

Eltrombopague olamina no
tratamento da púrpura
trombocitopênica idiopática (PTI)

Maio/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)

Brasília – DF

(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

Avaliação das evidências de eficácia e segurança: Grupo Elaborador de PCDT – Hospital Alemão Oswaldo Cruz – HAOC

Avaliação do impacto orçamentário: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Revisão

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Fluxograma de tratamento da PTI..... | 15 |
| Figura 2 – Fluxograma de tratamento da PTI refratária | 16 |
| Figura 3. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS | 22 |
| Figura 4: Gráfico da qualidade metodológica - avaliação percentual dos autores da revisão sistemática (ZENG, 2011) sobre cada item da qualidade metodológica dos estudos incluídos. | 24 |
| Figura 5: Gráfico da análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (Zeng, 2011) | 25 |
| Figura 6: Gráficos do risco de viés de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane, realizada pela metanálise de Elgebaly, 2016..... | 28 |
| Figura 7. Quantidade de pacientes recebendo tratamento pelo SUS com indicação para tratamento com eltrombopague olamina entre 2013 e 2017, e estimativa entre 2018 e 2023. | 42 |
| Figura 8: Preços unitários praticados para compra de eltrombopague olamina (comprimidos revestidos de 50 mg) no Brasil e no exterior. | 47 |
| Figura 9: Preços unitários praticados para compra de eltrombopague olamina (comprimidos revestidos de 25 mg) no Brasil e no exterior. | 48 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1: Apresentação de preços disponíveis para o eltrombopague olamina no Brasil. | 20 |
| Quadro 2: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) | 20 |
| Quadro 3: Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados..... | 21 |
| Quadro 4 – Descrição dos estudos incluídos | 32 |
| Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática | 50 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Quantidade de pacientes por tratamento recebido em 2017. | 42 |
| Tabela 2. Cenários de difusão de eltrombopague olamina..... | 43 |
| Tabela 3. Custo de tratamento anual por paciente de tratamentos disponibilizados pelo CEAF e vincristina..... | 43 |
| Tabela 4. Custo médio de tratamento por ano, por paciente. | 44 |
| Tabela 5. Custo de tratamento por paciente com eltrombopague olamina..... | 44 |
| Tabela 6. Resultados do cenário-base..... | 45 |
| Tabela 7. Valores considerados na análise de sensibilidade. | 45 |
| Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade para o primeiro ano após incorporação | 45 |
| Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade para cinco anos após incorporação | 46 |
| Tabela 10: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais do eltrombopague olamina..... | 46 |



SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. CONTEXTO..... | 6 |
| 2. APRESENTAÇÃO | 8 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 9 |
| 4. CONDIÇÃO CLÍNICA..... | 11 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos | 11 |
| 4.2. Tratamento recomendado no PCDT - PTI..... | 13 |
| 5. A TECNOLOGIA..... | 17 |
| 5.1. Descrição..... | 17 |
| 5.2. Ficha técnica..... | 17 |
| 5.3. Preço proposto para incorporação..... | 20 |
| 6. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 20 |
| 6.1. Evidências consideradas neste parecer..... | 23 |
| 6.2 Análise de impacto orçamentário | 41 |
| 6.2.1 Análise de sensibilidade | 45 |
| 6.2.2 Preço internacional..... | 46 |
| 6.3 Avaliação por outras agências de ATS..... | 49 |
| 6.4 Monitoramento do horizonte tecnológico..... | 50 |
| 6.5 Implementação | 51 |
| 7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 51 |
| 8. REFERÊNCIAS..... | 52 |



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

DEMANDANTE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

O presente relatório foi elaborado pelo Grupo elaborador PCDT - HAOC em conjunto com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde como parte da conduta de revisão do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia, segurança e impacto orçamentário do eltrombopague olamina no tratamento da PTI, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Eltrombopague olamina (Revolade®)

Indicação: Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTI), atualmente denominada trombocitopenia imune primária (TIP), é uma doença autoimune adquirida, caracterizada pela presença isolada de trombocitopenia sem outra doença que cause esta alteração. A fisiopatologia envolve a destruição aumentada das plaquetas causada por autoanticorpos contra os antígenos das plaquetas e por linfócitos T citotóxicos, associada a uma produção prejudicada de plaquetas pela medula óssea. O tratamento é usualmente indicado para pacientes com contagens de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ e para aqueles com contagens $< 50 \times 10^9/L$ com risco de sangramento, com o objetivo de controlar precocemente os sintomas, diminuir o risco de sangramento e causar menos impacto na qualidade de vida. Existem diferentes modalidades de tratamento para a PTI. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da PTI do Ministério da Saúde (MS) de novembro de 2013 preconiza os seguintes tratamentos para esta doença: corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, esplenectomia, ciclofosfamida, azatioprina, danazol e vincristina. Existem diferenças entre o tratamento de adultos e crianças e a escolha é feita de acordo com a gravidade da doença, obedecendo as linhas de tratamento. Entretanto, apesar das opções de tratamento já existentes, ainda há casos em que não são alcançadas respostas satisfatórias, na qual o eltrombopague olamina pode ser uma alternativa importante para controle da doença.

Pergunta: O uso do eltrombopague olamina é eficaz e seguro em pacientes com PTI crônica quando comparado ao placebo, corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, danazol)?

Evidências científicas: a revisão/seleção da literatura identificou 1 revisão sistemática Cochrane (2011) com 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) de agonistas do receptor da trombopoietina no tratamento da PTI; 1 revisão sistemática com metanálise (Wang, 2016) de 13 ECR dos agonistas da trombopoietina que incluía os 6 estudos da revisão Cochrane; 1 metanálise de 6 ECR (Elgebaly, 2016) do eltrombopague olamina no tratamento da PTI, todos incluídos na revisão de Wang; 1 ECR de fase III (Yang, 2017) do eltrombopague olamina no tratamento da PTI, não contemplado nas revisões sistemáticas/metanálises citadas. Apesar dos estudos serem coincidentes entre as 3 diferentes revisões e metanálises encontradas, as conclusões foram diferentes e, por isto, considerados neste parecer. O desfecho de sobrevida não foi incluído em nenhum estudo. Os desfechos primários ou importantes avaliados foram a melhora significativa dos eventos de sangramento, a resposta geral no número de plaquetas, a qualidade e duração da resposta, necessidade de terapia de resgate e efeitos adversos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi elaborado um modelo de impacto orçamentário para estimar os possíveis gastos decorrentes da incorporação do eltrombopague olamina no SUS. A população elegível foi estimada através da quantidade de pacientes que receberam tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e pelo quantitativo realizado do procedimento 03.03.02.006-7 – Tratamento de defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas. Os custos de tratamento foram calculados a partir dos preços dos medicamentos pagos pelo SUS e compras públicas realizadas nos últimos 6 meses. O cenário



base apontou um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 45 milhões no primeiro ano e de R\$ 353 milhões ao longo dos 5 anos após a incorporação. A análise de sensibilidade apontou uma variação entre R\$ 16 e R\$ 78 milhões no primeiro ano e entre R\$ 179 a R\$ 560 milhões ao longo dos cinco anos após a incorporação.

Experiência internacional: O NICE da Inglaterra (1) incorporou o eltrombopague olamina e recomenda como opção para o tratamento de adultos com PTI pós esplenectomia e refratários ou com contraindicação para a esplenectomia e refratários ao tratamento padrão ativo e de resgate ou com doença grave e alto risco de sangramento com resgates frequentes e se o fabricante fornecer desconto acordado, até possa ser suspenso adequadamente. O SMC da Escócia (2) utiliza o eltrombopague olamina para uso restrito em adultos com PTI, esplenectomizados e refratários a outros medicamentos (ex. corticoides e imunoglobulinas) ou como segunda linha de tratamento para não-esplenectomizados, por contraindicação. Também para pacientes com PTI sintomática grave ou alto risco de sangramento e para pacientes de 1 a 17 anos com PTI grave ou alto risco de sangramentos refratários a outros medicamentos (ex. corticoides, imunoglobulinas). O PBS da Austrália (3) subsidia o eltrombopague olamina para pacientes adultos com PTI crônica grave que tenham realizado esplenectomia e que não tenham tido resposta satisfatória ou sejam intolerantes aos corticoides e imunoglobulinas e cujo único tratamento subsidiado pela PBS seja um agonista do receptor da trombopoietina. O CDEC do Canadá (4) não recomenda que o eltrombopague olamina seja financiado pelo governo para o tratamento da PTI. Justificam que os estudos comparativos não são de boa qualidade ou não avaliam os eventos de sangramento como desfecho mais importante e a análise econômica do fabricante sugere que ele não é custo efetivo.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Há tecnologias em fase de desenvolvimento clínico para tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática. Porém, essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para a indicação clínica pesquisada.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros do Plenário presentes em sua 66ª reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do eltrombopague olamina para PTI crônica. Considerou-se que os argumentos apresentados apontam que ainda há incertezas quanto a maior eficácia do medicamento. Apesar das evidências científicas mostrarem que houve melhoras laboratoriais, não foi observado o mesmo impacto quanto as melhoras da condição clínica. Também foi questionado sobre o efeito quanto ao uso prolongado do medicamento, a sustentabilidade de resposta e o aumento dos efeitos adversos com o tempo, em especial por se tratar de pacientes crônicos.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), atualmente denominada como trombocitopenia imune primária (TIP), é uma doença autoimune adquirida, caracterizada pela presença isolada de trombocitopenia sem outra doença que cause esta alteração. O diagnóstico depende da exclusão de qualquer causa de trombocitopenia secundária. É uma condição autoimune crônica na qual a resposta imune, humoral e celular, participa no desenvolvimento da trombocitopenia com destruição aumentada das plaquetas devido aos autoanticorpos contra os antígenos dessas células e linfócitos T citotóxicos associada a uma produção prejudicada de plaquetas pela medula óssea. É a causa mais comum de trombocitopenia em adultos assintomáticos (5-11).

O número normal de plaquetas na maioria dos indivíduos saudáveis é de $100-150 \times 10^9/L$ em grupos étnicos ocidentais e de $100-300 \times 10^9/L$ nos orientais. Quando a destruição excede a produção, ocorre trombocitopenia com contagens de plaquetas (CP) persistentemente $< 100 \times 10^9/L$. Estes pacientes têm, então, maiores riscos de sangramentos e morte. A PTI aguda ou recentemente diagnosticada é estabelecida quando as plaquetas encontram-se baixas por menos de 3 meses, enquanto que a persistente ocorre quando os pacientes não atingem remissão ou não mantêm a resposta ao tratamento entre 3 a 12 meses após o diagnóstico. Quando não há remissão ou a trombocitopenia persiste além de 12 meses, ela é dita crônica. Diferencia-se ainda em PTI infantil, quando ocorre até os 18 anos e a PTI do adulto (5, 7-9, 12).

O diagnóstico é realizado por anamnese cuidadosa, exame físico, hemograma, contagem de plaquetas (CP) e avaliação do esfregaço de sangue periférico. Não há necessidade de avaliação da medula óssea ou de quaisquer outros exames (8).

Estudos internacionais apontam uma incidência de PTI infantil anual de 3 a 8 /100.000 crianças e de PTI adulta de 1,6 a 2,7 / 100.000 adultos, sendo a prevalência em torno de 9,5 a 23,6 / 100.000 pessoas. Não há dados estatísticos para a incidência e prevalência da PTI para a população brasileira. A incidência geral em revisão francesa é de 2,94 / 100.000 pessoas-ano, com pico de incidência em indivíduos com > 60 anos, chegando a 9 / 100.000 pessoas-ano em homens com > 75 anos. A PTI é frequentemente uma doença crônica do adulto e, portanto, a prevalência excede a incidência. Em revisão americana, a prevalência é de aproximadamente 8 / 100.000 em crianças e 12 / 100.000 em adultos. Apesar de haver um predomínio nos homens com > 70 anos, há trabalhos que mostram que a PTI afeta também mulheres jovens (9, 11-13). As taxas de mortalidade da PTI aguda diminuíram nos últimos anos (de 2,1% para 0,8% na revisão



de 1973-2004), o que não aconteceu para a crônica, cujas taxas eram em torno de 5,4% e agora são de 6,6% (8, 10).

A PTI recentemente diagnosticada nas crianças é usualmente precedida por quadro viral agudo, com trombocitopenia, petéquias e equimoses, sendo que, aproximadamente, 80% entram em remissão espontânea em menos de 6 meses do diagnóstico e, 50% das demais, resolvem ao longo de 4 anos. A PTI crônica acontece em 10% das crianças, geralmente naquelas com mais de 10 anos de idade, com sintomas iniciais insidiosos antes do diagnóstico, com sangramento de pele e de mucosa oral e uma $CP > 20 \times 10^9/L$ (8).

A PTI do adulto requer avaliação laboratorial inicial, já que 14% podem ter etiologia secundária, como causas infecciosas (HIV, hepatite C, citomegalovírus, *H. pylori*), doenças imunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome anti-fosfolípidios), doenças proliferativas (linfoma não-Hodgkin) ou pós-transplante de fígado ou medula óssea. O diagnóstico da PTI no adulto é feito por exclusão, já que não há exame confirmatório após afastar causas secundárias. Deve-se avaliar a presença de sangramentos e alterações no exame físico (8, 10).

O tratamento é usualmente indicado para pacientes com $CP < 30 \times 10^9/L$ e para aqueles com $CP < 50 \times 10^9/L$ com risco de sangramento, com o objetivo de controlar precocemente os sintomas, diminuir o risco de sangramento e causar menos impacto na qualidade de vida. O risco individual de sangramento deve ser avaliado antes do tratamento, sendo que as seguintes características são importantes: idade, presença de hipertensão, sangramento prévio, nível de atividade, preferências do paciente e efeitos adversos. Observação de coorte de pacientes com PTI sugere que o risco de sangramento aumenta em pacientes com $CP < 20$ ou $30 \times 10^9 / L$, mas não está claro se oferecer tratamento para todos diminuiria este risco. Nas crianças, a PTI é geralmente autolimitada, com a expectativa de remissão de 75 a 80% em 6 meses. Os adolescentes têm mais risco de evoluir para PTI persistente ou crônica. As remissões espontâneas são infrequentes nos adultos e a doença se caracteriza por recidivas e remissões por muitos anos (6, 8, 12).

