

Brasília, DF | Setembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1038

**Trióxido de Arsênio em primeira linha para Leucemia
Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário**

2025 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 e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

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

Elaboração do relatório

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Propriedade Intelectual (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SECTICS/MS)

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

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Revisão

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

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado- DGITS/SECTICS/MS

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 e Complexo da Saúde (SECTICS) – 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.

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 e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) 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.

TABELAS

Tabela 1. Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	22
--	----

Tabela 2. Avaliação da certeza da evidência elaborada pelo demandante (GRADE)	30
---	----

QUADROS

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.	14
---	----

Quadro 2 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	16
---	----

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.....	17
---	----

Quadro 4. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.....	33
--	----

Quadro 5. Probabilidades de transição entre estados do modelo econômico definidas pelo demandante	35
---	----

Quadro 6. Eventos adversos utilizados no modelo econômico pelo demandante.....	35
--	----

Quadro 7. Dias de hospitalização para administração de terapia farmacológica, por tecnologia.....	36
---	----

Quadro 8. Valores de utilidade do modelo econômico	36
--	----

Quadro 09. Resultados de análise sobre o procedimento de tratamento de leucemia no SIA/DATASUS.....	37
---	----

Quadro 10. Custos de aquisição da tecnologia.....	37
---	----

Quadro 11. Custos de hospitalização para administração dos medicamentos.....	38
--	----

Quadro 12. Procedimentos considerados e custo total do manejo de eventos adversos.....	39
--	----

Quadro 13. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica.....	44
---	----

Quadro 14. População elegível por demanda aferida.....	45
--	----

Quadro 15. Proporções para estimativa da população de pacientes que permanece em 1a linha de tratamento para LPA.....	46
---	----

Quadro 16. População elegível que permanece em tratamento com ATRA+quimioterapia, considerada para a AIO....	46
--	----

Quadro 17. Custos anuais de tratamentos.....	46
--	----

Quadro 18. Impacto orçamentário.....	47
--------------------------------------	----

Quadro 19. Cenário alternativo proposto pelo parecerista com taxa difusão de 10% ao ano.....	49
--	----

Quadro 20. Impacto Orçamentário com cenário de taxa de difusão de 10% ao ano.....	49
---	----

Quadro 21. Recomendação de agências internacionais de ATS.....	49
--	----

Quadro 22. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 67/2025 - Trióxido de arsênio em primeira linha para leucemia aguda de risco baixo a intermediário.....	55
--	----

Quadro 23 - Opiniões favoráveis à incorporação do trióxido de arsênio nas contribuições recebidas na CP nº 67/2025.	56
---	----

Quadro 24 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 67/2025 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada.....	57
Quadro 25 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 67/2024 sobre efeitos negativos/dificuldades relacionados ao trióxido de arsênio:.....	57
Quadro 26 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca dos aspectos positivos e facilidades da experiência com outras tecnologias para o tratamento de leucemia promielocítica aguda presentes na CP nº 67/2025.....	58
Quadro 27 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca dos efeitos negativos e dificuldades da experiência com outras tecnologias para o tratamento de Leucemia Promielocítica Aguda presentes na CP nº 67/2025.....	59
Quadro 28. Resultados da avaliação de custo-utilidade na apreciação final.....	62
Quadro 29. Resultado da AIO com novo preço e taxa de difusão de 40% a 80%.....	62
Quadro 30. Resultado da AIO com novo preço e taxa de difusão de 40% a 80%.....	64

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante.....	19
Figura 2. Avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante de acordo com a ferramenta Rob 2.Erro! Indicador não definido.	
Figura 3. Representação esquemática do modelo proposto pelo demandante.....	33
Figura 4. Curva de aceitabilidade de custo efetividade e probabilidade de incorporação de ATO+ATRA	41
Figura 5. Gráfico de tornado.....	42
Figura 6. Gráfico de Análise de sensibilidade probabilística	43
Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade determinística-DAS	48

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
	4.2 Tratamento recomendado.....	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
	5.1 Preço proposto para incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
	6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos	21
	6.2.2 Síntese dos resultados.....	27
	Desfechos Secundários	27
	Toxicidade Hematológica	29
	Toxicidade não hematológica	30
	6.2.3 Avaliação do risco de viés	30
	6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE)	31
	6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	32
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
	7.1 Análise de custo-efetividade	33
	7.1.1 Análise crítica da AVE	44
	7.2. Impacto orçamentário.....	45
	7.2.1 Análise crítica do impacto orçamentário	49
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	50
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	49
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	50
12.	DISCUSSÃO INICIAL.....	52
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	52
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	55
15.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL.....	64
16.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	65

17.REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICES	
Apêndice 1. Patentes do trióxido de arsênio.....	71
Apêndice 2. Estratégias de busca realizada pelo demandante.....	73

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 (trióxido de arsênio) em primeira linha para o tratamento de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) de risco baixo a intermediário, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trióxido de arsênio

Indicação: Tratamento de adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH.

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é uma forma rara e distinta de leucemia mieloide aguda, caracterizada por alterações moleculares específicas e marcada por alto risco de complicações hemorrágicas na fase inicial. O manejo da doença tem evoluído com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que incluem o uso de ácido all-trans retinoico (ATRA), agentes quimioterápicos e, mais recentemente, terapias alvo, como o trióxido de arsênio (ATO).

Pergunta: O uso de trióxido de arsênio em combinação com ATRA é eficaz e seguro para pacientes adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento quando comparado com quimioterapia em combinação com ATRA?

Evidências clínicas: Foram incluídas cinco publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (APL0406) multicêntrico, de fase III. Destes estudos, três relataram dados de eficácia e segurança em momentos distintos do tempo (24, 50 e 72 meses) e dois estudos relataram dados de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A sobrevida livre de eventos (SLE) foi o desfecho primário do estudo e incorporou quaisquer falhas terapêuticas, incluindo ausência de resposta completa, recaída molecular ou hematológica e morte por qualquer causa. No acompanhamento final de 72 meses, o grupo ATRA + ATO apresentou uma taxa de SLE de 96,6%, significativamente superior aos 77,4% do grupo ATRA + quimioterapia. A razão de riscos (HR) foi de 0,14 (IC95%: 0,05–0,39; $p=0,0002$), indicando redução de eventos com a estratégia livre de quimioterapia. O regime ATRA + ATO apresentou um perfil de segurança mais favorável no que diz respeito à toxicidade hematológica, com menor incidência de neutropenia, plaquetopenia e infecções. Houve maior incidência de toxicidade hepática transitória (elevações de transaminases e bilirrubinas), prolongamento de QTc e leucocitose durante indução no grupo ATRA + ATO, todos manejados de forma segura e eficaz. A certeza de evidência foi alta para os desfechos avaliados nos estudos.

Avaliação econômica: Foi desenvolvido um modelo de Markov para avaliação da custo-utilidade de ATO+ATRA em comparação a ATRA+quimioterapia, utilizando como desfecho os anos de vida ajustados por qualidade de vida (AVAQ). A probabilidade de transição entre os estados do modelo e os desfechos clínicos foram estimados com base no estudo clínico que relata diferença significativa entre as tecnologias quanto à sobrevida livre de evento. A razão de custo efetividade incremental foi estimada em R\$ 42.778,82/AVAQ. Esse resultado está dentro do valor de limiar flexibilizado para doenças raras. A análise de sensibilidade determinística indica possível variação na RCEI estimada caso as estimativas de custo de hospitalização, probabilidade de ocorrência de evento (recidiva) e valor de utilidade apresentem variação.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário avaliou dois cenários alternativos. O impacto orçamentário incremental no cenário de market share progressivo de 40%, 50%, 60%, 70% e 80% ao ano respectivamente foi de R\$ 8.610,952 no primeiro ano, R\$ 17.186,758 no quinto ano, e um total acumulado em cinco anos de R\$ 64.120,300. A análise de sensibilidade determinística indicou que os principais parâmetros influentes no impacto orçamentário incremental foram os custos de tratamento com ambas as tecnologias.

Experiências internacionais: As agências avaliadas (National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Medicines Consortium, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e The Pharmaceutical Benefits Scheme) emitiram decisão favorável a incorporação de ATO+ATRA para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. A decisão foi embasada na eficácia demonstrada através da melhora consistente de desfechos clinicamente importantes e no perfil de segurança.

Considerações finais: Com base nas evidências clínicas disponíveis, o tratamento com ATO+ATRA como terapia de primeira linha para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário proporciona melhorias significativas na sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global, além de apresentar menores taxas de incidência cumulativa, quando comparado ao tratamento padrão com ATRA associado à quimioterapia. As magnitudes dos efeitos, tanto em termos absolutos quanto relativos, são estatisticamente e clinicamente relevantes, conforme demonstrado por um ensaio

clínico randomizado de fase III, multicêntrico, conduzido com rigor metodológico adequado. Adicionalmente, a efetividade do regime terapêutico com ATO+ATRA é mantida ao longo do tempo, evidenciada por uma análise de seguimento de longo prazo com duração de 72 meses.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram detectadas tecnologias para compor o esquema terapêutico para o tratamento, em primeira linha, da leucemia promielocítica aguda de risco baixo a intermediário.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 20/2025 esteve aberta de 10 a 19 de março de 2025 e recebeu 25 inscrições. A participante relatou ter sido diagnosticada com Leucemia Promielocítica Aguda de baixo risco em 2016, aos 21 anos. Após aprovação judicial, realizou o tratamento de indução com ATRA+ATO em ambiente hospitalar por 60 dias até alcançar a remissão. Segundo o seu relato, não houve intercorrência ou episódios hemorrágicos e seus exames se mantiveram estáveis. Iniciou a fase de consolidação utilizando os mesmos medicamentos em quatro ciclos de quatro semanas (de segunda a sexta-feira), intercalados por períodos de descanso. Também não apresentou eventos adversos nessa etapa. Mas interrompeu o uso por dois dias devido à elevação dos níveis de TGO e TGP, que logo normalizaram. Durante essa fase, conseguiu manter suas atividades cotidianas com certa frequência, como ir à faculdade, trabalhar e realizar atividades físicas. O tratamento durou nove meses. Desde então, mantém uma vida que considera normal e não apresentou o retorno na doença.

Discussão Inicial: A discussão realizada pelo Comitê de Medicamentos considerou as evidências científicas de eficácia e segurança adequadas. Os principais pontos discutidos referem-se a questionamentos sobre uma definição mais precisa da população-alvo de risco baixo e intermediário no cálculo do impacto orçamentário bem como uma taxa de difusão mais coerente com a proposta da utilização do trióxido de arsênio associado ao ATRA em primeira linha o que implicaria em substituição do que hoje é disponibilizado (quimioterapia +ATRA). A necessidade de uma proposta de custo da tecnologia pelo fabricante também foi um fator relevante na discussão.

Recomendação Preliminar: Aos 03 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples que a matéria fosse encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Trióxido de Arsênio para tratamento de adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha. Para essa recomendação preliminar foram levados em consideração os seguintes fatores que foram amplamente discutidos. Melhora no custo da tecnologia através de proposta comercial de preço do demandante, melhor definição nas análises de impacto orçamentário da população de risco baixo à intermediário, necessidade de diálogo com Agência Nacional de Saúde para verificar o comportamento de difusão da tecnologia pós incorporação deixando o cálculo do impacto orçamentário mais preciso já que a tecnologia é para primeira linha de tratamento.

Consulta Pública: Na consulta pública nº 67/2025, foram recebidas 156 contribuições e 99,3% dos participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, com base em argumentos como menor toxicidade, redução de eventos adversos, menor tempo de internação, remissão da leucemia e custo global reduzido. Como efeitos positivos e facilidades associados ao trióxido de arsênio, foram destacados a segurança do tratamento, a qualidade de vida, a eficácia da tecnologia e a remissão da condição de saúde. A dificuldade de acesso foi mencionada como efeito negativo, assim como os eventos adversos, a dificuldade de manejo e a necessidade de acompanhamento. Quanto à experiência com outras tecnologias, houve destaque para a quimioterapia com antraciclina (idarubicina, daunorrubicina ou mitoxantrona) e tretinoína. Em relação aos aspectos positivos dessas tecnologias, os participantes ressaltaram a remissão da LPA, a facilidade de administração e a boa resposta terapêutica. Como efeitos negativos e dificuldades foram apontados a alta toxicidade, a redução da imunidade, o aumento de eventos adversos, do tempo de internação e da mortalidade, além do maior custo para o tratamento. Em relação aos aspectos técnicos- científicos, foram identificadas 23 contribuições para evidências clínicas, e 16 para evidências econômicas (todas favoráveis a incorporação). O demandante e a empresa detentora do registro destacaram a eficácia e segurança do trióxido de arsênio para LPA. No campo econômico, a empresa enviou nova proposta de preço com desconto de 30,26% e o técnico apresentou novo cálculo de impacto orçamentário. A nova razão de custo utilidade incremental de R\$ 42.778,82/QALY.

Discussão da Conitec na recomendação final: Após apresentação da empresa fabricante do Trióxido de Arsênio e das considerações feitas por especialista, discutiu-se a incorporação do trióxido de arsênio para utilização em adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. Foram discutidas a

eficácia e segurança comprovadas do medicamento com melhora da qualidade de vida e menor reações adversas nos pacientes tratados com ATO +ATRA em relação a quimioterapia +ATRA. A proposta da empresa com redução de 30,26% no preço do medicamento fez o comitê destacar que houve significativa redução na razão de custo utilidade incremental e que houve um impacto orçamentário aceitável. A técnica apresentou duas novas análises de impacto orçamentário considerando uma taxa de difusão mais agressiva variando de 40 a 80% com uma incidência de pacientes com LPA de 64,1% conforme recomendado por especialista durante a reunião. Foi reforçada a vantagem de o tratamento com o ATO não precisar ser aplicado no paciente internado além da redução nas complicações com infecções e recaídas.

Recomendação final da Conitec: Aos 3 (três) dias do mês de setembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, na 144ª Reunião Ordinária, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do Trióxido de Arsênio para tratamento de adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.038/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço da Tecnologia (CMED, PMVG 18%)	Trióxido de Arsênio, solução para diluição para infusão de 2mg/ml (Fracos de 6 ml). R\$ 1233,18.
Preço final para incorporação	Valor unitário proposto: R\$ 860,00 por frasco ampola de 6mL na apresentação de 2mg/ml.
Diferença em relação ao preço CMED 18%	R\$ 373,18
Desconto sobre preço CMED	30,26%
Custo anual de tratamento por paciente (PMVG 0%)	R\$ 105.350,00
RCEI final	R\$ 42.778,82 por QALY
População estimada	2026: 124 2027: 156 2028: 189 2029: 221 2030: 254
Impacto orçamentário estimado	Cenário com <i>market share</i> de 40%-80% com incidência de 75 % de LPA: 1º ano R\$ 10.075.217; total em cinco anos: R\$75.023.752 Cenário com <i>market share</i> de 40%-80% com incidência de 64,1% de LPA: 1º ano R\$ 8.610.952; total em cinco anos: R\$ 64.120.300

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

Em relação à apresentação clínica, no momento que os sintomas se manifestam, frequentemente a situação já evoluiu para uma emergência médica oncológica com risco iminente de sangramento fatal. Na ausência de tratamento, pacientes com LPA apresentam sobrevida inferior a um mês, devido às altas taxas de óbito precoce associado a sangramentos grave (2). O tempo exato da fase pré-clínica da LPA não é conhecido, mas no momento do diagnóstico, a medula óssea geralmente está quase completamente substituída por promielócitos malignos (2). A principal causa de sangramento grave e consequentemente de óbito precoce é a ocorrência de coagulopatia consumptiva. A coagulopatia na LPA é causada direta ou indiretamente pelas células leucêmicas, que desencadeiam uma série de eventos envolvendo fatores de coagulação, fibrinólise, citocinas e proteases, contribuindo para a falha na produção de plaquetas devido à invasão medular (3,4). Os pacientes com LPA apresentam sintomas relacionados às complicações da pancitopenia (ou seja, anemia, leucopenia e plaquetopenia), incluindo fraqueza, fadiga, infecções recorrentes e de curso variável e/ou achados hemorrágicos como sangramento gengival, equimoses, epistaxe, menometrorragia e hematomas excessivos ou sangramento nos locais de punção venosa (4).

O fator de risco mais importante para LPA é definido pela contagem de leucócitos (05). Sanz e colaboradores desenvolveram um estudo com 217 pacientes com LPA e demonstraram que a contagem de leucócitos $\leq 10 \times 10^9 /L$ no momento do diagnóstico apresentou valor prognóstico para predição de sobrevida livre de recaída na análise multivariada (06). Sendo assim, os pacientes com LPA são estratificados em risco baixo/intermediário (leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$) e alto risco ($>10 \times 10^9/L$), e essa estratificação norteia o tipo tratamento.

A LPA representa de 5% a 30% dos casos de LMA, com variações geográficas. Em latino-americanos e hispânicos, essa proporção é de 20% a 30%, enquanto em norte-americanos e europeus varia entre 5% e 10%. No Brasil, embora os dados específicos sejam limitados, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 11.540 novos casos de leucemias em 2024, com uma incidência geral de 5,33 casos por 100 mil habitantes. Estudos locais apontam que a LPA corresponde a 13,2% a 28,2% dos casos de LMA em diferentes regiões do país. A doença ocorre mais frequentemente em adultos jovens, com maior incidência entre 20 e 59 anos e idade média de diagnóstico em torno de 47 anos. É rara na infância e tende a reduzir após os 60 anos, sem diferença significativa entre os sexos. (7,8)

A suspeita e o diagnóstico precoce de LPA são cruciais para reduzir a mortalidade no período inicial. A avaliação inicial para definição do diagnóstico requer informações clínicas, histórico médico e exame físico combinado com avaliação da morfologia das células, imunofenotipagem, análise de cariótipo e testes genéticos moleculares (10). Os exames para definição do diagnóstico e as formas de avaliar a invasão leucêmica extramedular estão descritas nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto publicada pelo Ministério da Saúde em 2014 e reproduzidas no dossiê do demandante. (9)

A LPA é uma doença agressiva, sendo caracterizada como uma urgência médica com risco iminente de sangramento fatal. Apesar dos avanços no tratamento, pacientes com LPA continuam apresentando elevadas taxas de recaída da doença, toxicidade hematológica e surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia. Além disso, dados de mundo real demonstram taxas de SG em pacientes tratados com ácido all-trans retinoico (ATRA)+quimioterapia consistentemente inferiores às demonstradas nos ensaios clínicos (10,11,12–16). O tratamento atualmente disponível no SUS para tratamento de LPA de risco baixo a intermediário é a combinação de ATRA+quimioterapia.

