

Romiplostim no Tratamento de Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática Refratária

Março de 2024

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	5
1.1.	Descrição e epidemiologia da doença.....	5
1.2.	Descrição das tecnologias disponíveis	7
1.3.	Agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RAs) no tratamento da PTI e necessidades médicas não atendidas	10
1.4.	A tecnologia avaliada	12
1.4.1.	Descrição.....	12
1.4.2.	Ficha Técnica	13
2.	Overview de revisões sistemáticas	15
2.1.	Objetivo	15
2.2.	Metodologia	15
2.2.1.	Questão de pesquisa estruturada.....	15
2.2.2.	CrITÉrios de elegibilidade.....	16
2.2.3.	Fontes de informação e estratégias de busca	16
2.2.4.	Processo de seleção	19
2.2.5.	Coleta e análise de dados.....	20
2.2.6.	Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas	20
2.3.	Resultados	22
2.3.1.	Seleção dos estudos	22
2.3.2.	Descrição das revisões sistemáticas incluídas.....	23
2.3.2.1.	Zhang et al., 2018.....	23
2.3.2.2.	Arai et al., 2019	29
2.3.2.3.	Yang et al., 2019.....	35
2.3.2.4.	Puavilai et al., 2020	40

2.3.2.5.	Liu et al., 2023.....	51
2.4.	Qualidade das Revisões Sistemáticas	55
2.5.	Considerações sobre as revisões sistemáticas incluídas na Overview	57
3.	Revisão sistemática	61
3.1.	Objetivo	61
3.2.	Metodologia	61
3.2.1.	Questão de pesquisa estruturada.....	61
3.2.2.	CrITÉRIOS de elegibilidade.....	62
3.2.3.	Fontes de informação e estratégias de busca	62
3.2.4.	Processo de seleção	66
3.2.5.	Coleta e análise de dados.....	66
3.2.5.1.	Metanálise par-a-par	66
3.2.5.2.	Metanálise em rede	67
3.2.6.	Análise de risco de viés	68
3.2.7.	Avaliação de certeza da evidência	68
3.3.	Resultados	69
3.3.1.	Seleção dos estudos	69
3.3.2.	Risco de viés.....	71
3.3.3.	Metanálises em rede.....	72
3.3.3.1.	Resposta plaquetária global.....	72
3.3.3.2.	Resposta plaquetária durável	73
3.3.3.3.	Sangramento clinicamente importante	74
3.3.3.4.	Sangramento total	74
3.3.3.5.	Uso de terapia de resgate	75
3.3.3.6.	Eventos adversos totais	76
3.3.3.7.	Eventos adversos graves	77

3.3.4. Certeza da evidência da metanálise em rede.....	78
3.4. Considerações sobre as metanálises em rede.....	81
4. Análise de custo-minimização	84
4.1. Contextualização.....	84
4.2. Objetivo	84
4.3. Metodologia	84
4.4. Resultados	87
5. Análise de impacto orçamentário.....	88
5.1. Objetivo	88
5.2. Metodologia	88
5.2.1. Estimativa da população-alvo	88
5.2.2. Custos dos tratamentos	91
5.3. Resultados	91
6. Recomendações de agências internacionais de ATS.....	94
7. Considerações Finais	95
Referências	98
Material suplementar.....	104
ANEXO I – Análise de cenário para análise de custo-minimização e Impacto orçamentário	108

1. Introdução

Este documento tem como objetivo avaliar a eficácia, a segurança e o impacto econômico de romiplostim no tratamento de pacientes adultos com PTI refratária visando a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A presente de submissão difere daquela realizada em 2017 nos pontos abaixo descritos:

	Anterior	Atual
População	Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica em adultos refratários e em alto risco de sangramento.	Púrpura Trombocitopênica Idiopática Refratária em Adultos
Comparador	Sem restrições (tratamento padrão - que incluiu o uso de terapia de resgate)	Eltrombopague / Placebo
Desfechos	Alterações na contagem plaquetária e/ou uso de terapia de resgate e/ou eventos de sangramento	Resposta plaquetária global, Resposta plaquetária durável, Sangramento total, Sangramento clinicamente importante, Uso de terapia de resgate, Incidência de quaisquer EA, Incidência de EA graves
Preço Proposto	R\$ 1.469,08	R\$ 1.483,00
Modelo econômico	Custo-utilidade	Custo-minimização

1.1. Descrição e epidemiologia da doença

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como trombocitopenia imune, é uma doença autoimune, caracterizada por uma diminuição persistente ou crônica da contagem de plaquetas ($<100 \times 10^9/L$), associada a um risco aumentado de sangramento.¹ Trata-se de uma condição adquirida, comumente benigna, cuja causa não é conhecida. Entretanto, são identificados autoanticorpos que se aderem à membrana das plaquetas por se direcionarem a antígenos das mesmas. Assim, as plaquetas são reconhecidas por macrófagos e, na sequência, são destruídas.

A redução das plaquetas ocorre devido a uma destruição acentuada das plaquetas, que possuem também uma sobrevida média diminuída. Adicionalmente, há um declínio no desenvolvimento das plaquetas e dos megacariócitos - células precursoras das plaquetas.^{2, 3}

O diagnóstico da PTI envolve uma avaliação clínica, incluindo análise do histórico pessoal e exame físico, bem como hemograma completo e esfregaço de sangue periférico.⁴ Diante disso, o diagnóstico da PTI deve ser confirmado quando é identificada trombocitopenia (contagem de plaqueta menor que $100 \times 10^9/L$) isolada, sem que sejam vistas outras alterações no hemograma e no esfregaço de sangue periférico. Ademais, não devem existir outras condições clínicas que resultem em uma trombocitopenia, como neoplasias, infecções, doenças autoimunes e eventos adversos de intervenções terapêuticas.⁴

A classificação da PTI pode ser dada considerando o critério da faixa etária em que o indivíduo é acometido, sendo, portanto, classificada como infantil (até 18 anos) ou adulta. A PTI pode, ainda, ser classificada considerando o tempo de evolução da doença.⁴ Quando o tempo de doença é menor do que 3 meses, indica uma PTI recém-diagnosticada. Quando esse tempo está entre 3 e 12 meses, a PTI é considerada persistente e após 12 meses é classificada como crônica.^{1, 4-7}

No mundo, em 2020, estimava-se mais de 200.000 pessoas afetadas pela PTI.⁸ De acordo com uma revisão conduzida por Kohli e Chaturvedi⁹, as taxas de incidência de PTI relatadas previamente variam de 1,6 a 3,9 por 100.000 pessoas-ano entre adultos. A incidência anual é estimada entre 1/25.600-37.000 na Europa, com uma proporção de mulheres para homens de 1,3:1.¹⁰ Um estudo francês relatou uma incidência de PTI de 2,9 casos por 100.000 pessoas-ano, com picos em pacientes com mais de 60 anos de idade e uma maior frequência de PTI em homens neste subgrupo.¹¹ De acordo com a Organização Nacional para Doenças Raras (*National Organization for Rare Diseases – NORD*), a incidência de PTI entre adultos nos EUA é estimada em 3,3 por 100.000 adultos/ano e a prevalência é de 9,5 casos por 100.000.⁸ Nesse contexto, acredita-se que a PTI é mais comum do que relatado anteriormente, com quase 20.000 pessoas diagnosticadas anualmente nos EUA.¹² Embora a PTI possa ocorrer em qualquer idade, estudos apontam que a incidência parece aumentar com o avanço da idade.^{8, 9} Contudo,

no contexto nacional, buscas realizadas nas principais bases de dados em saúde (MEDLINE/PubMed, LILACS, Embase e Cochrane Library) até dezembro de 2023 não resultaram em documentos publicados acerca da incidência e/ou prevalência da PTI na população brasileira.

Quanto à história natural da PTI, destaca-se que as remissões espontâneas ocorrem em menos de 10% dos indivíduos adultos acometidos. Assim, a tendência na maioria dos adultos é de que a PTI permaneça presente de maneira crônica.¹³ Clinicamente, observa-se com frequência a ocorrência de sangramentos atrelados à plaquetopenia, como equimoses, petéquias, sangramento da mucosa nasal e/ou da gengiva, além de um fluxo menstrual intenso. Em caráter menos comum, podem ocorrer sangramentos do aparelho geniturinário e do trato gastrointestinal. Raramente é visto um sangramento intracraniano. Contudo, nesse contexto, é importante ressaltar que o risco de ocorrência de sangramento em um paciente com PTI tem relação com a gravidade da trombocitopenia, bem como com fatores individuais associados ao estilo de vida, à idade e à uremia. A gravidade dos sangramentos, por sua vez, tem associação com a contagem de plaquetas. Assim, geralmente os sintomas se apresentam de maneira mais grave em indivíduos com contagem plaquetária menor que $10 \times 10^9/L$. Já os pacientes que não relatam sintomas ou que possuem contagem de plaquetas maior que $30 \times 10^9/L$ apresentam uma tendência a evoluir com um quadro clínico mais favorável.⁴

1.2. Descrição das tecnologias disponíveis

O tratamento para PTI visa obter rapidamente uma contagem plaquetária segura para prevenir ou interromper hemorragias e garantir uma qualidade de vida aceitável, com toxicidade mínima relacionada ao tratamento. No entanto, o tratamento atual da PTI é influenciado por muitos outros fatores além da contagem de plaquetas, como a tomada de decisão compartilhada entre o médico e o paciente. Adicionalmente, deve-se considerar os fatores do paciente, estilo de vida, histórico de sangramento, ocupação, comorbidades e expectativas.¹⁴ Um grande foco é colocado na tomada de decisão compartilhada, especialmente sobre a terapia de segunda linha.^{5, 15} Nesse contexto, o

documento do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 9 - 31/07/2019), publicado em 07 de agosto de 2019, disserta sobre as seguintes opções terapêuticas: corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, imunoglobulina anti-D e esplenectomia.⁴

Para que fossem elaboradas as recomendações acerca do tratamento de pacientes com PTI, foram considerados dois fatores: (i) estudos que acompanharam pacientes com PTI por anos verificaram que a morbimortalidade desses pacientes era próxima à morbimortalidade da população geral; e (ii) os eventos adversos das terapias disponíveis para o tratamento da PTI são clinicamente importantes.¹⁶⁻¹⁸ Portanto, o PCDT do Ministério da Saúde indica o tratamento para os pacientes com trombocitopenia grave, cuja característica é apresentar sangramento que requer um tratamento imediato ou nova hemorragia com necessidade de abordagem terapêutica adicional.⁴ Ademais, também sugere para os pacientes que apresentam, de maneira persistente, contagem plaquetária abaixo de $20 \times 10^9/L$.⁴

Os corticosteroides são considerados primeira linha de tratamento para adultos com PTI, visto que atuam reduzindo o sangramento independente da contagem plaquetária, pois têm ação direta nos vasos sanguíneos. Contudo, podem estar associados a eventos adversos importantes, que se manifestam de maneira rápida causando complicações que, em longo prazo, podem superar os benefícios terapêuticos.^{4, 6} Um estudo observacional, publicado em 2020, utilizou os bancos de dados da IBM® MarketScan® Commercial e da Medicare, e verificou que cerca de um quinto (19%) dos pacientes tratados com corticosteroides como terapia de primeira linha sofreram um evento hemorrágico durante o período de acompanhamento.¹⁹ Ademais, foi visto que as taxas de eventos hemorrágicos foram maiores entre aqueles com > 8 semanas de corticosteroide do que entre aqueles com ≤ 6 semanas (23% vs. 17%). Quase 40% de todos os pacientes apresentaram efeitos colaterais relacionados aos corticosteroides.¹⁹

A imunoglobulina humana intravenosa em altas doses tem efeito similar ao efeito dos corticosteroides, porém a resposta ocorre em um tempo menor, geralmente entre dois e quatro dias, porém podendo acontecer em 24 horas. Dos pacientes

tratados, cerca de 80% podem apresentar uma resposta inicial, com metade dos pacientes alcançando uma contagem plaquetária normal. Entretanto, a resposta à imunoglobulina humana intravenosa possui duração limitada, sendo frequentemente de caráter transitório por durar, em média, apenas duas a quatro semanas.²⁰ Nesse contexto, é importante ressaltar que um ensaio clínico randomizado evidenciou que a imunoglobulina humana intravenosa, associada ou não ao corticosteroide, não é superior ao corticosteroide utilizado de maneira isolada.²¹ Adicionalmente, é importante considerar que os principais eventos adversos relacionados ao uso da imunoglobulina humana intravenosa incluem febre, fadiga, taquicardia, alterações na pressão arterial, neutropenia transitória, cefaleia (moderada à grave), *flushing*, náusea, diarreia e meningite asséptica. Eventos adversos mais raros incluem insuficiência renal e trombose.^{6, 22} Diante do exposto, o PCDT brasileiro indica a utilização de imunoglobulina humana intravenosa principalmente em casos de sangramento de mucosas com repercussão clínica importante, como é o caso de sangramento no sistema digestivo ou urinário, além de sangramento volumoso na gengiva ou na mucosa nasal.⁴

A imunoglobulina anti-D, apesar de abordada no PDCT, não foi recomendada para uso na população de pacientes adultos Rh-positivos, não esplenectomizados, e com contraindicações importantes, como anemia hemolítica autoimune. Isso porque os estudos mais recentes acerca da referida terapia não demonstraram sua superioridade em relação aos corticosteroides quanto à necessidade de esplenectomia, apesar de ter adiado a realização do procedimento em questão por cerca de três meses.⁴

A esplenectomia, por sua vez, é apontada pelo PCDT como uma possibilidade terapêutica para melhorar a contagem plaquetária e reduzir o risco de sangramento, visto que o baço contém aproximadamente 25% do tecido linfóide associado à produção de anticorpos e é o principal envolvido na destruição plaquetária, além de contribuir para o desenvolvimento de linfócitos B e diversificação de células T. Entretanto, esse procedimento é indicado como um tratamento de segunda linha, quando há falha do tratamento com corticosteroides e/ou imunoglobulina humana. Pode ser indicado, ainda, nos casos em que os pacientes com PTI apresentam sangramentos graves ou aqueles que necessitam utilizar corticosteroides de maneira prolongada. Como resultado terapêutico, as taxas de sucesso em curto (até 24 semanas) e longo prazo (5

anos) são de 92% e de 72%, respectivamente. Em contrapartida, os riscos são semelhantes aos riscos de qualquer cirurgia, porém há um risco maior de infecções subsequentes.⁴

Ainda com relação às opções terapêuticas para o tratamento da PTI, o referido PCDT aborda os pacientes refratários. Isto é, aqueles com PTI grave que apresentam contagem de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/L$ de forma persistente (por pelo menos três meses), com ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana venosa e que falharam após esplenectomia ou que apresentavam alguma contraindicação para o procedimento. Nesse cenário, o tratamento com azatioprina ou ciclofosfamida é recomendado. Caso não seja suficiente para atingir o sucesso terapêutico, há a recomendação de administração do eltrombopague. Em caso de falha com eltrombopague, segue-se para o tratamento com danazol. Por fim, se for constatada falha terapêutica com o danazol, recomenda-se a utilização da vincristina.⁴

1.3. Agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RAs) no tratamento da PTI e necessidades médicas não atendidas

Conforme descrito na seção anterior, no SUS, entre os agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RA), apenas o eltrombopague está incorporado, sendo recomendado para pacientes refratários, com PTI grave, considerando múltiplos critérios para indicação do tratamento, já descritos no tópico acima. Vale ressaltar que a eficácia deste medicamento tem se mostrado em pacientes adultos e em crianças somente a partir de 6 anos de idade com PTI e previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento.⁴

A nível mundial, diretrizes clínicas publicadas em 2019 recomendam o uso mais precoce dos TPO-RAs, incluindo romiplostim ou eltrombopague para PTI em adultos^{5, 15}. A diretriz do ICR (International Consensus Report) inclui TPO-RAs entre as terapias indicadas após os tratamentos iniciais, com evidência robusta de eficácia e segurança, destacando que a recomendação de uso deve considerar a disponibilidade desses tratamentos em cada país e as preferências dos pacientes. Nas diretrizes da American Society of Hematology (ASH), está destacado que para pacientes que irão receber TPO-

RA, há sugestão de uso de eltrombopague ou romiplostim, considerando que a preferência dos pacientes pode apresentar maior valor pelo uso de um medicamento oral ou pela injeção subcutânea. Nesse sentido, a possibilidade de escolha entre os tratamentos representa aumentar o arsenal terapêutico e garantir autonomia do paciente para esta decisão, fazendo com que a ausência da disponibilidade de romiplostim para os pacientes do SUS se traduza hoje em uma necessidade médica não atendida. Além disso, o ICR determina que é possível utilizar um segundo TPO na falha do primeiro TPO.

Destaca-se, nesse contexto, que o eltrombopague apresenta restrições alimentares, precisando ser ingerido pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois de quaisquer produtos, como antiácidos, laticínios ou suplementos minerais, que contêm cátions polivalentes; e requer monitoramento sanguíneo frequente, uma vez que pode causar anormalidades laboratoriais hepatobiliares, hepatotoxicidade grave e lesão hepática potencialmente fatal.^{23, 24} Ainda, conforme destacado no PCDT de PTI, eltrombopague é bem tolerado, mas apresenta associação com eventos adversos, como alterações das enzimas hepáticas aminotransferases/ transaminases, risco de complicações trombóticas/tromboembólicas, cefaleia, insônia, fadiga, anemia, náusea, diarreia, mialgias, estado gripal, astenia, edema periférico, síndrome gripal e *rash* cutâneo.⁴

Por outro lado, romiplostim não tem restrições alimentares e não apresenta interação medicamentosa conhecida.^{25, 26} Romiplostim também se destaca pela maior viabilidade de titulação de dose, devido à sua via de administração e posologia, o que permite maior personalização do tratamento às necessidades do paciente.²⁵ No mundo real, receber romiplostim como primeiro TPO-RA, sem troca subsequente de TPO-RA, foi um forte preditor de remissão livre de tratamento na PTI.²⁷ Adicionalmente, ao iniciar terapia com TPO-RA, houve preferência por romiplostim em comparação com eltrombopague para pacientes com maior frequência de sangramento e maior gravidade da doença.²⁷ Finalmente, vale destacar que romiplostim tem aprovada em bula indicação para população adulta e também pediátrica, abrangendo, inclusive, crianças de 1 a 6 anos de idade, faixa etária esta que não pode fazer uso de

eltrombopague e, por isso, será escopo de outra submissão, realizada em paralelo para essa Comissão.

Em estudo aberto, de braço único, incluindo 292 adultos com PTI, foi observado que o tratamento com romiplostim foi seguro e bem tolerado e que a eficácia foi mantida com dosagem estável por até 5 anos, além de que a maioria dos pacientes conseguiram permanecer esse período sem necessidade de terapia de resgate e mais da metade dos pacientes que estavam com terapias imunossupressoras concomitantes no início do estudo foram capazes de interromper essas terapias.²⁸ Adicionalmente, utilizando dados de dois ensaios clínicos randomizados, foi demonstrado que o tratamento com romiplostim levou à melhora significativa na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com PTI esplenectomizados ou não esplenectomizados.²⁹

1.4. A tecnologia avaliada

1.4.1. Descrição

O romiplostim pertence à classe mimética da trombopoietina (TPO). Trata-se de uma proteína de fusão Fc-peptídeo (pepticorpo) composta por duas subunidades. Sua molécula possui um domínio Fc da imunoglobulina IgG1 humana, com a extremidade C-terminal de cada subunidade se ligando covalentemente a uma cadeia peptídica, que apresenta dois domínios de ligação ao c-Mpl, um receptor de TPO. Essa proteína tem papel importante no tratamento da PTI por ser capaz de sinalizar e ativar as vias transcricionais intracelulares que contribuem para o aumento da produção de plaquetas. Adicionalmente, o romiplostim favorece o crescimento e maturação de estruturas que produzem os megacariócitos.³⁰⁻³² Do ponto de vista farmacocinético, a atuação do romiplostim é caracterizada pela disposição mediada pelo alvo, na qual há ligação aos receptores de TPO tanto nas plaquetas quanto nos megacariócitos.³⁰

A empresa Amgen produz o romiplostim por meio da tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli* (*E. Coli*) e o disponibiliza por meio do medicamento denominado NPLATE®. O NPLATE® é apresentado na forma de um pó liofilizado, estéril, branco e sem conservantes, que deve reconstituído para resultar uma solução injetável

de administração subcutânea. O tratamento deve ser feito sob orientação de um médico especialista, não sendo permitida a auto-aplicação, no entanto a administração pode ser realizada em farmácias, por exemplo, não sendo necessária internação ou ambiente ambulatorial específico.²⁵

1.4.2. Ficha Técnica

Classe Terapêutica: anti-hemorrágico.

Princípio Ativo: romiplostim.

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: Patheon Itália S.p.A. Monza – Itália.

Indicação aprovada pela Anvisa: NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em pacientes adultos que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento. O NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) crônica em pacientes pediátricos a partir de um ano de idade que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteronas, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento.

Indicação proposta para o SUS: tratamento de adultos com PTI refratária.

Posologia: em adultos, nos estudos controlados por placebo, a dose semanal mais frequentemente usada para pacientes esplenectomizados ficou entre 2 e 7 mcg/kg (25º e 75º percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) e para pacientes não esplenectomizados ficou entre 1 e 3 mcg/kg (25º e 75º percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida. Em crianças, no estudo controlado por placebo, a dose semanal mais frequentemente usada ficou entre 3 e 10 mcg/kg (25º e 75º percentil, respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Forma de Administração: O romiplostim é administrado por via subcutânea. A dose inicial recomendada para romiplostim é 1 mcg/kg, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana na forma de injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada para que pacientes atinjam e mantenham suas contagens plaquetárias dentro do intervalo recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

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

2. Overview de revisões sistemáticas

2.1. Objetivo

Para apresentar as evidências comparativas entre romiplostim e eltrombopague quanto à eficácia e segurança no tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) em população adulta, foi conduzida uma *overview* de revisões sistemáticas com metanálise em rede ou outra forma de comparação indireta baseada em ensaios clínicos randomizados (ECR).

