

Brasília, DF | Fevereiro de 2026

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

**Venetoclax** em combinação com azacitidina para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada e inelegível à quimioterapia intensiva

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Fernanda d'Athayde Rodrigues- CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Thais Conceição Borges (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

### **Perspectiva do paciente**

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

### **Propriedade Intelectual (patente)**

Munike Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

### **Revisão**

Nayara Castelano Brito – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annermeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado- DGITS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## TABELAS

Tabela 1. Comparação de tratamentos para RC + RCi, OR (intervalo de confiança de 95%).....	26
Tabela 2. Comparações de tratamentos quanto à sobrevida global (SG).....	28
Tabela 3 Principais eventos adversos observados nos estudos VIALE-A e VIALE-C.....	30
Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) realizada pelo parecerista .....	32

## QUADROS

Quadro 1: Critérios de Ferrara e colaboradores para definição de inelegibilidade à quimioterapia .....	15
Quadro 2: Recomendações da ESMO para o tratamento de pacientes com LMA inelegíveis a .....	16
Quadro 3. Ficha com descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	19
Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	20
Quadro 6. Principais limitações metodológicas da meta-análise em rede de Li et al.....	30
Quadro 7. Avaliação da Certeza da Evidência elaborada pelo demandante (GRADE).....	32
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores .....	34
Quadro 9. Taxas de RC+RCi de Ven+Aza e LDAC adotadas na avaliação econômica pelo demandante .....	36
Quadro 10. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para Ven+ Aza utilizados pelo demandante.....	37
Quadro 11. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para LDAC utilizados pelo demandante.....	37
Quadro 12. Parâmetros das funções paramétricas de SG para LDAC utilizados pelo demandante.....	39
Quadro 13. Parâmetros das funções paramétricas de SG para Ven+ Aza utilizados pelo demandante.....	39
Quadro 14. Valores de utilidade utilizados no modelo .....	42
Quadro 15. Doses de venetoclax com Intensidade Relativa de Dose e modificação devido ao uso de antifúngicos .....	43
Quadro 16. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 1 .....	43
Quadro 17. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 2 em diante .....	44
Quadro 18. Custos de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo econômico .....	44
Quadro 19. Resultados do caso-base .....	46
Quadro 20. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica. ....	48
Quadro 21. Número estimado de novos pacientes anuais iniciando tratamento .....	49
Quadro 22. Cenário atual (sem venetoclax) :população elegível .....	50
Quadro 23. Cenário proposto com Venetoclax + azacitidina .....	50

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 24. Custo de tratamento anual com Ven + Aza e LDAC .....	51
Quadro 25. Número de pacientes iniciando o tratamento a cada ano .....	51
Quadro 26. Resultados do impacto orçamentário .....	51
Quadro 27. Resultados da análise de cenários conservador e agressivo da análise de impacto orçamentário ..	52
Quadro 28. Recomendação de agências internacionais de ATS .....	53
Quadro 29. Medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada, inelegíveis para QT intensiva. ....	54
Quadro 30. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada, inelegíveis para QT intensiva. ....	56

## FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante .....	23
Figura 2. Rede de intervenções e estudos clínicos adotada na meta-análise conduzida por Li e colaboradores	25
Figura 3. Probabilidade cumulativa de classificação dos tratamentos (SUCRA) para RC+RCi .....	27
Figura 4. Probabilidade cumulativa de classificação dos tratamentos (SUCRA) para SG .....	29
Figura 5. Estrutura do modelo elaborado pelo demandante .....	36
Figura 6. Curvas parametrizadas de SLE de LDAC .....	38
Figura 7. Curvas parametrizadas de SLE de Ven+Aza .....	39
Figura 8. Curvas parametrizadas de SG de LDAC .....	40
Figura 9. Curvas parametrizadas de SG de Ven+Aza .....	41
Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística (ASD) .....	46
Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade determinística (ASP) .....	47
Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade determinística - ASD .....	52

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO .....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Diagnóstico de LMA.....	14
	4.3 Tratamento recomendado .....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
	5.1 Preço proposto para incorporação .....	19
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	20
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	20
	6.2 Caracterização e resultados dos estudos incluídos .....	24
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	25
	6.2.2 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	33
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	34
	7.1 Análise de custo-utilidade.....	34
	7.1.1 Parâmetros Clínicos .....	36
	7.1.2 Utilidades .....	42
	7.2 Parâmetros Econômicos .....	42
	7.3 Análise de Sensibilidade.....	45
	7.4 Resultados.....	45
	7.5. Impacto orçamentário .....	48
	7.6 Análise crítica do impacto orçamentário.....	53
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
10.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	58
11.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL.....	58
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
13.	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICES.....	66
	Apêndice 1. Patentes do venetoclax .....	66
	Apêndice 2. Estratégias de busca realizada pelo demandante .....	69

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém diagnosticados com leucemia mielóide aguda e ineligíveis à quimioterapia intensiva, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pela CGATS/DGITS/SCTIE/MS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 3. RESUMO EXECUTIVO

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

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos ineligíveis 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 mieloides 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. O manejo da doença tem evoluído com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que incluem o uso de venetoclax, 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 ineligíveis à quimioterapia intensiva em estudos randomizados e de vida real.

**Pergunta:** O uso de venetoclax em combinação com azacitidina é eficaz e seguro para pacientes adultos ineligíveis à quimioterapia intensiva com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada quando comparado ao uso de citarabina em baixas doses (low-dose cytarabine, LDAC)?

**Evidências clínicas:** Foram incluídas pelo demandante duas 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 *versus* 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 o relatório de avaliação do venetoclax pela *Canada's Drug Agency* (CDA) que continha uma revisão sistemática com metanálise indireta e duas análises de escores de propensão que demonstraram resultados semelhantes. Na análise crítica realizada foi incluído apenas o estudo de Li e colaboradores por considerar que a análise do CDA não dá acesso aos estudos primários sendo limitada a avaliação. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta AMSTAR-2 e classificado como alto risco de viés pelo demandante e na análise crítica. A certeza de evidência foi moderada para os desfechos avaliados nos estudos.

**Avaliação econômica:** A análise de custo-utilidade comparou venetoclax em associação à azacitidina (Ven+Aza) com citarabina em baixa dose (LDAC), utilizando um modelo de sobrevida particionada e considerando exclusivamente custos médicos diretos, sob a perspectiva do SUS. Os dados de eficácia foram obtidos a partir de uma análise de escore de propensão, em razão da ausência de comparação direta entre as tecnologias avaliadas. Os resultados indicaram ganhos incrementais relevantes de sobrevida (2,13 anos de vida) e de qualidade de vida (1,95 AVAQ). No entanto, tais estimativas estão associadas a incertezas metodológicas relevantes, decorrentes principalmente do uso de comparações indiretas baseadas em ajustes por escore de propensão, o que limita a robustez causal dos efeitos estimados. A razão de custo-efetividade incremental estimada (R\$ 117.099 por AVAQ) situa-se em faixa considerada potencialmente aceitável no contexto do SUS, diante da gravidade da doença e da ausência de alternativas terapêuticas eficazes para essa população. Porém, a interpretação da custo-efetividade deve ser feita com cautela, considerando as incertezas associadas às fontes de eficácia e às premissas estruturais do modelo.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário avaliou um cenário alternativo. O resultado demonstrou que a incorporação acarretaria num impacto orçamentário incremental de R\$ 97,4 milhões no acumulado de cinco anos com taxa de difusão de 10% ao ano. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

cenários mostrou que mesmo num cenário mais agressivo de difusão de Ven+Aza (taxa de difusão de 20%, 40%, 60%, 70% e 80%), o impacto incremental acumulado ficaria abaixo de R\$ 180 milhões.

**Experiências internacionais:** As agências avaliadas (*National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e The Pharmaceutical Benefits Scheme*) emitiram decisão favorável a incorporação de venetoclax + azacitidina e foram incorporadas pelas três agências nos respectivos países para pacientes a partir de 75 anos de idade.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram identificadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada inelegível à QT intensiva. São elas: Ivosidenibe (inibidor da isocitrato desidrogenase citoplasmática); Gilteritinibe (inibidor do receptor de tirosina quinase Axl e Flt3); Clifutinib (inibidor da tirosina quinase Flt3); Gasdegib (inibidor da via de sinalização Hedgehog); Cusatuzumab (inibidor do antígeno CD70); Lisoftoclax (inibidor da proteína Bcl-2) e Pevonedistat (inibidor da proteína de ligação à proteína amiloide-1 e modulador da ubiquitina ligase). Três delas possuem registro para LMA em alguma das agências sanitárias pesquisadas, Ivosidenibe (Anvisa – 2024 e FDA – 2022); Gilteritinibe para LMA recidivado/refratário (Anvisa – 2020 e FDA – 2018) e Gasdegib (FDA – 2018). Apenas o Ivosidenibe possui recomendação pelo NICE e CDA, ambos em 2024.

**Patentes vigentes:** BR122019016429 (produto, vigência prevista até 26/05/2030) e PI1014359 (produto, vigência prevista até 26/05/2030)

**Considerações finais:** Na ausência de estudos de comparação direta entre venetoclax em combinação com azacitidina (Ven+Aza) e citarabina em baixa dose (LDAC), a melhor evidência disponível baseia-se em comparações indiretas, considerando que a LDAC é atualmente amplamente utilizada no SUS. As evidências provenientes das metanálises indiretas indicam que Ven+Aza apresenta benefício clínico consistente em relação à LDAC, com redução do risco de morte entre 43% e 50%, redução de aproximadamente 60% no risco de eventos e aumento de 5 a 10 vezes na probabilidade de alcançar remissão (RC/RCi), todos estatisticamente significativos. Do ponto de vista econômico, Ven+Aza apresentou razão de custo-efetividade incremental de R\$ 117.099/AVAQ, com ganho estimado de cerca de dois anos de vida com qualidade, e impacto orçamentário incremental acumulado estimado em R\$ 97,4 milhões em cinco anos, mantendo-se abaixo de R\$ 120 milhões nas análises de sensibilidade e inferior a R\$ 180 milhões nos cenários mais conservadores, sustentando sua consideração para incorporação no SUS, apesar das incertezas inerentes às comparações indiretas e aos dados clínicos e econômicos que foram oriundos do modelo de custo-utilidade.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 92/2025 foi aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na 27ª Reunião Extraordinária, a Conitec discutiu a incorporação do venetoclax associado à azacitidina para LMA recém-diagnosticada em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva. O Comitê de Medicamentos reconheceu benefício clínico relevante da associação, ainda que as comparações com citarabina em baixa dose derivem de evidências indiretas, o que impõe cautela na interpretação. No aspecto econômico, destacou-se a importância de propostas de preço mais competitivas, considerando o potencial impacto orçamentário e a expectativa de elevada demanda no SUS. Foi sugerida a apresentação de cenário de difusão mais agressivo e de proposta de preço mais competitiva durante a Consulta Pública. Comitê considerou o desconto ofertado pela fabricante insuficiente e condicionou eventual decisão favorável a uma proposta econômica mais robusta e a reanálises do impacto orçamentário em cenário de adoção acelerada. Diante disso, deliberou-se recomendação inicial desfavorável, com envio à consulta pública e ofício à empresa para ajustes.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 27ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 23 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em CP, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes adultos inelegíveis à quimioterapia intensiva com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada. Para a recomendação foi considerado principalmente a necessidade de uma proposta de preço com desconto maior por parte da empresa detentora do registro do venetoclax e reanálises do impacto orçamentário em cenário de adoção acelerada.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia é caracterizada por um processo neoplásico que acomete a medula óssea, comprometendo a produção normal dos elementos do sangue. Nas formas agudas da doença, ocorre a transformação maligna de células hematopoéticas imaturas, o que leva à expansão clonal descontrolada e ao acúmulo dessas células anormais. Esse processo está associado à ocorrência de múltiplas alterações genéticas adquiridas em células-tronco e progenitoras hematopoéticas, conferindo-lhes capacidade de autorrenovação e perpetuação do clone tumoral (1).

Na Leucemia Mieloide Aguda (LMA), há comprometimento do processo normal de diferenciação das células hematopoéticas, caracterizado por bloqueio da maturação em estágios iniciais, como blastos ou promielócitos. Esse distúrbio resulta na proliferação clonal dessas células imaturas, com acúmulo predominante na medula óssea e, frequentemente, no sangue periférico. Como consequência, ocorre supressão da hematopoiese normal, levando à redução da produção de hemácias, leucócitos e plaquetas no sangue periférico (2–6).

Do ponto de vista clínico, além da falência medular, a doença pode cursar com infiltração leucêmica em outros órgãos e tecidos. As manifestações clínicas mais comuns estão relacionadas às citopenias, refletindo a diminuição das células sanguíneas normais. Entre os sinais e sintomas mais frequentemente observados estão fadiga, anemia, sangramentos, cefaleia, equimoses, dor óssea, além de febre e infecções recorrentes, estas últimas associadas principalmente à neutropenia e à trombocitopenia (6–10).

A LMA caracteriza-se por evolução rápida e comportamento clínico agressivo, sendo considerada potencialmente fatal na ausência de tratamento adequado (6,11). Nesse contexto, o reconhecimento precoce da doença e o encaminhamento oportuno para avaliação e manejo especializados são determinantes para a melhoria dos desfechos terapêuticos e do prognóstico dos pacientes (7,9,10,12–14).

Segundo estimativas do GLOBOCAN, a incidência ajustada por idade das leucemias, de modo geral, foi de 5,3 casos novos por 100 mil habitantes em 2022, com prevalência anual estimada foi de 4,5 casos por 100 mil habitantes em nível mundial (15).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que, para cada ano do triênio 2023–2025, são esperados aproximadamente 6.250 casos novos de leucemia em indivíduos do sexo masculino e 5.290 em indivíduos do sexo feminino, totalizando cerca de 11.540 novos diagnósticos anuais. Esses números correspondem a uma taxa de incidência aproximada de 5,33 casos por 100 mil habitantes (16).

Ainda conforme dados do GLOBOCAN, a prevalência em cinco anos das leucemias no Brasil é estimada em 15,8 casos por 100 mil habitantes (17). De acordo com a American Cancer Society (ACS), a leucemia mieloide aguda (LMA) responde por cerca de um terço do total de casos de leucemia. Apesar dessa participação expressiva, a LMA é classificada

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

como uma neoplasia de baixa frequência quando considerada entre todos os tipos de câncer, representando aproximadamente 1% do total de neoplasias malignas (18).

Observa-se, contudo, uma tendência de aumento na ocorrência da LMA ao longo das últimas décadas. Dados do *Global Burden of Disease* (GBD) demonstram que a incidência padronizada por idade dessa neoplasia aumentou 34,6% no período compreendido entre 1990 e 2019 (19).

No cenário nacional, as informações epidemiológicas específicas sobre LMA permanecem escassas. O único estudo identificado com dados primários, conduzido na região do Vale do Paraíba entre os anos de 2009 e 2010, estimou prevalência de 1,5 casos por 100 mil habitantes e incidência de 0,7 casos novos por 100 mil habitantes (20).

A LMA é um câncer hematológico agressivo, associado a mau prognóstico e baixa sobrevida. Nos Estados Unidos, a sobrevida relativa em cinco anos para pacientes com LMA é de 31,9%, comparada a 72,0% na leucemia linfocítica aguda (LLA), 70% leucemia mielóide crônica (LMC) e 88,5% na leucemia linfocítica crônica (LLC) (11,21). No Brasil, dados de mundo real reforçam o prognóstico desfavorável. Um estudo multicêntrico conduzido em cinco centros de referência reportou mediana de sobrevida global (SG) de 12,4 meses, sendo maior entre pacientes submetidos a transplante de medula óssea (27 meses vs. 12 meses; HR 0,31; IC95% 0,13–0,76; p=0,007). (22). Outro estudo, com 216 pacientes do Registro Brasileiro de LMA, indicou SG e sobrevida livre de progressão (SLP) medianas de 4 meses entre pacientes tratados no SUS (23). Adicionalmente, evidências latino-americanas mostram que pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva apresentam pior sobrevida (5,8 meses) em comparação aos elegíveis (11,9 meses) (24).

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. (25) Korol e colaboradores mostraram que a QVRS desses pacientes se deteriora rapidamente após o diagnóstico (26), o que corrobora com o fato de ser uma doença agressiva.

