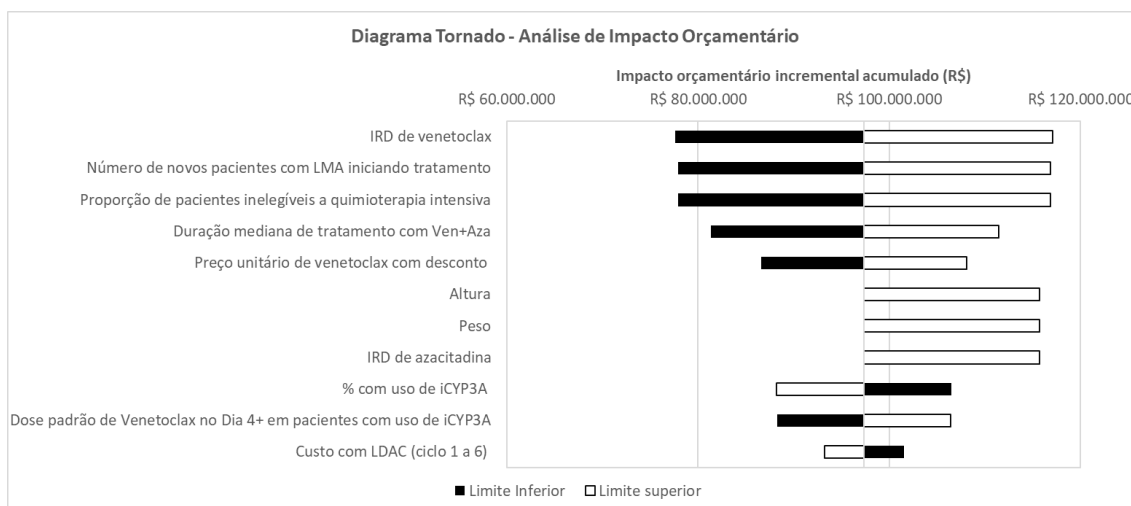
**Tabela 39. Resultados de impacto orçamentário no caso base**

Cenário	Impacto orçamentário				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Atual	R\$ 20.574.147	R\$ 21.029.716	R\$ 21.258.918	R\$ 21.423.833	R\$ 21.557.888
Projetado	R\$ 25.148.647	R\$ 32.443.441	R\$ 40.334.308	R\$ 48.493.832	R\$ 56.787.854
Incremental	<b>R\$ 4.574.500</b>	<b>R\$ 11.413.726</b>	<b>R\$ 19.075.390</b>	<b>R\$ 27.069.999</b>	<b>R\$ 35.229.966</b>
Incremental acumulado	<b>R\$ 4.574.500</b>	<b>R\$ 15.988.226</b>	<b>R\$ 35.063.615</b>	<b>R\$ 62.133.614</b>	<b>R\$ 97.363.580</b>

Observa-se que a incorporação de Ven+Aza acarretaria num impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 97,4 milhões em cinco anos.

### 7.10.2 ASD

Os resultados da ASD são apresentados no diagrama Tornado na figura a seguir:



**Figura 21. Diagrama Tornado da análise de impacto orçamentário**

As três variáveis de maior impacto no resultado foram o número de novos pacientes com LMA, a proporção de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva e a IRD de venetoclax, sendo que o impacto orçamentário incremental máximo foi inferior a R\$ 120 milhões.

### 7.10.3 Análise de cenários

A tabela abaixo apresenta os cenários avaliados e os respectivos resultados de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos:

**Tabela 40. Resultados da análise de cenários da análise de impacto orçamentário**

Cenário	Variável	Valor	Resultado de IO incremental
1	Taxa de difusão	Projeção mais conservadora de Ven+Aza no cenário proposto: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ano 1: 5%</li> <li>Ano 2: 10%</li> <li>Ano 3: 15%</li> <li>Ano 4: 20%</li> <li>Ano 5: 25%</li> </ul>	<b>R\$ 48.681.790</b>
2	Taxa de difusão	Projeção mais agressiva de Ven+Aza no cenário proposto: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ano 1: 20%</li> <li>Ano 2: 40%</li> </ul>	<b>R\$ 178.570.129</b>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ano 3: 60%</li> <li>• Ano 4: 70%</li> <li>• Ano 5: 80%</li> </ul>	
--	--	--	--

Nota: IO, impacto orçamentário; Ven+Aza: venetoclax+azacitidina.

## 7.11 Discussão

Esta análise permitiu estimar o impacto financeiro da incorporação de Ven+Aza no SUS para o tratamento de pacientes adultos com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva.

O resultado demonstrou que a incorporação acarretaria num impacto orçamentário incremental de R\$ 97,4 milhões no acumulado de cinco anos. A análise de sensibilidade mostrou que, mesmo com a variação dos parâmetros mais sensíveis, o impacto incremental acumulado continua abaixo de R\$ 120 milhões. Ainda, a análise de cenários mostrou que mesmo num cenário mais agressivo de difusão de Ven+Aza, o impacto incremental acumulado ficaria abaixo de R\$ 180 milhões.

Com base no histórico de avaliações pela CONITEC, **observa-se que o impacto orçamentário originado por Ven+Aza estaria em linha ou seria até mesmo inferior ao de outros medicamentos oncológicos que foram incorporados ao SUS nos últimos anos**, como, por exemplo trastuzumabe entansina (variando entre R\$ 497 milhões e R\$ 864 milhões), brentuximabe vedotina (R\$ 117 milhões) e carfilzomibe (R\$ 195 milhões).