2.2. Metodologia

2.2.1. Questão de pesquisa estruturada

A pergunta de pesquisa estruturada para essa *overview* de revisões sistemáticas está resumida no quadro a seguir:

Pacientes	Pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária
Intervenção	Romiplostim
Comparador	Eltrombopague
Outcome (desfechos)	• Resposta plaquetária global • Resposta plaquetária durável • Sangramento total • Sangramento clinicamente importante • Uso de terapia de resgate • Incidência de quaisquer EA • Incidência de EA graves • Incidência de outros EA específicos (cefaleia, vômito, infecção do trato respiratório superior, pirexia, tosse,

epistaxe, dor orofaríngea, dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, nasofaringite)

Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise em rede ou outra forma de comparação indireta baseada em ECR.
-----------------------	--

Nota: EA, Eventos adversos; ECR, ensaio clínico randomizado.

2.2.2. Critérios de elegibilidade

Conforme a questão de pesquisa apresentada, foram considerados elegíveis revisões sistemáticas com metanálise ou outra forma de comparação indireta baseada em ECR que avaliassem eficácia e segurança de romiplostim versus eltrombopague no tratamento de PTI em adultos. Resumos de congresso sem publicação completa identificável não foram considerados elegíveis pela limitação de informações disponíveis sobre os estudos incluídos. Revisões sistemáticas que incluíssem apenas metanálise convencional para cada uma das terapias em relação com placebo também foram consideradas inelegíveis.

2.2.3. Fontes de informação e estratégias de busca

A busca foi conduzida nas bases PubMed, Embase e *Cochrane Library*, por estudos indexados até 21 de junho de 2023. Para garantir abrangência, apenas termos relacionados aos pacientes, intervenções e filtros para revisões sistemáticas, metanálise e análises de comparação indireta foram utilizados nas estratégias de busca. Na Tabela 6 estão detalhadas as estratégias de busca adaptadas para cada base de dados. O filtro utilizado no PubMed e Embase foi adaptado a partir do filtro descrito por Avau et al., (2021)³³, complementado com termos para comparação indireta presentes nos filtros de busca do CADTH para as mesmas bases de dados³⁴.

Tabela 1. Estratégias de busca

Identificador	Estratégia	Hits
Medline (via PubMed)		

#1 Romiplostim	"romiplostim" [Supplementary Concept] OR "romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	806
#2 Eltrombopague	"eltrombopague" [Supplementary Concept] OR "eltrombopague" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "SB497115" OR "SB-497-115" OR "sb 497115"	1.194
#3 Intervenções	#1 OR #2	1.616
#4 Doença	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MeSH] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	15.296
#5 Filtro RS	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR ((indirect[TIAB] OR "mixed treatment"[TIAB] OR "multiple treatment"[TIAB] OR Bayesian[TIAB]) AND ("meta analy*" [TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR comparison*[TIAB])) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	550.121
#4 Combinação	#3 AND #4 AND #5	51
Embase		

#1 Romiplostim	'romiplostim'/exp OR 'romiplostim' OR 'nplate' OR 'amg 531' OR 'amg531'	2.744
#2 Eltrombopague	'eltrombopague'/exp OR 'eltrombopague' OR 'promacta' OR 'revolade' OR 'sb-497 115' OR 'sb497115' OR 'sb-497-115' OR 'sb 497115'	3.732
#3 Intervenções	#1 OR #2	5.033
#4 Doença	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp OR 'purpura, thrombocytopenic, idiopathic' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpura' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, idiopathic thrombocytopenic' OR 'purpuras, idiopathic thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, idiopathic' OR 'thrombocytopenic purpuras, idiopathic' OR 'immune thrombocytopenic purpura' OR 'immune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, immune thrombocytopenic' OR 'purpuras, immune thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, immune' OR 'thrombocytopenic purpuras, immune' OR 'immune thrombocytopenia' OR 'immune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, immune' OR 'thrombocytopenias, immune' OR 'thrombocytopenic purpura, autoimmune' OR 'werlhof disease' OR 'disease, werlhof' OR 'werlhofs disease' OR 'autoimmune thrombocytopenia' OR 'autoimmune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, autoimmune' OR 'thrombocytopenias, autoimmune' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpura' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpuras, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpura, thrombocytopenic, autoimmune'	228.234
#5 Filtro RS	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR ((indirect:ab,ti OR 'mixed treatment':ab,ti OR 'multiple treatment':ab,ti OR bayesian:ab,ti) AND ('meta analy*':ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR comparison*:ab,ti)) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	782.516
#6 Combinação	#3 AND #4 AND #5	145
Cochrane Library		
#1 Romiplostim	"romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	226

#2	"eltrombopague" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB 497 115" OR "SB497115" OR "SB 497 115" OR "sb 497115"	343
Eltrombopague		
#5	#1 OR #2	529
Intervenções		
#6 Doença	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	378
#7 Doença	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	1.110
#8 Doença	#4 OR #5	1.110
#9 Combinação	#3 AND #6	292
#10 Filtro RS	#3, filtro automático "Cochrane Reviews"	7
Busca total (PubMed+Embase+Cochrane)		203

Nota: RS, revisão sistemática.

2.2.4. Processo de seleção

Os registros identificados a partir das buscas nas bases de dados foram agrupados em gerenciador de referências (Endnote X9), onde foi realizada a remoção automatizada de duplicatas. O arquivo contendo as referências para seleção foi exportado para o software online Rayyan, onde foi realizado o processo de triagem de títulos e resumos. Registros potencialmente elegíveis e incertos foram selecionados para avaliação de texto completo. Todo o processo de seleção foi conduzido por dois

pesquisadores independentes. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou através da deliberação de um terceiro revisor.

2.2.5. Coleta e análise de dados

As revisões sistemáticas consideradas elegíveis foram descritas qualitativamente. Foram considerados para descrição especificamente detalhes quanto à metodologia das revisões, incluindo estratégia de busca, critérios de elegibilidade, estudos incluídos, descrição da análise realizada e resultados para desfechos de interesse. Revisões elegíveis foram avaliadas especialmente quanto à qualidade da estratégia de busca e processo de seleção, com vistas à potencial atualização das buscas até data recente, se necessário.

2.2.6. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

A qualidade da avaliação das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* - AMSTAR-2.³⁵ A AMSTAR-2 é uma ferramenta que permite avaliar detalhadamente revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, ou ambos. É composta por 16 itens avaliativos, organizados em um *check list*. Cada item é apresentado em forma de pergunta e o avaliador tem a opção de responder de quatro maneiras: (i) “sim”, caso a revisão contemple claramente o critério; (ii) “não”, caso não contemple; (iii) Parcialmente sim; e (iv) Parcialmente não. Nesse contexto, é importante ressaltar que a AMSTAR-2 não visa fornecer uma pontuação final.

Dentre os 16 domínios da AMSTAR-2, os autores indicam os seguintes domínios como domínios críticos:

- a) Protocolo registrado previamente ao início da revisão (item 2);
- b) Adequação da pesquisa bibliográfica (item 4);
- c) Justificativa de exclusão dos estudos individuais (item 7);
- d) Risco de viés de estudos individuais avaliados na revisão (item 9);
- e) Adequação dos métodos para elaboração da metanálise (item 11);

- f) Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão (item 13);
- g) Avaliação da presença e possível impacto do viés de publicação (item 15).

Diante disso, a qualidade das revisões sistemáticas pode ser classificada em:

- a) Alta: quando não apresenta ou apresenta apenas uma fraqueza de um domínio não crítico, indicando que a revisão sistemática apresenta uma análise precisa e resumo abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que tratam da questão de interesse;
- b) Moderada: quando há mais de uma fraqueza não crítica, indicando que a revisão sistemática possui mais de uma fraqueza, mas sem falhas em relação aos domínios críticos. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão. Contudo, várias falhas não críticas podem diminuir a confiança na revisão e pode ser apropriado classificar a qualidade da revisão como baixa;
- c) Baixa: quando identificada uma falha em um domínio crítico com ou sem pontos fracos não críticos, indicando que a revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse;
- d) Criticamente baixa: quando é identificada mais de uma falha crítica, com ou sem pontos fracos não críticos, indicando que a revisão não deve ser invocada para fornecer um resumo abrangente dos estudos disponíveis.

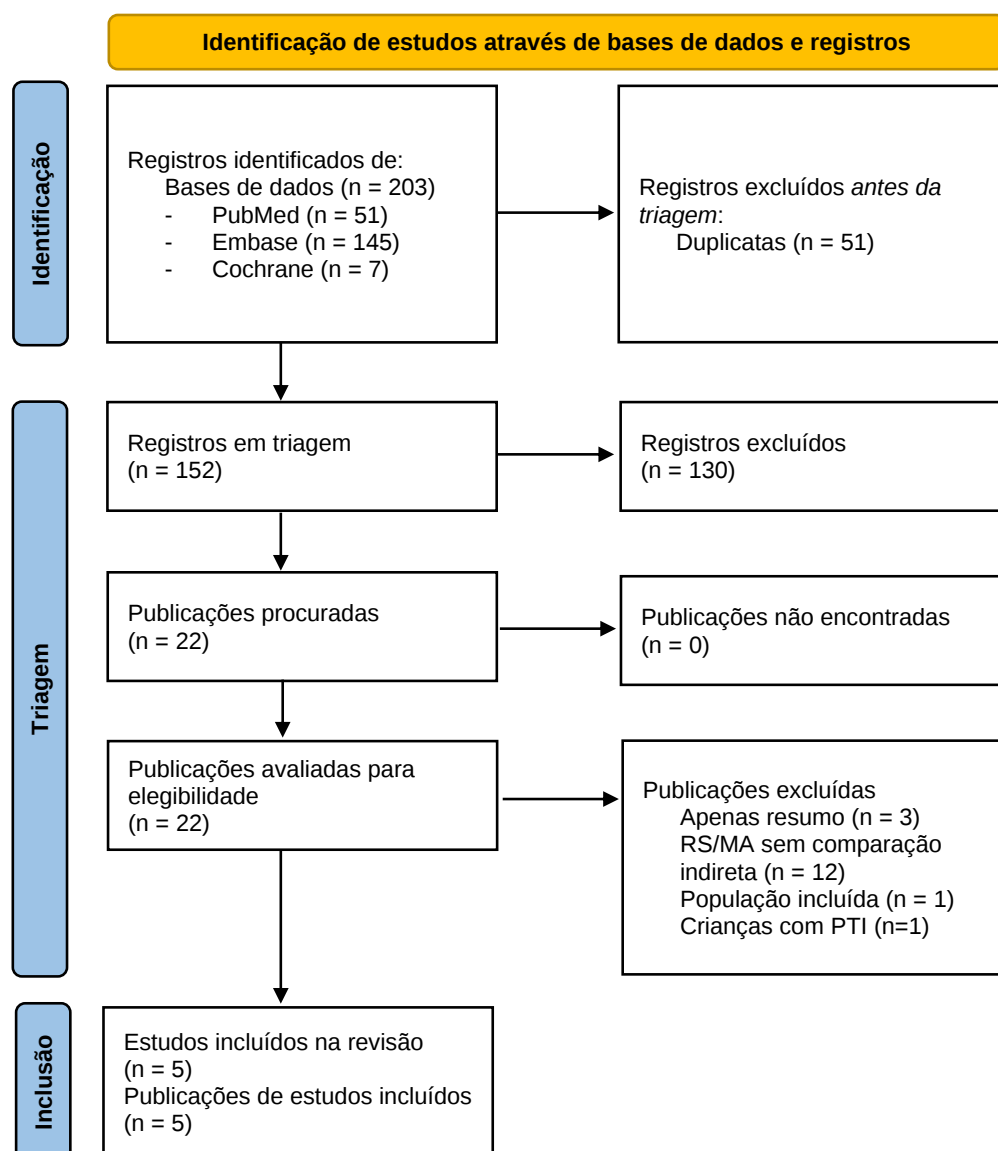
A avaliação da qualidade das revisões por meio da AMSTAR-2 foi conduzida no website https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php, que dispõe de um formulário eletrônico capaz de fornecer, após finalizado seu preenchimento, o resultado da avaliação da qualidade da revisão sistemática.

2.3. Resultados

2.3.1. Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 1, a seguir. As buscas nas bases de dados eletrônicas resultaram na identificação de 203 registros. Após a remoção de duplicatas, 152 registros foram triados, 22 passando para avaliação de texto completo. Ao final do processo de seleção, cinco revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis³⁶⁻⁴⁰.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos na overview de revisões sistemáticas



Nota: MA, metanálise; RS, revisão sistemática.

2.3.2. Descrição das revisões sistemáticas incluídas

2.3.2.1. Zhang et al., 2018

Esta é uma revisão sistemática (PROSPERO 2017: CRD42017068661) cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do eltrombopague em comparação ao romiplostim para adultos com PTI por meio de uma metanálise de comparação indireta³⁶.

As buscas foram conduzidas até maio/2017 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e CENTRAL/Cochrane Library publicados na Biblioteca Cochrane. Também foram consultadas duas bases chinesas: *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI) e a *Chinese Biomedical Literature Database* (CBM) também foram pesquisadas em chinês. Adicionalmente, o Clinical Trials.gov foi pesquisado³⁶.

Para serem considerados elegíveis, os estudos deveriam ser do tipo ensaio clínico randomizado (ECR), cuja população era de adultos (idade maior ou igual a 18 anos), com PTI. Ademais, deveriam investigar a eficácia do eltrombopague ou do romiplostim em comparação a um grupo placebo, incluindo ao menos um dos desfechos a seguir: resposta plaquetária geral, incidência de eventos adversos (gerais e graves), resposta plaquetária durável, todos os eventos hemorrágicos e proporção de pacientes que receberam terapia de resgate. Contudo, destaca-se que nesta revisão sistemática os autores optaram por restringir o idioma de publicação para inglês ou chinês. Estudos incluindo tanto crianças como adultos em que os dados não pudessem ser extraídos separadamente foram excluídos³⁶.

O processo de seleção dos estudos de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, bem como a coleta de dados e a análise do risco de viés dos estudos incluídos foram realizadas por dois pesquisadores independentes. O risco de viés foi avaliado por meio da análise de itens recomendados pela Colaboração Cochrane, compreendendo, portanto, questões relacionadas à randomização, sigilo de alocação, cegamento, desfechos com dados incompletos, descrição seletiva do desfecho e outros vieses. Cada item mencionado foi julgado com risco de viés alto, baixo ou incerto³⁶.

Para análise quantitativa dos dados, se mais de um estudo relatou o mesmo desfecho, os autores elaboraram uma metanálise pareada utilizando o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) como medida de tamanho de efeito para comparar agonistas do receptor de trombopoietina (TPO-RAs) e placebo por meio do RevMan 5.3. Nesse contexto, ressalta-se que quando foi constatada heterogeneidade significativa ($P \leq 0,1$ e $I^2 \geq 50\%$) e esta não pôde ser explicada por análises de subgrupos ou em termos de características clínicas ou metodológicas dos estudos, o modelo de efeitos aleatórios foi usado. Em caso de heterogeneidade não significativa ($P > 0,1$ e $I^2 < 50\%$), os autores optaram por compilar os resultados por meio da metanálise de efeito fixo³⁶.

A comparação indireta entre eltrombopague e romiplostim foi possível apenas para os desfechos comuns entre os ECRs que compararam eltrombopague e placebo e os ECRs que compararam romiplostim e placebo. Para tanto, o RR também foi utilizado como medida de tamanho de efeito, porém, a comparação indireta foi feita no software Stata 12.040. Além do exposto, análises de subgrupo também foram realizadas de acordo com os diferentes tipos de eventos adversos. Para análise dos dados do desfecho resposta plaquetária geral, foi realizada uma análise de sensibilidade comparando os resultados da análise por intenção de tratar com a análise por protocolo visando melhorar a robustez dos resultados³⁶.

As buscas nas bases de dados resultaram em um total de 3.499 registros, dos quais nove ECRs controlados por placebo ($n=786$)⁴¹⁻⁴⁸ foram incluídos nesta revisão. Desses nove, dois foram publicados em um único artigo⁴⁷. Todos os estudos incluídos foram ECRs multicêntricos e duplo-cegos, incluindo pacientes adultos maiores de 18 anos, com PTI há mais de três meses e contagem basal de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$. Cinco estudos ($n=606$) avaliaram a eficácia e segurança do eltrombopague em comparação ao placebo⁴¹⁻⁴⁵ e utilizaram uma dose inicial de eltrombopague que variou de 12,5 a 75mg, sendo a dose seguinte ajustada de acordo com a contagem individual de plaquetas, com meta de $50-200 \times 10^9/L$.⁴¹ Quatro estudos ($n=180$), descritos em três publicações, avaliaram a eficácia e segurança do romiplostim⁴⁶⁻⁴⁸, que foi administrado na dose inicial de 1 ou 3 $\mu g/kg$ e também foi ajustado de acordo com a contagem de plaquetas³⁶.

Sobre a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, destaca-se que sete deles^{42-45, 47, 48} foram avaliados com baixo risco de viés relacionados à randomização e ao sigilo de alocação, enquanto os outros dois não mencionaram de maneira clara os métodos utilizados para realização desses processos^{41, 46}. Todos os estudos⁴¹⁻⁴⁸ foram julgados com baixo risco de viés de desempenho e viés de detecção, pois tanto os pacientes quanto a equipe do estudo foram mascarados. Todos os estudos⁴¹⁻⁴⁸ também apresentaram baixo risco de viés de atrito, pois não houve perda de acompanhamento ou os dados faltantes foram tratados adequadamente. Os estudos⁴¹⁻⁴⁸ foram classificados com de baixo risco de viés em relação à descrição seletiva do desfecho, pois foram registrados no ClinicalTrials.gov e relataram todos os resultados pré-estabelecidos. Contudo, é importante ressaltar que todos os estudos⁴¹⁻⁴⁸ foram apoiados pela indústria farmacêutica e o viés causado pelo conflito de interesses foi classificado como incerto pelos autores (Figura 2)³⁶.

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática de Zhang et al. (2018)³⁶, que envolveu a população adulta com trombocitopenia imune primária

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bussel 2006	?	?	+	+	+	+	?
Bussel 2007	?	?	+	+	+	+	?
Bussel 2009	+	+	+	+	+	+	?
Cheng 2011	+	+	+	+	+	+	?
Kuter 2008a	+	+	+	+	+	+	?
Kuter 2008b	+	+	+	+	+	+	?
Shirasugi 2011	+	+	+	+	+	+	?
Tomiyama 2012	+	+	+	+	+	+	?
Yang 2017	+	+	+	+	+	+	?

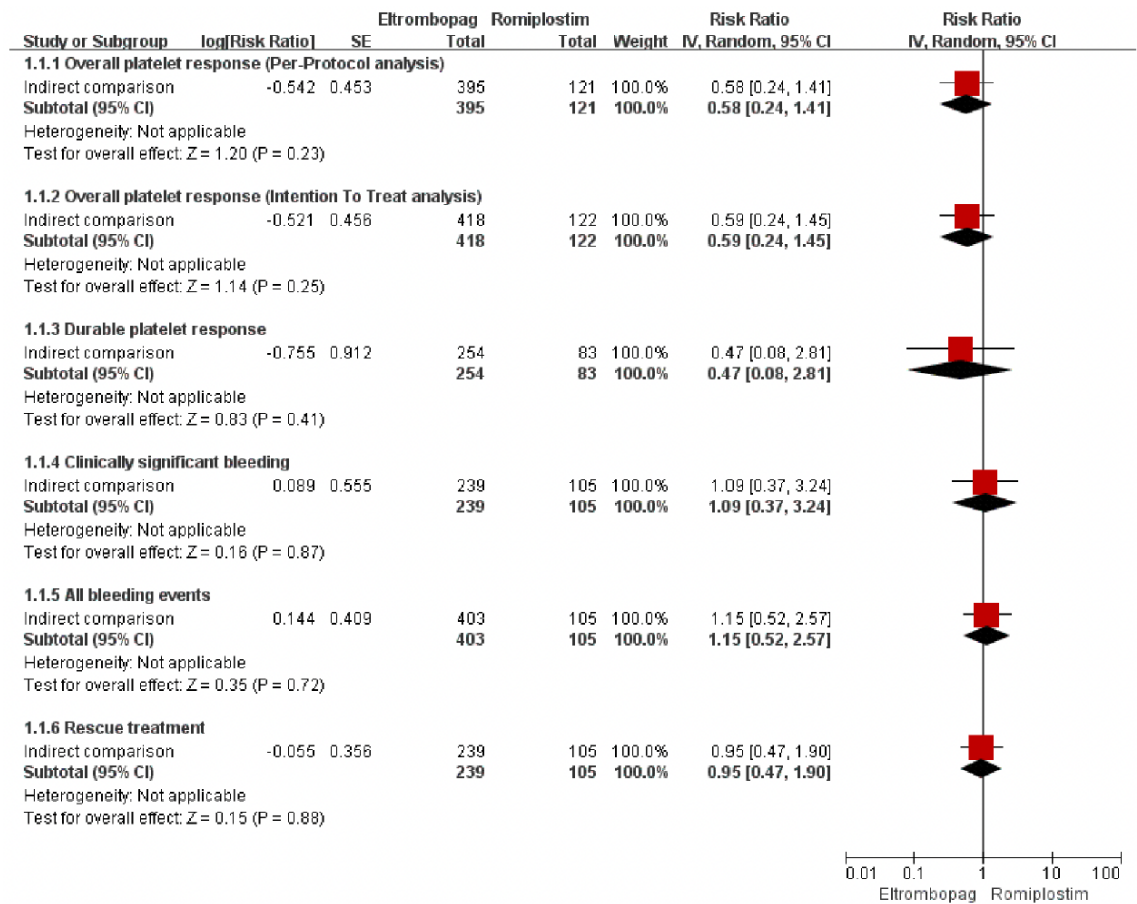
Em relação à resposta plaquetária global, todos os estudos apresentaram dados. Cinco ECRs⁴¹⁻⁴⁵ trouxeram dados sobre eltrombopague, enquanto quatro ECRs trouxeram dados sobre romiplostim⁴⁶⁻⁴⁸. Os resultados dos estudos evidenciaram que uma maior proporção de pacientes que utilizavam TPO-RAs atingiram uma resposta global em comparação ao placebo (RR 4,07, IC95% 2,91-5,70 para eltrombopague e RR 8,81, IC95% 4,01-19,35 para romiplostim). Ao serem comparados indiretamente, eltrombopague e romiplostim não apresentaram respostas diferentes (RR 0,59, IC95% 0,24-1,45). Ademais, a análise de sensibilidade mostrou que os resultados da análise por protocolo foram consistentes com a análise por intenção de tratar (Figura 3)³⁶.