4.2 Tratamento recomendado

Inicialmente, pacientes com LPA não tratados ou tratados apenas com corticosteroides apresentavam sobrevida muito limitada, variando de 1 dia a 1 mês. Mesmo com a introdução da quimioterapia, muitos pacientes faleciam precocemente devido a complicações hemorrágicas, e as taxas de recidiva eram elevadas, com necessidade frequente de transplante de células hematopoiéticas. O uso de antraciclinas, como a daunorrubicina, permitiu que 70% a 80% dos pacientes alcançassem remissão completa, mas ainda com altas taxas de recaída e sobrevida de dois anos entre 30% e 40%.

A introdução do ATRA no tratamento da LPA, em 1985, representou um avanço importante ao induzir a diferenciação celular e promover remissão hematológica. Contudo, o ATRA isoladamente não elimina o clone leucêmico, sendo necessária sua combinação com quimioterapia. Esse esquema levou a taxas de sobrevida global acima de 80%, mas com limitações: recaídas, mortalidade precoce durante a indução, toxicidade hematológica significativa e risco de neoplasias mieloides secundárias.

Diante dessas limitações, surgiram estudos na década de 1990 sobre o trióxido de arsênio (ATO), que em combinação com o ATRA, mostrou efeito sinérgico na diferenciação celular e degradação da oncoproteína PML/RARA. Ensaios clínicos confirmaram que o regime ATRA + ATO oferece melhores desfechos de eficácia e segurança em pacientes de risco baixo a intermediário, com menores taxas de recaída, toxicidade hematológica reduzida e ausência de neoplasias secundárias em acompanhamentos de até 72 meses. Além disso, o tratamento com ATRA + ATO reduziu significativamente a necessidade de transfusões e hospitalizações, e tem duração menor (cerca de 9 meses), ao contrário do regime ATRA + quimioterapia, que pode ultrapassar dois anos (17-21).

Essas evidências sustentam a adoção do regime ATRA + ATO como padrão de tratamento de primeira linha para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário, com eficácia e segurança comprovadas por mais de uma década de uso.

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda em adultos, publicadas pelo Ministério da Saúde em 2014, a LPA demonstra sensibilidade à daunorrubicina, idarrubicina e, especialmente, ao ATRA, que induz a maturação das células blásticas, resultando em remissão completa e resolução do distúrbio de coagulação. O tratamento da LPA é subdividido em três fases: indução, consolidação e manutenção (09).

Na terapia de indução, é recomendada a administração de três dias de antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina ou mitoxantrona) e sete dias de citosina arabinosídeo (protocolo "7 +3"). Esse tratamento provoca um período de pancitopenia grave durante 3 a 4 semanas, requerendo suporte e, em alguns casos, internação em unidade de tratamento intensivo. A avaliação da medula óssea deve ser realizada uma semana após o término do esquema quimioterápico, e se células leucêmicas residuais estiverem presentes, um segundo curso de quimioterapia com outros antineoplásicos e doses mais intensas é administrado (09). Na terapia de consolidação e manutenção, visando retardar ou prevenir a recidiva em pacientes jovens, são recomendados três cursos de idarrubicina e ATRA. A monitoração do PML/RARA com PCR é utilizada para detectar a remissão molecular (09). O documento ressalta que o ATO tem demonstrado eficácia nesses casos e tem sido objeto de vários protocolos de pesquisa. Mas refere que, até o momento (2014), não há evidência da superioridade do arsênio em comparação com a combinação de ATRA com antraciclina na primeira indução de remissão (09).

De acordo com o consenso da Associação Brasileira de Hematologia (ABHH), publicado em 2024, recomenda o tratamento de primeira linha com a combinação de ATO+ATRA para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos $< 10 \times 10^3/\text{ml}$). Atualmente, essa combinação é o padrão de cuidado, apresentando uma tendência de superioridade ao regime tradicional de ATRA+quimioterapia em termos de aumento de SG e SLE, além de redução da incidência cumulativa de recaídas. Além disso, o tratamento com ATO+ ATRA resulta em menores taxas de mielossupressão e infecções. Esses benefícios aumentaram ainda mais ao longo do tempo, conforme demonstrado em uma publicação com tempo de acompanhamento médio de 40,6 meses. O consenso também destaca que o tratamento com ATO+ATRA está associado a um menor risco de malignidades secundárias em comparação com a terapia de ATRA+quimioterapia. Portanto, o consenso recomenda a combinação de ATRA e ATO como o padrão de cuidado para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário, pois pode poupar os pacientes do uso de drogas quimioterápicas.

O tratamento atualmente disponível no SUS para tratamento de LPA de risco baixo a intermediário é a combinação de ATRA+quimioterapia. Entretanto, esse tratamento apresenta limitações devido às altas taxas de recaída, toxicidade e mortalidade.

Estudos de mundo real indicam que os resultados obtidos com ATRA + quimioterapia são inferiores aos observados nos ensaios clínicos controlados, com taxas de recaída variando de 11,2% em seis anos a 17% em três anos. A mortalidade precoce com este regime terapêutico também permanece elevada, variando de 20% a 32% em estudos realizados no Brasil e na Suécia. Em pacientes idosos, as taxas de mortalidade durante a indução podem superar 30%,

com sobrevida global em três anos de aproximadamente 70%. Além disso, o risco de malignidades secundárias é relevante, com incidência de até 5,2% nos pacientes de baixo risco, e a cardiotoxicidade relacionada ao uso de antraciclinas atinge cerca de 3,7% dos pacientes. (10,-12,22,23)

Neste cenário, a combinação de trióxido de arsênio (ATO) com ATRA tem se mostrado uma alternativa terapêutica superior, tanto em eficácia quanto em segurança. Em estudo com seguimento de 72 meses, a taxa de recaída no grupo tratado com ATO + ATRA foi de apenas 1,7%, comparada a 15,5% no grupo ATRA + quimioterapia, representando uma redução de 90% no risco relativo de recaída (HR: 0,10; IC 95% 0,02–0,43). Além disso, o risco de morte foi 85% menor no grupo ATO + ATRA (HR: 0,15; IC 95% 0,03–0,67). Essa combinação também apresenta menor toxicidade hematológica, menor necessidade de hospitalizações e transfusões, melhor qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e ausência de casos de neoplasias mieloides secundárias nos acompanhamentos realizados. Outro aspecto relevante é a duração total do tratamento: o regime com ATO + ATRA tem duração de aproximadamente 9 meses, significativamente inferior ao regime com quimioterapia, que se estende por mais de dois anos. Esses dados demonstram que a combinação ATO + ATRA atende a uma necessidade não suprida de tratamentos menos tóxicos e mais eficazes para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário (17-20)

Em 2014, o trióxido de arsênico foi avaliado pela Conitec com recomendação de incorporação desfavorável. Naquele momento a justificativa foi referente ao alto custo do medicamento e a não inferioridade ao ATRA, que apresenta alto índice de cura. Na época, a demanda era para uso do trióxido de arsênico na terapia de indução da remissão e consolidação da medula óssea após submissão do paciente ao tratamento com ATRA associado à quimioterapia, sem que se obtenha boa resposta clínica. Nesse contexto, não foram encontradas evidências que demonstrassem a superioridade da tecnologia (24).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Trióxido de Arsênio
Nome comercial	Trisenox®
Apresentação	Solução para diluição para infusão 2 mg/mL, apresentado em embalagem contendo 10 frascos-ampola de 6 mL.
Detentor do registro	Teva Farmacêutica Ltda
Fabricante	Baxter Oncology GmbH Halle – Alemanha
Indicação aprovada na Anvisa	Existem duas indicações aprovadas na ANVISA:

	1. Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido alltrans-retinóico. 2. Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda recidivante/refratária (o tratamento anterior deve ter incluído um retinoide e quimioterapia) caracterizada pela presença da translocação t (15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa).
Indicação proposta	Indução da remissão e consolidação em pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário (contagem de leucócitos, $\leq 10 \times 10^3 /\mu\text{l}$) recentemente diagnosticada, caracterizada pela presença da translocação t(15; 17) e/ou pela presença do gene da leucemia promielocítica/receptor alfa do ácido retinóico (PML/RAR-alfa), em combinação com ácido alltrans-retinóico.
Posologia e Forma de Administração	• Regime para o tratamento de indução: Trióxido de Arsênio deve ser administrado por via intravenosa numa dose fixa de 0,15 mg/kg/dia, administrada diariamente, até a remissão da medula óssea. A dose total da indução não deve ultrapassar 60 doses. • Regime de o tratamento de consolidação: Trióxido de Arsênio deve ser administrado intravenosamente a uma dose de 0,15 mg/kg/dia, 5 dias por semana. O tratamento deve ser continuado por 4 semanas, num total de 4 ciclos (4 semanas de intervalo entre cada ciclo) em combinação com ácido all-trans-retinóico.
Patente	Não há registro de patente

Fonte: Bula do trisenox® (25)

Contraindicações: Trióxido de arsênio é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da sua fórmula.

Cuidados e Precauções: Pacientes instáveis com LPA são especialmente de risco e requerem monitorização mais frequente dos testes eletrolíticos e dos níveis da glicemia, assim como testes dos parâmetros hematológicos, hepáticos, renais e de coagulação.

Eventos adversos: Em um estudo multicêntrico de não inferioridade de fase 3, comparando ATRA+quimioterapia em pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário (Estudo LPA0406), reações adversas graves incluindo toxicidade hepática, e prolongamento do intervalo QTc foram observados em pacientes tratados com o ATO. Todos os eventos adversos foram resolvidos com a descontinuação temporária do medicamento e não houve maiores complicações para os pacientes.

Mecanismo de Ação: O mecanismo de ação do trióxido de arsênio ainda não foi completamente estabelecido. Estudos demonstraram que o trióxido de arsênio provoca alterações de estrutura, quebra do DNA e de outras proteínas das células do nosso organismo.

5.1 Preço proposto para incorporação

No quadro abaixo, encontra-se o preço da tecnologia pesquisado na CMED refletindo o preço máximo de venda ao governo. A demanda foi feita Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH e por isso não foi realizada no dossiê uma proposta de preço para incorporação.

Quadro 2 - 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**
Trióxido de Arsênio (TRISENOX®) 1 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML	R\$ 1027,64	R\$ 717,17
Trióxido de Arsênio (TRISENOX®) 2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT 10 FA VD TRANS X 6 ML	R\$ 1.233,18	-

Nota: *CMED publicada em 25 de maio de 2025. Compra realizada em 24/01/22. Acesso em 17/06/2025

Os pacientes que recebem o tratamento com ATRA+ATRO ficam internados durante a terapia de indução e realizam os ciclos de consolidação ambulatorialmente, internando apenas nos casos de complicações, e não há necessidade de terapia de manutenção. A duração do tratamento com ATO + ATRA é de aproximadamente 9 meses, em contraste com o período superior a 2 anos para pacientes tratados com quimioterapia.

Como tecnologia comparadora, o demandante utilizou a combinação de ATRA+quimioterapia, que é o regime de tratamento atualmente disponível no SUS e recomendado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda em adultos para tratamento de pacientes com LPA recém diagnosticada. O tratamento com quimioterapia está associado com elevadas taxas de recaída da doença, mortalidade, toxicidade hematológica, toxicidade cardíaca, e o surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia. Pacientes tratados com ATRA+quimioterapia precisam ficar internados durante a terapia de indução e consolidação, além da necessidade de terapia de manutenção e mais suporte transfusional (20,26).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas, apresentadas pela Teva Farmacêutica Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do trióxido de arsênio para pacientes adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento quando comparado com quimioterapia em combinação com ATRA.

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 3, página 34 do dossiê do demandante):

Quadro 3. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento.
Intervenção (tecnologia)	Trióxido de arsênio (ATO) + ATRA
Comparador	Quimioterapia + ATRA
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Primários - Sobrevida livre de evento (SLE) Secundários: Sobrevida livre de doença (SLD) - Resposta hematológica completa (RHC) - Sobrevida global (SG) - Incidência cumulativa de recaída (ICR) - Toxicidade hematológica - Toxicidade não hematológica - Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ECRs

A pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante foi: *“O uso de ATRA em combinação com ATO é eficaz e seguro para pacientes adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento quando comparado com ATRA em combinação com quimioterapia?”*

O demandante considerou, como critérios de inclusão, ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. Os estudos deveriam comparar ATRA em combinação com ATO versus ATRA em combinação com quimioterapia. Também foram consideradas elegíveis RSL de ECR que respondessem à pergunta PICO. Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram incluídas apenas publicações completas em inglês, português ou espanhol. As buscas foram conduzidas no MEDLINE via PubMed, CENTRAL via Cochrane Library e Lilacs. A busca foi realizada no dia 23 de outubro de 2023.

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

A busca nas bases de dados foi realizada pelo demandante e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do website Rayyan®. As publicações selecionadas foram

então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

O demandante obteve 1.554 resultados do Pubmed, 17 resultados do LILACS e nenhum resultado da Cochrane Library, totalizando 1.571 resultados dentre todas as bases bibliográficas. Após exclusão de 8 duplicatas, 1.563 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, dos quais 5 publicações foram consideradas relevantes e incluídos na presente revisão sistemática (página 38-39 do dossiê do demandante). Todas as publicações identificadas se referem ao estudo APL0406. Três publicações apresentam dados sobre eficácia e segurança em 24, 50 e 72 meses de acompanhamento (17,18,19). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados relacionados a doença “Leucemia aguda promielocítica” e ao tratamento com trióxido de arsênico. As sintaxes utilizadas pelo demandante externo 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 no período de 24/10/2023 até 31/05/2023. Foram encontradas 133 referências no Pubmed, 02 no Lilacs e zero 02 na Cochrane Library.

Uma busca extra na base de dados Embase foi realizada no dia 20/05/2025, pois o demandante não utilizou essa base de dados para buscar artigos científicos utilizando os termos entree “promyelocytic leukemia” e “arsenic trioxide”. Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica e à intervenção de interesse. Utilizando a plataforma Rayyan, foi realizada a remoção de duplicatas das publicações recuperadas das bases de dados e dois revisores independentes realizaram a leitura de títulos e resumos na fase de triagem e a posterior leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis. Foram identificadas 1288 referências, porém nenhum artigo novo foi incorporado ao grupo dos incluídos pelo demandante.

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados realizada pelo demandante foi avaliado pelo instrumento Risk of bias of randomized trials (RoB 2.0) para os ensaios clínicos incluídos. Todos 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). Um avaliador foi responsável pelo julgamento dos critérios para cada desfecho, com justificativa e racional apresentados nas tabelas apresentadas no Apêndice do dossiê do demandante. Um segundo avaliador independente foi responsável por revisar cada julgamento e, em caso de discordâncias, um consenso foi obtido por meio de discussão interna entre os elaboradores do dossiê.

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.**).

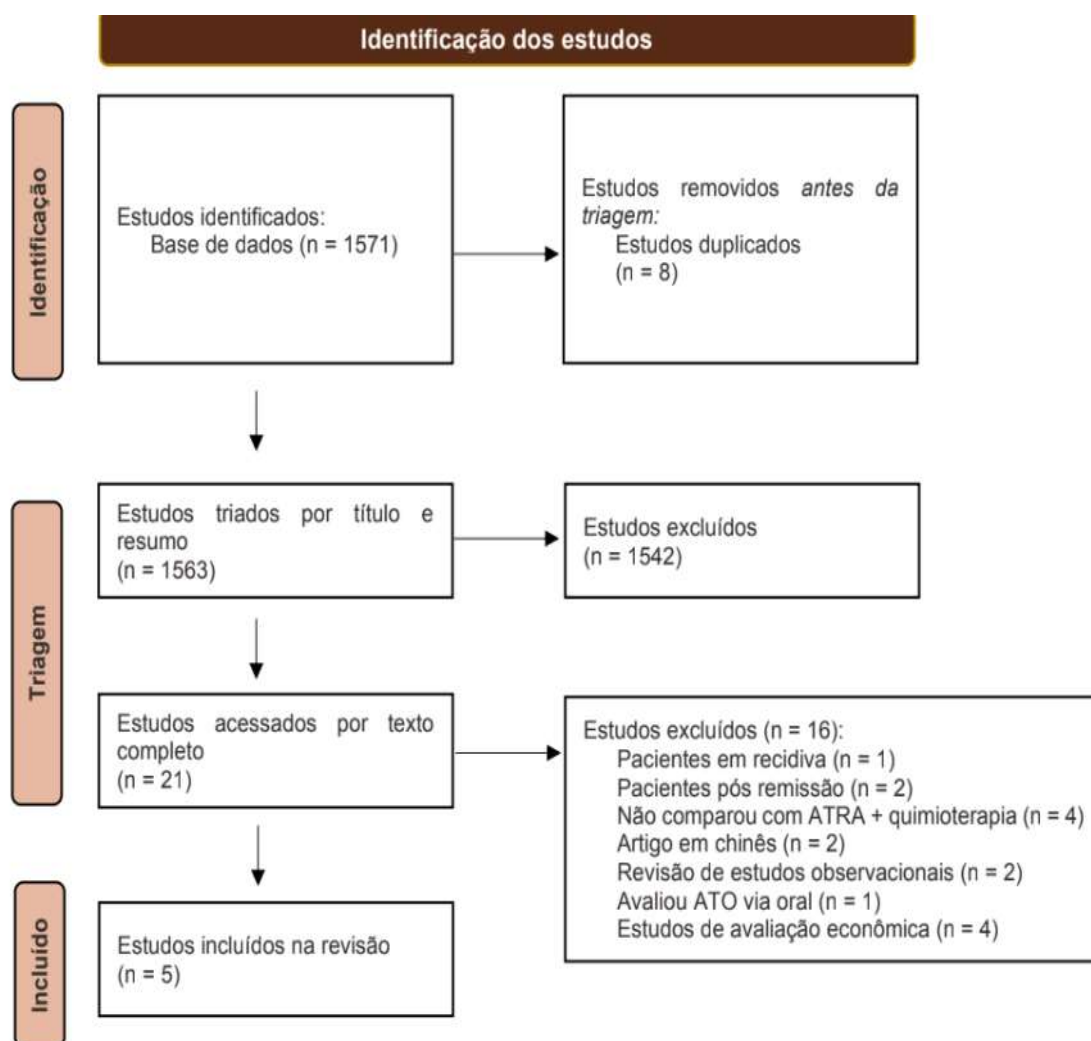


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzido pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante, página 39.

