

Romiplostim para púrpura  
trombocitopênica idiopática (PTI)  
crônica e refratária em  
alto risco de sangramento

Nº 405

Dezembro/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

Romiplostim para púrpura  
trombocitopênica idiopática (PTI)  
crônica e refratária em  
alto risco de sangramento

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](mailto:conitec@saude.gov.br)

***Elaboração***

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: Gráfico da qualidade metodológica - avaliação percentual dos autores da revisão sistemática (11)(Zeng et al. 2011) sobre cada item da qualidade metodológica dos estudos incluídos. ....	32
Figura 4: Gráfico da análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (11).....	33
Figura 5 - Esquema da estrutura do modelo de markov apresentado pelo demandante.....	54
Figura 6 – Diagrama de tornado, apresentado pelo demandante, com os parâmetros mais influentes do modelo.....	55

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Monitoramento clínico laboratorial adicional para os pacientes com PTI crônica e refratária de acordo com o medicamento em uso.....	18
Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia .....	23
Quadro 3: Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela secretaria-executiva da CONITEC. ....	28
Quadro 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	43
Quadro 5 - Características da avaliação de custo-utilidade apresentada pelo demandante, realizada pela secretaria-executiva da CONITEC.....	57
Quadro 6 - Medicamentos potenciais para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática.....	64

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	25
Tabela 2: Pergunta estruturada elaborada pela secretaria-executiva da CONITEC (PICO) .....	27
Tabela 3 – Resultado da análise de custo-utilidade (caso base) apresentada pelo demandante .....	54
Tabela 4 – Resultado da análise de custo-utilidade (caso base), dados de sangramento e uso de medicação de resgate, apresentada pelo demandante .....	55
Tabela 5 – Resultado da análise de sensibilidade probabilística (1.000 interações), apresentada pelo demandante.....	57
Tabela 6 - Captação de mercado do romiplostim projetada por ano, segundo os cenários de “prevalência alta” e “prevalência baixa”, apresentada pelo demandante.....	60
Tabela 7 – Custos estimados por paciente, nos grupos romiplostim e comparador, segundo tipo de custos (anuais e totais), apresentada pelo demandante. ....	60
Tabela 8 – Resultado da análise de impacto orçamentário líquido (R\$), nos grupos romiplostim e comparador, segundo categorias, apresentado pelo demandante.....	62

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Preços internacionais do romiplostim comparados com o preço praticado pelo MS e os regulados pela CMED (PMVG 18% e PF 18%), em 2017	24
---	----



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA .....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	10
4.2	Tratamento recomendado .....	12
5	A TECNOLOGIA .....	20
5.1	Descrição .....	20
5.2	Ficha técnica.....	20
5.3	Preço proposto para incorporação.....	23
6	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	25
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	25
TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....		25
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	26
6.3	Evidência Clínica .....	31
6.3.1	Características dos estudos .....	31
6.3.2	Sobrevida.....	37
6.3.3	Incidência de eventos hemorrágicos significantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais).....	37
6.3.4	Resposta no número de plaquetas geral (contagem de plaquetas global) .....	38
6.3.5	Duração da resposta plaquetária .....	40
6.3.6	Número de semanas com resposta plaquetária .....	40
6.3.7	Incidência de eventos hemorrágicos (graus 1 a 4 da OMS) .....	40
6.3.8	Segurança e eventos adversos .....	41
Total de eventos adversos (Graus 1 a 5) .....		41
Total de eventos adversos graves (Grau 3 a 5).....		41
6.4	Avaliação Econômica .....	51
TABELA DE DOSES APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....		53
6.5	Análise de Impacto Orçamentário.....	59
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	62
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	63
6.8	Implementação .....	64
6.9	Considerações gerais.....	64



7	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	66
8	CONSULTA PÚBLICA .....	66
8.1	Contribuições técnico-científicas .....	67
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	71
8.3	Avaliação global das contribuições .....	74
9	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	75
10	DECISÃO .....	75
11	REFERÊNCIAS.....	76
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE.....	78
	ANEXO II –BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	80
	ANEXO III –FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	81
	ANEXO IV – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC PELA FERRAMENTA AMSTAR.....	82
	ANEXO V – DESCRIÇÃO DO RISCO DE VIÉS, REALIZADA PELA RS DA COCHRANE (ZENG ET. AL., 2011) DOS ESTUDOS DE ECRS SELECIONADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	83
	ANEXO VI – TABELAS COM OS PARÂMETROS DEFINIDOS E UTILIZADOS PELO DEMANDANTE NO MODELO DE MARKOV.....	86
	ANEXO VII – TABELAS COM OS RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA, APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	89



## 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 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 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**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 18 de setembro de 2017 pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento romiplostim (Nplate®) para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica em adultos refratários e em alto risco de sangramento, visando a avaliar sua INCORPORAÇÃO no Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Romiplostim (Nplate®)

**Indicação:** Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica em adultos refratários e em alto risco de sangramento.

**Demandante:** Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

**Introdução:** A púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTI), atualmente denominada trombocitopenia imune primária (TIP) é uma doença autoimune adquirida, de causa desconhecida, caracterizada predominantemente pela presença isolada de trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Fisiologicamente, observa-se 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. Não existe exame laboratorial específico para o diagnóstico de PTI, sendo feito diagnóstico por exclusão: presença de trombocitopenia isolada, sem alterações nas outras séries do hemograma e no esfregaço de sangue periférico; e a exclusão de outras causas de trombocitopenia. O tratamento é recomendado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ ) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ) e tem como objetivo controlar precocemente os sintomas, diminuir o risco de sangramento e causar menos impacto na qualidade de vida. Os agonistas do receptor de trombopoietina (TPO) aumentam a produção de plaquetas estimulando o receptor de TPO em pessoas com ITP crônica. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - púrpura trombocitopênica idiopática (PCDT - PTI) do Ministério da Saúde, de 2013, as práticas de tratamento atuais para pacientes adultos com PTI crônica devem ter a seguinte abordagem: corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, esplenectomia, azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

**Pergunta:** O romiplostim é seguro, eficaz e custo-efetivo em pacientes com PTI crônica, esplenectomizados, refratários e em alto risco de sangramento, quando comparado ao tratamento atual disponível no SUS?

**Evidências científicas:** Baseada em dois ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistemática da Cochrane (2011) com 6 ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança dos agonistas do receptor de TPO em pacientes com PTI crônica. O ECR realizado por Bussel et. al. (2006) demonstrou que o romiplostim causa um aumento significativo na contagem de plaquetas quando comparado ao placebo (RR= 3,00; IC95% 0,54 - 16,77), achado que foi corroborado pelo estudo de Kuter et. al. (2008) que encontrou taxas de duração da resposta plaquetária significativamente maiores (RR= 16,88; IC95% 1,06 - 268,42) e melhora significativa na taxa de resposta plaquetária global (RR= 34,28; IC95% 2,20 - 533,41), quando comparado o romiplostim com o placebo. A revisão sistemática confirmou esse achado, visto que, na análise combinada o uso de agonistas do receptor de TPO (romiplostim e eltrombopague) apresentou melhora significativa nas taxas de resposta plaquetária global comparado ao placebo (RR= 4,06; IC95% 2,93 - 5,63; valor de  $p < 0,00001$ ) e ao tratamento padrão (RR= 1,81; IC95% 1,37 - 2,37; valor de  $p < 0,00001$ ), e maiores taxas de duração da resposta no número de plaquetas, com significância estatística, comparado ao placebo (RR= 14,16; IC95% 2,91 - 69,01; valor de  $p = 0,001$ ). Apesar desse aumento significativo na contagem de plaquetas, a RS demonstrou que



não houve diferença significativa para incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica quando comparado com placebo (RR= 0,48; IC95% 0,19 - 1,16; valor de  $p=0,10$ ) ou tratamento padrão (RR= 0,49; IC95% 0,15 - 1,63; valor de  $p=0,24$ ), resultado também encontrado no estudo de Kuter et. al. (2008) comparado com o placebo (RR= 0,50; IC95% 0,14 - 1,80). Nenhum dos estudos incluiu sobrevida global como desfecho, portanto, não foi possível avaliar se o romiplostim ajuda a prolongar a vida dos pacientes. Embora faltem estudos de longo prazo, a RS demonstrou que os agonistas do receptor de TPO são bem tolerados, apresentando o total de efeitos adversos semelhantes ao do grupo placebo (RR= 1,04; IC95% 0,95 - 1,15; valor de  $p=0,35$ ). No que se refere ao total de eventos adversos graves, os 3 estudos não encontraram diferença significativa entre o romiplostim comparado ao placebo (RR= 0,12, IC 95% 0,01 - 1,00) (Bussel, 2006), (RR= 0,94, IC 95% 0,48 - 1,85) (Kuter, 2008) e (RR= 0,92; IC95% 0,61 - 1,38; valor de  $p=0,68$ ) (Zeng, 2011), entretanto a RS demonstrou uma redução significativa entre o romiplostim e o tratamento padrão (RR= 0,61; IC95% 0,40 - 0,92; valor de  $p=0,02$ ). Não existe evidência suficiente para afirmar a eficácia do romiplostim na PTI crônica, sendo necessários mais estudos para explorar o papel desse medicamento no tratamento da PTI crônica de forma mais completa.

**Avaliação econômica:** O demandante realizou avaliação de custo-utilidade, com modelo de Markov, com ciclo de 4 semanas, em um horizonte temporal de até o fim da vida, na perspectiva do SUS. Foram definidos os seguintes parâmetros: população de pacientes esplenectomizados, com PTI crônica, recebendo um tratamento a partir de segunda linha, com contagem de plaqueta (CP) < 20x10<sup>9</sup>/L; possibilidade de 3 estados de saúde abrangentes (Plaquetas ≥ 50x10<sup>9</sup>/L; Plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/L; Morto); comparação entre romiplostim e a terapia de regaste usada nos pacientes em observação e sem tratamento (imunoglobulina intravenosa - IVig); resposta ao tratamento (CP > 50x10<sup>9</sup>/L); eficácia de cada tratamento (probabilidade de resposta inicial ao tratamento; tempo médio à resposta (CP > 50x10<sup>9</sup>/L); tempo até a falha do tratamento (CP < 50x10<sup>9</sup>/L durante 4 semanas consecutivas)); e desfechos primários (custos incrementais incorridos e os anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) ganhos a partir da introdução do romiplostim). Os custos foram avaliados em Reais (R\$) com base nos anos 2016 e 2017, extraídos do banco de dados SIGTAP do Ministério da Saúde (MS), lista de preço de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e parecer de especialistas locais. O custo do tratamento para cada intervenção incluiu: custos de compra dos medicamentos, administração de testes laboratoriais e monitoramento. Taxa de desconto de 5% para efetividade e custos. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ - **121.213,45** /QALY, mostrando que o tratamento da PTI com o romiplostim quando comparado com o grupo de pacientes em observação e sem tratamento é uma estratégia custo-efetiva (dominante). Foram realizadas análises de sensibilidade determinista e probabilística cujos resultados demonstraram que a RCEI foi robusta, visto que a estratégia de tratamento com o romiplostim continuou dominante, mesmo com a variação dos valores dos parâmetros utilizados no modelo.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Foi estimada considerando duas possibilidades de prevalência de PTI, uma de “baixa prevalência” e outra de “alta prevalência”, e dois panoramas de difusão da tecnologia, um conservador e outro otimista, totalizando a possibilidade de 4 diferentes cenários. Como resultado, o demandante encontrou que, durante 5 anos, em todos



os quatro cenários, a incorporação do romiplostim resultaria em economias de R\$ 49.386.749 a R\$ 196.521.197 no cenário de “alta prevalência” e de R\$ 49.725.986 a R\$ 79.164.764 no cenário de “baixa prevalência”. Na análise de sensibilidade unilateral, a incorporação do romiplostim permaneceu resultando em economias, mesmo com a variação dos valores dos dois parâmetros direcionadores do modelo.

**Experiência internacional:** O NICE e o SMC incorporaram o romiplostim para uso restrito em pacientes adultos com PTI crônica, esplenectomizados e refratários a outros tratamentos e com alto risco de sangramento ou como tratamento de segunda linha em adultos que a cirurgia é contra-indicada. O CADTH e PBAC não incorporaram o romiplostim, pois consideraram que não era custo efetivo e que os danos/benefícios clínicos associados eram incertos.

**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 65ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do romiplostim para PTI crônica e refratária em alto risco de sangramento. Considerou-se que apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, a evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar que o romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes, comparado ao placebo e ao tratamento padrão e que os estudos econômicos apresentaram fragilidades, sobretudo, devido ao comparador utilizado.

**Consulta pública:** Foram recebidas 7 contribuições técnico-científicas e 14 contribuições de experiência ou opinião, sendo que todas discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. De maneira geral, as contribuições apresentaram oito artigos e alguns comentários acerca: do PCDT vigente, do desfecho avaliado e da população alvo, entretanto não acrescentaram e nem mudaram os aspectos anteriormente discutidos e apresentados no relatório inicial da CONITEC. Assim, a CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação preliminar.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC em 08/11/2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do romiplostim para tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática, ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 393/2018.

**Decisão:** Não incorporar o romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 69, publicada no DOU nº 238, seção 1, página 71, em 11 de dezembro de 2018.



## 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 e geralmente benigna, de causa desconhecida, que se caracteriza pela destruição elevada de plaquetas, sobrevida reduzida de plaquetas e supressão do desenvolvimento de megacariócitos e plaquetas, que leva à trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas) isolada, definida como uma contagem plaquetária no sangue periférico  $< 100 \times 10^9/L$  (1). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta e, quanto ao tempo de evolução, como aguda ou crônica (2).

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 houver plaquetopenia nos 3 a 12 meses após o diagnóstico e crônica quando persistir por mais de 12 meses. Diferencia-se ainda em PTI infantil, quando ocorre até os 18 anos e a TPI do adulto (2, 3,4).

A incidência estimada é de 100 casos por um milhão de pessoas por ano, com aproximadamente metade ocorrendo em crianças e metade em adultos e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino (5). Não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira (2).

Na população adulta a história natural de PTI tende à forma crônica em cerca de 90% dos casos e as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos (5). A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes e sangramento intracraniano é raro. O risco de sangramento está bastante correlacionado com a gravidade da trombocitopenia, mas também está relacionado a outros fatores, como idade, estilo de vida e uremia (3,6). A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas estão  $< 10 \times 10^9/L$ . Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária  $> 30 \times 10^9/L$  tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ ) (2).

Série de casos de pacientes com PTI acompanhados ao longo de vários anos demonstraram que a morbimortalidade relacionada à doença é baixa, aproximando-se daquela



da população geral. Visto que o risco de complicações relacionadas ao tratamento pode ser maior do que o sangramento em si, sugere-se que o tratamento deva ser reservado a pacientes com trombocitopenia grave e sintomática (2).

Não existe exame laboratorial específico para o diagnóstico de PTI. Assim, o diagnóstico é de exclusão, realizado com base na história clínica, exame físico, hemograma completo e avaliação do esfregaço de sangue periférico, considerado conclusivo quando houver:

- presença de trombocitopenia (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) isolada, sem alterações nas outras contagens do hemograma e no esfregaço de sangue periférico; e
- ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, evento adverso de medicamentos, entre outras.

Pesquisas de anticorpos anti-HIV e anti-HCV devem ser solicitadas rotineiramente em adultos para o diagnóstico diferencial, uma vez que infecção crônica previamente assintomática pode se manifestar inicialmente com trombocitopenia. A realização de outros exames laboratoriais pode ser necessária, conforme a situação clínica, a fim de excluir outras causas de plaquetopenia. Também deve-se avaliar a medula óssea (biópsia e aspirado) sempre que houver suspeita de neoplasias ou mielodisplasia como causa de plaquetopenia e quando houver anemia ou leucopenia associadas a plaquetopenia (2).

Um estudo que avaliou os desfechos a longo prazo em adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral e a maioria (cerca de 85% da amostra estudada) apresentou evolução bastante favorável, com hospitalizações infrequentes. Dos pacientes com plaquetopenia leve a moderada (plaquetas acima de  $30-50 \times 10^9/L$ ) e assintomática, cerca de 20% necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes, entretanto, a maioria tende a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento. Neste sentido, o tratamento é recomendado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ ) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ), adultos assintomáticos e com plaquetas entre  $20-50 \times 10^9/L$  devem ser monitorados e não há necessidade de tratamento. Os medicamentos usados para tratamento não curam, porém controlam a doença através do aumento da contagem das plaquetas e com isso a parada dos sangramentos (2).



## 4.2 Tratamento recomendado

Segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - púrpura trombocitopênica idiopática (PCDT - PTI) (2) as práticas de tratamento atuais para pacientes adultos com PTI crônica devem ter a seguinte abordagem:

### **Terapia de primeira linha**

#### Corticosteroides

Visto que não foram encontrados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides com a de placebo em adultos com PTI, por analogia, o benefício obtido em crianças foi estendido aos adultos. Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$ ) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves (Figura 1).

#### Imunoglobulina humana intravenosa (igIV)

Não foram localizados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI, assim como também não há consenso sobre a melhor posologia de uso de imunoglobulina. Entretanto, dos estudos avaliados observou-se uma potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia com o uso da imunoglobulina humana intravenosa. Com base nesses resultados, esta terapia está indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas, e de sangramento dos tratos digestivo ou urinário. (Figura 1)

#### Imunoglobulina anti-D

Não é recomendado por não ter apresentado vantagem clínica significativa, visto que, não reduziu o número absoluto de esplenectomias, apesar de ter postergado a cirurgia por cerca de 3 meses.

### **Terapia de segunda linha**

#### ESPLENECTOMIA

Quando o tratamento com corticosteroides e imunoglobulina humana falharem, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha, visto que o baço é o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção



de anticorpos. Também é indicada como opção terapêutica a PTI crônica com necessidade de uso crônico de corticosteroides. (Figura 1)

Os riscos da esplenectomia incluem aqueles do procedimento cirúrgico em si e o maior risco de infecções subsequentes. Neste sentido, os pacientes candidatos ao procedimento devem ser imunizados para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis*. Observa-se também a necessidade de realização de mielograma pré-operatório para afastar mielodisplasia e contagens plaquetárias, que devem estar acima de  $50 \times 10^9/L$  para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

### **Terapia de terceira linha**

Indicada para pacientes com PTI refratária, que apresentam plaquetopenia persistente e grave (plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ); com necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias; e com falha à esplenectomia (2, 3,4).

As recomendações de tratamento medicamentoso da doença refratária na maioria deriva de estudos observacionais e opinião de especialistas e não de estudos randomizados.

Dentre os agentes das diversas classes farmacológicas indicados para tratamento dos pacientes com PTI refratária à esplenectomia, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina. No que se refere à vincristina, ao avaliar a resposta a estratégias de tratamento em pacientes com PTI refratária ou com contraindicação a esplenectomia e corticosteroides, um estudo observacional concluiu que, apesar de eficácia semelhante, os eventos adversos limitam o uso desse medicamento. (Figura 2)

O uso de eltrombopag e do romiplostim não foi considerado como alternativa terapêutica fora de ensaios clínicos. O primeiro por se tratar de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança, e o segundo pelas fracas evidências disponíveis (2).

Diante do exposto, o PCDT - PTI (2) recomenda para pacientes com PTI refratária o tratamento com azatioprina ou ciclofosfamida, na ocorrência de falha, deve-se realizar a permuta entre esses dois medicamentos, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, recomenda-se o tratamento com danazol e vincristina, conforme indicações restritas (2) (Figura 2).





Os principais determinantes do tempo de tratamento são a contagem de plaquetas e o esquema terapêutico utilizado. De acordo com o painel de consenso do Grupo de trabalho Internacional de Especialistas em PTI, a qualidade da resposta ao tratamento é avaliada pela contagem de plaquetas 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 contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$  e a resposta (R) ao tratamento seja uma contagem  $\geq 30 \times 10^9/L$  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 contagem  $< 30 \times 10^9/L$  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 contagem  $< 100 \times 10^9/L$  em 2 medidas com intervalo maior que 24 horas entre elas ou presença de sangramento. A perda de R é identificada com a contagem  $\leq 30 \times 10^9/L$  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 (7).