Existem limitações inerentes ao modelo e às premissas adotadas. Como os dados de custo e efetividade são provenientes da análise de custo-utilidade, as limitações desta última análise também incorrem no modelo de impacto orçamentário. A estimativa do número de pacientes foi realizada com base nos dados mais recentes do DataSUS e, por isso, entende-se ser o dado mais acurado disponível atualmente. A proporção de pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva é proveniente de um registro de mundo real da própria ABHH, o que também tende a ser a melhor referência nacional disponível para tal estimativa. Além disso, as taxas de difusão, que podem ter alto impacto no resultado, também foram exploradas na análise de cenários, confirmando que, mesmo num cenário mais agressivo de difusão, o impacto orçamentário estaria em linha com outras incorporações.

Por isso, entende-se que o impacto orçamentário da incorporação de Ven+Aza está em patamares sustentáveis ao SUS, ainda mais considerando os benefícios clínicos que serão proporcionados pelo uso da terapia e a alta necessidade médica não-atendidas que os pacientes apresentam.

## 8. Considerações finais

A LMA é um tipo de câncer agressivo, associado a um alto impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Conforme visto anteriormente, LMA é, dentre os principais tipos de leucemia, o com menor taxa de sobrevida em cinco anos (somente 31,9%).(28)

A maioria dos pacientes tem necessidade de tratamento imediato, e alguns podem ser inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva.(25) Neste cenário, as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS são limitadas e subótimas: as DDTs recomendam somente o tratamento com LDAC neste perfil, (2) embora evidências mostrem que a mediana de SG de pacientes recém-diagnosticados tratados com LDAC seja de inferior a 5 meses e a taxa de RC+RCi seja inferior a 20%. (44) O próprio **DGITS/SECTICS/MS estabeleceu LMA como a doença oncológica com maior prioridade para atualização das diretrizes clínicas em 2025**, (32) o que sinaliza para a alta necessidade médica destes pacientes que ainda não são atendidas.

Tudo isso demonstra a necessidade de que novas alternativas, mais eficazes, sejam disponibilizadas aos pacientes. Venetoclax é um medicamento inibidor da BCL-2 aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com LMA inelegíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva.(47) Venetoclax em combinação com azacitidina é recomendado pela principais entidades médicas internacionais como opção preferencial de tratamento para estes pacientes.(29,31) As evidências demonstraram, pela análise de escores de propensão, que Ven+Aza reduz em 50% o risco de morte ( $HR = 0,50$ ; IC 95%, 0,35-0,73) e reduz em 60% o risco de um evento ( $HR = 0,40$ ; IC 95%, 0,28-0,58), além de aumentar em aproximadamente 10 vezes a chance do paciente atingir RC/RCi em comparação com LDAC. (64) Estes ganhos são clinicamente e estatisticamente significativos.

Além disso, os resultados das análises de custo-utilidade e impacto orçamentário demonstraram que a RCEI de Ven+Aza em relação à LDAC é de R\$ 117 mil por AVAQ incremental, inferior ao limiar de custo-efetividade estabelecido pela CONITEC, e o impacto financeiro da incorporação da nova terapia seria de R\$ 97,4 milhões, em linha com outras incorporações de oncológicos no SUS.

Portanto, considerando os aspectos clínicos e econômicos apresentados, **recomenda-se que venetoclax + azacitidina seja incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva.**

## 9. Referências bibliográficas

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep;140(12):1345–77.
2. Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n° 705, de 12 de agosto de 2014: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3(5):695–710.
4. Helman R, Santos FP de S, Simões B. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. *Einstein*. 2011;9(11):179–83.
5. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):502–26.
6. Vakiti A, Reynolds SB, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. *StatPearls*. 2024.
7. Löwenberg, Bob; Downing, James R.; Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341:1051–62.
8. Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017 Dec;67(12):1837–42.
9. Dohner H, Weisdorf JD, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2015;373(12):1136–52.
10. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2018;392(10147):593–606.
11. Stubbins RJ, Francis A, Kuchenbauer F, Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 2022 Aug;29(9):6245–59.
12. Kantarjian H, O’Brisn S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090–8.
13. Appelbaum FR, Gundacker H, Head D, Slovak M, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5.
14. Estey E. What is the optimal induction strategy for older patients? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24(4):515–22.
15. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, FR: International Agency for Research on Cancer; 2024.
16. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; 2023. 160 p.
17. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). BRAZIL [Internet]. 2022. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/76-brazil-fact->

sheet.pdf

18. American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>
19. Jani CT, Ahmed A, Singh H, Mouchati C, Al Omari O, Bhatt PS, et al. Burden of AML, 1990-2019: Estimates From the Global Burden of Disease Study. *JCO Glob Oncol*. 2023 Sep;(9).
20. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(2):120–5.
21. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–406.
22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep;140(11):1200–28.
23. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19.
24. American Cancer Society. Treatment Response Rates for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/response-rates.html>
25. Leukemia & Lymphoma Society. TREATMENT [Internet]. Available from: <https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia/treatment>
26. American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/chemotherapy.html>
27. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J*. 2017;17(4):398–404.
28. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). National Cancer Institute (NIH). 2024. Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
29. 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*. 2020 Jun;31(6):697–712.
30. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* [Internet]. 2013;27(5):997–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2012.303>
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Myeloid Leukemia Version 3.2024. 2024. p. 181.
32. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Atualização das diretrizes clínicas em 2025 reforça compromisso do SUS com evidências científicas e novas tecnologias [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/assuntos/noticias/2025/maio/atualizacao-das-diretrizes-clinicas-em-2025-reforca-compromisso-do-sus-com-evidencias-cientificas-e-novas-tecnologias