Existem diferentes modalidades de tratamento para a PTI, entre elas corticosteroides (prednisona) e imunoglobulinas (imunoglobulina humana intravenosa – igIV e, raras vezes, imunoglobulina anti-D), que diminuem a destruição das plaquetas por autoanticorpos. Esses medicamentos podem ser repetidos para prevenir sangramentos nos primeiros 12 meses de persistência da doença se necessário, enquanto se espera uma remissão. No entanto, a produção de plaquetas é sub ótima nestes pacientes, havendo muitas recidivas e necessidade de tratamentos longos. Outra opção de tratamento é necessária para os casos que não respondem



ou que falham após um tempo, havendo indicação de corticosteroides em altas doses (dexametasona, metilprednisolona), azatioprina, danazol, interferona, micofenolato de mofetila, ciclosporina, ciclofosfamida, vincristina, agonistas dos receptores de trombopoietina e esplenectomia, entre outros. Cada um com recomendações e limitações específicas (6, 8, 9).

A qualidade da resposta ao tratamento é avaliada pela CP alcançada e pela diminuição do risco de sangramento, sendo que uma contagem normal não precisa ser atingida desde que esteja associada a uma homeostase adequada. Foi proposto que a resposta completa (RC) ao tratamento seja uma $CP \geq 100 \times 10^9 / L$ e a resposta (R) ao tratamento seja uma $CP \geq 30 \times 10^9 / L$ ou um aumento pelo menos do dobro do valor basal, em duas ocasiões diferentes com intervalo de sete dias e sem sangramentos. A falta de resposta (FR) é definida por uma $CP < 30 \times 10^9 / L$ ou não elevação do dobro do basal ou quando ocorre sangramento, em duas medidas com no mínimo 24 horas de intervalo. A perda da RC é indicada pela $CP < 100 \times 10^9 / L$ em 2 medidas com intervalo maior que 24 horas entre elas ou presença de sangramento. A perda de R é identificada com a $CP \leq 30 \times 10^9 / L$ ou não elevação do dobro do basal ou quando ocorre sangramento, em duas medidas com mais de 24 horas de intervalo. A duração da resposta (DR) é medida da primeira RC ou R até a perda de resposta (8).

Pacientes adultos que não respondem à esplenectomia ou que apresentam recaída após a cirurgia e que tenham PTI grave, risco grande de sangramento ou necessidade de tratamento, são classificados como refratários. As diretrizes americanas recomendam não tratar os pacientes com $CP > 30 \times 10^9/L$, na ausência de sangramento após a esplenectomia, visto que, nesses casos, não há aumento da mortalidade por sangramento, mas mortalidade de 5,3% pelas complicações do próprio tratamento. Em contraste, os pacientes não responsivos que permanecem com $CP < 30 \times 10^9/L$, têm uma alta taxa de mortalidade por sangramento (36,7%) e poucos morrem pelas complicações do tratamento (6,7%). Estudos mostram que a taxa de mortalidade em refratários é pequena nos pacientes com menos de 40 anos (0,4%), aumenta para os pacientes entre 40 e 60 anos (1,2%) e é pior para os pacientes com mais de 60 anos (13%) (8).

4.2. Tratamento recomendado no PCDT - PTI

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - púrpura trombocitopênica idiopática (PCDT - PTI) vigente (12) preconiza os seguintes tratamentos para essa patologia: corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa (igIV), esplenectomia, ciclofosfamida, azatioprina, danazol e vincristina.



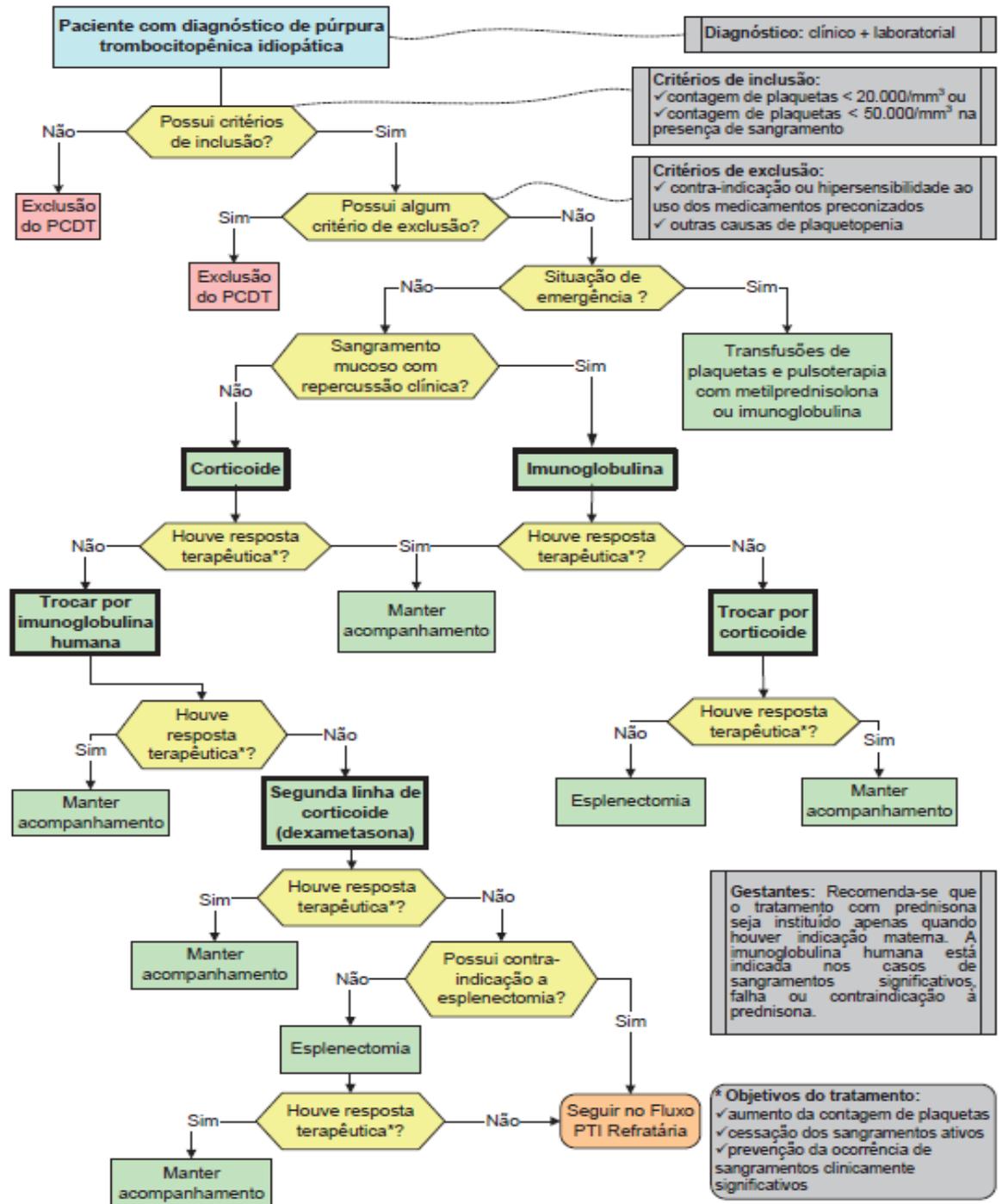
O tratamento de crianças e adolescentes com quadro agudo é mais conservador em relação aos medicamentos, já que não há evidência definitiva da superioridade desses em relação à observação criteriosa, quando não há evidência de sangramentos. A prednisona e a metilprednisolona estão indicadas para tratamento inicial daqueles com petéquias, púrpura, epistaxe ou gengivorragia leves. A igIV está indicada para casos de sangramentos mais intensos ou volumosos, pela resposta mais rápida de recuperação.

Para adultos com PTI, cuja história natural favorece em 90% das vezes as formas crônicas, o tratamento medicamentoso é indicado para pacientes com trombocitopenia grave ($CP < 20 \times 10^9/L$) ou com sangramento associada à trombocitopenia. Adultos assintomáticos e com CP entre $20-50 \times 10^9/L$, devem ser monitorados e não há necessidade de tratamento (Figura 1). Para a PTI refratária, em que a CP persiste $< 50 \times 10^9/L$, é necessária a manutenção do tratamento medicamentoso de primeira linha. Uma proporção desses pacientes responde ao tratamento com corticoides e imunoglobulina, mas o uso crônico ou repetido destes medicamentos expõe o paciente a efeitos adversos, com prejuízo da qualidade de vida. Nos pacientes que não há respondem à esplenectomia, não existe evidência de benefícios do tratamento com imunossuppressores por estudos randomizados, apenas por observacionais ou opinião de especialistas, que visam melhora clínica e da qualidade de vida. Recomenda-se inicialmente o uso de azatioprina ou ciclofosfamida pela maior experiência com seu uso e controle de efeitos adversos. Na ocorrência de falha do tratamento com um, troca-se pelo outro, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, recomenda-se o tratamento com danazol e, por último, com vincristina, conforme indicações restritas (Figura 2).

O uso de eltrombopague e do romiplostim não foi considerado como alternativa terapêutica no PCDT vigente. Naquele momento, a não inclusão do eltrombopague olamina justificou-se por se tratar de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deveria contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança, e o romiplostim pelas fracas evidências disponíveis naquele momento, visto que se referem a evidências científicas produzidas até julho de 2010 (12).



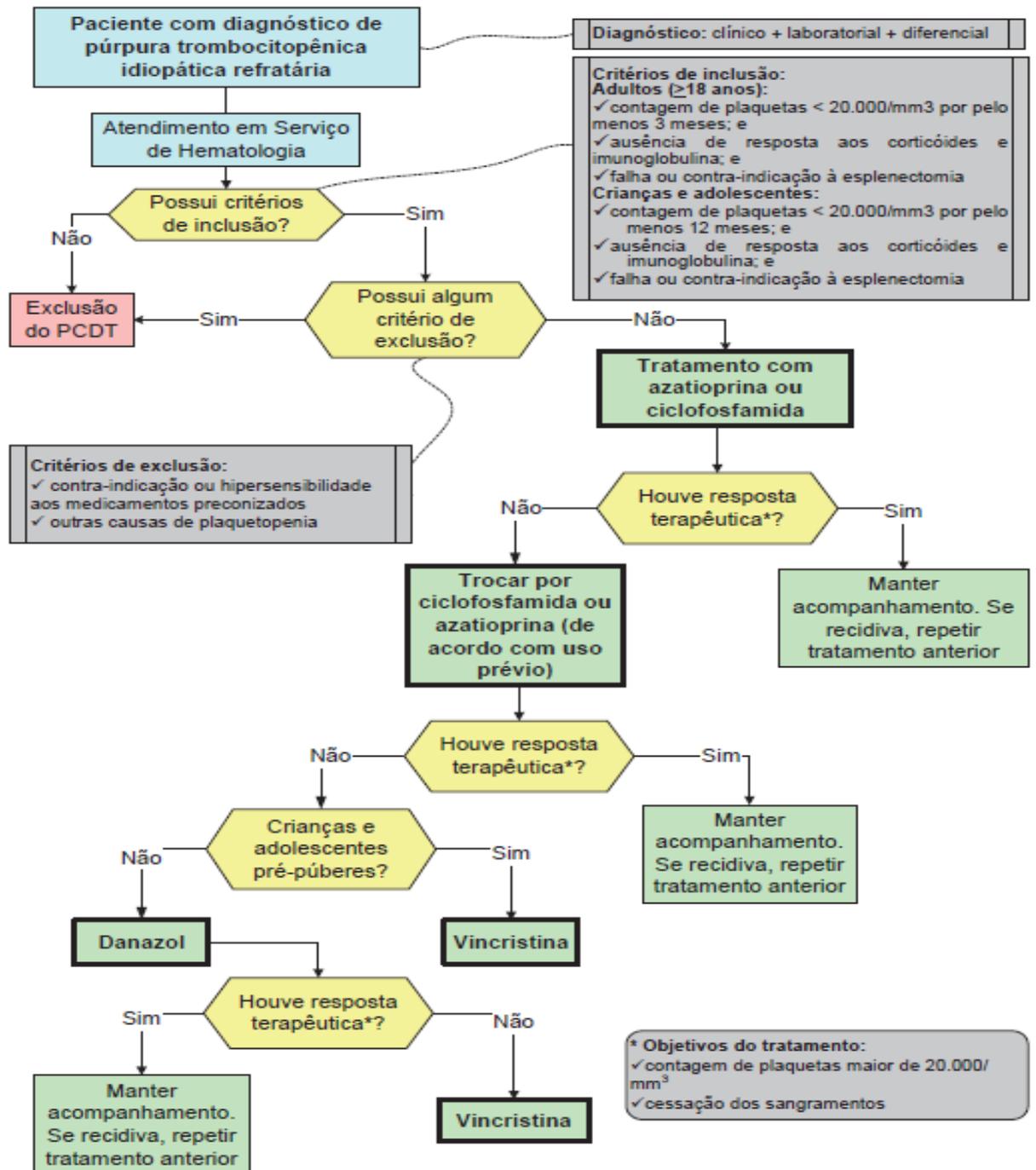
Figura 1 – Fluxograma de tratamento da PTI



Fonte: Brasil, 2013.



Figura 2 – Fluxograma de tratamento da PTI refratária



Fonte: Brasil, 2013.



5. A TECNOLOGIA

5.1. Descrição

O eltrombopague olamina é um agonista do receptor da trombopoietina (TPO-R), não peptídeo, que interage com o domínio transmembrana do TPO-R e inicia a sinalização para a trombopoietina. Esta interação estimula a proliferação e diferenciação da linhagem dos megacariócitos, aumenta e mantém o número de plaquetas, reduz sangramentos e diminui a necessidade de outras medicações. O eltrombopague olamina não compete com a trombopoietina endógena no receptor extracelular, resultando em um efeito aditivo. A resposta sustentada ocorre em 40% das crianças tratadas, sendo similar entre diferentes idades (6, 13).