Sobre os eventos adversos relatados pelos pacientes, oito estudos (n=764)^{41-45, 47, 48} forneceram este dado. Não foram identificadas diferenças em relação à incidência desses eventos entre os grupos eltrombopague, romiplostim e placebo quando comparados direta e indiretamente (eltrombopague e placebo: RR 1,05, IC95% 0,84–1,32; romiplostim e placebo: RR 1,05, IC95% 0,97–1,14; eltrombopague e romiplostim: RR 0,98, IC95% 0,79–1,21). Resultados semelhantes foram encontrados para os eventos adversos graves, relatados por todos os estudos⁴¹⁻⁴⁸, não sendo constatadas diferenças entre eltrombopague, romiplostim e placebo (eltrombopague e placebo: RR 0,93, IC95% 0,54–1,59; romiplostim e placebo: RR 0,77, IC95% 0,46–1,29; eltrombopague e romiplostim: RR 1,20, IC95% 0,54–2,7, Figura 3)³⁶.

Os eventos adversos mais comuns nos relatos dos ECRs incluídos, relacionados a TPO-RAs ou grupo placebo, foram dor de cabeça, fadiga, trombose, artralgia, náusea, nasofaringite, diarreia, edema periférico, epistaxe, dor nas extremidades, tontura, contusão, dor abdominal superior, infecção do trato respiratório superior, tosse, mialgia, ansiedade e dores nas costas. Contudo, as comparações direta e indireta das incidências não demonstraram diferença significativa entre eltrombopague, romiplostim e placebo, com exceção da incidência de edema periférico, que foi significativamente menor nos adultos que utilizaram eltrombopague do que no placebo (RR 0,20, IC95% 0,06–0,66)³⁶.

Acerca do desfecho resposta plaquetária durável, cinco estudos^{43-45, 47} forneceram dados de 499 pacientes. As análises de comparação direta e indireta evidenciaram que a proporção de pacientes que atingiram resposta plaquetária durável em TPO-RAs foi significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo (RR 6,82, IC95% 2,97–15,70 para eltrombopague e RR 14,16, IC95% 2,91–69,01 para romiplostim). Entretanto, não foi identificada diferença significativa entre eltrombopague e romiplostim (RR 0,47, IC95% 0,08–2,81, Figura 3)³⁶.

Figura 3. Metanálise de comparações indiretas entre eltrombopague e romiplostim para os desfechos resposta plaquetária geral, resposta plaquetária durável, sangramento clinicamente significativo, todos os eventos hemorrágicos e proporção de pacientes que receberam terapia de resgate – Zhang et al. (2018)³⁶



Cinco estudos (n=510)^{43, 45, 47, 48} também forneceram resultados sobre o desfecho sangramento clinicamente significativo. As comparações diretas mostraram que a incidência foi significativamente menor em pacientes que receberam eltrombopague em comparação aos que receberam placebo (RR 0,64, IC95% 0,46–0,90), porém a incidência não foi significativamente diferente entre romiplostim e placebo (RR 0,43, IC95% 0,14–1,33). O resultado da comparação indireta entre eltrombopague e romiplostim não indicou diferença significativa (RR 1,09, IC95% 0,37–3,24, Figura 3)³⁶.

Resultados similares foram encontrados para sangramento total. Sete estudos (n=741) abordaram este desfecho^{41-43, 45, 47, 48} e a superioridade do eltrombopague em relação ao placebo foi novamente evidenciada (RR 0,76, IC95% 0,60–0,97). Nenhuma diferença foi encontrada na comparação direta entre romiplostim e placebo (RR 0,68,

IC95% 0,31–1,48) e na comparação indireta entre eltrombopague e romiplostim (RR 1,15, IC95% 0,52–2,57, Figura 3)³⁶.

Resultados sobre a terapia de resgate foram expostos por cinco estudos, envolvendo um total de 510 pacientes^{43, 45, 47, 48}. Os dados apontam que TPO-RAs podem reduzir significativamente a necessidade da terapia resgate em comparação com o placebo (RR 0,37, IC95% 0,25–0,54 para eltrombopague e RR 0,38, IC95% 0,24–0,60 para romiplostim). Entretanto, a comparação indireta entre eltrombopague e romiplostim não mostrou diferença significativa (RR 0,95, IC95% 0,47–1,90, Figura 3)³⁶.

2.3.2.2. Arai et al., 2019

Trata-se de uma revisão sistemática na qual os autores elaboraram uma metanálise em rede com o objetivo de estabelecer uma hierarquia clinicamente relevante, considerando a eficácia e a segurança dos tratamentos para adultos com PTI persistente ou crônica. Para tanto, buscas foram realizadas até agosto de 2017 no MEDLINE/PubMed e na CENTRAL/Cochrane Library com o objetivo de identificar ECRs publicados. Os ECRs não publicados foram pesquisados na base do *ClinicalTrials.gov* e nos anais de conferências da *American Society of Hematology* (ASH) (entre 2004 e 2016). Ademais, os autores avaliaram as listas de referências dos estudos incluídos e de revisões sistemáticas relevantes. Uma busca por citações também foi realizada no *Web of Science* visando a identificação de artigos que citavam, pelo menos, um dos estudos incluídos³⁷.

Todo o processo de seleção dos estudos foi realizado por dois pesquisadores independentes, que consideraram para inclusão todos os ECRs relevantes independentemente do idioma de publicação. Os autores também incluíram resumos e dados não publicados se as informações sobre o desenho do estudo, características dos participantes, intervenções e resultados estivessem disponíveis e fossem suficientes. Para serem incluídos, os ECRs deveriam envolver adultos com PTI persistente (duração de 3 a 12 meses) ou crônica (>12 meses) e os participantes poderiam ser pacientes ambulatoriais ou internados. Além disso, quaisquer intervenções terapêuticas

(administração oral, intravenosa ou subcutânea) foram consideradas, exceto os tratamentos incomuns (como fitoterápicos locais)³⁷.

A extração dos dados também foi conduzida por dois pesquisadores independentes, que utilizaram um formulário estruturado, previamente testado. Em seguida, ainda independentemente, os autores realizaram a avaliação do risco de viés dos ECR incluídos por meio da ferramenta descrita no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Os estudos incluídos foram, então, classificados com um risco de viés baixo, alto ou incerto³⁷.

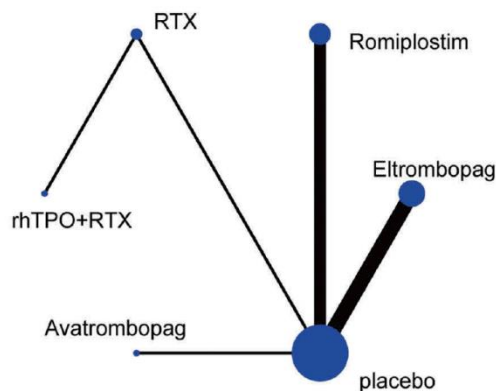
Para comparar os tratamentos direta e indiretamente, foi uma metanálise em rede de efeito aleatório foi realizada no software STATA13. Os desfechos primários foram a incidência de resposta plaquetária global (contagem de plaquetas [Plt] $\geq 50 \times 10^9/L$) durante o período terapêutico ou observacional, enquanto os desfechos secundários incluíram a incidência de (i) sangramento clinicamente significativo; (ii) eventos adversos graves; (iii) resposta precoce (Plt $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 1–2 semanas a partir do início da terapia); (iv) terapia de resgate; (v) eventos adversos; e (vi) mudanças na qualidade de vida. Todos os efeitos do tratamento foram apresentados em RR com IC95%. A superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) também foi usada para fornecer uma hierarquia da eficácia e risco de eventos adversos dos tratamentos³⁷.

Como resultado das buscas, foram encontrados 854 registros. Após processo de seleção dos estudos, foram incluídos nesta revisão sistemática um total de 12 ECRs, que compreenderam 1.306 adultos com PTI persistente ou crônica³⁷.

Quanto às intervenções testadas nos estudos, o romiplostim foi utilizado em 4 estudos⁴⁶⁻⁴⁹, considerando os ECRs paralelos descritos por Kuter *et al.* (2008)⁴⁷ como apenas um estudo (dose 1–15µg/kg/semana durante 6 semanas a 1 ano), enquanto o eltrombopague foi usado em 5 estudos⁴¹⁻⁴⁵ (dose 25–75 mg/dia por 6 semanas a 6 meses). Mesmo que múltiplas dosagens de TPO-RAs tenham sido usadas em cada ECR, os autores combinaram todos os dados em um braço de TPO-RA^{41, 46, 50}. A dosagem de TPO-RA geralmente era ajustada para manter a contagem de plaquetas na faixa de 50–200×10⁹/L. Outros ECRs incluíram avatrombopague (TPO-RA recentemente desenvolvido)⁵⁰, rituximabe⁵¹ e trombopoietina humana recombinante (rhTPO) + rituximabe⁵² como braços de intervenção. O último estudo⁵² usou TPIAO® como rhTPO,

que é um TPO humano recombinante fabricado na fábrica de produção baseada em células de mamíferos na China. Em relação ao braço de controle, o placebo foi usado em todos os ECRs, exceto em dois, nos quais rituximabe⁵² e terapia “padrão”⁴⁹ foram selecionados como controles. Contudo, o braço de terapia “padrão” foi combinado com o braço de placebo porque a administração de qualquer terapia padrão concomitante era permitida em outros braços de placebo. Os doze ECRs, portanto, envolveram seis tipos de “braços terapêuticos” e todos relataram resultados acerca do desfecho primário (resposta global) (Figura 4).³⁷

Figura 4. A rede de comparações incluída na metanálise em rede para resposta global (contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante o período terapêutico ou observacional).



Nota: o tamanho do círculo é proporcional ao número total de pacientes no grupo de tratamento; a largura da linha é proporcional ao número de estudos comparando os grupos de tratamento.

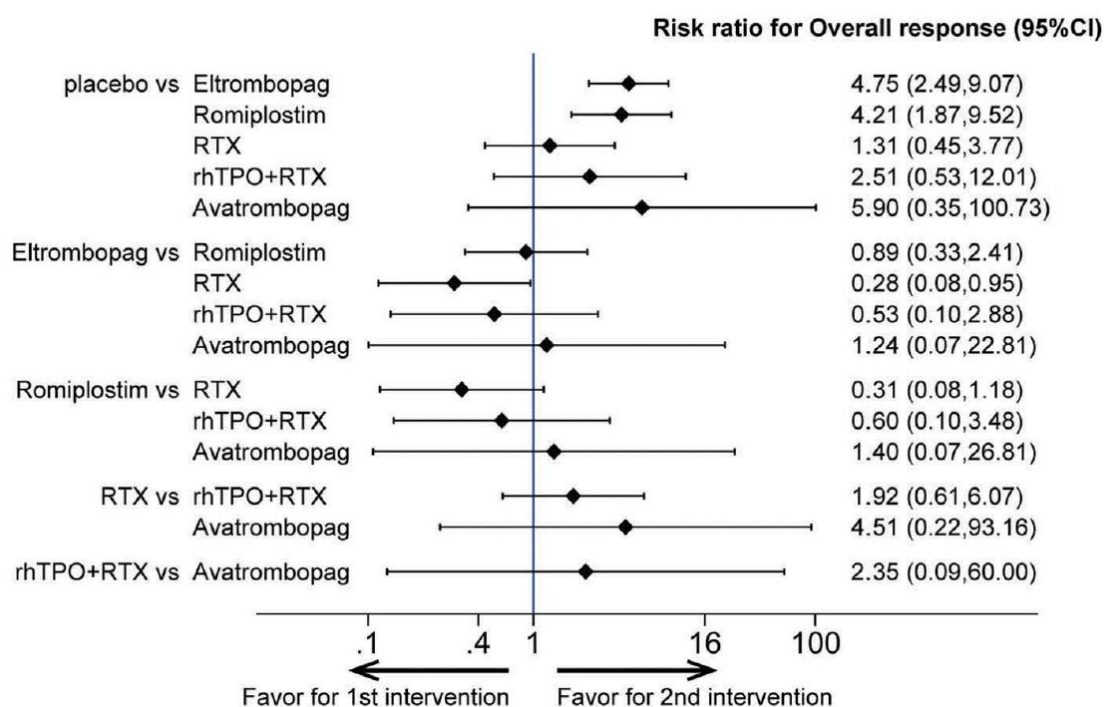
A maioria dos ECRs incluídos apresentou baixo risco de viés nos itens avaliados. Contudo, dois estudos eram abertos e não realizaram cegamento dos participantes, terapeutas e avaliadores, sendo considerados de alto risco de viés nesses quesitos^{49, 52}. Ademais, um estudo apresentou dados insuficientes, especialmente sobre os eventos adversos, e foi avaliado como de alto risco de viés para o item "dado incompleto do desfecho"⁵². A avaliação de risco de viés completa está apresentada na Figura 5³⁷.

Figura 5. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática de Arai et al. (2019)³⁷
trombocitopenia imune primária persistente ou crônica

Study ID	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Busnel 2006	-	-	-	-	-	-
Busnel 2007	-	-	-	-	-	-
Busnel 2009	-	-	-	-	-	-
Busnel 2014	-	-	-	-	-	-
Cheng 2011	-	-	-	-	-	-
Ghanima 2015	-	-	-	-	-	-
Kuter 2008	-	-	-	-	-	-
Kuter 2010	-	+	+	+	-	-
Shirasugi 2011	-	-	-	-	-	-
Tomiyama 2012	-	-	-	-	-	-
Yang 2017	-	-	-	-	-	-
Zhou 2015	-	+	+	+	+	-

Os resultados do desfecho resposta plaquetária global, apontaram que tanto eltrombopague (n= 410) quanto romiplostim (n= 278) foram melhores que o placebo (n= 379), enquanto outros braços não mostraram superioridade. Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre eltrombopague e romiplostim (Figura 6)³⁷.

Figura 6. Estimativa resumida do efeito em risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada comparação entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho resposta plaquetária global – Arai et al. (2019)³⁷



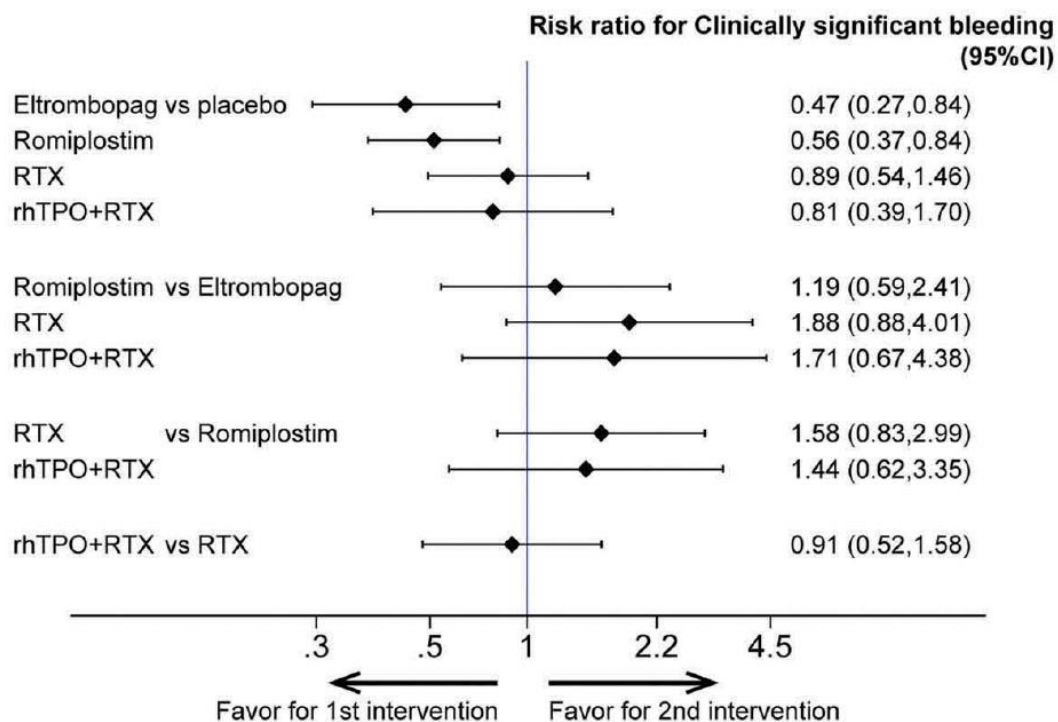
Adicionalmente, os valores SUCRA para resposta plaquetária global também foram avaliados. Eltrombopague (75,8%), avatrombopague (71,2%) e romiplostim (69,7%) apresentaram os maiores valores, seguidos por rhTPO + rituximabe (51,4%) e rituximabe (21,0%). O placebo (10,9%) teve os valores mais baixos neste ranqueamento³⁷.

Os resultados relacionados à resposta precoce, oriundos do compilado de cinco ECRs^{41, 43, 46, 48, 50}, também indicaram superioridade do eltrombopague e do romiplostim sobre o placebo, com os respectivos resultados: RR 5,14, IC95% 2,47–10,66 e RR 4,24, IC95% 0,97–18,53. Entretanto, não foram identificadas diferenças entre eltrombopague e romiplostim (RR 0,83, IC95% 0,16–4,28).³⁷

Quanto à incidência da terapia de resgate, dados compilados de quatro ECRs^{43, 45, 47, 48} evidenciaram que o eltrombopague e o romiplostim foram superiores ao placebo (RR 0,37, IC95% 0,22–0,6 para eltrombopague e RR 0,38, IC95% 0,22–0,66 para romiplostim) e não houve diferença entre os dois TPO-RAs (RR 1,03, IC95% 0,47–2,25).

Sangramento clinicamente significativo foi avaliado em nove ECRs, envolvendo um total de 1.097 pacientes^{42, 43, 45-49, 51, 52}. Os resultados da metanálise em rede sugerem que eltrombopague e romiplostim reduziram a ocorrência de episódios hemorrágicos clinicamente significativos em comparação ao placebo, porém não há diferença entre as duas medicações (Figura 7). De acordo com os valores SUCRA para este desfecho, eltrombopague (13,1%) e romiplostim (24,0%) apresentaram os valores mais baixos, o que representa uma menor incidência de sangramento clinicamente relevante, seguidos por rhTPO + rituximabe, rituximabe e placebo.³⁷

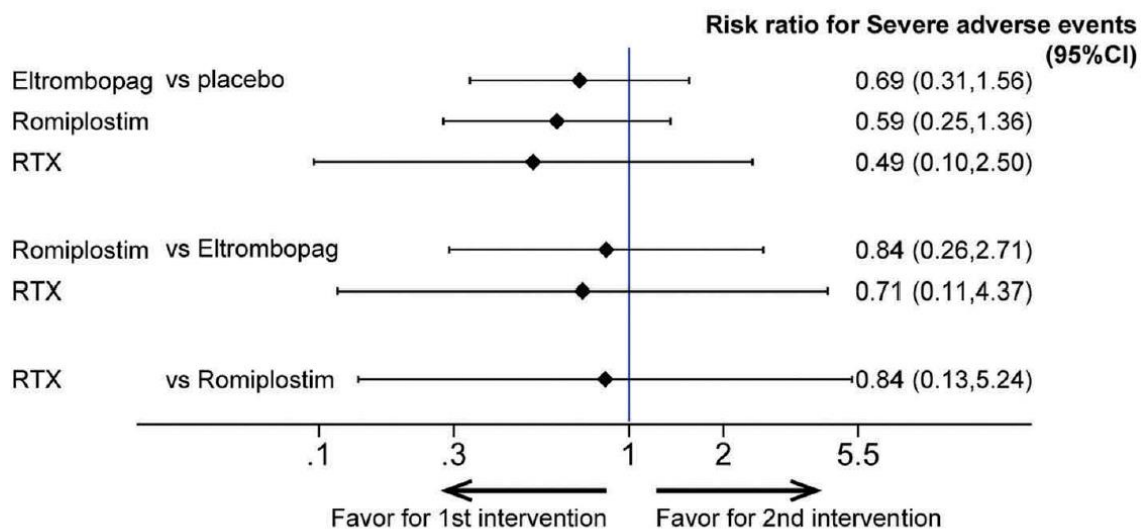
Figura 7. Estimativa resumida do efeito em risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada comparação entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho sangramento clinicamente significativo – Arai et al. (2019)³⁷



O registro de eventos adversos graves foi feito por dez ECRs que incluíram um total de 1.121 pacientes^{41-49, 51}. O resultado da metanálise em rede, que incluiu quatro braços (eltrombopague, romiplostim, rituximabe e placebo), não evidenciou diferença entre os TPO-RAs, rituximabe e placebo para o desfecho eventos adversos graves (Figura 8). A incidência de eventos adversos de todos os graus também foi analisada. De acordo com dados oriundos de sete ECRs que incluíram 630 pacientes^{41, 42, 44, 45, 47, 48, 50}, a

incidência de eventos adversos de todos os graus foi equivalente entre as intervenções terapêuticas (eltrombopague, romiplostim, avatrombopague e placebo).³⁷

Figura 8. Estimativa resumida do efeito em risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada comparação entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho eventos adversos graves – Arai et al. (2019)³⁷



2.3.2.3. Yang et al., 2019

Com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança dos tratamentos subsequentes em pacientes adultos previamente tratados para PTI, os autores desse estudo conduziram uma revisão sistemática e uma metanálise em rede de ECRs (PROSPERO 2018: CRD42018104089). Ademais, com base nas evidências científicas, classificaram hierarquicamente as eficácias estimadas para cada medicamento³⁸.