33. Datoguia TS, Velloso EDRP, Helman R, Musacchio JG, Salvino MA, Soares RA, et al. Overall survival of Brazilian acute myeloid leukemia patients according to the European LeukemiaNet prognostic scoring system: a cross-sectional study. *Med Oncol*. 2018;35(11):0.
34. Perruso LL, Costa A, Silva WF, Mendes FR, Pfister V, Siquieroli RS, et al. COMPARISON OF EARLY MORTALITY BETWEEN ACUTE MYELOID LEUCEMIA PATIENTS TREATED IN PUBLIC OR PRIVATE CENTERS: ANALYSIS FROM THE BRAZILIAN ACUTE MYELOID LEUKEMIA REGISTRY. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2024;46:S436–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924010678>
35. Rego EM, Higashi M, Romero MA, Enrico AI, Fernandez II, Jarchum G, et al. Real-World Study in Acute Leukemia: Epidemiology, Treatment Patterns and Outcomes for Newly Diagnosed AML in Adult Patients from Latin America - Loyal Study. *Blood* [Internet]. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):2855. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-187150>
36. Bosshard R, O'Reilly K, Ralston S, Chadda S, Cork D. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev*. 2018 Sep;69:224–32.
37. Korol EE, Wang S, Johnston K, Ravandi-Kashani F, Levis M, van Nooten F. Health-Related Quality of Life of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Literature Review. *Oncol Ther*. 2017;5(1):1–16.
38. Buckley SA, Jimenez-Sahagun D, Othus M, Walter RB, Lee SJ. Quality of life from the perspective of the patient with acute myeloid leukemia. *Cancer* [Internet]. 2018 Jan 1;124(1):145–52. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.30982>
39. Ito T, Sanford D, Tomuleasa C, Hsiao HH, Olivera LJE, Enjeti AK, et al. Healthcare resource utilization trends in patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy receiving first-line systemic treatment or best supportive care: A multicenter international study. *Eur J Haematol*. 2022 Jul;109(1):58–68.
40. Santoni NB, Antunes RMC, Pereira I, Pereira A, Fernandes RA. RESOURCE UTILIZATION AND COSTS RELATED TO ACUTE MYELOID LEUKEMIA MANAGEMENT: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2023;45:S233. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137923006545>
41. Parker C, Liew D, Ademi Z, Owen AJ, Ayton D, Wei A, et al. Estimating the Productivity Impact of Acute Myeloid Leukemia in Australia Between 2020 and 2029, Using a Novel Work Utility Measure: The Productivity-Adjusted Life Year (PALY). *JCO Oncol Pract*. 2021 Nov;17(11):e1803–10.
42. Pandya BJ, Young C, Packnett ER, Xie B, Lillehaugen T, Block A, et al. Work absenteeism, disability, and lost wages among patients with acute myeloid leukemia and their caregivers: a cohort study using US administrative claims and productivity data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2024 Apr;24(4):521–32.
43. LeBlanc TW, Young C, Packnett ER, Xie B, Lillehaugen T, Block A, et al. Work absenteeism and disability days after diagnosis among patients with AML and caregivers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 May 31;41(16\_suppl):e19002–e19002. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.e19002](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e19002)

44. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun;135(24):2137–45.
45. Pallotta Filho RS, Vasconcelos K, Miranda Maciel Borducchi D, Queiroz Mauad VA, Turpin A. LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA EM PACIENTES IDOSOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESULTADOS TERAPÊUTICOS. *Brazilian J Glob Heal*. 2022 Aug;2(7):21–5.
46. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug;383(7):617–29.
47. Abbvie Farmacêutica Ltda. VENCLEXTA (venetoclax) [Bula]. Abbvie; 2023. p. 86.
48. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - USO DE VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM AZACITIDINA PARA PACIENTES RECÉM-DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA INELEGÍVEIS À QUIMIOTERAPIA INTENSIVA. 2020.
49. ANVISA. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018.
50. United Medical LTDA. Vidaza® (azacitidina) [Bula]. 2024.
51. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves venetoclax in combination for AML in adults [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults>
52. AbbVie. AbbVie Receives European Commission Approval of VENCLEXTA® (venetoclax) in Combination with a Hypomethylating Agent for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy [Internet]. 2021. Available from: <https://news.abbvie.com/2021-05-25-AbbVie-Receives-European-Commission-Approval-of-VENCLEXTA-R-venetoclax-in-Combination-with-a-Hypomethylating-Agent-for-Patients-with-Newly-Diagnosed-Acute-Myeloid-Leukemia-Who-Are-Ineligible-for-Intensive-Chemotherapy>
53. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - Detalhe do Produto: VENCLEXTA. 2023.
54. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematooncology. *Exp Hematol*. 2018 May;61:10–25.
55. National institute for health and care (NICE). Single Technology Appraisal - Venetoclax with a hypomethylating agent for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable [ID1564] - Committee Papers. 2021.
56. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation - Venetoclax (Venclexta). 2021.
57. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). Public Summary Document - VENETOCLAX, tablet 100 mg; (venclexta) [Internet]. 2021. p. 1–39. Available from: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/venetoclax-psd-july-2021.docx>
58. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - ANEXO II: DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021 e suas alterações). 2024. p. 196.
59. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
  61. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
  62. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de dec. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
  63. Li X, Suh HS, Lachaine J, Schuh AC, Pratz K, Betts KA, et al. Comparative Efficacy of Venetoclax-Based Combination Therapies and Other Therapies in Treatment-Naïve Patients With Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Value Heal*. 2023 Dec;26(12):1689–96.
  64. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review - Venetoclax (Venclexta). *Can J Heal Technol [Internet]*. 2021;1(10). Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0238-combined-report-FINAL.pdf>
  65. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol [Internet]*. 2024 Apr 1;99(4):615–24. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.27246>
  66. Venditti A, Piciocchi A, Soddu S, Frigeni M, Palmieri R, Borlenghi E, et al. Real World Outcome of Unfit Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with the Combination Venetoclax Plus Hypomethylating Agents in the Gimema AML2320 Observational Trial. *Blood [Internet]*. 2023;142:1514. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712308117X>
  67. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol M15-656: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax in Combination with Azacitidine Versus Azacitidine in Treatment Naïve Subjects with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Standard Inductio [Internet]. 2020. Available from: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/23/NCT02993523/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/23/NCT02993523/Prot_000.pdf)
  68. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol M16-043: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase 3 Study of Venetoclax Co-Administered with Low Dose Cytarabine Versus Low Dose Cytarabine in Treatment Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for [Internet]. 2019. Available from: [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/52/NCT03069352/Prot\\_001.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/52/NCT03069352/Prot_001.pdf)
  69. Buyse M, Michiels S, Squifflet P, Lucchesi KJ, Hellstrand K, Brune ML, et al. Leukemia-free survival as a surrogate end point for overall survival in the evaluation of maintenance therapy for patients with acute myeloid leukemia in complete remission. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1106–12.
  70. Maiti A, Kantarjian HM, Popat V, Borthakur G, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Clinical value of event-free survival in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020 Apr;4(8):1690–9.

71. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec 1;64(12):1311–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
72. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul;126(3):291–9.
73. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul;30(21):2670–7.
74. York Health Economics Consortium (YHEC). Partitioned Survival Model [Internet]. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 132.
76. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>
77. Pratz KW, Panayiotidis P, Recher C, Wei X, Jonas BA, Montesinos P, et al. Venetoclax combinations delay the time to deterioration of HRQoL in unfit patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2022 Apr;12(4):71.
78. Pratz K, Lachaine J, Suh HS, Li X, Schuh AC, Chai X, et al. POSB357 Health State Utilities for Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Value Heal* [Internet]. 2022 Jan 1;25(1):S230. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1124>
79. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Painel de Preços [Internet]. Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>
80. Jonas BA, DiNardo C, Fracchiolla N, Pristupa A, Ishizawa K, Jin J, et al. Use of CYP3Ai and impact on outcomes in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax plus azacitidine in the VIALE-A study. Vol. 97, *American journal of hematology*. United States; 2022. p. E422–5.
81. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* [Internet]. 2018 Sep 4;14(11):692–5. Available from: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00366>
82. Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, et al. Evaluation of the Practice of Antifungal Prophylaxis Use in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results From the SEIFEM 2010-B Registry. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec 1;55(11):1515–21. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis773>
83. Goto T, Numata H, Katsuoka Y, Uoshima N, Hara S, Ando J, et al. Real-World Experience with Venetoclax Treatment for Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Japan (VENUS Study): An Interim Analysis Focusing on Neutropenia Management. *Oncol Ther*. 2025 Mar;
84. Gómez-De León A, Roberta DG, Alfredo PR, Daniel EV, Juan Antonio FJ, Adrián Alejandro

- CL, et al. Venetoclax-based combinations for acute myeloid leukemia: optimizing their use in Latin-America. *Hematology* [Internet]. 2022 Dec 31;27(1):249–57. Available from: <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2024940>
85. Karrar O, Abdelmagid M, Rana M, Iftikhar M, McCullough K, Al-Kali A, et al. Venetoclax duration (14 vs. 21 vs. 28 days) in combination with hypomethylating agent in newly diagnosed acute myeloid leukemia: Comparative analysis of response, toxicity, and survival. *Am J Hematol* [Internet]. 2024 Feb 1;99(2):E63–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.27180>
  86. Ministério da Saúde (Brasil). 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>
  87. York Health Economics Consortium (YHEC). Univariate/One Way Sensitivity Analysis [Internet]. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/univariate-one-way-sensitivity-analysis/>
  88. York Health Economics Consortium (YHEC). Probabilistic/Stochastic Sensitivity Analysis [Internet]. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/probabilistic-stochastic-sensitivity-analysis/>
  89. York Health Economics Consortium (YHEC). Monte-Carlo Simulation [Internet]. 2016. Available from: <https://yhec.co.uk/glossary/monte-carlo-simulation/>
  90. Brasil. Ministério de Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiaries-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiaries-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
  91. Ministério da Saúde (Brasil). DataSUS: Produção Ambulatorial (SIA/SUS) [Internet]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>
  92. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
  93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
  94. Venditti A, Hou JZ, Fenaux P, Jonas BA, Vrhovac R, Montesinos P, et al. Outcomes in Chemotherapy-Ineligible Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax Plus Azacitidine: A Pooled Analysis. *Blood*. 2023 Nov;142(Supplement 1):2886.
  95. Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, Siddique R. Safety, Efficacy, and Predictive Factors of Venetoclax-Based Regimens in Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients: A Meta-Analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2024 Nov 1;24(11):e835–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.07.004>
  96. Prosty C, Katergi K, Nguyen A, Luo OD, Sorin M, Cherniak V, et al. Risk of infectious adverse events of venetoclax therapy for hematologic malignancies: a systematic review