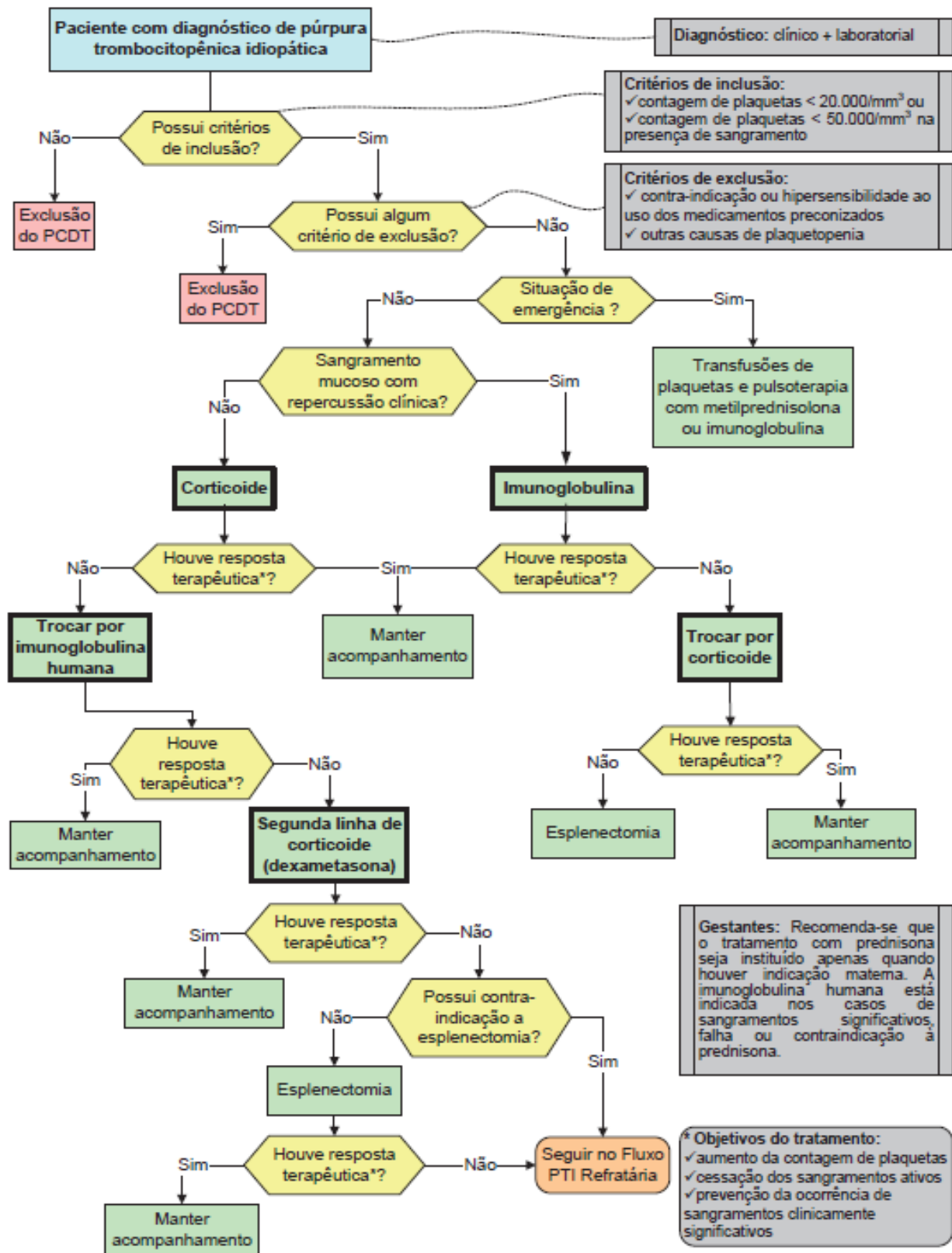
Os corticosteroides devem ser utilizados pelo menor período possível, visando evitar o desenvolvimento de seus eventos adversos. A suspensão dessa terapia deve ser considerada se a contagem de plaquetas for acima de  $30 \times 10^9/L$  e não ocorrerem novos sangramentos. Nessa situação, recomenda-se 14 a 21 dias de prednisona, 4 a 8 dias de dexametasona e 3 dias de metilprednisolona. Quando for necessário o uso mais prolongado de prednisona, a dose deve ser reduzida gradualmente até a suspensão definitiva.

No caso da imunoglobulina humana intravenosa, recomenda-se dose única, entretanto, se as plaquetas mantiverem-se abaixo de  $20 \times 10^9/L$ , recomenda-se repetir a dose no segundo dia.

O tratamento com cada medicamento, deve durar por pelo menos 8 semanas, para que a resposta terapêutica possa ser adequadamente avaliada, recomendando-se a manutenção do uso enquanto houver resposta terapêutica. Em pacientes com contagens de plaquetas acima de  $30 \times 10^9/L$  por mais de 6 meses (dependendo do seu histórico e do número de linhas terapêuticas utilizadas), pode-se considerar a suspensão temporária do tratamento (2).



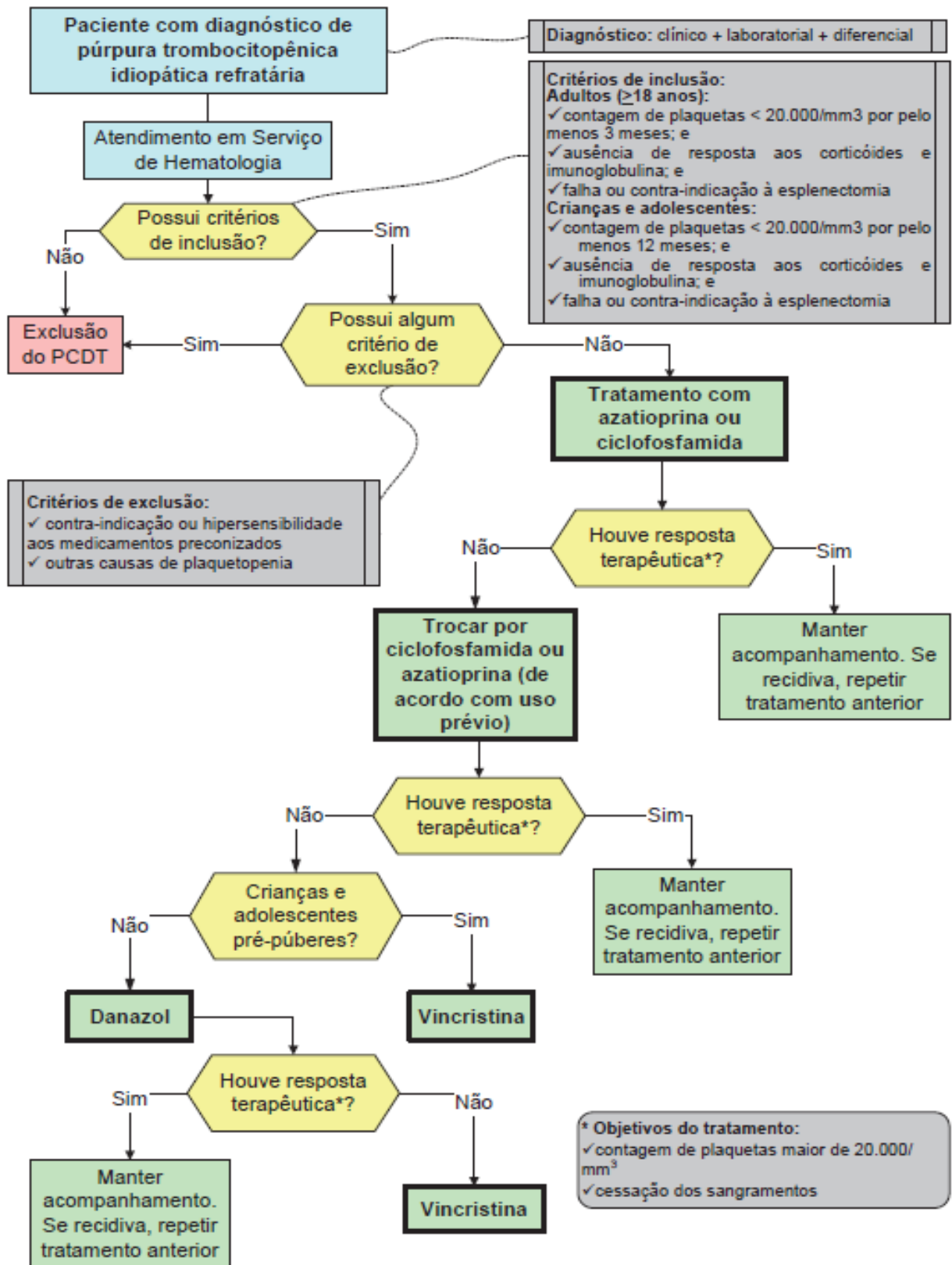
Figura 1 – Fluxograma de tratamento da PTI



Fonte: Brasil, 2013.



Figura 2 – Fluxograma de tratamento da PTI refratária



Fonte: Brasil, 2013.



Além do tratamento, é importante realizar o monitoramento dos pacientes através do hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico, se as contagens de plaquetas estiverem abaixo de  $10 \times 10^9/L$ . O hemograma com plaquetas deve ser repetido após 3 semanas e cerca de 3-6 meses do episódio inicial. Para os pacientes que apresentarem contagens normais de plaqueta durante o acompanhamento, a solicitação de exames futuros ficará a critério do médico, conforme a evolução clínica. Os que evoluírem para a forma crônica, sugere-se a avaliação médica e a solicitação de hemograma com plaquetas a cada 3-4 meses nos que apresentarem quadro estável e contagens seguras (plaquetas  $> 30 \times 10^9/L$ ) nos primeiros 2 anos de acompanhamento, podendo-se espaçar as avaliações após esse período nos pacientes com evolução favorável (2).

Para os pacientes com a forma crônica refratária, com indicação de tratamento segundo recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática recomenda-se a realização de hemograma com plaquetas 2 a 3 vezes por semana enquanto apresentarem contagens abaixo de  $10 \times 10^9/L$  (2). Quando as contagens estiverem entre  $10-20 \times 10^9/L$ , o hemograma com plaquetas deve ser realizado semanalmente até que 3 contagens estáveis sejam obtidas, quando o exame pode ser espaçado para cada 2 ou 3 semanas a critério médico. Quando as contagens estiverem acima de  $20 \times 10^9/L$ , o hemograma com plaquetas pode ser realizado inicialmente a cada 4 semanas, e este intervalo pode ser ampliado para cada 6 a 8 semanas após 3 medidas estáveis (2).

Para os pacientes com PTI crônica e refratária em tratamento, independentemente do que foi referido para acompanhamento da doença, deve ser feito monitoramento clínico laboratorial adicional, de acordo com o medicamento em uso (Quadro 1).



**Quadro 1 - Monitoramento clínico laboratorial adicional para os pacientes com PTI crônica e refratária de acordo com o medicamento em uso.**

Tratamento/ Medicamento em uso	Monitoramento clínico laboratorial/ condição avaliada	Resultados	Intervenção
Azatioprina	Provas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) <sup>a</sup> cada 8 semanas	Elevação das enzimas entre 3-5 vezes o valor de referência	Redução da dose em 50%
		Elevação > 5 vezes	Suspensão do medicamento
	Hemograma pelo menos a cada 2 semanas/avaliar leucopenia e neutropenia <sup>#</sup>	Persistência de leucócitos entre 3.000- 4.000/mm <sup>3</sup> por 4 ou mais semanas	Redução da dose em 25%
		Leucócitos entre 2.000-3.000/mm <sup>3</sup> ou neutrófilos entre 1.000-1.500/mm <sup>3</sup>	Redução da dose em 50%
		Leucócitos < 2.000/mm <sup>3</sup> ou neutrófilos < 1.000/mm <sup>3</sup>	Suspensão do medicamento*
Ciclofosfamida	Hemograma a cada 2 semanas/ avaliar leucopenia	Leucometria entre 2.500-3.500/mm <sup>3</sup>	Redução da dose em 25%
		Leucometria entre 2.000-2.500/mm <sup>3</sup>	Redução da dose em 50%
		Leucometria < 2.000/mm <sup>3</sup>	Suspensão temporária do medicamento*
	Dosagem de creatinina mensalmente	-	-
Danazol	Provas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina) mensalmente nos primeiros 3 meses e posteriormente a cada 6 meses <sup>**</sup>	Elevação das enzimas entre 3-5 vezes o valor de referência	Redução da dose em 25%
		Elevação > 5 vezes	Suspensão temporária do medicamento e reinício com dose 50% menor
	Perfil lipídico (colesterol total, DHL e triglicerídios) mensalmente nos primeiros 3 meses e posteriormente a cada 6 meses	Alterações no perfil lipídico	Orientações dietéticas e tratamento medicamentoso nos casos com



Tratamento/ Medicamento em uso	Monitoramento clinico laboratorial/ condição avaliada	Resultados	Intervenção
			alteração persistente ou a critério médico
	Ultrassonografia abdominal anualmente	Lesão hepática suspeita de neoplasia	Suspensão imediata do medicamento
Vincristina	Hemograma a cada 6 semanas/ avaliar leucopenia	Leucometria entre 3.000-4.000/mm <sup>3</sup>	Hemograma pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência desse valor por 4 ou mais semanas, redução da dose em 25%
		Leucometria entre 2.000-3.000/mm <sup>3</sup> ou neutrófilos entre 1.000-1.500/mm <sup>3</sup>	Redução da dose em 50%
		Leucometria <2.000/mm <sup>3</sup> ou neutrófilos < 1.000/mm <sup>3</sup>	Suspensão do medicamento*
	Monitoramento clinico, a cada 6 semanas/ avaliar ocorrência de neuropatia periférica***	Presença de alterações leves (sem qualquer repercussão na vida diária)	Redução da dose em 25%
		Presença de alterações com grau moderado (repercussão leve nas atividades de vida diária)	Redução da dose em 50%
		Neuropatia grave (limitação significativa nas atividades diárias)	Suspensão definitiva do medicamento

Fonte: Adaptado de Brasil, 2013.

#em pacientes com contagens de leucócitos entre 3.000-4.000/mm<sup>3</sup>

\*pode ser tentado reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitem de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva.

\*\*pacientes que apresentarem alterações em dosagem de transaminases devem ter seus níveis avaliados pelo menos a cada 8 semanas até a estabilização.

\*\*\*pacientes que apresentarem neuropatia periférica sensitiva ou motora deverão ser monitorados a cada 3 semanas.



## 5 A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O romiplostim (Nplate®) é uma proteína de fusão Fc-peptídeo, ou pepticorpo (Peptídeo + Anticorpo), constituído de duas subunidades de cadeia simples idênticas, cada uma contendo um domínio Fc da imunoglobulina IgG1 humana ligada covalentemente, na porção C-terminal, a um peptídeo que contém dois domínios de ligação do receptor de TPO, o c-Mpl (8,9).

Com sua estrutura química, o romiplostim age mimetizando no organismo a atuação do hormônio trombopoietina na sinalização e ativação das vias transicionais intracelulares do receptor c-Mpl, levando ao aumento na produção de plaquetas pela medula óssea (8,9,10). Além do aumento da contagem de plaquetas, o romiplostim aumenta o crescimento e a maturação das unidades formadoras de megacariócitos. O domínio Fc se liga ao receptor de resgate FcRn, que então sofre recirculação endotelial, prolongando significativamente a meia-vida da molécula no plasma. O romiplostim não induz anticorpos neutralizantes ou de reação cruzada contra o receptor de TPO. (10).

O Nplate® é produzido por técnicas de engenharia genética no microrganismo *Escherichia coli* (*E. coli*) com o uso da tecnologia do DNA recombinante e posteriormente é purificado e liofilizado. Cada frasco do medicamento contém 375 mcg de romiplostim e os excipientes manitol, sacarose, L-histidina, ácido clorídrico diluído e polissorbato 20. É um pó liofilizado, branco, estéril e livre de conservantes. Após reconstituição com 0,72 mL de água estéril para injeção, o volume administrável de 0,5 mL da solução contém 250 mcg de romiplostim (250 mcg/0,5 mL) (8).

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Romiplostin

**Nome comercial:** Nplate®

**Apresentação:** Pó liofilizado para solução injetável 250 mcg em embalagem com 1 frasco.

**Detentor do registro:** Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

**Fabricante:** Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.



**Indicação aprovada na ANVISA:** Púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) crônica (PTI) em pacientes adultos que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas).

**Indicação proposta pelo demandante:** PTI crônica em pacientes adultos, esplenectomizados, refratários aos tratamentos disponíveis e em alto risco de sangramento.

**Posologia e Forma de Administração:** Administrado semanalmente como injeção subcutânea, com ajustes de dose baseados na resposta da contagem de plaquetas. Usar a menor dose necessária para alcançar e manter uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Deve ser administrado somente com seringa com graduações de 0,01 mL. A dose inicial é de 1 mcg/kg, com base no peso corpóreo atual. O ajuste semanal da dose deve ser realizado com incrementos de 1 mcg/kg até que o paciente alcance uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ , mas  $\leq 200 \times 10^9/L$ . A contagem de plaquetas deve ser avaliada semanalmente até que se atinja uma contagem estável de plaquetas ( $\geq 50 \times 10^9/L$  durante pelo menos 4 semanas sem ajuste de dose). A partir deste ponto, a contagem de plaquetas deve ser realizada mensalmente. A dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida. Descontinuar o tratamento se a contagem de plaquetas não aumentar a um nível suficiente para evitar hemorragia clinicamente significativa, após 4 semanas com a dose máxima semanal de 10 mcg/kg.

**Patente:** Nº do Depósito INPI: PI9914698-3. Validade: 24/04/2024.

**Contraindicações:** Em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos derivados de *E. coli*, ao romiplostim, ou a qualquer outro componente do produto.

**Precauções:** Foram observados eventos trombóticos/tromboembólicos no período pós-comercialização de romiplostim. A contagem de plaquetas acima dos valores normais representa um risco teórico para ocorrência dessas complicações. Esses eventos podem estar relacionados com a superdosagem devido a erros no cálculo da dose ou na reconstituição com água para injeção. Por outro lado, a subdosagem pode resultar em uma contagem de plaquetas menor do que o esperado e potencial sangramento. Portanto, deve-se ter cautela no cálculo e preparação da dose e também deve-se monitorar a contagem de plaquetas em pacientes recebendo romiplostim.

Havendo descontinuação do tratamento pode ocorrer novamente trombocitopenia, aumentando o risco de hemorragia, especialmente na presença de anticoagulantes ou agentes antiplaquetários. Recomenda-se nesse caso que o tratamento para PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes atuais e que o controle clínico adicional inclua a suspensão de anticoagulantes e/ou da terapia antiplaquetária, a reversão da anti-coagulação ou suporte de plaquetas.





Pacientes com PTI que apresentavam reticulina na medula óssea antes do início do tratamento podem ter aumento dessa proteína após administração de romiplostim, devido à ampliação no número de megacariócitos, que podem subsequentemente liberar citocinas. Recomenda-se que, antes e durante o tratamento com romiplostim, sejam feitos exames de sangue para detecção do aparecimento ou agravamento de anormalidades morfológicas ou citopenia(s) e descontinuação do tratamento com romiplostim, considerando a realização de biópsia e análise citogenética de amostra da medula óssea.

O potencial carcinogênico do romiplostim não foi investigado, no entanto, existe uma preocupação teórica de que ele possa estimular a proliferação de células neoplásicas já existentes que expressem o receptor de TPO.

O romiplostim não deve ser usado durante a gravidez a menos que o benefício potencial justifique o risco potencial para o feto. Quanto ao uso na lactação, deve-se tomar uma decisão sobre descontinuar o aleitamento ou descontinuar o medicamento, levando em consideração o benefício potencial do medicamento à mãe ou o benefício potencial da amamentação ao bebê.

Não é recomendado o uso de romiplostim em crianças com idade abaixo de 18 anos devido à insuficiência de dados relativos à sua segurança e eficácia.

O romiplostim deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou renal e em portadores de diabetes.

**Eventos adversos:** Reações muito comum ( $\geq 10\%$ ): hipersensibilidade e cefaleia. Reações comuns ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): transtornos da medula óssea, trombocitopenia, angiodema, insônia, tontura, enxaqueca, parestesia, rubor, embolia pulmonar, náusea, diarreia, dor abdominal, constipação, dispepsia, prurido, equimose, erupções cutâneas, mialgia, espasmo muscular, dor nas extremidades, dorsalgia, dor nos ossos, fadiga, edema periférico, sintomas similares à gripe, dor, astenia, pirexia, calafrio, reação no local da injeção e contusão. Reações incomuns ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ): gripe, infecção localizada, nasofaringite, mieloma múltiplo, mielofibrose, anemia, anemia aplásica, insuficiência da medula óssea, leucocitose, esplenomegalia, trombocitemia, contagem de plaquetas aumentada ou anormal, intolerância ao álcool, anorexia, diminuição do apetite, desidratação, gota, depressão, sonhos anormais, clônus, disgeusia, hipoestasia, hipogeusia, neuropatia periférica, trombose do seio transversal, hemorragia conjuntival, transtorno da acomodação, cegueira, transtorno ocular, prurido nos olhos, aumento da lacrimação, papiloedema, distúrbios visuais, vertigem, infarto do miocárdio, aumento da frequência cardíaca, trombose venosa profunda, hipotensão, embolia periférica, isquemia periférica, flebite, tromboflebite superficial, trombose, tosse, rinorréia, garganta seca,



dispneia, congestão nasal, respiração dolorosa, vômito, hemorragia retal, mau hálito, disfagia, refluxo gastroesofágico, hematoquezia, hemorragia bucal, desconforto estomacal, estomatite, descoloração dos dentes, trombose da veia porta, aumento de transaminase, alopecia, reação de fotossensibilidade, acne, dermatite de contato, pele seca, eczema, eritema, erupção cutânea esfoliativa, crescimento anormal do cabelo, púrpura, nódulos na pele, odor anormal da pele, urticária, rigidez muscular, fraqueza muscular, dor no ombro, contração espasmódica muscular, presença de proteína na urina, hemorragia vaginal, hemorragia no local da injeção, dor no peito, irritabilidade, mal-estar, edema na face, sensação de calor, sensação de agitação/nervoso, pressão do sangue aumentada, temperatura corpórea aumentada, diminuição ou aumento do peso.

### 5.3 Preço proposto para incorporação

## Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 18% **	Preço praticado em compras públicas***
Pó liofilizado para solução injetável 250 mcg em embalagem com 1 frasco.	R\$ 1.469,08	R\$ 1.469,08	R\$ 1.451,92

\*Preço apresentado pelo demandante (PMVG 18%-2017-Lista CMED)

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 19/12/2017].

\*\*\*Compra realizada pelo Ministério da Saúde em fev/2017 (Fonte: Sistema DW/COMPRASNET).

Para definir o preço praticado em compras públicas foi realizado levantamento ao banco de dados do sistema DW/COMPRASNET em 11/01/2018, obedecendo os critérios definidos na Instrução Normativa nº 5/2014 do Ministério do Planejamento, considerando o período de janeiro a dezembro de 2017 em todas as modalidades de licitação disponíveis. Esclarece-se que a ampliação do universo da pesquisa de seis meses (180 dias) para doze meses se deu em razão de buscar uma melhor representatividade de dados. Dos 10 registros de compras encontrados, utilizou como preço de referência para este relatório, o menor registro no valor de R\$ 1.451,92 adquirido pelo Ministério da Saúde (MS) por meio de ação judicial em 08/02/2017.

Com o objetivo de encontrar mais subsídios para o relatório foi realizada pesquisa internacional, conforme metodologia preconizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED e pelo processo de auditoria do Tribunal de Contas da União-TCU nº



34.197/2011-7<sup>i</sup>. Não foi identificado registro de preços inferiores ao negociado pelo MS dentre os países indicados pela CMED (Austrália, Espanha, Itália, Portugal, Canadá, E.U.A, França e Nova Zelândia) (Gráfico 1).

Visando ampliar a gama de comparação, estendeu-se a pesquisa a outros países, localizando-se preços no Peru, Suécia, Noruega, Reino Unido, Dinamarca, Colômbia e África do Sul, sendo este último, o único país com preço inferior ao ofertado no Brasil, no valor de R\$ 1.382,56 (-5,83%) (Gráfico 1).