Eltrombopague olamina é administrado em dose única diária, por via oral, é bem absorvido em 2 a 6 horas após administração e tem meia-vida de eliminação de 21 a 32 horas. Exibe alta ligação às proteínas plasmáticas. É extensivamente metabolizado e eliminado predominantemente pelas fezes. Interações medicamentosas podem ocorrer com estatinas, antiácidos e ciclosporinas. A alimentação rica em gorduras e calorias, como laticínios, reduz a exposição plasmática (14). Nos pacientes de etnia asiática, há exposição ao eltrombopague olamina 87% maior que nos pacientes ocidentais e, por isso, a dose inicial pode ser mais baixa nesta população (7).

O eltrombopague olamina foi aprovado pela ANVISA em 2010 para o tratamento da PTI em adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulina, esplenectomia ou que apresentem risco aumentado de sangramento e hemorragia. O eltrombopague olamina também foi aprovado para o tratamento da Anemia Aplástica Grave do adulto, refratários aos tratamentos prévios ou não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

5.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: eltrombopague olamina

Nome comercial: Revolade®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 25 mg e 50 mg, para uso oral, em cartuchos com 14 comprimidos. Comprimidos de 25 mg de cor branca e de 50 mg de cor marrom (13).

Detentor do registro: Novartis Biociências S.A.



Fabricante: Glaxo Operations UK Limited – Inglaterra (Reino Unido) e Glaxo Wellcomes S. A. – Espanha.

Indicação aprovada na Anvisa: Revolade® é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço). Revolade® está indicado para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Revolade® não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas (14).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de crianças e adultos com TIP crônica após falha às estratégias medicamentosas com corticosteroides, igIV e à esplenectomia.

Posologia e Forma de Administração: Os esquemas posológicos de Revolade® têm de ser individualizados, com base na contagem plaquetária do paciente. Em adultos e crianças acima de 6 anos a dose inicial recomendada é de um comprimido de 50 mg uma vez ao dia. Para pacientes com ascendência asiática (como chineses, japoneses, taiwaneses e coreanos), incluindo aqueles com insuficiência hepática, Revolade® deve ser iniciado com uma dose de 25 mg uma vez ao dia. Após iniciar o tratamento com Revolade®, a dose deve ser ajustada para atingir e manter a contagem de plaquetas $> 50.000/\mu\text{L}$, conforme necessidade para redução do risco de sangramento. A dose diária de 75 mg, não deve ser excedida (14)).

Monitorar as plaquetas uma vez por semana no primeiro mês de tratamento com eltrombopague olamina e, posteriormente, 1 vez ao mês, até atingir a contagem $> 50 \times 10^9/\text{L}$. Se as plaquetas persistirem $< 50 \times 10^9/\text{L}$, é indicado aumentar a dose diária. Se contagem de plaquetas for entre 200 e $400 \times 10^9/\text{L}$, é indicado diminuir a dose em 25 mg/dia e avaliar em 2 semanas. Se a contagem de plaquetas for $> 400 \times 10^9/\text{L}$, é necessário interromper o tratamento e reavaliar duas vezes por semana até atingir contagem de plaquetas $< 150 \times 10^9/\text{L}$, quando poderá reiniciar o tratamento com a menor dose diária. A dose diária não pode ser maior que 75 mg, caso o paciente não apresente resposta após 4 semanas, é indicado suspender o tratamento. Se houver necessidade, pode se considerar diminuição da dose para 25 mg / dia em dias alternados. Monitorar as contagens de plaquetas sempre que a dose for ajustada, pelo menos 1 x semana por 2 a 3 semanas. Além das plaquetas, há necessidade de avaliar hemograma, esfregaço periférico e provas de função hepática ao longo do tratamento até a estabilização do quadro (14).



Contraindicações: Revolade® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente da composição. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (14).

Precauções: A administração de Revolade® pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares, hepatotoxicidade grave e lesão hepática potencialmente fatal. Em estudos clínicos de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com PTI que receberam Revolade®, observaram-se aumentos dos níveis de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina indireta. É preciso ter cautela ao administrar Revolade® em pacientes com doença hepática (14).

A contagem de plaquetas acima dos limites normais apresenta um risco teórico de complicações trombóticas/tromboembólicas. Deve-se ter cautela ao administrar Revolade® em pacientes com fatores de risco de tromboembolismo conhecidos (fator V de Leiden, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípídica, idade avançada, pacientes em período de imobilização prolongado, malignidades, contraceptivos e terapia de reposição hormonal, cirurgia/ trauma, obesidade e tabagismo)(14).

O eltrombopague é fototóxico e fotoclastogênico in vitro (14).

Com base em estudos de reprodução animal, Revolade® pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem usar contracepção efetiva ao usar Revolade® durante o tratamento e pelo menos 7 dias após a interrupção do tratamento (14).

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes são cefaleia, insônia, fadiga, anemia, alopecia, prurido, pirexia, calafrios, tosse, náuseas, diarreia, mialgias, estado gripal, astenia, falta de apetite e edema periférico. As crianças podem apresentar nasofaringites, infecções do trato respiratório superior, rinite, dor abdominal, *rash* cutâneo (13) (14). Possibilidade de causar hepatotoxicidade, complicações trombóticas/tromboembólicas, malignidades e progressões das malignidades, anomalias citogenéticas, progressão para SMD/ LMA em pacientes com AAS e sangramento após descontinuação. Foram observadas cataratas em estudos de toxicologia em roedores (14).



5.3. Preço proposto para incorporação

Quadro 1: Apresentação de preços disponíveis para o eltrombopague olamina no Brasil.

| APRESENTAÇÃO | PMVG 18%* | Menor preço praticado em compras públicas** |
|-------------------------------|------------|---|
| Comprimido revestido de 25 mg | R\$ 104,92 | R\$ 103,51 |
| Comprimido revestido de 50 mg | R\$ 209,87 | R\$ 207,05 |

*Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (1);

**Preço de compra pública realizada pelo Governo do Ceará em 15/12/17 encontrado em busca nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (2).

6. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário do eltrombopague olamina, para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta estruturada no quadro 2. Os desfechos foram constituídos por opinião de especialista, levando em consideração os desfechos importantes para os pacientes.

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

| | |
|------------------|---|
| População | Adultos e crianças acima de 6 anos portadores de PTI crônica |
| Intervenção | Eltrombopague olamina |
| Comparador | Placebo, corticosteroides, igIV, imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina) |
| Desfechos | Sobrevida Diminuição da incidência e gravidade de sangramentos pela PTI Resposta com aumento da contagem de plaquetas (CP) Duração da resposta Incidência de eventos adversos |
| Tipos de estudos | Revisões sistemáticas, metanálises e estudos clínicos randomizados |

Pergunta: O uso do eltrombopague olamina é eficaz e seguro em pacientes com PTI crônica quando comparado ao placebo, corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina)?



Para responder à pergunta estruturada no quadro 2 e com base nos critérios estabelecidos no PICO, realizou-se uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema.

As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas e selecionadas se encontram no Quadro 3. A busca foi realizada no dia 26/07/2017 e atualizada em 23/04/18.

Quadro 3: Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados

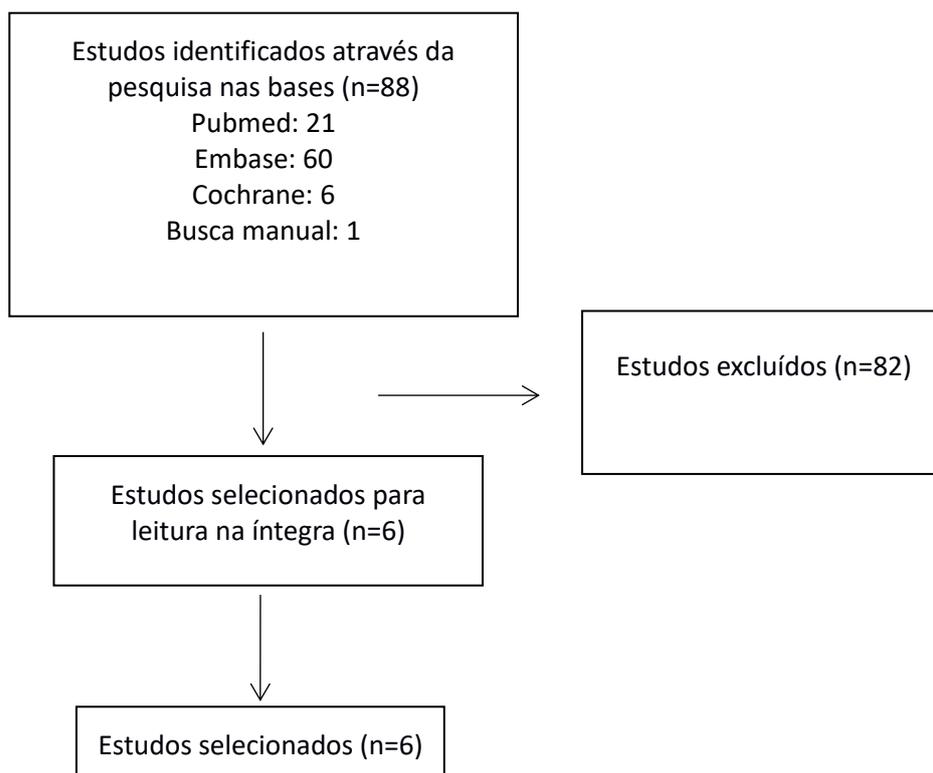
| Base | Estratégia | Localizados | Selecionados/incluídos |
|----------------------|---|-------------|--|
| Medline (via PubMed) | "eltrombopag"[Supplementary Concept] AND "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]) | 11 | Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões (n=10) Estudos relacionados a medula óssea; farmacocinética; estudo aberto; análise compreensiva; artigos já incluídos nas revisões sistemáticas e metanálises selecionadas. Incluídos: 1 estudo (coincidente com a busca Embase) |
| Medline (via PubMed) | "eltrombopag"[Supplementary Concept] AND "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms]) | 10 | Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões (n=9) Revisão simples; documentos de consenso, diretrizes; artigo de sangramento; 1 revisão sistemática já incluída na busca Cochrane. Incluídos: 1 estudo |
| Embase | 'eltrombopag'/exp AND 'idiopathic thrombocytopenia purpura'/exp AND [randomized controlled trial]/lim | 36 | Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 1 Motivos das exclusões: (n= 35) Revisões simples; experiências; análises; farmacocinética e farmacodinâmica; artigo de sangramento; artigos repetidos; estudos observacionais; artigo já incluído na metanálise selecionada; 1 revisão sistemática já incluída na busca Cochrane; 3 <i>abstracts</i> de artigos não publicados. |



| | | | |
|---------------------|--|----|--|
| | | | Incluído: 1 (coincidente com a busca Pubmed) |
| Embase | 'eltrombopag'/exp AND 'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp AND [humans]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) | 24 | Selecionados para leitura na íntegra: 2 Motivos das exclusões: (n=22) Estudos sobre outras doenças; sobre tromboembolismo; repetidos; revisões simples; diretrizes; custo-efetividade; 2 abstracts de artigos não publicados; 1 revisão sistemática já incluída na busca Cochrane. Incluído: 2 |
| Cochrane Library | Eltrombopag and "idiopathic thrombocytopenic purpura" in Cochrane Reviews | 6 | Selecionados para leitura na íntegra: 1 Motivos das exclusões: (n=5) Estudos sobre outras doenças ou outras populações Incluídos: 1 |

Através de busca manual foi localizada e selecionada a revisão sistemática e metanálise de Wang *et al*, 2016 (5) e acrescentada ao parecer. Os 6 estudos incluídos neste relatório estão detalhados no quadro 4 com seus resultados.

Figura 3. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS





6.1. Evidências consideradas neste parecer

A revisão sistemática Cochrane de Zeng, 2011 (15), incluiu 5 ECR, duplo-cegos, placebo controlados e 1 estudo randomizado, aberto, com um total de 808 pacientes adultos, para avaliar a eficácia e a segurança dos agonistas do receptor de trombopoietina (TPO) na PTI crônica. Cinco estudos compararam um agonista do receptor da TPO com placebo (romiplostim: 100; eltrombopague: 299; placebo: 175) e um estudo comparou um agonista do receptor de TPO com tratamento padrão (romiplostim: 157; tratamento padrão: 77). Por tratamento padrão entendeu-se uma variedade de terapias, como glicocorticoides, igIV, ig-anti-D, azatioprina, rituximabe, etc. O desfecho primário de sobrevida geral não foi avaliado nestes estudos, apesar de ter sido buscado e, portanto, o NNT não foi estimado. Para a diminuição dos eventos de sangramento grave, graus III e IV da OMS, não houve diferenças entre os grupos dos estudos, independente se o comparador era placebo [RR=0,48, IC95% (0,20-1,15)] ou tratamento padrão [RR=0,49, IC95% (0,15-1,63)].

A avaliação da qualidade metodológica e o resultado da análise do risco de viés dos estudos selecionados na revisão sistemática de Zeng 2011 estão sumarizados nas Figuras 4 e 5.