- and meta-analysis of RCTs. *Blood Adv.* 2024 Feb;8(4):857–66.
97. Wei MY, Yin J, Liao Y, Liu JY, Zhao Y, Chen XM, et al. The efficacy and safety of venetoclax combined with demethylating agents in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024 Mar;28(5):1837–46.
98. He H, Wen X, Zheng H. Efficacy and safety of venetoclax-based combination therapy for previously untreated acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Hematology [Internet].* 2024 Dec 31;29(1):2343604. Available from: <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2343604>
99. Zhu J, Fan J, Xie T, Zhao H, Lu R, Zhang Y, et al. Venetoclax combined chemotherapy versus chemotherapy alone for acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;14:1361988.
100. Ministério da Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014 - Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras. 2014.

## ANEXO 1. ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 41. Termos utilizados nas estratégias de busca

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	<p>("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Acute" OR "AcuteMyeloidLeukemia" OR "AcuteMyeloidLeukemias" OR "Leukemias, AcuteMyeloid" OR "MyeloidLeukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, AcuteMyelogenous" OR "Leukemia, AcuteMyeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "MyeloblasticLeukemia, Acute" OR "AcuteMyeloblasticLeukemia" OR "AcuteMyeloblasticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteMyeloblastic" OR "Leukemias, AcuteMyeloblastic" OR "MyeloblasticLeukemias, Acute" OR "MyelocyticLeukemia, Acute" OR "AcuteMyelocyticLeukemia" OR "AcuteMyelocyticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteMyelocytic" OR "Leukemias, AcuteMyelocytic" OR "MyelocyticLeukemias, Acute" OR "MyelogenousLeukemia, Acute" OR "MyeloidLeukemia, Acute" OR "NonlymphoblasticLeukemia, Acute" OR "AcuteNonlymphoblasticLeukemia" OR "AcuteNonlymphoblasticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteNonlymphoblastic" OR "Leukemias, AcuteNonlymphoblastic" OR "NonlymphoblasticLeukemias, Acute" OR "NonlymphocyticLeukemia, Acute" OR "AcuteNonlymphocyticLeukemia" OR "AcuteNonlymphocyticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteNonlymphocytic" OR "Leukemias, AcuteNonlymphocytic" OR "NonlymphocyticLeukemias, Acute" OR "AcuteMyelogenousLeukemia" OR "AcuteMyelogenousLeukemias" OR "Leukemias, AcuteMyelogenous" OR "MyelogenousLeukemias, Acute" OR "MyeloidLeukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Nonlymphocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemia" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphocytic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphocytic" OR "Nonlymphocytic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")</p>	<p>((("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "venetoclax" OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta"))))</p>	<p>((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR ("evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas semo consentimento expresso da ORIGIN Health Company.

LILACS	("Leukemia, Myeloid, Acute" OR "Leucemia Mieloide Aguda" OR "Leucemia Aguda Mieloide" OR "Leucemia Aguda não Linfocítica" OR "Leucemia Mielógena Aguda" OR "Leucemia não Linfocítica Aguda")	('venetoclax' OR 'venclexta')	-
BIBLIOTECA COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees</p> <p>#2 "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Leukemias, Acute Nonlymphocytic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "ANLL" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemia" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Nonlymphocytic Leukemias, Acute" OR "Leukemia, Acute Nonlymphocytic" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Nonlymphocytic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation"</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	#4 "venetoclax" OR "venclexta"	-
EMBASE	('acutemyeloidleukemia'/exp OR 'acutegranulocyticleukaemia' OR 'acutegranulocyticleukemia' OR 'acutemyeloblasticleukaemia' OR 'acutemyeloblasticleukemia' OR 'acutemyelocyticleukaemia' OR 'acutemyelocyticleukemia' OR 'acutemyelogenousleukaemia' OR 'acutemyelogenousleukemia' OR 'acutemyeloidleukaemia' OR 'acutemyeloidleukemia' OR 'acutenonlymphoblasticleukaemia' OR 'acutenonlymphoblasticleukemia' OR 'acutenonlymphocyticleukaemia' OR 'acutenonlymphocyticleukemia' OR 'granulocyticleukaemia, acute' OR 'granulocyticleukemia, acute' OR 'leukaemia, acutegranulocytic' OR 'leukaemia, acutemyeloblastic' OR 'leukaemia, acutemyelocytic' OR 'leukaemia, myelocytic, acute' OR 'leukaemia, myeloid, acute' OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute' OR 'leukemia, acutegranulocytic' OR 'leukemia, acutemyeloblastic' OR 'leukemia, acutemyelocytic' OR 'leukemia, myelocytic, acute' OR 'leukemia, myeloid, acute' OR 'leukemia, nonlymphocytic, acute' OR 'myelocyticleukaemia, acute' OR 'myelocyticleukemia, acute' OR 'nonlymphocyticleukaemia, acute' OR 'nonlymphocyticleukemia, acute')	('venetoclax'/exp OR '4 [4 [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethyl 1 cyclohexen 1 yl] methyl] 1 piperaziny] n [3 nitro 4 [ [(4 oxanyl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [4 [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethyl 1 cyclohexen 1 yl] methyl] 1 piperaziny] n [3 nitro 4 [ [(tetrahydro 2h pyran 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [4 [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethylcyclohex 1 en 1 yl] methyl] piperazin 1 yl] n [3 nitro 4 [ [(oxan 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [4 [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethylcyclohex 1 en 1 yl] methyl] piperazin 1 yl] n [3 nitro 4 [ [(tetrahydro 2h pyran 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR 'a 11954250' OR 'a11954250' OR 'abt 199' OR 'abt199' OR 'gdc 0199' OR 'gdc0199' OR 'rg 7601' OR 'rg7601' OR 'ro 5537382' OR 'ro5537382' OR 'venclexta' OR 'venclycto' OR 'venetoclax')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