As buscas por evidências científicas, publicadas até o dia 31 de julho de 2018, foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED), Embase e CENTRAL. Os autores também consultaram o ClinicalTrials.gov e a Sociedade Americana de Hematologia (2004–2018) para identificar ensaios clínicos não publicados, além da lista de referências dos estudos incluídos para localizar possíveis publicações adicionais. Contudo, apenas as publicações em inglês e chinês foram consideradas³⁸.

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: (i) população de pacientes adultos, com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com PTI primária; (ii) pacientes que não responderam ao tratamento anterior ou que apresentaram recaída, com contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$; (iii) estudos que investigaram, ao menos 1 dos 3 seguintes desfechos: resposta plaquetária global (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ no final do tratamento sem terapia de resgate), resposta precoce (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ na semana 2 após o início da terapia) e/ou eventos adversos graves (grau 3 ou mais, com base no *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0); e (iv) estudos do tipo ECR³⁸.

Dois revisores independentes realizaram a pesquisa na literatura e a triagem dos títulos e resumos de estudos para avaliar a elegibilidade na revisão. Também conduziram, independentemente, a extração de dados dos estudos incluídos e a análise do risco de viés de acordo com as recomendações do *Cochrane Collaboration Reviewers' Handbook* (Versão 5.1.0). Portanto, foram considerados os seguintes domínios: randomização, sigilo de alocação, cegamento, desfechos com dados incompletos, descrição seletiva do desfecho e outros vieses. Durante todo o processo da revisão, as divergências entre os pesquisadores foram discutidas com os autores seniores para alcançar um consenso. As informações qualitativas sobre o risco de viés foram então sintetizadas usando o *Review Manager* (versão 5.3)³⁸.

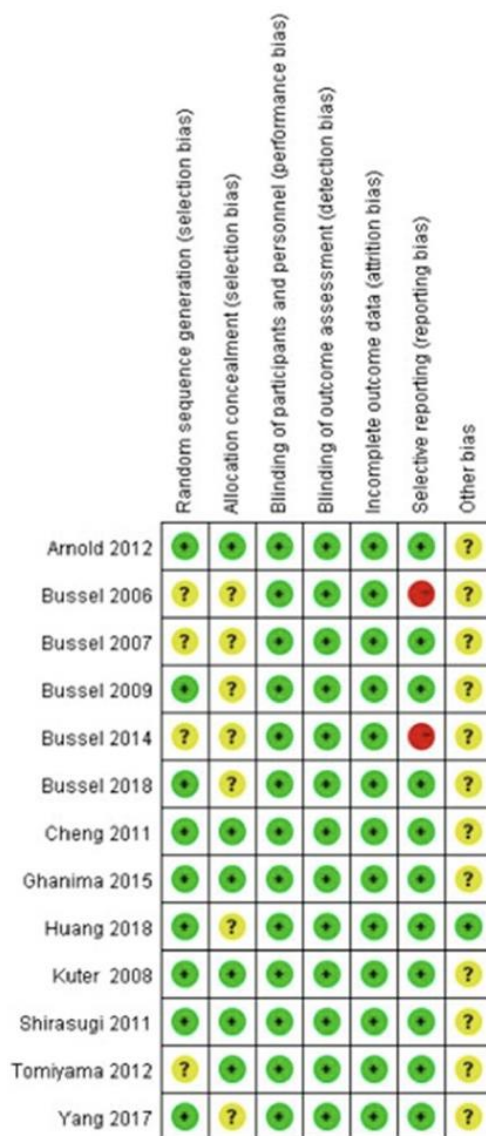
Para síntese e análise dos dados, o software Stata versão 13 foi utilizado para elaboração de uma metanálise em rede de efeito aleatório que combinou dados de comparações diretas e indiretas. O desfecho primário foi a incidência de resposta plaquetária global, enquanto resposta precoce e eventos adversos graves compreenderam os desfechos secundários. Tanto o desfecho primário, quanto os secundários, foram apresentados em RR e IC95%. Ademais, os autores calcularam a área sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) para determinar a hierarquia relacionada à eficácia e ao risco de eventos adversos graves. Por fim, o viés de publicação foi avaliado por meio do gráfico de funil, teste de Egger e teste de Begg³⁸.

Como resultado das buscas, foram encontrados 6.399 registros, dos quais 13 ECRs (n=1.202) foram incluídos. Estes envolveram um total de cinco intervenções, sendo seis ECR com eltrombopague^{41-45, 53}, três com romiplostim⁴⁶⁻⁴⁸ (sendo que um destes

descrevia dois ECRs paralelos⁴⁷, totalizando quatro ECRs para romiplostim), dois com rituximabe^{51, 54}, um com avatrombopague⁵⁰ e outro com fostamatinibe⁵⁵. Todos os ECRs incluídos foram duplo-cegos e controlados por placebo, com a duração do tratamento variando entre 4 e 24 semanas. Nesse contexto, é importante ressaltar que quando diferentes doses de drogas foram usadas em um mesmo estudo, o braço de dose com o melhor efeito terapêutico foi selecionado³⁸.

A análise do risco de viés de cada ECR incluído está exposta na Figura 9. De maneira geral, em alguns estudos, a randomização e o sigilo de alocação não estavam claros. Os autores classificaram dois estudos^{46, 50} como tendo um "alto risco" de viés relacionado à descrição seletiva do desfecho devido a seus pequenos tamanhos de amostra no grupo placebo (n = 4 e n = 5, respectivamente). Além disso, destaca-se que apenas um estudo⁵³ foi classificado como 'sem outro viés' porque não ter recebido financiamento da indústria farmacêutica³⁸.

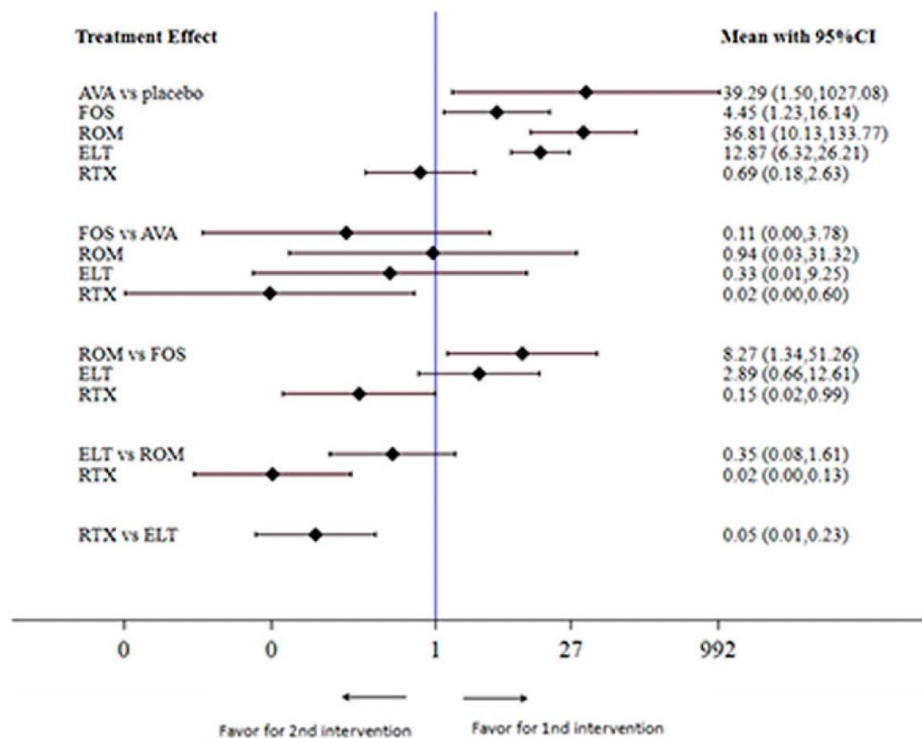
Figura 9. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática de Yang et al. (2019)³⁸ que envolveu a população adulta com trombocitopenia imune primária



Em relação ao desfecho resposta plaquetária global, todos os ECRs incluídos nessa revisão apresentaram dados. Os resultados da metanálise em rede (Figura 10) indicaram que: (i) todos os medicamentos apresentaram resultados melhores que o placebo, exceto o rituximabe que foi equivalente; (ii) romiplostim foi significativamente superior ao fostamatinibe e ao rituximabe, porém apresentou resultados semelhantes ao eltrombopague e ao avatrombopague; (iii) avatrombopague foi significativamente superior ao rituximabe, mas não apresentou diferenças quando comparado ao eltrombopague e ao fostamatinibe; (iv) eltrombopague foi significativamente superior ao rituximabe e semelhante ao fostamatinib. Nesse contexto, romiplostim apresentou o maior valor da SUCRA para resposta plaquetária global (87,6%), seguido por

avatrombopague (82,2%), eltrombopague (65,0%) e fostamatinibe (44,0%). O rituximabe, por sua vez, apresentou o menor valor (6,0%). Portanto, esses dados sugerem que os pacientes tiveram a maior probabilidade de alcançar uma resposta plaquetária global quando tratados com romiplostim³⁸.

Figura 10. Resultado das estimativas de efeito da metanálise em rede, dadas em risco relativo, para o desfecho resposta plaquetária global de cada comparação entre os tratamentos – Yang et al. (2019)³⁸



Sete ECRs, envolvendo um total de 494 pacientes, reportaram dados sobre resposta precoce ao tratamento^{41-44, 48, 50, 51, 54}. Contudo, devido à falta de dados disponíveis para análise estatística, o fostamatinib não foi analisado. Ao comparar direta e indiretamente as intervenções e o grupo placebo, os resultados da metanálise em rede indicaram que: (i) avatrombopague, eltrombopague e romiplostim apresentaram respostas significativamente superiores ao placebo e ao rituximabe; (ii) placebo e rituximabe apresentaram respostas sem diferenças significativas; (iii) pacientes tratados com avatrombopague, eltrombopague e romiplostim não apresentaram respostas significativamente diferentes. Considerando as análises da SUCRA, avatrombopague obteve o maior valor (84,5%), seguido do romiplostim (80,8%) e eltrombopague (59,0%). Rituximabe também apresentou o menor valor da SUCRA para este desfecho (4,1%)³⁸.

Acerca da segurança dos tratamentos, dez estudos (n=1.057) disponibilizaram dados de eventos adversos graves. Devido à falta de dados suficientes para análise estatística, o avatrombopague não foi analisado. A metanálise em rede não mostrou diferenças significativas entre os pacientes que receberam os quatro tipos de intervenção (romiplostim, eltrombopague, fostamatinibe e rituximabe). Entretanto, os rankings da SUCRA revelaram que o rituximabe está mais provavelmente relacionado a um menor risco de ocorrência de um evento adverso grave (20,4%), enquanto o fostamatinibe apresenta o maior risco (74,0%). Romiplostim (32,1%) e eltrombopague (63,5%) apresentaram ranqueamento intermediário³⁸.

Por fim, a avaliação do viés de publicação referente ao desfecho resposta plaquetária global evidenciou que alguns estudos incluídos não foram distribuídos simetricamente em torno da linha vertical, indicando que um certo nível de viés de publicação pode existir nesta metanálise em rede. Contudo, tanto o teste de Egger (P = 0,448) quanto o teste de Begg (P = 0,371) não sugeriram presença de viés de publicação³⁸.

2.3.2.4. Puavilai et al., 2020

Esta revisão sistemática (PROSPERO: CRD42016044038) foi associada a uma metanálise em rede e teve o objetivo de estimar a eficácia relativa (resposta plaquetária, contagem de plaquetas e sangramento), bem como a segurança (eventos adversos), dos tratamentos de segunda linha (agentes imunossupressores, anticorpos monoclonais e TPO-RAs) para pacientes adultos com PTI persistente ou crônica. A probabilidade de ser o melhor tratamento com maior eficácia e menos eventos adversos graves também foi calculada³⁹.

As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e Scopus, até o 21 de setembro de 2018. Foram incluídos apenas os estudos que envolveram adultos com PTI persistente, realizaram a comparação entre um medicamento de segunda linha e placebo ou outro medicamento de segunda linha, e relataram dados de, pelo menos, um dos seguintes desfechos: resposta plaquetária, contagem de plaquetas, sangramento e eventos adversos graves. Acerca dos tratamentos de segunda linha,

esses poderiam ser monoterapia com TPO-RA, anticorpo monoclonal, agentes imunossupressores ou combinação das monoterapias mencionadas³⁹.

Os autores consideraram como desfecho primário a resposta plaquetária ($\geq 30 \times 10^9/L$ ou $\geq 50 \times 10^9/L$, conforme definido por cada estudo) após 4-6 semanas. Os desfechos secundários estabelecidos foram contagem quantitativa de plaquetas 6 semanas após o tratamento, sangramento total e eventos adversos graves³⁹.

Os processos de seleção, extração dos dados e avaliação do risco de viés foram conduzidos por dois pesquisadores independentes. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para ECRs, na qual cada item é classificado como “baixo risco” ou “alto risco” ou “incerto”³⁹.

Visando compilar os dados dos resultados dos estudos incluídos, os autores realizaram metanálises diretas para três desfechos dicotômicos (resposta plaquetária, qualquer sangramento e eventos adversos graves compostos) e um desfecho quantitativo relacionado à contagem de plaquetas. Para os desfechos dicotômicos, os efeitos relativos do tratamento foram estimados em RR, enquanto para o desfecho contínuo foi utilizada a diferença entre médias. O teste Q e a estatística I^2 foram utilizados para identificar heterogeneidade, enquanto um modelo de meta-regressão foi utilizado para identificar as fontes de heterogeneidade e guiar as análises de subgrupo³⁹.

Metanálise em rede com modelo de consistência foi aplicado para avaliar os efeitos relativos do tratamento entre diferentes medicamentos de segunda linha. Os tratamentos foram, então, classificados a partir de informações de um rankograma e da SUCRA. O viés de publicação foi avaliado por gráfico de funil ajustado por comparação. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata versão 15.1³⁹.

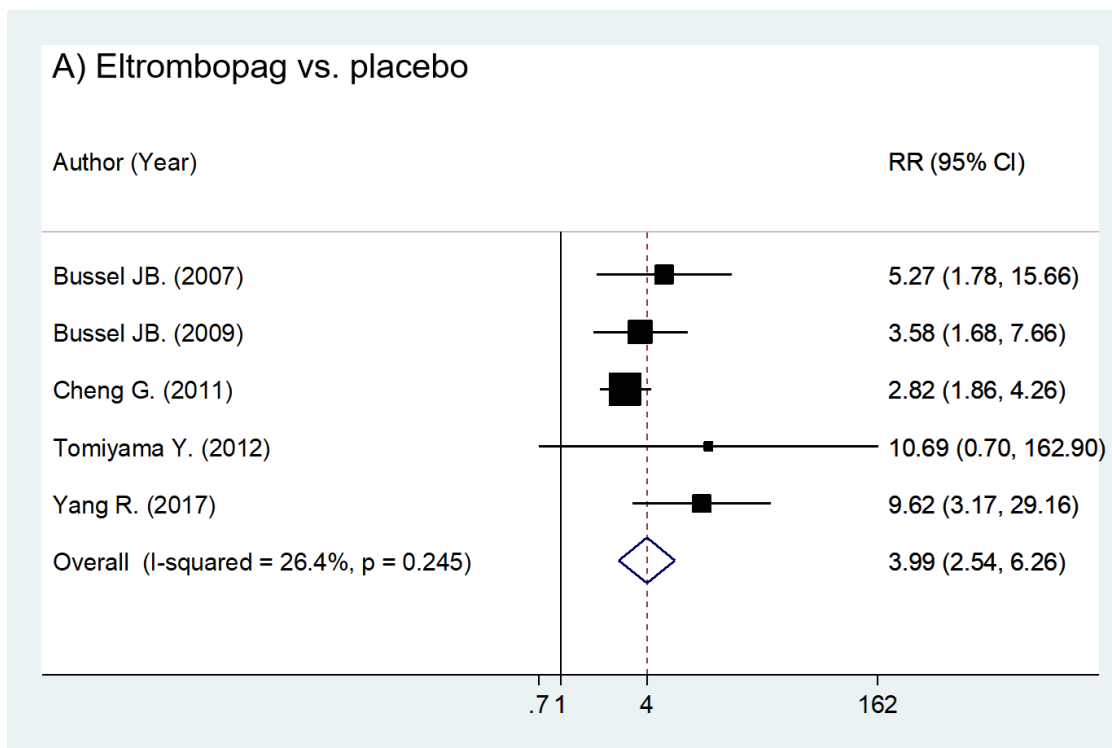
Como resultado das buscas, um total de 1.786 estudos foram identificados, sendo 14 incluídos nessa revisão^{41-46, 48, 49, 51, 52, 54, 56, 57}. Os estudos eram ECRs, em sua maioria multicêntricos, e com dois braços terapêuticos. Cinco estudos abordaram a comparação entre eltrombopague e placebo⁴¹⁻⁴⁵, quatro entre romiplostim e placebo⁴⁶⁻⁴⁹ (na prática, cinco, considerando os estudos paralelos de Kuter *et al.* (2008)⁴⁷ separadamente), dois entre rituximabe e placebo^{51, 54}, um entre rhTPO+ciclosporina e

rhTPO⁵⁷, um entre rhTPO+rituximabe e rituximabe⁵², e um entre rhTPO+danazol e danazol⁵⁶.

Quanto à avaliação do risco de viés, a maioria dos itens foi avaliada como "incerto" devido a informações insuficientes, incluindo randomização (57,1%), sigilo de alocação (57,1%), mascaramento (85,7%) e outras fontes de viés (57,1%). No entanto, todos os estudos foram considerados de baixo risco para descrição seletiva do desfecho. Maiores detalhes da avaliação por estudo estão na Tabela 2³⁹.

Em relação ao desfecho resposta plaquetária, ao compilar os resultados dos estudos em metanálise de comparação direta, eltrombopague e romiplostim se mostraram superiores ao placebo, com RR 3,99 (IC95% 2,54–6,26) e RR 4,82 (IC95% 1,77–13,12), respectivamente (Figura 11). Sobre a contagem de plaquetas, o eltrombopague, romiplostim e rituximabe também foram superiores ao placebo, apresentando as respectivas diferenças entre médias: 51,06 (IC95% 32,85–69,26) e 82,68 (IC95% 45,21–123,81) e 22,05 (IC95% 4,42–39,67) $\times 10^9/L$ (Figura 12). Em comparação ao placebo, o risco de sangramento foi significativamente menor apenas para o eltrombopague, com RR 0,82 (IC95% 0,74–0,91, Figura 13). Contudo, quando considerado o desfecho eventos adversos graves, apenas o romiplostim apresentou risco significativamente menor que o placebo RR 0,39 (IC95% 0,17–0,93, Figura 14)³⁹.