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

6.2.1.1. Ensaios clínicos randomizados

APL0406 (17,18,19)

Para a indicação proposta, trióxido de arsênio em combinação com ATRA foi investigado no estudo de APL0406 (ClinicalTrials.gov: NCT00482833). Trata-se de um ECR aberto, de fase III, não-inferioridade, desenhado para demonstrar que o trióxido de arsênio em combinação com ATRA era não inferior a quimioterapia combinada com ATRA em relação a taxa de sobrevida livre de evento em 2 anos. O estudo foi conduzido em 67 centros. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e segurança do trióxido de arsênio combinado com ATRA versus quimioterapia combinada com ATRA. Foram incluídos pacientes de 18 a 71 anos com LPA recém diagnosticada de risco baixo a intermediário. Risco baixo a intermediário foi definido como contagem de leucócitos no momento do diagnóstico $\leq 10 \times 10^9/L$. Os pacientes foram

randomizados na proporção de 1:1 para dois grupos de tratamento. O estudo foi dimensionado para detectar a não-inferioridade de ATO+ATRA comparado a ATRA+quimioterapia, em relação ao desfecho SLE. Todas as análises de eficácia foram baseadas no princípio de intenção de tratar. Para a análise primária de eficácia de não inferioridade, também foi realizada análise por protocolo. Três publicações (17,18,19) avaliaram dados sobre eficácia e segurança em 24, 50 e 72 meses de acompanhamento. O desfecho primário foi sobrevida livre de eventos (SLE) em 2 anos depois do diagnóstico (17). Foram considerados como evento qualquer um dos seguintes critérios: não alcançar remissão hematológica completa (RHC) após a terapia de indução, não alcançar remissão molecular completa (RMC) após três cursos de consolidação, recidiva molecular, recidiva hematológica ou óbito.

Os desfechos secundários avaliados foram:

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

Grupos de Tratamentos:

1. Trióxido de arsênio + ATRA:

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

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

2. Quimioterapia + ATRA:

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

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

Terapia de manutenção: Pacientes que testaram negativo para PML/RARA por RT-PCR após a recuperação hematológica depois do terceiro ciclo de consolidação passaram a receber terapia de manutenção durante dois anos com quimioterapia em baixas doses e ATRA. A terapia consistiu em 6–mercaptopurina oral 50 mg/m²/dia, metotrexato intramuscular 15 mg/m²/semana alternado com ATRA 45 mg/m²/dia administrado por 15 dias a cada 3 meses.

Na publicação de Lo-Coco, 2013 (17), foram recrutados 156 pacientes entre outubro de 2007 e setembro de 2010, sendo 77 no grupo ATO+ATRA e 79 no grupo ATRA+quimioterapia. Os pacientes foram acompanhados por 24 meses. Nas publicações de Platzbecker, 2017 (18) e Cicconi, 2019 (19) o recrutamento se estendeu até janeiro de 2013, sendo adicionados mais 110 pacientes ao estudo, totalizando 266 pacientes que receberam pelo menos uma dose de terapia, sendo 129 no grupo ATO+ATRA e 137 no grupo ATRA+quimioterapia. O tempo de acompanhamento foi de 50 e 72 meses, respectivamente.

As implicações do tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram reportadas nos estudos de Efficace, 2014 (27) e Efficace, 2021 (28). Foi utilizada a ferramenta European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30; versão 3) para avaliar a QVRL. O questionário consiste em cinco escalas funcionais (física, ocupacional, emocional, cognitiva e social), três escalas de sintomas (fadiga, náusea/vômito e dor), seis escalas de itens únicos (dispneia, distúrbio do sono, perda de apetite, constipação, diarreia e impacto financeiro) e uma escala global de qualidade de vida (29).

Tabela 1. Características basais dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	Estudo	Objetivo	Alternativas comparadas	N	Desfechos de eficácia	Desfechos de segurança
Lo- Coco e colaboradores, 2013 (17)	ECR de fase 3 Aberto Não-inferioridade Multicêntrico	Eficácia e toxicidade do tratamento com ATRA + quimioterapia versus ATRA + ATO em pacientes recém-diagnosticados com LPA de baixo a médio risco	Intervenção: <u>Terapia de indução de remissão:</u> dose fixa de 0,15 mg/kg/dia de ATO, administrada por via intravenosa durante 2 horas, além de ATRA oral (45 mg/m²) administrado em duas doses igualmente divididas até a obtenção de RHC ou por no máximo 60 dias. <u>Terapia de consolidação:</u> dose de 0,15 mg/kg/dia de ATO, administrada por via intravenosa, 5 dias por semana. O tratamento prosseguiu por 4 semanas, totalizando 4 ciclos (com 4 semanas de intervalo entre cada ciclo), em combinação com ATRA 45 mg/m² diariamente, totalizando 7 ciclos (com 2 semanas de intervalo entre cada ciclo).	Total: 156 ATRA + ATO: 77 ATRA + idarrubicina: 79	SLE em 24 meses (p < 0,001): ATRA + ATO: 97% (IC95% NR) ATRA + idarrubicina: 86% (IC95% NR) Diferença: 11% (IC 95% 2% – 22%) RHC (p = 0,12): ATRA + ATO: 100% (IC95% NR) ATRA + idarrubicina: 95% (IC95% NR) SLD em 24 meses (p = 0,11): ATRA + ATO: 97% (IC95% 94% – 100%) ATRA + idarrubicina: 90% (IC95% 84% – 97%) SG em 24 meses (p = 0,02): ATRA + ATO: 99% (IC96% 2% – 100%) ATRA + idarrubicina: 91% (IC95% 85% – 97%) Incidência cumulativa de recaída em 24 meses (p = 0,24) ATRA + ATO: 1% (IC95% 0% – 4%) ATRA + idarrubicina: 6% (IC95% 0% – 11%)	Trombocitopenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 59% ATRA + idarrubicina: 88% Neutropenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 46% ATRA + idarrubicina: 79% Hepatotoxicidade grau 3 ou 4 (p< 0,001): ATRA + ATO: 63% ATRA + idarrubicina: 6% Prolongamento do intervalo QT (p< 0,001): ATRA + ATO: 16% ATRA + idarrubicina: 0%
			Controle: <u>Terapia de indução de remissão:</u> idarubicina intravenosa (12 mg/m²/dia) administrada nos dias 2, 4, 6 e 8, juntamente com ATRA oral diário (45 mg/m²) administrado em duas doses igualmente divididas até a obtenção de RHC ou por no máximo 60 dias. <u>Terapia de consolidação:</u> 3 ciclos compostos por idarubicina 5 mg/m²/dia nos dias 1-4 (primeiro ciclo), mitoxantrona 10 mg/m²/dia nos dias 1-5 (segundo ciclo) e idarubicina 12 mg/m² no dia 1 (terceiro ciclo). Além disso, ATRA 45 mg/m²/dia foi administrado simultaneamente com a quimioterapia do dia 1 ao dia 15 durante cada ciclo de consolidação. <u>Terapia de manutenção:</u> pacientes que testaram negativo para PML/RARA por RT-PCR após o terceiro ciclo de consolidação seguiram para receber terapia de manutenção de 2 anos com quimioterapia em baixa dose e ATRA, que consistiu em em 6-mercaptopurina oral 50 mg/m²/dia, metotrexato intramuscular 15			

Autor, ano	Estudo	Objetivo	Alternativas comparadas	N	Desfechos de eficácia	Desfechos de segurança
			mg/m ² /semana alternando com ATRA 45 mg/m ² /dia administrado por 15 dias a cada 3 meses			
Efficace e colaboradores, 2014 (27)		Descrever os resultados de QVRS do estudo de Lo-Coco e colaboradores	Os mesmos do estudo Lo-Coco		Escore médio de fadiga antes da terapia de indução (p = 0,022): ATRA + ATO: 29,1 ± 25,7 ATRA + idarrubicina: 38,4 ± 28,1 Diferença: -9.3 (IC95% 7,8 - 0,7). Os demais componentes de QVRS não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.	Não reportado
						Trombocitopenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 38% ATRA + idarrubicina: 62%
					SLE em 50 meses (p < 0.001): ATRA + ATO: 97,3% (IC95% 94,3% – 100%) ATRA + idarrubicina: 80% (IC95% 72,9% – 88%)	Neutropenia grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 35% ATRA + idarrubicina: 64%
					SLD em 50 meses (p < 0.001): ATRA + ATO: 97,3% (IC95% 94,3% – 100%) ATRA + idarrubicina: 82,6% (IC95% 75,6% – 90,3%)	Infecção e febre sem origem conhecida durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 23% ATRA + idarrubicina: 55%
Platzbecker e colaboradores, 2017 (18)		Descrever as análises finais do estudo de Lo-Coco e colaboradores.		Total: 266 ATRA + ATO: 129 ATRA + idarrubicina: 137	SG em 50 meses (p = 0.0073): ATRA + ATO: 99,2% (IC95% 97,7% – 100%) ATRA + idarrubicina: 92,6% (IC95% 87,9% – 97,5%)	Toxicidade GI grau 3 ou 4 durante a terapia de indução (p< 0,001): ATRA + ATO: 2% ATRA + idarrubicina: 18,2%
					Incidência cumulativa de recaída em 50 meses (p = 0.0013): ATRA + ATO: 1,9% (IC95% 0% – 4,5%) ATRA + idarrubicina: 13,9% (IC95% 7,1% – 20,6%)	Hepatotoxicidade grau 3 ou 4 (p< 0,001): ATRA + ATO: 40% ATRA + idarrubicina: 3% Prolongamento do intervalo QT (p< 0,001):

Autor, ano	Estudo	Objetivo	Alternativas comparadas	N	Desfechos de eficácia	Desfechos de segurança
						ATRA + ATO: 8,5% ATRA + idarrubicina: 0,7%
Cicconi e colaboradores, 2019 (19)		Descrever as análises de longo prazo do estudo de Lo-Coco e colaboradores			SLE em 72 meses (p = 0,0002): ATRA + ATO: 96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%) ATRA + idarrubicina: 77,4% (IC95% 70,2% – 85,4%) HR: 0,14 (IC95% 0,05 – 0,39) SLD em 72 meses (p = 0,0006): ATRA + ATO: 96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%) ATRA + idarrubicina: 79,8% (IC95% 72,7% – 87,6%) HR: 0,16 (IC95% 0,05 – 0,45) SG em 72 meses (p = 0,0127): HR: 0,15 (IC95% 0,03 – 0,67) Incidência cumulativa de recaída em 72 meses (p = 0,020): ATRA + ATO: 1,7% (IC95% 0% – 4%) ATRA + idarrubicina: 15,5% (IC95% 9% – 22%) HR: 0,10 (IC95% 0,02 – 0,43)	Número absoluto de óbitos: ATRA + ATO: 2 ATRA + idarrubicina: 13
			-			
Efficace e colaboradores, 2021 (28)		Descrever as análises de longo prazo de QVRS do estudo de Lo-Coco e colaboradores		Total: 161 ATRA + ATO: 83 ATRA + idarrubicina: 78	Diferença do escore médio de capacidade funcional favoreceu o grupo tratado com ATRA + ATO (p = 0,037): Diferença de 8,4 (IC95% 0,5 – 16,3) Diferença do escore médio de dispnéia favoreceu o grupo tratado com ATRA + ATO (p = NR): Diferença de 8,5 (IC95% 0,7 – 16,4) Os demais componentes de QVRS não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.	

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

6.2.2 Síntese dos resultados

A avaliação dos efeitos do uso do ATRA + ATO em relação ao tratamento com ATRA+ quimioterapia teve como foco os resultados provenientes dos estudos relacionados ao APL0406.

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Para o desfecho primário Sobrevida Livre de Evento dos 156 pacientes incluídos (17), 6 (4%) não puderam ser avaliados aos 24 meses porque não foi realizada avaliação molecular após o terceiro ciclo de consolidação ou o tempo de acompanhamento foi insuficiente. Dos 150 pacientes incluídos na análise por intenção de tratar, 97% no grupo ATO+ATRA (72 de 74 pacientes) estavam vivos e livres de eventos aos 24 meses, em comparação com 86% no grupo ATRA+quimioterapia (65 de 76 pacientes), resultando em uma diferença de 11% (IC 95% 2 – 22%). Uma vez que o limite inferior do IC de 95% para a diferença nas taxas de SLE não foi inferior a -5%, a não inferioridade do ATO+ATRA foi confirmada ($p < 0,001$). Além da não inferioridade, o teste de log-rank para a diferença nas curvas de SLE indicou a superioridade do ATO+ATRA ($p = 0,02$). Na população por protocolo, as taxas de SLE foram de 97% no grupo ATO+ATRA (64 de 66 pacientes) versus 85% no grupo ATRA+quimioterapia (61 de 72), resultando em uma diferença de 12% entre os grupos (IC 2 - 23; $p < 0,001$ para não inferioridade).

No artigo de Platzbecker, 2017 (18), foram avaliados 263 pacientes (127 no grupo ATO+ATRA e 136 no grupo ATRA+quimioterapia) para o desfecho SLE por análise de intenção de tratar. Em 50 meses, as taxas de SLE foram de 97,3% (IC 95%, 94,3% - 100%) e 80,0% (IC 95%, 72,9% - 88,0%) nos grupos ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia ($p < 0.001$), respectivamente. A análise de não inferioridade foi realizada em 229 pacientes com acompanhamento suficiente (mais de 24 meses). Destes pacientes, 98,15% no grupo ATO+ATRA (106 de 108 pacientes) estavam vivos e livres de eventos aos 24 meses, em comparação com 85,95% no grupo ATRA+quimioterapia (104 de 121 pacientes), com uma diferença nas taxas de SLE em 2 anos de 12,2% (IC 95% 4,3% - 20,1%); como o limite inferior do IC 95% para essa diferença foi superior a 5%, a não inferioridade do ATO+ATRA foi confirmada ($p < 0,001$). A SLE em 72 meses foi de 96,6% (IC 95% 93,4% - 99,9%) no grupo ATO+ATRA e 77,4% (IC 95% 70,2% - 85,4%) no grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,14, IC 95% 0,05 - 0,39; $p = 0,0002$) (19).

Desfechos Secundários

Sobrevida Global (SG)

A probabilidade de SG em 24 meses foi de 99% (IC 95%, 96% - 100%) no grupo ATO+ATRA e 91% (IC 95%, 85% – 97%) no grupo ATRA+quimioterapia ($p = 0,02$) (17). A probabilidade de SG em 50 meses se manteve maior no grupo ATO+ATRA (99,2%; IC 95%, 97,7 – 100) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (92,6%; IC 95%, 87,9% –

97,5%) (18). Com 72 meses de acompanhamento, o grupo ATO+ATRA apresentou 85% menos risco de óbito em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,15, IC 95% 0,03 – 0,67; p = 0,0127) (19).

Sobrevida Livre de Doença (SLD)

A probabilidade de SLD em 24 meses foi de 97% (IC 95%, 94% - 100%) no grupo ATO+ATRA e 90% (IC 95%, 84% – 97%) no grupo ATRA+quimioterapia (p = 0,11) (17). No artigo que avaliou a SLD em 50 meses, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ATO+ATRA (97,3%; IC 95%, 94,3% – 100%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (82,6%; IC 95%, 75,6% – 90,3%) (18). Com 72 meses de acompanhamento, a diferença na SLD aumentou ainda mais entre os grupos, sendo de 96,6% (IC 95%, 93,4% – 99,9%) no grupo ATO+ATRA e 79,8% (IC 95%, 72,7% – 87,6%) no grupo ATRA+quimioterapia (HR: 0,16, IC 95% 0,05 – 0,45; p = 0,0006) (19).

Incidência Cumulativa de Recaída (ICR)

A ICR em 24 meses foi de 1% (IC 95%, 0% - 4%) no grupo ATO+ATRA e 6% (IC 95%, 0% – 11%) no grupo ATRA+quimioterapia (p = 0,24) (17). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na ICR em 50 meses entre os grupos ATO+ATRA (1,9%; IC 95%, 0% – 4,5%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (13,9%; IC 95%, 7,1% – 20,6%) (18). No acompanhamento de 72 meses a ICR se manteve menor no grupo ATO+ATRA (1,7%; IC 95%, 0% – 4,0%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (15,5%; IC 95%, 9% – 22%). O tratamento com ATO+ATRA foi capaz de reduzir em 89% (HR: 0,102, IC 95% 0,024 – 0,434; p = 0,020) o risco de recaída. Nenhuma recaída adicional foi relatada no grupo ATO+ATRA enquanto a taxa de recaída no grupo ATRA+quimioterapia aumentou ao longo do tempo.

Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

As implicações do tratamento na QVRS foram reportadas nos estudos de Efficace, 2014 (27) e Efficace, 2021 (28).