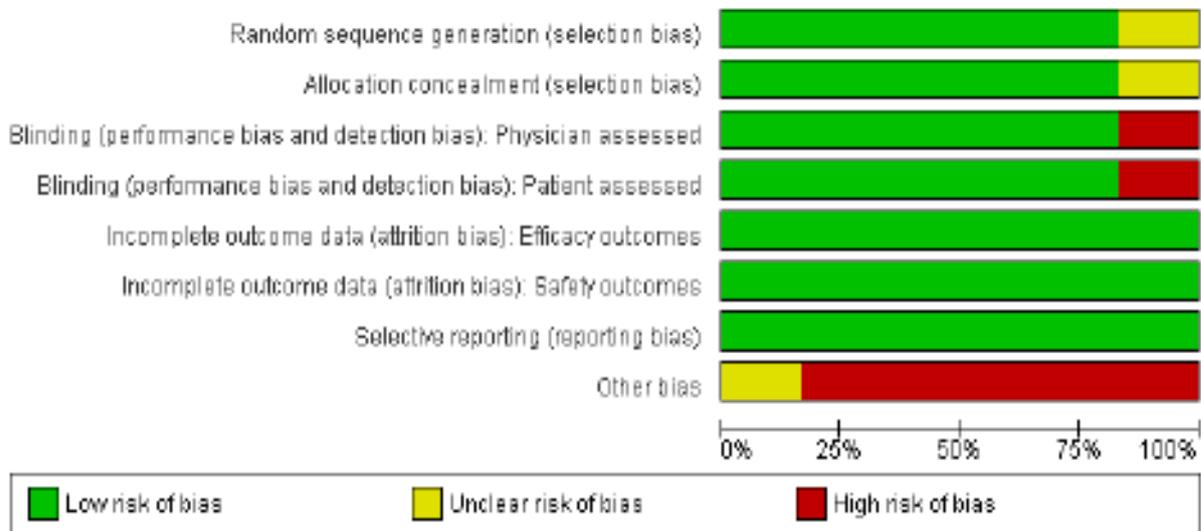
Figura 4: Gráfico da qualidade metodológica - avaliação percentual dos autores da revisão sistemática (ZENG, 2011) sobre cada item da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding (performance bias and detection bias): Physician assessed | Blinding (performance bias and detection bias): Patient assessed | Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy outcomes | Incomplete outcome data (attrition bias): Safety outcomes | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--------------|---|---|--|--|---|---|--------------------------------------|------------|
| Bussel 2006 | ? | ? | + | + | + | + | + | - |
| Bussel 2009a | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Cheng 2011 | + | + | + | + | + | + | + | ? |
| Kuter 2008a | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Kuter 2008b | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Kuter 2010 | + | + | - | - | + | + | + | - |

Fonte: Zeng, et al (2011).



Figura 5: Gráfico da análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (Zeng, 2011)



Para os desfechos secundários, os TPO-RAs melhoraram significativamente a resposta geral de contagem de plaquetas comparados ao placebo [RR=4,06, IC95% (0,37-2,37)]; a resposta completa comparados ao placebo [RR= 9,29, IC95% (2,32-37,15)] e a duração da resposta quando comparados ao placebo [RR= 14,16, IC95% (2,91-69, (2,93-5,63))] e comparados ao tratamento padrão [RR=1,81, IC95% (0,37-2,37)]; a resposta completa comparados ao placebo [RR=9,29, IC95% (2,32-37,15)] e a duração da resposta quando comparados ao placebo [RR=14,16, IC95% (2,91-69,01)]. Houve redução significativa dos eventos gerais de sangramento, graus I a IV da OMS, para os grupos com uso de TPO-RAs comparados ao placebo [RR=0,78, IC95% (0,68-0,89)], mas não em comparação com tratamento padrão [RR=0,97, IC95% (0,75-1,26)]. Isto levou à incerteza, nesta RS, se os TPO-RAs diminuem significativamente os eventos de sangramento na PTI crônica. Não houve diferença estatisticamente significativa nos efeitos adversos entre o grupo placebo ou de tratamento padrão comparados aos agonistas dos receptores da TPO, [RR=1,04, IC95% (0,95-1,15)] e [RR=0,97, IC95% (0,75-1,260)], respectivamente. O total de efeitos adversos graves foi maior quando os pacientes usaram o tratamento padrão [RR=0,61, IC95% (0,40-0,92)], mas não quando usaram placebo [RR= 0,92, IC95% (0,61-1,38)]. A conclusão desta RS foi de que não houve evidência para sustentar que os TPO-RAs sejam eficazes para o tratamento da PTI crônica, quando comparados ao placebo ou ao tratamento padrão. Apesar do aumento significativo da resposta plaquetária, não houve



evidência de que haja melhora nos eventos de sangramento. Mais estudos são necessários para avaliar sobrevida.

A revisão sistemática e metanálise de Wang, 2016 (5), incluiu 13 ECR (6 já incluídos na revisão de Zeng, 2011) com um total de 1.126 pacientes para avaliar a eficácia e a segurança dos TPO-RAs como classe na PTI crônica, em adultos e crianças. Sete estudos avaliaram romiplostim (4 em adultos e 3 em crianças) e seis avaliaram eltrombopague (4 em adultos e 2 em crianças). Nesta revisão sistemática os pacientes também foram discriminados quanto à realização ou não de esplenectomia. Da população total estudada, 70% era do grupo de tratamento com agonistas de receptor de TPO e 30% eram do grupo controle. Não houve diferença percentual entre os adultos esplenectomizados com tratamento ativo comparado com o controle (em torno de 25% em cada grupo) ou não esplenectomizados com tratamento ativo comparado com o controle (em torno de 50% em cada grupo). Mais crianças tinham esplenectomia prévia no grupo com agonistas do receptor de TPO do que no grupo controle (2% e 0,8%, respectivamente), não havendo diferença dos não esplenectomizados entre os dois grupos (em torno de 20%). Os resultados mostraram que os TPO-RAs aumentaram significativamente a resposta completa plaquetária [RR 2,77, IC95% 2,01 a 3,82, $p=5,9 \times 10^{-10}$], sendo similar entre pacientes com TPO-RAs esplenectomizados ou não [RR 0,84 IC95% 0,49 a 1,42]. Os TPO-RAs aumentaram de forma significativa a duração da resposta plaquetária, [RR=7,52, IC95% 3,94 a 14,35, $p=9,2 \times 10^{-10}$], a qual foi significativamente menor nos pacientes esplenectomizados quando comparados aos não esplenectomizados recebendo TPO-RAs [RR=0,72, IC95% 0,54-0,95, $p=0,022$]. Ao mesmo tempo diminuíram de forma significativa a incidência de qualquer sangramento ou de sangramentos graves [RR 0,80, IC95% 0,67 a 0,95, $p=0,013$ e RR 0,52, IC95% 0,27 a 0,99, $p=0,048$], respectivamente. Houve uma menor proporção de pacientes que necessitaram de medicação de resgate nos pacientes tratados com TPO-RAs quando comparados com os grupos controles [RR=0,50, IC95% 0,42 a 0,59, $p=2,0 \times 10^{-15}$]. Não houve diferença entre os medicamentos ou entre as populações estudadas neste desfecho. Os efeitos adversos foram similares entre TPO-RAs e os grupos controles, tanto gerais quanto graves [RR 1,01, IC95% 0,92 a 1,10, $p=0,913$; RR=0,74, IC95% 0,54 a 1,01, $p=0,054$] respectivamente. Esta metanálise indicou que os agonistas do receptor da TPO diminuem significativamente a incidência de eventos de sangramento grave nos pacientes tratados quando comparados com o controle, quando avaliada as populações de crianças e adultos juntas, ao contrário da revisão de Zeng, 2011, que avaliou apenas a população adulta. O número de estudos permitiu a realização de análise de subgrupos, baseada nos diferentes regimes de tratamento (romiplostim vs eltrombopague), esplenectomia prévia ou não e nas populações de adultos e crianças. O romiplostim não melhorou



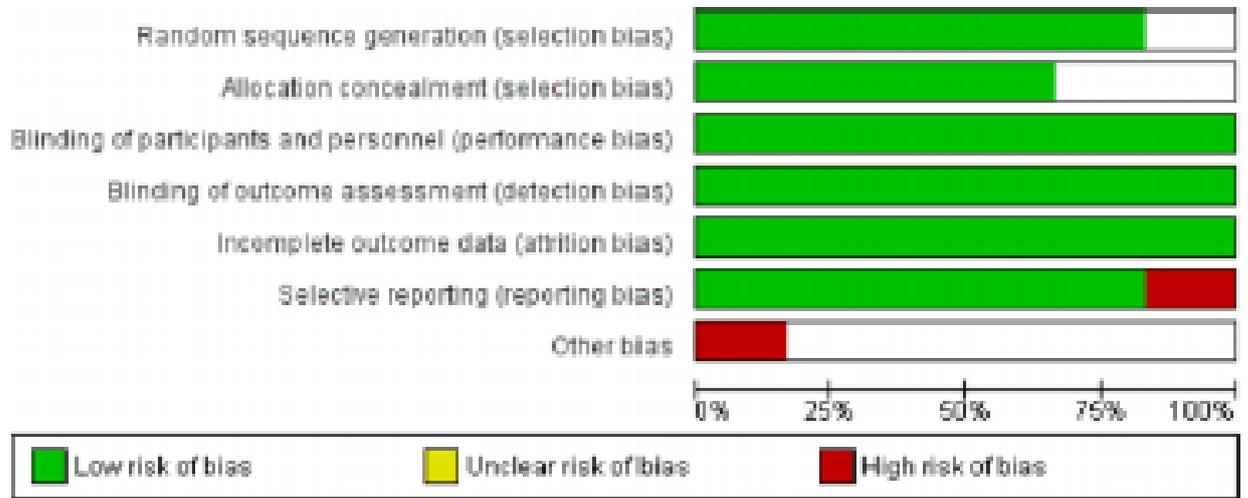
significativamente a incidência de qualquer evento de sangramento ou de sangramento grave, ao contrário do eltrombopague que foi responsável pela diminuição significativa destes eventos quando comparado ao grupo controle, nas populações de crianças e adultos juntas. A taxa de resposta ao tratamento com agonistas de receptor de TPO foi similar entre os pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados. No entanto, as taxas de duração da resposta foram significativamente menores nos esplenectomizados quando comparados aos não-esplenectomizados. A análise de subgrupo em relação às populações de crianças e adultos indicaram que a incidência de qualquer sangramento ou de evento grave não diminuíram significativamente nos pacientes com agonistas de receptor de TPO no grupo pediátrico quando comparados com o grupo placebo, mas houve diminuição considerável nos adultos tratados com agonistas de receptor de TPO quando comparados com o controle. Estes achados mostraram que os TPO-RAs são eficazes e seguros como segunda linha de tratamento para PTI crônica, tanto para adultos como crianças.

A metanálise de Elgebaly, 2016 (6), avaliou a segurança e a eficácia do eltrombopague olamina no tratamento da PTI crônica, incluindo 6 estudos com uma amostra de 611, todos já incluídos na metanálise de Wang (2016). Quatro estudos avaliaram adultos (n=452) e dois avaliaram crianças (n=159). Para resolver a heterogeneidade entre eles, um dos estudos com criança foi excluído $I^2 = 0\%$. O percentual de pacientes esplenectomizados foi similar (em torno de 50%) nos grupos com eltrombopague e placebo. Na população de crianças, o percentual de esplenectomizados no grupo com eltrombopague foi de 9% e de zero no grupo placebo.

A avaliação da qualidade metodológica e o resultado da análise do risco de viés dos estudos selecionados na metanálise de Elgebaly, 2016 estão sumarizados nas Figuras 6.



Figura 6: Gráficos do risco de viés de acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane, realizada pela metanálise de Elgebaly, 2016



| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Bussell et al 2007 | | | + | + | + | + | |
| Bussell et al 2008 | + | + | + | + | + | + | |
| Bussell et al 2015 | + | + | + | + | + | + | |
| Cheng et al 2011 | + | + | + | + | + | + | |
| Grainger et al 2015 | + | + | + | + | + | + | |
| Tomiyama et al. 2012 | + | | + | + | + | - | - |



Os resultados da metanálise mostraram efeito geral estimado favorecendo o eltrombopague olamina em relação à resposta plaquetária, incidência de sangramento significativo e na necessidade de terapia de resgate. Não houve diferença de eficácia do eltrombopague olamina entre crianças e adultos, exceto para a incidência de sangramento (RR criança=0,83; RR adulto=0,51; $p=0,008$). Ou seja, houve diferença entre adultos e crianças no efeito do eltrombopague olamina na incidência de qualquer sangramento, apesar do medicamento reduzir significativamente a incidência destes eventos entre as crianças com PTI crônica assim como nos adultos. O eltrombopague olamina foi aprovado pelas diretrizes e grupos de trabalho internacionais para pacientes adultos com falha ao tratamento com corticoides, igIV e esplenectomia, mas a evidência disponível não foi suficiente para a aprovação para crianças. A opção de corticoides ou imunossupressores ao longo prazo ou esplenectomia estão associadas a complicações significativas, contrapondo benefícios e influenciando atividade física e qualidade de vida desta população. A análise de subgrupo desta metanálise mostrou que o eltrombopague olamina foi eficaz em adultos assim como em crianças e pode ser indicado na falha do tratamento de primeira linha. Concluíram que o eltrombopague olamina foi eficaz e seguro no tratamento de PTI crônica nestas duas populações, com grau de evidência 1.

Apesar dos estudos utilizados nas três revisões e metanálises acima descritas terem sido os mesmos, suas análises e conclusões foram diferentes e, por isto, considerados neste parecer.

O ECR multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado, de fase III de Yang, 2017 (7), avaliou a eficácia e a segurança de uma dose inicial de 25 mg/dia de eltrombopague olamina numa população de chineses ($n=155$). Receberam eltrombopague 104 pacientes por 8 semanas comparados com o placebo em 51 pacientes. Como a exposição ao eltrombopague olamina é maior para a etnia asiática, a diminuição da dose é indicada. O grupo tratado com eltrombopague olamina atingiu $CP \geq 50 \times 10^9/L$ (desfecho primário) em 57,7% e em 6% do grupo placebo no 42º dia do estudo. Houve probabilidade 26 vezes maior do eltrombopague olamina atingir este desfecho quando comparado ao placebo ($p<0,001$). Para todos os desfechos secundários, o eltrombopague olamina foi significativamente melhor do que o placebo quanto às contagens de plaquetas, tempo para a resposta e a duração da resposta. Ele também reduziu a necessidade de terapia de resgate em 87% comparado com placebo e diminuiu as chances de qualquer sangramento em 72% comparado com 34% do placebo ($p \leq 0,001$). Concluíram que o eltrombopague olamina em dose de 25 mg/dia nos pacientes chineses com PTI crônica, aumentou as plaquetas a um nível seguro, reduzindo sangramentos.