## Tabela 42. Estratégias de busca.

### PUBMED

#### BUSCA SIMPLES

((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Acute" OR "AcuteMyeloidLeukemia" OR "AcuteMyeloidLeukemias" OR "Leukemias, AcuteMyeloid" OR "MyeloidLeukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, AcuteMyelogenous" OR "Leukemia, AcuteMyeloid" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "MyeloblasticLeukemia, Acute" OR "AcuteMyeloblasticLeukemia" OR "AcuteMyeloblasticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteMyeloblastic" OR "Leukemias, AcuteMyeloblastic" OR "MyeloblasticLeukemias, Acute" OR "MyelocyticLeukemia, Acute" OR "AcuteMyelocyticLeukemia" OR "AcuteMyelocyticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteMyelocytic" OR "Leukemias, AcuteMyelocytic" OR "MyelocyticLeukemias, Acute" OR "MyelogenousLeukemia, Acute" OR "MyeloidLeukemia, Acute" OR "NonlymphoblasticLeukemia, Acute" OR "AcuteNonlymphoblasticLeukemia" OR "AcuteNonlymphoblasticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteNonlymphoblastic" OR "Leukemias, AcuteNonlymphoblastic" OR "NonlymphoblasticLeukemias, Acute" OR "NonlymphocyticLeukemia, Acute" OR "AcuteNonlymphocyticLeukemia" OR "AcuteNonlymphocyticLeukemias" OR "Leukemia, AcuteNonlymphocytic" OR "Leukemias, AcuteNonlymphocytic" OR "NonlymphocyticLeukemias, Acute" OR "AcuteMyelogenousLeukemia" OR "AcuteMyelogenousLeukemias" OR "Leukemias, AcuteMyelogenous" OR "MyelogenousLeukemias, Acute" OR "MyeloidLeukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Leukemia, Myeloid, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "ANLL" OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Acute Myeloblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR "Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation")("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "venetoclax" OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta")) AND (((search\*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 698 títulos.

### LILACS

#### BUSCA SIMPLES

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

Resultados: 3 títulos.

### COCHRANE

#### BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees

#2 "Myeloblastic Leukemia, Acute" OR "Leukemias, Acute Nonlymphocytic" OR "Leukemias, Acute Myeloblastic" OR "Leukemia, Myelocytic, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelogenous" OR "Leukemias, Acute Nonlymphoblastic" OR "ANLL" OR "Myelocytic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Nonlymphocytic, Acute" OR "Myeloid Leukemias, Acute" OR "Myelogenous Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Acute Nonlymphoblastic" OR "Acute Myeloblastic Leukemia" OR "Leukemias, Acute Myeloid" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemia" OR "Myeloid Leukemia, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemias" OR "Nonlymphocytic Leukemias, Acute" OR "Leukemia, Acute Nonlymphocytic" OR "Acute Nonlymphocytic Leukemias" OR "Leukemias, Acute Myelocytic" OR "Leukemia, Myeloblastic, Acute" OR "Leukemia, Acute Myeloblastic" OR "Nonlymphocytic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Acute Myelocytic" OR "Acute Myeloblastic Leukemias"

OR "Leukemia, Acute Myelogenous" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemia" OR "Myeloblastic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelocytic Leukemia" OR "Acute Nonlymphoblastic Leukemias" OR "Myelocytic Leukemias, Acute" OR "Acute Myelogenous Leukemia" OR "Acute Myeloid Leukemias" OR "Nonlymphoblastic Leukemia, Acute" OR "Leukemia, Myelogenous, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia" OR "Leukemia, Acute Myeloid" OR "Leukemia, Nonlymphoblastic, Acute" OR "Myelogenous Leukemias, Acute" OR "Nonlymphoblastic Leukemias, Acute" OR "Acute Myeloid Leukemia with Maturation" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M2" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M2" OR "Leukemia, Myeloid, Acute, M1" OR "Myeloid Leukemia, Acute, M1" OR "Acute Myeloid Leukemia without Maturation"