A leucemia mielóide aguda (LMA) acarreta carga econômica significativa para pacientes, cuidadores e sistemas de saúde. Um estudo internacional de mundo real (2022), envolvendo 1.762 pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva, demonstrou que mais de 80% foram hospitalizados durante a primeira linha de tratamento, sendo 93% tratados com citarabina em baixa dose. As principais causas de hospitalização foram administração do tratamento, transfusões sanguíneas e infecções. Os autores destacaram o alto uso de recursos de saúde e a necessidade de terapias mais eficazes para reduzir a carga econômica (27). Uma revisão sistemática com 11 estudos identificou que pacientes que não atingem remissão apresentam custos entre 1,65 e 7,34 vezes maiores do que aqueles que alcançam remissão. As hospitalizações foram responsáveis por mais de 70% dos custos totais de cuidado em todos os estudos analisados (28).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 na época serem incipientes.

## 4.2 Diagnóstico de LMA

Conforme estabelecido nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) para leucemia mieloide aguda (LMA), publicadas em 2014, o diagnóstico da doença deve ser fundamentado na integração de achados laboratoriais, citogenéticos e moleculares, podendo incluir a realização de biópsia quando indicada (2). As recomendações atualmente adotadas para o diagnóstico e o manejo de adultos com LMA têm como base consensos internacionais recentes, os quais orientam a prática clínica contemporânea (1).

O diagnóstico de LMA é confirmado, em regra, pela identificação de percentual de blastos igual ou superior a 20% no sangue periférico e/ou na medula óssea. Em situações nas quais o percentual de blastos é inferior a esse limiar, o diagnóstico pode ser estabelecido na presença de alterações genéticas específicas que caracterizam a doença (2,29,30). Ressalta-se que, entre os subtipos de LMA definidos por alterações genéticas, todos — com exceção daqueles associados à fusão BCR:ABL1 e à mutação do gene *CEBPA* — podem ser diagnosticados mesmo quando a proporção de blastos na medula óssea ou no sangue periférico é inferior a 20% (31).

Adicionalmente, para avaliação da possível infiltração leucêmica extramedular e para a adequada caracterização do estado clínico do paciente, recomenda-se a realização de anamnese detalhada e exame físico completo, associados a exames laboratoriais e complementares. Entre estes incluem-se dosagens bioquímicas séricas específicas, testes de coagulação, exames de fezes e urina, punção lombar quando indicada, exames bacteriológicos de secreções e líquidos orgânicos conforme necessidade clínica, testes sorológicos para hepatites A, B e C e para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como exames de imagem e avaliação cardiológica, como radiografia simples de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma (2).

## 4.3 Tratamento recomendado

Segundo a *American Cancer Society* (ACS), o objetivo principal do tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) é alcançar a remissão completa da doença, caracterizada pela normalização da medula óssea e das células do sangue, bem como manter essa condição ao longo do tempo (32). Devido a rápida progressão da doença, a maioria dos pacientes demanda início imediato do tratamento após o diagnóstico. Nesse contexto, a definição da estratégia terapêutica e os desfechos clínicos podem ser influenciados por múltiplos fatores, incluindo o subtipo da LMA, os achados citogenéticos e moleculares, o histórico prévio de exposição à quimioterapia, a presença de condições hematológicas antecedentes — como síndrome mielodisplásica ou outras neoplasias hematológicas —, a ocorrência de infiltração do sistema nervoso central, a presença de infecção no momento do diagnóstico, além da idade e do estado geral de saúde do paciente (33).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O tratamento padrão de adultos com LMA baseia-se, tradicionalmente, no uso de esquemas quimioterápicos administrados em regime de internação hospitalar. Trata-se de uma abordagem intensiva e agressiva, associada a período transitório de citopenias profundas, risco elevado de infecções relacionadas à neutropenia, necessidade frequente de transfusões de hemocomponentes e, conseqüentemente, maior risco de mortalidade relacionada ao tratamento (34). Dependendo da resposta terapêutica e do perfil prognóstico, esse tratamento pode ou não ser seguido por transplante de células-tronco hematopoéticas.

Embora a LMA possa acometer indivíduos de diferentes faixas etárias, observa-se maior prevalência da doença em idosos, uma vez que aproximadamente dois terços dos casos são diagnosticados em pessoas com idade superior a 65 anos (21,35). Uma parcela significativa desses pacientes apresenta limitações clínicas que inviabilizam o uso de quimioterapia intensiva, seja em decorrência de fragilidades associadas ao envelhecimento, seja pela presença de comorbidades frequentes nessa população. Ademais, a LMA em pacientes idosos tende a apresentar maior complexidade biológica, com maior frequência de alterações citogenéticas e moleculares desfavoráveis, o que impacta negativamente o prognóstico. Em conjunto, esses fatores reforçam a necessidade de avaliação criteriosa do equilíbrio entre riscos e benefícios do tratamento quimioterápico padrão nesse grupo de pacientes (21,35).

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 os 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 (33).

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 deve ser considerada como fatores para inelegibilidade à quimioterapia intensiva. (36). Em 2013, Ferrara e colaboradores publicaram um consenso com critérios para definição de inelegibilidade (37), sendo eles:

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

1. Idade maior ou igual a 75 anos;
2. Insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia documentada com FE $\leq$ 50%;
3. Doença pulmonar documentada com DLCO $\leq$ 65% ou VEF1 $\leq$ 65%, ou dispneia em repouso ou necessitando de oxigênio, ou qualquer neoplasia pleural ou neoplasia pulmonar não controlada;
4. Em diálise e idade superior a 60 anos ou carcinoma renal não controlado;
5. Cirrose hepática Child B ou C, ou doença hepática documentada com elevação acentuada das transaminases (>3 vezes os valores normais) e idade superior a 60 anos, ou qualquer colangiocarcinoma ou carcinoma hepático não controlado ou hepatite viral aguda;
6. Infecção ativa resistente à terapia anti-infecciosa;
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;
8. Status de desempenho ECOG $\geq$  3 não relacionado à leucemia
9. Qualquer outra comorbidade que o médico considere incompatível com a quimioterapia intensiva convencional

Fonte: dossiê do demandante; FE, fração de ejeção; DLCO, 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.

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) preconiza, para pacientes ineligíveis ao tratamento com quimioterapia intensiva, que o tratamento seja realizado, principalmente, com um agente hipometilante ou citarabina em baixa dose, ambos em combinação com venetoclax.

Quadro 2: Recomendações da ESMO para o tratamento de pacientes com LMA ineligíveis 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 hidroxycarbamida.</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: dossiê do demandante

As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estabelecem recomendações específicas para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) que não são elegíveis à quimioterapia intensiva, diferenciando as estratégias terapêuticas conforme a presença ou ausência de mutação no gene *IDH1*. Nesse contexto, a NCCN indica de forma preferencial o uso de venetoclax em associação a um agente hipometilante, como azacitidina ou decitabina, para esse grupo de pacientes.

No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) para LMA, publicadas em 2014, recomendam que a avaliação inicial do paciente idoso seja pautada por análise criteriosa de aspectos clínicos, econômicos, sociais e psicológicos, devendo essa reflexão anteceder, inclusive, a realização de procedimentos diagnósticos invasivos, de modo a subsidiar adequadamente o planejamento terapêutico. As DDTs orientam que, para pacientes muito idosos — definidos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

como aqueles com 75 anos ou mais —, a alternativa terapêutica preconizada é a utilização de citarabina em baixas doses por via subcutânea, opção atualmente disponibilizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para esse contexto clínico da LMA (2).

Evidências provenientes do estudo clínico VIALE-C, que avaliou venetoclax em combinação com citarabina em baixas doses (LDAC) em comparação com LDAC isoladamente em pacientes inelegíveis à quimioterapia intensiva, demonstraram resultados limitados no grupo tratado apenas com LDAC. Nesse braço, apenas 13% dos pacientes alcançaram remissão completa, e a mediana de sobrevida global foi de 4,1 meses (38). Resultados semelhantes foram observados em estudo brasileiro conduzido no Hospital Estadual Mário Covas (HEMCO), no qual, entre 24 pacientes tratados com quimioterapia de baixa intensidade — predominantemente LDAC —, apenas dois apresentaram resposta completa ao tratamento, e a sobrevida global média foi de 133,5 dias, aproximadamente 4,5 meses (39).

As principais sociedades médicas internacionais recomendam o uso de medicamentos mais inovadores, como venetoclax, como esquemas preferenciais para o cuidado destes pacientes (36,46). A European Leukemia Net, ESMO e NCCN consideram venetoclax em combinação com azacitidina como terapia padrão para pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia citotóxica (1,36,40). Venetoclax quando combinado com um agente hipometilante (como azacitidina) ou LDAC, demonstrou ser mais eficaz que outros regimes terapêuticos no tratamento de pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva, além de ser seguro e bem tolerado (41,42). O 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 (42). A azacitidina, acredita-se que seus efeitos antineoplásicos existam por causar hipometilação do DNA e citotoxicidade direta em células hematopoiéticas anormais na medula óssea. (43). Conforme recomendações, para o tratamento de LMA em pacientes inelegíveis para quimioterapia intensiva, deve ser utilizado venetoclax em combinação com um agente hipometilante ou com citarabina de baixa dose, seguindo um cronograma de dosagem com escalonamento de dose conforme descrito na ficha técnica da tecnologia. 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 (42).

#### 4.4 Histórico de recomendações da Conitec

Em 2020, a empresa fabricante submeteu à Conitec um dossiê para incorporação do venetoclax para a mesma indicação que está sendo submetida atualmente. Na época, o Plenário da Conitec, considerou que as evidências clínicas eram incipientes e que existia um ECR em andamento que poderia fornecer resultados mais robustos para, futuramente, orientar a tomada de decisão no SUS. A avaliação econômica apresentava limitações importantes e demonstrava alto custo relacionado ao tratamento proposto. Portanto, a recomendação preliminar foi pela não incorporação no SUS de venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recém diagnosticados e que são inelegíveis à quimioterapia intensiva.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</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>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Existem duas indicações aprovadas na ANVISA: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leucemia Linfocítica Crônica venetoclax (VENCLEXTA®) é indicado para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em pacientes adultos.</li> <li>2. Leucemia Mieloide Aguda venetoclax (VENCLEXTA®), 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.</li> </ol>
<b>Indicação proposta</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, de acordo com o cronograma de escalonamento de dose até que seja observada a progressão da doença ou uma toxicidade inaceitável do paciente. Deve ser administrado com água e durante as refeições, preferencialmente sempre no mesmo horário do dia. Venetoclax deve ser ingerido inteiro, não podendo ser mastigado, esmagado ou partido antes da ingestão.</li> <li>• 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: Dia 1 – 100mg; Dia 2- 200mg; Dia 3- 400mg. A partir do dia 4: 400 mg em combinação com um agente hipometilante ou 600 mg em combinação com citarabina em baixa dose. 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. A decitabina deve ser administrada a 20 mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa nos dias 1 a 5 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 dia 1. A citarabina deve ser administrada na dose de 20 mg/m<sup>2</sup> por via subcutânea uma vez ao dia nos dias 1 a 10 de cada ciclo de 28 dias, começando no Ciclo 1 Dia 1.</li> </ul>
<b>Patente</b>	BR122019016429 (produto, vigência prevista até 26/05/2030) e PI1014359 (produto, vigência prevista até 26/05/2030)*

Fonte: Bula do venclexta® (42)

**Contraindicações:** Pacientes com histórico de hipersensibilidade grave à venetoclax ou seus excipientes

**Cuidados e Precauções:** Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Eventos adversos:** 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). Pacientes apresentaram Síndrome de Lise Tumoral, incluindo eventos fatais com necessidade de diálise quando tratados com venetoclax. Neutropenia (muito comum), diarreia (muito comum), anemia (comum) e fadiga (comum), entre outros.

**Mecanismo de Ação:** Venetoclax é um inibidor da BCL-2 altamente potente e seletivo. Seu alvo específico é o domínio BH3 da BCL-2. (42,44) 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.

### 5.1 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.

No quadro abaixo, encontra-se o preço da tecnologia pesquisado na CMED refletindo o preço máximo de venda ao governo, valor do Banco de Preço em Saúde e proposta do fabricante considerando o preço fábrica de 18%. A demanda foi feita pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH e elaborada pelo fabricante do venetoclax.

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%* Preço por unidade	Banco de Preço em Saúde (BPS) por unidade**	Preço proposto pelo demandante (Preço fábrica 18%)
venetoclax (120 comprimidos com 100 mg)	R\$37.943,03 (R\$ 316,19 a unidade)	R\$ 328,21**	R\$ 36.045,88 (R\$ 300,38 a unidade)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Nota:** \*CMED publicada em 25 de maio de 2025. Compra realizada em 24/01/22. Acesso em 10/11/2025 \*\*Valor mais baixo de compras em 2025 correspondente ao Fundo Estadual de Saúde do Estado da Bahia. (45)

A 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. No caso de azacitidina, foi considerado pelo demandante, 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. O demandante apresentou um valor médio dos preços de compras entre 2024 e 2025, com base em dados do Painel de Preços totalizando R\$ 442,28 por frasco de 100mg. Refazendo o valor médio apenas para 2025 a unidade custa R\$358,87 com mediana de R\$328,21. (45)

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas, apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com leucemia mielóide aguda e ineligíveis à quimioterapia intensiva comparado à citarabina em baixas doses.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu os seguintes critérios de elegibilidade de acordo com o acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e desenho do estudo) para a seleção das evidências (Tabela 10, página 34 do dossiê do demandante):

**Quadro 5. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	venetoclax + azacitidina
<b>Comparador</b>	Citarabina em baixas doses
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Sobrevida livre de progressão (SLP), Sobrevida livre de evento (SLE), Sobrevida Global (SG), resposta, doença residual mínima (DRM), independência transfusional, conversão para transplante, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde <b>Desfechos primários:</b> Sobrevida Global (SG) <b>Desfechos secundários:</b> Sobrevida livre de progressão (SLP), Sobrevida livre de evento (SLE), resposta, doença residual mínima (DRM), independência transfusional, conversão para transplante, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos de comparação indireta, e ensaios clínicos randomizados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: “O uso de venetoclax em combinação com azacitidina no tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com LMA e ineligíveis à quimioterapia intensiva é eficaz e seguro quando comparado à citarabina em baixas doses?”

Na definição dos desfechos o demandante não categorizou em desfechos primários e secundários. Na avaliação pelo parecerista foi considerado a sobrevida global como desfecho primário, conforme a categorização do VIALE-A, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III, que comparou venetoclax associado à azacitidina com azacitidina isolada em pacientes com LMA recém-diagnosticada ineligíveis à quimioterapia intensiva. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global, considerado clinicamente relevante e robusto para avaliação de benefício em LMA. Os desfechos secundários incluíram taxas de resposta, duração da resposta e perfil de segurança, os quais fornecem informações complementares sobre o efeito do tratamento.

O demandante buscou 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 ineligíveis 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. O demandante realizou buscas complementares 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. 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 o que está adequado de acordo com os métodos de busca de dados. As estratégias de busca estão descritas no anexo 1 do dossiê do demandante na página 90.

#### **Foram considerados como critérios de inclusão:**

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 ineligíveis à quimioterapia intensiva em uso de venetoclax em combinação com azacitidina.

#### **Foram considerados critérios de exclusão:**

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.

A busca e seleção dos artigos nas bases de dados foi realizada pelo demandante através de dois revisores. Uma etapa selecionou títulos e resumos elegíveis e posteriormente os textos completos. Um terceiro revisor foi responsável

pela elegibilidade e decisão final. A extração de dados também foi realizada por dois revisores e um terceiro sendo consultado para solucionar as divergências. A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

O demandante obteve 1.407 publicações 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. (página 38 do dossiê do demandante). As duas publicações incluídas são referentes a revisões sistemáticas com meta-análise que comparam venetoclax +azacitidina versus baixas doses de citarabina em adultos com LMA recém-diagnosticados e não elegíveis para quimioterapia intensiva. Os estudos excluídos e suas justificativas estão no apêndice 3 desse relatório.

As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução pela CMATS da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes.

Foi feita uma atualização das buscas, utilizando as estratégias de buscas apresentadas pelo demandante, dia 11/11/2025 para o período de 01/01/2025 até 10/11/2025. Foram encontrados 176 estudos no Pubmed, 02 no Lilacs 38 na Cochrane Library e 296 no Embase. Não foram encontrados novos estudos nesse período que respondessem à pergunta de pesquisa proposta pelo demandante.