A revisão sistemática de Zhang, 2017, avaliou a segurança e eficácia dos TPO-RAs para o tratamento da PTI pediátrica quando comparados a placebo. Selecionaram 5 ECR



randomizados com uma amostra de 261 pacientes. Dois estudos avaliaram eltrombopague olamina e 3 estudos romiplostim em crianças (< 18 anos). Não houve grupo controle com tratamento padrão. Os desfechos primários foram a duração da resposta e a frequência dos sangramentos clinicamente significativos. Os desfechos secundários avaliaram a resposta geral, os eventos gerais de sangramento, o uso de medicação de resgate e efeitos adversos. Os resultados, comparados ao grupo placebo, mostraram que a duração de resposta foi significativamente maior nos grupos com eltrombopague olamina ($p=0,0004$) ou romiplostim ($p=0,002$), assim como a resposta geral com eltrombopague olamina [RR=2,64, IC95% (1,58, 4,44)] ou romiplostim [RR=5,05, IC95% (2,21, 11,53)]. Sangramentos clinicamente significativos ($p=0,04$, RR=0,37- IC95% 0,15-0,93) ou sangramentos totais ($p=0,01$) no grupo com eltrombopague olamina foram significativamente menos frequentes do que com placebo, enquanto não houve diferença significativa entre romiplostim e placebo ($p=0,85$, RR=1,03, IC95% 0,75-1,43). A proporção de pacientes que receberam terapia de resgate, a incidência de efeitos adversos gerais e graves entre os grupos com TPO-RAs e placebo não foram significativamente diferentes. O uso dos TPO-RAs não diminuiu a necessidade de terapias de resgate nas crianças em tratamento. Esta RS apresentou como limitações: a impossibilidade de generalizar os resultados devido aos estritos critérios de inclusão e pequena amostra dos estudos, falta de sensibilidade para detectar efeitos adversos raros, uso de desfechos diferentes ou com definições diferentes entre os estudos selecionados para avaliar eficácia dos TPO-RAs. Concluíram que os TPO-RAs podem melhorar tanto a duração da resposta quanto a resposta geral de plaquetas em crianças com PTI quando comparados ao placebo.

A metanálise de Guo, 2018 (16), avaliou a eficácia e segurança dos TPO-RAs em crianças com PTI crônica. Foram selecionados 7 ECR até junho de 2017, 5 coincidentes com a RS de Zhang, (2017) 4 com a metanálise de Wang (2016), 2 com a RS de Zeng (2011) e 2 com a metanálise de Elgebaly (2016), acima citados. Dois estudos desta metanálise não foram incluídos em nenhum dos outros estudos deste parecer. No entanto, os autores reportam que apenas 5 ECR na metanálise de Wang (2016) e 2 na de Elgebaly (2016) estudaram apenas crianças. Foram avaliados 345 pacientes, 238 no grupo com TPO-RAs e 107 no grupo placebo. Em relação à eficácia, esta metanálise mostrou melhores resultados para o grupo com TPO-RAs para as taxas de resposta plaquetária geral, duração de resposta e necessidade de medicação de resgate. Este grupo também teve resultados superiores na incidência de eventos de sangramento clinicamente significativos, mas teve resultados comparáveis na incidência de qualquer sangramento ou de sangramento grave. As análises de subgrupos mostraram que o eltrombopague olamina estava associado à menores taxas de eventos de sangramento



cl clinicamente significativos [RR= 0,37, IC95% (0,15, 0,93), p=0,035], enquanto nenhuma diferença significativa foi encontrada entre romiplostim e grupo controle [RR=1,00, IC95% (0,05, 21,42), p=1]. Ou seja, o grupo dos TPO-RAs tiveram uma taxa menor de sangramentos clinicamente significativos. Quanto a qualquer evento de sangramento tanto o eltrombopague olamina quanto o romiplostim não diferiram do grupo controle [RR=0,64, IC95% (0,24, 1,73)] e [RR=1,17, IC95% (0,87, 1,56), respectivamente. Em relação aos eventos graves de sangramento, os resultados também foram comparáveis entre os TPO-RAs e o grupo controle, tanto com eltrombopague olamina [RR=0,10, IC95% (0,01, 2,00)] como com o romiplostim [RR=0,59, IC95% (0,03, 11,41)]. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos na qualidade de vida ligada à saúde nem no fardo dos pais. Quanto à segurança, não houve diferença significativa na incidência de qualquer efeito adverso ou efeitos adversos graves entre os grupos. Apenas 10% dos pacientes no grupo que usou TPO-RAs eram esplenectomizados e 6% no controle, enquanto a maioria (90% e 94%, respectivamente) não tinha a cirurgia. Nenhuma interpretação foi feita na metanálise em relação a isto. Como limites deste estudo pode-se considerar a amostra pequena, desfechos não uniformes, duração variável entre os estudos, estudos não homogêneos e tempo curto para avaliar segurança ao longo prazo. Concluíram que os TPO-RAs são agentes seguros e eficazes para o tratamento de PTI crônica em pacientes pediátricos. O eltrombopague olamina pareceu ser melhor que o romiplostim em termos de necessidade de terapia de resgate e em relação aos eventos de sangramento clinicamente significativos.