### Gráfico 1 - Preços internacionais do romiplostim comparados com o preço praticado pelo MS e os regulados pela CMED (PMVG 18% e PF 18%), em 2017.



Fonte: Elaboração própria.

<sup>i</sup> Para conversão dos preços encontrados em sítios governamentais dos países pesquisados utilizou-se a média de 60 dias úteis do Banco Central do Brasil da moeda doméstica desses países para a moeda brasileira, essa média é referente à 09/10/2017 a 05/01/2018 (correspondente da data do último BOLETIM FOCUS disponível quando da elaboração desta Nota Técnica). Esta conversão obedece as orientações do art. 5º da Resolução CMED 2/2004



## 6 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do romiplostim (Nplate®), para PTI crônica e refratária em alto risco de sangramento, visando avaliar a recomendação de incorporação no SUS.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**Tabela 1: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes esplenectomizados com PTI crônica e refratária e em alto risco de sangramento
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Romiplostim
<b>Comparação</b>	Sem restrições (tratamento padrão - que incluiu o uso de terapia de resgate)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Alterações na contagem plaquetária e/ou uso de terapia de resgate e/ou eventos de sangramento
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos clínicos com dados combinados, ensaios clínicos controlados randomizados (RCTs), estudos de segurança/eficácia, revisões da FDA, estudos avaliando o uso perioperatório e compassionado e publicações de diretriz com recomendações para diagnóstico adequado, tratamento e monitoramento de desfechos adequados em PTI

**Pergunta:** O romiplostim é eficaz, seguro e custo-efetivo nos pacientes esplenectomizados com PTI crônica, refratária e alto risco de sangramento, em relação ao aumento na contagem plaquetária e/ou redução da necessidade de terapia de resgate e/ou redução dos eventos de sangramento, quando comparado com o padrão de cuidados disponível no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (*Medlars On Line*), LILACS (Literatura de Ciência e Saúde da América Latina e do Caribe), The Cochrane Library e CRD (*Centre for Review and Dissemination*) (Anexo I), o demandante selecionou 35 (trinta e cinco) referências, sendo a pesquisa restrita a artigos em humanos e tendo como critério os seguintes tipos de estudos: estudos clínicos com dados combinados, ensaios clínicos controlados randomizados (RCTs), estudos de segurança/eficácia, revisões do FDA, estudos avaliando o uso perioperatório e compassionado e publicações de diretriz com recomendações para diagnóstico adequado, tratamento e monitoramento de desfechos adequados em PTI. Após exclusão dos estudos com pacientes pediátricos e pacientes



não esplenectomizados, por não corresponderem a população de interesse e dos estudos com pacientes asiáticos, cujos resultados foram considerados irrelevantes para a população brasileira, foram consideradas pelo demandante 17 referências para análise.

## **6.2 Avaliação crítica da demanda**

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou avaliação crítica da estratégia de busca, critérios de elegibilidade, seleção e inclusão das evidências apresentadas pelo demandante. Considerou-se que a pergunta PICO estava adequada, entretanto, as bases de dados consultadas foram limitadas, os tipos de estudos amplo e inadequado e não foi feita a avaliação do risco de viés dos estudos utilizados.

Em relação à estratégia de busca, critérios de elegibilidade e estudos incluídos, a Secretaria-Executiva da CONITEC entendeu que, para a pergunta proposta haveria disponibilidade de estudos com maior nível de evidência. Nesse sentido, foram considerados como critérios de inclusão, estudos de revisão sistemática (RS) com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III que não foram previamente incluídos nas RS consideradas, que avaliassem a eficácia e/ou segurança do romiplostim comparado a outras terapias (placebo ou cuidados médicos padrão). Foram excluídos registros de ensaios controlados em andamento, estudos sobre outros tratamentos que não incluísse o romiplostim, revisões narrativas, ensaios pré-clínicos, estudos clínicos fase I, estudos não comparativos, relatos ou séries de casos e estudos não publicados na íntegra. Ademais, foram considerados como desfecho primário: diminuição da incidência e gravidade de sangramentos pela PTI, resposta com aumento da contagem de plaquetas, duração da resposta e incidência de eventos adversos, diferindo em alguns elementos da escolha feita pelo demandante que foi: alterações na contagem plaquetária e/ou uso de terapia de resgate e/ou eventos de sangramento.

O demandante solicita a indicação do romiplostim para a 3ª ou 4ª linha de tratamento, de acordo com o PCDT do MS e opções atualmente disponíveis no SUS. Entretanto, na pergunta estruturada (PICO), a população definida pelo demandante para indicação do romiplostim foi “pacientes esplenectomizados com PTI crônica e refratária e em alto risco de sangramento.” Neste sentido, a avaliação realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC entendeu que a indicação do romiplostim é para a 3ª linha de tratamento, de acordo com o PCDT do MS e opções atualmente disponíveis no SUS.



Além disso, na pergunta estruturada (PICO), o demandante apresentou como comparador: “sem restrições (tratamento padrão - que incluiu o uso de terapia de resgate)” e no relatório apresentado definiu que “No Brasil, o tratamento padrão usado para o tratamento da PTI está descrito no PCDT, é a administração de medicamento para terapia de resgate em pacientes apresentam eventos de sangramento ou contagens plaquetárias baixas. Essa é a opção terapêutica para pacientes que estão em um estado conhecido como “espera vigilante” que significa pacientes que estão em estado de observação e sem tratamento (por refratariedade por exemplo) e que apresentam eventos de sangramento. Para esses pacientes, entende-se que a terapia de resgate é a opção de tratamento disponível no PCDT e compreende a imunoglobulina intravenosa (IVig)”. Tendo em consideração que o pedido de incorporação foi para a 3ª ou 4ª linha de tratamento, de acordo com o PCDT do MS e opções atualmente disponíveis no SUS, o comparador adequado para 3ª linha de tratamento seria azatioprina, ciclofosfamida, danazol ou vincristina.

Com o objetivo de validar e ampliar a busca realizada pelo demandante e localizar novas evidências publicadas sobre o tema, com base na pergunta PICO (Tabela 2) nova estratégia de busca (Anexo II) foi realizada em 22/01/2018 na base Embase, além das bases utilizadas pelo demandante (Medline, LILACS, The Cochrane Library e CRD).

### **Tabela 2: Pergunta estruturada elaborada pela secretaria-executiva da CONITEC (PICO)**

<b>População</b>	Adultos esplenectomizados com PTI crônica e refratária e em alto risco de sangramento
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Romiplostim
<b>Comparador</b>	Placebo, azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, danazol.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Sobrevida Diminuição da incidência e gravidade de sangramentos pela PTI Resposta com aumento da contagem de plaquetas Duração da resposta Incidência de eventos adversos
<b>Tipos de estudos</b>	Ensaio clínicos randomizados fase III (RCTs), Revisões sistemáticas, metanálises, estudo coorte (prospectivo ou retrospectivo) e estudos de segurança/eficácia.

Com base na pergunta PICO, nos critérios de inclusão e estratégia de busca apresentados pela Secretaria-Executiva da CONITEC, foram selecionados 07 artigos (Anexo III) e por meio de busca manual foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise (4). Foram



avaliados os 08 artigos selecionados pela Secretaria-Executiva da CONITEC que não foram apresentados no relatório do demandante (9,10) e destes, 03 foram acrescentados neste relatório. Considerando que a RS selecionada (11) avaliou agonistas do receptor de TPO (romiplostim e eltrombopague) e também utilizou estudos que avaliaram pacientes não esplenectomizados, a secretaria-executiva da CONITEC julgou relevante a inclusão dos estudos de Bussel et. al. (2006) e Kuter et. al. (2008), apesar de incluídos na referida RS, uma vez que se tratam de estudos de ensaios clínicos randomizados que avaliaram apenas o romiplostim em pacientes esplenectomizados. Foram excluídos os 17 estudos considerados pelo demandante. (Quadro 3)

### **Quadro 3: Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela secretaria-executiva da CONITEC.**

<b>ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC</b>
Sanz, et al. 2012 (91)	Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia	<b>Excluído</b> – Trata-se de um documento de consenso das recomendações internacionais sobre diagnóstico, tratamento y acompanhamento da PTI adaptado para a Espanha.
Matzdorff, et al. 2010 (37)	Diagnosis and therapy of autoimmune thrombocytopenia. Recommendations of a joint expert Group of DGHO, DGTI, DTH	<b>Excluído</b> – Trata-se de um documento de recomendações de especialista sobre diagnóstico e tratamento da PTI.
Cines, et al. 2015 (92)	Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim	<b>Excluído</b> – Estudo de atualização do Rodeghiero et al. 2013 (93)
Perez-Ruixo, et al. 2012 (95)	Romiplostim Dose Response in Patients With Immune Thrombocytopenia	<b>Excluído</b> – Trata-se de estudo de modelo farmacodinâmico para contagem de plaquetas em pacientes com PTI de 3 estudos de ensaio clínico fase I/II
Gernsheimer et Al. 2010 (94)	Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)	<b>Excluído</b> – Trata-se da análise post hoc de dois estudos fase 3 para avaliar a incidência de eventos hemorrágicos e trombóticos, que não eram os parâmetros finais pré especificados desses estudos. Os estudos de ensaio clínico fase III foram contemplados na revisão sistemática da Cochrane incluída neste relatório.



ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO	AValiação DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
Michel et al. 2015 (96)	Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged $\geq 65$ years with immune thrombocytopenia	<b>Excluído</b> – estudo retrospectivo com análise post hoc de estudos clínicos para avaliar a eficácia e segurança do romiplostim.
Rodeghiero et al. 2013 (93)	Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials	<b>Excluído</b> – estudo retrospectivo utilizando dados de 13 estudos clínicos (ensaio clínico fase I/II e III, estudos sem comparador e um com população de criança). Os estudos de ensaio clínico fase III foram contemplados na revisão sistemática da Cochrane incluída neste relatório.
Bussel et al. 2006 (97)	AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP	<b>Excluído</b> – Trata-se de ensaio clínico fase I/II contemplado nas duas revisões sistemáticas incluídas neste relatório.
Miyazaki et al. 2010 (102)	Evaluation of Romiplostim In a Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Study of a Japanese Population with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP).	<b>Excluído</b> – No resumo apresentado os resultados da resposta plaquetária semanal ao tratamento foram comparáveis independentemente do estado da esplenectomia e da terapia de PTI concorrente de linha de base.
Shirasugi et al. 2009 (103)	A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura	<b>Excluído</b> – Trata-se de ensaio clínico fase II, não randomizado, de escalonamento de dose em pacientes japoneses.
Newland et al. 2009 (98)	An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura	<b>Excluído</b> – Trata-se de ensaio clínico fase I/II para determinação de dose
Shirasugi et al. 2012 (104)	An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)	<b>Excluído</b> – Estudo de extensão de longo prazo do Shirasugi et al. 2009 (103)
Altomare et al. 2012 (83)	Bleeding and mortality outcomes in ITP clinical trials: A review of thrombopoietin mimetics data	<b>Excluído</b> – Não é uma revisão sistemática e analisa dados de sangramento e mortalidade do uso do romiplostim e eltrombopague, separadamente, disponíveis nos ensaios clínicos já contemplados neste relatório.
Stasi et al. 2012 (105)	Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care	<b>Excluídos</b> – Estudo com análise post hoc, amostra de pacientes adultos com PTI não esplenectomizados, desfecho de interesse inadequado: episódio de sangramento relacionados.





ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO	AValiação DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
Rummel et al.2010 (106)	Patient Quality of Life (QOL) In Nonsplenectomized Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care (SOC)	<b>Excluídos</b> – Amostra de pacientes adultos com PTI não esplenectomizados.
Jamali et al.2009 (99)	Romiplostim for the Treatment of Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura	<b>Excluído</b> – Trata-se de uma análise dos dados clínicos dos estudos que apoiaram a aprovação do romiplostim pelo FDA. Os estudos de ensaio clínico fase III foram contemplados neste relatório.
Khellaf et al. 2011 (100)	Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program	<b>Excluído</b> – Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, não randomizado, multicêntrico, que avaliou a eficácia e a segurança do romiplostim na prática clínica em pacientes seguidos por pelo menos 2 anos após a primeira administração de romiplostim.
<b>ESTUDOS SELECIONADOS E INCLUÍDOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC</b>		
Bussel et al. 2006(12)	AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP.	<b>Incluído</b> – ECR também contemplado na RS de Zeng et al (2011)
Kuter et al. 2008(13)	Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial.	<b>Incluído</b> – ECR também contemplado na RS de Zeng et al (2011)
Bussel et al. 2009(14)	Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP.	<b>Excluído</b> – Estudo de longo prazo (extensão do estudo de Kuter et al (2008); ensaio clínico controlado não-randomizado.
Kuter et al. 2009(15)	Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim.	<b>Excluído</b> – Estudo com dados não randomizados. Dados já incluídos em outros estudos publicados e contemplados na RS de Zeng et al (2011).
Kuter et al. 2010(16)	Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia	<b>Excluído</b> – contemplado na RS de Zeng et al (2011), estudo de ECR, aberto com pacientes não esplenectomizados.
Shirasugi et al. 2011(17)	Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial	<b>Excluído</b> – Estudos com pacientes asiáticos não foram considerados pelo demandante por entender que os resultados seriam irrelevantes para a população brasileira. (ECR, controlado, duplo-cego, avalia a resposta plaquetária e eventos adversos, e apresenta resultados semelhantes aos



ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	TÍTULO	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
		dos estudos considerados neste relatório.)
Wang et al. 2016(4)	Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis	<b>Excluído</b> – Agrega resultados dos estudos com pacientes crianças aos mesmos estudos ECRs da RS de Zeng et al (2011).
Zeng et al. 2011(11)	TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (Review)	<b>Incluído</b> – RS da Cochrane

### 6.3 Evidência Clínica

#### 6.3.1 Características dos estudos

Foram avaliados nesse relatório 03 estudos, sendo uma revisão sistemática (11) e dois estudos de ensaios clínicos randomizados (12,13), que apesar de incluídos na referida RS, foram considerados isoladamente por avaliar o romiplostim em pacientes esplenectomizados. (Quadro 4)

A qualidade metodológica da revisão sistemática (11) selecionada foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR e os resultados estão disponíveis no anexo IV. Todos os 11 elementos que o AMSTAR considera para a avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram identificadas como presente e realizados de forma correta, ou seja, não foram identificadas falhas metodológicas na RS.

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 3 e 4, incluindo os dois estudos de ECRs contemplados neste relatório (12,13), cuja descrição do risco de viés está detalhada no anexo V.



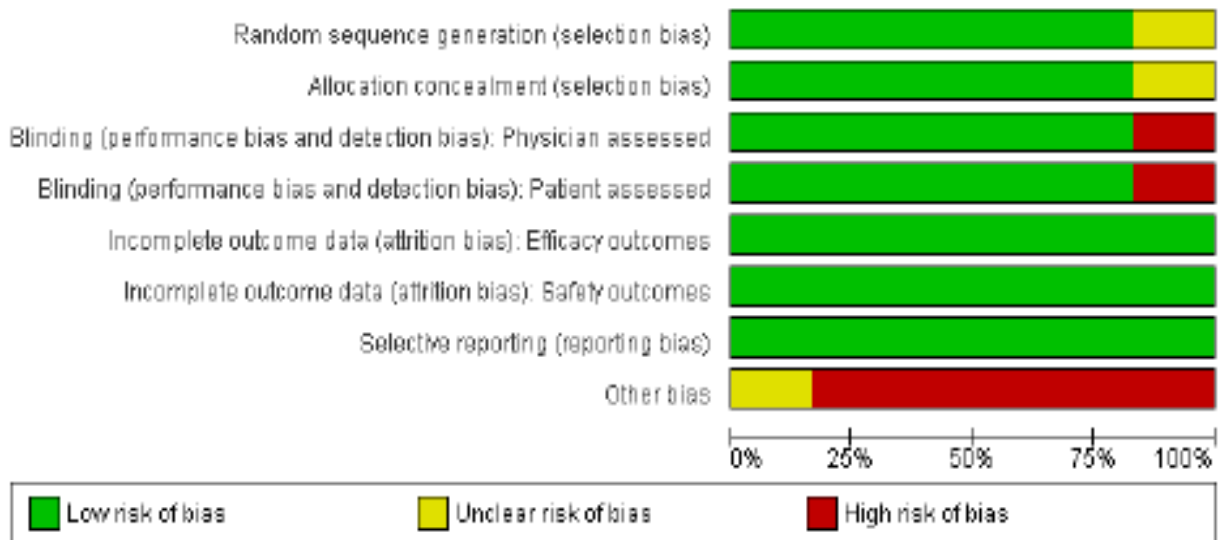
Figura 3: Gráfico da qualidade metodológica - avaliação percentual dos autores da revisão sistemática <sup>(11)</sup> sobre cada item da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

	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 4: Gráfico da análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (11).**



O estudo de **Bussel et.al. 2006** (12) trata-se de ensaio clínico multicêntrico, de duas fases, sem sobreposição entre os pacientes da fase 1 e os da fase 2, para avaliar a dose, segurança e eficácia do tratamento com romipolstim em pacientes com PTI. Nove centros dos EUA recrutaram pacientes com PTI crônica em dois ensaios sequenciais. Os critérios de exclusão foram qualquer fator de risco conhecido para eventos tromboembólicos, história de doença cardiovascular, câncer ativo e história de distúrbio da medula ósea.

A fase 1 consistiu em um ensaio clínico, aberto, de escalonamento de dose, com uma coorte sequencial de pacientes. Um total de 24 pacientes com PTI foram incluídos em seis coortes, com quatro pacientes cada, recebendo, respectivamente, níveis de doses de romiplostim de 0,2, 0,5, 1, 3, 6 e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, por injeção subcutânea no primeiro dia, seguido por 14 dias de observação. Sete pacientes (29%) estavam recebendo corticosteroides e 19 (79%) foram submetidos à esplenectomia.

A fase 2 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 21 pacientes com PTI, para avaliar a segurança do romiplostim e determinar a dose semanal que resultaria em uma contagem de plaquetas dentro da faixa alvo usada na fase 1 ( $50 \times 10^9/\text{L}$  a  $450 \times 10^9/\text{L}$ ) e que fosse pelo menos o dobro da contagem inicial.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber romiplostim (uma das três doses de 1, 3 ou 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) ou placebo uma vez por semana, durante 6 semanas, com uma proporção de 4:1. Quatro pacientes foram designados aleatoriamente para o grupo placebo e



17 para um dos grupos romiplostim (8 para os grupos 1 µg/kg e 3 µg/kg e 1 para o grupo 6 µg/kg). Sete pacientes (33%) estavam recebendo corticosteroides (1 no grupo 1 µg/kg, 3 no grupo 3 µg/kg e 3 no grupo placebo) e 14 (67%) foram submetidos à esplenectomia (5 no grupo 1 µg/kg, 7 no grupo 3 µg/kg, 1 no grupo 6 µg/kg e 1 no grupo placebo). Uma emenda do protocolo retirou posteriormente a coorte de 6 µg/kg, sendo que apenas um paciente foi aleatoriamente designado para essa dose.

O placebo consistiu nos excipientes da formulação de romiplostim. Nenhum ajuste de dose foi permitido, embora as doses foram retiradas no caso de uma contagem de plaquetas superior a  $350 \times 10^9/L$ . Os pacientes foram acompanhados por 6 semanas após a aplicação da última dose.

Todos os pacientes recrutados para o estudo foram incluídos em todas as análises, exceto o paciente aleatoriamente designado para a dose de 6 µg/kg de romiplostim na fase 2 que foi excluído das análises relacionadas à plaqueta.

O estudo de **Kuter et.al. 2008** (13) trata-se de dois ensaios clínicos de fase III, prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, paralelos, em pacientes com PTI esplenectomizados (realizada há 4 semanas ou mais antes da entrada no estudo) e não esplenectomizados, com duração de 6 meses. Os principais objetivos desse estudo foram avaliar a eficácia do romiplostim, medida pela resposta plaquetária durável (contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante 6 semanas ou mais das últimas 8 semanas de tratamento) e segurança do tratamento.

Pacientes com PTI crônica, de 35 centros dos EUA e Europa, esplenectomizados e não esplenectomizados, acima de 18 anos, com uma média de três contagens plaquetárias menor ou igual a  $30 \times 10^9/L$ , foram aleatoriamente designados, na proporção de 2:1, para receber injeções subcutâneas de romiplostim ( $n = 42$  no estudo esplenectomizado e  $n = 41$  no estudo não esplenectomizado) ou placebo ( $n = 21$  em ambos os estudos) todas as semanas, durante 24 semanas. Os pacientes poderiam receber tratamento concomitante para PTI com corticosteroides, azatioprina ou danazol em dose e horário constantes.

A dose inicial (romiplostim ou placebo) foi de 1 µg/kg. Para atingir a contagem de plaquetas alvo (CP entre  $50 \times 10^9/L$  a  $200 \times 10^9/L$ ), as doses de romiplostim foram aumentadas de acordo com o seguinte algoritmo: 2 µg/kg todas as semanas se a contagem de plaquetas for igual ou menor que  $10 \times 10^9/L$  e 2 µg/kg a cada 2 semanas se a contagem estiver entre  $11 \times 10^9/L$  e  $50 \times 10^9/L$ . Quando as plaquetas atingiram mais de  $50 \times 10^9/L$ , foi utilizado como dose de



manutenção o seguinte algoritmo: aumento da dose em 1 µg/kg todas as semanas se a contagem de plaquetas estiver menor ou igual a  $10 \times 10^9/L$ ; aumento da dose em 1 µg/kg após 2 semanas se a contagem de plaquetas estiver entre  $11 \times 10^9/L$  e  $50 \times 10^9/L$ ; redução da dose em 1 µg/kg após 2 semanas consecutivas com contagem de plaquetas entre  $201 \times 10^9/L$  e  $400 \times 10^9/L$ ; suspensão da dose se as plaquetas estiverem superior a  $400 \times 10^9/L$  e redução das doses subsequentes em 1 µg/kg administradas após a contagem de plaquetas inferior a  $200 \times 10^9/L$ . A dose máxima permitida foi de 15 µg/kg.