Dos 156 pacientes incluídos na análise primária, 150 foram considerados elegíveis para avaliação de QVRS no final da terapia de indução e 142 no final do terceiro curso de consolidação. Foram recebidos 115 dos 150 formulários após a terapia de indução, e após a fase de consolidação, foram recebidos 119 formulários dos 142 esperados. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características demográficas, clínicas e biológicas entre os respondedores e não respondedores. A fadiga foi a única escala que apresentou diferença global estatisticamente significativa entre os braços de tratamento (P = 0,022). Ao considerar pontos de tempo específicos, a gravidade da fadiga foi significativamente menor no grupo tratado com ATRA + ATO (P = 0,034) após a terapia de indução. As pontuações médias de fadiga após a terapia de indução dos pacientes tratados com ATRA + ATO em comparação com aqueles tratados com ATRA + quimioterapia foram de $29,1 \pm 25,7$ e $38,4 \pm 28,1$, respectivamente (Δ -9,3; IC 95%, -17,8 a -0,7), refletindo uma diferença clinicamente relevante. Após o terceiro curso de consolidação, a gravidade da fadiga não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento (P = 0,660) (27). Após a terapia de indução, também foram identificadas diferenças discretas, porém clinicamente importantes, na intensidade de náusea/vômito (Δ -5,1; IC 95%, -9,7 a -0,5), perda de apetite (Δ -7,1; IC 95%, -14,6 a 0,5) e constipação (Δ -6,1; IC 95%, -16,3 a 4,0), beneficiando os

pacientes tratados com ATO+ATRA em comparação com aqueles tratados com ATRA+quimioterapia. Quanto aos aspectos funcionais, tanto o funcionamento físico (Δ -5,3; IC 95%, -1,9 a 12,4) quanto o funcionamento cognitivo (Δ -5,9; IC 95%, -1,2 a 12,9) também apresentaram diferenças clinicamente relevantes (embora pequenas), favorecendo os pacientes tratados com ATO+ATRA. Após o terceiro curso de consolidação, apenas a intensidade da diarreia mostrou uma diferença pequena clinicamente relevante (Δ -5,5; IC 95%, -0,4 a 10,6), beneficiando os pacientes tratados com ATRA+quimioterapia em relação aos tratados com ATO+ATRA.

Na publicação de Efficace, 2021 (73), também foi aplicado o questionário Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20 (QLQ-CIPN20). O questionário validado consiste em 20 itens que avaliam os efeitos colaterais neuropáticos periféricos da quimioterapia e inclui 3 subescalas que avaliam sintomas e funcionamento sensorial (9 itens), motor (8 itens) e autônomo (3 itens). O estado de saúde foi avaliado através da ferramenta Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). A partir de uma combinação ponderada dessas 8 escalas, também foram calculadas 2 pontuações gerais para saúde física e para saúde mental. Também foram avaliadas as comorbidades e problemas de saúde tardios usando o questionário Self-Administered Comorbidity Questionnaire. Foram considerados elegíveis os pacientes incluídos na análise de 50 meses de acompanhamento, que estavam em primeira remissão molecular completam após o terceiro ciclo de consolidação (N = 232). Os resultados favoreceram os pacientes tratados com ATO+ATRA para as escalas de capacidade funcional (Δ 8,4; IC 95%, 0,5 a 16,3; P = 0,037) e dispneia (Δ 8,5; IC 95%, 0,7 a 16,4; P = NR). As escalas de funcionamento cognitivo (Δ 4,9; IC 95%, -3,6 a 13,4; P = 0,257), fadiga (Δ 5,4; IC 95%, -3,5 a 14,3; P = 0,235), funcionamento físico (Δ 5,9; IC 95%, -0,2 a 12,0), dor (Δ 8,2; IC 95%, 0,7 a 16,4) e qualidade de vida global (Δ 6,1; IC 95%, -1,4 a 13,5) também mostraram diferenças clinicamente relevantes (embora não estatisticamente significativas), favorecendo os pacientes tratados com ATR+-ATO. Foram observadas diferenças clinicamente relevantes a favor dos pacientes tratados com ATRA-ATO para as seguintes escalas individuais do SF-36: função física (Δ 13,2; IC 95%, 5,0 a 21,3), papel físico (Δ 12,9; IC 95%, -0,1 a 25,8) e papel emocional (Δ 11; IC 95%, -1,7 a 23,6) (27,28).

6.2.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Foram considerados nessa seção os desfechos que avaliaram a segurança avaliados como toxicidade hematológica e toxicidade não hematológica.

Toxicidade Hematológica

Na publicação de Lo-coco, 2013 (17) a frequência de neutropenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias e trombocitopenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias foram significativamente maiores tanto durante a terapia de indução quanto após cada curso de consolidação no grupo ATRA+quimioterapia em comparação com o grupo

ATO+ATRA. Foram observados 26 eventos caracterizados por febre de origem desconhecida e episódios infecciosos durante as terapias de indução ou consolidação no grupo ATO+ATRA e no grupo ATRA+quimioterapia foram reportados 59 eventos ($p < 0,001$).

Na publicação de Platzbecker, 2017 (18), a frequência de neutropenia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 com duração superior a 15 dias permaneceu maior no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA, independente da fase do tratamento ($P < 0,001$). Os episódios de febre de origem desconhecida e infecções documentadas foram mais frequentes no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA nas fases de indução e segunda consolidação.

Toxicidade não hematológica

Na publicação de Lo-coco, 2013 (17) a frequência de hepatotoxicidade grau 3 ou 4 foi maior no grupo ATRA+ATRO comparado com o grupo ATRA+quimioterapia (63% versus 6%, respectivamente) ($P < 0,001$). Os efeitos tóxicos foram resolvidos com a interrupção temporária do ATO, ATRA ou ambos, ou com a interrupção temporária da quimioterapia durante a fase de manutenção (para pacientes no grupo ATRA+quimioterapia). O prolongamento do intervalo QTc ocorreu em 12 pacientes (16%) no grupo ATO+ATRA e em nenhum paciente do grupo ATRA+quimioterapia ($p < 0,001$). Em 1 dos 12 pacientes com intervalo QTc prolongado, o ATO foi permanentemente descontinuado, e o paciente saiu do estudo. A frequência de toxicidade oral grau 3 ou 4 foi maior no grupo ATRA+quimioterapia em comparação ao grupo ATO+ATRA (19,4% versus 0%, respectivamente; $p < 0,001$).

Na publicação de Platzbecker, 2017 (18), foi observada maior frequência de elevação nos testes de função hepática grau 3 ou 4 no grupo ATO+ATRA (44%) em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia (3%) ao longo de todos os ciclos de tratamento ($p < 0,001$). A toxicidade foi resolvida em todos os pacientes com descontinuação temporária de ATO e/ou ATRA ou instituição de baixa dose de quimioterapia durante a terapia de manutenção (para pacientes no braço ATRA-quimioterapia). O prolongamento do intervalo QTc foi observado em 15 pacientes (11%) no braço ATO+ATRA e em um paciente no braço ATRA+quimioterapia ($p < 0,001$) ao longo dos ciclos de tratamento. Foi observada maior frequência de neurotoxicidade (principalmente devido a neuropatia periférica reversível) no grupo ATO+ATRA durante a terapia de consolidação. Por fim, a toxicidade gastrointestinal e as alterações na função cardíaca foram significativamente mais frequentes no ATRA+quimioterapia.

6.2.3 Avaliação do risco de viés

A ferramenta *Risk of Bias* versão 2 (Rob.2) (30) da colaboração Cochrane foi utilizada para a avaliação do risco de viés do desfecho primário dos ensaios clínicos randomizados incluído. De acordo com o demandante o ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança do trióxido de arsênio apresentou baixo risco de viés global, uma vez que todos os

domínios foram julgados como baixo risco de viés para todos os desfechos avaliados (primário e secundários) (Figura 2). No dossiê do demandante é apresentada a avaliação completa de risco de viés pelo instrumento RoB 2, com as justificativas e racional correspondente a cada pergunta sinalizadora. O estudo foi bem dimensionado, com tamanho amostral suficiente para detectar diferenças clinicamente importantes entre os grupos no desfecho primário (SLE). A avaliação do risco de viés foi refeita pelo técnico responsável por essa avaliação crítica e os mesmos resultados foram encontrados para o estudo APL0406 (Lo-Coco, 2013 (17); Platzbecker, 2017 (18); Cicconi, 2019 (19)).

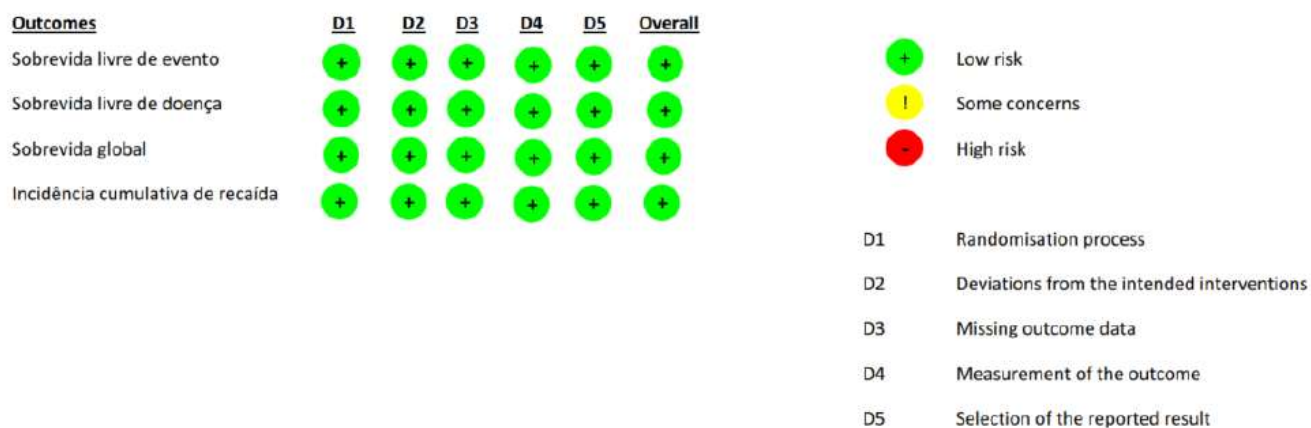


Figura 2: Avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante de acordo com a ferramenta Rob 2.

6.2.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada pelo demandante utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (31) para os desfechos especificados na PICOS e encontrados nos estudos incluídos. A certeza da evidência foi considerada **alta** para os desfechos sobrevida livre de eventos, sobrevida global, sobrevida livre de doença, incidência cumulativa de recaída.

Tabela 2. Avaliação da Certeza da Evidência elaborada pelo demandante (GRADE)

População: Adultos com LPA de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento						
Intervenção: Trisenox® (tríóxido de arsênio) + ATRA						
Comparação: Quimioterapia + ATRA						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Grupo controle	Grupo intervenção			
Eficácia em 72 meses						
Sobrevida livre de evento	266 (1)	77,4% (IC95% 70,2% – 85,4%)	96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%)	HR: 0.14 (IC95% 0,05 – 0,39)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento no tempo livre de evento comparado a ATRA + quimioterapia
Sobrevida livre de doença	266 (1)	79,8% (IC95% 72,7% – 87,6%)	96,6% (IC95% 93,4% – 99,9%)	HR: 0.16 (IC95% 0,05 – 0,45)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento no tempo livre de doença comparado a ATRA + quimioterapia
Sobrevida global	266 (1)	13/137 (9,5%)	2/129 (1,5%)	HR: 0.15 (IC95% 0.03 – 0,67)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande aumento na sobrevida global comparado a ATRA + quimioterapia
Incidência cumulativa de recaída	266 (1)	15,5% (IC95% 9% – 22%)	1,7% (IC95% 0% – 4%)	HR: 0.10 (IC95% 0.02 – 0,43)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	ATRA + ATO resulta em grande redução na incidência de recaída comparado a ATRA + quimioterapia

A avaliação GRADE foi realizada também pelo parecerista responsável pela análise crítica e os resultados foram semelhantes para os domínios apresentados no GRADE, mostrando alta qualidade de evidência para o estudo avaliado a partir do objetivo e metodologia que se propôs.

6.2.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os desfechos avaliados nos estudos incluídos demonstraram uma eficácia estatisticamente significativa e clinicamente relevante da combinação de ATO+ATRA em comparação com a terapia padrão de ATRA+quimioterapia (atualmente fornecida pelo SUS). Esta eficácia foi evidenciada pelo benefício do tratamento em desfechos objetivos, como sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e incidência cumulativa de recidiva. As evidências sugerem que os benefícios são sustentados e aumentados ao longo do tempo, conforme demonstrado em estudos com dados de acompanhamento de 24, 50 e 72 meses (17-19). Importante destacar que o objetivo do estudo principal é de não inferioridade da combinação ATO+ATRA.

Em relação ao perfil de segurança, a frequência de toxicidade não hematológica (hepatotoxicidade grau 3 ou 4 e prolongamento de QTc) foi maior no grupo ATO+ATRA em comparação com o grupo ATRA+quimioterapia. No entanto, em todos os casos, a toxicidade foi resolvida com a interrupção temporária de ATO e/ou ATRA. Por outro lado, o grupo tratado com ATRA+quimioterapia apresentou maior frequência de neutropenia e trombocitopenia de grau 3 ou 4 por

mais de 15 dias em comparação com o grupo ATO+ATRA em todas as fases do tratamento. Em relação à toxicidade de médio e longo prazo, a ausência de casos de neoplasia mieloide secundária à terapia em 72 meses de acompanhamento no grupo ATO+ATRA representa um avanço no tratamento da LPA (17–19). A vantagem crescente ao longo do tempo de ATO+ATRA em comparação com ATRA+quimioterapia, com redução da toxicidade hematológica e eficácia antileucêmica sustentada, reforça ainda mais esse regime livre de quimioterapia como o novo padrão de cuidado. Tomados em conjunto, o tratamento com ATO+ATRA é capaz de contornar as principais limitações da terapia atual (elevadas taxas de recaída da doença, mortalidade, toxicidade hematológica e o surgimento de neoplasias mieloides secundárias à terapia), além de apresentar eficácia potencialmente superior.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-efetividade

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

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

O **Quadro 4** 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 (32).

Quadro 4. 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: ATO+ATRA Comparador: ATRA +quimioterapia	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes que apresentaram diagnóstico de LPA de risco baixo a intermediário, em início de tratamento farmacológico.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	Cinco anos	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.

Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Os valores de utilidade foram baseados nos valores de utilidade para LMA.	Parcialmente Adequado. O ideal seria usar dados de utilidades de estudo de LPA.
Medidas da efetividade	QALY (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos, considerando custos de aquisição e administração de medicamentos, monitoramento e manejo da doença e/ou eventos adversos	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Unidade monetária utilizada: real.	Adequado.
Método de modelagem	Markov com ciclos mensais (60 ciclos mensais com correção de meio-ciclo)	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado

O demandante desenvolveu uma análise de custo-utilidade na perspectiva do SUS, comparando a intervenção em questão, ATRA+ ATO versus o tratamento padrão disponível no SUS que é associação de ATRA+quimioterapia (idarrubicina, mitoxantrona, metotrexato, 6-mercaptopurina), considerando os achados do parecer técnico científico realizado anteriormente e o tratamento estabelecido pelo PCDT de LMA (09). A indicação proposta do demandante para o relatório é para o tratamento de pacientes que apresentaram diagnóstico de LPA de risco baixo a intermediário, em início de tratamento farmacológico.

O modelo de Markov proposto pelo demandante, acompanha a progressão dos pacientes utilizada no estudo clínico conduzido por Lo-Coco e colaboradores, nas fases de indução, consolidação e manutenção (para pacientes tratados com ATRA+quimioterapia) do tratamento (17). O modelo contém 60 ciclos mensais, representando 5 anos de acompanhamento clínico dos pacientes. Aplicou-se um desconto anual de 5% nos custos e desfechos clínicos, conforme preconizado pela diretriz de avaliação econômica (32).

O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel com base nas transições entre estados de saúde, que estão associados a diferentes valores de utilidade. Os estados de saúde propostos foram baseados na estrutura de outros modelos de avaliação econômica que compararam ATO+ATRA com outras alternativas terapêuticas (33,34). A estrutura do modelo utilizado está representada a seguir:



Figura 3. Representação esquemática do modelo proposto pelo demandante.

A população de entrada do modelo (ciclo temporal 0) compreende todos os pacientes adultos recém-diagnosticados com LPA, de risco baixo a intermediário. No primeiro ciclo temporal do modelo (ciclo 1), estes pacientes são designados para o tratamento com ATO+ATRA ou ATRA+quimioterapia. O estado A compreende durante toda a análise, portanto, todos os indivíduos vivos após o diagnóstico de LPA, em tratamento (quando nos ciclos temporais correspondentes ao período de tratamento para cada tecnologia) ou não (ciclos temporais após finalizar esquema terapêutico). Para ATO+ATRA considerou-se o tratamento nas fases de indução (60 dias) e consolidação (105 dias, 7 administrações de ATRA por 15 dias + 15 dias de intervalo, 4 administrações de ATO em 5 dias, por 4 semanas + 4 semanas de intervalo), que se estende em 9 ciclos temporais. Para ATRA+quimioterapia, foram consideradas as fases de indução (60 dias), consolidação (90 dias) e manutenção (720 dias), que perfazem 29 ciclos temporais.

A cada ciclo temporal, os indivíduos no estado A têm probabilidade de permanecer sem evento (falha no tratamento ou recidiva), irem para o estado B (apresentar evento) ou irem para o estado D (falecer). O estado B quantifica os indivíduos que apresentaram eventos, a cada ciclo do modelo, e os mesmo seguem para o estado C no ciclo seguinte. O estado C compreende os indivíduos vivos após ocorrência de um evento. Os pacientes no estado C têm probabilidade de permanecer no estado C ou transicionarem para o estado D (falecer). O estado D compreende os indivíduos que vieram a óbito. Devido à incerteza do momento de ocorrência de um evento ou óbito e a transição para o estado seguinte, foi realizada correção de meio-ciclo nas estimativas de probabilidade para todos os ciclos temporais do modelo, a partir do ciclo temporal 1.

Pressupostos do modelo assumidos pelo demandante:

- As probabilidades de transição do modelo foram baseadas em medidas de sobrevida reportadas por estudos clínicos com indivíduos com LPA (18,35).