Quadro 4 – Descrição dos estudos incluídos

| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|--|---|--|---|---|--|---|---|
| <i>TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenia purpura (Review), 2011 Zeng Y et al (15)</i> | <p>- Revisão sistemática Cochrane de ECRs comparativos</p> <p>- Buscas: Medline, Embase, Central Cochrane de 1950 a 2011.</p> <p>Objetivos: determinar a eficácia e segurança dos agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RAs) em pacientes com PTI crônica.</p> | <p>6 ECR selecionados. (4 estudos com romiplostim e 2 estudos com eltrombopague).</p> <p>ECRs comparativos de TPO-RA (romiplostim n=100 e eltrombopague n= 299)</p> <p>X</p> <p>Placebo (n=175)</p> <p>ou</p> <p>X</p> <p>Tratamento padrão. (n=77)</p> <p>N= 808.</p> | <p>Adultos com PTI crônica.</p> <p>Idade média= 50 anos.</p> <p>Maioria mulheres brancas.</p> | <p>5 estudos:</p> <p>-TPO-RAs – Romiplostim (n= 100) – 1 a 3 ug/kg SC 1 x semana, ajustada conforme a dosagem de plaquetas. Dose máxima permitida de 15 ug/kg.</p> <p>OU</p> <p>Eltrombopague (n= 299) – 30, 50 ou 75 mg /dia via oral</p> <p>X</p> <p>Placebo (n=175)</p> <p>1 estudo:</p> <p>-TPO-RA – Romiplostim (n=157)</p> <p>X</p> <p>Tratamento padrão (n=77) – glicocorticoides, imunoglobulina humana intravenosa, imunoglobulina anti-D, rituximabe, azatioprina, etc, conforme prática clínica.</p> <p>Tempo de tratamento=de 6 a 52 semanas.</p> | <p>Desfechos primários:</p> <p>-Sobrevida geral</p> <p>-Melhora significativa dos eventos de sangramentos da PTI</p> <p>Desfechos secundários:</p> <p>-Resposta geral no número de plaquetas</p> <p>-Resposta completa (RC)</p> <p>-Duração da resposta (DR).</p> <p>-Sangramento geral</p> <p>-Efeitos adversos totais</p> <p>-Efeitos adversos graves totais</p> | <p>Sobrevida não avaliada nestes estudos.</p> <p>-Sem diferença significativa entre os grupos com TPO-RAs e os 2 grupos controles: Placebo [RR 0,48, (IC95% 0,20 a 1,15)] e tratamento padrão [RR 0,49, IC95% 0,15 a 1,63]).</p> <p>-TPO-RA com melhora significativana contagem de plaquetas geral</p> <p>X</p> <p>Placebo [RR 4,06, (IC95% 2,93 a 5,63)] e X tratamento padrão [RR 1,81 (IC95% 1,37 a 2,37)]</p> <p>-TPO-RA com melhora significativa X placebo [RR 9,29 (IC 95% 2,32 a 37,15)]</p> <p>-TPO-RAs com resposta significativa mais durável no número de plaquetas X placebo [RR 14,16, (IC95% 2,91 a 69,01)].</p> <p>-Redução significativa dos sangramentos gerais no grupo com TPO-RAs X placebo [RR 0,78 (IC95% 0,68 a 0,89)]</p> <p>-Comparação sem diferença significativa X tratamento padrão [RR 0,97 (IC95% 0,75 a 1,26)].</p> <p>-Sem diferenças significativas entre os TPO-RA x grupos controles: Placebo [RR 1,04,</p> | <p>-Há vieses de seleção e de performance devido a estudos abertos e com alocação inadequada.</p> <p>-Comparadores não são uniformes entre os estudos.</p> <p>-Há diferentes medicações associadas nos grupos.</p> <p>Estudos patrocinados pelos fabricantes.</p> |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|--|---|---|--|--|--|--|---|
| | | | | | | <p>(IC95% 0,95 a 1,15)] e tratamento padrão [RR 0,97 (IC95% 0,75 a 1,26)].</p> <p>-Aumentados nos pacientes do grupo do tratamento padrão X TPO-RA [RR 0,61 (IC 95% 0,40 a 0,92)]</p> <p>-Não aumentados no grupo placebo X TPO-RAs [RR 0,92 (IC95% 0,61 a 1,38)].</p> <p>Não existe evidência suficiente para afirmar a eficácia dos TPO-RAs na PTI crônica, neste momento.</p> <p>O nível de evidência é moderado, conforme dados observacionais.</p> <p>Comparativamente, os TPO-RAs melhoram a contagem de plaquetas, mas não melhoram de forma significativa os sangramentos na PTI crônica.</p> <p>A sobrevida não foi avaliada.</p> <p>A medicação é bem tolerada, com efeitos adversos similares aos dos grupos controles.</p> | |
| <p><i>Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis, 2016</i> Wang, L. et al (5)</p> | <p>RS e metanálise de ECRs</p> <p>Buscas: Pubmed, Embase, Cochrane Central Register.</p> <p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança dos TPO-RAs em</p> | <p>13 ECR selecionados</p> <p>n= 1126 (18 a 234)</p> <p>8 Estudos com Romiplostim x Controle n=350 x 166 = 516 (5 em adultos e 3 em crianças)</p> | <p>Adultos e crianças com PTI crônica ou persistente.</p> <p>Contagem inicial de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ em todos os estudos, com exceção de 1 estudo com $\leq 50 \times 10^9/L$.</p> | <p>TPO-RAs:</p> <p>4 estudos de eficácia e segurança de Romiplostim em adultos</p> <p>3 estudos de eficácia e segurança Romiplostim em crianças</p> <p>(6 comparativos Romiplostim x Placebo e 1</p> | <p>Desfechos primários:</p> <p>Resposta plaquetária (R)</p> <p>-Duração da resposta plaquetária (DR)</p> <p>-Eventos de sangramento</p> <p>Desfechos secundários:</p> <p>-Necessidade de terapia de resgate</p> <p>-Segurança, frequência de efeitos adversos, quaisquer ou graves</p> | <p>TPO-RAs aumentam significativamente a resposta plaquetária [RR 2,77, IC95% 2,01 a 3,82, $p= 5,9 \times 10^{-10}$].</p> <p>Resultados mostram que a R foi similar entre pacientes com TPO-RAs esplenectomizados ou não [RR 0,84 IC95% 0,49 a 1,42].</p> <p>TPO-RAs aumentam significativamente a duração da resposta plaquetária [RR 7,52, IC95% 3,94 a 14,35, $p= 9,2 \times 10^{-10}$].</p> | <p>-ECRs com baixo risco de viés, mas muito heterogêneos entre si.</p> <p>-Estudos patrocinados pela indústria.</p> |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|------------------|-----------------------------|--|---|--|-----------|---|--------------------------|
| | adultos e crianças com PTI. | Estudos com Eltrombopague N=610 (4 em adultos e 2 em crianças) | Uso concomitante de outros medicamentos. Populações diferentes com diferentes esquemas de tratamento | estudo Romiplostim x tratamento padrão). Doses: 1 a 3 ug/kg SC 1 x semana , variando conforme estudo. 4 estudos Eltrombopague x Placebo em adultos . 2 estudos Eltrombopague x Placebo em crianças (6 comparativos com placebo). Doses: de 12,5 a 75 mg/dia VO, conforme diferentes estudos. Tempo= 6 a 52 semanas para Romiplostim e 6 a 26 semanas para Etrombopag | | DR foi significativamente menor nos pacientes esplenectomizados x não-esplenectomizados com uso de TPO-RAs [RR 0,72, IC 95% 0,54-0,95, p= 0,022]. TPO-RAs diminuem significativamente eventos de sangramento gerais e graves [RR 0,80, IC 95% 0,67 a 0,95, p= 0,013; RR 0,52, IC 95% 0,27 a 0,99, p= 0,048, respectivamente]. Análises de subgrupos mostram que romiplostim não diminui substancialmente estes eventos, ao contrário do eltrombopague e que não há diminuição entre as crianças. Há diminuição nos adultos com PTI que recebem agonistas x placebo. Redução significativa da terapia de resgate nos grupos com TPO-RAs x controles [RR 0,50, IC 95% 0,42 a 0,59, p= 2,0 x 10 ⁻¹⁵]. Sem diferença entre os medicamentos ou entre as populações estudadas. Similares entre os TPO-RAs e grupos controles [RR 1,01, IC 95% 0,92 a 1,10, p= 0,913; RR 0,74, IC 95% 0,54 a 1,01, p= 0,054, respectivamente]. Monitorizar provas hepáticas nos pacientes com eltrombopague. TPO-RAs são eficazes e seguros para tratamento da PTI e indicados como 2ª linha de tratamento quando não há resposta após 1ª linha. | |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|--|--|---|---|---|--|---|--|
| | | | | | | Piora da trombocitopenia pode ocorrer após a parada dos TPO-RAs. | |
| <i>Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, 2016</i> Elgebaly A. et al (6) | Metanálise de ECRs Buscas: Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central. Objetivo: Avaliar segurança e eficácia do Eltrombopague na PTI de adultos e crianças. | 6 ECRs selecionados. N= 611 | Pacientes com PTI crônica. 4 estudos em adultos. 2 estudos em crianças. Plaquetas basais < 30 x 10 ⁹ /L | Eltrombopague –doses variáveis 30, 50 e 75 mg/dia nos diferentes estudos X Placebo. Tempo= 6 semanas em 5 estudos e 13 semanas em 1. | Desfechos primários: -Resposta plaquetária geral (pelo menos 50 x 10 ⁹ /L) -Incidência de sangramentos significativos -Incidência de qualquer sangramento -Número de pacientes com necessidade de terapia de resgate Segurança. | Efeito geral estimado: Favorece o eltrombopague x placebo [RR= 3,42, IC95% 2,51 a 4,65; p< 000001]. Favorece eltrombopague [RR 0,56, IC95% 0,41 a 0,77, p= 0,0004]. Favorece eltrombopague [RR 0,74; IC95% 0,66 a 0,83, p < 0,00001]. Favorece eltrombopague [RR= 0,45; IC95% 0,32 a 0,65, p< 0,0001]. 2 estudos relatam eventos tromboembólicos em 1 paciente no grupo do eltrombopague em cada estudo. Não há diferença significativa de efeitos adversos entre os 2 grupos. Esta metanálise mostra evidência nível 1 na eficácia do eltrombopague no tratamento da PTI crônica para adultos e crianças. Na análise de subgrupo, a eficácia do eltrombopague não difere significativamente entre adultos e crianças. | -Viés de publicação não avaliado por serem menos de 10 estudos selecionados. -Qualidade dos estudos de moderada a alta. |
| <i>Multicentre, randomized phase III study of efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients</i> | ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego, placebo controlado | N= 155 Estudo realizado em 2 fases: Fase I – fase de estudo | Pacientes com PTI crônica sem resposta ou sem remissão após tratamento de 1ª linha. | Fase I: Eltrombopague(n=104) – 25 mg/dia como dose inicial em pacientes chineses X | Desfechos primários: -Proporção de pacientes com plaquetas ≥ 50 x 10 ⁹ /L após 42ª dia (6ª semana), durante fase I, sem terapia de resgate. | Proporção de 57,7% dos pacientes com eltrombopague com resposta plaquetária desejada x 6% com placebo. Chances de atingir o objetivo de contagem de plaquetas foi 26 vezes maior com a medicação x placebo (p < 0,001). | Tempo curto de seguimento. |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|---|--|---|--|--|--|---|--------------------------------|
| <p><i>with chronic immune thrombocytopenia, 2017</i> Yang, R. et al (7)</p> | <p>Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do eltrombopague com dose inicial de 25 mg/dia, em pacientes Chineses com PTI crônica, em curto prazo.</p> | <p>randomizado comparativo de eltrombopague X placebo.</p> <p>Fase II – fase de avaliação e acompanhamento de todos os pacientes da fase I tomando eltrombopague.</p> | <p>Adultos chineses ≥ 18 anos, clínica e demograficamente similares.</p> <p>Contagem de plaquetas prévia ao tratamento de $< 30 \times 10^9/L$.</p> <p>Pacientes estratificados ainda: Esplenectomizados ou não; uso de medicação concomitante inicial; contagem de plaquetas basais $\leq 15 \times 10^9/L$ ou $> 15 \times 10^9/L$.</p> | <p>Placebo (n=51).</p> <p>Ajustes de dose de 25 mg a 75 g/dia para manter plaquetas $> 50-250 \times 10^9/L$.</p> <p>Tempo= 8 semanas</p> <p>Fase II: Todos os pacientes da Fase I usando eltrombopague para acompanhamento de farmacocinética e farmacodinâmica por mais 24 semanas.</p> | <p>Desfechos secundários:</p> <p>-Proporção de pacientes que atingiu $\geq 30 \times 10^9/L$ plaquetas pelo menos 1 x em 6 semanas ou dobrou o valor basal; proporção de pessoas que atingiu $\geq 50 \times 10^9/L$, 1 x em 6 semanas.</p> <p>-Tempo para a resposta plaquetária e duração da resposta.</p> <p>-Incidência e gravidade de sangramento pela PTI.</p> <p>-Necessidade de terapia de resgate.</p> <p>-Incidência de efeitos adversos gerais e graves.</p> | <p>Eltrombopague foi estatisticamente melhor em termos de respostas plaquetárias gerais x placebo.</p> <p>Eltrombopague foi significativamente melhor x placebo.</p> <p>Diminuição de qualquer sangramento em 72% ($p \leq 0,001$) para o grupo com eltrombopague x placebo.</p> <p>Para os sangramentos clinicamente significativos, graus 2-4 da OMS, não houve diferença significativa entre os grupos.</p> <p>Eltrombopague reduziu a necessidade de terapia de resgate em 87% x placebo</p> <p>Eltrombopague geralmente é bem tolerado. Eltrombopague tem maior incidência de efeitos adversos X placebo.</p> <p>Para efeitos graves há maior incidência no grupo do placebo.</p> <p>Maioria dos efeitos adversos são leves a moderados.</p> <p>Efeitos adversos mais comuns no grupo com eltrombopague: alterações de transaminases e bilirrubinas, não mais do que 3 x o limite normal e reversíveis.</p> <p>Eltrombopague 25 mg/dia em pacientes chineses com PTI crônica aumenta as plaquetas para nível seguro e reduz sangramentos.</p> | |
| <p>Thrombopoietin-receptor agonists for children with</p> | <p>RS de ECR comparativos</p> | <p>5 ECR selecionados.</p> | <p>Pacientes com menos de 18</p> | <p>TPO-RAs:</p> | <p>Primários: -Duração da resposta (DR)</p> | <p>Duração resposta: Maior significativamente em 40% pacientes com eltrombopague x 1%</p> | <p>-Incluídos apenas ECRs.</p> |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|--|--|---|---|---|--|--|--|
| <p>immune thrombocytopenia: a systematic review J. Zhang et al. (17)</p> | <p>Buscas: Pubmed, Embase e Cochrane Library. Até janeiro de 2017.</p> <p>Objetivos: avaliar a eficácia e a segurança dos agonistas dos receptores de TPO para a PTI em crianças</p> | <p>TPO-Ras (2 estudos com Eltrombopague e 3 estudos com Romiplostim)</p> <p>x</p> <p>Placebo</p> <p>N= 261</p> <p>Pacientes com PTI crônica.</p> <p>Idade < 18 anos.</p> | <p>anos de idade e com PTI crônica.</p> | <p>Eltrombopague VO com doses iniciais conforme idade e peso (1,5 mg/kg/dia em pacientes de 1 a 5 anos e 0,8mg/kg/dia se orientais; 50mg/dia para 6 a 11 anos ou 25 mg se orientais, se peso ≥ 27 kg; 25mg/dia se < 27 kg; com 12 a 17 anos 37,5 a 50mg/dia se ≥ 27 kg; 37,5 mg/dia se < 27 kg e 25mg/dia se orientais.</p> <p>Romiplostim SC 1 mcg/kg 1 x semana</p> <p>x</p> <p>Placebo</p> | <p>-Sangramento clinicamente significativo</p> <p>Secundários:</p> <p>- Resposta plaquetária geral</p> <p>- Eventos gerais de sangramento</p> <p>-Uso de medicação de resgate</p> <p>-Efeitos adversos</p> | <p>placebo (P=0,0004) ou em 52% pacientes com Romiplostim x 10% placebo (p=0,002).</p> <p>Resposta geral de plaquetas em 2 estudos com eltrombopague significativamente maior x placebo [p= 0,0002, RR=2,64, IC 95% (1,58, 4,44)] em 6 semanas e também em 12 semanas (p<0,001).</p> <p>Romiplostim com resposta significativamente maior x placebo [p= 0,0001, RR= 5,05, IC 95% (2,21, 11,53)].</p> <p>Sangramento clinicamente significativo com incidência significativamente menor nos pacientes com eltrombopague x placebo (p= 0,04, RR= 0,37, IC 95% 0,15-0,93) e sem diferença de romiplostim x placebo [p= 0,85, RR= 1,03, IC 95% (0,75-1,43)].</p> <p>Eventos gerais de sangramento com incidência significativamente menor com eltrombopague x placebo [p= 0,01, RR= 0,50, IC 95% (0,29-0,87)] e sem diferença significativa entre romiplostim e placebo [p= 0,21, RR= 1,22, IC 95% (0,89-1,66)].</p> <p>Terapia de resgate sem diferença significativa entre eltrombopague x placebo [p=0,15, RR= 0,46, IC 95% (0,16-1,34)] ou romiplostim x placebo [p=0,13, RR=0,58, IC 95% (0,29-1,17)].</p> <p>Incidência geral de quaisquer efeitos adversos similares entre os grupos de TPO-RAs x placebo [p=0,59, RR= 0,95, IC 95% (0,81-</p> | <p>-Resultados não podem ser generalizados pelos critérios estritos de inclusão e pelas amostras pequenas.</p> <p>-Estudos não são sensíveis para avaliar efeitos adversos raros,</p> <p>-Desfechos não uniformes e definições operacionais diferentes para o mesmo desfecho na avaliação de eficácia dos diferentes TPO-Ras dificultam comparações entre os diferentes estudos.</p> |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|---|--|--|---|---|--|---|--|
| | | | | | | 1,13]] e mesmos achados para eltrombopage e romiplostim. Efeitos adversos graves sem diferença entre os grupos [p=0,57, RR= 1,29 IC 95% (0,54-3,08)]. | |
| Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis 2018, Guo J et al. (16) | Metanálise de ECRs. Buscas: Pubmed, Embase e Cochrane até junho de 2017. Objetivo: Para avaliar eficácia e segurança dos TPO-Ras na PTI crônica de crianças. | 7 ECRs selecionados. (5 estudos com romiplostim e 2 estudos com eltrombopague). N= 345 Grupo TPO-Ras- n= 238 Grupo controle- n= 107 Duração: ≥ 7 semanas | Pacientes pediátricos com PTI crônica. Esplenectomizados ou não. | TPO-RAs (romiplostim e eltrombopague) x Placebo | Primários: - Resposta plaquetária geral -Eventos de sangramento Secundários: - Qualidade de vida relacionada à saúde - Fardo parental Efeitos adversos | Primários: Resposta plaquetária geral – com diferença entre os dois grupos [RR= 3,37, IC 95% (2,21-5,16). Romiplostim e eltrombopague com altas taxas de resposta [RR= 5,05, IC 95% (2,21, 11,43) e [RR= 2,73, IC 95% (1,67- 4,44)], respectivamente. Duração da resposta com diferença significativa entre os grupos a favor dos TPO-Ras [RR= 7,38, IC 95% (3,01- 18,08), p= 0]. Romiplostim e eltrombopague associados a taxas altas de duração da resposta [RR= 4,62, IC 95% (1,58- 13,51)] e [RR= 13,14, IC 95% (2,67- 64,64)], respectivamente. Terapia de resgate com diferença significativca entre os grupos [RR= 0,52, IC 95% (0,32- 0,84), p=0,008]. Eltrombopague associado com menores taxas [RR= 0,64, IC 95% (9,25-1,64), p= 0,10]. Sem diferença para o romiplostim x controle [RR= 0,47, IC 95% (0,27-0,84), p= 0,356]. Quaisquer eventos de sangramento sem diferença entre os 2 grupos [RR= 0,88. IC 95% (0,52-1,47), p= 0,620]. Nenhum dos 2 medicamentos demonstraram diferença na | -Amostra pequena. - Desfechos não uniformizados podem influenciar os desfechos. - Duração do seguimento variável e podem não ter sido suficientemente homogêneos para avaliar as diferenças entre os dois grupos. -Perfil de segurança avaliado por períodos curtos o que pode ignorar complicações ao longo prazo. |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/considerações |
|------------------|---------|---------|-----------|----------------------|-----------|--|--------------------------|
| | | | | | | <p>análise de subgrupo – romiplostim [RR= 1,17, IC 95% (0,87, 1,56) e eltrombopague [RR= 0,64, IC 95% (0,24- 1,73).</p> <p>Eventos graves de sangramento sem diferença entre os grupos [RR= 0,36, IC 95% (0,04-3,28), p=0,366]. Sem diferença significativa entre romiplostim [RR= 0,59, IC 95% (0,03-11,41)] e eltrombopague [RR= 0,10, IC 95% (0,01-2,00) x controle.</p> <p>Eventos de sangramento clinicamente significativos com diferença significativa entre os grupos [RR= 0,41, IC 95% (0,17-0,98), p=0,008].</p> <p>Eltrombopague com mais baixas taxas [RR= 0,37, IC 95% (0,15-0,93), p=0,035].</p> <p>Sem grande diferença entre romiplostim e controle [RR= 1,00, IC 95% (0,05-21,42), p= 1].</p> <p>Secundários:</p> <p>Sem diferença entre os grupos na qualidade de vida relacionada a saúde [WMDE= 2,86, IC 95% (-5,62- 11,34), p=0,509]</p> <p>nem no fardo parental [WMD= 18,24, IC 95% (-8,9-45,39), p=0,188] x controle.</p> <p>Quaisquer efeitos adversos sem diferença entre os grupos [RR= 1,00, IC 95% (0,86-1,17), p=0,974].</p> <p>Também sem diferenças entre romiplostim e eltrombopague x controle [RR= 1,00, IC 95% (0,69-1,45)] e [RR= 1,0 IC 95% (0,85-1,18)], respectivamente.</p> | |



| Título do artigo | Desenho | Amostra | População | Intervenção/controle | Desfechos | Resultados | Limitações/ considerações |
|------------------|---------|---------|-----------|----------------------|-----------|--|------------------------------|
| | | | | | | Efeitos adversos graves – sem diferença significativa entre os grupos [RR= 1,12, IC 95% (0,52-2,44), p=0,974]. Sem diferença entre romiplostim e eltrobopague x controle [RR= 2,29, IC 95% (0,56-9,30) e [RR= 0,71, IC 95% (0,27-1,88)], respectivamente. | |

***tratamento padrão:** incluiu uma variedade de terapias (glicocorticóide, imunoglobulina anti-D, imunoglobulina humana intravenosa, rituximab, azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, etc, conforme prática clínica.