Foram permitidas reduções nas terapias concomitantes para PTI, quando a contagem de plaquetas foi superior a  $100 \times 10^9/L$ , apenas durante as 12 primeiras semanas. Após a 24ª semanas, o tratamento do estudo foi descontinuado e a contagem de plaquetas foi monitorizada semanalmente. Os pacientes completaram o estudo na semana 36 ou uma vez que a contagem de plaquetas foi inferior a  $50 \times 10^9/L$ .

Todos os desfechos foram prospectivamente definidos antes do início do estudo. A resposta plaquetária semanal foi definida como a contagem de plaquetas maior ou igual a  $50 \times 10^9/L$  durante a visita semanal do estudo. A resposta plaquetária duradoura (desfecho primário de eficácia) foi definida como a resposta plaquetária semanal, durante 6 ou mais semanas, das últimas 8 semanas de tratamento. A resposta plaquetária transitória foi definida como quatro ou mais respostas plaquetárias semanais sem uma resposta plaquetária durável da 2ª à 25ª semana. Desfechos secundários adicionais foram definidos como a frequência de resposta plaquetária global (taxas de resposta plaquetária durável + transitória), o número de resposta plaquetária semanal, a proporção de pacientes que necessitam de drogas de resgate e a frequência de resposta plaquetária duradoura com uma dose estável (dose mantida dentro de 1 µg/kg durante as últimas 8 semanas de tratamento). Também foram avaliadas mudanças nas terapias concomitantes para PTI.

Amostras de sangue para trombopoetina e anticorpos contra o romiplostim foram analisados e os eventos adversos foram classificados em uma escala de 1=leve, 2=moderada, 3=grave, 4=fatal e 5=fatal. A análise foi por protocolo.

Por fim, a **revisão sistemática (RS) da Cochrane** (11) que teve como objetivo determinar a eficácia e segurança dos agonistas do receptor de TPO em pacientes com PTI crônica e que também contemplou os dois estudos acima descritos. Foi feita uma busca nas bases MEDLINE (de 1950 a março de 2011), EMBASE (de 1974 a março de 2011) e o Cochrane Central Register de Ensaios Controlados (CENTRAL) para identificar todos os ensaios clínicos randomizados em



PTI crônica. Foram selecionados estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando agonistas do receptor de TPO sozinhos, ou em combinação com outras drogas, placebo, nenhum tratamento, outras drogas, esplenectomia ou outro agonista do receptor de TPO em pacientes com PTI crônica.

A população de interesse foi definida como adultos e crianças (homens e mulheres), com diagnóstico clínico de PTI crônica e contagem de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$ , independentemente de tratamento anterior.

Para a RS foram definidos os seguintes desfechos primários: sobrevida global e incidência de hemorragia grave (grau III e IV da OMS)<sup>ii</sup>. Como resultados secundários considerou-se: a resposta plaquetária global (taxas de resposta plaquetária durável + transitória); todos os subtipos de respostas (resposta completa - aumento na contagem de plaquetas superior a  $150 \times 10^9/L$ ; resposta parcial - aumento na contagem de plaquetas entre 50 e  $150 \times 10^9/L$ ; resposta duradoura - contagem de plaquetas maior ou igual a  $50 \times 10^9/L$  durante seis ou mais semanas, das últimas oito semanas de tratamento); tempo para o aumento das plaquetas desde o início da terapia (aumento de plaquetas definido como contagem de plaquetas igual ou maior a  $50 \times 10^9/L$ ); incidência e gravidade de eventos hemorrágicos; e incidência de eventos adversos.<sup>iii</sup>

Foram incluídos seis estudos de ECRs, multicêntricos, totalizando uma amostra de 808 pacientes, esplenectomizados ou não, com PTI crônica, sendo a maioria mulheres brancas. Cinco ensaios incluídos (12–14, 17) foram relatados como randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (romiplostim n=100; eltrombopague n=299; placebo n=175). Apenas um estudo (16) foi relatado como um ensaio clínico randomizado, aberto, com pacientes não esplenectomizados, controlado por tratamento padrão (romiplostim n=157; tratamento padrão n=77). O tratamento padrão incluiu uma variedade de terapias: glicocorticoide, imunoglobulina anti-D, imunoglobulina humana intravenosa, rituximab, azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, ácido ascórbico, transfusões de plaquetas etc, conforme prática clínica. O tratamento padrão foi

---

<sup>ii</sup> Escala de sangramento de acordo com a Organização Mundial da Saúde: grau 0= sem sangramento; grau 1= petéquias; grau 2= perda de sangue leve; grau 3= perda de sangue severa; e grau 4= perda de sangue debilitante.

<sup>iii</sup> Os eventos adversos foram classificados de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia 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.



selecionado e prescrito pelos pesquisadores de acordo com a prática institucional padrão ou diretrizes terapêuticas.

Como intervenção foi encontrado o romiplostim, administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, em 4 dos estudos incluídos, e o Eltrombopague nos outros estudos. A duração dos estudos variou de seis semanas (12) a 52 semanas (16). As doses dos agonistas do receptor de TPO (romiplostim e eltrombopague) variaram entre os estudos.

Todos os estudos incluídos na RS avaliaram a resposta plaquetária global, a incidência e a gravidade dos eventos hemorrágicos e a incidência de eventos adversos como desfechos primários ou secundários.

Os resultados dos três estudos incluídos neste relatório, descritos segundo desfecho avaliado, estão apresentados a seguir. Ressalta-se que do estudo de **Bussel et.al. 2006** foram considerados apenas os resultados da fase 2 do estudo, que se refere ao ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e do estudo de **Kuter et.al. 2008** apenas os resultados do ECR com 63 pacientes esplenectomizados, por ser a população de interesse deste relatório. Os resultados do estudo de Bussel et. al. (2006) devem ser considerados preliminares visto que o estudo é de determinação de dose e nem todos os pacientes receberam a dose ideal de romiplostim ou o esquema ideal de administração, além disso, a duração do tratamento foi curta e em um número relativamente pequeno de pacientes. Além disso, ambos os estudos foram patrocinados pela indústria.

### **6.3.2 Sobrevida**

A sobrevivência global, foi um dos desfechos primários de interesse da RS da Cochrane, entretanto, não foi estudada pelos ECRs incluídos, logo não foi possível estimar esse desfecho, assim como o número necessário para tratar (NNT) (11).

#### **Limitações:**

- A sobrevida não foi apresentada como desfecho nos estudos de ECRs selecionados para a RS.

### **6.3.3 Incidência de eventos hemorrágicos significantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais).**





A incidência de eventos hemorrágicos significantes é um desfecho importante de eficácia, visto que a PTI crônica não tem cura e o tratamento tem como objetivo, dentre outros controlar precocemente os sintomas e diminuir o risco de sangramento. No estudo realizado por Kuter et al. (2008), observou-se que não houve diferença significativa para incidência de eventos hemorrágicos significantes entre o grupo tratado com romiplostim e o grupo controle (placebo) (RR= 0,50; IC95% 0,14 - 1,80).

A revisão sistemática de Zeng et al. (2011) também mostrou que o tratamento com agonistas de receptores TPO resultou em uma incidência semelhante de eventos hemorrágicos significativos em comparação com placebo (RR 0,48; IC 95% 0,19 a 1,16; valor de p = 0,10), assim como em comparação com o tratamento padrão (RR= 0,49; IC 95% 0,15 - 1,63; valor de p= 0,24), sendo este último referente ao tratamento apenas com romiplostim em pacientes não-esplenectomizados. Não foi possível estimar o **número necessário para causar dano (NND)** devido à ausência de resultados estatisticamente significantes (11).

#### **Limitações:**

- No estudo realizado por Kuter et al. (2008), a incidência de eventos hemorrágicos significantes foi considerada como um desfecho secundário.

- Apesar da RS ter mostrado resultado parecido com o do ECR, o resultado da análise combinada se refere à avaliação dos agonistas de receptores TPO, romiplostim ou eltrombopague, em pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados.

- Considerando o curto período de acompanhamento do estudo de ECR (24 semanas) e dos estudos utilizados na RS (variando de seis a 52 semanas), é difícil afirmar a equivalência na incidência de eventos hemorrágicos significantes, comparado ao placebo, nos pacientes tratados com agonistas de receptores TPO (romiplostim e eltrombopag). Observa-se a necessidade de estudos de longo prazo para avaliar melhor esse desfecho.

#### **6.3.4 Resposta no número de plaquetas geral (contagem de plaquetas global)**

Na fase 2 do estudo de **Bussel et.al. 2006** foi avaliada a proporção de indivíduos que atingiram a faixa alvo de contagem de plaquetas (de  $50 \times 10^9/L$  a  $450 \times 10^9/L$ ). Os resultados demonstraram que 87,5% dos pacientes tratados com 1  $\mu g/kg$  de romiplostim e 37,5% com 3  $\mu g/kg$  alcançaram a faixa alvo. A contagem média de plaquetas foi de  $135 \times 10^9/L$  e  $241 \times 10^9/L$  nos



grupos que receberam romiplostim de 1 e 3 µg/kg, respectivamente, e de  $81 \times 10^9/L$  no grupo placebo, sendo que essas contagens foram 8,5, 17 e 2,7 vezes mais altas que as contagens da linha de base, respectivamente. Vale ressaltar que um dos quatro pacientes no grupo placebo, que teve remissão espontânea, foi submetido a esplenectomia 3,5 meses antes de entrar no estudo. Quando calculado o risco relativo, observou-se que o romiplostim não apresentou melhora significativa na taxa de resposta global de plaquetas em comparação com o grupo placebo (RR= 3,00; IC95% 0,54 - 16,77).

Resultado contrário foi observado no estudo de Kuter et al. (2008), no qual observou-se que o romiplostim apresentou melhora significativa na taxa de resposta plaquetária global quando comparado ao grupo placebo (RR= 34,28; IC95% 2,20 – 533,41).

Na análise combinada (11), as taxas de resposta plaquetária global foram significativamente maiores com o uso de agonistas do receptor de TPO em comparação com o placebo (RR= 4,06; IC 95% 2,93 - 5,63; valor de  $p < 0,00001$ ). Dada a taxa de resposta plaquetária global de 17,4% com placebo, dois pacientes teriam que ser tratados com agonistas de receptor de TPO para obter uma resposta plaquetária global adicional (NNT = 1,88; IC 95%: 1,24 - 2,98).

O estudo realizado por Kuter et. al. 2010, com 189 pacientes não-esplenectomizados, durante 52 semanas, também apresentou taxas de resposta plaquetária significativamente maiores com o uso de romiplostim em comparação com tratamento padrão (RR= 1,81; IC 95% 1,37 - 2,37; valor de  $p < 0,0001$ ). Dada a taxa de resposta plaquetária global de 51% com tratamento padrão, três pacientes teriam que ser tratados com romiplostim para obter uma resposta plaquetária global adicional (NNT= 2,42; IC 95% 1,43 - 5,3) (11, 16).

#### **Limitações:**

- Os resultados do estudo de Bussel et. al. (2006) apresenta risco de viés, visto que 4,8% dos pacientes foram excluídos da análise de eficácia, a ocultação de alocação dos pacientes para participar do estudo não foi claramente descrita e o estudo não atendeu aos padrões exigidos para análise de intenção de tratar (IDT).

- Tanto o resultado do estudo de Bussel et. al. (2006) como da análise combinada da RS avaliam pacientes esplenectomizados e não-esplenectomizados, não representando a população de interesse desse relatório.

- Apesar da RS ter mostrado resultado parecido com o do estudo de Kuter et. al. (2008), o resultado da análise combinada deve ser visto com cautela, uma vez que, se refere a avaliação



dos agonistas de receptores TPO juntos, romiplostim ou eltrombopague, em pacientes esplenectomizados e não-esplenectomizados. Ademais, o nível de evidência da RS foi considerado “moderado”, com base em dados observacionais.

- O resultado do estudo de Kuter et. al. (2010) se refere a pacientes não-esplenectomizados, não representando a população de interesse desse relatório. Além disso, esse estudo pode ter viés de seleção e de performance, visto que a inclusão dos pacientes no estudo foi feita por meio de alocação aberta e inadequada.

### **6.3.5 Duração da resposta plaquetária**

A taxa de duração da resposta plaquetária, avaliada apenas pelo estudo de Kuter et. al. (2008), foi significativamente maior com o uso de romiplostim em comparação com placebo. O resultado demonstrou que o risco relativo foi de 16,88 (IC95% 1,06 - 268,42). Na análise combinada (11), o risco relativo foi 14,16 (IC 95% 2,91-69,01; valor de  $p=0,001$ ). Dada a taxa de duração da resposta de 2% com placebo, quatro pacientes teriam que ser tratados com romiplostim para alcançar uma resposta de duração adicional (NNT = 3,80, IC 95% 0,735 a 26,18). Foram considerados para esta análise os dados dos dois estudos realizados por Kuter et. al. (2008), o com pacientes esplenectomizados e o com pacientes não-esplenectomizados.

### **6.3.6 Número de semanas com resposta plaquetária**

O número de semanas com resposta plaquetária, desfecho avaliado apenas pelo estudo de Kuter et. al. (2008), foi significativamente maior com o uso de romiplostim em comparação com placebo. O resultado do estudo realizado apenas com pacientes esplenectomizados demonstrou uma diferença de médias de 12,10 (IC 95% 9,70 - 14,50) e a análise combinada (11), que avaliou os pacientes esplenectomizados e não-esplenectomizados juntos, apresentou uma diferença de médias de 12,88 (IC 95% 11,08 - 14,69; valor de  $p<0,00001$ ).

### **6.3.7 Incidência de eventos hemorrágicos (graus 1 a 4 da OMS)**

A classificação da gravidade dos eventos hemorrágicos foi feita de acordo com a escala de sangramento da Organização Mundial da Saúde, que define: grau 0, sem sangramento; grau 1, petéquias; grau 2, perda de sangue leve; grau 3, perda de sangue severa; e grau 4, perda de



sangue debilitante. Observou-se que o tratamento com romiplostim resultou em uma incidência semelhante de eventos hemorrágicos (graus 1 a 4 da OMS) quando comparado com o tratamento padrão (RR= 0,97; IC 95% 0,75 - 1,26; valor de p= 0,84) (11).

**Limitações:**

- O resultado apresentado pela RS se refere apenas ao resultado do estudo de Kuter et. al. (2010) realizado com 189 pacientes não-esplenectomizados, não representando a população de interesse deste relatório. Além disso, esse estudo pode ter viés de seleção e de performance, visto que a inclusão dos pacientes no estudo foi feita por meio de alocação aberta e inadequada.

**6.3.8 Segurança e eventos adversos**

Os eventos adversos foram classificados de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos, versão 3.0, que define: grau 1, leve; grau 2, moderado; grau 3, grave; grau 4, com risco de morte; e grau 5, fatal.

Total de eventos adversos (Graus 1 a 5)

Os estudos de Kuter et al. (2008) e Zeng et al. (2011) mostram que os agonistas do receptor de TPO são bem tolerados e seguros, visto que quase todos os eventos adversos foram classificados como leves a moderados, tais como tontura, insônia, mialgia, dor nas extremidades, dor abdominal, vômito e náusea e os agonistas do receptor de TPO apresentaram frequências semelhantes de eventos adversos totais (Grau 1 a 5) quando comparados ao placebo. O resultado do estudo de Kuter et. al. (2008), que tratou com romiplostim, demonstrou um risco relativo de 1,06 (IC 95% 0,94 - 1,19) e a análise combinada (11), que tratou com os agonistas do receptor de TPO, apresentou um risco relativo de 1,04 (IC 95% 0,95 - 1,15; valor de p= 0,35).

Total de eventos adversos graves (Grau 3 a 5)

Quanto aos eventos adversos graves, observou-se que o tratamento com romiplostim apresentou frequências semelhantes quando comparado com o placebo, tanto no estudo de Bussel et.al. (2006) como no de Kuter et. al (2008), apresentando um risco relativo de 0,12 (IC 95% 0,01 - 1,00) e de 0,94 (IC 95% 0,48 - 1,85), respectivamente. Mesmo resultado foi



encontrado na análise combinada (11), cujo risco relativo foi de 0,92 (IC 95%: 0,61 - 1,38; p= 0,68), ao comparar os tratamentos com agonistas do receptor de TPO com placebo. Entretanto, o total de eventos adversos graves (grau 3 a 5) foi significativamente menor com o uso do agonista de receptor de TPO (romiplostim) em comparação com o tratamento padrão, visto que o risco relativo foi de 61 (IC 95% 0,40 - 0,92; p= 0,02). Dada a incidência total de eventos adversos graves de 37,3% com o tratamento padrão, sete pacientes teriam que ser tratados com romiplostim para evitar um evento adverso grave adicional (NNT= 6,90, IC 95% 4,47 - 33,5). (11)

Nos estudos que comparam o uso dos agonistas de receptor de TPO com o placebo foram relatados três eventos adversos graves e incomuns: formação reversível de reticulina na medula óssea em dois pacientes tratados com romiplostim (13); eventos tromboembólicos em dois pacientes que receberam romiplostim, três pacientes que receberam eltrombopag e um paciente que recebeu placebo (12,13,17); e relatos de catarata por 11 pacientes no grupo eltrombopag e quatro pacientes no grupo placebo (14,17) (11).

No estudo que compara o uso do agonista de receptor de TPO (romiplostim) com o tratamento padrão (16) foram relatados dois eventos adversos graves e incomuns: formação reversível de reticulina na medula óssea em um paciente tratado com romiplostim; e eventos tromboembólicos em seis pacientes que receberam romiplostim e em dois pacientes que receberam tratamento padrão. (11)

#### **Limitações:**

- A principal limitação na análise desse desfecho se trata do desconhecimento dos eventos adversos em longo prazo e, principalmente, para indivíduos esplenectomizados com uso apenas do romiplostim como agonistas do receptor de TPO. Observa-se a necessidade de estudos de longo prazo para avaliar melhor esse desfecho.

- Apesar do total de eventos adversos graves ter sido significativamente menor com o uso do romiplostim em comparação com o tratamento padrão, este resultado deve ser visto com cautela, uma vez que, se refere a um estudo com pacientes não-esplenectomizados, população que não corresponde à de interesse desse relatório. Além disso, apesar de ser um estudo de ECR, a inclusão dos pacientes no estudo foi feita por meio de alocação aberta e inadequada, o que pode implicar na existência de viés de seleção e de performance.



#### Quadro 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
<p><i>Bussel et al 2006</i> (12)</p> <p>Ensaio clínico, de determinação de dose, multicêntrico (9 centros dos EUA), consistindo de duas fases, sem sobreposição entre os pacientes da fase 1 e os da fase 2.</p> <p>Fase 1 – ensaio clínico, aberto, de escalonamento de dose, coorte sequencial de pacientes.</p> <p>Fase 2 - ECR, duplo-cego, controlado com placebo.</p>	<p>Pacientes, de 18 a 65 anos, com PTI crônica durante pelo menos três meses, contagem de plaquetas (CP) <math>\leq 30 \times 10^9/L</math>, um ou mais tratamentos prévios, e dose de regimes imunossuppressores de manutenção, principalmente glicocorticóides, estável por pelo menos um mês.</p> <p>Fase 1 -n=24 pacientes.</p>	<p>Fase 1</p> <p>Seis coortes, com quatro pacientes cada, recebendo, respectivamente, e, níveis de doses de AMG 531 de 0,2, 0,5, 1, 3, 6 e 10 <math>\mu g/kg</math> de peso corporal, por injeção subcutânea de AMG 531 no primeiro dia, seguido por 14 dias de observação.</p> <p>Fase 2</p> <p>Romiplostim (injeção</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <p>-Segurança: Incidência de eventos adversos graves e avaliação do status do anticorpo.</p> <p>Eficácia:</p> <p>- Resposta global de plaquetas;</p> <p>- Pico da CP;</p> <p>- Mudança na CP desde a linha de base até o pico;</p> <p>- Tempo até o pico da CP;</p> <p>- Duração da CP dentro da faixa alvo terapêutica de plaquetas.</p> <p><b>Medidas dos desfechos de eficácia:</b></p> <p>- Proporção de indivíduos que atingiram o nível terapêutico de plaquetas (o dobro da CP na linha de base</p>	<p><b>Fase1</b></p> <p>- Segurança: Não houve registro de evento adverso importante que pudesse ser atribuído diretamente ao AMG 531 durante o período de tratamento.</p> <p>Eficácia:</p> <p>- 33,33% pacientes que receberam 3, 6 ou 10 <math>\mu g/kg</math> de AMG 531 apresentaram CP dentro da faixa alvo (<math>50 \times 10^9/L</math> a <math>450 \times 10^9/L</math>) e pelo menos o dobro da contagem inicial (CP na linha de base).</p> <p>- 25% pacientes apresentaram CP <math>\leq 450 \times 10^9/L</math></p> <p>- O tempo médio para atingir o pico de CP - 5 a 8 dias.</p> <p>- Os aumentos na CP pareceram ser dose dependentes</p> <p>- <math>\mu</math> de pico de CP foi de <math>163 \times 10^9/L</math>, <math>309 \times 10^9/L</math> e <math>746 \times 10^9/L</math> para 3, 6 e 10 <math>\mu g/kg</math> de AMG 531, respectivamente.</p> <p>- <math>\mu</math> de duração de pico da CP Os foi de 11, 10 e 14 dias, para 3, 6 e 10 <math>\mu g/kg</math> de AMG 531, respectivamente.</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
<p>Objetivo primário - avaliar a segurança e a tolerabilidade de duas injeções de AMG 531.</p> <p>Objetivos secundários - determinar a dose para alcançar CP dentro da faixa alvo (<math>50 \times 10^9/L</math> a <math>450 \times 10^9/L</math>) e que fosse pelo menos o dobro da contagem inicial; e determinar a adequação das injeções dadas dentro de 2 a 3 semanas para atingir este intervalo.</p>	<p>Fase 2 - n=21 pacientes, originados da fase 1.</p>	<p>subcutânea uma vez por semana) X Placebo (4:1)</p> <p>Três doses de romiplostim: 1, 3, 6 <math>\mu g/kg</math>. A coorte de 6 <math>\mu g/kg</math> foi retirada do estudo depois.</p> <p>Duração do estudo: 6 semanas</p> <p>Período de acompanhamento: 78 dias</p>	<p>e dentro da faixa alvo de <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> e <math>\leq 450 \times 10^9/L</math>;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Proporção de indivíduos com um aumento na CP de <math>\geq 20 \times 10^9/L</math> acima da linha de base;</li><li>- Proporção de indivíduos com pico de CP de <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> e <math>&gt; 450 \times 10^9/L</math></li><li>- Pico da CP; mudança absoluta e o dobro da mudança desde a linha de base até o pico de CP;</li><li>- Tempo até atingir o pico de CP;</li><li>- Duração da CP dentro da faixa alvo terapêutica de plaquetas.</li></ul>	<p>- O pico de CP individuais foram altamente variáveis em cada nível de dose.</p> <p><b>Fase 2</b></p> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Romiplostim apresentou frequências semelhantes no total de eventos adversos graves em comparação com placebo (RR= 0,12, IC 95% 0,01 - 1,00).</li><li>- Não houve registro de evento adverso importante que pudesse ser atribuído diretamente ao AMG 531 durante o período de tratamento.</li><li>- Nenhum paciente apresentou teste positivo para anticorpos contra AMG 531 ou trombopoietina.</li><li>- Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais ou nos valores hematológicos ou químicos do soro, exceto na CP.</li></ul> <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Romiplostim não apresentou melhora significativa na taxa de resposta global de plaquetas: romiplostim X placebo (RR= 3,00; IC95% 0,54 - 16,77)</li><li>- A coorte de 6 <math>\mu g/kg</math> foi retirada do estudo.</li></ul>