Figura 11. Metanálise direta do desfecho resposta plaquetária sobre eltrombopague (A) e romiplostim (B) em comparação ao placebo para pacientes adultos com trombocitopenia imune primária persistente – Yang et al. (2019)³⁸



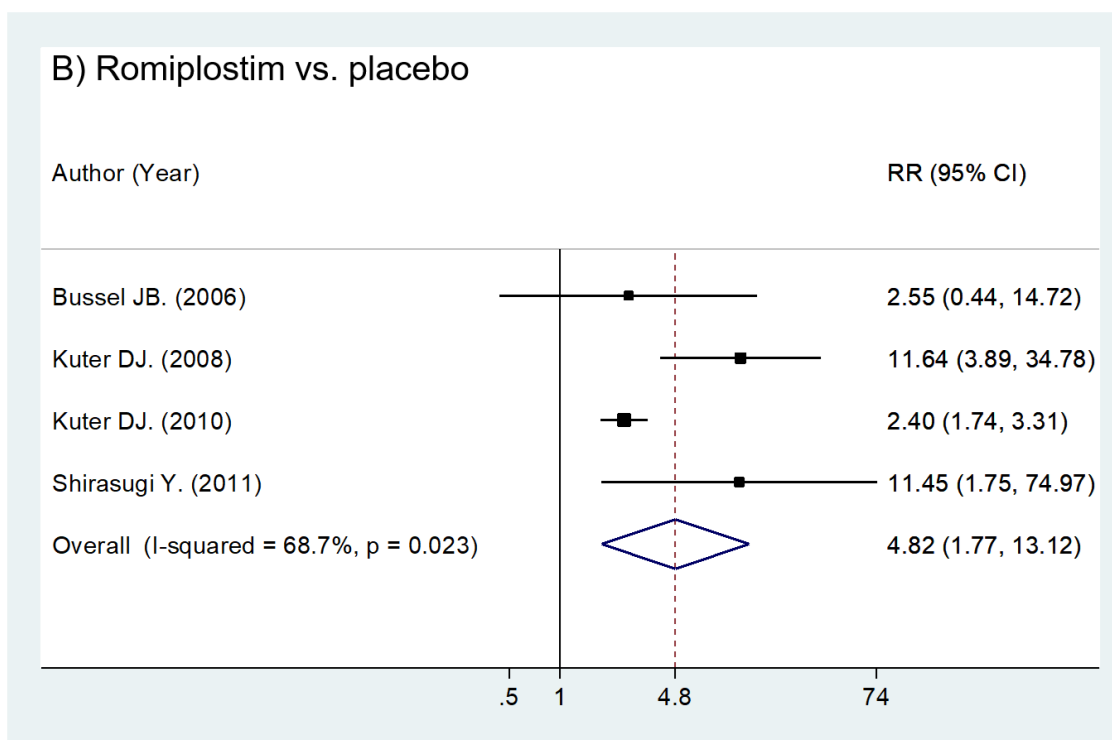
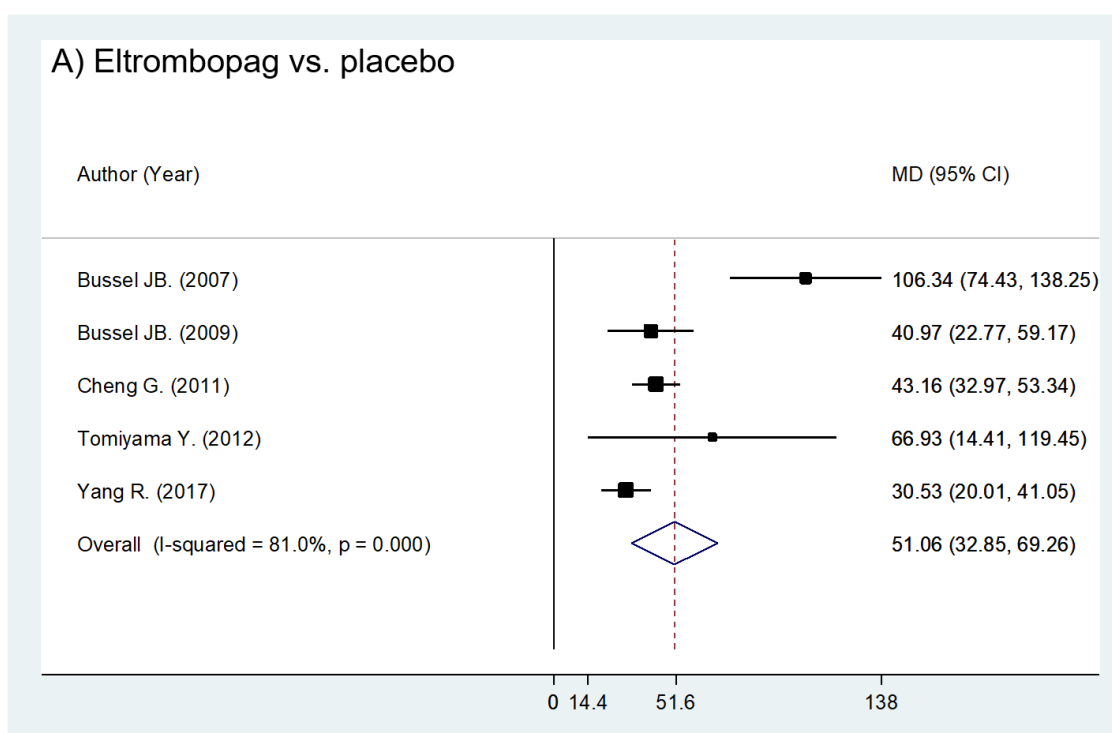


Figura 12. Metanálise direta do desfecho contagem plaquetária sobre eltrombopague (A) e romiplostim (B) em comparação ao placebo para pacientes adultos com trombocitopenia imune primária persistente – Yang et al. (2019)³⁸



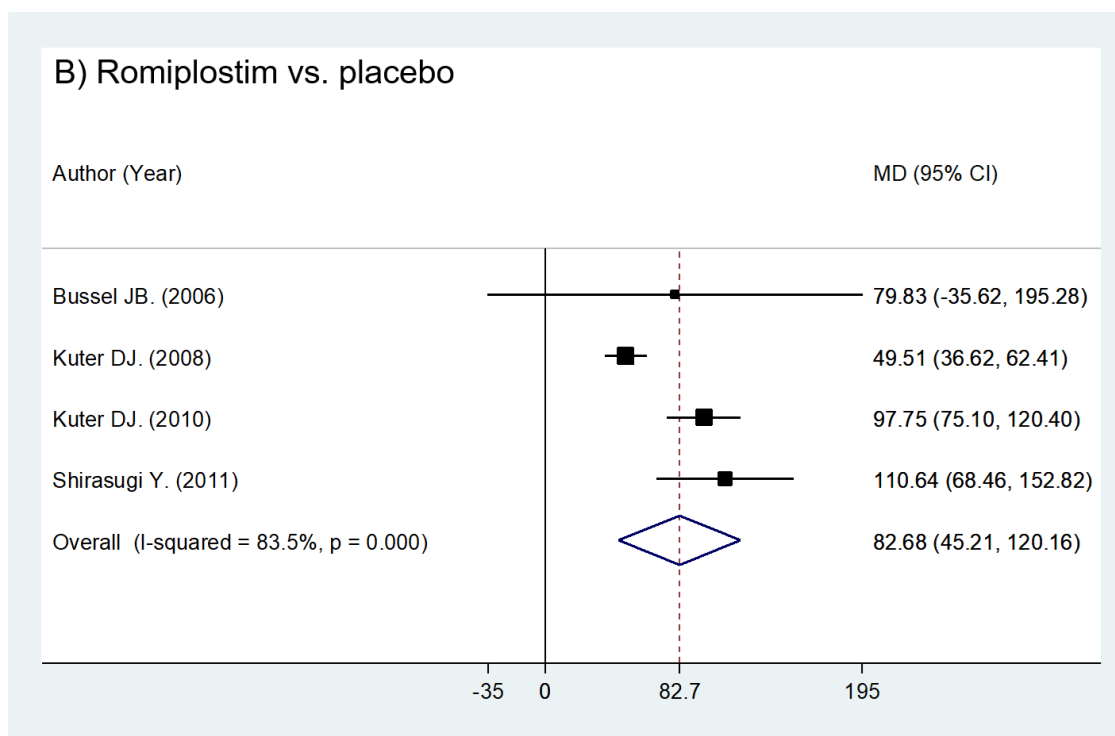
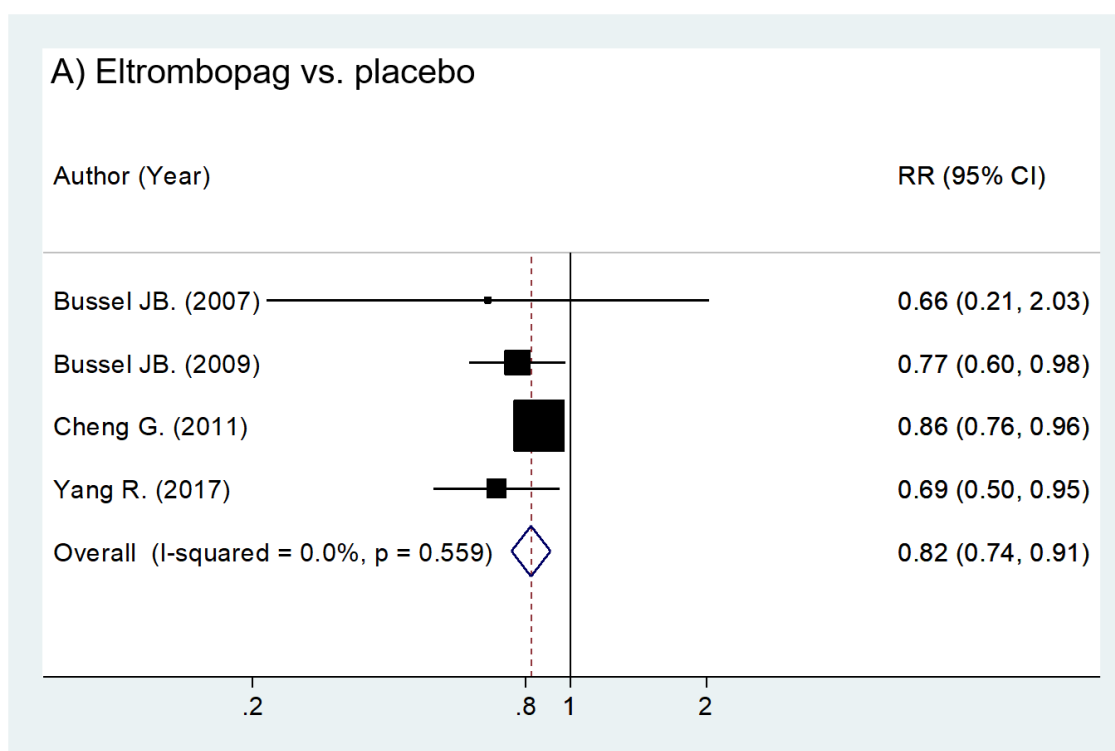


Figura 13. Metanálise direta do desfecho qualquer sangramento sobre eltrombopague (A) e romiplostim (B) em comparação ao placebo para pacientes adultos com trombocitopenia imune primária persistente – Yang et al. (2019)³⁸



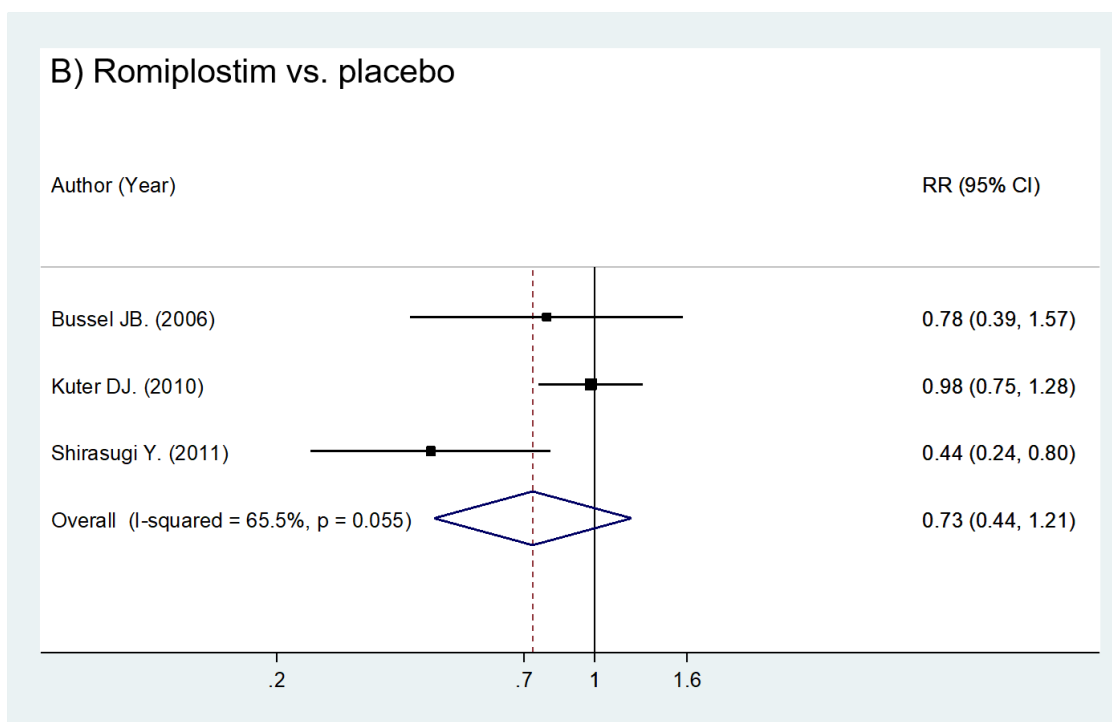
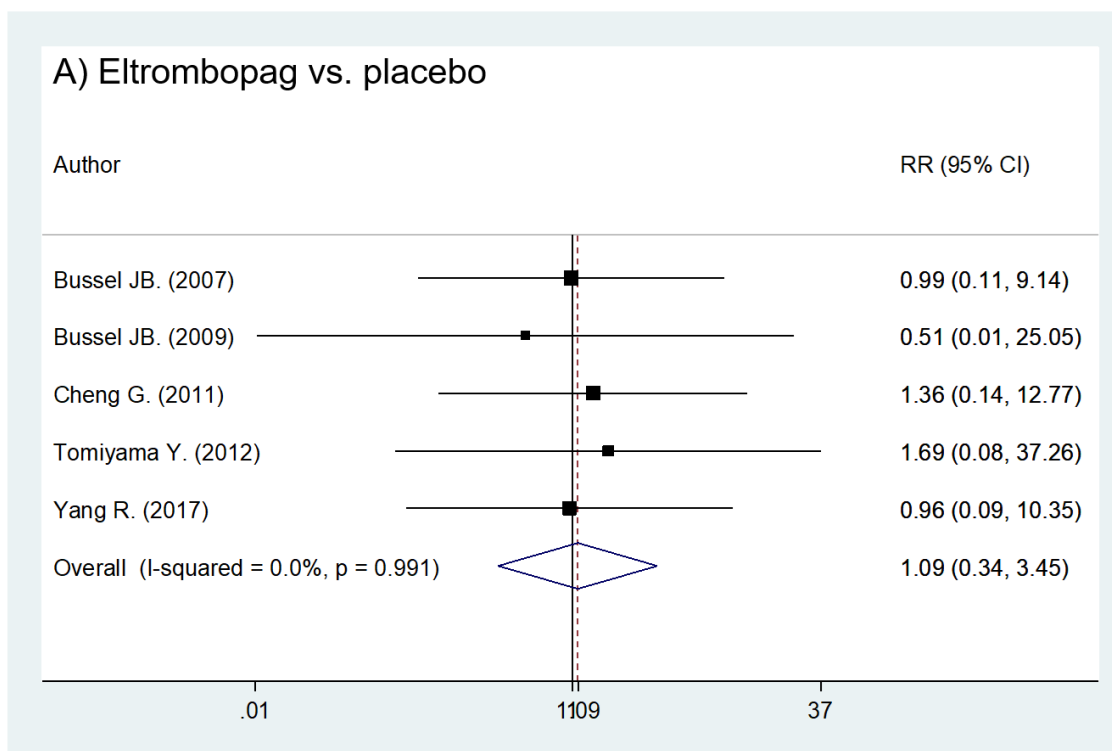
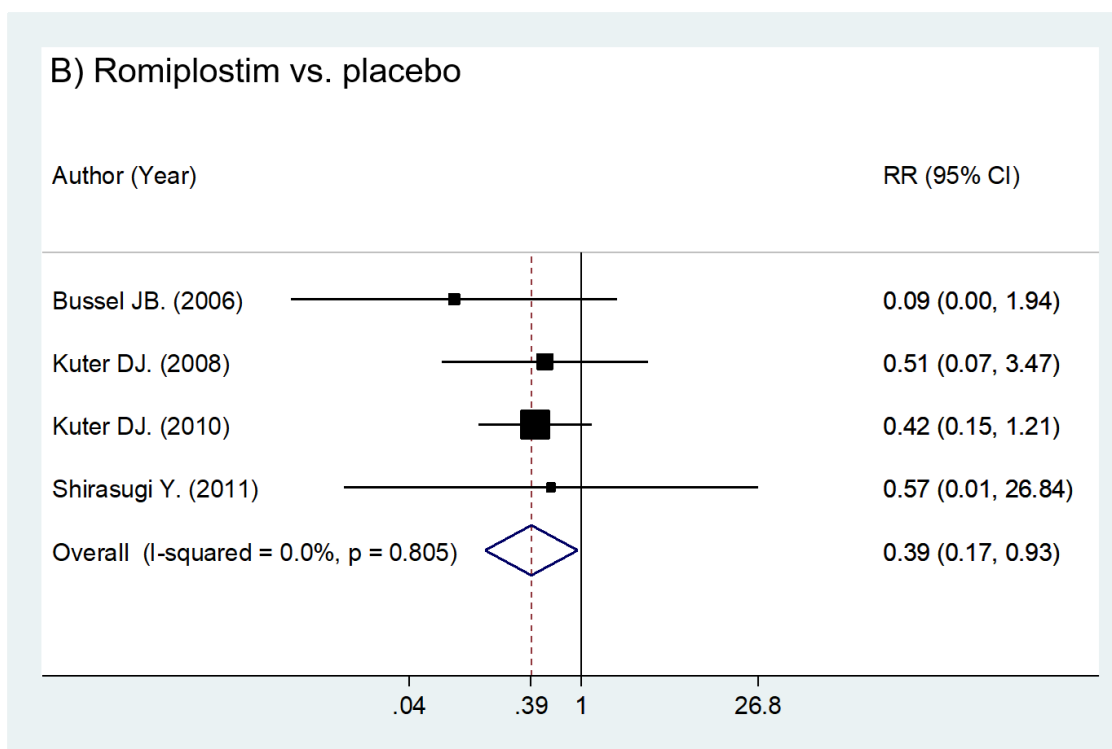


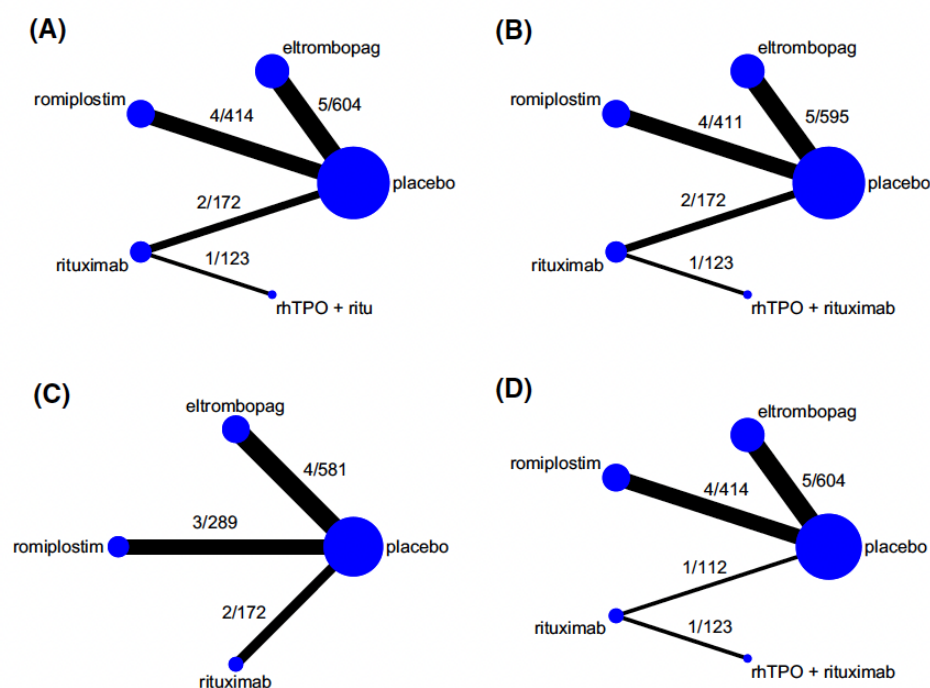
Figura 14. Metanálise direta do desfecho eventos adversos graves sobre eltrombopague (A) e romiplostim (B) em comparação ao placebo para pacientes adultos com trombocitopenia imune primária persistente – Yang et al. (2019)³⁸





As comparações indiretas entre os medicamentos investigados nos estudos incluídos foram exploradas por meio de metanálises em rede e o mapa das redes estabelecidas estão expostos na Figura 15.³⁹

Figura 15. Mapa das metanálises em rede para os desfechos (A) resposta plaquetária, (B) contagem de plaquetas, (C) qualquer sangramento e (D) eventos adversos graves compostos – Yang et al. (2019)³⁸



Os resultados das metanálises em rede evidenciaram que eltrombopague e romiplostim foram superiores ao placebo para os desfechos resposta plaquetária e contagem de plaquetas. Ambos também foram superiores ao rituximabe e rhTPO + rituximabe em relação à resposta plaquetária. Contudo, em relação à contagem de plaquetas, eltrombopague não foi diferente das demais medicações e romiplostim foi superior apenas ao rituximabe (Tabela 3)³⁹.

Considerando os valores da SUCRA, eltrombopague foi classificado como o melhor tratamento para resposta plaquetária (89,6), seguido por romiplostim (84,5), rhTPO+rituximabe (28,8), placebo (26,2) e rituximabe (20,8). Não houve evidência de efeitos de inconsistência ou viés de publicação para resposta plaquetária³⁹.

Para o desfecho contagem de plaquetas, de acordo com os valores da SUCRA, romiplostim foi considerado o melhor tratamento (92,8), seguido por eltrombopague (62,8), rhTPO + rituximabe (56,5) e rituximabe (32,8). Também não houve evidência de efeitos de inconsistência para contagem de plaquetas, porém houve evidência de viés de publicação³⁹.

Em relação ao desfecho sangramento total, a metanálise em rede indicou que apenas o eltrombopague foi superior ao placebo, apresentando menor risco (Tabela 3). Considerando a SUCRA, a maior probabilidade de sangramento foi encontrada no placebo (92,7), seguido por romiplostim (42,2), eltrombopague (32,8) e rituximabe (32,3). Não houve evidência de efeitos de inconsistência ou viés de publicação³⁹.

Por fim, acerca da ocorrência de eventos adversos graves, apenas o romiplostim apresentou um risco significativamente menor (Tabela 4). Ao considerar os valores da SUCRA, é possível sugerir que o tratamento com maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos graves compostos é o rhTPO + rituximabe (79,6), seguido do rituximabe (62,6), eltrombopague (51,4), placebo (48,3) e romiplostim (8,1). Para esse desfecho, também não houve evidência de efeitos de inconsistência ou viés de publicação³⁹.