****Escala de sangramento da Organização Mundial da Saúde (OMS):** grau 0 - sem sangramento; grau 1 – petéquias; grau 2 - perda de sangue leve; grau 3 - perda bruta de sangue; e grau 4 - perda de sangue debilitante.

‡**Classificação dos eventos adversos segundo a terminologia usada nos Critérios para Eventos Adversos, versão 3.0:** grau 1 - leve; grau 2 - moderado; grau 3 - grave; grau 4 - com risco de morte; e grau 5 - fatal.

#**Resposta plaquetária semanal:** definida como $CP \geq 50 \times 10^9/L$ durante a visita semanal do estudo.

TPO-RAs – agonistas dos receptores de trombopoietina

RR: risco relativo; **IC:** intervalo de confiança; **DM:** diferença de médias; **CP:** contagem de plaquetas; **DP:** diferença de proporção de pacientes que responderam.



6.2 Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do medicamento eltrombopague olamina para o tratamento de crianças e adultos com PTI crônica após falha às estratégias medicamentosas com corticosteroides, igIV e à esplenectomia, foi elaborado um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

Existem 4 tratamentos medicamentosos preconizados pelo PCDT atual para a população com indicação para eltrombopague olamina, a saber, azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina. Os três primeiros são disponibilizados aos pacientes através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), enquanto a administração da vincristina é contemplada pelo procedimento 03.03.02.006-7 – Tratamento de defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

A estimativa da população elegível para tratamento com eltrombopague olamina foi realizada em três etapas. A primeira etapa consistiu em observar a quantidade de pacientes que receberam tratamento com os medicamentos azatioprina, ciclofosfamida e danazol para o CID 10 D69.3 – Púrpura Trombocitopênica Idiopática pelo CEAF (Figura 7).

Para a segunda etapa observou-se a quantidade do procedimento 03.03.02.006-7 realizada entre 2013 e 2017 para o CID 10 D69.3, assumindo que 100% dos procedimentos foram realizados com o fim de administrar vincristina, e que cada paciente recebeu em média 20,8 administrações ao ano, número de administrações preconizado pelo PCDT de PTI. Desta forma, estimou-se o número de pacientes que receberam vincristina entre os anos de 2013 e 2017 (Figura 7).

A terceira etapa consistiu em somar as estimativas de pacientes que receberam tratamento pelo CEAF e com a vincristina entre os anos de 2013 e 2017. Em seguida foi traçada uma linha de tendência por meio de uma regressão linear para estimar o número de pacientes até o ano de 2023. Para o cálculo da linha de tendência foram considerados apenas os anos de 2014 a 2017, já que os tratamentos começaram a serem dispensados pelo CEAF apenas em setembro de 2013 (Figura 7).

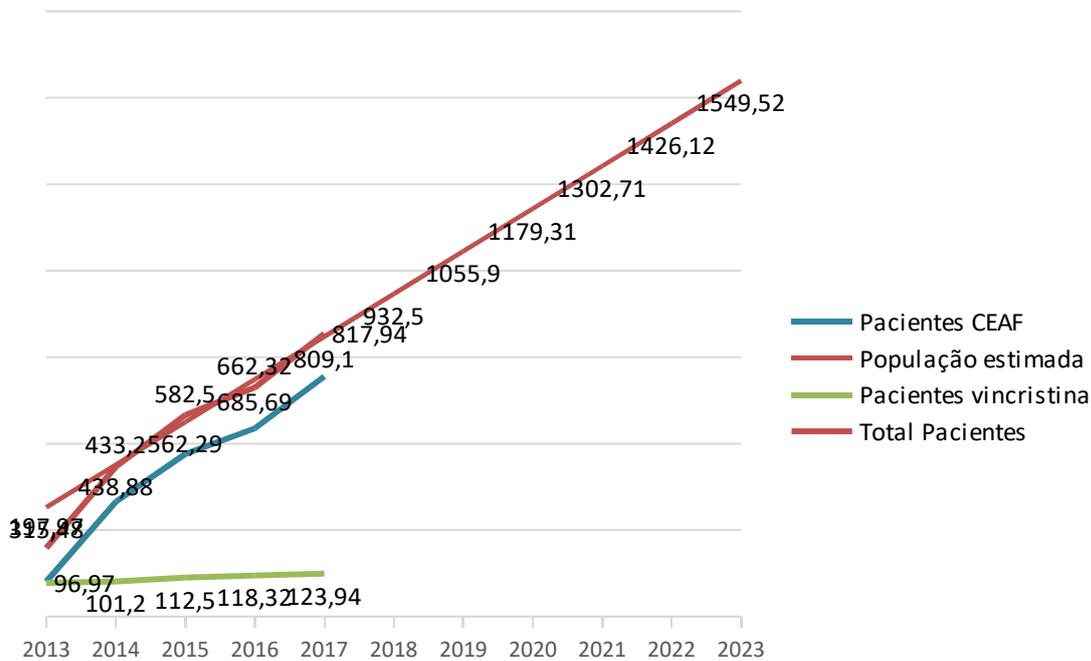


Figura 7. Quantidade de pacientes recebendo tratamento pelo SUS com indicação para tratamento com eltrombopague olamina entre 2013 e 2017, e estimativa entre 2018 e 2023.

Para calcular a difusão da tecnologia, primeiramente foi estimada a quantidade de pacientes recebendo cada um dos tratamentos disponíveis para o CID 10 D69.3 no SUS (Tabela 1). No cenário base assumiu-se que 40% dos pacientes elegíveis receberiam o tratamento com eltrombopague em 2019, esse percentual aumentaria em 5% ao ano até chegar a 60% em 2023. Entre os pacientes que não receberiam eltrombopague, assumiu-se que suas proporções permaneceriam as mesmas observadas em 2017. Outros percentuais de difusão de eltrombopague foram explorados na análise de sensibilidade (Tabela 2).

Tabela 1. Quantidade de pacientes por tratamento recebido em 2017.

| Tratamento | Pacientes em 2017 | % pacientes |
|----------------|-------------------|-------------|
| Azatioprina | 617 | 75% |
| Ciclofosfamida | 25 | 3% |
| Danazol 100 mg | 46 | 6% |
| Danazol 200 mg | 6 | 1% |
| Vincristina | 124 | 15% |



Tabela 2. Cenários de difusão de eltrombopague olamina.

| Ano | Baixo (análise de sensibilidade) | Cenário-base | Alto (análise de sensibilidade) |
|------------|--|---------------------|---|
| 2019 | 15% | 40% | 70% |
| 2020 | 20% | 45% | 75% |
| 2021 | 25% | 50% | 80% |
| 2022 | 30% | 55% | 85% |
| 2023 | 35% | 60% | 90% |

Em seguida, calculou-se uma estimativa do custo de tratamento por paciente para o Ministério da Saúde (MS) com os tratamentos disponibilizados pelo CEAF e com a vincristina. Para azatioprina e ciclofosfamida, contemplados no grupo 2 do CEAF e financiados pelas Secretarias de Estado de Saúde (SES), foi feita uma pesquisa de preços nas bases BPS e SIASG através da página do Banco de Preços em Saúde (BPS) e considerou-se a média ponderada por quantidade comprada como o preço pago pelas SES. Para o danazol, contemplado no grupo 1b do CEAF, considerou-se o valor repassado pelo MS para as SES. Para a vincristina, assumiu-se que o valor gasto por aplicação seria o valor repassado referente ao serviço hospitalar do procedimento 03.03.02.006-7 – Tratamento de defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas, de R\$ 169,55. Os custos de tratamento por paciente foram calculados a partir da posologia preconizada no PCDT de púrpura trombocitopênica idiopática para um paciente adulto. No caso do danazol, onde a posologia preconizada é de 400mg a 800mg ao dia, assumiu-se que os pacientes que receberam a apresentação de 100mg utilizariam 400mg por dia e os pacientes que receberam a apresentação de 200mg utilizariam 800mg por dia (Tabela 3).

Tabela 3. Custo de tratamento anual por paciente de tratamentos disponibilizados pelo CEAF e vincristina.

| Medicamento | Apresentação | Preço | Custo anual por paciente | Fonte |
|--------------------|---------------------|--------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Azatioprina | Comprimido 50mg | R\$ 0,35 | R\$ 384,20 | BPS/SIASG (média ponderada) |
| Ciclofosfamida | Drágea 50mg | R\$ 0,65 | R\$ 711,75 | SIASG (média ponderada) |
| Danazol | Comprimido 100mg | R\$ 1,38 | R\$ 2.014,80 | Repasso CEAF |
| Danazol | Comprimido 200mg | R\$ 2,59 | R\$ 3.781,40 | Repasso CEAF |



| | | | | |
|-------------|--------------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Vincristina | Procedimento 03.03.02.006-7 | R\$ 169,55 | R\$ 3.526,64 | SH - Valor repassado |
|-------------|--------------------------------|------------|--------------|----------------------|

A partir dos custos de tratamento calculados na Tabela 3, fez-se uma estimativa do custo médio anual por paciente, assumindo que a proporção de pacientes em cada tratamento seria a mesma da observada em 2017 (Tabela 4).

Tabela 4. Custo médio de tratamento por ano, por paciente.

| Medicamento | Custo anual por paciente | % pacientes em 2017 | Custo médio por paciente |
|----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| Azatioprina | R\$ 384,20 | 75% | R\$ 987,01 |
| Ciclofosfamida | R\$ 711,75 | 3% | |
| Danazol | R\$ 2.014,80 | 6% | |
| Danazol | R\$ 3.781,40 | 1% | |
| Vincristina | R\$ 3.526,64 | 15% | |

Para estimar o custo de tratamento com eltrombopague olamina foi feita uma pesquisa de preços para encontrar o menor preço praticado para o medicamento nos últimos 6 meses, a saber, uma compra feita pela SES-CE em 15/12/2017 que registrou preços de R\$ 103,51 e R\$ 207,05 para as apresentações de 25mg e 50mg, respectivamente. Seguidamente, observou-se a posologia do medicamento conforme a bula em que a dose inicial é de 50mg por dia, podendo ser aumentada para até 75mg por dia. Para o cálculo do custo de tratamento por paciente assumiu-se que pacientes com menos de 18 anos utilizariam a dose de 50mg, enquanto pacientes com 18 anos ou mais utilizariam 75mg por dia. Em 2017 observou-se que 16% dos pacientes tratados no CEAF tinham até 18 anos de idade. Considerou-se esse percentual para o cálculo no cenário-base e outros valores foram explorados na análise de sensibilidade (Tabela 5).

Tabela 5. Custo de tratamento por paciente com eltrombopague olamina.

| Tratamento | Custo de tratamento anual | % pacientes | Custo médio anual por paciente |
|------------------------|---------------------------|-------------|--------------------------------|
| Eltrombopague 50mg/dia | R\$ 75.573,25 | 16% | R\$ 107.366,03 |
| Eltrombopague 75mg/dia | R\$ 113.354,40 | 84% | |

Com base na estimativa de pacientes elegíveis de 2019 a 2023 e os custos de tratamento calculados foi possível calcular o impacto orçamentário da incorporação de eltrombopague



olamina no SUS (Tabela 6). Os resultados do cenário base foram de aproximadamente R\$ 45 milhões no primeiro ano e de R\$ 353 milhões ao longo dos 5 anos após a incorporação.

Tabela 6. Resultados do cenário-base.

| Ano | Gasto com incorporação | Gasto sem incorporação | Impacto Orçamentário |
|--------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 2019 | R\$ 45.972.595,16 | R\$ 1.042.186,94 | R\$ 44.930.408,22 |
| 2020 | R\$ 57.618.108,25 | R\$ 1.163.987,69 | R\$ 56.454.120,57 |
| 2021 | R\$ 70.576.379,42 | R\$ 1.285.788,43 | R\$ 69.290.590,98 |
| 2022 | R\$ 84.847.408,65 | R\$ 1.407.589,18 | R\$ 83.439.819,47 |
| 2023 | R\$ 100.431.195,96 | R\$ 1.529.389,93 | R\$ 98.901.806,03 |
| Total | R\$ 359.445.687,44 | R\$ 6.428.942,17 | R\$ 353.016.745,27 |

6.2.1 Análise de sensibilidade

Devido às incertezas inerentes ao modelo de impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade univariada a fim de observar quais as consequências da variação em cada parâmetro sobre o resultado final da análise. Foram incluídos os seguintes parâmetros na análise de sensibilidade: difusão da tecnologia (Tabela 2) e o percentual de pacientes a utilizar a dose de 75mg por dia de eltrombopague olamina (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7. Valores considerados na análise de sensibilidade.

| Parâmetro | Baixo | Cenário-base | Alto |
|----------------------------------|----------|--------------|----------|
| Difusão de eltrombopague olamina | 15 a 35% | 40 a 60% | 70 a 90% |
| % pacientes a utilizar 75mg/dia | 0% | 86% | 100% |

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade para o primeiro ano após incorporação

| Parâmetro | Mínimo | Base | Máximo |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Difusão tecnologia | R\$ 16.848.903,08 | R\$ 44.930.408,22 | R\$ 78.628.214,39 |
| Pacientes em dose de 75mg/dia | R\$ 31.502.359,36 | R\$ 44.930.408,22 | R\$ 47.459.664,00 |



Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade para cinco anos após incorporação

| Parâmetro | Mínimo | Base | Máximo |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Difusão tecnologia | R\$ 179.790.267,81 | R\$ 353.016.745,27 | R\$ 560.888.518,22 |
| Pacientes em dose de 75mg/dia | R\$ 247.513.005,34 | R\$ 353.016.745,27 | R\$ 372.889.025,05 |

Conforme os resultados da análise de sensibilidade, o impacto orçamentário da incorporação de eltrombopague olamina pode variar de, aproximadamente, R\$ 16 a R\$ 78 milhões no primeiro ano e, de R\$ 179 a R\$ 560 milhões ao longo dos cinco anos após a incorporação no SUS.

6.2.2 Preço internacional

Com o objetivo de avaliar o custo unitário praticado no Brasil em relação ao mercado internacional para o eltrombopague olamina (comprimidos revestidos, 25 mg e 50 mg), foi realizada uma busca pelos preços de compras relatadas nas páginas da internet de agências públicas federais de diferentes países (Tabela 10).