A avaliação do risco de viés realizada pelo demandante foi realizada pelo instrumento AMSTAR-2 para a revisão sistemática permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Os estudos incluídos pelo demandante foram lidos e ponderados bem como os resultados apresentados. A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

O fluxograma, baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), 2020 (12), mostra o processo de seleção dos estudos pelo demandante (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

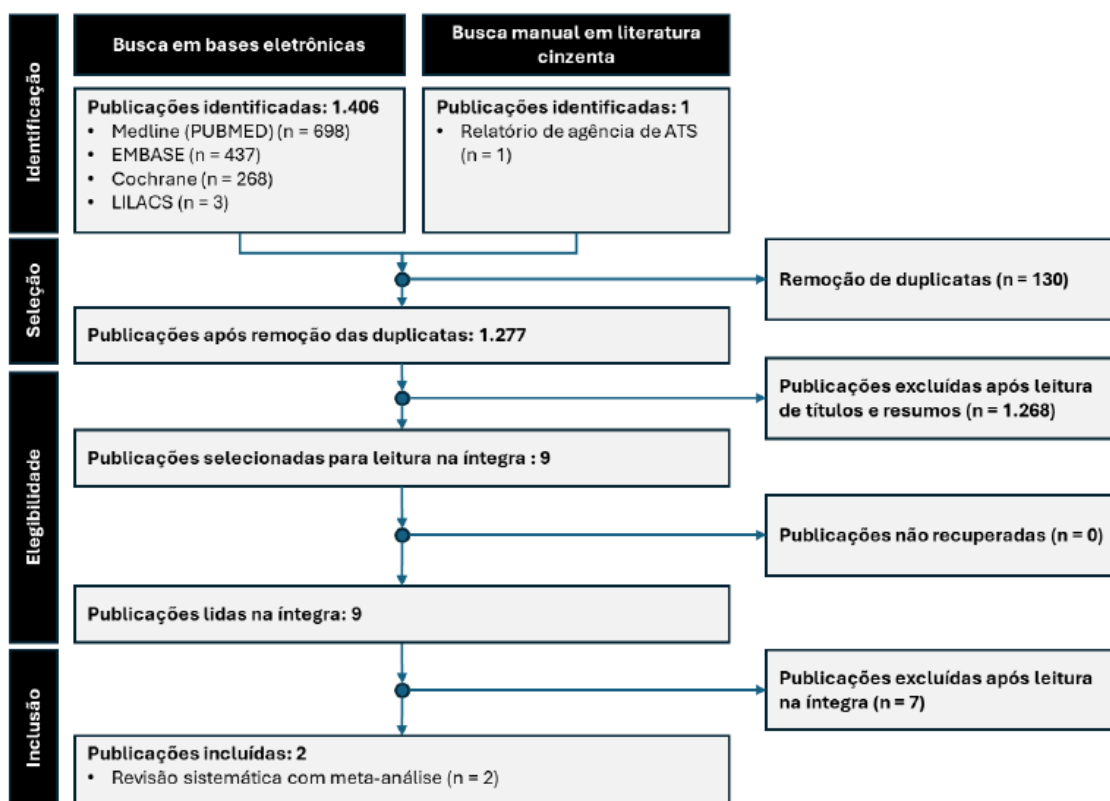


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante, página 38.

O demandante utilizou como uma das publicações incluídas o relatório de solicitação de incorporação que parte do processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Canadá, 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.

Na avaliação crítica optou-se por excluir esse estudo por entender que foi uma análise parte de um relatório de ATS onde a própria empresa fabricante do venetoclax elaborou a metanálise em rede apresentada, mas que foi avaliada criticamente pelo CDA. Foram descritas as características do estudo considerando que para a análise econômica foram utilizados alguns parâmetros originários da metanálise em rede e dos escores de propensão. O relatório da CDA foi utilizado exclusivamente como referência contextual e comparativa para apoiar a análise crítica do modelo econômico submetido já que foi utilizado pelo demandante.

## 6.2 Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Não foram identificados estudos de comparação direta entre Ven+Aza e LDAC. Por isso foram selecionadas metanálises de comparações indiretas para avaliar a demanda proposta. Na avaliação crítica incluímos como evidência clínica apenas o estudo de Li e colaboradores (46).

### Li e colaboradores (46)

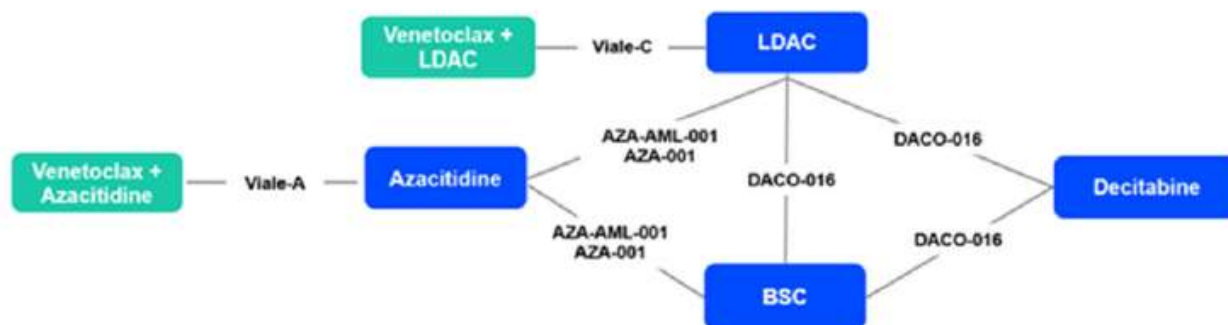
Li e colaboradores elaboraram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia do venetoclax e azacitidina (Ven+Aza) e venetoclax e citarabina em baixas doses (Ven+LDAC) em comparação com azacitidina, LDAC, decitabina e melhor cuidado de suporte em adultos com LMA não tratada e não elegíveis para quimioterapia intensiva. As buscas foram realizadas em outubro de 2020 para identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos clínicos não randomizados com pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com leucemia mieloide aguda (LMA) não tratados anteriormente e inelegíveis para quimioterapia intensiva, pacientes com LMA recém diagnosticada com mais de 20% ou 30% de blastos na medula óssea.

Os critérios de elegibilidade e a estratégia de busca seguiram o modelo PICOS (Participantes, Intervenções, Comparadores, Desfechos e Desenho do Estudo) e as boas práticas da Cochrane Collaboration e do Centre for Reviews and Dissemination. As fontes incluíram: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews e Database of Abstracts of Reviews of Effects, todas via plataforma Ovid. Além disso, foram pesquisados anais de congressos e websites relevantes. 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(46). Para os estudos incluídos, foi realizada uma avaliação crítica das evidências seguindo a checklist de avaliação de risco de viés do *Centre for Reviews and Dissemination* para ECRs. Cada estudo foi classificado como tendo alto, baixo ou incerto risco de viés em sete domínios. Os desfechos avaliados na revisão foram Sobrevida Global (SG), remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RC + RCi). Foram conduzidas duas meta-análises em rede (NMA) separadas — uma para RC + RCi e outra para SG — utilizando uma abordagem bayesiana conforme os guias técnicos do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

A NMA que avaliou RC + RCi foi modelada usando distribuições binomiais, e razões de chances (odds ratios, ORs) foram relatadas para cada par de tratamentos. A NMA que avaliou SG utilizou modelos lineares generalizados assumindo que os logs (HRs) seguem distribuições normais sendo relatados por *hazard ratios* (HR). As estimativas foram obtidas por métodos de Cadeia de Markov e Monte Carlo. 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. O número necessário para

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

tratar (NNT) foi calculado como o inverso da taxa estimada de resposta (RC + RCi). Foram incluídos cinco ECRs, sendo o estudo VIALE-A (41) específico para Ven+Aza. 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. (47,48) O diagrama da rede para a meta-análise está ilustrado na Figura abaixo:



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

**Figura 2. Rede de intervenções e estudos clínicos adotada na meta-análise conduzida por Li e colaboradores**

Fonte: dossiê do demandante; página 40

Quatro ensaios clínicos randomizados (ECR), VIALE-A24 [VEN 1 AZA vs AZA], VIALE-C25 [VEN 1 LDAC vs LDAC], AZA-AML-00114 [AZA vs DEC e BSC] e DACO-01615 [LDAC vs DEC e BSC] foram incluídos na rede de evidências para RC e RCi, e 5 ensaios clínicos (VIALE-A,24 VIALE-C,25 AZA-AML-001,14 DACO-016,15 e AZA-00135 [AZA vs LDAC e BSC]) foram incluídos na rede de evidências para SG. Os estudos VIALE-A e VIALE-C foram ensaios multicêntricos duplo-cegos conduzidos em pacientes com LMA sem tratamento prévio e inelegíveis para quimioterapia intensiva. O estudo AZA-AML-001 foi um estudo multicêntrico aberto (18 países) em pacientes com LMA recém-diagnosticada com  $\geq 30\%$  de blastos na medula óssea. O estudo AZA-001 foi um estudo multicêntrico aberto (15 países) conduzido em pacientes com LMA com  $\geq 20\%$  de blastos na medula óssea ou na periferia, com base em revisão central da medula óssea. O estudo DACO-16 foi um estudo multicêntrico aberto conduzido em 15 países, em pacientes com LMA recém-diagnosticada, histologicamente confirmada, de novo ou secundária ( $\geq 20\%$  de blastos) e citogenética de risco intermediário ou alto.

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Li e colaboradores (46)

O demandante apresentou apenas os resultados da comparação entre Ven+Aza e LDAC. Assim, em relação aos desfechos avaliados no estudo incluído pelo demandante, o uso de Ven+Aza aumentou em 5,74 vezes a chance de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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. Na avaliação feita através da análise crítica, optou-se por apresenta todos os resultados da NMA conforme Tabelas 1 e 2 abaixo:

## Desfecho RC+RCi

As análises comparativas indicaram que as combinações de venetoclax com azacitidina (VEN + AZA) e venetoclax com citarabina em baixas doses (VEN + LDAC) apresentaram maior probabilidade de alcançar CR + CRi quando comparadas às monoterapias com azacitidina, LDAC e aos melhores cuidados de suporte, com diferenças estatisticamente significativas. Quando comparadas à decitabina, as combinações com venetoclax apresentaram maior probabilidade numérica de resposta, embora essas diferenças não tenham atingido significância estatística. Da mesma forma, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre VEN + AZA e VEN + LDAC para esse desfecho. No ranqueamento cumulativo dos tratamentos, as terapias combinadas com venetoclax ocuparam as posições mais elevadas para CR + CRi, seguidas por decitabina, azacitidina, LDAC e cuidados de suporte padrão.

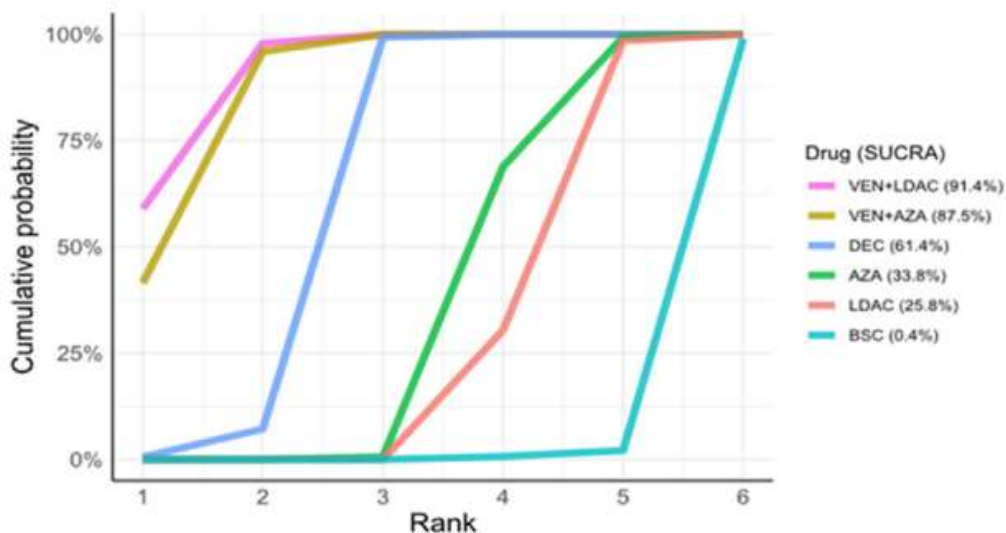
**Tabela 1. Comparação de tratamentos para RC + RCi, OR (intervalo de confiança de 95%)**

### Comparação de tratamentos para RC + RCi, OR (intervalo de confiança de 95%)

	VEN + AZA	VEN + LDAC	AZA	LDAC	DEC	BSC
VEN + AZA	—	0,90 (0,31–2,42)	5,06* (3,31–7,97)	5,74* (3,01–11,35)	2,07 (0,90–4,80)	20,68* (5,63–104,99)
VEN + LDAC	5,64* (2,33–14,97)	—	6,39* (3,10–14,76)	2,30 (0,94–6,06)	23,28* (5,63–135,69)	—
AZA	1,14 (0,70–1,85)	0,41* (0,20–0,83)	—	0,36* (0,21–0,59)	4,08* (1,22–19,61)	—
LDAC	—	—	—	—	3,57* (1,08–17,57)	—
DEC	—	—	—	—	—	9,96* (2,89–50,74)
BSC	—	—	—	—	—	—

Legenda: AZA: azacitidina; BSC: cuidados de suporte padrão (best supportive care); RC + RCi: remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; DEC: decitabina; HR: razão de risco (hazard ratio); LDAC: citarabina em baixa dose (low-dose cytarabine); OR: razão de chances (odds ratio); VEN: venetoclax; \* Resultados significativos: o intervalo de confiança de 95% não contém 1.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 3. Probabilidade cumulativa de classificação dos tratamentos (SUCRA) para RC+RCi**

AZA: azacitidina; BSC: cuidados de suporte padrão (best supportive care); RC + RCi: remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; DEC: decitabina; HR: razão de risco (hazard ratio); LDAC: citarabina em baixa dose (low-dose cytarabine);

Para o desfecho de resposta clínica, expresso pela taxa de remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RC + RCi), o ranqueamento por SUCRA demonstrou maior probabilidade de benefício para as combinações que incluem venetoclax, com destaque para venetoclax associado à citarabina em baixa dose (SUCRA: 91,4%) e venetoclax associado à azacitidina (SUCRA: 87,5%). Em posições subsequentes no ranqueamento situaram-se decitabina (61,4%), azacitidina (33,8%), LDAC (25,8%) e cuidados de suporte (0,4%).

No estudo de Li et al, nota-se 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. As combinações com venetoclax aumentam significativamente as taxas de remissão (RC + RCi) quando comparadas às terapias convencionais e aos melhores cuidados de suporte. VEN + AZA apresenta o maior benefício em sobrevida global, sendo o tratamento com maior probabilidade de ocupar o primeiro lugar no ranqueamento de eficácia. Os valores baixos de NNT sugerem elevada efetividade clínica das combinações com venetoclax. Apesar de limitações inerentes à natureza indireta da comparação, os estudos incluídos são ECRs de fase III, com populações e desfechos comparáveis. Em conjunto, as evidências reforçam que VEN + AZA e VEN + LDAC representam opções terapêuticamente superiores às alternativas tradicionais, sustentando sua incorporação e recomendação para pacientes com LMA não candidatos à quimioterapia intensiva, em alinhamento com diretrizes clínicas e decisões prévias de agências internacionais de ATS.

## Desfecho Sobrevida Global

Para o desfecho sobrevida global, o tratamento com VEN + AZA foi associado a redução estatisticamente significativa do risco de óbito em comparação à azacitidina isolada, LDAC e aos melhores cuidados de suporte. A combinação VEN + LDAC também demonstrou redução significativa do risco de morte quando comparada à LDAC e ao BSC. As comparações entre as combinações com venetoclax e decitabina não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em sobrevida global, embora os resultados tenham favorecido numericamente as terapias combinadas. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre VEN + AZA e VEN + LDAC para esse desfecho. No ranqueamento cumulativo para sobrevida global, VEN + AZA e VEN + LDAC apresentaram as maiores probabilidades de ocupar as posições superiores, seguidas por decitabina, azacitidina, LDAC e cuidados de suporte padrão.