- A probabilidade de transição do estado A para o estado B foi estimada com base na probabilidade complementar da sobrevida livre de evento reportada pelo estudo de Platzbecker e colaboradores, para cada tratamento ($S(t50) \text{ ATO+ATRA} = 0,973$; $S(t50) \text{ ATRA+quimioterapia} = 0,800$). As probabilidades de transição entre o estado A e D foram estimadas a partir das sobrevidas globais reportadas no mesmo estudo ($S(t50) \text{ ATO+ATRA} = 0,992$; $S(t50) \text{ ATRA+quimioterapia} = 0,926$). (18) Assumiu-se que essas probabilidades se manteriam fixas em todos os ciclos do modelo.
- As probabilidades de permanência no estado A (vivo livre de evento) foram definidas como complementares às probabilidades de óbito e evento estimadas por Platzbecker e colaboradores para cada tratamento (18).
- A probabilidade de transição de B para C foi assumida como $P = 1,00$, uma vez que o estado B registra os eventos ocorridos em cada ciclo, mas os indivíduos não permanecem no mesmo.
- A probabilidade de transição entre os estados C e D foi estimada a partir da sobrevida livre de doença após recidiva reportada por estudo clínico com pacientes com LPA, publicado por Thomas e colaboradores ($S(t36) = 0,54$) (35). Este estudo não foi identificado na revisão sistemática realizada e foi considerado por busca manual, pois a população de pacientes para a esta estimativa (tratamento de 2ª linha) não é a mesma definida na estratégia de busca (tratamento de 1ª linha).
- A probabilidade de continuidade no estado D foi estabelecida como $P = 1,00$, dado que o estado de óbito é um estado absorvivo.

O demandante trouxe no seu relatório os parâmetros utilizados no modelo. Foi definido como desfecho principal do modelo a sobrevida livre de evento (SLE), sendo definidos como eventos: falha no tratamento ou recidiva (molecular ou hematológica) (17,18). As probabilidades de transição entre os estados de saúde estão descritas a seguir:

Quadro 5. Probabilidades de transição entre estados do modelo econômico definidas pelo demandante

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

Todas as probabilidades tiveram seus valores ajustados para o período de um ciclo mensal, pela transformação da probabilidade em taxa e cálculo da probabilidade correspondente a um mês.

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

Quadro 6: Eventos adversos utilizados no modelo econômico pelo demandante

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

Fonte: Platzbecker et al. (60)

A hospitalização para administração de tratamento foi considerada para intervenção e comparador. A fase de consolidação do tratamento com ATO+ATRA é realizada majoritariamente em regime ambulatorial. Considerou-se que pacientes tratados com ATO+ATRA não requereriam hospitalização para esta fase. A hospitalização para a fase de manutenção do tratamento para o braço ATRA+quimioterapia não foi considerada, assumindo-se que o tratamento aconteceria em âmbito ambulatorial, à exceção de casos graves que requeressem hospitalização para continuidade do tratamento. Os dias de hospitalização para tratamento de ambas as tecnologias estão descritos a seguir.

Quadro 7. Dias de hospitalização para administração de terapia farmacológica, por tecnologia

Fase do tratamento	Dias de Hospitalização	
	ATO + ATRA	ATRA + Quimioterapia
Indução	60	60
Consolidação	-	90

Fonte: Platzbecker et al. (18).

Atribuiu-se aos estados de saúde previstos no modelo valores de utilidade estimados em estudo com pacientes de LMA em tratamento de primeira linha (36). Como LPA é um subtipo de LMA, os valores de utilidades foram considerados correspondentes aos esperados para LPA. Os valores de utilidade estão apresentados a seguir.

Quadro 8. Valores de utilidade do modelo econômico

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

Fonte: Kurosawa et al. (84)

Para os desfechos econômicos, os custos foram estimados por técnica de macrocusteio, utilizando-se dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e Banco de Preços em Saúde (BPS), disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) (37,38), e na lista de Preços Máximos de Venda ao Governo (PMVG) publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (39).

Foram considerados os custos médicos diretos de aquisição e administração de medicamentos e o custo do manejo de eventos adversos.

Para os custos de aquisição, foram adotadas as posologias indicadas nas respectivas bulas dos medicamentos, considerando-se um peso médio de um adulto como 70 kg, e uma superfície corporal média de 1,9 m². A dose diária de ATO foi estabelecida como 0,15 mg/kg/dia, sendo o tratamento administrado por 60 dias na fase indução e por 80 dias na fase de consolidação (17,18). A dose diária de ATRA foi estabelecida como 45 mg/m²/dia, sendo o tratamento administrado por 60 dias na fase de indução e em 105 dias na fase de consolidação (17). O custo final do tratamento com ATO+ATRA foi calculado pelo produto entre a posologia diária definida e o preço por mg do medicamento. O custo do tratamento com ATRA+quimioterapia teve como fonte o valor disponibilizado para o procedimento de tratamento no SIGTAP (37).

O procedimento de tratamento de leucemias agudas no SUS é liberado a partir de uma autorização de procedimento de alto custo (APAC) inicial. O procedimento de tratamento (código SIGTAP 03.04.06.007-0) admite APAC de continuidade por mais duas competências. A partir de análise de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SAI – DATASUS), observou-se que o maior número cumulativo de solicitações de tratamento por pacientes com CID de LPA (CID C92.4), no período de janeiro de 2022 a dezembro de 2023, foi igual a nove. O demandante convencionou que o tratamento com ATRA+quimioterapia requer três procedimentos iniciais, e seis de continuidade às três APACs iniciais, totalizando 9 procedimentos. Também considerando os dados obtidos do DATASUS, estabeleceu-se que as APACs de continuidade não apresentaram custo adicional à APAC inicial. Os custos estimados do tratamento com ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia, por fase do tratamento, encontram-se descritos a seguir.

Quadro 09. Resultados de análise sobre o procedimento de tratamento de leucemia no SIA/DATASUS

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

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

Quadro 10. Custos de aquisição da tecnologia

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

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

Quadro 11. Custos de hospitalização para administração dos medicamentos

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

Fonte: SIGTAP (Código de procedimento 03.04.08.003-9)

O levantamento de procedimentos para manejo de eventos adversos teve como referência protocolos assistenciais publicados em literatura científica, plataformas online de referência médica ou por estabelecimentos de saúde, conforme disponibilidade (40-47). As fontes de custos foram: SIGTAP para procedimentos, BPS e lista PMVG da CMED para medicamentos.

Não foram considerados os custos de testes laboratoriais utilizados para verificar a ocorrência de recidiva molecular ou hematológica. O trabalho de Lococo et. al e estudos subsequentes (17,18) utilizaram a técnica de RT-PCR para identificação do gene de fusão PML-RARA para tal fim. Somente foram encontrados procedimentos de RT-PCR para utilização em patologias específicas (vírus da raiva, hantavírus e SARS-CoV-2). Ademais, todos os códigos apresentam custo igual a R\$ 0,00 no SIGTAP (37). Embora esta não inclusão seja uma limitação que subestime o custo médico direto decorrente do tratamento com ambas as tecnologias, a ocorrência de recidiva seria verificada em todos os pacientes independentemente da tecnologia utilizada, e não impactariam de forma significativa, portanto, na diferença de custos realizada nessa avaliação econômica.

Realizou-se análise complementar, na qual foi considerado o custo do manejo de eventos adversos na fase de manutenção do tratamento com ATRA+quimioterapia. Como a incidência de eventos adversos na fase de manutenção não é descrita no estudo de Platzbecker et al. (18), para fins desta análise complementar foram aplicadas à esta fase do tratamento as frequências médias de eventos adversos calculadas para as fases de indução e consolidação de ATRA+quimioterapia.

Quadro 12. Procedimentos considerados e custo total do manejo de eventos adversos

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

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

O demandante realizou análises de sensibilidade determinística (DSA, do inglês deterministic sensitivity analysis) e probabilística (PSA, do inglês probabilistic sensitivity analysis). Para a DSA, os parâmetros foram variados em 10%. O impacto desta variação na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) final foi representada em ordem decrescente, em gráfico de tornado.

Para a PSA, foram realizadas 1000 simulações em que os parâmetros variaram conforme sua distribuição (beta ou gama). Os resultados são apresentados em uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC, do inglês cost-effectiveness acceptability curve) e gráficos de dispersão. A CEAC considerou o valor de limiar de custo-efetividade recomendado pelo Ministério da Saúde de 1 a 3 PIB per capita (48). Os gráficos de dispersão apresentam os resultados das iterações no plano de custo-efetividade e um comparativo dos resultados de custo-efetividade entre a nova tecnologia e tecnologia comparadora (ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia).

Resultados

O custo total do tratamento com ATO+ATRA foi igual a R\$ 176.531,01, e o custo total do tratamento com ATRA+quimioterapia igual a R\$ 148.274,86. O custo estimado do tratamento com ATO+ATRA apresentou, portanto, um custo incremental de R\$ 28.256,15. O desfecho clínico final obtido foi de 3,93 AVAQ para o grupo tratado com ATO+ATRA, e 3,62 AVAQ para o grupo tratado com ATRA+quimioterapia. O tratamento com ATO+ATRA apresentou um desfecho incremental em relação a ATRA+quimioterapia de aproximadamente 0,31 AVAQ. A RCEI calculada foi igual a R\$ 91.429,05/AVAQ. Tal resultado corresponde ao custo incremental para aumentar os anos de vida ajustados pela qualidade desta população em uma unidade (1 AVAQ). A RCEI resultante indica que ATO+ATRA está aproximadamente R\$ 35.300,00 abaixo do limiar de custo-efetividade definido pela Conitec para doenças raras. A Figura abaixo (figura 25 do dossiê do demandante) apresenta um gráfico da probabilidade de custo-efetividade de ATO+ATRA, considerando os limiares de custo-efetividade citados. A probabilidade de custo-efetividade da nova tecnologia, considerando os custos e desfechos estimados pelo modelo de Markov é de aproximadamente 75,0% para o limiar de 3 PIB per capita/AVAQ.

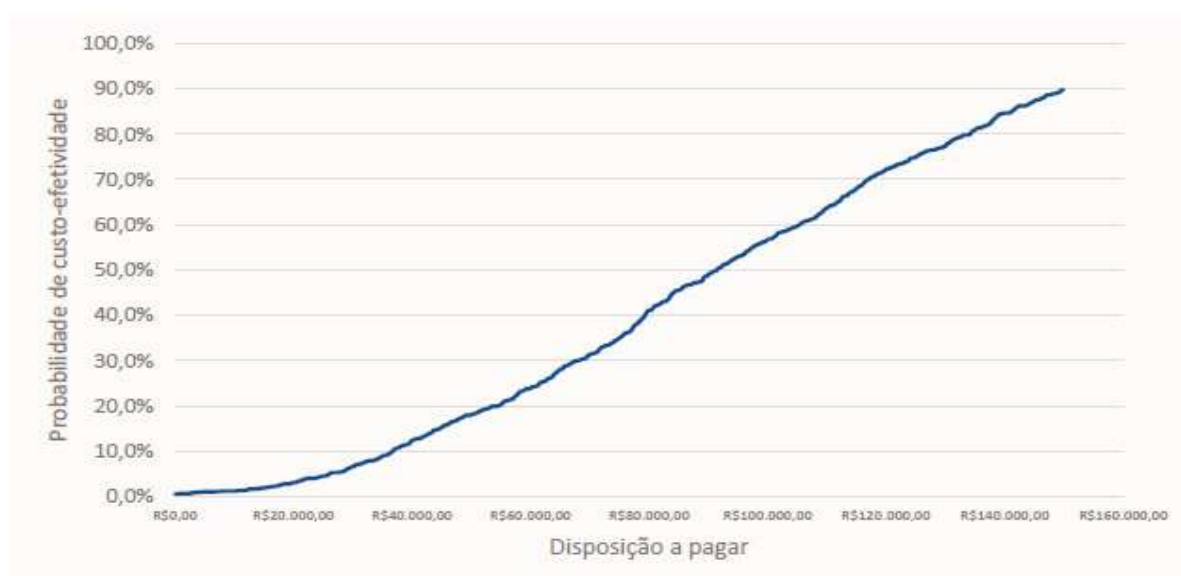


Figura 4: Curva de aceitabilidade de custo efetividade e probabilidade de incorporação de ATO+ATRA

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

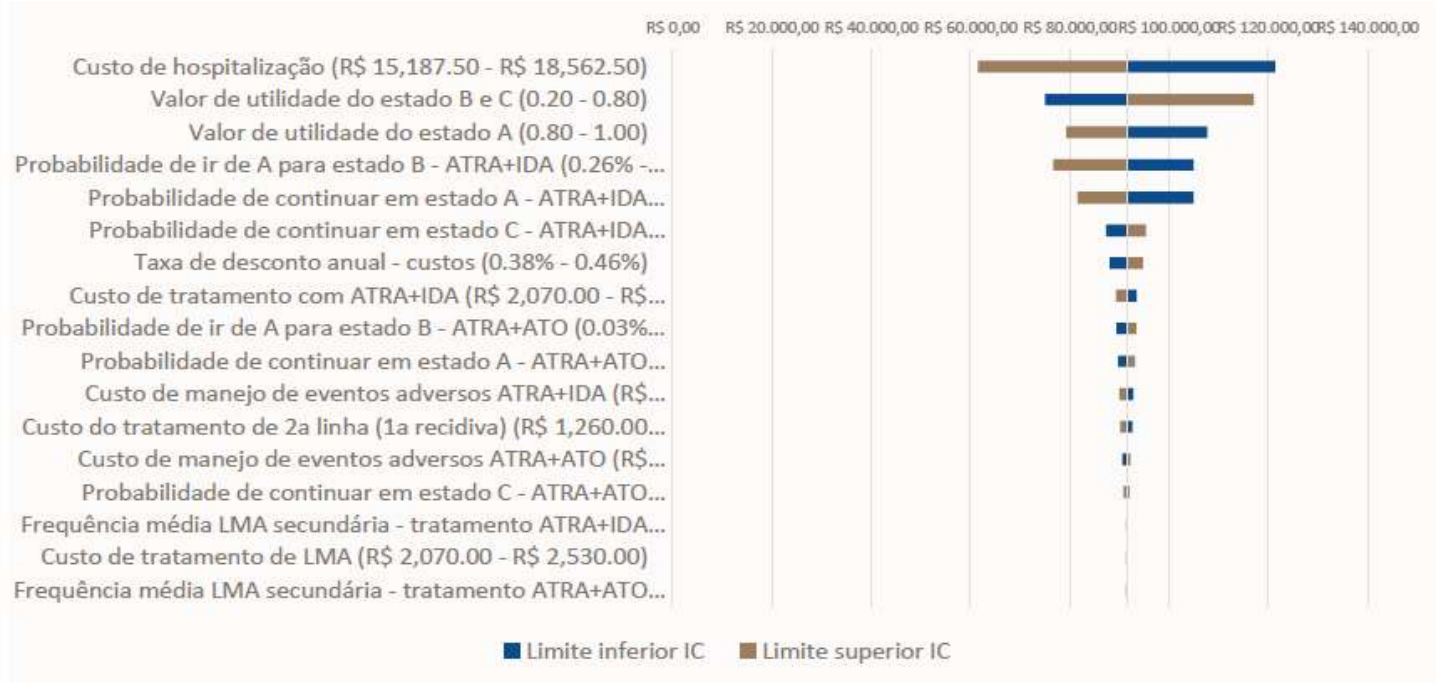


Figura 5: Gráfico de Tornado

O parâmetro de maior influência na RCEI resultante foi o custo de hospitalização. A variação positiva de 10% do custo de um mês de hospitalização para tratamento corresponderia à redução da RCEI para aproximadamente R\$ 61.489,00/AVAQ, enquanto a variação negativa do mesmo corresponderia a uma RCEI de R\$ 121.369,00/AVAQ. Outros fatores cuja variação pode alterar significativamente a RCEI resultante foram: o valor de utilidade para o estado A (doente sem recidiva), e a probabilidade de continuar no estado A (vivo sem evento) de ATRA+quimioterapia. Para os resultados de cada simulação da análise de PSA, foi possível observar a maior concentração de resultados simulados no quadrante superior direito do plano de custo-efetividade, o que indica maior custo e maior efetividade da nova tecnologia.

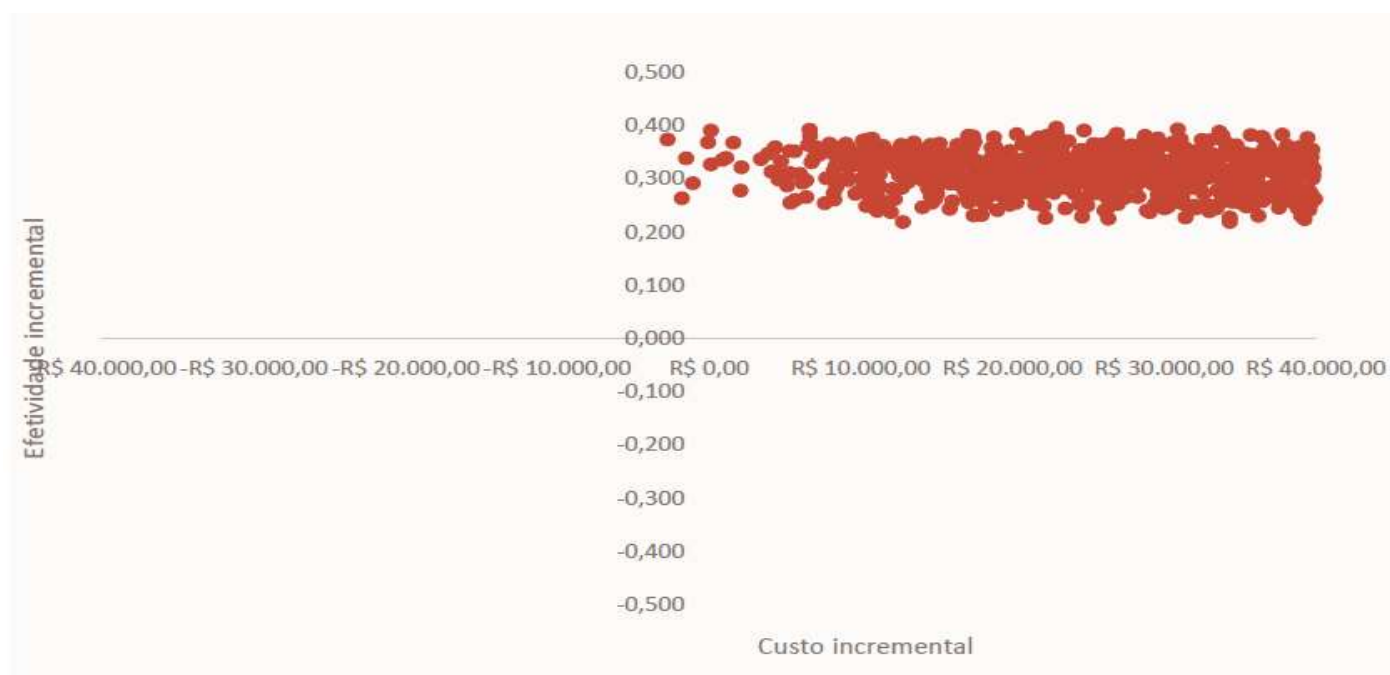


Figura 6: Gráfico da Análise de sensibilidade probabilística

O demandante considerou algumas limitações para o modelo econômico desenvolvido:

A principal limitação deste modelo econômico está na característica estática do modelo de Markov, sendo necessária adotar a premissa de que as taxas de ocorrência de eventos (recidiva ou falha no tratamento) e óbitos permanecem estáveis no decorrer do tempo. Entretanto, o longo tempo de acompanhamento de pacientes tratados com ATO+ATRA e ATRA+quimioterapia no estudo iniciado por Lo-Coco e colaboradores, o número de pacientes ($n = 263$) e a estimativa de risco até evento pelo método Kaplan-Meier contribuem para a robustez do dado de probabilidade utilizado neste modelo (17,18).