Tabela 3. Resultados das metanálises em rede para todas as possíveis comparações pareadas dos tratamentos para trombocitopenia imune primária persistente sobre os desfechos resposta plaquetária global e contagem de plaquetas – Yang et al. (2019)³⁸

Eltrombopague	1,10 (0,46 a 2,67)	4,56 (1,89 a 10,96)	4,18 (1,21 a 14,49)	4,32 (2,36 a 7,88)
-27,86 (-68,48 a 12,75)	Romiplostim	4,13 (1,56 a 10,94)	3,79 (1,02 a 14,09)	3,91 (1,88 a 8,16)
26,93 (-24,21 a 78,06)	54,79 (0,12 a 109,46)	Rituximabe	0,92 (0,38 a 2,21)	0,95 (0,50 a 1,79)
4,69 (-68,65 a 78,03)	32,55 (-43,30 a 108,40)	-22,24 (-74,82 a 30,35)	rhTPO+Rituximabe	1,03 (0,35 a 3,05)
53,79 (28,27 a 79,32)	81,66 (49,63 a 113,69)	26,87 (-17,67 a 71,40)	49,11 (-19,80 a 118,01)	Placebo

Nota: Dados apresentados são para comparação da terapia na coluna versus linha. Valores do quadrante superior (em cinza) são resultados de resposta plaquetária global em RR (IC95%) e valores do quadrante inferior (em verde) são resultados para contagem de plaquetas em diferença entre médias (IC95%). Em negrito, destacado resultado para comparação entre romiplostim e eltrombopague. IC95%, intervalo de confiança de 95%; RR, risco relativo.

Tabela 4. Resultados das metanálises em rede para todas as possíveis comparações pareadas dos tratamentos para trombocitopenia imune primária persistente sobre os desfechos qualquer sangramento e eventos adversos graves compostos – Yang et al. (2019)³⁸

Eltrombopague	0,97 (0,69 a 1,35)	1,04 (0,64 a 1,68)	-	0,79 (0,65 a 0,96)
2,77 (0,65 a 11,71)	Romiplostim	1,07 (0,61 a 1,86)	-	0,82 (0,59 a 1,13)
0,58 (0,04 a 8,15)	0,21 (0,02 a 2,63)	Rituximabe	-	0,76 (0,49 a 1,18)
0,24 (0,00 a 13,11)	0,09 (0,00 a 4,40)	0,41 (0,02 a 8,34)	rhTPO+Rituximabe	-
1,09 (0,34 a 3,45)	0,39 (0,17 a 0,93)	1,86 (0,17 a 19,95)	4,54 (0,10 a 210,26)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para comparação da terapia na coluna versus linha. Valores do quadrante superior (em cinza) são resultados de qualquer sangramento e valores do quadrante inferior são resultados para eventos adversos graves (em verde). Em negrito, destacado resultado para comparação entre romiplostim e eltrombopague. IC95%, intervalo de confiança de 95%; RR, risco relativo.

2.3.2.5. Liu et al., 2023

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise em rede (INPLASY2021120054) que teve o objetivo de avaliar a eficácia e a incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de diferentes TPO-RAs (eltrombopague, romiplostim, avatrombopague, rhTPO e hetrombopague) para adultos com PTI. Adicionalmente, os autores classificaram a eficácia no aumento da contagem de plaquetas e a segurança sobre os eventos adversos relacionados ao tratamento de alternativa terapêutica visando estabelecer hierarquias clinicamente relevantes com base nas evidências científicas disponíveis⁴⁰.

As buscas foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Web of Science e Embase, até o dia 01 de junho de 2022. Para serem considerados elegíveis, os estudos deveriam ser do tipo ECR, envolvendo avatrombopague, eltrombopague, romiplostim, hetrombopague e/ou rhTPO. Ademais, deveriam incluir pacientes adultos (≥ 18 anos) com PTI e apresentar dados de, pelo menos, um dos seguintes desfechos: número de pacientes que atingiram a resposta plaquetária (contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) conforme definido por cada estudo, e eventos adversos relacionados ao tratamento. Foram excluídos os estudos com informações ausentes ou incompletas, e os que envolveram pacientes que receberam terapia combinada para PTI, como rhTPO com rituximabe. Todo o processo de seleção dos estudos foi feito por dois pesquisadores independentes⁴⁰.

Os autores não deixam claro se os processos de extração dos dados e avaliação da qualidade dos ECRs foram realizados por dois pesquisadores de forma independente, apenas citam que foram feitas por dois dos autores. É importante ressaltar que a qualidade foi avaliada por meio de uma adaptação das variáveis indicadas pela Colaboração Cochrane. Essa adaptação incluiu: randomização, sigilo de alocação, cegamento (participantes), dados incompletos dos desfechos, descrição seletiva dos desfechos, disponibilidade de manual de tratamento e uso de treinamento para provedores de terapia. Nesse contexto, cada item foi pontuado como alto (-1), ou incerto (0) ou baixo (1) risco de viés. No geral, a qualidade do estudo poderia receber uma pontuação de 0 a 7, sendo uma pontuação mais alta indicando um menor risco de viés. Assim, a classificação do risco de viés geral do ECR poderia ser: 'baixo risco de viés'

com uma pontuação ≥ 4 , 'risco de viés incerto' quando a pontuação variava de -4 a 4 , e 'Alto risco de viés' com pontuação ≤ -4 . No protocolo registrado, os autores planejaram uma avaliação da certeza da evidência por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Contudo, essa avaliação não foi apresentada no artigo publicado⁴⁰.

A análise estatística dos resultados do ECRs incluídos nesta revisão foi feita por meio de uma metanálise em rede frequentista, que foi elaborada no *software* Stata13 e utilizou dados de odds ratio (OR) pareados e IC95%. As heterogeneidades foram avaliadas por Wald χ^2 , com um valor de $p > 0,05$ considerado como sem heterogeneidade. Além disso, o gráfico de funil e o teste de interceptação de Egger foram utilizados para avaliar possível viés de publicação. Como análise adicional, a SUCRA foi usada para classificar, em ordem de eficácia, as terapias incluídas na avaliação de cada desfecho⁴⁰.

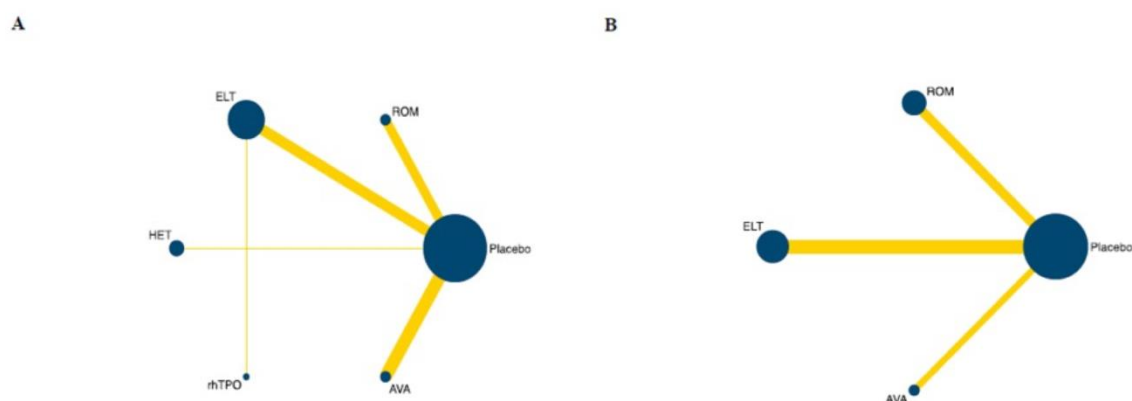
As buscas nas bases de dados resultaram em 5.193 registros encontrados, dos quais apenas 14 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão^{41-48, 50, 53, 58-61}. Os 14 ECRs foram publicados no período de 2006 a 2021, envolveram um total de 1.360 pacientes e incluíram quatro intervenções diferentes. Sete estudos investigaram os efeitos do eltrombopague, três do romiplostim, três do avatrombopague e um do hetrombopague. O placebo foi usado em todos os ECRs, exceto em um estudo que utilizou rhTPO como controle. O tempo de terapia variou de 2 semanas a 6 meses e os grupos de dosagem com melhor efeito foram os incluídos nesta revisão⁴⁰.

Acerca do risco de viés, a randomização foi descrita em detalhes em todos os ECRs, e o método de sigilo de alocação foi descrito em apenas sete ECRs. Os autores consideraram que a maioria dos ECRs apresentou baixo risco de viés porque seus protocolos e resultados foram bem descritos. Os autores também apontam que a maioria dos itens foi avaliada classificada como tendo um risco de viés incerto devido a informações insuficientes. Nenhum dos estudos atendeu a todos os critérios de qualidade estabelecidos.⁴⁰

As redes estabelecidas para análise por meio das metanálises em rede para os desfechos resposta plaquetária e eventos adversos relacionados ao tratamento estão

apresentadas na Figura 16. Os autores apontam que houve uma inconsistência significativa na metanálise em rede para resposta plaquetária ($\chi^2=234,76$, $p<0,001$), porém, o mesmo não foi observado na metanálise em rede para eventos adversos relacionados ao tratamento ($\chi^2=5,48$, $p<0,140$)⁴⁰.

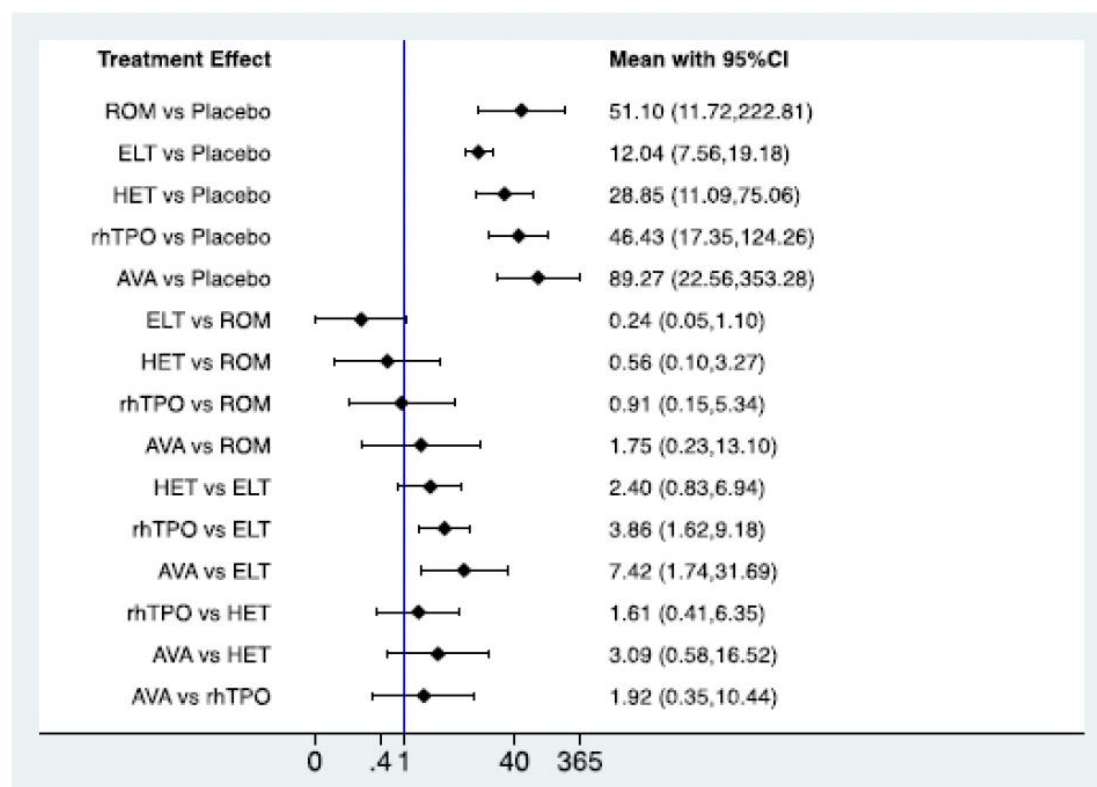
Figura 16. Mapa das metanálises em rede para os desfechos (A) resposta plaquetária e (B) eventos adversos relacionados ao tratamento – Liu et al. (2023)⁴⁰



Nota: AVA, avatrombopague; ELT, eltrombopague; HET, hetrombopague; ROM, romiplostim; rhTPO, trombopoietina humana recombinante.

Em relação à resposta plaquetária, para todas as comparações relativas de tratamento, avatrombopague (OR 89,27, IC95% 22,56–353,28), romiplostim (OR 51,10, IC95% 11,72–222,81), hetrombopague (OR 28,85, IC95% 11,09–75,06) e eltrombopague (OR 12,04, IC95% 7,56–19,18) foram significativamente melhores do que o placebo. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre avatrombopague, romiplostim, hetrombopague e rhTPO. Ademais, avatrombopague (OR 7,42, IC95% 1,74–31,69) e rhTPO (OR 3,86, IC95% 1,62–9,18) mostraram uma melhor resposta plaquetária do que eltrombopague (Figura 17). De acordo com os valores da SUCRA, avatrombopague foi classificado como o melhor tratamento para a resposta plaquetária (87,5), seguido por romiplostim (71,1), rhTPO (68,8), hetrombopague (50,7), eltrombopague (21,9) e placebo (0,0)⁴⁰.

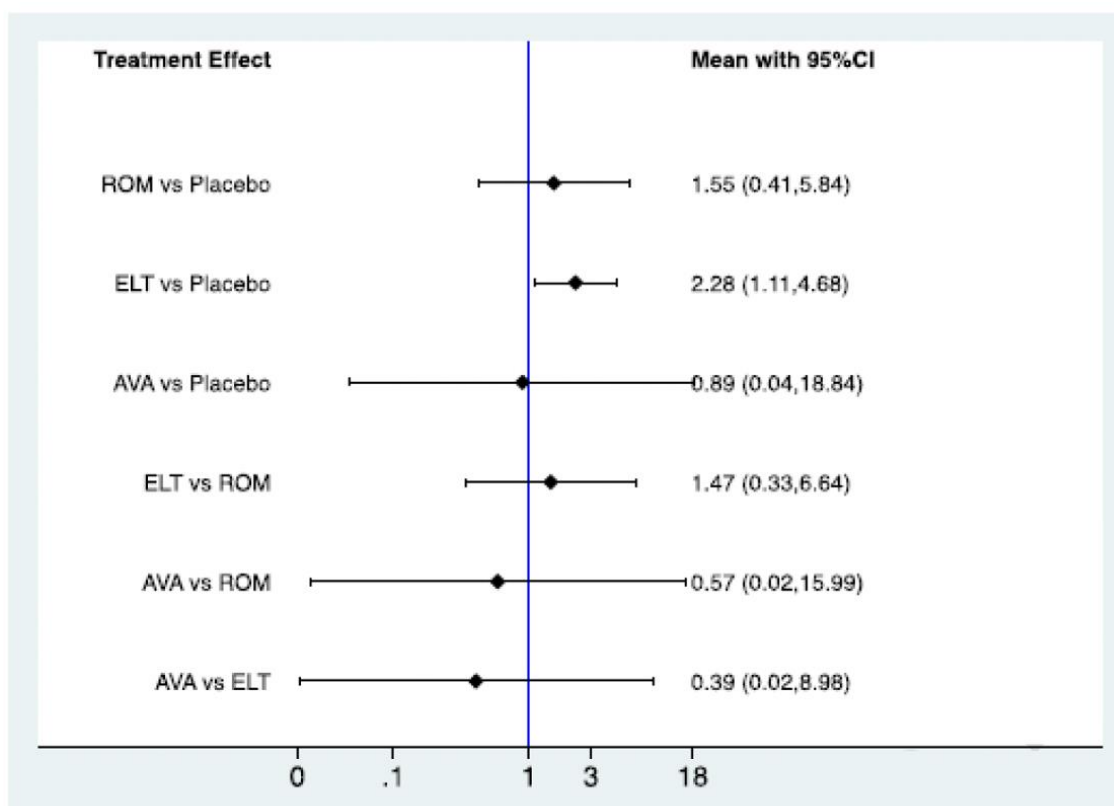
Figura 17 - Representação gráfica da metanálise em rede envolvendo diferentes agonistas do receptor de trombopoietina para o desfecho resposta plaquetária na população de pacientes adultos com trombocitopenia imune primária – Liu et al. (2023)⁴⁰



Nota: AVA, avatrombopague; ELT, eltrombopague; HET, hetrombopague; ROM, romiplostim; rhTPO, trombopoietina humana recombinante.

A metanálise em rede para o desfecho eventos adversos relacionados ao tratamento não evidenciou diferenças significativas entre as intervenções com dados disponíveis (avatrombopague, eltrombopague e romiplostim) e apenas o eltrombopague foi superior ao placebo (Figura 18). Os valores da SUCRA, por sua vez, indicaram que o avatrombopague apresentava o menor risco de ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento (37,0), seguido do romiplostim (55,9). O eltrombopague foi a terapia que apresentou o maior risco (80,2), de acordo com a SUCRA⁴⁰.

Figura 18. Representação gráfica da metanálise em rede envolvendo diferentes agonistas do receptor de trombopoietina para o desfecho eventos adversos relacionados ao tratamento na população de pacientes adultos com trombocitopenia imune primária – Liu et al. (2023)⁴⁰



Nota: AVA, avatrombopague; ELT, eltrombopague; ROM, romiplostim.

2.4. Qualidade das Revisões Sistemáticas

A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2 evidenciou que a maioria das revisões sistemáticas foi julgada com uma qualidade criticamente baixa^{36, 38-40}, exceto uma revisão, cuja qualidade foi apontada como baixa³⁷.

No geral, as revisões falharam principalmente nas seguintes questões: (i) estratégia de busca abrangente e adequada; (ii) fornecimento de uma lista de estudos excluídos com justificativa; (iii) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos; (iv) abordar o possível impacto do risco de viés nas metanálises; (v) considerar o risco de viés na discussão; (vi) discutir sobre heterogeneidade e sobre o viés de publicação. Maiores detalhes acerca da avaliação de cada item da AMSTAR-2 para cada revisão sistemática incluída neste documento estão expostos na Tabela 5.

Tabela 5. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, realizada por meio da ferramenta AMSTAR-2, por domínio e classificação final

Itens do AMSTAR-2	Zhang, 2018	Arai, 2018	Yang, 2019	Puavilai, 2020	Liu, 2023
1. Componentes do PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão?	S	S	S	S	S
2. Os métodos de revisão foram estabelecidos previamente? Desvios do protocolo?	S	PS	S	S	N
3. Seleção de desenhos de estudo para inclusão na revisão?	S	S	S	S	S
4. Estratégia de busca abrangente?	N	S	N	PS	PS
5. Seleção de estudo em duplicata?	S	S	S	S	S
6. Extração de dados em duplicata?	S	S	S	S	S
7. Lista de estudos excluídos e justificativa?	N	PS	N	N	N
8. Descreve os estudos incluídos com detalhes adequados?	S	S	S	S	S
9. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais?	S	S	S	S	N
10. Relatório sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	S	N	S	N	N
11. Metanálise: métodos adequados?	S	S	S	S	S
12. Metanálise: potencial impacto do risco de viés nos resultados?	N	N	N	N	N
13. Considera o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	S	N	N	N	N
14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade?	S	N	N	S	N
15. Investigação adequada sobre viés de publicação e discussão sobre isso?	N	S	S	S	N
16. Relata quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse?	S	N	S	S	S
Classificação final: qualidade da revisão sistemática	Criticamente Baixa	Baixa	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa

Nota: S, sim; PS, parcialmente sim; N, não.

2.5. Considerações sobre as revisões sistemáticas incluídas na Overview

As buscas conduzidas com o objetivo de identificar revisões sistemáticas que abordassem a administração do eltrombopague e/ou do romiplostim em pacientes com PTI resultaram em cinco revisões sistemáticas³⁶⁻⁴⁰. Ao serem avaliadas por meio da ferramenta AMSTAR-2, a maioria das revisões sistemáticas foi considerada como de qualidade criticamente baixa^{36, 38-40} e apenas uma apresentou qualidade baixa³⁷.

Para população adulta, embora todas as revisões incluídas sejam similares quanto aos critérios de elegibilidade, houve diferenças quanto às bases de dados e período da busca de cada estudo, assim como as intervenções consideradas na rede de comparações. Apenas a revisão sistemática de Zhang *et al.* (2018)³⁶ incluiu apenas estudos para romiplostim ou eltrombopague em comparação com placebo. Todas as outras revisões incluíram ao menos outros três comparadores nas suas redes (rituximabe nas quatro revisões³⁷⁻⁴⁰, avatrombopague em três^{37, 38, 40}, rhTPO em três^{37, 39, 40} e duas incluíram outros comparadores adicionais^{38, 40}).

Além da diferença em comparadores, quanto a romiplostim e eltrombopague, houve diferença nos estudos incluídos entre as revisões. Essencialmente, as revisões de Arai *et al.* (2019)³⁷ e Puavilai *et al.* (2020)³⁹ incluíram um ECR adicional para romiplostim em comparação com terapia padrão, incluindo 234 pacientes, com duração de tratamento de 52 semanas⁴⁹, que foi agregado junto à comparação com placebo, enquanto as outras revisões incluíram 4 ECRs para comparação com placebo descritos em 3 publicações, com duração de tratamento variando entre 6, 12 e 24 semanas⁴⁶⁻⁴⁸. Adicionalmente, destacamos que apenas a revisão de Zhang *et al.* (2018)³⁶ descreveu os dois ECRs paralelos (um em pacientes esplenectomizados e outro em pacientes não-esplenectomizados) contidos na publicação de Kuter *et al.* (2008)⁴⁷ de forma separada. Todas as outras revisões descrevem os dados desses ECRs como sendo apenas um estudo, com dados agregados para os grupos romiplostim e placebo³⁷⁻⁴⁰. Isso modifica o número de pacientes por grupo considerado para esse estudo, podendo ter impacto nas estimativas de variabilidade do efeito nas metanálises.