**Tabela 2. Comparações de tratamentos quanto à sobrevida global (SG)**

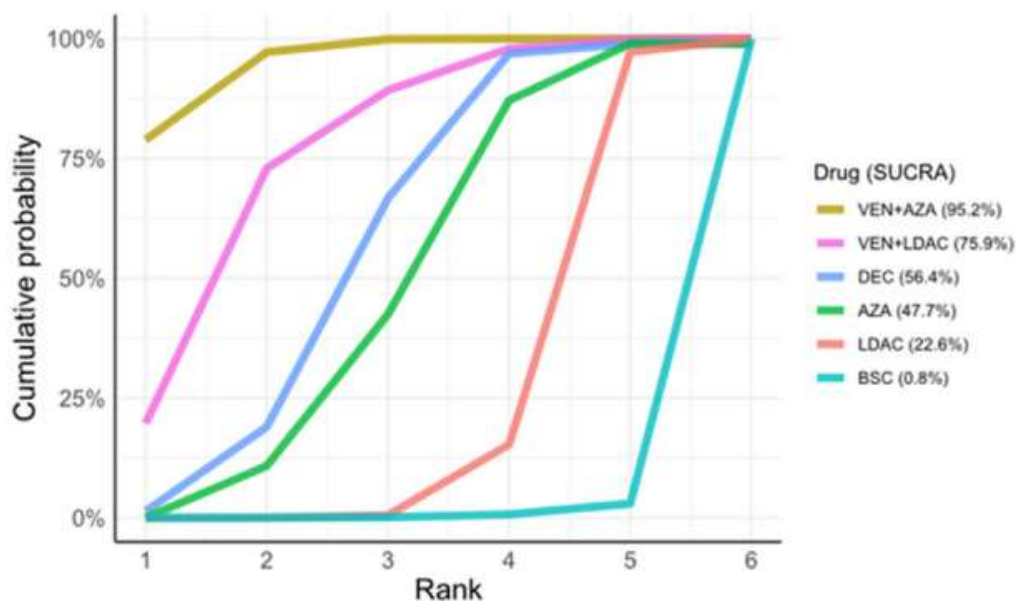
### Comparação de tratamentos para SG, HR (intervalo de confiança de 95%)

	VEN + AZA	VEN + LDAC	AZA	LDAC	DEC	BSC
VEN + AZA	—	0,81 (0,50–1,32)	0,66* (0,52–0,85)	0,57* (0,41–0,81)	0,70 (0,47–1,03)	0,37* (0,24–0,59)
VEN + LDAC	0,81 (0,54–1,24)	—	0,70* (0,50–0,99)	0,86 (0,58–1,26)	0,46* (0,26–0,80)	—
AZA	0,86 (0,67–1,10)	—	—	1,22* (1,01–1,47)	0,56* (0,38–0,82)	—
LDAC	—	—	—	—	0,65 (0,41–1,01)	—
DEC	—	—	—	—	—	0,53* (0,33–0,86)
BSC	—	—	—	—	—	—

Legenda: AZA: azacitidina; BSC: cuidados de suporte padrão (best supportive care); RC + RCi: remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; DEC: decitabina; HR: razão de risco (hazard ratio); LDAC: citarabina em baixa dose (low-dose cytarabine); OR: razão de chances (odds ratio); VEN: venetoclax; \* Resultados significativos: o intervalo de confiança de 95% não contém 1.

Li e colaboradores realizaram ranqueamento das intervenções para o desfecho de SG, baseado nos valores de SUCRA, que indicou que a combinação de venetoclax associada à azacitidina apresentou a maior probabilidade de estar entre as alternativas mais eficazes (SUCRA: 95,2%), seguida pela combinação de venetoclax com citarabina em baixa dose (SUCRA: 75,9%). As demais estratégias terapêuticas apresentaram posicionamento inferior no ranqueamento, com valores intermediários para decitabina (56,4%) e azacitidina (47,7%), e probabilidades menores para LDAC (22,6%) e cuidados de suporte (0,8%).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 4. Probabilidade cumulativa de classificação dos tratamentos (SUCRA) para SG**

AZA: azacitidina; BSC: cuidados de suporte padrão (best supportive care); RC + RCi: remissão completa + remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; DEC: decitabina; HR: razão de risco (hazard ratio); LDAC: citarabina em baixa dose (low-dose cytarabine);

Embora esses resultados sejam favoráveis é importante destacar que o uso de evidências indiretas através de metanálise em rede, possui algumas limitações e incertezas metodológicas. Estão descritas no quadro 6 as principais limitações identificadas no estudo de Li e colaboradores (46).

### 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O demandante não abordou estudos que avaliassem a segurança pela ausência de estudos com comparação direta. A metanálise em rede de Li e colaboradores teve como foco desfechos de eficácia, não tendo sido realizada análise comparativa de segurança entre as intervenções. Não foi realizada metanálise em rede de segurança, uma vez que os estudos incluídos apresentavam heterogeneidade quanto à definição, coleta e reporte dos eventos adversos, bem como diferenças no tempo de seguimento, o que limita a comparabilidade indireta entre todos os esquemas avaliados. O parecerista da análise crítica optou por descrever as informações sobre eventos adversos provenientes dos dois ensaios clínicos individuais principais, o que limita a avaliação indireta e comparativa do perfil de segurança entre os tratamentos analisado. A avaliação de segurança das combinações terapêuticas à base de venetoclax foi fundamentada principalmente em dados provenientes dos ensaios clínicos randomizados de fase III VIALE-A e VIALE-C, incluídos na metanálise em rede de Li e colaboradores, que compararam, respectivamente, venetoclax + azacitidina versus azacitidina isolada e venetoclax + citarabina em baixa dose (LDAC) versus LDAC isolada, em pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada e ineligíveis à quimioterapia intensiva. Os estudos demonstraram que as combinações à base de venetoclax estão associadas a maior incidência de eventos adversos hematológicos e infecciosos, quando comparadas às terapias

convencionais. Entretanto, tais eventos são previsíveis, clinicamente manejáveis e aceitáveis no contexto do importante benefício observado em sobrevida global e remissão, resultando em balanço benefício–risco favoráveis.

Nos ensaios VIALE-A e VIALE-C, os esquemas terapêuticos à base de venetoclax apresentaram maior incidência de eventos adversos, particularmente eventos adversos grau 3 ou superior, quando comparados às terapias isoladas.

Os eventos adversos mais frequentemente observados foram descritos na tabela a seguir:

**Tabela 3 Principais eventos adversos observados nos estudos VIALE-A e VIALE-C**

Evento adverso	VIALE-A VEN + AZA n (%)	VIALE-A Placebo + AZA n (%)	VIALE-C VEN + LDAC n (%)	VIALE-C Placebo + LDAC n (%)
Neutropenia	119 (42)	40 (28)	67 (47)	38 (26)
Neutropenia febril	119 (42)	27 (19)	60 (42)	21 (14)
Trombocitopenia	127 (45)	55 (38)	66 (46)	45 (31)
Anemia	74 (26)	29 (20)	38 (27)	28 (19)
Infecções graves	238 (84)	97 (67)	96 (67)	70 (48)
Pneumonia	62 (22)	20 (14)	30 (21)	18 (12)
Sepse	28 (10)	12 (8)	15 (10)	11 (8)
Náusea	125 (44)	50 (35)	49 (34)	41 (28)
Diarreia	116 (41)	49 (34)	44 (31)	36 (25)
Constipação	99 (35)	43 (30)	39 (27)	33 (23)
Fadiga	59 (21)	26 (18)	32 (22)	27 (19)
Síndrome da lise tumoral	3 (1)	<2 (<1)	2 (1)	0

População de segurança: VIALE-A: VEN + AZA (N = 283); Placebo + AZA (N = 144); VIALE-C: VEN + LDAC (N = 143); Placebo + LDAC (N = 145)

Legenda: n = número de pacientes com o evento; N = número total de pacientes na população de segurança. Nota: Comparações indiretas entre VIALE-A e VIALE-C devem ser interpretadas com cautela.

### 6.2.3 Limitações metodológicas da metanálise em rede de Li et al.

O quadro abaixo destaca as principais dimensões avaliadas e seu impacto na tomada de decisão.

**Quadro 6. Principais limitações metodológicas da meta-análise em rede de Li et al.**

Dimensão avaliada	Limitação identificada	Potencial impacto na tomada de decisão
Comparações diretas	Ausência de ensaios clínicos com comparação direta entre todos os esquemas avaliados, especialmente entre VEN + AZA e VEN + LDAC	Estimativas baseadas em comparações indiretas, aumentando a incerteza dos resultados
Estrutura da rede	Rede de evidência pouco conectada e com número limitado de estudos de fase III	Menor precisão das estimativas e limitação na avaliação de inconsistência
Heterogeneidade clínica	Diferenças nos critérios de elegibilidade, idade, perfil citogenético e presença de LMA secundária	Possível influência de modificadores de efeito não controlados

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Ajuste de covariáveis	Ausência de ajustes para fatores prognósticos relevantes	Risco de viés residual nas comparações indiretas
Modelo estatístico	Uso de modelos de efeitos fixos devido ao número reduzido de estudos	Subestimação da incerteza associada aos efeitos estimados
Desenho dos estudos	Inclusão de ensaios clínicos abertos	Maior risco de viés em relação a estudos duplo-cegos
Comparação com decitabina	Decitabina comparada a escolha de tratamento (LDAC ou BSC)	Aumento da variabilidade e menor precisão
Viés de publicação	Impossibilidade de excluir viés de publicação	Potencial superestimação dos benefícios

Importante destacar que a análise de SUCRA expressa apenas a probabilidade de uma intervenção ocupar posições superiores no ranqueamento, não fornecendo informação sobre a magnitude absoluta do efeito clínico nem sobre sua relevância clínica. Ademais, os resultados do SUCRA são dependentes da estrutura da rede e da qualidade das evidências incluídas, sendo particularmente sensíveis em redes esparsas, com número limitado de estudos e comparações predominantemente indiretas, como observado no estudo de Li et al (46).

### Avaliação 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. A revisão sistemática com meta-análise publicada por Li e colaboradores (46) apresentou grau de confiança criticamente baixo por apresentarem mais de uma falha crítica, acompanhada por falhas não críticas. A ferramenta AMSTAR-2 possui 16 questões, 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). A avaliação feita pelo demandante e realizada novamente na análise crítica são concordantes que o estudo tem alto risco de viés. As questões 2, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15 identificaram falhas críticas na metanálise de Li e colaboradores. Como a avaliação do risco de viés foi concordante com a apresentada pelo demandante, encontra-se no Apêndice 4 desse relatório as análises realizadas pelo demandante para maiores detalhamentos.

### Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada pelo demandante utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (40) para os desfechos especificados na PICOS e encontrados nos estudos incluídos. A certeza da evidência foi considerada 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, para os desfechos avaliados, observou-se uma alta magnitude de efeito. Por isso, o demandante concluiu que o nível de confiança seria moderado para todos os desfechos (remissão completa; remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea; sobrevida global; sobrevida livre de evento).

Quadro 7. Avaliação da Certeza da Evidência elaborada pelo demandante (GRADE)

Avaliação da qualidade							Confiança	Importância
Nº dos estudos	Definição 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*	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*	não grave	Alta magnitude de efeito	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítico
<b>SLE</b>								
1	RS+MA i) CDA (64)	grave	não grave	grave*	não grave	Alta magnitude de efeito	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante

Fonte: elaboração própria. RC: remissão completa; RCi: remissão completa com recuperação incompleta da contagem sanguínea. \*Evidências oriundas exclusivamente de comparações indiretas.

Fonte: dossiê do demandante pág 99.

A avaliação GRADE foi realizada também pelo parecerista responsável pela análise crítica somente para o estudo de Li e colaboradores e os resultados foram semelhantes para os domínios apresentados no GRADE, mostrando baixa qualidade de evidência avaliada a partir do objetivo e metodologia que se propôs. Destaca-se que a SLE não foi avaliada no estudo de Li e colaboradores, mas somente na metanálise em rede apresentada e avaliada no relatório da CDA, incluído pelo demandante nas evidências. A certeza da evidência, avaliada segundo a abordagem GRADE, foi classificada como baixa para os desfechos de sobrevida global e remissão completa (RC + RCi), principalmente em função da natureza indireta das comparações, da imprecisão das estimativas, da impossibilidade de avaliação formal de inconsistência da rede e da ausência de investigação de viés de publicação.

Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) realizada pelo parecerista

Meta-análise em rede – Li et al., 2023(46)

Desfecho	Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida Global (SG)	5 ECR fase III (VIALE-A, VIALE-C, AZA-AML-001, DACO-016, AZA-001)	Grave	Não avaliada <sup>1</sup>	Grave <sup>2</sup>	Não avaliado <sup>3</sup>	Evidência indireta; ausência de comparações diretas; rede esparsa; ausência de ajuste para covariáveis basais	⊕⊕○○ Baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desfecho	Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Outras considerações	Certeza da evidência (GRADE)
Remissão completa + remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RC + RCi)	4 ECR fase III (VIALE-A, VIALE-C, AZA-AML-001, DACO-016)	Grave	Não avaliada <sup>1</sup>	Grave <sup>2</sup>	Não avaliado <sup>3</sup>	Evidência indireta; diferenças nos critérios de resposta entre estudos; intervalos de credibilidade amplos	⊕⊕○○ Baixa

Nota: <sup>1</sup> **Inconsistência:** Não foi possível avaliar formalmente a inconsistência entre comparações diretas e indiretas, em função da ausência de loops fechados na rede de evidência (rede esparsa).<sup>2</sup> **Imprecisão:** As estimativas apresentam intervalos de credibilidade amplos, refletindo número limitado de estudos e eventos, reduzindo a precisão dos efeitos estimados.<sup>3</sup> **Viés de publicação:** Não foram realizadas análises formais para investigação de viés de publicação, como gráficos de funil ou testes estatísticos, não sendo possível excluir sua presença.

### Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As combinações terapêuticas à base de venetoclax demonstraram benefícios clínicos relevantes e consistentes em pacientes adultos com LMA recém-diagnosticada e inelegíveis à quimioterapia intensiva. Os principais efeitos desejáveis incluem aumento significativo da sobrevida global, com redução consistente do risco de morte quando comparado às terapias padrão isoladas; elevação das taxas de remissão completa e remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RC + RCi), indicando maior controle da doença; rápida obtenção de resposta, favorecendo melhora clínica precoce em uma população com prognóstico desfavorável.

Em contraponto, o uso das combinações contendo venetoclax está associado a um aumento da incidência de eventos adversos, especialmente de maior gravidade, quando comparado às terapias isoladas. Os principais efeitos indesejáveis observados incluem: maior toxicidade hematológica, com aumento da frequência de neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia e anemia; maior risco de infecções, incluindo infecções graves, particularmente em contextos de neutropenia prolongada; aumento da ocorrência de eventos adversos graves, principalmente relacionados a complicações infecciosas e hematológicas; necessidade ampliada de monitoramento clínico e laboratorial, bem como de intervenções de suporte.

No entanto, os eventos adversos observados foram previsíveis e compatíveis com o mecanismo de ação do venetoclax, sendo a maioria dos eventos clinicamente manejável, com ajustes de dose, pausas temporárias e cuidados de suporte. Em conjunto, os efeitos desejáveis associados ao uso de venetoclax superam os efeitos indesejáveis, considerando-se a magnitude do ganho em sobrevida e remissão; a gravidade da leucemia mieloide aguda e o prognóstico limitado da população-alvo; a previsibilidade e manejabilidade dos eventos adversos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Considerando os benefícios clínicos observados em sobrevida e resposta, frente a um perfil de eventos adversos esperado e manejável, o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis dos esquemas baseados em venetoclax pode ser considerado favorável para pacientes com LMA inelegíveis à quimioterapia intensiva. Entretanto, a interpretação desses resultados deve levar em conta que a certeza da evidência foi classificada como baixa, em razão da natureza indireta das comparações, da imprecisão das estimativas e das limitações metodológicas inerentes à meta-análise em rede.

## 6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-utilidade

O demandante elaborou uma análise de custo-utilidade norteada pela seguinte questão:

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.

O **Quadro 8** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (50).

**Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores**

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Ven + Aza Comparador: LDAC	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	<i>Lifetime</i> com um horizonte de 35 anos visando capturar o máximo de desfechos e custos ao longo da vida do paciente.	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	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.	<b>Inadequado.</b> O correto seria o demandante fazer ajustes nos valores da utilidade para dados nacionais. O uso de utilidades de outros países

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		pode descaracterizar o cenário brasileiro.
<b>Medidas da efetividade</b>	AV (anos de vida) e AVAQ (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)	<b>Adequado.</b>
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos, considerando custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou eventos adversos, cuidados paliativos.	<b>Adequado</b>
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Unidade monetária utilizada: real.	<b>Adequado.</b>
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Sobrevida Particionada com três estados de transição. Estado pré-progressão, estado pós-progressão e morte com ciclos de 28 dias.	<b>Adequado</b>
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	<b>Adequado</b>

O demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade na perspectiva do SUS utilizando um modelo de sobrevida particionada. Nesse tipo de modelo uma coorte teórica é acompanhada ao longo do tempo enquanto os pacientes transicionam entre uma série de estados de saúde exaustivos e mutuamente exclusivos. O número de pacientes em cada estado em pontos sucessivos no tempo não é ditado por probabilidades de transição, mas sim por curvas paramétricas de sobrevida. Foram adotados ciclos com duração de 28 dias, de maneira a se manter alinhado com a posologia dos medicamentos.

Foram utilizados os seguintes estados de transição:

#### **Estado pré-progressão:**

Corresponde à condição inicial do modelo, na qual ingressam os pacientes elegíveis à intervenção ou ao comparador. Nesse estado, os indivíduos recebem o tratamento atribuído, e a permanência é determinada pelas curvas de sobrevida livre de eventos (SLE). Considerou-se que a ocorrência de um evento clínico representa, de forma equivalente, a progressão da doença ou o óbito. Embora os pacientes nesse estado possam ser categorizados conforme a obtenção ou não de remissão completa ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RC/RCi), assumiu-se que essa distinção não altera as probabilidades de transição entre os estados.

#### **Estado pós-progressão:**

Pacientes que apresentam um evento durante o acompanhamento migram para o estado pós-progressão. Esse estado representa a condição de leucemia mieloide aguda recidivada ou refratária. Nessa fase, não há continuidade do tratamento com a intervenção avaliada nem com o comparador, e os pacientes permanecem nesse estado até a ocorrência do óbito.

#### **Estado de morte:**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estado absorvente do modelo, que representa o óbito dos pacientes. A transição para esse estado é determinada pelas curvas de sobrevivência global (SG), independentemente do estado clínico prévio.

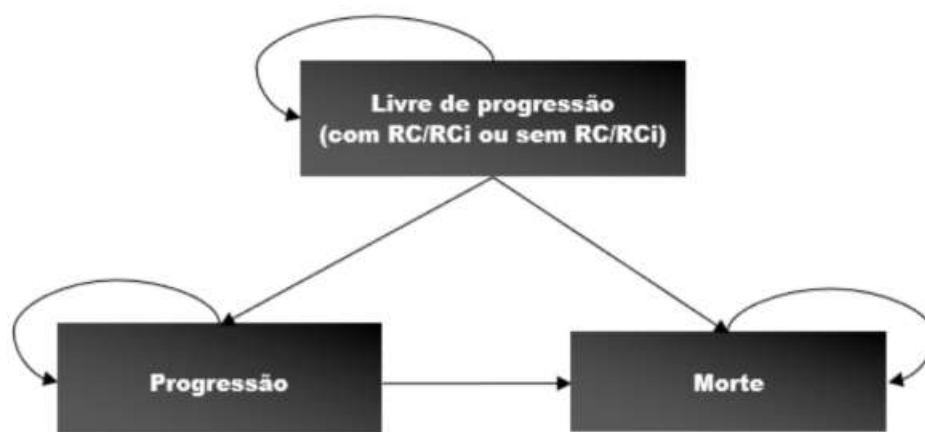


Figura 5. Estrutura do modelo elaborado pelo demandante

### 7.1.1 Parâmetros Clínicos

A dose azacitidina depende do peso e da altura do paciente. 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. (41). Com isso, identificou-se, a partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, que os valores das medianas de peso e altura de um indivíduo brasileiro com idade maior que 60 anos, ponderadas pela distribuição por sexo do estudo VIALE-A, são 70,34 kg e 162,44 cm. (51)

O demandante assumiu que, de acordo com dados dos estudos VIALE-A e VIALE-C, a proporção de pacientes que apresentou melhora 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. (52). Isso indica que atingir RC/RCi pode acarretar na melhora da qualidade de vida dos pacientes. A taxa de RC+RCi adotada no modelo foi obtida a partir da análise de escores de propensão apresentados no documento do CDA incluído pelo demandante no dossiê (Quadro 9).

Quadro 9. Taxas de RC+RCi de Ven+Aza e LDAC adotadas na avaliação econômica pelo demandante

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	CDA, 2021

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

Fonte: dossiê do demandante pág 57.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliando criticamente esses valores apresentados, não foi possível encontrar esses dados diretamente no relatório do CDA. Os valores de taxa de remissão completa (RC+RCi) e odds ratio (OR) atribuídos à comparação entre venetoclax + azacitidina e LDAC não correspondem a resultados apresentados diretamente em tabelas do relatório. Tais estimativas derivam de análises indiretas baseadas em ponderação por escore de propensão, descritas de forma exploratória no relatório, com reconhecido alto risco de viés. O CDA, em sua análise, ressalta que esses achados devem ser interpretados com cautela e não substituem evidência comparativa direta. Como o relatório do CDA é uma referência secundária, não é possível avaliar metodologicamente a condução das análises apresentadas.

Em relação à sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG), as curvas utilizadas no modelo proposto pelo demandante, foram obtidas da análise de propensão realizada pelo mesmo e enviada na avaliação do venetoclax no Canadá e que estão disponíveis no relatório do CDA (49). Kaplan-Meier de SLE e SG para Ven+Aza e LDAC foram digitalizadas e parametrizadas para as 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 e 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. Com base nos valores apresentados de AIC e BIC, foram escolhidas para SLE as distribuições Gompertz para Ven+Aza e Gama Generalizada para LDAC e para a SG foi escolhida a distribuição Log-normal tanto para Ven+Aza quanto para LDAC. A inspeção visual foi realizada e observou-se que estas distribuições foram as que melhor se ajustaram às curvas de Kaplan-Meier.

**Quadro 10. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para Ven+ Aza utilizados pelo demandante**

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	1474,31
Weibull	scale	17,19274	14,72319	20,07652		
Log-normal	meanlog	2,346453	2,156522	2,532783	1465,16	1472,47
Log-normal	sdlog	1,487302	1,33785	1,653449		
Log-logística	shape	1,172111	1,040119	1,320853	1465,41	1472,72
Log-logística	scale	10,70339	8,953663	12,79505		
Gompertz	shape	-0,02211	-0,04441	0,000196	1464,95	1472,26
Gompertz	rate	0,07076	0,056375	0,088814		
Gama generalizada	mu	2,569652	2,240202	2,899101	1464,97	1475,94
Gama generalizada	sigma	1,337142	1,097679	1,628844		
Gama generalizada	Q	0,413819	-0,1295	0,95714		

Fonte: dossiê do demandante

**Quadro 11. Parâmetros das funções paramétricas de SLE para LDAC utilizados pelo demandante**

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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

Fonte: dossiê do demandante

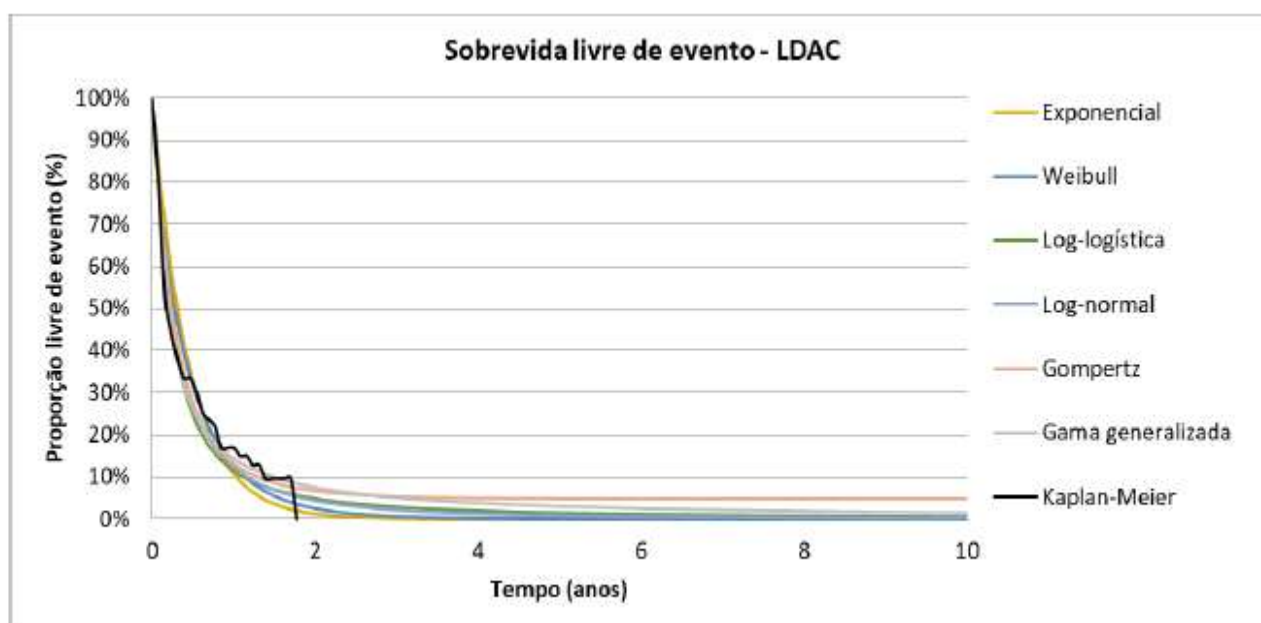


Figura 6. Curvas parametrizadas de SLE de LDAC

Fonte: dossiê do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

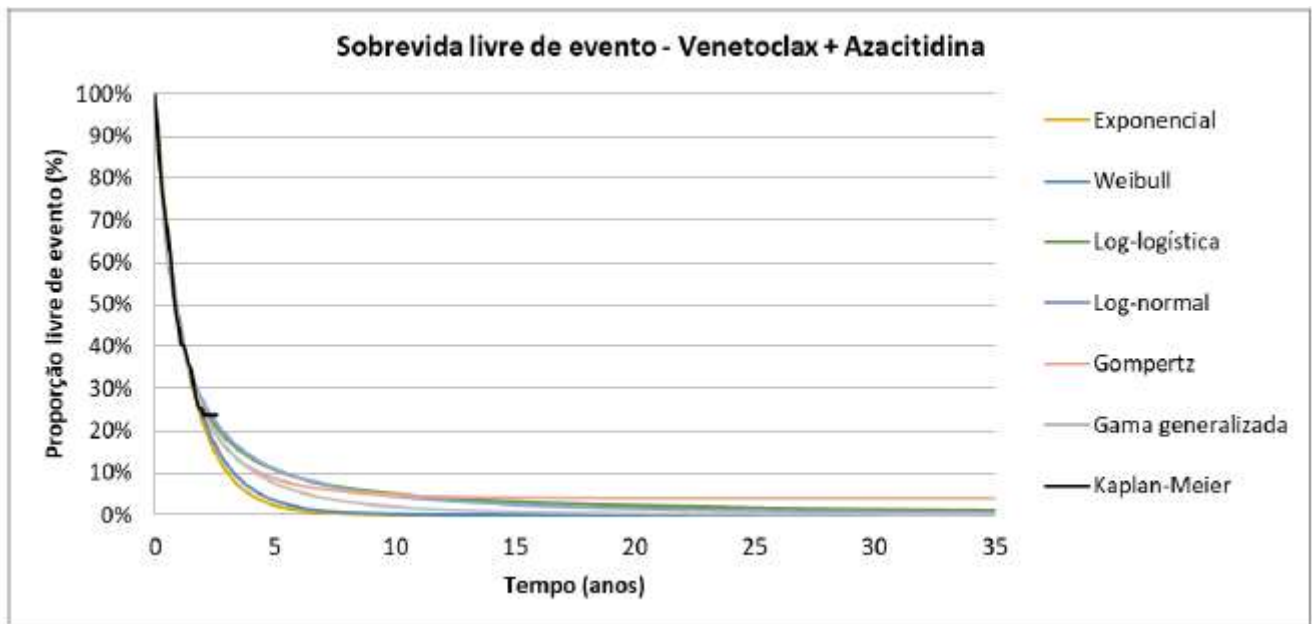


Figura 7. Curvas parametrizadas de SLE de Ven+Aza

Fonte: dossiê do demandante

Quadro 12. Parâmetros das funções paramétricas de SG para LDAC utilizados pelo demandante

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

Fonte: dossiê do demandante

Quadro 13. Parâmetros das funções paramétricas de SG para Ven+ Aza utilizados pelo demandante

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
Weibull	scale	25,64894	20,95721	31,39102		
Log-normal	meanlog	2,739074	2,499793	2,978354	1326,39	1333,7
Log-normal	sdlog	1,774875	1,576396	1,998344		

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Log-logística	shape	0,971971	0,851926	1,108932	1330,65	1337,96
Log-logística	scale	15,52805	12,40655	19,43492		
Gompertz	shape	-0,04254	-0,06671	-0,01836	1331,98	1339,29
Gama generalizada	rate	0,061708	0,048209	0,078987		
Gama generalizada	mu	2,708811	2,188457	3,229165	1328,37	1339,34
Gama generalizada	sigma	1,794301	1,470529	2,189359		
Gama generalizada	Q	-0,0489	-0,7882	0,690399		

Fonte: dossiê do demandante

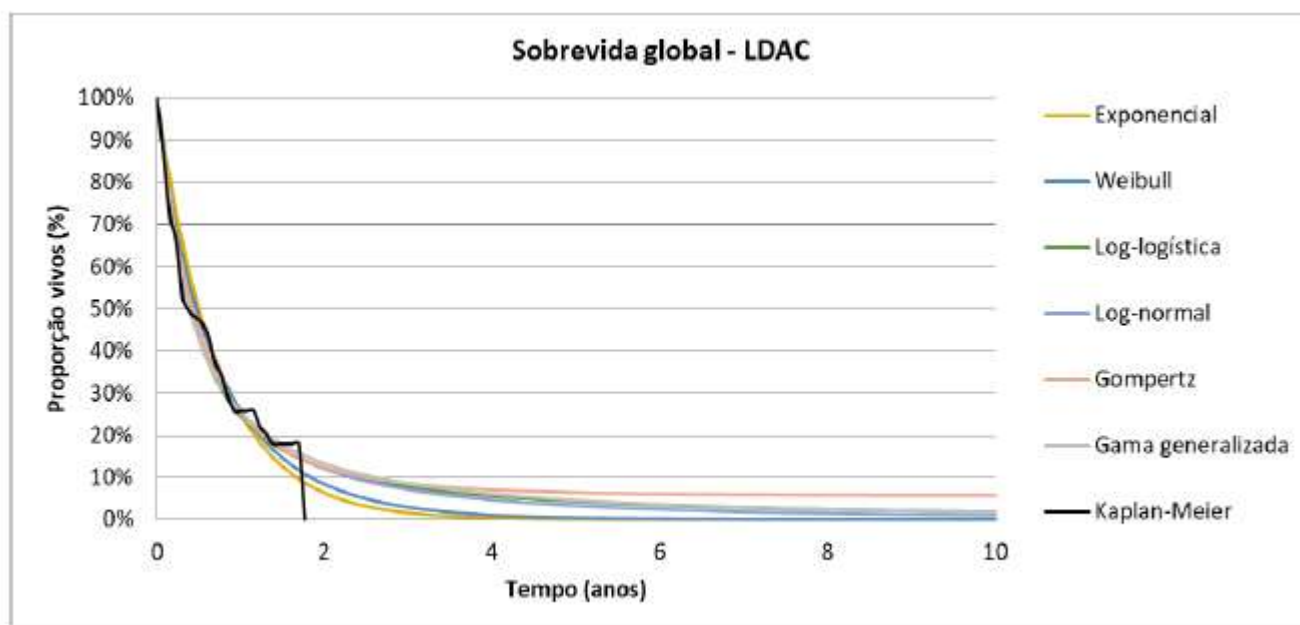
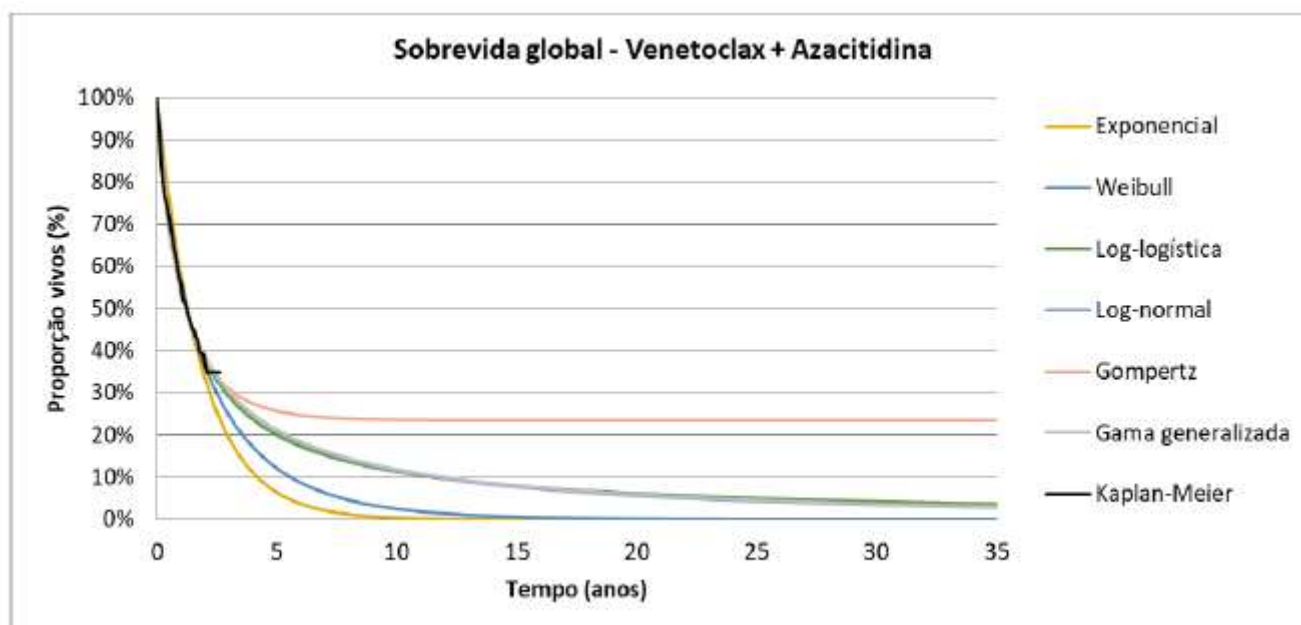