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

7.1.1 Análise crítica da AVE

A análise foi bem descrita e elaborada. Além das limitações descritas pelo demandante foram destacados mais alguns pontos de atenção descritos a seguir:

- O dossiê não cita nenhuma proposta de preço para o trióxido de arsênio e apenas nas planilhas excel anexas ao dossiê é possível identificar a apresentação e valor considerado nas análises. O demandante utilizou valor CMED de PMVG 0% ao invés de 18% como é o recomendado. O valor descrito foi R\$ 9.855,81 para a apresentação TRISENOX 2mg/mL CX com 10 Frascos-ampola de 6ml.
- Os dados de utilidade foram referentes a um estudo que avaliou pacientes com LMA e não diretamente de LPA. Embora seja um tipo de LMA, o ideal seriam utilidades da doença que está sendo investigada.

7.2. Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação de ATO+ATRA como tratamento de primeira linha para pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário, em comparação ao tratamento atualmente disponível, ATRA+quimioterapia. no Quadro 13 a seguir.

Quadro 13. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários da análise crítica.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	ATO + ATRA	Adequado.
Comparador	ATRA+quimioterapia	Adequado.
População-alvo e subgrupo	Pacientes adultos cadastrados com CID de LPA (C92.4) entre os anos 2022 e 2023.	Adequado.
Cenários	O modelo foi baseado na comparação do cenário atual (de referência), somente com tratamento padrão, vs um cenário alternativo, com ATO+ATRA e ATRA + quimioterapia.	Adequado.
População elegível	O demandante estimou a população elegível a partir de abordagem aferida. Foram estimados em torno de 387 a 395 pacientes elegíveis por ano.	Adequado.
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo foram extraídos do modelo de custo-utilidade.	Parcialmente adequado. Os comentários sobre os custos apresentados na análise crítica do modelo econômico, também são aqui aplicáveis.
Perspectiva	SUS	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.
Resultados	Impacto orçamentário = cenário proposto - referência	Adequado.
Análise de sensibilidade	Foi realizada	Adequado.

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário ao longo de cinco anos na perspectiva do SUS avaliando a incorporação do ATO + ATRA para pacientes recém-diagnosticados com LPA de risco baixo a intermediário.

A população elegível foi calculada por demanda aferida. Foram consultados os dados disponíveis no DATASUS sobre pacientes cadastrados com CID de LPA (C92.4) entre os anos 2022 e 2023. A média aritmética de novos pacientes registrados (n = 513) representa o valor de entrada na população elegível. A este número realizou-se ajuste proporcional

para a estimativa da população brasileira publicada pelo IBGE (49), e aplicou-se a proporção esperada de pacientes em risco baixo a intermediário de LPA (10). A população elegível está detalhada a seguir.

Quadro 14. População elegível por demanda aferida

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

À população elegível estimada foram aplicadas as proporções da população que permanecem em tratamento, recidivam ou vão a óbito, derivados do modelo de Markov referentes aos ciclos temporais 12 (t12), 24 (t24) e 29 (t29) para ATRA+quimioterapia. As proporções em cada ciclo temporal estão descritas a seguir. Essas proporções são derivadas respectivamente, da sobrevida livre de evento, complementar da sobrevida livre de evento subtraída a sobrevida global, e da sobrevida global (18).

Quadro 15. Proporções para estimativa da população de pacientes que permanece em 1a linha de tratamento para LPA

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

Quadro 16. População elegível que permanece em tratamento com ATRA+quimioterapia, considerada para a AIO

População tratada	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Novos casos	364	366	368	370	372
Em tratamento		329	619	623	627
Total	364	695	988	993	999

Foi apresentado o cenário atual está apresentado em que 100% dos indivíduos são tratados com o esquema terapêutico disposto no PCDT de LMA (09). Foi proposto um cenário alternativo. O cenário alternativo apresenta difusão conservadora, de incremento na taxa de difusão de 5% ao ano (5% a 25%).

Para a análise foram considerados os custos de aquisição de medicamentos, internação hospitalar para tratamento e custo de manejo de eventos adversos. Não foram considerados os custos de hospitalização e de aquisição do tratamento de recidiva. Os custos de tratamento anuais para ambas as tecnologias foram obtidos a partir dos cálculos do modelo de Markov apresentado anteriormente.

Quadro 17. Custos anuais de tratamentos

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

Resultados:

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

Quadro 18. Impacto orçamentário

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

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

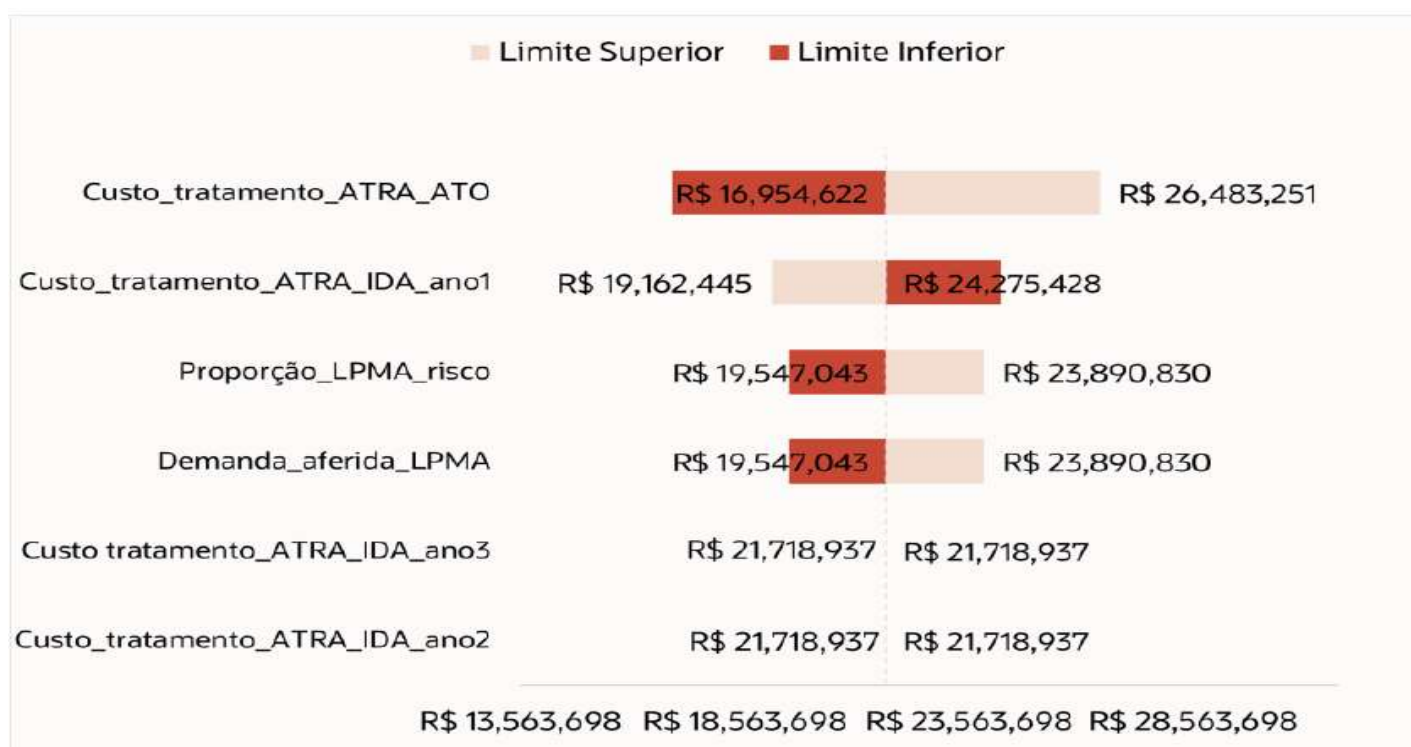


Figura 7: Resultado da análise de sensibilidade determinística - DAS

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

7.2.1 Análise crítica do impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante foi bem realizada e seguiu as diretrizes do Ministério da Saúde. Apenas destaca-se que os pontos levantados para o custo na análise de custo-utilidade do demandante se aplicam aqui. A análise de impacto orçamentário foi realizada para cinco anos, mas não foi descrito a partir de que ano a análise está sendo considerada. Foi possível identificar apenas nas planilhas anexas através da população do IBGE consultada sendo estimadas de 2025 a 2029.

Foi elaborado um outro cenário de impacto orçamentário com uma taxa de difusão mais agressiva por se acreditar que uma variação de 5% possa subestimar a população que fará uso da tecnologia em avaliação.

Quadro 19. Cenário alternativo proposto pelo parecerista com taxa difusão de 10% ao ano

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ATRA+ Químio	R\$30.204.520	R\$27.651.076	R\$24.349.842	R\$20.998.194	R\$17.603.057
ATRA+ATO	R\$6.254.398	R\$12.586.062	R\$18.990.063	R\$25.461.294	R\$31.994.472
	R\$36.458.918	R\$40.237.138	R\$43.339.905	R\$46.459.488	R\$49.597.529

Quadro 20. Impacto Orçamentário com cenário de taxa de difusão de 10% ao ano

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário de Referência	R\$33.560.578	R\$34.475.405	R\$34.682.561	R\$34.876.202	R\$35.060.359	R\$172.655.104
Cenário alternativo	R\$36.458.918	R\$40.237.138	R\$43.339.905	R\$46.459.488	R\$49.597.529	R\$216.092.978
Impacto Orçamentário	R\$2.898.340	R\$5.761.733	R\$8.657.344	R\$11.583.286	R\$14.537.170	R\$43.437.873

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas em Junho de 2025 por avaliações do trióxido de arsênio seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, *Canadian Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH) do Canadá, *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália. No Quadro , é resumida a recomendação de cada agência e sua respectiva conclusão.

Quadro 21. Recomendação de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) (51) Click or tap here to enter text.	Em 2018, a agência passou a recomendar Trisenox® (trióxido de arsênio) como uma opção para tratamento de LPA não tratada de risco baixo a intermediário, quando administrado com ATRA. Apesar da estimativa de custo-efetividade ser incerta, as estimativas mais prováveis estão dentro da faixa a qual o NICE considera um uso aceitável de recursos do serviço nacional de saúde do Reino Unido (NHS, National Health Service). O NICE concluiu que os pacientes com LPA receberiam uma potencial alternativa à quimioterapia que poderia reduzir a chance de recidiva
<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) (52)	Em Junho de 2019, manifestou parecer favorável à incorporação do Trisenox® para uso no sistema de saúde de Escócia, considerando que o trióxido de arsênio foi não inferior à quimioterapia baseada em antraciclina (ambas em combinação com a tretinoína), avaliado pela sobrevida livre de eventos. Além disso, também foi demonstrada diferença significativa na sobrevida global, favorecendo o trióxido de arsênio. O consórcio considerou os resultados do desfecho primário com alta relevância clínica.
<i>Canada's Drug Agency</i> (CDA-AMC) (53)	Passou a ser recomendado em Fevereiro de 2014 pelo CADTH em combinação com ATRA para pacientes com LPA não tratada de risco baixo a intermediário. A agência baseou sua recomendação considerando que a toxicidade a curto e longo prazo (síndrome de diferenciação, malignidades secundárias,

	cardiomiopatia, mielodisplasia) e a necessidade de um tratamento com um melhor perfil de toxicidade. A agência considerou que a evidência disponível apresentou benefícios clínicos a longo prazo e altas taxas de cura com ATO+ATRA, e as estimativas de custo-eficácia foram consideradas dentro de uma faixa aceitável.
The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)(54)	A agência Australiana emitiu parecer favorável a inclusão do trióxido de arsênio para o tratamento de primeira linha de pacientes com LPA de risco baixo e intermediário. A recomendação foi feita com base na relação custo-eficácia de ATO+ATRA em comparação com ATRA+quimioterapia. O PBS concordou que ATRA+quimioterapia era o comparador apropriado. A escassez de estudos clínicos foi justificada pelo contexto de doença rara, e as evidências apresentadas foram consideradas suficientes.

Fonte: Elaboração própria.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na evidência clínica, o tratamento com ATO+ATRA como terapia de primeira linha para pacientes com LPA de risco baixo a intermediário proporciona melhorias significativas em sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e menores taxas de incidência cumulativa em comparação ao tratamento padrão com ATRA+quimioterapia. As magnitudes dos efeitos absolutos e relativos em relação a esses desfechos são estatística e clinicamente relevantes, conforme demonstrado em um ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, com um satisfatório rigor metodológico. A efetividade desse tratamento persiste ao longo do tempo, conforme evidenciado por uma análise de longo prazo de 72 meses de acompanhamento.

A razão de custo efetividade incremental foi estimada em R\$ 91.429,05/AVAQ. A análise de sensibilidade determinística indica possível variação na RCEI estimada caso as estimativas de custo de hospitalização, probabilidade de ocorrência de evento (recidiva) e valor de utilidade apresentem variação. A análise de sensibilidade determinística indica que ATO+ATRA apresenta maior custo na maioria das simulações e também incremento no desfecho em cerca de 30% das simulações. A probabilidade de custo-efetividade da nova tecnologia, considerando os custos e desfechos estimados pelo modelo de Markov é de aproximadamente 75,0% para o limiar de 3 PIB per capita/AVAQ.

Em relação ao impacto orçamentário, os custos acumulados em cinco anos foram estimados em R\$ 21.718.937. O impacto orçamentário incremental no cenário de market share progressivo de 5% ao ano foi de R\$ 1.449.170 no primeiro ano, R\$ 7.268.585 no quinto ano. A análise de sensibilidade determinística indica que os principais parâmetros influentes no impacto orçamentário incremental foram os custos de tratamento com ambas as tecnologias.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento, em primeira linha, da leucemia promielocítica aguda de risco baixo a intermediário. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C92.4, fases de estudo 2,3,4 (55)

(2) ClinicalTrials: Acute Promyelocytic Leukemia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (56)

(3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Acute promyelocytic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status) (57)

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 da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (58,59,60)

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foi detectado nenhuma tecnologia para compor o esquema terapêutico para o tratamento, em primeira linha, da leucemia promielocítica aguda de risco baixo a intermediário.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 20/2025 esteve aberta de 10 a 19 de março de 2025 e recebeu 25 inscrições. As representantes titular e suplente foram definidas por sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e envio posterior da gravação a todos os inscritos.

A participante relatou ter sido diagnosticada com leucemia em 2016, aos 21 anos. Na ocasião, não apresentava sintomas e descobriu a doença após realizar exames pré-operatórios para uma cirurgia eletiva, que revelaram alterações no hemograma, incluindo níveis muito baixos de plaquetas. Ao procurar atendimento especializado, realizou mielograma e biópsia, que confirmaram o diagnóstico de leucemia. Após segunda biópsia, confirmou o subtipo da doença (Leucemia Promielocítica Aguda de baixo risco). Antes dessa última confirmação, foi internada e iniciou o tratamento com ácido retinoico all-trans (ATRA).

Sua família foi informada sobre a possibilidade de tratamento com trióxido de arsênio (ATO) combinado ao ATRA e aconselhada a solicitar o acesso ao medicamento por via judicial. No dia seguinte à solicitação, o acesso foi aprovado. A participante acredita que o seu diagnóstico de síndrome de von Willebrand, distúrbio sanguíneo, facilitou a aprovação, tendo em vista que a condição poderia aumentar o risco de hemorragias e dificultar a continuidade da quimioterapia convencional.

Realizou o tratamento de indução com ATRA+ATO em ambiente hospitalar por 60 dias até alcançar a remissão. Segundo o seu relato, não houve intercorrência ou episódios hemorrágicos, e seus exames se mantiveram estáveis. Ela informou ter tido eventos adversos relacionados ao ATRA, como ressecamento das mucosas e dores de cabeça intensas.

Após a remissão, iniciou a fase de consolidação com os mesmos medicamentos em quatro ciclos de quatro semanas (de segunda a sexta-feira), intercalados por períodos de descanso. Também não apresentou eventos adversos nessa etapa. Mas interrompeu o uso por dois dias devido à elevação dos níveis de TGO e TGP (enzimas que indicam o estado de funcionamento do fígado), que logo normalizaram. Durante a fase de consolidação, conseguiu manter suas atividades cotidianas com certa frequência, como ir à faculdade, trabalhar e realizar atividades físicas.

O tratamento durou nove meses. Desde então, mantém uma vida que considera normal e não apresentou o retorno da doença (recidiva). Mencionou conhecer pessoas que trocaram a quimioterapia convencional para o esquema terapêutico ATRA+ATO e obtiveram bons resultados. Uma delas realizou a mudança entre as fases de indução e consolidação. O paciente citado teve vários eventos adversos com a quimioterapia convencional, como hemorragias, internações na UTI e necessidade de diálise. Com o novo esquema, não teve mais eventos adversos e respondeu bem ao tratamento, além de realizá-lo com mais qualidade de vida. Outra pessoa, que realizava o tratamento pelo SUS, teve recidiva e só conseguiu mudar para o protocolo ATRA+ATO com apoio financeiro advindo de doações. Essa alteração possibilitou a remissão da doença e viabilizou a realização do transplante autólogo de medula óssea. A participante também referiu outros dois casos de sucesso com o mesmo protocolo de tratamento, sem eventos adversos ou sequelas.