Quanto a eltrombopague, três revisões^{36, 37, 39} incluíram os mesmos 5 ECRs para comparação com placebo, com duração de tratamento de 6 ou 12 semanas⁴¹⁻⁴⁵. As outras duas revisões^{38, 40} incluíram um ECR adicional publicado em chinês, com 35 pacientes, com 6 semanas de duração do tratamento⁵³, e a revisão mais recente⁴⁰ ainda incluiu um ECR adicional para eltrombopague comparado com rhTPO, incluindo 96 pacientes, com duração de tratamento de duas semanas⁵⁹. Digno de nota, esse estudo foi publicado em data posterior à busca conduzida nas outras revisões que incluíam rhTPO como intervenção de interesse^{37, 39}.

Todas as revisões conduziram suas análises no software estatístico Stata, no entanto, na revisão de Zhang *et al.* (2018)³⁶ não fica claro se a análise conduzida foi por meio de rede ou foi outra análise de comparação indireta mais simples. Quanto às revisões com metanálise em rede, todas utilizaram análise frequentista e a maioria apresentou as estimativas para desfechos binários em RR com IC95%³⁷⁻³⁹, exceto por Liu *et al.* (2023)⁴⁰ que apresentou estimativas em OR com IC95%.

Todas as revisões sistemáticas encontradas exploraram o desfecho resposta plaquetária global e indicaram superioridade do eltrombopague e do romiplostim em relação ao placebo³⁶⁻⁴⁰. Nenhuma delas evidenciou diferenças entre eltrombopague e romiplostim para este desfecho³⁶⁻⁴⁰. Adicionalmente, as revisões com metanálise em rede para população adulta apresentaram valores da SUCRA³⁷⁻⁴⁰, contudo, com resultados discordantes. Dois estudos favoreceram eltrombopague sobre o romiplostim: 75,8% vs. 69,7%³⁷ e 89,6% vs. 84,5%³⁹, ambas incluindo o estudo adicional para romiplostim em comparação com terapia padrão⁴⁹, mas sem incluir o estudo chinês para eltrombopague⁵³. Outros dois estudos mencionaram o romiplostim como superior em relação ao eltrombopague: 87,6% vs. 65,0%³⁸ e 71,1% vs. 21,9%⁴⁰, ambas sem incluir o estudo adicional para romiplostim⁴⁹, mas incluindo o estudo chinês para eltrombopague⁵³, além de uma delas incluir o estudo para comparação de eltrombopague com rhTPO⁵⁹. A contagem de plaquetas foi um desfecho apresentado apenas por um estudo, o qual indicou que eltrombopague e romiplostim apresentavam melhores resultados em relação ao placebo. Ademais, de acordo com análise da SUCRA, indicou romiplostim como melhor tratamento para este desfecho (92,8%), seguindo pelo eltrombopague (62,8%)³⁹.

Dados relacionados à resposta precoce ao tratamento foram apresentados por dois estudos, que indicaram equivalência entre eltrombopague e romiplostim, além de uma superioridade de ambos em relação ao placebo^{37, 38}. Em análise adicional, uma das revisões sistemáticas apresentou valores da SUCRA que indicavam melhor resposta precoce ao tratamento do romiplostim (80,8%) em comparação ao eltrombopague (59,0%)³⁸. Ainda no contexto de resposta ao tratamento, o desfecho resposta plaquetária durável foi explorado apenas por uma revisão sistemática que envolveu estudos com adultos e também indicou superioridade do eltrombopague e do romiplostim sobre o placebo, mas sem diferença entre as medicações³⁶.

Sobre a incidência de terapia de resgate, três estudos abordaram o desfecho. Os estudos na população adulta não encontraram diferenças entre eltrombopague e romiplostim, mas indicaram superioridade de ambos em relação ao placebo^{36, 37}.

Em relação à segurança das medicações, as revisões sistemáticas apresentaram dados específicos relacionados a eventos adversos e sangramento. Sobre os eventos adversos no geral, não foram evidenciadas diferenças significativas entre eltrombopague, romiplostim e placebo em adultos^{36, 37}. A revisão sistemática mais recente não identificou diferenças significativas entre eltrombopague e romiplostim, contudo, por meio da análise da SUCRA, indicou o eltrombopague como a terapia com maior risco de eventos adversos (80,2%) em comparação ao romiplostim (55,9%)⁴⁰.

Acerca dos eventos adversos graves, a maioria dos estudos apontou equivalência entre eltrombopague, romiplostim e placebo^{36, 37}. Corroborando esses resultados, uma revisão também não indicou diferenças significativas entre eltrombopague e romiplostim, mas os rankings da SUCRA sugeriram que o romiplostim está relacionado a um menor risco de evento adverso grave (32,1%) quando comparado ao eltrombopague (63,5%)³⁸. Apenas uma revisão sistemática apresentou dados que evidenciaram o romiplostim como o único a apresentar um risco de eventos adversos graves significativamente menor que o placebo (RR 0,39, IC95% 0,17–0,93). Os valores da SUCRA para eltrombopague, placebo e romiplostim foram, respectivamente, 51,4%, 48,3% e 8,1%³⁹.

A incidência de sangramento foi menor nos pacientes que utilizaram eltrombopague em comparação ao placebo, porém não foram identificadas diferenças

entre eltrombopague e romiplostim, nem entre romiplostim e placebo³⁶. Uma das revisões incluídas também sugeriu que o risco de sangramento era significativamente menor apenas para eltrombopague em comparação com placebo (RR 0,82, IC95% 0,74–0,91)³⁹. De acordo com a SUCRA, a maior probabilidade de ocorrência de qualquer sangramento foi associada ao placebo (92,7%), seguido do romiplostim (42,2%) e do eltrombopague (32,8%)³⁹.

Quando considerados apenas os sangramentos clinicamente significativos, duas revisões sistemáticas não indicaram diferenças entre eltrombopague e romiplostim^{36, 37}. Uma das revisões sugeriu superioridade de ambos, eltrombopague e romiplostim, em relação ao placebo³⁷, enquanto a outra sugeriu que apenas o eltrombopague apresentava menor incidência de sangramentos clinicamente significativos em comparação ao placebo³⁶. Adicionalmente, análise da SUCRA realizada por pela primeira, apontou valores baixos para eltrombopague (13,1%) e romiplostim (24%), indicando pequena incidência para ambas as terapias³⁷. Essas revisões apresentam diferenças quanto aos estudos incluídos para romiplostim, a primeira³⁷ incluindo o estudo adicional para romiplostim, enquanto a segunda não incluiu³⁶. Outra diferença potencial é que, no estudo de Zhang, aparentemente, ambos os ECRs paralelos descritos por ⁴⁷, foram considerados separadamente, enquanto a outra revisão considerou os ECRs com número de pacientes agregado para os grupos⁴⁷.

3. Revisão sistemática

3.1. Objetivo

O objetivo dessa revisão sistemática foi identificar, através de busca atualizada em bases de dados eletrônicas, ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados em participantes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), que avaliassem a eficácia e segurança de romiplostim ou eltrombopague em comparação entre si ou com placebo.

3.2. Metodologia

3.2.1. Questão de pesquisa estruturada

A pergunta de pesquisa estruturada para essa revisão sistemática está resumida no quadro a seguir:

Pacientes	Adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária
Intervenção	Romiplostim Eltrombopague
Comparador	Romiplostim/Eltrombopague Placebo
Outcome (desfechos)	• Resposta plaquetária global • Resposta plaquetária durável • Sangramento total • Sangramento clinicamente importante • Uso de terapia de resgate • Incidência de quaisquer EA • Incidência de EA graves
Tipo de estudo	ECR

Nota: EA, Eventos adversos; ECR, ensaio clínico randomizado.

3.2.2. Critérios de elegibilidade

Conforme a questão de pesquisa apresentada, foram considerados elegíveis ECR que avaliassem eficácia e segurança de romiplostim e/ou eltrombopague, em comparação direta entre si ou com placebo no tratamento de PTI em adultos, previamente submetidos a ao menos uma linha de tratamento (>90% amostra). Pacientes poderiam receber terapias concomitantes. Resumos de congresso que apresentassem dados relevantes e ausentes em publicações completas foram considerados para elegibilidade. Publicações secundárias (análises de subgrupo, análises post-hoc) de ECR seriam consideradas elegíveis caso apresentassem desfechos relevantes não descritos em publicações primárias.

3.2.3. Fontes de informação e estratégias de busca

A busca atualizada foi conduzida nas bases PubMed e EMBASE, por estudos indexados até 06 de outubro de 2023. Para garantir abrangência, apenas termos relacionados aos pacientes, intervenções e filtros para ECR foram utilizados nas estratégias de busca. Na Tabela 6 estão detalhadas as estratégias de busca adaptadas para cada base de dados. O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries* e desenvolvido por pesquisadores da MacMaster University. Para o EMBASE foi utilizado o filtro recomendado pelo novo manual da Cochrane, que foi desenvolvido para compilação de estudos para a Cochrane CENTRAL⁶² e revisado pelo *InterTASC Information Specialists' Sub-Group Search Filter Resource* para uso em outras revisões (<https://sites.google.com/a/york.ac.uk/issg-search-filters-resource/home/rcts/embase-rct-filter>).

Tabela 6. Estratégia de busca nas bases de dados

Base de dados	Estratégia	Hits
Medline (via PubMed)		
#1	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random	6.370.996

allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]

#2	"romiplostim" [Supplementary Concept] OR "romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	822
#3	"eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "SB497115" OR "SB-497-115" OR "sb 497115"	1.231
#4	#2 OR #3	1.663
#5	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MeSH] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	15.486
#6 Combinação	#1 AND #4 AND #5	696
Embase		
#1	'randomized controlled trial'/de	
#2	'controlled clinical trial'/de	
#3	random*:ti,ab,tt	
#4	'randomization'/de	
#5	'intermethod comparison'/de	
#6	placebo:ti,ab,tt	
#7	(compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)	

#8	((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))
#9	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt
#10	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt
#11	'double blind procedure'/de
#12	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt
#13	(crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)
#14	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt
#15	(assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)
#16	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt
#17	(volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)
#18	'human experiment'/de
#19	trial:ti,tt
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	((((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))
#22	('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))
#23	('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))
#24	('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))
#25	(nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt)
#26	'random field*':ti,ab,tt
#27	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt
#28	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt
#29	('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))

#30	'update review':ab	
#31	(databases NEAR/5 searched):ab	
#32	((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de)	
#33	('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))	
#34	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	
#35	#20 NOT #34	5.639.530
#36 Romiplostim	'romiplostim'/exp OR 'romiplostim' OR 'nplate' OR 'amg 531' OR 'amg531'	2.816
#37 Eltrombopag	'eltrombopag'/exp OR 'eltrombopag' OR 'promacta' OR 'revolade' OR 'sb-497 115' OR 'sb497115' OR 'sb-497-115' OR 'sb 497115'	3.851
#38 Intervenções	#36 OR #37	5.181
#39 Doença	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp OR 'purpura, thrombocytopenic, idiopathic' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpura' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, idiopathic thrombocytopenic' OR 'purpuras, idiopathic thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, idiopathic' OR 'thrombocytopenic purpuras, idiopathic' OR 'immune thrombocytopenic purpura' OR 'immune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, immune thrombocytopenic' OR 'purpuras, immune thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, immune' OR 'thrombocytopenic purpuras, immune' OR 'immune thrombocytopenia' OR 'immune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, immune' OR 'thrombocytopenias, immune' OR 'thrombocytopenic purpura, autoimmune' OR 'werlhof disease' OR 'disease, werlhof' OR 'werlhofs disease' OR 'autoimmune thrombocytopenia' OR 'autoimmune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, autoimmune' OR 'thrombocytopenias, autoimmune' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpura' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpuras, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpura, thrombocytopenic, autoimmune'	25.348
#40	#35 AND #38 AND #39	687

Total	PubMed + Embase	1.383
Duplicatas (identificação automática)		207
Total após remoção de duplicatas (oficial)		1.176

Nota: CENTRAL, Central Register of Controlled Trials.

3.2.4. Processo de seleção

Os registros identificados a partir das buscas nas bases de dados foram agrupados em gerenciador de referências (Endnote X9), onde foi realizada a remoção automatizada de duplicatas. O arquivo contendo as referências para seleção foi exportado para o software online Rayyan, onde foi realizado o processo de triagem de títulos e resumos. Registros potencialmente elegíveis e incertos foram selecionados para avaliação de texto completo. Todo o processo de seleção foi conduzido por dois pesquisadores independentes. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou através da deliberação de um terceiro revisor.

3.2.5. Coleta e análise de dados

Para análise descritiva dos estudos incluídos, foram extraídos dados quanto à caracterização da amostra em estudo, metodologia, e resultados para os desfechos de interesse, através de formulário de extração padronizado em Excel. A extração de dados foi realizada por uma revisora e conferida por uma segunda revisora, sendo baseada primariamente nas publicações originais dos estudos para o tempo de seguimento final do protocolo com cegamento (nos casos em que houvesse relato em tempo anterior ou para extensão de seguimento aberto).

3.2.5.1. Metanálise par-a-par

Para comparação de romiplostim e eltrombopague com placebo, metanálises para desfechos binários foram conduzidas, seguindo modelo de efeitos aleatórios pelo método de Mantel-Haenszel e inverso da variância, com aplicação de correção de

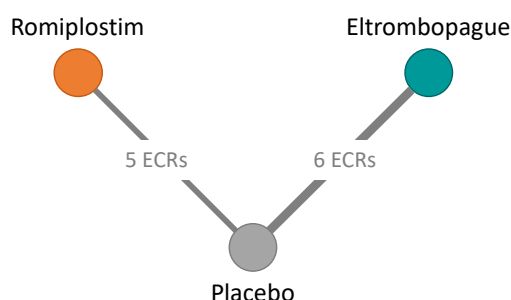
continuidade de 0,5 em estudos com zero eventos em um dos grupo para cálculo do risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) em todos os desfechos. A heterogeneidade estatística entre estudos foi avaliada utilizando o teste de inconsistência I^2 , no qual valores acima de 25% e 50% foram indicativos de heterogeneidade moderada e alta, respectivamente. Um p-valor $\leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises foram conduzidas no software RStudio (versão 2023.03.1+446), um ambiente integrado para o uso da linguagem R (versão 4.2.0), sendo que todas as análises foram conduzidas utilizando o pacote de análise 'meta'⁶³.

Na ausência de estudos com comparação *head-to-head* entre romiplostim e eltrombopague, os resultados das metanálises entre cada terapia e placebo foram utilizadas em uma metanálise em rede para comparação indireta entre os tratamentos.

3.2.5.2. Metanálise em rede

As redes foram compostas por 3 terapias (romiplostim, eltrombopague e placebo), com inclusão de 5 e 6 estudos para cada comparação direta disponível (Figura 19).

Figura 19. Diagrama dos comparadores e número de estudos potencialmente incluídos.



Nota: ECRs, ensaios clínicos randomizados.

Foram realizadas metanálises em rede com método frequentista, utilizando o pacote 'netmeta'⁶⁴ para linguagem R (versão 4.2.0) no software RStudio (versão 2023.03.1+446 para Windows). Para todas as análises foi apresentado o resultado para o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios. Para o ranqueamento das

intervenções foi utilizado o *P-score*, os quais são baseados nas estimativas pontuais e erro padrão estimados pela metanálise em rede frequentista, podendo ser calculado como a média dos p-valores unicaudais⁶⁵. Ele mede a extensão média de certeza de que um tratamento é superior aos tratamentos concorrentes, onde maiores valores do *P-score* indicam maior certeza de que o tratamento é melhor do que outros tratamentos⁶⁵. A consistência dos modelos escolhidos foi avaliada através do método *node-splitting*, proposto por Dias e col. (2010)⁶⁶. Neste método, evidência direta, indireta e estimativa da rede para cada nodo são comparados. O resultado foi considerado consistente se p valor da análise fosse maior que 0,01 (nível de significância estipulado considerando que o mesmo dado é utilizado em múltiplas comparações).

3.2.6. Análise de risco de viés

A avaliação de risco de viés dos ECR incluídos foi realizada através da segunda versão da ferramenta de avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane (ROB 2). A ferramenta é composta por cinco domínios de viés: viés devido ao processo de randomização, viés por desvios da intervenção pretendida, viés devido a dados faltantes, viés na aferição dos desfechos e viés na seleção do resultado reportado. Para cada domínio, a avaliação é guiada por questões sinalizadoras que alimentam algoritmo de apoio ao julgamento do risco de viés para cada domínio e do risco de viés global, que pode ser classificado como “alto”, “baixo” ou “algumas preocupações”⁶⁷.

3.2.7. Avaliação de certeza da evidência

A certeza da evidência para resultados da comparação indireta entre HM3 e Tratamento clínico foi avaliada através da ferramenta CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*)⁶⁸. A ferramenta consiste em 6 domínios de avaliação (viés dentro dos estudos, viés de relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência). A avaliação foi conduzida com suporte da ferramenta online para avaliação CINeMA⁶⁹,
70.

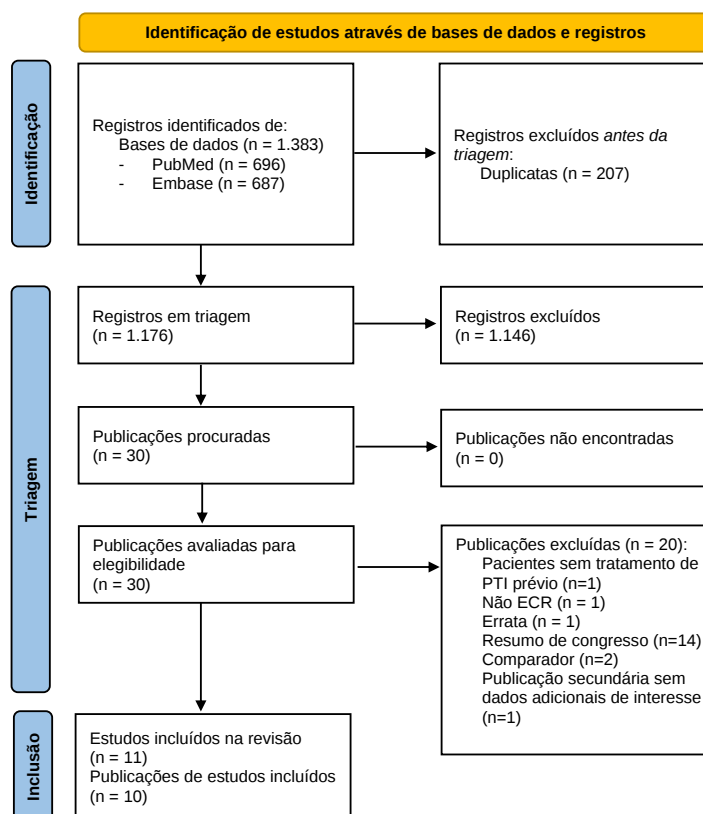
3.3. Resultados

3.3.1. Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos está resumido na Figura 20. As buscas resultaram em 1.383 registros, dos quais, após deduplicação automatizada, 1.176 passaram por triagem. Após triagem, 30 publicações completas foram avaliadas para elegibilidade, das quais, 10 completaram todos os critérios de elegibilidade, cinco para comparação entre romiplostim (n=261) e placebo (n=104)^{46-48, 71} (em que uma publicação apresenta resultados para dois estudos agregados⁴⁷), seis para comparação entre eltrombopague (n=426) e placebo (n=201)^{41-45, 53}. Um estudo adicional comparando romiplostim (n=138) e tratamento padrão (n=51)⁴⁹, incluído em metanálises em rede prévias^{37, 39} não foi considerado elegível nesse estudo devido ao comparador ativo externo aos comparadores de interesse.

Destaca-se um ECR com comparação direta entre romiplostim e eltrombopague, juntamente a outras terapias de segunda linha para PTI, conduzido em pacientes egípcios e publicado em 2023.⁷² Esse estudo foi excluído pois, embora avaliasse terapias de segunda linha, não incluiu pacientes com falha da primeira linha de tratamento. O estudo selecionou pacientes com diagnóstico recente de PTI, e aplicou uma terapia os quais foram submetidos a um ciclo de dexametasona em alta dose. Após esse ciclo, os pacientes elegíveis foram randomizados entre as terapias avaliadas.

Figura 20. Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Nota: PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.

A caracterização dos estudos incluídos está apresentada na Tabela Suplementar 1. A média ou mediana de idade dos participantes variou de 39,5 anos a 60,5, com um tempo tratamento variando de 6 a 24 semanas. Os estudos com eltrombopague adotaram doses iniciais variando de 25 mg a 50 mg, com ajustes incrementais até no máximo 75 mg. Já os estudos com romiplostim empregaram doses iniciais entre 1 µg/kg e 3 µg/kg, ajustadas se necessário até 15 µg/kg. A incidência geral de eventos adversos situou-se entre 25% e 100%, destacando-se a cefaleia como o evento mais frequente em todos os estudos. Dois ensaios não apresentaram relatos de eventos adversos graves, enquanto nos demais ensaios, a incidência de tais eventos ocorreram em média 13,5%.

3.3.2. Risco de viés

A avaliação do risco de viés dos desfechos analisados para cada estudo incluído está resumida na Figura 21, a seguir. Cinco estudos^{41, 42, 47, 53, 71} foram avaliados com algumas preocupações devido a algumas preocupações quanto ao processo de randomização, desvios da intervenção pretendida e viés na seleção do resultado reportado, usualmente por limitações na descrição dos processos de randomização ou sigilo de alocação, ausência de informação sobre o cegamento de avaliadores dos desfechos ou ausência de protocolo disponível para avaliação dos desfechos pretendidos, respectivamente. Um estudo foi avaliado com alto risco de viés, devido a alto risco quanto ao processo de randomização, devido à presença de diferenças nas características basais entre os grupos apesar da randomização (Tabela Suplementar 1). A avaliação do estudo disponível em chinês foi realizada com base em tradução por ferramenta automática⁵³.