#3 #1 OR #2

#4 "venetoclax" OR "venclaxta"

#5 #3 AND #4

**Resultados: 268 títulos**

#### EMBASE

##### ▪ BUSCA SIMPLES

('acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute granulocytic leukaemia' OR 'acute granulocytic leukemia' OR 'acute myeloblastic leukaemia' OR 'acute myeloblastic leukemia' OR 'acute myelocytic leukaemia' OR 'acute myelocytic leukemia' OR 'acute myelogenous leukaemia' OR 'acute myelogenous leukemia' OR 'acute myeloid leukaemia' OR 'acute myeloid leukemia' OR 'acute nonlymphoblastic leukaemia' OR 'acute nonlymphoblastic leukemia' OR 'acute nonlymphocytic leukaemia' OR 'acute nonlymphocytic leukemia' OR 'granulocytic leukaemia, acute' OR 'granulocytic leukemia, acute' OR 'leukaemia, acute granulocytic' OR 'leukaemia, acute myeloblastic' OR 'leukaemia, acute myelocytic' OR 'leukaemia, myelocytic, acute' OR 'leukaemia, myeloid, acute' OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute' OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute' OR 'leukemia, acute granulocytic' OR 'leukemia, acute myeloblastic' OR 'leukemia, acute myelocytic' OR 'leukemia, myelocytic, acute' OR 'leukemia, myeloid, acute' OR 'leukemia, nonlymphocytic, acute' OR 'myelocytic leukaemia, acute' OR 'myelocytic leukemia, acute' OR 'nonlymphocytic leukaemia, acute' OR 'nonlymphocytic leukemia, acute') AND ('venetoclax'/exp OR '4 [ [ [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethyl 1 cyclohexen 1 yl] methyl] 1 piperaziny] n [ [3 nitro 4 [ [(4 oxanyl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [ [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethyl 1 cyclohexen 1 yl] methyl] 1 piperaziny] n [ [3 nitro 4 [ [(tetrahydro 2h pyran 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [ [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethylcyclohex 1 en 1 yl] methyl] piperazin 1 yl] n [ [3 nitro 4 [ [(oxan 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR '4 [ [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethylcyclohex 1 en 1 yl] methyl] piperazin 1 yl] n [ [3 nitro 4 [ [(tetrahydro 2h pyran 4 yl) methyl] amino] phenyl] sulfonyl] 2 (1h pyrrolo [2, 3 b] pyridin 5 yloxy) benzamide' OR 'a 11954250' OR 'a11954250' OR 'abt 199' OR 'abt199' OR 'gdc 0199' OR 'gdc0199' OR 'rg 7601' OR 'rg7601' OR 'ro 5537382' OR 'ro5537382' OR 'venclaxta' OR 'venclaxto' OR 'venetoclax') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'metaanalysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

**Resultados: 437 títulos.**

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

## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análise foi avaliada através do AMSTAR-2 para avaliações críticas de revisões sistemáticas. Essa ferramenta possui 16 questões, com respostas mais simples que a versão anterior (AMSTAR) e inclui um guia de resposta e uma pontuação da confiança nos resultados baseada na fraqueza dos domínios críticos (questões dois, quatro, sete, nove, onze, treze e quinze). Apesar disso, o AMSTAR-2 não se propõe a gerar um escore global. (60)

Tanto a revisão sistemática com meta-análise publicada por Li e colaboradores (63) quanto a publicado no relatório do CDA (64) apresentaram grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas.

**Tabela 43. Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas pela AMSTAR-2.**

Item	Li e colaboradores (63)		CDA (64)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluiriam os componentes da PICO?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho  Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho  Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés  Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés  Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo

<p>3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?</p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: (x) Explicação para incluir somente um ECR ( ) ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ( ) ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>	<p>( ) Sim (x) Não</p>	<p>Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: ( ) Explicação para incluir somente um ECR ( ) ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados ( ) ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados</p>
<p>4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*</p>	<p>( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? ( ) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos ( ) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta ( ) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>	<p>( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não</p>	<p>Para Sim parcial (todos os seguintes): (x) Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) (x) Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca (x) Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? (x) Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos ( ) Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área (x) Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta ( ) Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão</p>
<p>5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?</p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ( ) OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: (x) pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir ( ) OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
<p>6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?</p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos ( ) OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>	<p>(x) Sim ( ) Não</p>	<p>Se sim, um dos seguintes: (x) Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos ( ) OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor</p>
<p>7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*</p>	<p>( ) Sim ( ) Sim parcial (x) Não</p>	<p>Para Sim parcial: ( ) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão  Para Sim, deve ter também: ( ) Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante</p>	<p>( ) Sim ( ) Sim parcial (x) Não</p>	<p>Para Sim parcial: ( ) Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão  Para Sim, deve ter também: ( ) Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante</p>
<p>8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?</p>	<p>( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não</p>	<p>Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ( ) Descreveram população em detalhes</p>	<p>( ) Sim (x) Sim parcial ( ) Não</p>	<p>Para Sim parcial (TODOS os seguintes): (x) Descreveram população (x) Descreveram intervenções (x) Descreveram comparadores (x) Descreveram desfechos (x) Descreveram os desenhos de estudos  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: ( ) Descreveram população em detalhes</p>