Figura 8. Curvas parametrizadas de SG de LDAC

Fonte: dossiê do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 9. Curvas parametrizadas de SG de Ven+Aza**

Fonte: dossiê do demandante

Analisando criticamente, do ponto de vista metodológico, a utilização de funções paramétricas para extrapolação de sobrevida é utilizada frequentemente em avaliações econômicas em oncologia. Porém, no modelo elaborado pelo demandante para o venetoclax, algumas limitações relevantes devem ser consideradas. O tempo de seguimento disponível nos estudos VIALE A e C é relativamente curto, o que aumenta a incerteza relacionada às projeções de longo prazo, especialmente em uma população predominantemente idosa, com LMA de curso clínico agressivo e prognóstico desfavorável.

Adicionalmente, o próprio relatório do CDA destaca que os resultados do modelo econômico são altamente sensíveis à escolha da função paramétrica adotada para a sobrevida global. A função log-normal, por apresentar cauda mais longa, tende a projetar ganhos de sobrevida mais elevados no longo prazo, o que pode resultar em estimativas otimistas de benefício quando extrapoladas além do período observado. No dossiê, observa-se que a seleção das funções paramétricas reproduz, em grande medida, aquelas utilizadas na avaliação canadense, sem apresentação de validação independente mais aprofundada ou exploração de alternativas mais conservadoras.

Embora as funções paramétricas adotadas (log-normal para SG e Weibull para SLE) sejam metodologicamente aceitáveis, a dependência das extrapolações de longo prazo, aliada à limitada maturidade dos dados clínicos e à sensibilidade dos resultados à escolha da distribuição, introduz incertezas relevantes quanto à robustez das estimativas de custo-utilidade do modelo.

A duração dos tratamentos com Ven+Aza ou com LDAC foi considerada conforme protocolos dos estudos VIALE-A e VIALE-C. Foram continuados até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada de consentimento ou até um

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

paciente atender a outros critérios do protocolo para descontinuação. Dados provenientes dos estudos clínicos reportam que as medianas de duração de tratamento são numericamente menores que as medianas de SLE. No modelo, foi adotada uma taxa de descontinuação do tratamento constante, baseada na mediana de duração de tratamento observada nos estudos clínicos.

Em relação à taxa de eventos adversos (EAs) utilizada pelo demandante 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 no modelo foram retirados dos estudos VIALE -A e VIALE-C para Ven+Aza e LDAC respectivamente.

### 7.1.2 Utilidades

No modelo foi assumido pelo demandante 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 para diversas populações, incluindo a do Reino Unido, que foi utilizada no modelo, com base em dados agregados dos estudos VIALE-A e VIALE-C via modelo linear de efeitos fixos. (53) A avaliação foi dividida entre pacientes em pré-progressão com RC+RCi, pré-progressão sem RC+RCi ou pós-progressão.

**Quadro 14. Valores de utilidade utilizados no modelo**

Estado	Valor de utilidade	EP
Pré-progressão com RC+RCi	0,747	0,013
Pré-progressão sem RC+RCi	0,725	0,014
Pós-progressão	0,628	0,017

Fonte: dossiê do demandante

Analisando criticamente, os valores de utilidade utilizados no modelo não foram derivados diretamente dos estudos VIALE, sendo obtidos de fontes secundárias da literatura. Com isso, há incerteza quanto à representatividade desses valores para pacientes brasileiros tratados no SUS, especialmente considerando diferenças no manejo clínico, acesso a suporte hospitalar e perfil sociodemográfico.

## 7.2 Parâmetros Econômicos

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. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

azacitidina, foi adotado a média dos preços de compras entre 2024 e 2025, com base em dados do Painel de Preços (45). Um frasco de 100mg foi calculado como R\$ 442,28. O ciclo de doses de venetoclax e azacitidina é de 28 dias. 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. (42) 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 descrito na ficha técnica da tecnologia neste relatório.

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 antimicrobianos, 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. 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%. Neste modelo de custo-utilidade realizado pelo demandante, foi adotada a proporção de 63% dos pacientes recebendo antifúngico profilático, conforme reportado por Ito e colaboradores para pacientes tratados com LDAC (27).

**Quadro 15. Doses de venetoclax com Intensidade Relativa de Dose e modificação devido ao uso de antifúngicos**

Dia de tratamento	Grupo 1: Sem uso de antifúngico		Grupo 2: Com uso de antifúngico	
	Dose Padrão (mg)	- Dose Praticada (com IRD) (mg)	Dose Padrão (mg)	Dose Praticada (com IRD) (mg)
1	100	100	50	50
2	200	200	100	100
3	400	400	200	200
4+	400	292	200	146

Fonte: dossiê do demandante

Utilizando 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. A partir das doses e custo de aquisição dos medicamentos, o demandante estimou o custo de tratamento com Ven+Aza.

**Quadro 16. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 1**

Medicamento	Item	Custo sem antifúngicos (R\$)	Custo com antifúngicos (R\$)	Custo médio (R\$)
Venetoclax	Total	R\$ 24.066,92	R\$ 12.033,46	R\$ 16.485,84
Venetoclax	Dia 1	R\$ 300,84	R\$ 150,42	R\$ 206,07
Venetoclax	Dia 2	R\$ 601,67	R\$ 300,84	R\$ 412,15
Venetoclax	Dia 3	R\$ 1.203,35	R\$ 601,67	R\$ 824,29
Venetoclax	Dia 4 a 28	R\$ 21.961,06	R\$ 10.980,53	R\$ 15.043,33

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Azacitidina</b>	Dia 1 a 7	R\$ 3.356,85	R\$ 3.356,85	R\$ 3.356,85
<b>Custo total</b>		R\$ 27.423,77	R\$ 15.390,31	R\$ 19.842,69

Fonte: dossiê do demandante

#### Quadro 17. Custo de tratamento com venetoclax + azacitidina no ciclo 2 em diante

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

Fonte: dossiê do demandante

Para o tratamento com 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 (a partir do ciclo 7), com valor de R\$ 431,20. (54)

No modelo de custo-utilidade, foram considerados custos referentes a consultas médicas, exames e hospitalizações. A frequência de uso desses 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, (54) e Painel de Preços no caso de medicamentos e materiais hospitalares. O acompanhamento e monitoramento foram calculados por microcusteio. Onde cada evento foi composto por exames, procedimentos, consultas e medicamentos quando necessário. O acompanhamento sem RC/RCi por ciclo foi estimado em R\$ 150,43 e acompanhamento com RC/RCi foi estimado em R\$ 23,82. 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.

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, (54) e Painel de Preços e Banco de Preços em Saúde (BPS) no caso de medicamentos e materiais hospitalares. (45). Esses custos foram considerados apenas quando o paciente permanecia em tratamento.

#### Quadro 18. Custos de ocorrência de EAs com Ven+Aza e LDAC adotadas no modelo econômico

EA's	Custo unitário	Veneto + aza	LDAC
<b>Anemia</b>	R\$ 610,95	R\$ 23,82	R\$ 76,78
<b>Diminuição de apetite</b>	R\$ 39,66	R\$ 0,25	R\$ 0,00
<b>Diarréia</b>	R\$ 718,02	R\$ 4,45	R\$ 64,58
<b>Infecção pulmonar</b>	R\$ 695,10	R\$ 4,30	R\$ 0,00
<b>Neutropenia febril</b>	R\$ 13.224,33	R\$ 870,02	R\$ 2.234,96
<b>Náusea</b>	R\$ 71,24	R\$ 0,00	R\$ 12,95
<b>Hipertensão</b>	R\$ 1.071,46	R\$ 9,37	R\$ 0,00
<b>Hipocalemia</b>	R\$ 36,66	R\$ 0,56	R\$ 4,61

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Constipação</b>	R\$ 140,70	R\$ 0,00	R\$ 25,57
<b>Hipofosfatemia</b>	R\$ 54,72	R\$ 0,55	R\$ 0,00
<b>Leucopenia</b>	R\$ 251,79	R\$ 7,08	R\$ 0,00
<b>Netropenia</b>	R\$ 221,14	R\$ 14,55	R\$ 19,89
<b>Vômito</b>	R\$ 601,57	R\$ 0,00	R\$ 43,62
<b>Pneumonia</b>	R\$ 635,20	R\$ 19,78	R\$ 57,13
<b>Edema periferal</b>	R\$ 31,51	R\$ 0,00	R\$ 3,77
<b>Sepse</b>	R\$ 1.403,74	R\$ 12,28	R\$ 0,00
<b>Trombocitopenia</b>	R\$ 8.501,37	R\$ 611,11	R\$ 1.878,83
<b>Infecção urinária</b>	R\$ 431,97	R\$ 2,67	R\$ 0,00
<b>Custo por ciclo</b>		<b>R\$ 1.580,80</b>	<b>R\$ 4.422,69</b>

Fonte: dossiê do demandante

O modelo assumiu que todos os pacientes que transacionam para o estado de óbito incorreriam a custos com cuidados paliativos no último ciclo antes da morte, pela 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 (54), multiplicado por 28 dias (equivalente a um ciclo completo). O custo total obtido foi de R\$ 2.006,20.

Na avaliação crítica é importante ressaltar que embora o demandante explique que a determinação do uso de recursos tenha sido feita através de consulta a especialistas, não há informações referentes a como esse processo foi realizado. Nos dados de custos, observa-se que parte relevante dos parâmetros foi baseada em opinião de especialistas, ao invés do uso de dados administrativos ou registros públicos. Isso pode aumentar as incertezas, uma vez que a opinião de especialistas está sujeita a variabilidade individual, viés de experiência e possível afastamento da prática real observada no SUS. Além disso, não foram descritos os critérios de seleção dos mesmos, número de especialistas consultados, o método utilizado e se houve consenso entre os mesmos e como foi definido os custos que compuseram cada evento.

### 7.3 Análise de Sensibilidade

Foram conduzidos dois tipos de análise de sensibilidade: determinística e probabilística. Os limites foram estabelecidos com base no intervalo de confiança proveniente da fonte onde o dado foi obtido. Caso o intervalo de confiança não estivesse disponível, foi adotada uma variação de  $\pm 20\%$  do valor base. Em relação à análise de sensibilidade probabilística, foi adotada uma 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 sobrevivência. Foram feitas 1000 repetições por simulações de Monte Carlo.

### 7.4 Resultados

Considerando as taxas de desconto, o tratamento com 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 19. Resultados do caso-base

Desfecho	Ven + Aza	LDAC	Incremental (Ven+Aza vs LDAC)
<b>Custos</b>	R\$ 287.594,54	R\$ 59.779,19	R\$ 227.815,35
<b>Tratamento</b>	R\$ 257.064,67	R\$ 38.433,72	R\$ 218.630,96
<b>Acompanhamento</b>	R\$ 1.780,10	R\$ 34,19	R\$ 1.745,90
<b>Progressão</b>	R\$ 6.840,71	R\$ 2.986,47	R\$ 3.854,24
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 20.147,16	R\$ 16.363,46	R\$ 3.783,69
<b>Morte</b>	R\$ 1.761,91	R\$ 1.961,35	-R\$ 199,44
<b>AVAQ</b>	2,65	0,71	1,95
<b>AV</b>	3,14	1,01	2,13
<b>RCEI (R\$/AVAQ)</b>			<b>R\$ 117.099,00</b>
<b>RCEI (R\$/AV)</b>			<b>R\$ 107.189,00</b>

Fonte: dossiê do demandante

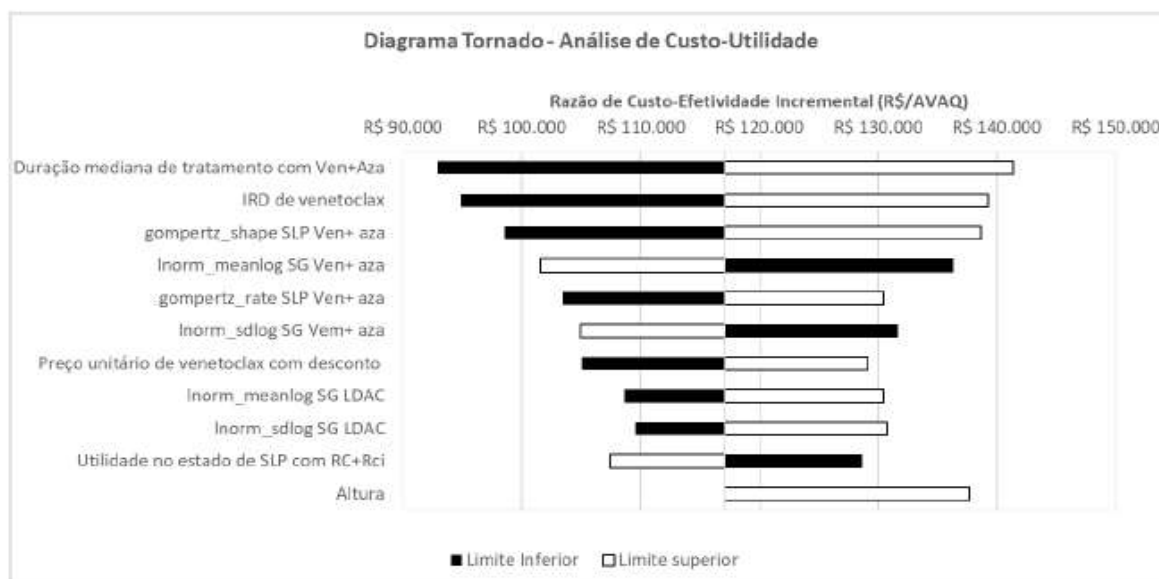


Figura 10. Resultados da análise de sensibilidade determinística (ASD)

Na análise determinística observou-se que a RCEI é predominantemente sensível aos parâmetros associados à eficácia clínica, especialmente à extrapolação da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de evento (SLE). Os parâmetros que mais impactam a RCEI são:

- Parâmetros da curva de sobrevida global do braço com venetoclax + azacitidina, particularmente os relacionados à forma e à cauda da extrapolação paramétrica;
- Parâmetros da curva de sobrevida do comparador (LDAC);
- Utilidades atribuídas ao estado pré-progressão, sobretudo no grupo que alcança RC/RCi.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Esses achados indicam que os ganhos incrementais de AVAQ são altamente dependentes das premissas de longo prazo adotadas para a sobrevida, reforçando a relevância das incertezas associadas à extrapolação além do período observado nos ensaios clínicos.