12. DISCUSSÃO INICIAL

A discussão realizada pelo Comitê de Medicamentos considerou as evidências científicas de eficácia e segurança adequadas. Os principais pontos discutidos referem-se a questionamentos sobre uma definição mais precisa da população-alvo de risco baixo e intermediário no cálculo do impacto orçamentário bem como uma taxa de difusão mais coerente com a proposta da utilização do trióxido de arsênio associado ao ATRA em primeira linha o que implicaria em substituição do que hoje é disponibilizado (quimioterapia +ATRA). A necessidade de uma proposta de custo da tecnologia pelo fabricante também foi um fator relevante na discussão.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 03 dias do mês de julho de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 142ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por maioria simples encaminhar a matéria para consulta pública com recomendação preliminar

desfavorável à incorporação do Trióxido de Arsênio para tratamento de adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha. Para essa recomendação preliminar foram levados em consideração os seguintes fatores que foram amplamente discutidos. Melhora no custo da tecnologia através de proposta comercial de preço do demandante, melhor definição nas análises de impacto orçamentário da população de risco baixo à intermediário, necessidade de diálogo com ANS para verificar o comportamento de difusão da tecnologia pós incorporação deixando o cálculo do impacto orçamentário mais preciso já que a tecnologia é para primeira linha de tratamento.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 67/2025 ficou disponível entre 31/07/2025 e 19/08/2025. Foram recebidas 156 contribuições e todas discordaram da recomendação inicial da Conitec, que foi desfavorável à incorporação. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos de espaço de contribuições quanto: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 67/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

Na Consulta Pública nº 67/2025, aberta pela Conitec entre 31/7/2025 e 19/8/2025, foram recebidas 156 contribuições, sendo 70 de profissionais de saúde (44,8%) e 51 interessados no tema (32,7%). Entre os participantes, a maioria declarou-se mulher cisgênero (n = 94; 60 %), de cor ou etnia branca (n = 126; 81%), com idade entre 25 e 39 anos (n=69; 47,6%) e oriunda da região Sudeste (n = 93; 59,6%) (Quadro 22).

Quadro 22 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 67/2025 - Trióxido de arsênio em Primeira linha para leucemia promielocítica aguda de risco baixo a intermediário.

Características	N (156)	%
Contribuição por segmento		
Profissional de saúde	70	44,8
Paciente	10	6,4
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	17	11
Interessados no tema	51	32,7
Organização da Sociedade Civil	4	2,5
Empresa	2	1,3
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2	1,3
Gênero		
Mulher cisgênero	94	60
Homem cisgênero	60	38
Mulher transgênero	1	1
Outros	1	1
Faixa etária		
18 a 24	8	5,5
25 a 39 anos	69	47,6
40 a 59 anos	53	36,5
60 anos ou mais	15	10,4
Cor ou etnia		
Amarelo	2	1
Branco	126	81
Pardo	23	15
Preto	5	3
Regiões brasileiras		
Norte	4	2,6
Nordeste	14	9
Sul	33	21,1
Sudeste	93	59,6
Centro-Oeste	12	7,7

Fonte: Consulta Pública nº 67/2025, Conitec.

A maioria dos participantes manifestou-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada (n=155; 99,3%), enquanto um respondente declarou não possuir opinião formada. Entre os principais argumentos destacados pelos participantes para a incorporação do trióxido de arsênio no SUS estão a remissão da leucemia, o aumento da sobrevida, a diminuição do tempo de hospitalização e o tratamento associado ao custo-efetividade para o SUS, a melhora da qualidade de vida, a redução da mortalidade, e a segurança do medicamento vinculada à baixa toxicidade e à redução de eventos adversos. (Quadro 23).

Quadro 23 - Opiniões favoráveis à incorporação do trióxido de arsênio nas contribuições recebidas na CP nº 67/2025.

Categorias			Trechos ilustrativos
Remissão da doença	Aumento da sobrevida		“Dados científicos são robustos em relação a eficácia, taxa de remissão e sobrevida global praticamente de 100% ” (Profissional de saúde).
Redução do tempo de hospitalização e tratamento	Custo-efetividade para o SUS		“Com o acesso facilitado de trióxido de arsênio, o paciente não terá retratamento, não precisará de mais internações, não terá que fazer tratamento de adjuvância eternamente e terá vida plena e normal” (Profissional de saúde). “Observa-se uma tendência de redução nas taxas de internação e nas complicações associadas ao tratamento convencional, o que pode contribuir para uma gestão mais sustentável dos recursos públicos” (Profissional de saúde).
Melhora da qualidade de vida			“Oferece melhor qualidade de vida ao paciente durante o tratamento, sem os efeitos adversos causados pelas quimioterapias, menor tempo de internação e com maiores chances de cura” (Interessado no tema). “Ter um tratamento disponível no SUS não só eficaz, com alta taxa de cura, mas também com poucos eventos adversos beneficia tanto a qualidade de vida do paciente como reduz a sobrecarga no sistema” (Interessado no tema).
Redução da mortalidade			“O perfil de segurança do regime trióxido de arsênio + tretinoída é favorável, com toxicidade hematológica reduzida, ausência de óbitos precoce ” (Profissional de saúde).
Segurança do medicamento	Baixa toxicidade	Redução de eventos adversos	“Medicamento fundamental para o serviço público, diminuindo os riscos de complicações do tratamento dessa leucemia” (Profissional de saúde). “[...] menos complicações infecciosas em comparação à quimioterapia convencional” (Interessado no tema). “O medicamento trióxido de arsênio é hoje o tratamento mais eficaz e com menor impacto tóxico para os pacientes de leucemia promielocítica aguda” (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 67/2025, Conitec.

A experiência prévia com o medicamento avaliado foi mencionada por 86 (55,1%) participantes, sendo estes majoritariamente profissionais de saúde. Foram citados efeitos positivos e facilidades da tecnologia em avaliação, tais como: a segurança do medicamento, a menor toxicidade, a redução de eventos, o menor tempo de tratamento, a

redução do tempo de internação, o aumento da sobrevida, a otimização dos recursos do SUS, a melhora da qualidade de vida e o alcance da remissão da condição de saúde (Quadro 2).

Quadro 24 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 67/2025 sobre efeitos positivos/facilidades relativos à tecnologia avaliada.

Categoria			Trechos ilustrativos
Segurança	Menor toxicidade	Redução de eventos adversos	“Extremamente mais seguro e com menos toxicidade a longo prazo do que quimioterápicos convencionais” (Profissional de saúde). “O trióxido de arsênio demonstrou eficácia no tratamento de pacientes recém-diagnosticados e em recidiva com leucemia promielocítica aguda (LPA). Menor incidência de eventos adversos sendo manejáveis de forma segura e menor tempo de infusão” (Profissional de saúde).
Menor tempo de tratamento			“O trióxido de arsênio propicia um tratamento encurtado da doença (duração aproximada de 4 meses), diferente dos protocolos com quimioterapia, que necessitam de manutenção por 2 anos (duração total de aproximadamente 26 meses)” (Profissional de saúde).
Redução da necessidade de internação			“Redução da necessidade de internação para realização das consolidações” (Profissional de saúde). “O paciente fica livre de quimioterapia e não tem recaída, tendo melhor qualidade de vida e sem internações” (Interessado no tema).
Aumento da sobrevida			“Eficácia em longo prazo como taxa de sobrevida global de 99,2%” (Profissional de saúde).
Otimização de recursos do SUS			“Apesar do custo direto do trióxido de arsênio ser superior aos quimioterápicos tradicionais, a diminuição de complicações graves, de internações longas e de procedimentos de suporte intensivo resulta em menor custo global por paciente tratado. Assim, o esquema representa um avanço terapêutico seguro, eficaz e economicamente vantajoso, especialmente na realidade do SUS” (Profissional de saúde).
Melhora da qualidade de vida			“Contribui para o bem-estar do paciente por ser livre de quimioterapia” (Profissional de saúde).
Alcance da remissão			“O trióxido de arsênio promove remissão completa da doença com perfil de toxicidade significativamente inferior ao dos esquemas quimioterápicos tradicionais” (Profissional de saúde). “Baixíssimo percentual de recidiva” (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 67/2025, Conitec.

Por outro lado, o custo elevado e a dificuldade de acesso ao trióxido de arsênio no SUS foram citados como dificuldades. Além disso, os respondentes apontaram, como efeitos negativos relacionados ao uso da tecnologia em avaliação, a necessidade de monitoramento do paciente, a dificuldade de administração e a ocorrência de eventos adversos - destacados, por alguns participantes, como manejáveis (Quadro 25).

Quadro 25 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 67/2024 sobre efeitos negativos/dificuldades relacionados ao trióxido de arsênio:

Categorias	Trechos ilustrativos
Necessidade de monitoramento	“O medicamento requer monitorização laboratorial e de eletrocardiograma (também necessárias com a quimioterapia).” (Profissional de saúde).

		“Assim como qualquer outro tratamento oncológico, o tratamento requer um acompanhamento médico rigoroso, tendo em vista que o paciente pode ter intercorrências potenciais durante a indução do tratamento” (Profissional de saúde).
Administração da tecnologia		“Nível de cuidado e conhecimento para administrar com segurança” (Profissional de saúde). “A maior dificuldade é ser injetável por 4 semanas - nos serviços em que há quimioterapia ambulatorial não é um problema, o paciente recebe medicação diariamente e vai para casa. Nos serviços em que não há essa possibilidade, é necessária internação prolongada” (Profissional de saúde).
Eventos adversos		“Hepatotoxicidade” (Profissional de saúde). “Poucas reações. Náuseas, cefaleia e vômitos apenas nos primeiros dias. E sempre consegui controlar com medicamentos para tais efeitos” (Paciente). “Efeitos adversos manejáveis” (Profissional de saúde).
Indisponibilidade no SUS	Custo elevado	“Dificuldade de acesso e disponibilidade” (Paciente). “Única dificuldade até o momento é o valor do medicamento a qual não é incorporado pelo sus. E na via judicial a demora na entrega do fármaco” (Cuidador ou responsável).
Dificuldades estruturais	Ausência de teste diagnóstico Infraestrutura laboratorial	“Indisponibilidade de diagnóstico molecular rápido em muitos estados, a ausência de financiamento federal do RT-PCR para PML-RARA, a falta de uma rede laboratorial estruturada com prazos ágeis e as desigualdades regionais no acesso a exames essenciais” (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 67/2025, Conitec.

Entre os participantes, 73 (46,8%) informaram ter experiência com outras tecnologias para tratamento de LPA. As tecnologias mais citadas foram a quimioterapia com antraciclina (idarrubicina, daunorrubicina ou mitoxantrona) e tretinoída. Sobre os aspectos positivos relacionados ao uso dessas tecnologias para o tratamento da condição de saúde em questão, os participantes destacaram o alcance da remissão, a facilidade na administração, a boa resposta terapêutica, a redução do tempo de internação e o aumento da sobrevida, apesar de inferior à resposta do trióxido de arsênio (Quadro 26).

Quadro 26 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca dos aspectos positivos e facilidades da experiência com outras tecnologias para o tratamento de leucemia promielocítica aguda presentes na CP nº 67/2025.

Medicamentos	Categorias	Trechos ilustrativos
Quimioterapia	Alcance da remissão	“Possibilidade de remissão completa ” (Profissional de saúde).
Antraciclina	Boa resposta terapêutica	“O protocolo convencional possui também resultados muito bons , mas inferiores ao trióxido de arsênio” (Profissional de saúde).
(Idarrubicina, Daunorrubicina e Mitoxantrona)	Facilidade de administração	“ Tempo de infusão ” (Paciente).

ATRA - Ácido all-trans-retinoico	Boa resposta terapêutica	Alcance da remissão	"Com tretinoída percebi alta taxa de cura e remissão completa sustentada, com respostas rápidas e consolidadas ao longo do tratamento . É um protocolo amplamente validado, com resultados consistentes em diferentes perfis de pacientes e boa previsibilidade de resposta quando bem monitorado" (Profissional de saúde).
			"Iniciei horas após ser diagnosticado e me auxiliou a conter o avanço da doença rapidamente" (Paciente).
Tretinoída	Redução do tempo de internação	Aumento da sobrevida	"O rioxido de arsênico como tretinoída dão maior sobrevida global aos pacientes com leucemia promielocítica de riscos baixo e intermediário, além disso reduzem tempo de internação do paciente " (Profissional de saúde).

Fonte: CP nº 67/2025, Conitec.

A associação de antraciclina com tretinoída é o tratamento padrão para LPA disponível no SUS. Foram mencionados aspectos negativos e dificuldades da quimioterapia com antraciclina (idarrubicina, daunorrubicina ou mitoxantrona) e tretinoída, como a maior toxicidade, a redução da imunidade e da qualidade de vida e o aumento do tempo de internação, dos custos gerais com o tratamento, dos eventos adversos e da mortalidade (Quadro 27).

Quadro 27 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca dos efeitos negativos e dificuldades da experiência com outras tecnologias para o tratamento de Leucemia Promielocítica Aguda presentes na CP nº 67/2025.

Medicamentos	Categorias			Trechos ilustrativos
Quimioterapia Antraciclina (Idarrubicina, Daunorrubicina e Mitoxantrona)	Toxicidade	Redução da imunidade	Aumento da mortalidade	" Toxicidade muito elevada, maior risco de óbito " (Profissional de saúde). "Fragilidade e imunidade baixa devido a quimioterapia" (Cuidador ou responsável). "Efeitos colaterais relacionados à quimioterapia, principalmente com aumento da morbimortalidade relacionada ao efeito imunossupressor " (Profissional de saúde).
	Eventos adversos			" Diversas transfusões sanguíneas, várias infecções, internações prolongadas e sobrevida global de menor índice" (Profissional de saúde). " Neutropenia febril, mucosite grave , falha em alcançar resposta adequada" (Profissional de saúde).

			"Neutropenia febril, risco de sepse, aumento de internações" (Profissional de saúde). "Aumento de infecções, problemas cardíacos, perda de cabelo, lesões hepáticas, sepse e óbito" (Paciente).
	Maior tempo de internação	Maior custo	"Internação prolongada, risco infeccioso e de sangramento devido a toxicidade medular causada e cardiotoxicidade" (Profissional de saúde). "[...] Necessidade de internações prolongadas e suporte transfusional intensivo. Além disso, estão associadas complicações tardias, como risco de cardiotoxicidade e desenvolvimento de neoplasias secundárias. Essas dificuldades impactam diretamente a qualidade de vida dos pacientes e umentam o custo global do tratamento" (Profissional de saúde).
	Redução da qualidade de vida		"[...] Maior toxicidade hematológica e risco de infecções graves durante a aplasia, além de efeitos cardiotóxicos relacionados aos antracíclicos. Também há necessidade de internações mais prolongadas e maior impacto na qualidade de vida durante o tratamento" (Profissional de saúde).
ATRA - Ácido all-trans-retinoico Tretinoída	Eventos adversos		"Apenas cefaleia. Todo início de ciclo muito forte. Mas em um ou dois dias passam, sempre controlado com dipirona" (Paciente).

Fonte: CP nº 67/2025, Conitec.

Em linhas gerais, pode-se afirmar que as contribuições abordaram a superioridade do tratamento com trióxido de arsênio em relação à quimioterapia com antraciclina (idarrubicina, daunorrubicina ou mitoxantrona) e tretinoída. Os respondentes apontaram que o uso do trióxido de arsênio possibilita a remissão da LPA com menor toxicidade, redução de eventos adversos e menor custo global com o tratamento, além de proporcionar melhora da qualidade de vida e ganho de sobrevida. As contribuições evidenciaram que a experiência com o medicamento em avaliação é positiva, apesar das dificuldades referentes à administração da tecnologia, à ocorrência de alguns eventos adversos e limitações estruturais. A indisponibilidade no SUS e o alto custo foram apontados como maiores desafios para o acesso ao medicamento avaliado por pessoas com LPA.

As contribuições recebidas não forneceram informações que permitissem definir com maior precisão a população-alvo utilizada no cálculo do impacto orçamentário, conforme solicitado pelos membros na reunião de apreciação inicial da tecnologia.

Análise das contribuições técnico-científicas

A seguir estão apresentadas as contribuições em relação aos aspectos técnico-científicos. Foram identificadas 23 contribuições para evidências clínicas, e 16 para evidências econômicas (todas favoráveis a incorporação).

Os principais pontos destacados sobre as evidências clínicas foram: melhora do prognóstico da LPA, melhora da sobrevida global e redução de recaídas em pacientes com LPA de risco baixo a intermediário, melhora na segurança com menor toxicidade e maior taxa de cura, maior eficácia e efetividade que quimioterapia e melhora na qualidade de vida. No campo de estudos econômicos foram citadas a maior qualidade de vida e maior expectativa de vida, redução de custos com internações, manejo de eventos adversos graves (neutropenia febril, sepse e necessidade de transfusões), redução de uso de antibioticoterapia, menor tempo de tratamento e necessidade de retratamento por recidiva, alternativa terapêutica custo-efetiva a médio prazo.

Uma associação de pacientes enviou contribuição em documento anexo destacando a importância do parecer favorável à incorporação do trióxido de arsênio pelo SUS, considerando seu impacto positivo na sobrevida, menor toxicidade, melhor qualidade de vida dos pacientes e custo-efetividade do tratamento. O tratamento com ATO+ ATRA é uma terapia eficaz, segura e de menor toxicidade, promovendo melhores taxas de sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de eventos, com menor incidência de recaídas. Afirmaram ainda ser um regime custo-efetivo dentro do limiar do SUS, justificando sua incorporação tanto do ponto de vista clínico quanto econômico, alinhando-se a diretrizes internacionais e à prática de referência no cuidado de pacientes com LPA.

O demandante enviou contribuição discordando da recomendação preliminar desfavorável. Destacou ser o tratamento com ATO menos tóxico que quimioterapia e proporciona melhor qualidade de vida relacionada à saúde. A combinação de ATO e ATRA mostra eficácia comprovada, com menor duração e menor toxicidade hematológica e complicações a longo prazo. Pacientes tratados com ATO e ATRA apresentam melhores as taxas de sobrevida livre de eventos, sobrevida livre de doença, sobrevida global e reduzem a incidência de recaídas.