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
				<p>- Faixa alvo (50x10<sup>9</sup>/L a 450x10<sup>9</sup>/L) de CP alcançada em 87,5% pacientes tratados com 1 µg/kg, 37,5% com 3 µg/kg.</p> <p>- Tempo médio entre a primeira dose e o pico de CP foi de 18 dias (variando de 8 a 43) para o grupo de 1 µg/kg, 19 dias (variando de 8 a 36) para 3 µg/kg e 63 dias (variando de 7 a 78) para placebo.</p> <p>- µ de CP foi de 135x10<sup>9</sup>/L, 241x10<sup>9</sup>/L e 81x10<sup>9</sup>/L para os grupos que receberam 1 µg/kg, 3 µg/kg e placebo, respectivamente.</p> <p>- Não foi observada relação significativa entre o pico de CP e o nível basal de trombopoetina.</p>
<p><b>Limitações:</b> - Ocultação de alocação não foi claramente descrita.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excluiu 4,8% dos pacientes da análise de eficácia, mas todos foram incluídos na análise de segurança - maior risco de viés para resultados de eficácia.</li> <li>- Não atende aos padrões exigidos para análise de intenção de tratar (IDT).</li> <li>- Avalia pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados (13/1 no grupo romiplostim; .1/3 no grupo controle)</li> <li>- Estudo patrocinado pela indústria.</li> <li>- Resultados considerados preliminares (Motivo: estudo de determinação de dose - nem todos os pacientes receberam a dose ideal de AMG 531 ou o esquema ideal de administração; e curta duração do tratamento em um número relativamente pequeno de pacientes)</li> </ul>				
<p><i>Kuter et al 2008</i> (13)  Dois ECR, duplo-cegos, controlados,</p>	<p>n=63 pacientes esplenectomizados há 4 semanas ou +</p>	<p>Romiplostim (injeção subcutânea uma</p>	<p><b>Desfechos primários:</b> - Resposta plaquetária duradoura (resposta plaquetária semanal<sup>#</sup>,</p>	<p><b>Desfechos primários:</b> - Romiplostim apresentou taxas de duração da resposta plaquetária significativamente maiores X placebo: Esplenectomizados – (RR= 16,88; IC95% 1,06 - 268,42).</p>





Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
<p>Fase III, prospectivos, randomizados, multicêntricos (35 centros dos EUA e Europa)</p> <p>Estudo de 6 meses.</p>	<p>antes da entrada no estudo (42 intervenção e 21 placebo), n=62 pacientes não esplenectomizados (41 intervenção e 21 placebo), todos com idade <math>\geq 18</math>, com PTI crônica e história de PTI por pelo menos seis meses, CP <math>\leq 30 \times 10^9/L</math>, um ou mais tratamentos prévios, para PIT <math>\geq 24</math> semanas antes da triagem para o estudo, dose de regimes de</p>	<p>vez por semana) X Placebo (2:1)</p> <p>1 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> dose inicial. Para alcançar a CP alvo (<math>50 \times 10^9/L</math> a <math>200 \times 10^9/L</math>) a dose pode aumentar para: 2 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> a cada semana se CP <math>\leq 10 \times 10^9/L</math>; e 2 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> a cada 2 semanas, se <math>11 \times 10^9/L &gt; \text{CP} &lt; 50 \times 10^9/L</math>.</p> <p>Quando CP <math>\geq 50 \times 10^9/L</math>, a dose de manutenção deve ser: Aumento da dose em 1 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> toda</p>	<p>durante 6 ou mais semanas, das últimas 8 semanas de tratamento)</p> <p>- Resposta plaquetária transitória (quatro ou mais resposta plaquetária semanal sem uma resposta plaquetária durável da 2ª à 25ª semana)</p> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <p>- Frequência de resposta plaquetária global (taxas de resposta plaquetária durável + transitória)</p> <p>- Número de resposta plaquetária semanal</p> <p>- Proporção de pacientes que necessitam de drogas de resgate</p> <p>- Eventos adversos: Incidência de eventos hemorrágicos; total eventos adversos.</p> <p>- Proporção de pacientes capazes de reduzir ou</p>	<p>Não-esplenectomizados – (RR= 12,80; IC95% 1,86 – 88,07).</p> <p>- Resposta plaquetária duradoura romiplostim x placebo: Esplenectomizados – (DP= 38%; IC95% 23,4 – 52,8; valor de p = 0,0013) Não-esplenectomizados – (DP= 56%; IC95% 38,7 - 73,7; valor de p &lt;0,0001).</p> <p><b>Desfechos secundários:</b></p> <p>- Romiplostim apresentou melhora significativa na taxa de resposta plaquetária global x placebo: Esplenectomizados – (RR= 34,28; IC95% 2,20 – 533,41) Não-esplenectomizados - (RR= 6,15; IC95% 2,14 – 17,63)</p> <p>- Taxa de resposta plaquetária global: (valor de p &lt;0,0001). Esplenectomizados – 79% romiplostim x 0% placebo Não-esplenectomizados - 88% romiplostim x 14% placebo</p> <p>- Número de semanas com resposta plaquetária foi significativamente maior com o uso de romiplostim x placebo: Esplenectomizados – (DM= 12,10; IC 95% 9,70 - 14,50) Não-esplenectomizados – (DM= 13,90; IC 95% 11,16 – 16,64).</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
	<p>manutenção de imunossuppressores, principalmente glicocorticoides, estável por pelo menos um mês.</p>	<p>semana se <math>CP \leq 10 \times 10^9/L</math>;  Aumento da dose em <math>1 \mu g/kg</math> após 2 semanas se <math>11 \times 10^9/L &gt; CP &lt; 50 \times 10^9/L</math>;  Redução da dose em <math>1 \mu g/kg</math> após duas semanas consecutivas com <math>201 \times 10^9/L &gt; CP &lt; 400 \times 10^9/L</math>;  Suspensão da dose se <math>CP &gt; 400 \times 10^9/L</math> e redução das doses subsequentes em <math>1 \mu g/kg</math> administradas após a <math>CP &lt; 200 \times 10^9/L</math>.</p>	<p>interromper as terapias concomitantes para PTI durante as primeiras 12 semanas de tratamento.  - Frequência de resposta plaquetária duradoura com uma dose estável (dose mantida dentro de <math>1 \mu g/kg</math> durante as últimas 8 semanas de tratamento).</p>	<p>- Tempo médio (semanas) de alcance de <math>CP \geq 50 \times 10^9/L</math>:  Esplenectomizados – <math>\mu=12,3</math>; <math>EP=1,2</math> romiplostim x <math>\mu = 0,2</math>; <math>EP=0,1</math> placebo  Não-esplenectomizados – <math>\mu =15,2</math>; <math>EP=1,2</math> romiplostim x <math>\mu = 1,3</math>; <math>EP=0,8</math> placebo</p> <p>-Não houve diferença significativa para incidência de eventos hemorrágicos significantes entre o grupo com romiplostim x placebo:  Esplenectomizados - (RR= 0,50; IC95% 0,14 - 1,80)  Não-esplenectomizados - (RR= 0,95; IC95% 0,09 – 9,89)</p> <p>- Romiplostim apresentou frequências semelhantes de eventos adversos totais (Grau 1 a 5) X placebo (esplenectomizados e não-esplenectomizados com mesmo resultado) (RR= 1,06; IC 95% 0,94 - 1,19).</p> <p>- Romiplostim apresentou frequências semelhantes no total de eventos adversos graves x placebo:  Esplenectomizados - (RR= 0,94, IC 95% 0,48 - 1,85).  Não-esplenectomizados - (RR= 0,76, IC 95% 0,29 – 2,03).</p> <p>- Romiplostim apresentou maior redução ou descontinuação a terapêutica concomitante x placebo:  Esplenectomizados – 100% x 16,6%</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
		Dose máxima permitida - 15 µg/kg.  Duração do estudo: 24 semanas		Não-esplenectomizados - 72,7% x 50%.  Não foram detectados anticorpos contra romiplostim ou trombopoietina.
<b>Limitações:</b> - Estudo patrocinado pela indústria.				
<i>Zeng Y et al 2011</i> (11) Revisão sistemática da Cochrane de ECRs  Objetivo: determinar a eficácia e a segurança dos agonistas do receptor de trombopoietina (TPO) em pacientes com PTI crônica.	6 ECRs, multicêntricos, selecionados n= 808 (pacientes esplenectomizados ou não, com PTI crônica):  - 5 ECRs comparando agonistas do receptor de TPO X Placebo (romiplostim n=100;	<b>5 estudos:</b> - Agonistas do receptor de TPO: Romiplostim (n= 100) – 1 a 3 µg/kg injeção subcutânea 1 x semana, ajustada conforme a dosagem de plaquetas. Dose máxima permitida de 15 µg/kg.	<b>Desfechos primários:</b> -Sobrevida geral -Incidência de eventos hemorrágicos significantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais).  <b>Desfechos secundários:</b> -Resposta no número de plaquetas geral (taxas de resposta plaquetária global) -Resposta completa (RC) -Duração da resposta (DR). - Número de semanas com resposta plaquetária	<b>Desfechos primários:</b> - A sobrevida geral não foi avaliada nos ECRs, não foi possível estimar o número necessário para tratar (NNT) na RS.  -Não houve diferença significativa para incidência de eventos hemorrágicos significantes entre o grupo com agonistas do receptor de TPO e o grupo controle: Agonistas do receptor de TPO X placebo (RR= 0,48; IC95% 0,19 - 1,16; valor de p=0,10) Agonistas do receptor de TPO (romiplostim) X tratamento padrão (RR= 0,49; IC95% 0,15 - 1,63; valor de p=0,24).  <b>Desfechos secundários:</b> - Agonistas do receptor de TPO apresentaram melhora significativa nas taxas de resposta plaquetária global:



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
	<p>eltrombopague n=299; placebo n=175)</p> <p>- 1 ECR aberto, paciente não esplenectomizado, comparando agonista do receptor de TPO X tratamento padrão* (romiplostim n=157; tratamento padrão n=77)</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><b>1 estudo:</b></p> <p>- Romiplostim (n=157)</p> <p>X</p> <p>Tratamento padrão* (n=77)</p> <p>Tempo de tratamento=de 6 a 52 semanas.</p>	<p>- Incidência de eventos hemorrágicos (grau 1 a 4 da escala de sangramento da OMS**)</p> <p>- Total eventos adversos (grau<sup>s</sup> 1 a 5)</p> <p>- Total eventos adversos graves (grau<sup>s</sup> 3 a 5)</p>	<p>Agonistas do receptor de TPO X placebo (RR= 4,06; IC95% 2,93 - 5,63; valor de p &lt;0,00001)</p> <p>Agonistas do receptor de TPO (romiplostim) X tratamento padrão (RR= 1,81; IC95% 1,37 - 2,37; valor de p&lt;0,0001).</p> <p>- Agonistas do receptor de TPO (eltrombopague) apresentaram melhora significativa na resposta completa X placebo (RR= 9,29; IC 95% 2,32 - 37,15; valor de p=0,002).</p> <p>- Agonistas do receptor de TPO (romiplostim) apresentaram maiores taxas de duração da resposta no número de plaquetas, com significância estatística, X placebo (RR= 14,16; IC95% 2,91 - 69,01; valor de p= 0,001).</p> <p>- Número de semanas com resposta plaquetária foi significativamente maior com o uso de romiplostim em comparação com placebo (DM= 12,88; IC 95% 11,08 - 14,69; valor de p&lt;0,00001).</p> <p>- Agonistas do receptor de TPO (eltrombopague) apresentaram menor incidência de eventos hemorrágicos X placebo (RR= 0,78; IC95% 0,68 - 0,89; valor de p=0,0002)</p> <p>- Agonistas do receptor de TPO (romiplostim), não apresentou diferença significativa na incidência de eventos hemorrágicos quando comparado com o tratamento padrão (RR= 0,97; IC95% 0,75 - 1,26; valor de p= 0,84).</p>



Estudo/ Desenho do estudo / Objetivo	População	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
				<p>-Não houve diferença significativa para o total de eventos adversos entre os agonistas do receptor de TPO e o grupo placebo (RR= 1,04; IC95% 0,95 - 1,15; valor de p=0,35)</p> <p>- Agonistas do receptor de TPO (romiplostim) apresentaram redução significativa no total de eventos adversos graves X tratamento padrão (RR= 0,61; IC95% 0,40 - 0,92; valor de p=0,02), entretanto não foi observada diferença significativa quando comparados com o placebo (RR= 0,92; IC95% 0,61 - 1,38; valor de p= 0,68).</p>
<p><b>Limitações:</b> - A sobrevida não foi avaliada.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nível de evidência “moderado”, com base em dados observacionais.</li><li>- Faltam estudos de longo prazo.</li><li>- Avalia pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados.</li><li>- Avalia agonistas do receptor de TPO juntos (romiplostim e eltrombopague)</li><li>- A inclusão de estudo com alocação aberta e inadequada pode levar a existência de viés de seleção e de performance.</li></ul>				

\***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.

**RR:** risco relativo; **IC:** intervalo de confiança; **DM:** diferença de médias; **CP:** contagem de plaquetas; **DP:** diferença de proporção de pacientes que responderam; **μ:** média; **EP:** erro padrão



## 6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou um modelo da avaliação de custo-efetividade considerando que os estudos clínicos mostraram que o romiplostim aumenta as contagens plaquetárias, ao mesmo tempo em que reduz o risco de sangramento e, por sua vez, a necessidade de medicações de resgate caras. Entretanto, os resultados da busca e seleção de evidências, realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC, demonstraram que apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas e da redução ou descontinuação de outros medicamentos com o uso do romiplostim, não houve evidência que demonstrasse uma redução significativa na incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica, quando comparado ao placebo ou tratamento padrão. Além disso, não foi possível avaliar se o romiplostim ajuda a prolongar a vida, pois nenhum estudo disponibilizou dados sobre o efeito do tratamento com romiplostim na sobrevivência global do paciente. Nesta circunstância, portanto, é dispensável a avaliação econômica, visto que a evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar a eficácia do romiplostim em pacientes esplenectomizados com PTI crônica e refratária e em alto risco de sangramento, comparado ao placebo e ao tratamento padrão.

O demandante apresentou uma avaliação de custo-utilidade, utilizando o modelo de Markov com uma metodologia de coorte com base em uma árvore de decisão embutida, avaliada em cada ciclo de 4 semanas em um horizonte temporal de até o fim da vida, desenvolvida na perspectiva do SUS.

Para o modelo de Markov foram definidos os seguintes parâmetros: população de pacientes esplenectomizados, com PTI crônica, recebendo um tratamento a partir de segunda linha, com  $CP < 20 \times 10^9/L$ ; possibilidade de 3 estados de saúde abrangentes (Plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ; Plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ ; Morto); comparação entre romiplostim e a terapia de resgate usada nos pacientes em observação e sem tratamento (imunoglobulina intravenosa - IVig); resposta ao tratamento ( $CP > 50 \times 10^9/L$ ); eficácia de cada tratamento (probabilidade de resposta inicial ao tratamento; tempo médio à resposta ( $CP > 50 \times 10^9/L$ ); tempo até a falha do tratamento ( $CP < 50 \times 10^9/L$  durante 4 semanas consecutivas)); e desfechos primários (custos incrementais incorridos e os anos de vida ganhos ajustados por qualidade (QALYs) a partir da introdução do romiplostim).

Também foram incluídos no modelo a quantidade de administração de terapia de resgate, eventos de sangramentos, hospitalizações e utilidade. No que se refere aos eventos adversos, o demandante considerou que, “apesar de desempenharem um papel significativo no



tratamento da PTI, não foram incluídos no modelo devido à evidência limitada disponível nas taxas de eventos e seu impacto limitado nos custos e na qualidade de vida. Entretanto, a exclusão de efeitos adversos associados com o romiplostim e o comparador pode subestimar os custos gerais dos tratamentos relatados nesta análise.”

As tabelas com os parâmetros definidos e utilizados pelo demandante no modelo de Markov encontram-se no anexo VI.

Os custos foram avaliados em Reais (R\$) com base no ano 2016 e 2017. O custo do tratamento para cada intervenção incluiu: os custos de compra dos medicamentos, administração de testes laboratoriais e monitoramento. Dentro do modelo, os custos foram extraídos do banco de dados SIGTAP do MS, lista de preço de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Lista CMED), listas de reembolso publicadas no Brasil e consulta de especialistas locais, estes refletem os níveis de preço de 2016, com exceção do romiplostim que teve seu preço com base na Lista da CMED publicada em abril de 2017, sendo de R\$ 1.469,08 por frasco de 250mcg (PMVG 18%-2017-Lista CMED). Uma discriminação completa dos dados de custos e recursos utilizados pelo demandante é mostrada nas Tabelas 12, 14, 15, 16 e 17, construídas pelo demandante, apresentadas a seguir:

## **Tabelas dos dados de custos e recursos apresentados pelo demandante**

**Tabela 12: Visão geral dos custos de medicamento**

Medicamento	Episódio de tratamento por custo de medicamento	Custo de medicamento por 28 dias	Episódio de tratamento por custo total*	Custo total por 28 dias*	Dosagem
Romiplostim – 1 <sup>as</sup> 8 semanas		R\$ 5.876,32		R\$ 6.064,04	1 x 250mcg/kg
Romiplostim – após 8 semanas		R\$ 5.876,32		R\$ 5.923,25	1 x 250mcg/kg
IVIg	R\$ 17.989,95		R\$ 17.991,21		1g/kg/d durante 2 dias

\*Incluindo o custo de administração e monitoramento, bem como os custos de medicamento

**Tabela 14: Custos de Compra do Medicamento**

Tratamento	Custo Unitário	Fonte
Romiplostim por frasco de 250mcg	R\$ 1.469,08	Lista CMED-2017-PMVG 18% -
IVIg por g	R\$ 124,24	Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde. Acesso: <a href="http://www.comprasnet.gov.br">www.comprasnet.gov.br</a>

**Tabela 15: Custos de administração**

Recursos	Custo Unitário	Fonte
Consulta com o Médico	R\$ 10,00	Banco de Dados SIGTAP
Testes Sanguíneos	R\$ 36,93	Banco de Dados SIGTAP
Administração da IVig	R\$ 0,63	Banco de Dados SIGTAP

**Tabela 16: Uso de recursos dentro do modelo por ciclo de 4 semanas**

Tratamento	Consulta com o Médico	Testes Sanguíneos	Infusão de um dia
Romiplostim – 1 <sup>as</sup> 8 semanas	4	4	
Romiplostim – após 8 semanas	1	1	
IVig			2
Pacientes em observação e sem tratamento	2	4	

Fontes: Provan, 2010; Kuter, 2008; Parecer dos peritos.

**Tabela 17: Custos da administração de sangramento**

Tipo de Sangramento	Custo Unitário	Fonte
Sangramento em cenário ambulatorial	R\$ 98,43	Banco de dados SIGTAP pelo MS e parecer dos especialistas
Outro sangramento necessitando de hospitalização	R\$ 2.021,21	Assumido como sangramento uterino anormal (AUB) (Filho, 2016)
Sangramento gastrointestinal	R\$ 1.212,31	Banco de dados SIGTAP pelo MS e parecer dos especialistas
Hemorragia intracraniana	R\$ 5.841,73	Banco de dados SIGTAP pelo MS e parecer dos especialistas

A dose de romiplostim usada no modelo foi um (1) frasco de 250mg por semana (Tabela 13, construída pelo demandante) e a dosagem da IVig foi baseada no peso corporal do paciente, usando um peso médio de 72,4 kg (18), sendo que o regime de dosagem utilizado foi baseado na dose recomendada dentro do relatório de consenso internacional (19), que declara que 1g/kg deve ser usado durante 1-2 dias.