Para encontrar os preços praticados no Brasil foram avaliados o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (18) e os preços de compras públicas relatados nos últimos 6 meses nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) (19) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG).

Tabela 10: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais do eltrombopague olamina.

| País | Páginas da Internet |
|----------------|--|
| África do Sul | www.mpr.gov.za |
| Argentina | www.servicios.pami.org.ar |
| Austrália | www.pbs.gov.au |
| Canadá | www.ramq.gouv.qc.ca |
| Chile | www.cenabast.cl |
| Colômbia | www.minsalud.gov.co |
| Dinamarca | www.medicinpriser.dk |
| Espanha | www.portalfarma.com e http://www.msssi.gob.es ; |
| Estados Unidos | www.pbm.va.gov |
| França | www.codage.ext.cnamts.fr |



| | |
|---------------|---|
| Grécia | www.virtualpharmacy.gr e www.xtrapharm.ch ; |
| Itália | www.agenziafarmaco.gov.it |
| Noruega | www.legemiddelverket.no |
| Nova Zelândia | www.pharmac.govt.nz |
| Peru | observatorio.digemid.minsa.gob.pe |
| Portugal | www.infarmed.pt |
| Reino Unido | www.medicinedict.com |
| Suécia | www.tlv.se . |

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 21/03/2018 (20).

A figura 8 elenca os preços unitários (1 comprimido) praticados internacionalmente e no Brasil em compras de eltrombopague olamina na apresentação de 50 mg.

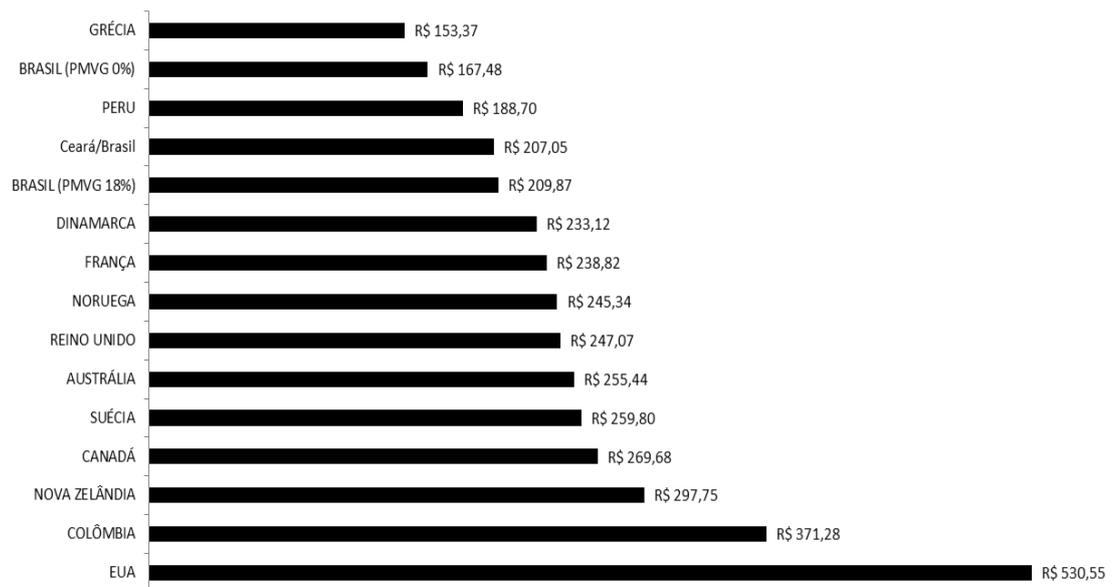


Figura 8: Preços unitários praticados para compra de eltrombopague olamina (comprimidos revestidos de 50 mg) no Brasil e no exterior.

As tributações sobre medicamentos variam em cada país avaliado, assim, para uma melhor comparação, foram incluídos na figura 4 o PMVG 0% e 18% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% ou 18% da alíquota de ICMS) praticados no Brasil. O menor preço encontrado foi o praticado na Grécia, no valor de R\$ 153,37. O menor preço praticado no Brasil



foi de R\$ 207,05 em compra realizada pelo Governo do Ceará, em dezembro de 2017, que foi utilizado nos cálculos de Impacto Orçamentário do presente relatório.

Não foram encontrados os registros de preços praticados na África do Sul, na Argentina, no Chile, no Equador, na Espanha, na Itália, no Líbano e em Portugal. Essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento não está sendo comercializado no país.

A figura 9 elenca os preços unitários (1 comprimido) praticados internacionalmente e no Brasil em compras de eltrombopague olamina na apresentação de 25 mg.

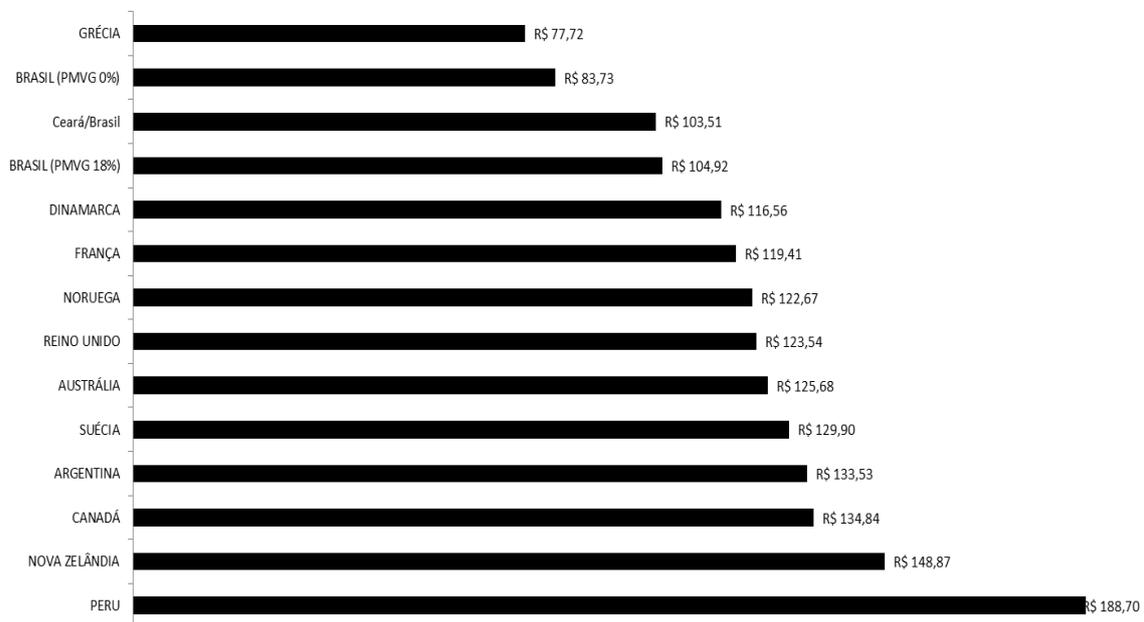


Figura 9: Preços unitários praticados para compra de eltrombopague olamina (comprimidos revestidos de 25 mg) no Brasil e no exterior.

Na figura 9, também foram incluídos para comparação o PMVG 0% e 18%. O menor preço encontrado foi o praticado na Grécia, no valor de R\$ 77,72. O menor preço praticado no Brasil foi de R\$ 103,51 em compra realizada pelo Governo do Ceará, também em dezembro de 2017. Esse valor foi utilizado nos cálculos de Impacto Orçamentário do presente relatório.

Para a apresentação de 25 mg não foram encontrados os registros de preços praticados na África do Sul, no Chile, na Colômbia, no Equador, na Espanha, nos EUA, na Itália, no Líbano e em Portugal. Essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento não está sendo comercializado no país.



6.3 Avaliação por outras agências de ATS

The *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra incorporou o eltrombopague olamina e recomenda como opção para o tratamento de adultos com PTI após esplenectomia, cuja doença persiste refratária aos outros tratamentos ou, como segunda linha de tratamento em adultos nos quais a esplenectomia é contraindicada, somente se: a condição é refratária ao tratamento padrão ativo e às terapias de resgate; tem doença grave e um alto risco de sangramento que necessite terapia de resgate frequente; o fabricante fornecer o medicamento com desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. Ainda, recomenda a continuação do tratamento para pacientes que já estejam usando o eltrombopague e não atinjam os critérios acima, até que seja considerado a suspensão apropriada (1).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia aceitou o eltrombopague olamina para uso restrito no país. As indicações são para PTI em adultos esplenectomizados e refratários a outros medicamentos (ex. corticoides e imunoglobulinas) ou, como segunda linha de tratamento, para adultos não-esplenectomizados, cuja cirurgia é contraindicada que tenham doença grave ou alto risco de sangramento. Para pacientes de 1 a 17 anos com PTI crônica grave ou com alto risco de sangramento, refratários a outros medicamentos (ex. corticoides, imunoglobulinas). Estas indicações levam em conta os benefícios e disponibilidade do serviço escocês de acesso de pacientes (PAS) com melhor custo-efetividade ou de uma lista de preços equivalente ou menor (2).

O *Pharmaceutical Benefits Sheme* (PBS) da Austrália subsidia o eltrombopague olamina para pacientes adultos com PTI crônica grave que tenham realizado esplenectomia e que não tenham tido resposta satisfatória ou sejam intolerantes aos corticoides e imunoglobulinas e cujo único tratamento subsidiado pela PBS seja um agonista do receptor da trombopoietina (3).

The *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) não recomenda que o eltrombopague olamina faça parte da lista dos planos de medicamentos financiados pelo governo do Canadá para o tratamento da TIP. As justificativas são que os 3 estudos revisados pelo CDEC tiveram como objetivo principal medir a contagem de plaquetas, considerado menos importante para os pacientes do que o número dos eventos de sangramento; que não há estudos comparativos de boa qualidade entre eltrombopague olamina e tratamentos disponíveis para a PTI; e que estudos de análise econômica do fabricante sugerem que ele não é custo-efetivo quando comparado com o tratamento padrão, tanto para os pacientes esplenectomizados como não-esplenectomizados (4).



6.4 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento. Utilizaram-se os termos "purpura, thrombocytopenic", "thrombocytopenic purpura", "idiopathic thrombocytopenic purpura", "immune thrombocytopenia", "immune thrombocytopenic purpura" e "thrombocytopenia purpura".

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Assim, as pesquisas apontaram haver 3 medicamentos nessas fases de desenvolvimento clínico. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com eltrombopague olamina bem como os de medicamentos já incorporados no SUS para PTI.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Os potenciais medicamentos para o tratamento da PTI encontram-se relacionados no quadro 5 abaixo. Vale ressaltar que as tecnologias rastreadas estão no horizonte tecnológico emergente, ou seja, encontram-se em fase de pesquisa clínica ou tiveram seu registro aprovado recentemente em alguma das agências reguladoras consideradas em nossa análise. Atualmente, nenhuma delas possui registro na ANVISA para essa indicação terapêutica.

Quadro 5 - Medicamentos potenciais para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática

| Nome do princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos clínicos | Aprovação para púrpura trombocitopênica idiopática |
|-------------------------|--|----------------------|---------------------|--|
| Avatrombopag | Agonista do receptor de trombopoietina | Oral | Fase 3 ^a | <u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2011) |
| Fostamatinib | Inibidor de tirosina quinase SYK | Oral | Fase 3 ^a | <u>ANVISA e EMA</u> Sem registro |



| | | | | |
|------------|--|-------------|-----------------------|---|
| | | | | <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2015) |
| Rituximabe | Inibidor de antígeno CD20 dos linfócitos B | Intravenoso | Fase 2/3 ^a | <u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2012) |

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

Atualizado em: 16/04/2018.

^a O estudo está concluído.

6.5 Implementação

Caso o eltrombopague olamina para o tratamento de crianças e adultos com PTI crônica após falha às estratégias medicamentosas com corticosteroides, igIV e à esplenectomia seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com PTI crônica terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Plenário presentes em sua 66ª reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do eltrombopague olamina para PTI crônica. Considerou-se que os argumentos apresentados apontam que ainda há incertezas quanto a maior eficácia do medicamento. Apesar das evidências científicas mostrarem que houve melhoras laboratoriais, não foi observado o mesmo impacto quanto as melhoras da condição clínica. Também foi questionado sobre o efeito quanto ao uso prolongado do medicamento, a sustentabilidade de resposta e o aumento dos efeitos adversos com o tempo, em especial por se tratar de pacientes crônicos.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

1. www.nice.org.uk.
2. www.scottishmedicines.org.uk.
3. www.pbs.gov.au.
4. www.cadth.ca.
5. Wang L, Gao Z, Chen XP, Zhang HY, Yang N, Wang FY, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003.
6. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;1076029616663849.
7. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;176(1):101-10.
8. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
9. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):799-806.
10. Braga JA, Loggetto SR, Hoepers AT, Bernardo WM, Medeiros L, Veríssimo MP. Guidelines on the diagnosis of primary immune thrombocytopenia in children and adolescents: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2012. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):358-65.
11. George J, Arnold D. Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical and diagnosis. *UpToDate*. 2018;April, 2018.
12. Saúde MdS-SdAà. Púrpura Trombocitopênica Idiopática - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. www.saude.gov.br/sas 20102010.
13. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-58.
14. Pegorer. REoCrmemRTFR. 2017. Bula de remédio.: Novartis Biociências S.A.
15. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD008235.
16. Guo JC, Zheng Y, Chen HT, Zhou H, Huang XH, Zhong LP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(6):7112-25.
17. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Xie J, Li Y, Zheng W. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1543-51.
18. ANVISA. B. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos pra Compras Públicas. Disponível em:



<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-preços>. Atualizada em 14/03/2018. Acesso em: 20 mar.2018.

19. BRASIL. Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Disponível em: <www.bps.saude.gov.br>. Acesso em: 20 mar. 2018.

20. BRASIL. Banco Central do Brasil. Atualizada em 09/02/2018 Disponível em: <http://www.bcb.gov.br>. Acesso em: 09 fev.2018.