		<input type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento		<input type="checkbox"/> Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante) <input type="checkbox"/> Descreveram o cenário do estudo <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
<p>9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*</p>	<p><b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p><b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim Parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaio Clínico randomizados</p>	<p><b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e  <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)</p> <p>Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:  <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e  <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p><b>Ensaio Clínico não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> De confusão, e  <input type="checkbox"/> De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:  <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e  <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>	<p><b>ECR</b>  <input checked="" type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados</p> <p><b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  <input type="checkbox"/> Sim  <input type="checkbox"/> Sim Parcial  <input type="checkbox"/> Não  <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaio Clínico randomizados</p>	<p><b>ECR</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input checked="" type="checkbox"/> Alocação não oculta, e  <input checked="" type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)</p> <p>Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:  <input checked="" type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e  <input checked="" type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico</p> <p><b>Ensaio Clínico não-randomizados</b>  Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:  <input type="checkbox"/> De confusão, e  <input type="checkbox"/> De viés de seleção</p> <p>Para Sim, deve ser avaliado também RoB:  <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e  <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico</p>
<p>10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	<p>Para Sim:  <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	<p>Para Sim:  <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.</p>
<p>11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<p><b>ECR</b>  Para Sim:  <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.  <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.</p> <p><b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  Para Sim:  <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p>	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	<p><b>ECR</b>  Para Sim:  <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.  <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.</p> <p><b>Ensaio clínico não-randomizados</b>  Para Sim:  <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise  <input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.</p>

		( ) E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ( ) E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não- randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		( ) E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis ( ) E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não- randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.
12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	( ) Sim (x) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. ( ) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.	( ) Sim (x) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. ( ) OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.
13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ( ) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não- randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés ( ) OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não- randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ( ) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	( ) Sim (x) Não	Para Sim: ( ) Não houve heterogeneidade significativa nos resultados ( ) OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	( ) Sim (x) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	( ) Sim (x) Não ( ) Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: ( ) realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	(x) Sim ( ) Não	Para SIM: ( ) Os autores relataram não conflitos de interesse OU (x) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	( ) Sim (x) Não	Para SIM: ( ) Os autores relataram não conflitos de interesse OU ( ) Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017 (60)

## ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo:

**Tabela 44. Motivos para exclusão de publicações da revisão sistemática**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
<b>1. Dinard e colaboradores, 2020 (46)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>2. Venditti e colaboradores, 2023 (94)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>3. Qureshi e colaboradores, 2024 (95)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>4. Prosty e colaboradores, 2024 (96)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>5. Wei e colaboradores, 2024 (97)</b>	Intervenção e comparador não estão de acordo com a PICO.
<b>6. He e colaboradores, 2024 (98)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.
<b>7. Zhu e colaboradores, 2024 (99)</b>	Comparador não está de acordo com a PICO.

Fonte: elaboração própria.

## ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Tabela 45. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE

Avaliação da qualidade							Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<b>RC+ RCi</b>								
2	RS+MA i) Li e colaboradores (63) ii) CDA (64)	grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	Alta magnitude de efeito	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante
<b>SG</b>								
2	RS+MA i) Li e colaboradores (63) ii) CDA (64)	grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	Alta magnitude de efeito	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>SLE</b>								
1	RS+MA i) CDA (64)	grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	Alta magnitude de efeito	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante

Fonte: elaboração própria. RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. <sup>a</sup> Evidências oriundas exclusivamente de comparações indiretas.

## **ANEXO 5. CÓPIA DA BULA APROVADA PELA ANVISA**

Considerando o tamanho deste arquivo e o limite de tamanho para carregamento no formulário online da CONITEC, a cópia da versão profissional da bula de venetoclax aprovada pela ANVISA será compartilhada junto com os arquivos em PDF das referências citadas neste documento.

São Paulo, 19 de agosto de 2025

Aos cuidados de:

Ministério da Saúde - MS

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde –  
SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC

**Ofício Abbvie 35/2025: Proposta de preço para incorporação de *venetoclax* em suporte à submissão de *venetoclax* em combinação com *azacitidina* para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e ineligível à quimioterapia intensiva no SUS, realizada pela ABHH**

Prezados(as),

Em suporte à submissão da proposta de incorporação de *venetoclax* em combinação com *azacitidina* para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e ineligível à quimioterapia intensiva, realizada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – “ABHH”, para apreciação da CONITEC.

A AbbVie Farmacêutica Ltda, inscrita sob CNPJ 15.800.545/0001-50, vem, por meio de seu representante legal, **formalizar proposta de preço para incorporação de *venetoclax* (Venclexta®) no Sistema Único de Saúde (SUS):**

Produto	Apresentação	Preço-Fábrica 18%	Preço proposto	Desconto
<i>Venetoclax</i> (Venclexta®)	120 comprimidos com 100 mg	R\$ 48.353,55	R\$ 36.045,88*	25,5%

\*Incluindo PIS/COFINS e 18% de ICMS.

Sinalizamos que a presente proposta é válida exclusivamente para a presente proposta de incorporação de *venetoclax* em combinação com *azacitidina* para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e ineligível à quimioterapia intensiva no SUS.

Atenciosamente,

**Marcela Junqueira**

Diretora de Acesso ao Mercado

AbbVie no Brasil

Cel: +55 (11) 91162-1554

[marcela.junqueira@abbvie.com](mailto:marcela.junqueira@abbvie.com)