## Tabela de doses apresentadas pelo demandante

**Tabela 13: Hipóteses de Dosagem (Provan, 2010)**

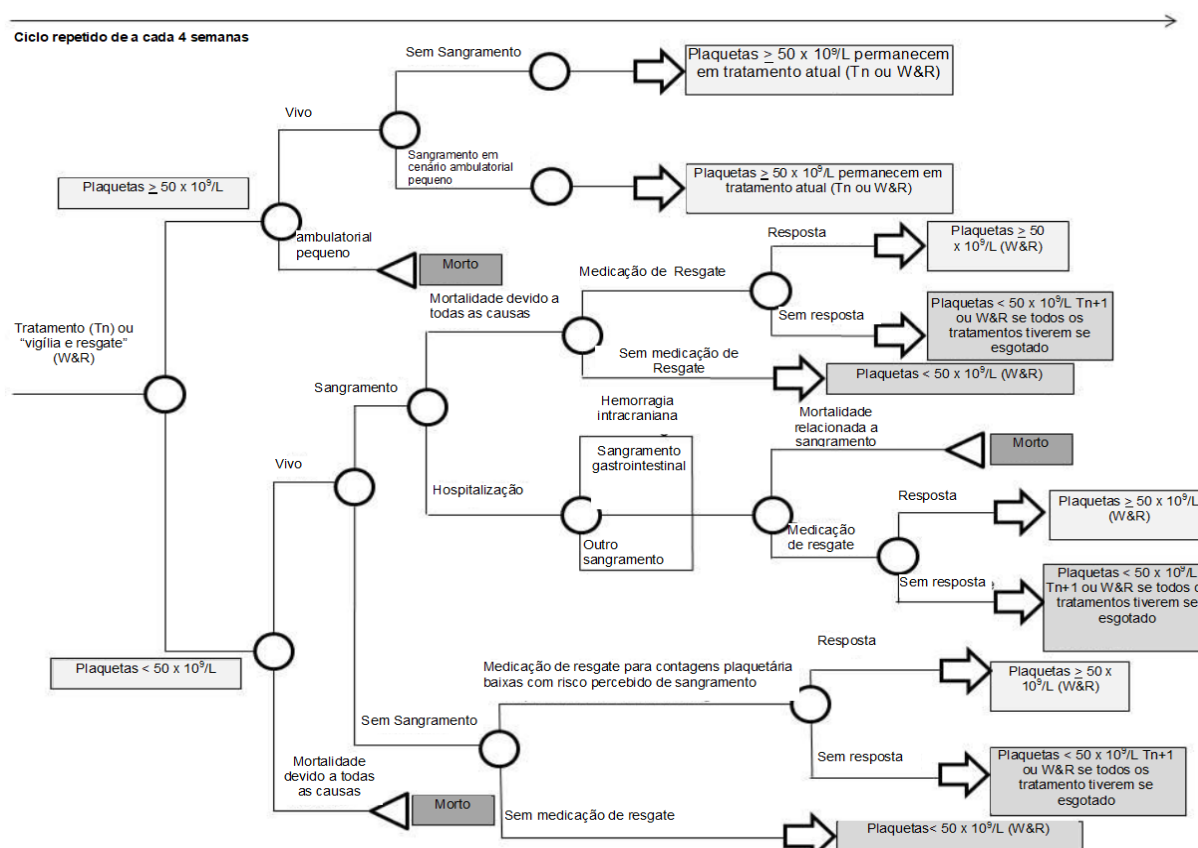
Tratamento	Dose	Unidade	Dias	Período de Tempo	Diretrizes de Dosagem do Relatório de Consenso Internacional
Romiplostim	1	Frasco de 250mcg	4	por ciclo	1-10 µg/kg semanal
IVig	1	g/kg	2	por ciclo	0,4 g/kg/d durante 5 dias ou infusões de 1 g/kg/d durante 1-2 dias





A taxa de desconto utilizada foi de 5% (para efetividade e custos), conforme recomendado nas Diretrizes do Ministério da Saúde (2009) e o horizonte temporal foi até o fim de vida “lifetime” (presumido como sendo de, no máximo, 50 anos a partir da entrada no modelo). Os benefícios do tratamento foram apresentados como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Um esquema da estrutura do modelo é apresentado na Figura 5, a seguir.

**Figura 5 - Esquema da estrutura do modelo de markov apresentado pelo demandante**



Os resultados da análise de custo-utilidade conduzida pelo demandante mostraram que, o tratamento da PTI com o romiplostim quando comparado com o grupo de pacientes em observação e sem tratamento foi a estratégia dominante, ou seja, mais eficaz em termos de QALYs ganhos resultando em economia, RCEI = R\$ **-121.213,45** /QALY (Tabela 3). Além disso, o tratamento com romiplostim resultou em menos administrações da medicação de resgate, devido a menos sangramentos e menos hospitalizações (Tabela 4).

**Tabela 3 – Resultado da análise de custo-utilidade (caso base) apresentada pelo demandante**



Grupo de tratamento	Custos (R\$)	QALYs	Custos incrementais (R\$)	QALYs incrementais	RICE (R\$/QALY)
Romiplostim	1.406.925	11,37			
Pacientes em observação e sem tratamento	1.551.169	10,18	-144.243	1,187	Dominante

Fonte: Relatório do demandante

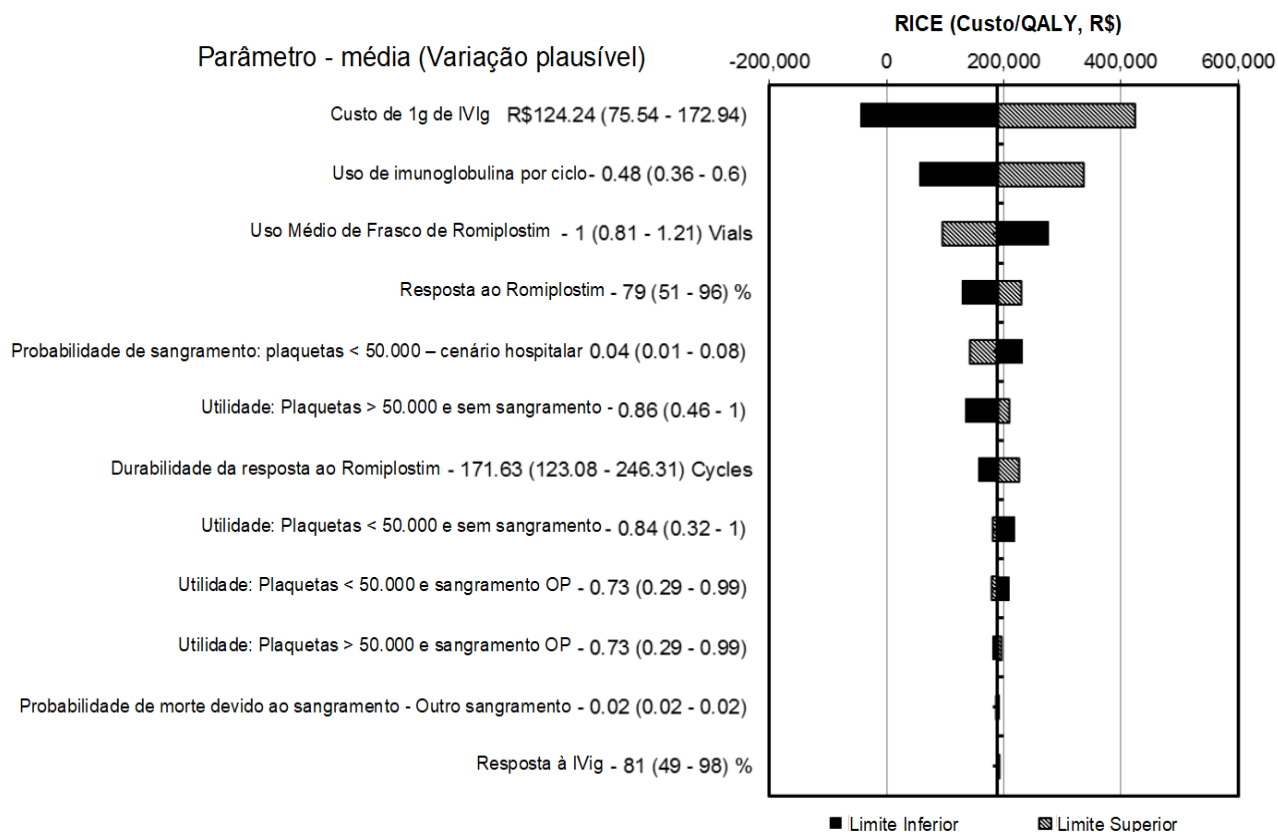
**Tabela 4 – Resultado da análise de custo-utilidade (caso base), dados de sangramento e uso de medicação de resgate, apresentada pelo demandante**

Grupo de tratamento	Administrações da medicação de resgate durante a vida	Sangramentos durante a vida	Hospitalizações durante a vida	Economia incremental devido a sangramentos (R\$)	Economia incremental devido às administrações da medicação de resgate (R\$)
Romiplostim	111,36	80,60	6,87		
Pacientes em observação e sem tratamento	151,74	89,46	9,37	7.053	573.073

Fonte: Relatório do demandante

O demandante realizou uma análise de sensibilidade determinista, apresentando os dados em benefício líquido e definindo o limiar de intenção de pagar de R\$ 38.000/QALY. Nesta perspectiva, o romiplostim foi considerado custo-efetivo quando o benefício líquido fosse maior do que zero. O resultado da análise de sensibilidade determinista, apontou as variáveis de custo e do uso da IVlg como fatores importantes na determinação do benefício líquido do romiplostim comparado com o grupo de pacientes em observação e sem tratamento. O diagrama de tornado, resultante da análise de sensibilidade apresenta os principais direcionadores dos custos e desfechos dentro do modelo (Figura 6).

**Figura 6 – Diagrama de tornado, apresentado pelo demandante, com os parâmetros mais influentes do modelo.**



Com base no resultado da análise de sensibilidade determinística, o demandante realizou semelhantes análises de custo-utilidade para avaliar o comportamento da RCEI, a partir da variação dos parâmetros de algumas variáveis (dosagem de IVIg, dosagem do romiplostim, valores de utilidade do EQ-5D, tempo de tratamento- resposta ao tratamento de 1 ano) separadamente. Todos os resultados dessas análises apontaram para a permanência do romiplostim como estratégia dominante, quando comparado com o grupo de pacientes em observação e sem tratamento. Os resultados dessas análises, apresentada pelo demandante, são mostrados no anexo VII.

O demandante também realizou a análise de sensibilidade probabilística (ASP) para testar conjuntamente todas as variáveis do modelo que apresentaram incerteza e para calcular a probabilidade na qual a estratégia de tratamento com o romiplostin seria dominante (custo-eficaz) sobre a estratégia comparadora. De acordo com os resultados do demandante, considerando que 90% foi a probabilidade de custo-efetividade com um limiar de intenção de pagar de R\$ 38.000/QALY, a ASP apresentou uma probabilidade de 83% do romiplostim ser dominante sobre a estratégia comparadora no mesmo limiar. Os custos incrementais médios e os QALYs gerados, a partir das 1.000 interações feitas pela ASP, foram semelhantes aos resultados do caso base e a RCEI média, resultante da ASP, indicou que a estratégia de



tratamento com o romiplostim é dominante em comparação com a estratégia de pacientes em observação e sem tratamento (Tabela 5).

**Tabela 5 – Resultado da análise de sensibilidade probabilística (1.000 interações), apresentada pelo demandante.**

Romiplostim comparado com	Probabilidade de que o romiplostim seja dominante	Probabilidade de que o romiplostim seja custo-eficaz*	Custos incrementais	QALYs Incrementais	RICE (R\$/QALY)
IVlg	83%	90%	-R\$ 151.440	1,140	Dominante

\*sobre o comparador no limiar de R\$38.000

As principais características da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante e a respectiva avaliação realizada pela Secretaria-Executiva da CONITEC estão apresentadas no Quadro 5.

**Quadro 5 - Características da avaliação de custo-utilidade apresentada pelo demandante, realizada pela secretaria-executiva da CONITEC.**

PARÂMETRO	DEMANDANTE	AValiação DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
1. Tipo de estudo	Custo-Utilidade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Romiplostim	Adequado
3. Comparador	Pacientes em observação e sem tratamento (imunoglobulina intravenosa - IVlg)	Inadequado – azatioprina, ciclofosfamida, danazol ou vincristina, placebo
4. População-alvo	Pacientes esplenectomizados com PTI crônica e refratária e em alto risco de sangramento	Adequada
5. Desfecho	Eficácia de cada tratamento (probabilidade de resposta inicial ao tratamento; tempo médio à resposta (CP > 50x10 <sup>9</sup> /L); tempo até a falha do tratamento (CP < 50x10 <sup>9</sup> /L durante 4 semanas consecutivas)) e desfechos primários (custos incrementais incorridos e os anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) ganhos a partir da introdução do romiplostim).	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	Até o fim de vida “lifetime” (presumido como sendo de, no máximo, 50 anos a partir da entrada no modelo).	Adequado –Entretanto, como os estudos apresentados não são de longo prazo, o modelo



PARÂMETRO	DEMANDANTE	AValiação DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
		pode mascarar o verdadeiro resultado.
7. Duração de cada ciclo	4 semanas	<b>Adequado</b>
8. Taxa de desconto	5% (para efetividade e custos), conforme recomendado nas Diretrizes do Ministério da Saúde (MS, 2009)	<b>Adequado</b>
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	<b>Adequado</b> – apesar de considerar consulta de especialistas locais
10. Modelo	Modelo de Markov.	<b>Adequado</b>
11. Tipos de custos	Custos de compra dos medicamentos, administração de testes laboratoriais e monitoramento	<b>Adequado</b>
12. Busca por evidência	Não apresentado	Não apresentado
13. Origem dos dados econômicos	Os custos foram extraídos do banco de dados SIGTAP do Ministério da Saúde (MS), lista de preço de medicamentos publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Lista CMED) e consulta de especialistas locais (referentes a preços de 2016, exceto o romiplostim que teve seu preço com base na Lista da CMED publicada em abril de 2017)	<b>Inadequado</b> –Apesar de apresentar custos na perspectiva do SUS, também considera outras fontes de valores de custo (consulta de especialistas locais).
14. Origem dos dados de efetividade	Estudos publicados	<b>Adequado</b>
15. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 1.187/ QALY - o tratamento da PTI com o romiplostim quando comparado com o grupo de pacientes em observação e sem tratamento foi a estratégia dominante	<b>Adequado</b>
16. Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística	<b>Adequado</b>
17. Resultado das análises de sensibilidade	Adequado – Os resultados demonstraram que a RCEI foi robusta mesmo com a variação dos valores dos parâmetros utilizadas no modelo. A estratégia de tratamento com o romiplostim continuou dominante em comparação com a estratégia de pacientes em observação e sem tratamento	<b>Adequado</b>

#### **Limitações da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante:**

- A evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar a eficácia do romiplostim na PTI crônica em pacientes esplenectomizados, refratários aos tratamentos disponíveis e em alto risco de sangramento, comparado ao placebo e ao tratamento padrão.

- O demandante apresentou como comparador: “sem restrições (tratamento padrão - que incluiu o uso de terapia de resgate)” e considerou como terapia de resgate a imunoglobulina intravenosa (IVig). Tendo em consideração que o pedido de incorporação foi para a 3ª ou 4ª



linha de tratamento, de acordo com o PCDT do MS e opções atualmente disponíveis no SUS, o comparador adequado para 3ª linha de tratamento seria azatioprina, ciclofosfamida, danazol ou vincristina. Além disso, a terapia de resgate pode ser utilizada por qualquer paciente independente do tratamento, caso este paciente esteja com uma contagem muito baixa de plaquetas no sangue.

- O horizonte temporal considerado de até o fim de vida “lifetime” (presumido como sendo de, no máximo, 50 anos a partir da entrada no modelo), corresponde a um período maior do que os períodos de acompanhamento utilizados nos estudos de ECR que avaliaram o romiplostim. Logo, o modelo pode mascarar o verdadeiro resultado utilizando um período tão longo de acompanhamento.

- Apesar de apresentar custos na perspectiva do SUS, o demandante também considera como fonte o parecer de especialistas. Entretanto, não descreve qual metodologia utilizada para inclusão desses valores.

- EQ-5D ferramenta genérica

- Não considera os custos dos eventos adversos: “Entretanto, a exclusão de efeitos adversos associados com o romiplostim e o comparador pode subestimar os custos gerais dos tratamentos relatados nesta análise.”

## **6.5 Análise de Impacto Orçamentário**

Para a realização da estimativa anual do número de pacientes que poderão ser tratados com romiplostim (dados de prevalência), o demandante considerou a prevalência de PTI como sendo de 28 a 95 casos por 1.000.000 habitantes, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - púrpura trombocitopênica idiopática (PCDT - PTI) (2), aplicada à população adulta brasileira de 145.566.695 habitantes (20), totalizando 34.354 pacientes, dos quais 66% foram estimados como tendo PTI crônica e destes, 40% foram refratários às terapias prévias e 22% submetidos a esplenectomia (21). Considerando o limite superior da prevalência de PTI (95 casos por 1.000.000 habitantes) como a situação de “alta prevalência”, o total de pacientes elegíveis para receberem romiplostim ou IVig foi de 1.996, e considerando o limite inferior da prevalência de PTI (28 casos por 1.000.000 habitantes) como a situação de “baixa prevalência”, o total de pacientes elegíveis para receberem romiplostim ou IVig foi de 803. Para cada situação de



prevalência, o demandante considerou dois panoramas de difusão da tecnologia, um conservador e outro otimista (Tabela 6).

**Tabela 6 - Captação de mercado do romiplostim projetada por ano, segundo os cenários de “prevalência alta” e “prevalência baixa”, apresentada pelo demandante.**

**Prevalência alta (população alvo: 1996 pacientes)**

Cenário	% da captação de mercado do romiplostim (quantidade de pacientes a serem tratados com romiplostim)				
	1 (Captação conservadora)	12% (240)	17% (339)	19% (379)	21% (419)
2 (Captação otimista)	50% (998)	60% (1198)	72,5% (1447)	85% (1697)	100% (1996)

**Prevalência baixa (população alvo: 803 pacientes)**

Cenário	% da captação de mercado do romiplostim (quantidade de pacientes a serem tratados com romiplostim)				
	3 (Captação conservadora)	31% (249)	42% (337)	48% (385)	52% (418)
4 (Captação otimista)	50% (402)	60% (482)	73% (586)	85% (683)	100% (803)

Os custos totais foram estimados multiplicando-se os custos dos tratamentos, já calculados no modelo de custo-utilidade apresentado anteriormente, pelo número de pacientes estimados, para um período de 5 anos. A tabela 7 apresenta os custos estimados por paciente, por tipo de custo e por grupo de intervenção, anuais e totais.

**Tabela 7 – Custos estimados por paciente, nos grupos romiplostim e comparador, segundo tipo de custos (anuais e totais), apresentada pelo demandante.**

<b>Custos Anuais</b>				
<b>Ano</b>	<b>Custos Totais do Medicamento*</b>	<b>W&amp;R</b>	<b>Custos de Sangramento</b>	<b>Custos Totais</b>
<i>Romiplostim</i>				
1	R\$ 60.143	R\$ 25.882	R\$ 384	R\$ 86.409
2	R\$ 54.185	R\$ 34.041	R\$ 391	R\$ 88.617
3	R\$ 50.050	R\$ 39.514	R\$ 472	R\$ 90.036
4	R\$ 46.218	R\$ 44.344	R\$ 536	R\$ 91.098
5	R\$ 42.666	R\$ 48.608	R\$ 592	R\$ 91.865
<i>Pacientes em observação e sem tratamento</i>				
1	-	R\$ 133.627	R\$ 1.152	R\$ 134.779
2	-	R\$ 116.421	R\$ 1.362	R\$ 117.783
3	-	R\$ 114.378	R\$ 1.406	R\$ 115.785
4	-	R\$ 112.032	R\$ 1.396	R\$ 113.428
5	-	R\$ 109.619	R\$ 1.371	R\$ 110.989

\*Incluindo custos de administração e de monitoramento



Os cálculos do impacto orçamentário foram estimados para cada um dos panoramas de difusão da tecnologia em ambas as situações, de “alta prevalência” e de “baixa prevalência”, totalizando 4 cenários.

Como resultado da análise do impacto orçamentário, o demandante encontrou nos quatro cenários, que a incorporação do romiplostim resultaria em economias durante os 5 anos avaliados, que variaram de R\$ 49.386.749 a R\$ 196.521.197 no cenário de “alta prevalência” e de R\$ 49.725.986 a R\$ 79.164.764 no cenário de “baixa prevalência”. Apesar dos custos totais com o romiplostim terem apresentado uma variação de R\$ 82.953.334 a R\$ 328.504.412, a depender do cenário, durante os 5 anos, observou-se uma economia de recursos devido à quantidade menor de eventos de sangramento (-R\$ 1.585.698 a -R\$ 6.294.528) e, de forma importante, de redução de tratamento com medicações de resgate (-R\$ 130.754.386 a -R\$ 518.731.081), quando comparado aos custos com os pacientes em observação e sem tratamento.

A tabela 8 apresenta os resultados da análise do impacto orçamentário, realizada pelo demandante, discriminados em quatro categorias: impacto do medicamento total (incluindo custos de administração); economias relacionadas à vigília e resgate devido ao romiplostim; economias relacionadas à hospitalização/episódio relacionado ao sangramento devido ao uso do romiplostim; e o impacto orçamentário total.

Com o objetivo de testar os principais direcionadores do modelo de impacto orçamentário (uso do frasco de romiplostim por semana e dosagem de IVIg) o demandante conduziu uma análise de sensibilidade unilateral. Em todos os cenários, a incorporação do romiplostim permaneceu resultando em economias, durante os 5 anos, mesmo com a variação dos valores dos dois parâmetros direcionadores do modelo.

As mesmas considerações feitas como limitações da análise de custo-utilidade servem para a análise de impacto orçamentário, no que se refere ao comparador. Além disso, para definir o número de pacientes para o modelo, o demandante relata no formulário que “Considerando os dados de prevalência de PTI de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas conforme PCDT e a população adulta brasileira, ... população alvo de 1996 pacientes, considerando a prevalência alta e população alvo de 803 pacientes, considerando a prevalência baixa”, entretanto, a prevalência descrita no PCDT se refere a dados internacionais. Neste sentido, o demandante poderia ter utilizado os dados referentes aos pacientes com PTI crônica tratados pelo SUS, disponíveis no DATASUS.