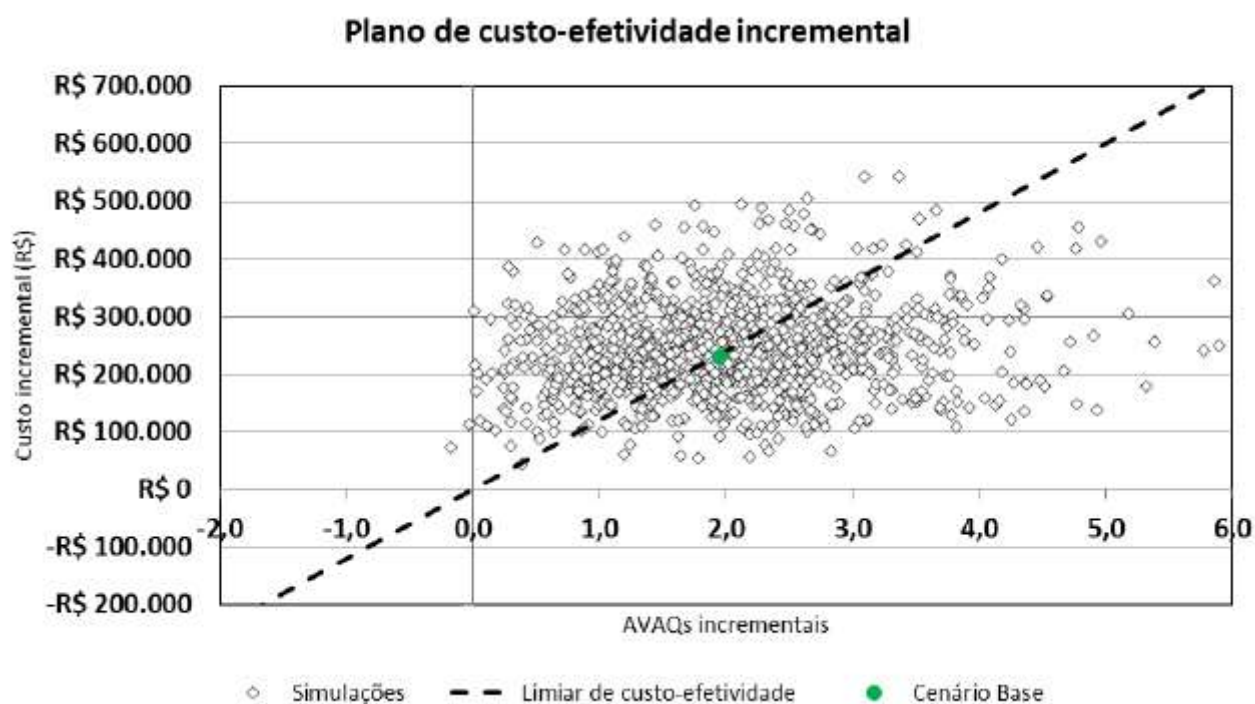


Figura 11. Resultados da análise de sensibilidade determinística (ASP)

Na ASP, observa-se que a maior parte das simulações se concentra no quadrante nordeste do plano de custo-efetividade, indicando que a intervenção com venetoclax + azacitidina está associada, na maioria das iterações, a maior efetividade (AVAQ incrementais positivos) e maior custo em relação ao comparador. Esse padrão é consistente com a natureza da tecnologia avaliada, caracterizada por ganho clínico acompanhado de aumento de custos diretos. Entretanto, nota-se dispersão vertical e horizontal dos pontos, refletindo elevada incerteza tanto nos custos incrementais quanto nos ganhos de efetividade. Essa dispersão reforça que os resultados do caso base não são pontuais, mas sim fortemente dependentes das distribuições atribuídas aos parâmetros-chave do modelo. A dispersão observada na ASP está alinhada aos achados da análise de sensibilidade determinística, sugerindo que as principais fontes de incerteza permanecem relacionadas a extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento; magnitude dos ganhos de AVAQ atribuídos ao estado pré-progredido; pressupostos estruturais do modelo, especialmente a equivalência entre evento, progressão e óbito.

O demandante considerou algumas limitações para o modelo econômico desenvolvido:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Dentre as limitações desta análise de custo-utilidade, foram citadas 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.

A análise de custo-utilidade apresentada no dossiê apresenta limitações metodológicas relevantes que introduzem incertezas importantes quanto à robustez dos resultados e à confiabilidade do RCUI estimado. Os parâmetros de eficácia utilizados derivam de comparações indiretas, baseadas em análise de escores de propensão e meta-análise em rede, e não de ensaios clínicos randomizados diretos entre Ven+Aza e LDAC. Essa limitação é relevante, uma vez que diferenças não observadas entre populações dos estudos VIALE-A e VIALE-C podem comprometer a validade externa dos resultados econômicos. Não há demonstração clara de que os pacientes comparados apresentem equivalência quanto a prognóstico basal, comorbidades ou critérios de inelegibilidade à quimioterapia intensiva. Outro ponto a ser destacado é o uso de utilidades que representam a população do Reino Unido, sem ajustes para a população brasileira. Outro ponto refere-se à parametrização das curvas de sobrevida. As funções paramétricas utilizadas foram selecionadas com base em análises oriundas do relatório do CDA, sem descrição suficientemente detalhada no dossiê sobre os critérios clínicos e estatísticos que embasaram essas escolhas. Em relação aos custos, a ACU baseia-se predominantemente em microcusteio complementado por opinião de especialistas, com limitada utilização de bases de dados do SUS. A variabilidade potencial dos padrões de cuidado no contexto brasileiro, introduzem incertezas adicionais nas estimativas de custo, especialmente nos estados de pós-progressão e cuidados de suporte. As análises de sensibilidade realizadas, demonstraram elevada sensibilidade do RCEI a parâmetros estruturais e clínicos-chave, como extrapolação da sobrevida, custos do tratamento e estimativas de utilidade. Essa instabilidade sugere que pequenas variações nas premissas adotadas podem alterar substancialmente as conclusões do modelo.

## 7.5. Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de de Ven+Aza para o tratamento de pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva no SUS. Parâmetros utilizados na AIO estão no quadro 20 a seguir.

**Quadro 20. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica.**

Parâmetro	Abordagem	Comentário
<b>Intervenção</b>	Ven + Aza	<b>Adequado.</b>
<b>Comparador</b>	LDCA	<b>Adequado.</b>
<b>População-alvo e subgrupo</b>	Pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e inelegíveis à quimioterapia intensiva com CID-10 primário C92.0 e procedimento de quimioterapia de leucemia mielóide aguda em fase inicial (código 03.04.06.023-2).	Parcialmente adequado. Não foi descrita a idade inicial da população adulta considerada. Somente na planilha de Excel é possível identificar na análise de sensibilidade a idade acima de 75 anos considerada.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Cenários</b>	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), somente com tratamento padrão, vs um cenário alternativo, com Ven + Aza e tratamento padrão com LDCA.	<b>Adequado.</b>
<b>População elegível</b>	O demandante estimou a população elegível a partir de demanda aferida. Foram estimados em torno de 357 a 362 pacientes elegíveis por ano.	<b>Adequado.</b>
<b>Custos e recursos</b>	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	<b>Adequado.</b>
<b>Perspectiva</b>	SUS	<b>Adequado.</b>
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	<b>Adequado.</b>
<b>Resultados</b>	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	<b>Adequado.</b>
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foi realizada	<b>Adequado.</b>

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação do Ven + Aza para pacientes adultos com LMA recém-diagnosticados e ineligíveis à quimioterapia intensiva. A população elegível foi calculada por demanda aferida. Foram consultados os dados disponíveis no DATASUS sobre pacientes cadastrados com pelo menos um registro de procedimento do procedimento de quimioterapia de leucemia mielóide aguda em fase inicial (código 03.04.06.023-2) e cujo primeiro registro de procedimento 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. Para identificar pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva foram utilizados dados epidemiológicos proveniente de estudos.

De acordo com o demandante, uma base dados obtidos do Registro Brasileiro de Leucemia Mieloide Aguda (RBLMA), suportado pela ABHH, observou-se que cerca de 30,2% dos pacientes são ineligíveis à quimioterapia intensiva. Estes dados ainda não foram disponibilizados publicamente, embora já exista publicação do RBLMA na literatura (23). Considerando o dado do RBLMA, estimou-se que existiam cerca de 355 novos pacientes ineligíveis à quimioterapia intensiva no SUS em 2023.

Para projetar os novos pacientes nos anos seguintes, assumiram que o número de pacientes irá variar com base no crescimento populacional brasileiro. Foi calculada 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). (55) A taxa estimada foi de 0,35% de crescimento ao ano.

**Quadro 21. 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 22. Cenário atual (sem venetoclax) :população elegível

**Venetoclax + azacitidina**

Ano de tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	0	0	0	0	0
Ano 2		0	0	0	0
Ano 3			0	0	0
Ano 4				0	0
Ano 5					0

**LDAC**

Ano de tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	357	359	360	361	362
Ano 2		357	359	360	361
Ano 3			357	359	360
Ano 4				357	359
Ano 5					357
	357	716	1.076	1.437	1.799

Foi apresentado o cenário atual em que 100% dos indivíduos no qual o tratamento com Ven+Aza não está disponível no SUS, e um cenário projetado com a incorporação de Ven+Aza. No cenário projetado com a incorporação de Ven+Aza, o demandante assumiu que haverá um crescimento gradual na difusão desta nova terapia, saindo de 10% no primeiro ano ,20%,30% 40% nos anos subsequentes, chegando a 50% no quinto ano. ´

Quadro 23. Cenário proposto com Venetoclax + azacitidina

População Elegível					
Ano de tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	36	72	108	144	181
Ano 2		36	72	108	144
Ano 3			36	72	108
Ano 4				36	72
Ano 5					36
	36	107	215	360	541
LDAC					
Ano de tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ano 1	322	287	252	217	181
Ano 2		322	287	252	217

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Ano 3</b>			322	287	252
<b>Ano 4</b>				322	287
<b>Ano 5</b>					322
	322	608	860	1.077	1.258

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.

**Quadro 24. Custo de tratamento anual com Ven + Aza e LDAC**

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

Resultados:

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 tratados incluindo os novos e os que continuam em tratamento. A partir disso e dos custos de tratamento apresentados, calculou-se o impacto orçamentário em cada cenário, assim como o impacto orçamentário incremental. A incorporação de Ven+Aza acarretaria num impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 97,4 milhões em cinco anos.

**Quadro 25. Número de pacientes iniciando o tratamento a cada ano**

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

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

**Quadro 26. Resultados do impacto orçamentário**

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Incremental acumulado</b>	R\$ 4.574.500,00	R\$ 15.988.226,00	R\$ 35.063.615,00	R\$ 62.133.614,00	<b>R\$ 97.363.580,00</b>
------------------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------------

Foi realizada análise de sensibilidade determinística (ASD) onde 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.

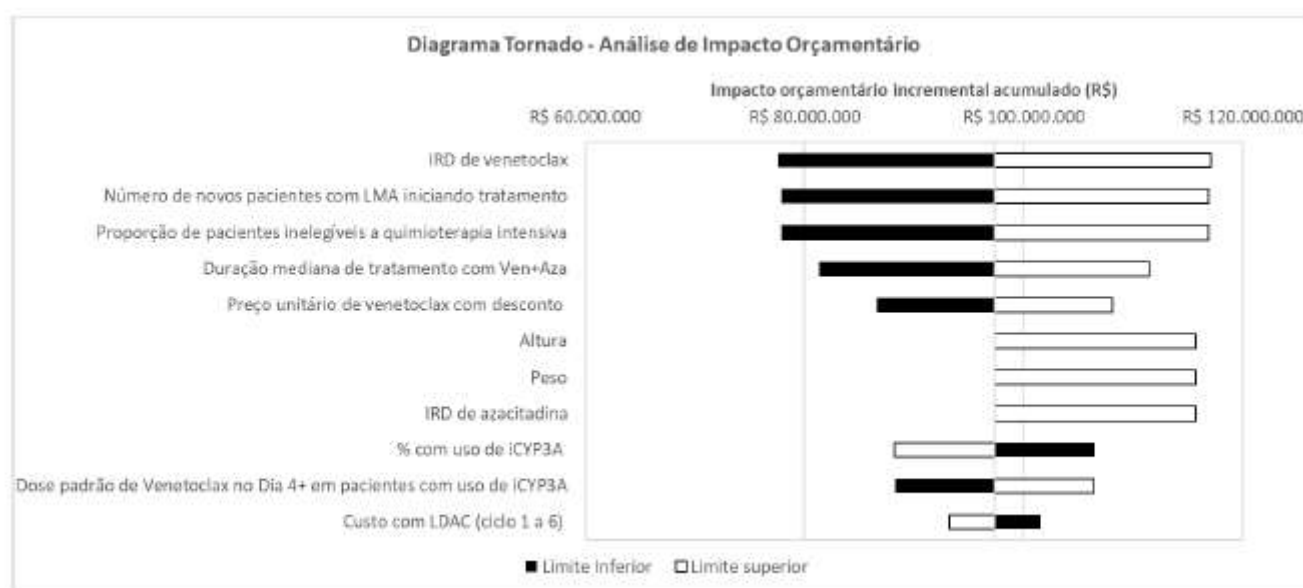


Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade determinística - ASD

O demandante fez mais duas análises de cenários na análise de sensibilidade conforme quadro abaixo.

Quadro 27. Resultados da análise de cenários conservador e agressivo da análise de impacto orçamentário

Cenário	Variável analisada	Premissas de difusão da tecnologia	Impacto orçamentário incremental acumulado (5 anos)
1	Taxa de difusão	Cenário conservador de incorporação de venetoclax + azacitidina: <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>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2	Taxa de difusão	Cenário mais agressivo de incorporação de venetoclax + azacitidina: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ano 1: 20%</li> <li>• Ano 2: 40%</li> <li>• Ano 3: 60%</li> <li>• Ano 4: 70%</li> <li>• Ano 5: 80%</li> </ul>	<b>R\$ 178.570.129</b>
---	-----------------	--	------------------------

## 7.6 Análise crítica do impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante foi bem realizada e seguiu as diretrizes do Ministério da Saúde. 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. A análise de cenários mostrou que um cenário mais agressivo, que varia a taxa de difusão de Ven+Aza de 20% a 80% em cinco anos, o impacto incremental acumulado ficaria em aproximadamente 178 milhões. Destaca-se que o modelo de impacto orçamentário foi construído a partir do modelo de custo-utilidade apresentado anteriormente. Por isso, todos os parâmetros clínicos e econômicos são provenientes do modelo econômico destacando que o mesmo teve fragilidades apontadas anteriormente.

## 7 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em novembro de 2025 por avaliações do venetoclax nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá, *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália, conforme descrito no quadro 28.

**Quadro 28. Recomendação de agências internacionais de ATS**

Agência	Recomendação
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) (56)	Em 2022, a agência passou a recomendar o venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes adultos com LMA não tratada, quando a quimioterapia intensiva é inadequada.
<i>Canada's Drug Agency</i> (CDA-AMC) (57)	Passou a ser recomendado o venetoclax em 2021 em combinação com azacitidina em pacientes adultos com LMA recém diagnosticada com $\geq 75$ anos ou com comorbidades que sejam contraindicação ao uso de quimioterapia de indução.
<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme</i> (PBS) (58)	A agência Australiana emitiu parecer favorável em 2021 da incorporação do venetoclax em combinação com azacitidina para tratamento de pacientes com LMA recém diagnosticada, ineligiáveis para quimioterapia intensiva.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: Elaboração própria.

## 8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO (MHT)

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e da base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada inelegível à QT intensiva. A busca foi realizada em setembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C920 (Leucemia mielóide aguda), autorizado, finalizado, iniciado, fases 2, 3 e 4 (59)
- (2) ClinicalTrials: *Acute Myeloid Leukemia* | *Other terms: Newly Diagnosed* | *Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies* | *Phase: 2, 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020* (60)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Acute myelogenous leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("new AND diagnosed")* (61)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (62, 63, 64). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (65, 66).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, identificaram-se sete tecnologias no horizonte para o tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada inelegível à QT intensiva (Quadro 29).