A empresa fabricante do Trióxido de Arsênio enviou ofício com esclarecimentos aos questionamentos referentes à reunião inicial e nova proposta de preço do medicamento.

O fabricante em atenção ao Ofício nº 73/2025/CGATS/DGITS/SECTICS/MS, encaminhado em 08 de julho de 2025 enviou nova proposta de preço de R\$ 860,00 o valor unitário do trióxido de arsênio com desconto aplicado de 30,26%.

Valor unitário proposto (com desconto aplicado de 30,26%): R\$ 860,00. Destaca que o produto é desonerado, conforme Convênio ICMS 162/94, aplicável a medicamentos oncológicos e similares comprados por órgãos públicos para fins de cálculo de descontos, utiliza-se como base o valor do PMVG 18%. Informaram que atualmente a única apresentação disponível no mercado é a solução para diluição para infusão de 2 mg/ml (Frascos de 6ml).

A partir dessas informações, foram encaminhados novos cálculos de custo-efetividade e impacto orçamentário.

Quadro 28. Resultados da avaliação de custo-utilidade na apreciação final:

Para o cálculo de impacto orçamentário o fabricante explicou que a estimativa da população elegível para tratamento de LPA foi baseada na demanda aferida, usando dados do DATASUS (CID C92.4) de 2022-2023, resultando em média de 513 novos casos/ano. O valor foi ajustado à população brasileira (IBGE) e à proporção de pacientes com risco baixo a intermediário (75%), obtendo-se cerca de 387 a 395 casos anuais. Aplicando-se as taxas de permanência em tratamento, recidiva e óbito derivadas de modelo de Markov, estimou-se que o número de pacientes em 1ª linha de tratamento com ATRA+quimioterapia varia de 364 no primeiro ano para cerca de 999 acumulados ao quinto ano. Abaixo está descrito a diferença nos resultados das análises de impacto orçamentário enviada com a taxa de difusão variando em 5% ao ano com valor original e novo valor proposto.

Impacto orçamentário - Dossiê original:

R\$1.449.170	R\$2.880.867	R\$4.328.672	R\$5.791.643	R\$7.268.585	R\$21.718.937
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------

Impacto orçamentário - Após desconto ofertado:

R\$1.169.965	R\$2.319.007	R\$3.480.929	R\$4.655.015	R\$5.840.306	R\$17.465.222
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------

Para o retorno da consulta pública foi elaborado pela técnica responsável pelo relatório de análise crítica um novo cenário de impacto orçamentário com taxa de difusão mais agressiva, variando a porcentagem de pacientes de 40% até 80% no quinto ano tratados com ATO+ATRA considerando a incidência de 75% e com a nova proposta de preço de R\$ 860,00.

Quadro 29. Resultado da AIO com novo preço e taxa de difusão de 40% a 80%

		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	ATRA+IDA	R\$33.560.578	R\$34.475.405	R\$34.682.561	R\$34.876.202	R\$35.060.359	
	Ano 1	R\$33.560.578	R\$33.767.881	R\$33.966.366	R\$34.155.796	R\$34.335.934	
	Ano 2	R\$0	R\$707.524	R\$711.894	R\$716.079	R\$720.072	
	Ano 3	R\$0	R\$0	R\$4.301	R\$4.327	R\$4.353	
	ATRA+ATO	-	-	-	-	-	
		R\$33.560.578	R\$34.475.405	R\$34.682.561	R\$34.876.202	R\$35.060.359	R\$172.655.104
		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário proposto	ATRA+IDA	R\$20.136.347	R\$17.308.455	R\$13.945.074	R\$10.535.334	R\$7.084.950	
	Ano 1	R\$20.136.347	R\$16.883.940	R\$13.586.546	R\$10.246.739	R\$6.867.187	
	Ano 2	R\$0	R\$424.514	R\$355.947	R\$286.431	R\$216.022	
	Ano 3	R\$0	R\$0	R\$2.580	R\$2.164	R\$1.741	
	ATRA+ATO	R\$23.499.448	R\$29.555.755	R\$35.675.378	R\$41.853.395	R\$48.084.721	
		R\$43.635.795	R\$46.864.209	R\$49.620.451	R\$52.388.729	R\$55.169.671	R\$247.678.856
Impacto orçamentário		R\$10.075.217	R\$12.388.805	R\$14.937.891	R\$17.512.527	R\$20.109.312	R\$75.023.752

Um outro cenário foi elaborado pela técnica responsável pelo relatório de recomendação considerando uma incidência de LPA de 64,1% conforme sugerido pelo especialista durante a discussão na reunião de retorno da consulta pública. Nesse cenário a população do ano 1 ao 5 seriam respectivamente: 124 pacientes, 156 pacientes, 189 pacientes, 221 pacientes e 254 pacientes. A taxa de difusão mais agressiva, variando a porcentagem de pacientes de 40% até 80% no quinto ano tratados com ATO+ATRA considerando a incidência de 75% e com a nova proposta de preço de R\$ 860,00.

Quadro 30. Resultado da AIO com novo preço e taxa de difusão de 40% a 80%

		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário atual	ATRA+IDA	R\$28.683.107	R\$29.464.979	R\$29.642.028	R\$29.807.527	R\$29.964.920	
	Ano 1	R\$28.683.107	R\$28.860.282	R\$29.029.921	R\$29.191.820	R\$29.345.779	
	Ano 2	R\$0	R\$604.697	R\$608.432	R\$612.009	R\$615.422	
	Ano 3	R\$0	R\$0	R\$3.676	R\$3.698	R\$3.720	
	ATRA+ATO	-	-	-	-	-	
		R\$28.683.107	R\$29.464.979	R\$29.642.028	R\$29.807.527	R\$29.964.920	R\$147.562.562
		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário proposto	ATRA+IDA	R\$17.209.864	R\$14.792.959	R\$11.918.390	R\$9.004.199	R\$6.055.270	
	Ano 1	R\$17.209.864	R\$14.430.141	R\$11.611.968	R\$8.757.546	R\$5.869.156	
	Ano 2	R\$0	R\$362.818	R\$304.216	R\$244.803	R\$184.627	
	Ano 3	R\$0	R\$0	R\$2.205	R\$1.849	R\$1.488	
	ATRA+ATO	R\$20.084.195	R\$25.260.318	R\$30.490.556	R\$35.770.702	R\$41.096.409	
		R\$37.294.059	R\$40.053.278	R\$42.408.946	R\$44.774.901	R\$47.151.679	R\$211.682.862
Impacto orçamentário		R\$8.610.952	R\$10.588.299	R\$12.766.917	R\$14.967.373	R\$17.186.758	R\$64.120.300

15. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL

Após apresentação da empresa fabricante do Trióxido de Arsênio e das considerações feitas por especialista, discutiu-se a incorporação do trióxido de arsênio para utilização em adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha de tratamento. Foram discutidas a eficácia e segurança comprovadas do medicamento

com melhora da qualidade de vida e menor reações adversas nos pacientes tratados com ATO +ATRA em relação à quimioterapia +ATRA. A proposta da empresa com redução de 30,26% no preço do medicamento fez o comitê destacar que houve significativa redução na razão de custo utilidade incremental para R\$ 42.778,82 por QALY um impacto orçamentário aceitável. A técnica apresentou duas novas análises de impacto orçamentário considerando uma taxa de difusão mais agressiva variando de 40 a 80% com uma incidência de pacientes com LPA de 64,1% conforme recomendado por especialista durante a reunião e outra com incidência de 75%. No cenário com *market share* de 40%-80% com incidência de 64,1% de LPA o IO no 1º ano foi de R\$ 8.597.519 e no total em cinco anos de R\$64.020.268 o que foi considerado aceitável pelo Comitê de Medicamentos. Foi reforçada a vantagem de o tratamento com o ATO não precisar ser aplicado no paciente internado além da redução nas complicações com infecções e recaídas.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 3 (três) dias do mês de setembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, na 144ª Reunião Ordinária Conitec, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do Trióxido de Arsênio para tratamento de adultos com Leucemia Promielocítica Aguda de risco baixo a intermediário em primeira linha, considerando que houve proposta de desconto de 30% sobre o preço do medicamento. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.038/2025.

17. REFERÊNCIAS

1. Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2002 Oct;16(10):1959–73.
2. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J*. 2015 Apr;5(4):e304.
3. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1474–81.
4. Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):10–5.
5. De Figueiredo-Pontes LL, Catto LFB, Chauffaille MDLLF, Pagnano KBB, Madeira MIA, Nunes EC, et al. Diagnosis and management of acute promyelocytic leukemia: Brazilian consensus guidelines 2024 on behalf of the Brazilian

Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. Hematol Transfus Cell Ther. 2024 May;S2531137924002530.

6. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. Blood. 2000 Aug 15;96(4):1247–53.
7. Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. Hematology. 2006 Jan 1;2006(1):162–8.
8. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>
9. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mieloide Aguda do Adulto. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Setembro de 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/leucemia-mieloide-aguda-do-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas.pdf>.
10. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood. 2010 Jun 24;115(25):5137–46.
11. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood. 2010 Oct 28;116(17):3171–9.
12. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgård L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. Leukemia. 2011 Jul;25(7):1128–34.
13. Jacomo RH, Melo RAM, Souto FR, De Mattos ER, De Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Haematologica. 2007 Oct 1;92(10):1431–2.
14. Silva WF da, Rosa LI da, Marquez GL, Bassolli L, Tucunduva L, Silveira DRA, et al. Real-life Outcomes on Acute Promyelocytic Leukemia in Brazil – Early Deaths Are Still a Problem. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019 Feb 1;19(2):e116–22.
15. Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Harada H. High early death rate in elderly patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid combined chemotherapy. Int J Hematol. 2013 Aug 1;98(2):264–6.

16. Montesinos P, González JD, González J, Rayón C, de Lisa E, Amigo ML, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3872–9.
17. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111–21.
18. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non–High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605–12.
19. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M, et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):914–8.
20. Autore F, Chiusolo P, Sorà F, Giammarco S, Laurenti L, Innocenti I, et al. Reduction of hospitalization and transfusion support in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid compared to chemotherapy plus all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr 16;60(5):1328–30.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® NCCN Guidelines Version 4.2023 Acute Promyelocytic Leukemia.
22. Li G, Wu J, Li R, Pan Y, Ma W, Xu J, et al. Improvement of Early Death in Acute Promyelocytic Leukemia: A Population-Based Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023 Feb;23(2):e78–84.
23. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte M del R, Jacomo RH, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1935–43.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação 129: Trióxido de arsênio para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). Brasília: Ministério da Saúde; [2014]. 29 p.
25. Trisenox (trióxido de arsênio). Bula do medicamento. Teva Farmacêutica; 2023 [citado em 16 jun. 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>;
26. Chien N, Varghese C, Green TN, Chan G, Theakston E, Eaddy N, et al. Treatment outcomes of patients with acute promyelocytic leukaemia between 2000 and 2017, a retrospective, single centre experience. *Leuk Res*. 2020 Jun; 93:106358.

27. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3406–12.
28. Efficace F, Platzbecker U, Breccia M, Cottone F, Carluccio P, Salutari P, et al. Long-term quality of life of patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide vs chemotherapy. *Blood Adv*. 2021 Nov 9;5(21):4370–9.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
30. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, Butler AE, Golomb HM, Rowley JD. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med*. 1984 May;76(5):827–41.
31. Cunningham I, Gee TS, Reich LM, Kempin SJ, Naval AN, Clarkson BD. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*. 1989 Apr;73(5):1116–22.
32. Brasil. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde; 2014.
33. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Schuh AC. Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada. *Hematol Oncol*. 2015;33:229–38.
34. Tallman M, Lo-Coco F, Barnes G, Kruse M, Wildner R, Martin M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Treating Acute Promyelocytic Leukemia Patients with Arsenic Trioxide and Retinoic Acid in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Dec;15(12):771–7.
35. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, Pigneux A, Gardin C. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia*. 2000;14(6):1006–13.
36. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K. A Markov decision analysis of allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood*. 2010 Nov;117(7):2113–20.
37. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
38. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. BPS - Banco de Preços em Saúde. [Internet]. Available from: <https://bps.datasus.gov.br/>

39. CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO [Internet]. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; 2025 Apr. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>.
40. Harzheim E, Agostinho MR, Katz N. Protocolos de encaminhamento para hematologia adulto [Internet]. Telessaúde RS - UFRGS; 2016. Available from: <https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201712/13112303-protocolo-ses-hematologia.pdf>
41. Albuquerque SRL. Manual de transfusão sanguínea [Internet]. Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas; 2023. Available from: <https://www.hemoam.am.gov.br/pdf/Manual%20de%20Transfusao%20Sanguinea%20-%20HEMOAM.pdf>
42. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da púrpura trombocitopênica idiopática [Internet]. Ministério da Saúde; 2020. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_prpura-trombocitopnica-idiopatica_isbn_19-08-2020.pdf inistério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
43. Pasqualotto AC. Neutropenia Febril. Rev Bras Oncol Clínica. 2004;1(3):9–21.
44. Nunes V, Gameleira S, Paraná R. Secad Artmed. 2023. Hepatotoxicidade medicamentosa: abordagem prática para o clínico. Available from: <https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/hepatotoxicidade-medicamentosa-abordagem-pratica-para-o-clinico>.
45. Larry M. Bush. Febre em adultos [Internet]. Manual MSD; 2023. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/biologia-das-doen%C3%A7as-infecciosas/febre-em-adultos>.
46. Menezes FG de, Silva Junior M. Febre de Origem Indeterminada [Internet]. Hospital Israelita Albert Einstein; 2021. Available from: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Febre-de-Origem-Indeterminada.pdf>
47. Gale RP. Manual MSD. 2022. Tratamento dos efeitos adversos da terapia para câncer. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/princ%C3%ADpios-da-terapia-para-c%C3%A2ncer/tratamento-dos-efeitos-adversos-da-terapia-para-c%C3%A2ncer>
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet].

- Ministério da Saúde; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiores-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
49. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html> 50. Brasil. Ministério da Saúde. PNS 2024-2027 [Internet]. 2024 [citado 24 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/gestao-do-sus/instrumentos-de-planejamento/pns/plano-nacional-de-saude-pns-2024-2027/view>
51. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia [TA526]. 2018. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526> >.
52. Scottish Medicines Consortium (SMC). Arsenic Trioxide (Trisenox) [SMC2181]. 2019. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/arsenic-trioxide-trisenox-resubmission-smc2181/> /.
53. Canada's Drug Agency (CDA). Arsenic Trioxide (Trisenox). 2014. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details>
54. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Arsenic Trioxide (Trisenox). Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10691Q-10699D-4371C-7241D> .
55. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>
56. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
57. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
58. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
59. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
60. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

APÊNDICES

Apêndice 1. Patentes do trióxido de arsênio

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 17 de fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"arsenic trioxide\""].
- Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional.
- INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia trióxido de arsênio não foram identificadas patentes relacionadas ao princípio ativo.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 07 de mar. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 07 de mar. de 2025.
5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 07 de mar. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 07 de mar. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 07 de mar. de 2025.

Apêndice 2. Estratégias de busca realizada pelo demandante

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

Apêndice 2. Lista dos estudos excluídos pelo demandante

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

Autores	Ano	Título	Revista	Objetivo	Desfechos	Justificativa da exclusão
Estudos primários						
Raffoux E; Rousselot P; Poupon J; e colaboradores.	2003	Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia.	Journal of clinical oncology	Avaliar o tempo necessário para alcançar remissão completa (CR) no grupo ATO/ATRA em comparação com o grupo ATO.	Remissão completa Segurança Resposta molecular	Pacientes com recidiva
Shen ZX; Shi ZZ; Fang J; e colaboradores.	2004	All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Comparar os efeitos da combinação de ATRA e ATO versus monoterapia de ATRA ou ATO na indução de remissão e terapia de manutenção	Remissão completa	Não comparou com ATRA + quimioterapia
Powell BL; Moser B; Stock W; e colaboradores.	2010	Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710.	Blood	Avaliar se a adição precoce do ATO como terapia pós-remissão melhoraria a sobrevida livre de eventos (SLE) de pacientes com LPA na primeira remissão completa (CR)	Sobrevida livre de eventos Sobrevida Sobrevida livre de doença	Pacientes pós-remissão
Chen L; Zhu HM; Li Y; e colaboradores.	2021	Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial).	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Avaliar se a quimioterapia poderia ser substituída ou reduzida pelo ATO em pacientes com LPA em diferentes níveis de risco	Sobrevida livre de doença Incidência cumulativa de recaída Toxicidade hematológica	Pacientes pós remissão
Revisões sistemáticas						
Xu SN; Chen JP; Liu JP; e colaboradores.	2009	Efficacy of arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Journal of Chinese integrative medicine	Avaliar a eficácia e segurança de ATO no tratamento de LPA	Remissão completa Sobrevida global Sobrevida livre de doença Tempo para remissão completa Taxa de recaída Mortalidade Eventos adversos	Artigo em chinês
Xu SN; Chen JP; Liu JP; e colaboradores.	2009	Arsenic trioxide in combination with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis	Journal of Chinese integrative medicine	Avaliar a eficácia e segurança de ATO em combinação com o ATRA para a LPA	Remissão completa Sobrevida global Sobrevida livre de doença Tempo para remissão completa Taxa de recaída Mortalidade Eventos adversos	Artigo em chinês
Chen L; Wang J; Hu X; Xu X; e colaboradores.	2014	Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia	Hematology (Amsterdam, Netherlands)	Explorar a terapia combinada de ATRA e ATO na LPA	Remissão completa Reação cutânea Lesão hepática	Revisão de estudos observacionais
Ma H; Yang J;	2015	Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis.	Acta haematologica	Comparar os efeitos curativos da terapia combinada ATRA e ATO com a monoterapia de ATRA em pacientes recém-diagnosticados com LPA	Remissão completa Mortalidade precoce Taxa de recidiva Disfunção hepática	Não comparou com ATRA+quimioterapia
Ma Y; Liu L; Jin J; e colaboradores.	2016	All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis.	PLoS One.	Comparar a eficácia de ATRA mais ATO com ATRA mais quimioterapia em pacientes adultos recém-diagnosticados com LPA	Sobrevida livre de evento Sobrevida global Remissão completa Mortalidade precoce	Revisão de estudos observacionais

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

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