**Tabela 8 – Resultado da análise de impacto orçamentário líquido (R\$), nos grupos romiplostim e comparador, segundo categorias, apresentado pelo demandante.**

<b>Impacto Orçamentário</b>				
<b>Ano</b>	<b>Custos Totais do Medicamento</b>	<b>Pacientes sem tratamento e em observação</b>	<b>Custos de Sangramento</b>	<b>Custos Totais</b>
<i>Cenário 1: Prevalência Alta –penetração de mercado conservadora</i>				
1	R\$ 6.626.785	-R\$ 18.028.609	-R\$ 183.945	-R\$ 11.585.769
2	R\$ 18.386.023	-R\$ 27.953.285	-R\$ 329.583	-R\$ 9.896.845
3	R\$ 18.981.001	-R\$ 28.391.426	-R\$ 354.516	-R\$ 9.764.941
4	R\$ 19.372.572	-R\$ 28.372.251	-R\$ 360.201	-R\$ 9.359.880
5	R\$ 19.586.953	-R\$ 28.008.815	-R\$ 357.452	-R\$ 8.779.314
<b>Total</b>	<b>R\$ 82.953.334</b>	<b>-R\$ 130.754.386</b>	<b>-R\$ 1.585.698</b>	<b>-R\$ 49.386.749</b>
<i>Cenário 2: Prevalência Alta –penetração de mercado otimista</i>				
1	R\$ 27.611.603	-R\$ 75.119.204	-R\$ 766.439	-R\$ 48.274.040
2	R\$ 64.891.846	-R\$ 98.658.652	-R\$ 1.163.235	-R\$ 34.930.040
3	R\$ 72.427.504	-R\$ 108.335.706	-R\$ 1.352.757	-R\$ 37.260.959
4	R\$ 78.412.793	-R\$ 114.840.064	-R\$ 1.457.958	-R\$ 37.885.229
5	R\$ 85.160.665	-R\$ 121.777.455	-R\$ 1.554.140	-R\$ 38.170.929
<b>Total</b>	<b>R\$ 328.504.412</b>	<b>-R\$ 518.731.081</b>	<b>-R\$ 6.294.528</b>	<b>-R\$ 196.521.197</b>
<i>Cenário 3: Prevalência Baixa –penetração de mercado conservadora</i>				
1	R\$ 6.887.131	-R\$ 18.736.897	-R\$ 191.172	-R\$ 12.040.939
2	R\$ 18.274.402	-R\$ 27.783.581	-R\$ 327.582	-R\$ 9.836.761
3	R\$ 19.291.312	-R\$ 28.855.583	-R\$ 360.311	-R\$ 9.924.583
4	R\$ 19.298.624	-R\$ 28.263.950	-R\$ 358.826	-R\$ 9.324.152
5	R\$ 19.185.896	-R\$ 27.435.314	-R\$ 350.133	-R\$ 8.599.551
<b>Total</b>	<b>R\$ 82.937.365</b>	<b>-R\$ 131.075.325</b>	<b>-R\$ 1.588.025</b>	<b>-R\$ 49.725.986</b>
<i>Cenário 4: Prevalência Baixa –penetração de mercado otimista</i>				
1	R\$ 11.108.275	-R\$ 30.220.802	-R\$ 308.342	-R\$ 19.420.869
2	R\$ 26.106.289	-R\$ 39.690.830	-R\$ 467.975	-R\$ 14.052.516
3	R\$ 29.338.870	-R\$ 43.884.533	-R\$ 547.973	-R\$ 15.093.636
4	R\$ 31.545.828	-R\$ 46.200.687	-R\$ 586.543	-R\$ 15.241.402
5	R\$ 34.260.528	-R\$ 48.991.631	-R\$ 625.238	-R\$ 15.356.341
<b>Total</b>	<b>R\$ 132.359.790</b>	<b>-R\$ 208.988.484</b>	<b>-R\$ 2.536.071</b>	<b>-R\$ 79.164.764</b>

#### **6.6 Avaliação por outras agências de ATS**

- *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) da Inglaterra – incorporou o romiplostim para tratamento de adultos com PTI crônica, esplenectomizados e refratários a outros tratamentos ou como tratamento de segunda linha em adultos que a esplenectomia é contra-indicada, somente se: a condição é refratária a tratamentos ativos padrão e terapias de resgate ou têm*



doença grave e alto risco de sangramento que necessita de cursos frequentes de terapias de resgate e se o fabricante fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. (22)

- *Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH)* do Canadá – não incorporou o romiplostim, pois considerou que não era custo efetivo e que os danos associados eram incertos. (23)
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* da Escócia- incorporou o romiplostim para pacientes adultos com PTI crônica, esplenectomizados e refratários a outros tratamentos ou como tratamento de segunda linha em adultos que a cirurgia é contra-indicada. Uso restrito em pacientes com PTI sintomática grave ou com alto risco de sangramento.(24)
- PBAC da Austrália- não incorporou o romiplostim, pois considerou que além de não ser custo-efetivo, os benefícios clínicos eram incertos (25).

## 6.7 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 romiplostim 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 6 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 6 - 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 <sup>a</sup>	ANVISA e EMA - Sem registro FDA - Designação de droga órfã (2011)
Fostamatinib	Inibidor de tirosina quinase SYK	Oral	• Fase 3 <sup>a</sup>	ANVISA e EMA - Sem registro FDA - Sem registro; Designação de droga órfã (2015)
Rituximabe	Inibidor de antígeno CD20 dos linfócitos B	Intravenoso	• Fase 2/3 <sup>a</sup>	ANVISA e EMA - Sem registro FDA - Sem registro; Designação de droga órfã (2012)

**Fontes:** Cortellis™ da Thomson Reuters; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br).

**Atualizado em: 27/03/2018.**

<sup>a</sup> O estudo está concluído.

### 6.8 Implementação

Caso o romiplostim para pacientes com PTI crônica, esplenectomizados, refratários e em alto risco de sangramento 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.

### 6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível não é suficiente para afirmar a eficácia dos agonistas do receptor de TPO na PTI crônica.



Em comparação com placebo ou tratamento padrão, apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, não houve evidência que demonstrasse que o romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica. O tratamento com romiplostim possibilitou a redução ou descontinuação de outros medicamentos para PTI. Além disso, não foi possível avaliar se o romiplostim ajuda a prolongar a vida, pois nenhum estudo disponibilizou dados sobre o efeito do tratamento com romiplostim na sobrevida global do paciente.

Embora faltem estudos de longo prazo, os dados atuais demonstraram que o romiplostim é bem tolerado, apresentando efeitos adversos semelhantes ao do grupo placebo. Entretanto ainda precisam ser definidos, os riscos de desenvolver reticulina da medula óssea, eventos tromboembólicos e trombocitopenia mais grave após a descontinuação do tratamento com romiplostim.

Neste sentido, mais estudos a longo prazo são necessários para se obter mais conhecimento sobre a eficácia e tolerabilidade relativa dos agonistas do receptor de TPO.

Apesar da revisão sistemática (11) confirmar que o uso de agonistas do receptor de TPO (romiplostim e eltrombopague) apresenta melhor resposta plaquetária, mais estudos são necessários para explorar o papel desses medicamentos no tratamento da PTI crônica de forma mais completa.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante não está adequada a proposta solicitada. Considera-se que a evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar a eficácia do romiplostim na PTI crônica em pacientes esplenectomizados, refratários aos tratamentos disponíveis e em alto risco de sangramento, comparado ao placebo e ao tratamento padrão. O comparador utilizado pelo demandante (pacientes sem tratamento e em observação) não corresponde ao tratamento de 3ª linha preconizado e disponível no SUS (azatioprina, ciclofosfamida, danazol ou vincristina). Além disso, a terapia de resgate pode ser utilizada por qualquer paciente independente do tratamento, caso este paciente esteja com uma contagem muito baixa de plaquetas no sangue. O horizonte temporal considerado, corresponde a um período maior do que os períodos de acompanhamento utilizados nos estudos de ECR que avaliaram o romiplostim, podendo mascarar o verdadeiro resultado.

A análise de impacto orçamentário apresentado pelo demandante mostrou que a inclusão do romiplostim no SUS proporcionará uma economia de recurso que variam de R\$ 49.386.749 a R\$ 196.521.197 no cenário de “alta prevalência” e de R\$ 49.725.986 a R\$ 79.164.764 no cenário de “baixa prevalência” no total acumulado em 5 anos. Entretanto, o modelo possui



limitações, sobretudo, devido ao comparador utilizado (mesmas observações realizadas para a avaliação econômica) e aos parâmetros e cálculos realizados para determinar o número de pacientes, no qual não foram utilizados dados referentes aos pacientes com PTI crônica tratados pelo SUS, disponíveis no DATASUS.

## **7 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, os membros do Plenário presentes em sua 65ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar a não incorporação no SUS do romiplostim para PTI crônica e refratária em alto risco de sangramento. Considerou-se que apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, a evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar que o romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais), quando comparado ao placebo e ao tratamento padrão e que os estudos econômicos apresentaram fragilidades, sobretudo, devido ao comparador utilizado. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado não foi suficiente para afirmar a eficácia do romiplostim frente às alternativas disponíveis e um ganho para o sistema de saúde do Brasil com a sua incorporação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## **8 CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 18 foi realizada entre os dias 28/04/2018 e 17/05/2018. Foram recebidas 21 contribuições, sendo 7 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 14 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita,



acerca do relatório em consulta, estruturada com 5 perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 8.1 Contribuições técnico-científicas

Foram avaliadas as 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico.

#### Perfil dos participantes

**TABELA 9 – CARACTERÍSTICAS DOS 7 PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 18 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	4 (57,1)
Pessoa jurídica	3 (42,9)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Sul	2 (28,6)
Sudeste	5 (71,4)
<b><u>Pessoa física</u></b>	<b>4</b>
Profissional de saúde	3 (75)
Interessado no tema	1 (25)
<b>Sexo</b>	
Feminino	2 (50)
Masculino	2 (50)
<b>Cor ou Etnia</b>	



---

Branco	4 (100)
<b>Faixa etária</b>	
25 a 39 anos	1 (25)
40 a 59 anos	3 (75)
<b><u>Pessoa jurídica</u></b>	<b>3</b>
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (33,3)
Instituição de saúde (Universidade)	1 (33,3)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (33,3)

---

### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Das 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, todas discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC e apresentaram argumentos que foram categorizados a seguir.

#### **Evidência Clínica**

Das 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 6 responderam sim para contribuir com aspectos relacionados às evidências clínicas sobre o Romiplostim para Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, 5 apresentaram argumentação técnico-científica, sendo que uma era repetida. Assim, 4 contribuições foram avaliadas, todas contrárias à recomendação preliminar da CONITEC e se basearam nos seguintes fundamentos:

- O PCDT está completamente desatualizado e não representa a prática clínica, nem mesmo para os pacientes atendidos no SUS. Logo, utilizá-lo como referência é um equívoco;
- Os estudos abertos, de braço único, pós-hoc e com dados compilados deveriam ser considerados como evidência mais fraca, e não inválida;
- A sobrevida não deveria ser utilizada como um desfecho principal;
- O tempo de seguimento nos estudos foi muito pequeno (variando entre 6-24 semanas) para permitir a detecção de diferenças significativas em termos de taxas de sangramentos importantes;

-Para a negativa, considerou-se a necessidade de comprovação de redução de sangramentos graves, critério não aplicado aos outros tratamentos preconizados para a PTI no SUS, que apresentaram apenas aumento da contagem plaquetária. A relevância da eficácia na redução da contagem de plaquetas também foi um aspecto pontuado pela empresa:

“É importante destacar que o incremento da contagem plaquetária é amplamente aceito como parâmetro de resposta. Este parâmetro é, inclusive, considerado no PCDT de PTI, que lista entre os benefícios esperados com os tratamentos disponíveis no SUS o aumento da contagem total de plaquetas (a), a prevenção de ocorrência de sangramentos clinicamente significativos (b) e a cessação dos sangramentos ativos (c)”.

Empresa



- A solicitação de incorporação foi feita de acordo com a bula do produto aprovada em 2015 pela ANVISA (para tratamento da PTI crônica em pacientes adultos esplenectomizados, refratários aos tratamentos disponíveis e em alto risco de sangramento). Em julho de 2017, a indicação inicial foi ampliada para todos os pacientes com PTI crônica refratária a outros tratamentos, incluindo a aprovação de uso em pacientes não-esplenectomizados. A empresa entende que, neste cenário, a indicação proposta não mais precisaria ser restrita a pacientes esplenectomizados e contribui apresentando evidências de eficácia, efetividade e segurança que suportam a indicação do produto para pacientes adultos com PTI crônica refratária, independentemente da realização prévia de esplenectomia:

“As evidências propostas foram em sua maioria consideradas inadequadas por não terem sido estudos conduzidos com pacientes submetidos a esplenectomia. Frente a nova bula do Nplate™, solicitamos reconsideração das evidências anteriormente submetidas, e revisão das referências apresentadas em anexo, que suportam o uso de romiplostim como um tratamento seguro e eficaz para pacientes com PTI crônica e refratária a tratamento medicamentoso (exemplo: corticosteroides e imunoglobulinas).”

- Apesar de não ter sido avaliado o potencial carcinogênico do Romiplostim nos estudos considerados no relatório estudos mostram que esse risco não é aumentado pelo Romiplostim:

“...Erikson-Miller e colaboradores ao avaliar exposição de receptores de trombopoietina, em diversas linhagens celulares neoplásicas, não confirmou a suspeita inicial (4,5). Além disso, dados de uma análise integrada de 14 estudos clínicos com acompanhamento dos pacientes por mais de 5 anos não identificou aumento da incidência de neoplasias em pacientes submetidos ao tratamento com romiplostim (9, 10).”

### **Avaliação Econômica**

Das 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 4 formulários responderam sim para contribuir com aspectos relacionados à avaliação econômica e apresentaram argumentação discordantes à apresentada no relatório da CONITEC, baseadas nos seguintes fundamentos:

- Análise econômica ficou prejudicada, pois o comparador chamado de “tratamento padrão”, deveria ser a imunoglobulina, uma vez que a medicação é na prática usada em situação de resgate para pacientes em terceira ou quarta linha:

“...o uso (do romiplostim) deveria ser comparado com o cenário de um paciente sem alternativa terapêutica, que é a realidade clínica ignorada na decisão preliminar. O que mais se aproxima disso é o paciente com resgate com IGIV, pois esta medicação é usada em situações agudas de manejo de sangramento em pacientes refratários.”

#### **Empresa**

- A origem dos dados econômicos apresentados no relatório da empresa foi adequado: “Painel de especialistas para identificar e mensurar as quantidades dos recursos utilizados, e a





valoração desses recursos a partir do banco de dados SIGTAP e lista de preços de medicamentos (lista CMED).”

A empresa colocou-se à disposição para aprofundar a discussão com a CONITEC em relação as análises econômicas.

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Das 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 3 formulários responderam sim para contribuir com aspectos relacionados ao impacto orçamentário e apresentaram argumentação discordantes à apresentada no relatório da CONITEC, sendo uma repetição da resposta dada à avaliação econômica. As 2 contribuições avaliadas, apresentaram os seguintes argumentos:

- Necessidade de revisão do Protocolo de tratamento para ter a dimensão do impacto orçamentário

- O impacto orçamentário seria calculado para tratar a PTI em um pequeno grupo de pacientes que hoje está fazendo uso esporádico de IGIV ou de recursos hospitalares de alta complexidade:

“Dos 150 pacientes que acompanhamos, apenas cerca de 5 preencheriam estes critérios. São pacientes que hoje oneram o sistema com IGIV, internações, além do risco de morte comprovadamente presente. Oferecer uma alternativa para estes pacientes teria um impacto orçamentário muito pequeno, que como clínico não tenho como precisar.”

### **Contribuições além dos aspectos citados**

Das 7 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 5 formulários responderam sim para contribuir com aspectos além dos citados, sendo uma contribuição repetição. As 4 contribuições avaliadas apresentaram os seguintes fundamentos:

- considerar a lacuna de tratamento para pacientes refratários, que efetivamente precisam de uma alternativa:

“...pacientes, onde a gravidade clínica é preocupante e onde todas as alternativas disponíveis de tratamentos já foram tentadas sem sucesso, seria fundamental a disponibilidade de uma opção terapêutica eficaz. Entendemos também que outra possível aplicação clínica para o uso do Romiplostim é em pacientes que estão sendo preparados para esplenectomia, como medicamento usado no pré-operatório para elevar a contagem plaquetária. No presente momento o medicamento usado para este fim é a Imunoglobulina Humana, e entendemos que o uso do Romiplostim no seu lugar poderia reduzir custos.”



## 8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram avaliadas as 14 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia.

### Perfil dos participantes

**TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS DOS 14 PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 18 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.**

Característica	Número absoluto (%)
<b>Pessoa física</b>	
Paciente	1 (7,1)
Profissional de saúde	11 (78,6)
Interessado no tema	2 (14,3)
<b>Sexo</b>	
Feminino	7 (50)
Masculino	7 (50)
<b>Cor ou Etnia</b>	
Branco	11 (78,6)
Pardo	3 (21,4)
<b>Faixa etária</b>	
25 a 39 anos	6 (42,9)
40 a 59 anos	7 (50)
60 anos ou mais	1 (7,1)
<b>Regiões brasileiras</b>	
Nordeste	1 (7,1)
Sul	3 (21,4)
Sudeste	10 (71,5)

### Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 14 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, todas discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC e apresentaram os seguintes argumentos:

- Os agonistas de TPO podem ser o tratamento de escolha para muitos pacientes com PTI crônica que não tem alternativas terapêutica (por falha aos tratamentos anteriores);
- O romiplostim já demonstrou eficácia e segurança satisfatórias;
- O romiplostim foi incorporado em diversos países no manejo de quadros graves de PTI.

### Experiência profissional



Das 14 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, 11 foram contribuições de experiência profissional, das quais, 8 tiveram alguma experiência com o medicamento avaliado e com outras tecnologias, e 3 tiveram alguma experiência apenas com outras tecnologias. Foram apresentadas as seguintes argumentações:

#### **Argumentações Positivas**

##### **Romiplostim**

- Elevação do nível de plaquetas em paciente refratários ou recidivados após esplenectomia;
- Ausência de necessidade de monitoramento de efeitos adversos hepáticos.

##### **Eltrombopague**

- Elevação do nível de plaquetas em paciente refratários ou recidivados após esplenectomia;
- Utilização oral.

##### **Azatioprina**

- Elevação do nível de plaquetas em pacientes responsivos;
- Baixo custo;
- Boa tolerabilidade.

##### **Corticóide**

- Elevação do nível de plaquetas em pacientes responsivos;
- Fácil manejo;
- Alta acessibilidade;
- Baixo custo.

##### **Esplenectomia**

- Resposta em 60% dos pacientes.

#### **Argumentações Negativas**

##### **Romiplostim**

- Necessidade de controle semanal das plaquetas para ajuste da dose;
- Alto custo;
- Aplicação subcutânea e desconforto no local da aplicação.



### **Eltrombopague**

- Necessidade de monitoramento de efeitos adversos hepáticos;
- Alto custo;
- Falha de aderência pelo medicamento ser via oral.

### **Azatioprina**

- Efeitos adversos de imunossupressão;
- Baixa taxa de resposta;
- Toxicidade hepática.

### **Corticóide**

- Complicações pelo uso prolongado;
- Alguns pacientes são refratários;
- Descontrole da glicemia.

### **Esplenectomia**

- Altas taxas de recidiva;
- Procedimento invasivo.

## **Experiência como paciente**

Das 14 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, 1 contribuição foi de experiência de paciente com outras tecnologias. Foi apresentada a seguinte argumentação:

### **Argumentações Positivas**

#### **Azatioprina**

- Único medicamento que elevou e manteve o nível de plaquetas elevadas após retirada sem sucesso do baço.

#### **Imunoglobulina**

- Resposta por 5 dias.

## **Argumentações Negativas**

**Azatioprina**

- Dores no corpo e manchas na pele.

**Imunoglobulina**

- Náuseas e dores de cabeça.

**Vincristina**

- Náuseas e dores no corpo.

**Esplenectomia**

- Complicações cirúrgicas, derrame pleural.

**Interessados no tema**

Das 14 contribuições recebidas sobre opinião ou experiência com a tecnologia, duas contribuições foram de pessoas que se declararam interessadas no tema, mas que não tiveram nenhuma experiência com o medicamento avaliado e nem com outras tecnologias, e não apresentaram argumentações.

**8.3 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública o plenário considerou que apesar das contribuições apresentarem oito artigos e alguns comentários acerca: do PCDT vigente, dos desfecho avaliado e da população alvo, não foram apresentados novas evidências ou aspectos diferentes aos anteriormente discutidos e apresentados no relatório inicial da CONITEC. Além disso, o plenário discutiu acerca da eficácia do medicamento e população alvo, comparando o romiplostim com o eltrombopague, tecnologia também submetida à avaliação pela CONITEC. Às evidências científicas mostraram que o eltrombopague apresentou impacto positivo no sangramento maior e em qualquer tipo de sangramento enquanto o romiplostin não mostrou diferença significativa nas análises apresentadas.

Sendo assim, na 69ª reunião ordinária no dia 01 de agosto de 2018, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar e resolveram que a decisão final seria tomada em reunião futura, juntamente com a decisão do eltrombopague, para subsidiar a atualização do PCDT de PTI.



## 9 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária no dia 08 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do romiplostim para tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática, ao SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 393/2018.

## 10 DECISÃO

### PORTARIA Nº 69, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art.20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 11 REFERÊNCIAS

1. Stasi R. Immune thrombocytopenia: Pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):454–62.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Púrpura trombocitopênica idiopática. 2013.
3. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther. Springer Healthcare;* 2015;32(10):875–87.
4. Wang L, Gao Z, Chen X, Zhang H, Yang N, Wang F. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia : A systematic review and meta-analysis. *Nat Publ Gr [Internet]. Nature Publishing Group;* 2016;(401):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep39003>
5. Neylon AJ, Saunders PWG, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PRA. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: A prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol.* 2003;122(6):966–74.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. ... [Internet]. 2011;117(16):4190–207. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/16/4190.short>
7. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(6):628–38.
8. Cavaco M, Castanho MARB, Neves V. Peptibodies: An elegant solution for a long-standing problem. *Biopolymers [Internet].* 2017;(October):e23095. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bip.23095>
9. Agarwal R, Wahid MH, Yausep OE, Angel SH, Lokeswara AW. The Immunogenicity and Safety of CYD-Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Acta Med Indones.* 2017;49(1):24–33.
10. Malisheni M, Khaiboullina SF, Rizvanov AA, Takah N, Murewanhema G, Bates M. Clinical efficacy, safety, and immunogenicity of a live attenuated tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children: A systematic review with meta-analysis. *Front Immunol.* 2017;8(AUG):1–10.
11. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2011;(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008235.pub2>
12. Bussel JB, Kuter DJ, Phil D, George JN, Mcmillan R, Aledort LM, et al. AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP. 2006;
13. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9610):395–403.
14. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009;113(10):2161–71.
15. Kuter D, Mufti G. Evaluation of bone marrow reticulín formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood [Internet].* 2009;114(18):3748–56. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/114/18/3748.short>
16. Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol.* 2010;47:243–248.
17. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: A double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;94(1):71–80.