**Quadro 29. Medicamentos potenciais para o tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada, inelegíveis para QT intensiva.**

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Ivosidenibe (Tibsovo®)	Inibidor da isocitrato desidrogenase citoplasmática	VO	Fase 3 <sup>a</sup> (67) Centro de pesquisa no Brasil	Anvisa (2024) FDA (2022)	NICE (2024) CADTH (2024)
Gilteritinibe (Xospata®)	Inibidor do receptor de tirosina	VO	Fase 1 e 2 <sup>b</sup> (68)	Anvisa (2020) FDA (2018)	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	quinase Axl; inibidor da tirosina quinase Flt3			– para LMA recidivado/refratá- rio	
Gasdegib (Daurismo®)	Inibidor da via de sinalização Hedgehog	VO	Fase 2 <sup>b</sup> (69)	FDA (2018)	-
Cusatuzumab	inibidor do antígeno CD70	IV	Fase 2 <sup>a</sup> (70) Centro de pesquisa no Brasil	-	-
Lisaftoclax	inibidor da proteína Bcl-2	VO	Fase 3 <sup>c</sup> (71)	-	-
Pevonedistat	Inibidor da proteína de ligação à proteína amiloide-1; modulador da ubiquitina ligase	IV	Fase 3 <sup>a</sup> (72)	-	-
Clifutinib	inibidor da tirosina quinase Flt3	VO	Fase 1 e 2 <sup>c</sup> (73)	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em janeiro de 2026.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

<sup>a</sup> Ativo sem recrutamento

<sup>b</sup> Completo

<sup>c</sup> Recrutando

#### Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

O medicamento ivosidenibe é uma molécula pequena, já registrada na Anvisa, EMA e FDA para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada, com mutação no gene IDH1 R132 e que não são elegíveis para receber quimioterapia intensiva, sendo associada à azacitina. O ensaio clínico de fase 3 está ativo, sem recrutamento, com previsão de conclusão em 2026 (67). Foi recomendado, em 2024, pelo CDA (74) e pelo NICE (75) para a indicação deste relatório.

O medicamento gilteritinibe (Xospata®) é uma molécula pequena, já registrada no FDA e na Anvisa, ambos para casos de LMA refratária ou recidivada, em 2018 e 2020, respectivamente. Possui recomendação para LMA refratária ou recidivada no NICE (76) e no CDA (77) em 2020. Foi identificado um ensaio clínico de fase 1 e 2 concluído em 2024: NCT02310321, com pacientes com LMA recém-diagnosticada com mutação FLT3 (68).

O medicamento gasdegib é uma molécula pequena com registro no FDA desde 2018 para o tratamento de leucemia mieloide aguda (LMA) recém-diagnosticada em pacientes adultos com idade ≥75 anos ou que apresentem comorbidades

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

que contraindiquem o uso de quimioterapia de indução intensiva, com uso associado a citarabina em baixa dose (78). O medicamento não possui registro na Anvisa.

Os medicamentos a seguir não possuem registro nas agências regulatórias pesquisadas nem recomendação de agências de ATS para a indicação deste relatório ou para outra indicação.

O medicamento cusatuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado, sendo testado em associação à azacitabina em pacientes com leucemia mieloide aguda não tratados anteriormente e não elegíveis para quimioterapia intensiva. O ensaio clínico de fase 2 está ativo sem recrutamento no momento, com finalização prevista para 2026 (70).

O medicamento lisaftoclax é uma molécula pequena, em desenvolvimento, associada à azacitidina, para pacientes com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada que não são elegíveis para quimioterapia de indução padrão. O ensaio clínico de fase 3 está na etapa de recrutamento e tem finalização prevista para 2029 (71).

O medicamento pevonedistat é uma molécula pequena, em fase de desenvolvimento, associada à azacitidina, para pacientes com diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda não elegíveis para quimioterapia intensiva. O ensaio clínico de fase 3 estava previsto para finalização em 2025, mas seu status ainda não foi atualizado para completo (72).

O medicamento clifutinib é uma molécula pequena, sendo testada em associação com citarabina + daunorrubicina ou azacitidina, em pacientes adultos com LMA recém-tratados e que não toleram quimioterapia padrão. O ensaio clínico de fases 1 e 2 está na etapa de recrutamento e tem previsão de conclusão em 2026 (73).

Calculou-se o custo anual de um paciente adulto, com o preço CMED PMVG 18% (publicação de 08/12/2025), do medicamento Ivosidenibe (Tibsovo®) (22).

**Quadro 30. Custo anual do medicamento no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento da leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada, inelegíveis para QT intensiva.**

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço PMVG 18% publicada 08/12/2025	Custo Anual para um paciente adulto
Ivosidenibe (Tibsovo®)	250 mg comprimido revestido – Frasco com 60 comprimidos	A dose recomendada é de 500 mg de TIBSOVO (2 comprimidos de 250 mg de Tibsovo) por via oral, uma vez ao dia.	R\$ 80.018,74	R\$ 960.224,88

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram identificados estudos de comparação direta entre Ven+Aza e LDAC. Como somente LDAC é amplamente utilizado no SUS, atualmente, as únicas e melhores evidências encontradas na literatura são estudos de comparações indiretas. 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.

Com base na evidência clínica das metanálises de comparações indiretas, reportaram 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 em comparação com LDAC, todos resultados com significância estatística.

A razão de custo efetividade incremental foi estimada em R\$ 117.099/AVAQ. 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.

Em relação ao impacto orçamentário, os custos acumulados em cinco anos foram estimados em R\$ 97,4 milhões. 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.

## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 92/2025 foi aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

## 11. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 27ª Reunião Extraordinária da Conitec, o Comitê discutiu a incorporação do venetoclax associado à azacitidina para tratamento pacientes adultos inelegíveis à quimioterapia intensiva com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada quando comparado ao uso de citarabina em baixas doses. Foram destacados pontos relacionados às evidências clínicas, que apesar de oriunda de estudos indiretos demonstrou benefício comprovado para os pacientes sendo a associação do venetoclax com azacitidina o melhor tratamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Um ponto central da discussão foi a melhora de proposta de preço do venetoclax pelo fabricante já que em um cenário de incorporação no SUS haverá alta demanda pelo uso do medicamento. Os membros do Comitê avaliaram o desconto proposto como pequeno e sinalizaram que uma deliberação final favorável dependerá de oferta econômica mais robusta por parte da detentora do registro do venetoclax. Além disso, solicitaram que o retorno de consulta pública detalhe escolhas metodológicas do modelo (utilidades importadas, extrapolações de sobrevida, microcusteio e bases de custo no SUS) e apresente um Impacto Orçamentário recalculado com cenário de difusão agressivo, de aproximadamente 50% dos pacientes em uso no primeiro ano, no impacto orçamentário, considerado mais condizente com provável adoção (inclusive pela possibilidade de aquisição centralizada), em vez do início com participação de mercado baixa (p.ex., 20% no ano 1). Também se pediu maior transparência sobre o custo da azacitidina utilizada nos cálculos e sua operacionalização na rede.

O Comitê trouxe a importância de considerar uma possível compra centralizada pensando na Política de Assistência Oncológica. Nesse sentido, foi sugerido que a indústria apresente, na CP, proposta mais competitiva de condições de oferta, uma vez que, em discussão, foram relatadas limitações na resposta da empresa quanto ao preço (apresentou desconto sobre o preço fábrica 18%).

Ao final da apreciação inicial, formou-se consenso de que a base clínica é, em grande parte, satisfatória para a população inelegível à quimioterapia intensiva, sobretudo pela coerência entre VIALE-A/VIALE-C e pela experiência assistencial apresentada; contudo, prevaleceu a avaliação de que a proposta econômica precisa melhorar substancialmente. Assim, deliberou-se recomendação inicial desfavorável, encaminhando o tema à consulta pública com ofício à empresa para apresentação de desconto ampliado e reanálises (incluindo cenário de adoção mais acelerado), além de previsão de participação ativa da indústria no retorno para dirimir dúvidas técnicas do modelo econômico.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 27ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada em 23 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em CP, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do venetoclax em combinação com azacitidina para pacientes adultos inelegíveis à quimioterapia intensiva com leucemia mieloide aguda recém-diagnosticada. Para a recomendação foi considerado principalmente a necessidade de uma proposta de preço com desconto maior por parte da empresa detentora do registro do venetoclax e reanálises do impacto orçamentário em cenário de adoção acelerada.

## 13. REFERÊNCIAS

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 nº 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-83-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. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). National Cancer Institute (NIH). 2024. Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
22. Datogua 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.
23. 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>
24. 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>
25. 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.
26. 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

27. 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.
28. 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>
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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>
33. Leukemia & Lymphoma Society. TREATMENT [Internet]. Available from: <https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia/treatment>.
34. American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-myeloid-leukemia/treating/chemotherapy.html>.
35. Finn L, Dalovisio A, Foran J. Older Patients With Acute Myeloid Leukemia: Treatment Challenges and Future Directions. *Ochsner J*. 2017;17(4):398–404.
36. 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.
37. 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>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

38. 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.
39. 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.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Acute Myeloid Leukemia Version 3.2024. 2024. p. 181.
41. 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.
42. Abbvie Farmacêutica Ltda. VENCLEXTA (venetoclax) [Bula]. Abbvie; 2023. p. 86.
43. United Medical LTDA. Vidaza® (azacitidina) [Bula]. 2024.
44. 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.
45. Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Painel de Preços [Internet]. Available from: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>
46. 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.
47. 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)
48. 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)
49. 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>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

50. 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-84>
51. 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>
52. 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.
53. 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>
54. 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>
55. 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>
56. 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.
57. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation - Venetoclax (Venclexta). 2021.
58. 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>
59. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
60. Página Inicial do Clinicaltrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/search?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&studyComp=2020-01\\_01\\_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&term=Newly%20Diagnosed](https://clinicaltrials.gov/search?cond=Acute%20Myeloid%20Leukemia&studyComp=2020-01_01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int&term=Newly%20Diagnosed)
61. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em setembro de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

62. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
63. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
64. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
65. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
66. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173248>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02310321>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01546038>.
12. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023526>.
13. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389292>.
14. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04090736>.
15. Clinicaltrials.gov. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05133882>.
16. CDA. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/ivosidenib>
17. NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta979>
18. NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642>
19. CDA. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/gilteritinib-xospata-acute-myeloid-leukemia-details>
20. FDA. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210656s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210656s000lbl.pdf)
21. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Secretaria Executiva. Publicada em 08/12/2025. Acessado em janeiro de 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## APÊNDICES

### Apêndice 1. Patentes do venetoclax

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics<sup>1</sup>, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)<sup>2</sup>, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)<sup>3</sup>, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)<sup>4</sup> e Orange Book (da Food and Drug Administration – FDA)<sup>5</sup>, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"venetoclax\" AND \"venclexta\""]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo “Contenha o Número do Pedido”, o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia Venetoclax (VENCLEXTA®), foram identificados 8(oito) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

**Quadro 1.** Patentes vigentes para a tecnologia venetoclax depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular		Prazo de Validade	Tipo de patente	
<b>BR122019016429</b>	Compostos inibidores da atividade de proteínas bcl-2 antiapoptótica e Composição farmacêutica compreendendo ditos compostos	Abbvie Unlimited (BM)	Ireland Company	26/05/2030	Novo Produto <sup>(b)</sup>	uso <sup>(a)</sup> ;
<b>PI1014359</b>	Composto inibidor da atividade de proteínas BCL-2 antiapoptótica e composição farmacêutica compreendendo dito composto	Abbvie Unlimited (BM)	Ireland Company	26/05/2030	Novo uso <sup>(a)</sup> ; Produto <sup>(b)</sup>	
<b>BR112015021540</b>	Processos para a preparação de um agente indutor de apoptose	Abbvie Unlimited Company (IE)	Ireland	12/03/2034	Processo <sup>(c)</sup>	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>BR122021025053</b>	Processo para a preparação de um agente indutor de apoptose	Abbvie INC. (US)	12/03/2034	Processo <sup>(c)</sup>
<b>BR122021025062</b>	Compostos agentes indutores de apoptose e processos para a preparação dos mesmos	Abbvie INC. (US)	12/03/2034	Processo <sup>(c)</sup>
<b>BR112018068565</b>	Combinações de inibidores de lsd1, composição farmacêutica e seus usos no tratamento de tumores sólidos	Oryzon Genomics, S.A. (ES)	13/03/2037	Combinação de medicamentos <sup>(d)</sup>
<b>BR112019002025</b>	Usos de uma combinação de imetelstat e abt-199 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, kit, método in vitro para induzir apoptose e composição farmacêutica	Geron Corporation (US)	28/07/2037	Combinação de medicamentos <sup>(d)</sup> ; Novo uso <sup>(a)</sup>
<b>BR122024018240</b>	Uso de imetelstat e abt-199, uso de imetelstat de sódio e abt-199, e método in vitro para induzir apoptose	Geron Corporation (US)	28/07/2037	Combinação de medicamentos <sup>(d)</sup> ; Novo uso <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Novo uso: Novo uso de um composto existente para tratar uma doença. <sup>(b)</sup>Produto: Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. <sup>(c)</sup>Processo: Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes.

<sup>(d)</sup>Combinação de medicamentos: Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente<sup>3</sup> e INPI<sup>4</sup>

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996<sup>6</sup>. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei<sup>6</sup>.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula<sup>7</sup>.

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996) <sup>6</sup>.

## Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 25 de setembro de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 25 de setembro de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 25 de setembro de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 25 de setembro de 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Apêndice 2. Estratégias de busca realizada pelo demandante

Tabela 42. Estratégias de busca.

<p>PUBMED</p> <p>▪ BUSCA SIMPLES</p> <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 "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 "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 "Acute Myeloid Leukemia with Maturation"[Leukemia, Myeloid, Acute][Mesh] AND (["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(aminophenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-(2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-3-piperazinyl)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl(aminophenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venetoclax"]))) AND ()))search[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] 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 (sing[tiab] OR doubl[tiab] OR trebl[tiab] OR tripl[tiab]) AND (mask[tiab] OR blind[tiab]) OR (placebos[tiab]) OR (random[tiab] OR random[tiab]) OR (research design[tiab] 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[tiab] OR prospectiv[tiab] OR volunteer[tiab]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])</p> <p>Resultados: 698 títulos.</p>
<p>LILACS</p> <p>▪ BUSCA SIMPLES</p> <p>(["Leukemia, Myeloid, Acute" OR "LeucemiaMeloide Aguda" OR "Leucemia Aguda Meloide" OR "Leucemia Aguda nãoLinfocítica" OR "LeucemiaMeloigena Aguda" OR "LeucemiaNãoLinfocítica Aguda"]) AND ("venetoclax" OR "venetoclax")</p> <p>Resultados: 3 títulos.</p>
<p>COCHRANE</p> <p>▪ BUSCA SIMPLES</p> <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"</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

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 "vencixta"

#5: #3 AND #4

Resultados: 268 títulos

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

[acute myeloid leukaemia/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 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 [4 [ [2 (4 chlorophenyl) 4, 4 dimethyl 1 cyclohexen 1 yl] methyl] 1 piperazinyl] 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 piperazinyl] 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 'a 11954250' OR 'a11954250' OR 'abt 199' OR 'abt199' OR 'gdc 0199' OR 'gdc0199' OR 'lg 7601' OR 'lg7601' OR 'ro 5537382' OR 'ro5537382' OR 'vencixta' OR 'vencixto' 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.

Fonte: dossiê do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Apêndice 2. Lista dos estudos excluídos pelo demandante

Tabela 44. Motivos para exclusão de publicações da revisão sistemática

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

Fonte: elaboração própria.

Fonte: dossiê do demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Apêndice 4. Avaliação do risco de viés – AMSTAR 2 realizada pelo demandante

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

Item	Lí 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
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para inclusão na revisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes: <input type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input checked="" type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra-chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/ registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input checked="" type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> 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
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extrairam dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extrairam dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> 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: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> 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: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos  Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Descreveram população em detalhes

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

		<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
9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  Ensaios clínicos não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	ECR 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)  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  Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input type="checkbox"/> De confusão, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção  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	ECR <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados  Ensaios clínicos não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	ECR 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)  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  Ensaios Clínicos não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input type="checkbox"/> De confusão, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção  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
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	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.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	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.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	ECR 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.  Ensaios clínicos não-randomizados 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.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	ECR 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.  Ensaios clínicos não-randomizados 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.

		<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.		<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> Incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> Incluíram apenas ECR com baixo risco de viés. <input type="checkbox"/> 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?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés <input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> 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?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> 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?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input checked="" type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.

Fonte: Shea, 2017 (60)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**