18. IBGE COPIS, 2014. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2014/notastecnicas.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2014/notastecnicas.pdf). Último acesso em 20 December 2016.
19. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 14 January;115(2):168-86.
20. IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> . Último acesso em 30 de novembro de 2016.
21. Amgen. Data on file; DATASUS study, 2016. Amgen data on file. An Observational Retrospective Cohort Database Study To Estimate Costs Regarding Immunoglobulin Use For Itp Treatment In The Brazilian Public Healthcare System -Abstract aceito para ISPOR 6th Latin America Conference. Apresentação de Poster PSY 13
22. NICE. Final appraisal. Romiplostim for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. April 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13467/54219/54219.pdf>
23. Canadian Drug Expert Committee. Cedac Final Recommendation Denosumab. 2011;1-6. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Simponi-RA\\_March-17-2010\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-RA_March-17-2010_e.pdf)
24. SMC. Scottish Medicines Consortium: dimethyl fumarate. 2014;(April):1-12. Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document July 2006 PBAC Meeting Page 1 of 6. 2006;(July):1-6.
25. PBAC. Public Summary Document. PBAC Meeting, July 2009. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-Romiplostim-jul09>





## ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE

Estratégia 1
P: População esplenectomizada com PTI crônica, refratária e de sangramento de alto risco I: romiplostim C: sem restrições O: Contagem plaquetária elevada e/ou eventos de sangramento diminuídos e/ou terapia de resgate
MEDLINE
(((Esplenectomia) E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Hemorragia) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Filtro: TIPO DE ARTIGO (Estudo Clínico, Estudo Clínico, Estudo Clínico, Fase I, Estudo Clínico, Fase II, Estudo Clínico, Fase III, Estudo Clínico, Fase IV, Estudo Comparativo, Estudo Clínico Controlado, Publicações Governamentais, Meta-Análise, Estudo Multicêntrico, Estudo Observacional, Estudo Clínico Pragmático, Estudo Randomizado, Controlado, Revisões Sistemáticas)
LILACS
(mh:(Esplenectomia) E (mh:(Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática)) E (mh:(Hemorragia)) E (mh:(Contagem Plaquetária)) E (tw:(romiplostim
Biblioteca Cochrane
Esplenectomia E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática E Hemorragia E romiplostim E contagem plaquetária Pesquisar por: Título, Resumos, Palavras-chave Filtro: Revisões/Estudos de Cochrane
CRD
(((Esplenectomia) E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Hemorragia) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Banco de Dados: DARE, NHS EED e HTA Filtro: QUALQUER CAMPO
Estratégia 2
P: População esplenectomizada com PTI crônica, refratária I: romiplostim C: sem restrições O: Contagem plaquetária elevada e/ou eventos de sangramento diminuídos e/ou terapia de resgate
MEDLINE
(((Esplenectomia) E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Filtro: TIPO DE ARTIGO (Estudo Clínico, Estudo Clínico, Estudo Clínico, Fase I, Estudo Clínico, Fase II, Estudo Clínico, Fase III, Estudo Clínico, Fase IV, Estudo Comparativo, Estudo Clínico Controlado, Publicações Governamentais, Meta-Análise, Estudo Multicêntrico, Estudo Observacional, Estudo Clínico Pragmático, Estudo Randomizado, Controlado, Revisões Sistemáticas)
LILACS
(mh:(Esplenectomia) E (mh:(Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática)) E (mh:(Contagem Plaquetária)) E (tw:(romiplostim))
Biblioteca Cochrane
Esplenectomia E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática E Romiplostim E contagem plaquetária



Pesquisar por: Título, Resumos, Palavras-chave Filtro: Revisões/Estudos de Cochrane
CRD
(((Esplenectomia) E Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Bancos de Dados: DARE, NHS EED e HTA Filtro: QUALQUER CAMPO
Estratégia 3
P: População com PTI crônica, refratária I: romiplostim C: sem restrições O: Contagem plaquetária elevada e/ou eventos de sangramento diminuídos e/ou terapia de resgate
MEDLINE
((Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Filtro: TIPO DE ARTIGO (Estudo Clínico, Estudo Clínico, Estudo Clínico, Fase I, Estudo Clínico, Fase II, Estudo Clínico, Fase III, Estudo Clínico, Fase IV, Estudo Comparativo, Estudo Clínico Controlado, Publicações Governamentais, Meta-Análise, Estudo Multicêntrico, Estudo Observacional, Estudo Clínico Pragmático, Estudo Randomizado, Controlado, Revisões Sistemáticas)
LILACS
(mh:(Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática)) E (mh:(Contagem Plaquetária)) E (tw:(romiplostim))
Biblioteca Cochrane
Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática E Romiplostim E contagem plaquetária Pesquisar por: Título, Resumos, Palavras-chave Filtro: Revisões/Estudos de Cochrane
CRD
((Púrpura, Trombocitopênica, Idiopática) E Romiplostim) E Contagem Plaquetária Bancos de Dados: DARE, NHS EED e HTA Filtro: QUALQUER CAMPO

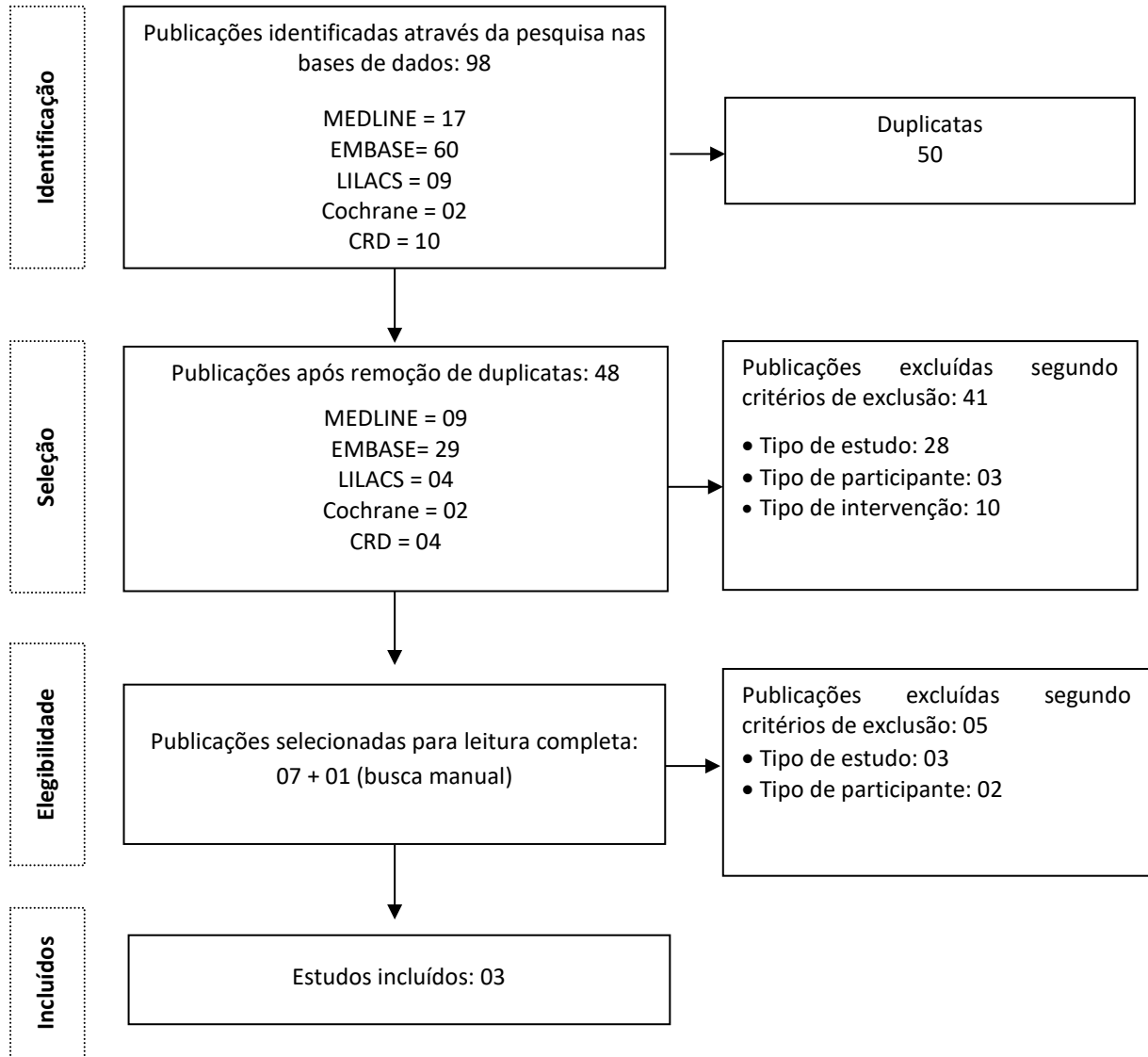


## ANEXO II –BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

Base	Estratégia
Medline (via PubMed)	((("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "idiopathic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[All Fields]) AND ("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) AND (systematic[ <i>sb</i> ] OR Randomized Controlled Trial[ <i>ptyp</i> ])) AND ("romiplostim"[Supplementary Concept] OR "romiplostim"[All Fields]) AND (systematic[ <i>sb</i> ] OR Randomized Controlled Trial[ <i>ptyp</i> ]))
Embase	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp AND 'romiplostim'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [adult]/lim
Cochrane Library	"purpura thrombocytopenic idiopathic":ti,ab,kw and "adult" and "romiplostim" (Word variations have been searched) in Cochrane Reviews
LILACS	(tw:(purpura, thrombocytopenic, idiopathic)) AND (tw:(humans)) AND (tw:(romiplostim)) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (type_of_study:( <i>"case_control"</i> OR <i>"health_economic_evaluation"</i> OR <i>"clinical_trials"</i> OR <i>"systematic_reviews"</i> ))
CDR	(purpura thrombocytopenic idiopathic) AND (adult) IN DARE, NHSEED, HTA



## ANEXO III –FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC





## **ANEXO IV – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA INCLUÍDA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC PELA FERRAMENTA AMSTAR**

<b>AMSTAR</b>	<b>Zeng <i>et al.</i> (2011)</b>
1. Foi fornecido um projeto a priori?	Sim
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	Sim
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Sim
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim
11. O conflito de interesses foi informado?	Sim
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>



**ANEXO V – DESCRIÇÃO DO RISCO DE VIÉS, REALIZADA PELA RS DA COCHRANE (ZENG et. al., 2011) DOS ESTUDOS DE ECRs SELECIONADOS PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC**

Viés	<u>Bussel et. al., 2006</u>		<u>Kuter et. al., 2008</u>	
	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento
Viés de seleção (randomização)	Risco não claro	Não indicado no artigo	Baixo risco	Adequado. Citação: “A sequência de alocação aleatória foi gerada pela Amgen Inc pelo método de randomização em bloco ”
Viés de seleção (ocultação da alocação)	Risco não claro	Não indicado no artigo	Baixo risco	Adequado. Citação: “O Clinphone foi utilizado para atribuir aleatoriamente pacientes ao estudo com o sistema interativo de resposta de voz (interactive voice response system- IVRS)”
Viés de desempenho e de detecção (cegamento do avaliador)	Baixo risco	Citação: “duplo-cego”; “O placebo consistiu nos excipientes da formulação de AMG 531.”	Baixo risco	Citação: “Duplo-cego (sujeito da pesquisa e investigador)”. “Romiplostim e placebo foram fornecidos em frascos idênticos contendo um pó liofilizado que foi reconstituído com água esterilizada para injeção subcutânea”.
Viés de desempenho e de detecção (cegamento do paciente avaliado)	Baixo risco	Citação: “duplo-cego”; “O placebo consistiu nos excipientes da formulação de AMG 531.”	Baixo risco	Citação: “Duplo-cego (sujeito da pesquisa e investigador)”. “Romiplostim e placebo foram fornecidos em frascos idênticos contendo um pó liofilizado que foi reconstituído com água esterilizada para injeção subcutânea”.
Viés de atrito (dados de resultados da eficácia incompletos)	Baixo risco	94% do grupo romiplostim e 100% do grupo placebo completaram o estudo. As saídas foram contabilizadas.	Baixo risco	95% do grupo romiplostim e 90% do grupo placebo completaram o estudo. Considerou-se baixo risco de viés, pois a análise de eficácia incluiu todos os pacientes tratados



Viés	<u>Bussel et. al., 2006</u>		<u>Kuter et. al., 2008</u>	
	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento
		Citação: "o paciente recebeu a dose de 6 µg e a contagem de plaquetas excedeu o limite superior da faixa-alvo". Considerou-se baixo risco de viés, dada taxa de conclusão > 80% no grupo de tratamento		
Viés de atrito (dados de resultados da segurança incompletos)	Baixo risco	94% do grupo romiplostim e 100% do grupo placebo completaram o estudo. Considerou-se baixo risco de viés, uma vez que a análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados.	Baixo risco	95% do grupo romiplostim e 90% do grupo placebo completaram o estudo. Considerou-se baixo risco de viés, pois a análise de segurança incluiu todos os pacientes tratados
Viés de relato (relatos seletivos)	Baixo risco	Citação: "O objetivo primário foi avaliar a segurança e a tolerabilidade de duas injeções de AMG 531 em pacientes com PTI. Os objetivos secundários foram determinar a dose que resultaria em uma contagem de plaquetas dentro da faixa alvo (50.000 a 450.000 por milímetro cúbico) e que seria pelo menos o dobro da contagem inicial e determinar a adequação das duas injeções de AMG 531 dadas dentro de 2 a 3 semanas para alcançar este intervalo. "	Baixo risco	Citação: "Todas as medidas dos desfechos foram prospectivamente definidas antes do início do estudo. Resposta plaquetária semanal foi definida como $CP \geq 50 \times 10^9/L$ no dia da visita semanal do estudo. A menos que notado de outra forma, as respostas plaquetárias que ocorreram dentro de 8 semanas após o uso de drogas de resgate não foram incluídas nas análises de eficácia ou na determinação de quaisquer outras medidas de resultado plaquetário. A medicação de resgate foi definida como um aumento na dose de terapia concomitante para PTI, ou o uso de qualquer novo medicamento para aumentar a contagem de plaquetas. Resposta plaquetária duradoura (medida primária de eficácia) foi definida como resposta plaquetária semanal durante 6 ou mais semanas das últimas 8 semanas de tratamento.



Viés	<u>Bussel et. al., 2006</u>		<u>Kuter et. al., 2008</u>	
	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento	Julgamento dos Autores	Suporte do Julgamento
				Pacientes que receberam medicação de resgate em qualquer momento durante o estudo não puderam ser considerados como tendo uma resposta durável. Resposta plaquetária transitória foi definida como quatro ou mais respostas plaquetárias semanais sem resposta plaquetária durável da 2ª a 25ª semana. Desfechos secundários adicionais foram a frequência de resposta plaquetária total (taxa de resposta plaquetária durável + transitória), o número de respostas plaquetárias semanais, proporção de pacientes que necessitaram de terapia de resgate, e a frequência de resposta plaquetária durável com dose estável (dose mantida dentro de 1µg/kg durante as últimas 8 semanas de tratamento). Também avaliamos mudanças nas terapias concomitantes para PTI”.
Outras fontes de viés	Alto risco	Financiado pela empresa farmacêutica. Há evidências de que os estudos patrocinados pela indústria podem superestimar o efeito do tratamento (Bhandari, 2004).	Alto risco	Financiado pela empresa farmacêutica. Há evidências de que os estudos patrocinados pela indústria podem superestimar o efeito do tratamento (Bhandari, 2004).

Fonte: Zeng et. al. (2011)





## ANEXO VI – TABELAS COM OS PARÂMETROS DEFINIDOS E UTILIZADOS PELO DEMANDANTE NO MODELO DE MARKOV

**Tabela 2: Taxas de resposta presumidas no modelo econômico**

Terapia	Taxa de Resposta	Fonte
Romiplostim	78,6%	Estudo de Fase 3 do Romiplostim; população esplenectomizada (Kuter, 2008)
<i>Medicação de Resgate:</i>		
IVig	81%	(Robak, 2007), (Julia A, 2006), (Leibl, 2005), (Unsal, 2004), (Milligan, 2004), (Bussel, 2004), (Wolf, 2003), (Colovic, 2003), (Pugina, 1999), (Altintop, 1997), (Jacobs, 1994), (Godeau, 1993)

**Tabela3: Tempo medio ate a resposta assumido no modelo**

Tratamento	Periodo de avaliação inicial (ciclos de 4 semanas)	Descrição de Tempo até a Resposta do Relatório de Consenso Internacional (Provan, 2010)
Romiplostim	1	1 – 4 semanas
<i>Medicação de resgate:</i>		
IVig	0	2 – 4 dias

**Tabela 4: Pacientes remanescentes no tratamento com romiplostim (Kuter, 2013)**

Ano	Taxas de Retirada (Kuter, 2013)	Sobrevida Derivada no Tratamento
Ano 1	17%	84%
Ano 2	9%	77%
Ano 3	10%	70%
Ano 4	9%	64%
Ano 5	3%	62%

**Tabela 5: Impacto do ajuste da curva mediante a duração da resposta do romiplostim**

Curva	AIC	Tempo de Resposta Estimado
Exponencial	598,945	134,92
Weibull	597,422	118,82
Gompertz	600,939	91,40
Log-normal	581,616	171,63
Log-logística	591,968	285,59



**Tabela 6: Tempo médio até a talha do tratamento presumido para cada intervenção no modelo econômico**

Tratamento	Duração média da resposta (ciclos de 4 semanas)	Fonte
Romiplostim	171.6	(Kuter, 2013)
<i>Medicação de resgate:</i>		
IVIg	1	Diretrizes de ASH (George, 1996)

**Tabela 7: Informações sobre episódios relacionados ao sangramento, contagem plaquetária > 50 x 10<sup>9</sup>/L**

Tratamento	Quantidade de episódios de sangramento	Quantidade de episódios resultando em hospitalização	Pessoa-semanas de acompanhamento
Placebo	8	0	115
Nplate	38	1	1218
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>1</b>	<b>1333</b>

\*resultados apresentados são arredondados para 0 casas decimais, todas as casas decimais foram usadas nos cálculos detalhados abaixo.

**Tabela 8: Informações sobre episódios relacionados ao sangramento, contagem plaquetária < 50 x 10<sup>9</sup>/L**

Tratamento	Quantidade de episódios de sangramento	Quantidade de episódios de sangramento resultando em hospitalização	Pessoa-semanas de acompanhamento
Placebo	108	9	676
Nplate	86	4	706
<b>Total</b>	<b>194</b>	<b>13</b>	<b>1382</b>

\*resultados apresentados são arredondados para 0 casas decimais, todas as casas decimais foram usadas nos cálculos detalhados abaixo.

Fonte: Estudos de fase 3 do Romiplostim, todos os grupos (Weitz, 2012)

**Tabela 9: Distribuição dos sangramentos graves**

Tipo de Sangramento	% sobre os sangramentos totais
Hemorragia intracraniana	7,14%
Sangramento GI	21,43%
Outro Sangramento	71,43%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>

Fonte: Estudos de fase 3 do Romiplostim, todos os grupos (Weitz, 2012)



**Tabela 10: Risco do recebimento de imunoglobulinas em pacientes com uma contagem plaquetária <math> < 50 \times 10^9/L </math>, por ciclo**

Grupo de Pacientes	Quantidade de episódios necessitando de IVIg	Semanas de exposição	Taxa por ciclo do uso de IVIg
Esplenectomizados	41	341	0,48

**Tabela 11: Taxas de mortalidade adicionais após o sangramento grave**

Tipo de Sangramento	Taxa por ciclo de morte após o sangramento
Outro Sangramento	0,017
Sangramento GI	0,046
Hemorragia Intracraniana	0,132

Fonte: Dane

**Tabela 18: Valores de utilidade dos estados de saúde**

Estado	Utilidades de TTO	Utilidades de EQ-5D
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e sem sangramento	0,863	0,790
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e sangramento OP	0,734	0,730
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e sem sangramento	0,841	0,840
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e sangramento OP	0,732	0,730
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e hemorragia intracraniana	0,038	0,038
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e sangramento GI	0,54 <sup>a</sup>	
Plaquetas <math> < 50 \times 10^9/L </math> e outro sangramento	0,54 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Extraído de McNamara



## ANEXO VII – TABELAS COM OS RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA, APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.

**Tabela 21: Análise de sensibilidade de dosagem de IVlg**

Alteração na dosagem de IVlg	Custos Incrementais (R\$)	QALYs Incrementais	RICE (R\$/QALY)
10%	-203.750	1,187	Dominante
0%	-144.243	1,187	Dominante
-10%	-84.737	1,187	Dominante

**Tabela 22: Análise de sensibilidade de dosagem do romiplostim**

Alteração no uso médio de frasco	Custos incrementais (R\$)	QALYs Incrementais	RICE (R\$/QALY)
10%	-97.804	1,187	Dominante
0%	-144.243	1,187	Dominante
-10%	-190.683	1,187	Dominante

**Tabela 23: Resultados de custo-eficácia de utilidade de EQ-5D**

Grupo de tratamento	Custos (R\$)	QALYs	Custos incrementais (R\$)	QALYs Incrementais	RICE (R\$/QALY)
Romiplostim	1.406.925	10,62			
Pacientes em observação e sem tratamento	1.551.169	9,56	-144.243	1,063	Dominante

**Tabela 24: Resultados de custo-eficácia do tratamento a curto prazo (1 ano) com romiplostim**

Grupo de tratamento	Custos (R\$)	QALYs	Custos incrementais (R\$)	QALYs Incrementais	RICE (R\$/QALY)
Romiplostim	1.516.809	10,33			
Pacientes em observação e sem tratamento	1.551.169	10,18	-34.359	0,151	Dominante