Figura 21. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfechos	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Bussel et al., 2006	Romiplostim	Placebo	a, e, g	+	!	+	+	!	+	+
Bussel et al., 2007	Eltrombopague	Placebo	a, d, f, g	!	+	+	+	+	!	!
Kuter et al., 2008	Romiplostim	Placebo	a, b, c, e, f	+	!	+	+	+	!	!
Bussel et al., 2009	Eltrombopague	Placebo	a, c, d, f, g	!	+	+	+	+	!	!
Cheng et al., 2011	Eltrombopague	Placebo	a, b, c, d, e, f, g	+	+	+	+	+	+	+
Shirasugi et al., 2011	Romiplostim	Placebo	a, c, d, e, f, g	+	+	+	+	+	+	+
Tomiyama et al., 2012	Eltrombopague	Placebo	a, f, g	+	+	+	+	+	+	+
Yang et al., 2017	Eltrombopague	Placebo	a, c, d, e, f, g	+	+	+	+	+	+	+
Huang et al., 2018	Eltrombopague	Placebo	a, d, e	!	+	+	+	!	!	!
Zhou et al., 2023	Romiplostim	Placebo	a, c, e, f, g	!	+	+	+	+	!	!

+ Baixo risco
 ! Algumas preocupações
 + Alto risco

Nota: Domínios: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado. Desfechos: a, resposta plaquetária global; b, resposta plaquetária durável; c, sangramento clinicamente importante; d, sangramento total; e, uso de terapia de resgate; f, eventos adversos totais; g, eventos adversos graves.

3.3.3. Metanálises em rede

A seguir estão apresentados os resultados para as metanálises em rede para os desfechos de interesse. Destaca-se que quanto aos dados descritos por Kuter *et al.* (2008)⁴⁷, foram utilizados os resultados para os dois ensaios clínicos agregados, conforme apresentado na publicação, sem separar por pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados. Assim, nesse tópico os estudos agregados estão contabilizados como sendo apenas um estudo na contribuição com a rede.

3.3.3.1. Resposta plaquetária global

Como resultado da metanálise em rede, romiplostim apresentou resposta plaquetária global significativamente superior a eltrombopague, considerando efeito fixo (Figura 22) ou efeitos aleatórios (Figura 23). Todos os estudos incluídos contribuíram para essa análise^{41-48, 53, 71}. A rede apresentou heterogeneidade/inconsistência I^2 de 6,8%, não apresentando heterogeneidade significativa ($p=0,3785$) e sem inconsistência. Devido à baixa heterogeneidade, os resultados para o modelo de efeito fixo e modelo de efeitos aleatórios não é o mesmo, mas a diferença foi pequena. Considerando ranqueamento das terapias pelo P-score, para resposta plaquetária global, romiplostim apresenta melhor ranking em ambos os modelos de efeito (Tabela 7).

Figura 22. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária global – efeito fixo

Romiplostim	.	9,88 (4,61 a 21,17)
2,71 (1,19 a 6,20)	Eltrombopague	3,64 (2,65 a 5,00)
9,88 (4,61 a 21,17)	3,64 (2,65 a 5,00)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Figura 23. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária global – efeitos aleatórios

Romiplostim	.	9,85 (4,52 a 21,49)
2,57 (1,09 a 6,06)	Eltrombopague	3,84 (2,68 a 5,50)
9,85 (4,52 a 21,49)	3,84 (2,68 a 5,50)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 7. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária global

Efeito fixo			Efeitos aleatórios		
<i>Ranking</i>	Tratamento	P-score	<i>Ranking</i>	Tratamento	P-score
1	Romiplostim	0,9955	1	Romiplostim	0,9922
2	Eltrombopague	0,5045	2	Eltrombopague	0,5078
3	Placebo	0,0000	3	Placebo	0,0000

3.3.3.2. Resposta plaquetária durável

Abaixo estão resumidos os resultados da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária durável. Para esse desfecho não foi identificada diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague em ambos os modelos de efeito (Figura 24). A rede não apresentou heterogeneidade ou inconsistência, sem diferença nos resultados de efeito fixo ou efeitos aleatórios. Para essa análise, apenas um estudo contribuiu para comparação entre romiplostim e placebo⁴⁷ e um contribuiu para comparação de eltrombopague e placebo⁴³. Nesse desfecho, independente do modelo de efeito, romiplostim apresentou o ranque mais alto, seguido por eltrombopague (Tabela 8).

Figura 24. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária durável – efeito fixo e efeitos aleatórios

Romiplostim	.	20,75 (2,96 a 145,63)
3,55 (0,41 a 30,90)	Eltrombopague	5,85 (2,28 a 15,02)
20,75 (2,96 a 145,63)	5,85 (2,28 a 15,02)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 8. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária durável

<i>Ranking</i>	Tratamento	P-score *
----------------	------------	-----------

1	Romiplostim	0,9365
2	Eltrombopague	0,5629
3	Placebo	0,0006

Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede.

3.3.3.3. Sangramento clinicamente importante

A metanálise em rede para incidência de sangramento clinicamente importante não indica diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague. Não se identificou inconsistência ou heterogeneidade na rede, com resultados para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais (Figura 25). Nessa rede, dois estudos contribuíram para cada comparação de eltrombopague^{42, 43} e romiplostim^{47, 48} com placebo. Eltrombopague apresentou o melhor ranqueamento, seguido por romiplostim, com pequena diferença entre os escores (Tabela 9).

Figura 25. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de sangramento clinicamente importante – efeito fixo e efeitos aleatórios

Romiplostim	.	0,58 (0,21 a 1,64)
0,93 (0,31 a 2,78)	Eltrombopague	0,62 (0,44 a 0,87)
0,58 (0,21 a 1,64)	0,62 (0,44 a 0,87)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 9. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de sangramento clinicamente importante

Ranking	Tratamento	P-score *
1	Eltrombopague	0,7236
2	Romiplostim	0,6991
3	Placebo	0,0773

Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede.

3.3.3.4. Sangramento total

Para incidência de sangramento total, os resultados da metanálise em rede não indicam diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague (Figura 26). Não foi identificada heterogeneidade/inconsistência nessa análise, resultando em resultados

iguais para efeito fixo e efeitos aleatórios. Para romiplostim versus placebo, apenas um estudo contribuiu com dados para o desfecho⁴⁸, enquanto para eltrombopague em comparação com placebo, quatro estudos foram analisados^{41-43, 53}. Para esse desfecho, romiplostim apresentou melhor ranqueamento, seguido por eltrombopague (Tabela 10).

Figura 26. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de sangramento total – efeito fixo e efeitos aleatórios

Romiplostim	.	0,73 (0,57 a 0,94)
0,87 (0,67 a 1,14)	Eltrombopague	0,84 (0,76 a 0,93)
0,73 (0,57 a 0,94)	0,84 (0,76 a 0,93)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 10. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de sangramento total

Ranking	Tratamento	P-score *
1	Romiplostim	0,9156
2	Eltrombopague	0,5805
3	Placebo	0,0039

Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede.

3.3.3.5. Uso de terapia de resgate

Quanto ao uso de terapia de resgate, os resultados da metanálise em rede também não indicam diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague, sem heterogeneidade/inconsistência identificados, com resultados iguais para ambos os modelos de efeito (Figura 27). Nessa análise, três estudos contribuíram com a comparação entre romiplostim e placebo^{47, 48, 71}, quatro para eltrombopague e placebo^{41, 43, 45, 53}. Eltrombopague apresentou melhor ranqueamento, seguido por romiplostim, com valores de p-score próximos (Tabela 11).

Figura 27. Resultados da metanálise em rede para o desfecho uso de terapia de resgate – efeito fixo e efeitos aleatórios

Romiplostim	.	0,38 (0,24 a 0,60)
1,05 (0,58 a 1,91)	Eltrombopague	0,36 (0,25 a 0,54)
0,38 (0,24 a 0,60)	0,36 (0,25 a 0,54)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 11. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho uso de terapia de resgate

Ranking	Tratamento	P-score *
1	Romiplostim	0,782
2	Eltrombopague	0,718
3	Placebo	0,000

Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede.

3.3.3.6. Eventos adversos totais

Para incidência de eventos adversos totais, a rede apresentou heterogeneidade/inconsistência moderada ($I^2=37,9\%$), com heterogeneidade não significativa ($p=0,1533$) e sem inconsistência identificada. Os resultados para efeito fixo (Figura 28) e efeitos aleatórios (Figura 29) estão apresentados, ambos não indicando diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague. Para comparação com placebo, três estudos contribuíram para romiplostim^{47, 48, 71} e quatro para eltrombopague^{41, 42, 44, 45}. Nessa análise, considerando efeito fixo, eltrombopague apresentou o melhor ranque, seguido por romiplostim, e considerando efeitos aleatórios, romiplostim apresentou o melhor ranque (Tabela 12).

Figura 28. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de eventos adversos totais – efeito fixo

Romiplostim	.	1,04 (0,98 a 1,10)
1,00 (0,82 a 1,21)	Eltrombopague	1,04 (0,86 a 1,25)
1,04 (0,98 a 1,10)	1,04 (0,86 a 1,25)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Figura 29. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de eventos adversos totais – efeitos aleatórios

Romiplostim	.	1,02 (0,91 a 1,15)
0,97 (0,76 a 1,23)	Eltrombopague	1,06 (0,86 a 1,30)
1,02 (0,91 a 1,15)	1,06 (0,86 a 1,30)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 12. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de eventos adversos totais

Efeito fixo			Efeitos aleatórios		
Ranking	Tratamento	P-score	Ranking	Tratamento	P-score
1	Placebo	0,7752	1	Placebo	0,6772
2	Eltrombopague	0,4201	2	Romiplostim	0,4721
3	Romiplostim	0,3047	3	Eltrombopague	0,3508

3.3.3.7. Eventos adversos graves

Para incidência de eventos adversos graves, os resultados da metanálise em rede também não indicam diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague, sem problemas com inconsistência/heterogeneidade identificados (Figura 30). Nessa rede, quatro estudos contribuíram para comparação entre romiplostim e placebo^{46-48, 71} e cinco para eltrombopague e placebo⁴¹⁻⁴⁵. Para esse desfecho, romiplostim apresentou melhor ranqueamento seguido por eltrombopague (Tabela 13).

Figura 30. Resultados da metanálise em rede para o desfecho incidência de eventos adversos graves – efeito fixo e efeitos aleatórios

Romiplostim	.	0,69 (0,31 a 1,55)
0,76 (0,29 a 2,01)	Eltrombopague	0,91 (0,53 a 1,58)
0,69 (0,31 a 1,55)	0,91 (0,53 a 1,58)	Placebo

Nota: Dados apresentados são RR (IC95%) para coluna versus linha no quadrante inferior e linha versus coluna no quadrante superior. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre romiplostim e eltrombopague destacado em negrito.

Tabela 13. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho incidência de eventos adversos graves

Ranking	Tratamento	P-score *
1	Romiplostim	0,7629

2	Eltrombopague	0,4575
3	Placebo	0,2797

*Nota: *P-score para efeito fixo e efeitos aleatórios iguais por ausência de heterogeneidade/inconsistência identificada na rede.*

3.3.4. Certeza da evidência da metanálise em rede

A certeza da evidência dos resultados da metanálise em rede para os desfechos avaliados por metanálises em rede avaliados pela ferramenta CINeMA estão resumidos na Tabela 14. A certeza foi considerada moderada para os desfechos de resposta plaquetária global, sangramento clinicamente importante, sangramento total e uso de terapia de resgate, e baixa para resposta plaquetária durável, eventos adversos totais e eventos adversos graves.

Os motivos para rebaixamento da confiança variaram entre desfechos, incluindo algumas preocupações quanto ao risco de viés na maioria dos estudos contribuindo com as redes para resposta plaquetária global, resposta plaquetária durável, eventos adversos totais e eventos adversos graves. Embora o risco de viés de um dos estudos incluídos nas redes para resposta plaquetária global e eventos adversos graves tenha sido considerado alto, sua contribuição com a evidência indireta foi menor que 10% em ambas as redes. Houve grandes preocupações quanto à imprecisão, com intervalos de confiança incluindo efeito clinicamente importante em ambas as direções para todos os desfechos exceto para resposta plaquetária global, que não apresentou preocupações, e sangramento total, que apresentou algumas preocupações, pelo intervalo de confiança incluir tanto efeito clinicamente importante quanto não importante.

Para os desfechos resposta plaquetária global e sangramento total, heterogeneidade foi avaliada com algumas preocupações pelo intervalo de predição incluir efeito clinicamente importante e não clinicamente importante. Demais desfechos não tiveram rebaixamento pois o intervalo de predição concordava com o intervalo de confiança com relação ao efeito clinicamente importante. Não foram identificados problemas quanto a viés de relato e não houve rebaixamento por incoerência, uma vez que apenas evidência indireta está disponível para a comparação entre romiplostim e eltrombopague.

Tabela 14. Avaliação da confiança na evidência para comparação entre HM3 e terapia clínica através de metanálise em rede.

Desfecho	Estimativa	Risco de Viés do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Confiança	Razões para rebaixamento
Resposta plaquetária global	RR 2,71 (IC95% 1,19 a 6,20)	Algumas preocupações ^a	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações ^b	Sem preocupações ^c	Moderada	Risco de viés do estudo Heterogeneidade
Resposta plaquetária durável	RR 3,55 (IC95% 0,41 a 30,90)	Algumas preocupações ^a	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações ^d	NA*	Sem preocupações ^c	Baixa	Risco de viés do estudo Imprecisão
Sangramento clinicamente importante	RR 0,93 (IC95% 0,31 a 2,78)	Sem preocupações ^e	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações ^d	Sem preocupações ^f	Sem preocupações ^c	Moderada	Imprecisão
Sangramento total	RR 0,87 (IC95% 0,67 a 1,14)	Sem preocupações ^e	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações ^g	Algumas preocupações ^b	Sem preocupações ^c	Moderada	Imprecisão Heterogeneidade
Uso de terapia de resgate	RR 1,05 (IC95% 0,58 a 1,91)	Sem preocupações ^e	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações ^d	Sem preocupações ^f	Sem preocupações ^c	Moderada	Imprecisão
Eventos adversos totais	RR 1,00 (IC95% 0,82 a 1,21)	Algumas preocupações ^a	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações ^d	Sem preocupações ^f	Sem preocupações ^c	Baixa	Risco de viés do estudo Imprecisão
Eventos adversos graves	RR 0,76 (IC95% 0,29 a 2,01)	Algumas preocupações ^a	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações ^d	Sem preocupações ^f	Sem preocupações ^c	Baixa	Risco de viés do estudo Imprecisão

Nota: Assumido como diferença clinicamente importante para avaliação de imprecisão e heterogeneidade um HR ou RR <0,833 ou >1,2. * Avaliação de heterogeneidade não foi possível pelo número pequeno de estudos para estimação do intervalo de predição. IC95%, intervalo de confiança de 95%; NA, não avaliado; RR, risco relativo.

- a. Risco de viés médio ponderado pela contribuição de cada estudo para a análise como algumas preocupações;*
- b. Intervalo de predição estende dentro de efeitos clinicamente importantes e não clinicamente importantes;*
- c. Apenas evidência indireta disponível para a comparação;*
- d. Intervalo de confiança da estimativa se estende além do efeito clinicamente significativo em ambas as direções;*
- e. Risco de viés médio ponderado pela contribuição de cada estudo para a análise como baixo risco de viés;*
- f. Intervalo de confiança e intervalo de predição concordam em relação ao efeito clinicamente importante;*
- g. Intervalo de confiança estende além de efeito clinicamente importante em uma das direções.*

3.4. Considerações sobre as metanálises em rede

A partir da revisão sistemática ampla, foram realizadas múltiplas metanálises em rede para comparação entre a efetividade e segurança de romiplostim em comparação com eltrombopague no tratamento de adultos com PTI. Foram incluídos 12 estudos, sendo cinco para comparação entre romiplostim e placebo^{46-48, 71} (em que uma publicação apresenta resultados para dois estudos agregados⁴⁷) e seis para comparação entre eltrombopague e placebo^{41-45, 53}.

Em resumo, romiplostim apresentou resposta plaquetária global significativamente maior do que eltrombopague, enquanto para os outros desfechos avaliados, que incluem resposta plaquetária global, resposta plaquetária durável, sangramento clinicamente importante, sangramento total, uso de terapia de resgate, eventos adversos totais e eventos adversos graves não foram encontradas diferenças significativas entre romiplostim e eltrombopague, apresentando com confiança na evidência baixa a moderada. Exceto pela diferença significativa no desfecho primário, nossos resultados não divergem de metanálises em rede prévias, ainda que, conforme já apresentado previamente, cada revisão tenha suas particularidades em termos de estudos, terapias incluídas e análise realizada. Nesse ponto, nossa revisão incluiu todos os estudos analisados em revisões sistemáticas prévias, exceto pelo estudo comparando romiplostim e tratamento padrão⁴⁹, o qual foi utilizado em duas das cinco metanálises em rede prévias publicadas na literatura^{37, 39}, além da inclusão de um estudo adicional para romiplostim em comparação com placebo⁷¹.

Algumas divergências já observadas em redes prévias quanto às comparações de romiplostim ou eltrombopague com placebo devem ser apontadas. Quanto à resposta plaquetária global, todas as metanálises prévias identificaram que ambas as terapias apresentam superioridade ao placebo, sem diferença entre as terapias³⁶⁻⁴⁰. A variação está no resultado do SUCRA³⁷⁻⁴⁰. Dois estudos favoreceram eltrombopague sobre o romiplostim^{37, 39}, ambas incluindo o estudo adicional para romiplostim em comparação com terapia padrão⁴⁹, mas sem incluir o estudo chinês para eltrombopague⁵³, além de uma delas incluir o estudo para comparação de eltrombopague com rhTPO⁵⁹. Além de termos identificado superioridade significativa de romiplostim em comparação com

eltrombopague, nossos resultados de P-score (equivalente de SUCRA) favorecem romiplostim em ambos os modelos de efeito analisados. Apenas a revisão de Zhang *et al.* (2018)³⁶ também avaliou resposta plaquetária durável, com a mesma conclusão que nossa análise, ambos romiplostim e eltrombopague apresentando superioridade ao placebo, sem diferença entre ambos.

Quanto ao sangramento clinicamente importante, duas outras revisões reportam o resultado. Zhang *et al.* (2018)³⁶, em concordância com nossa análise, não encontra diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague, identifica redução do desfecho com eltrombopague em comparação com placebo, mas não com romiplostim vs. placebo. Arai *et al.* (2019)³⁷ apresenta um resultado diferente, que seria a superioridade de romiplostim em comparação com placebo. Essa metanálise é uma das que incluiu o estudo comparando romiplostim com tratamento padrão. Arai *et al.* (2019)³⁷ reporta que entre os estudos de romiplostim, foram incluídos resultados para o estudo de Bussel *et al.* (2006)⁴⁶, para o qual não encontramos relato de sangramento clinicamente importante. Entre os estudos de eltrombopague, reporta a inclusão de dados do estudo de Yang *et al.* (2017)⁴⁵, que não foram incluídos na nossa análise pois o estudo não apresentava a incidência de sangramento clinicamente importante e sangramento total para o período de tratamento, apenas semana a semana, divergindo do relato de outros estudos incluídos. Além da divergência nesses estudos incluídos na análise, é possível que a inclusão dos outros comparadores na rede de Arai *et al.* (2019)³⁷ tenha influenciado a medida observada, pelo seu impacto na geometria da rede e, potencialmente, nos resultados.

Nossos resultados vão ao encontro do reportado por metanálises prévias para o desfecho de sangramento total^{36, 39} (sem diferença entre romiplostim e eltrombopague e menor incidência com eltrombopague em comparação com placebo), mas diferem ao apontar menor incidência com romiplostim em comparação com placebo. Para uso de terapia de resgate, nossos resultados apontam o mesmo que revisões anteriores^{36, 37} (menor uso com as terapias ativas em comparação com placebo, sem diferença entre elas). Para eventos adversos totais, nossos resultados concordam com duas revisões prévias^{36, 37} e discordam apenas quanto à comparação entre eltrombopague e placebo da revisão de Liu *et al.* (2023)⁴⁰, que reportou maior incidência de eventos adversos

totais com eltrombopague que placebo. Não conseguimos comparar estudos incluídos na análise pois Liu *et al.* (2023)⁴⁰ não reportam a lista de estudos que contribuíram com cada desfecho avaliado.

Por fim, quanto à incidência de eventos adversos graves, nossos resultados concordam com três metanálises prévias³⁶⁻³⁸ (sem diferença significativa em todas as comparações), e discordam em um ponto com uma, que apontava menor incidência de eventos adversos graves com romiplostim em comparação com placebo³⁹. Quanto aos estudos incluídos, Puavilai *et al.* (2020)³⁹ não incluíram o estudo de Bussel *et al.* (2006)⁴⁶ nessa análise, que foi incluído por nós, além do novo estudo para romiplostim em comparação com placebo que foi adicionado apenas em nossa análise⁷¹.

4. Análise de custo-minimização

4.1. Contextualização

Os resultados das nossas metanálises em rede apontam não haver diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague para todos os desfechos avaliados, exceto pela resposta plaquetária global, que apontou maior resposta com romiplostim em comparação com eltrombopague. Contudo, considerando as demais metanálises em rede identificadas na literatura que não identificaram diferença para esse desfecho, assumiu-se que a eficácia e a segurança de romiplostim e eltrombopague seriam equivalentes e foi conduzida uma análise de custo-minimização.

4.2. Objetivo

Realizar análise de custo-minimização de romiplostim em comparação com eltrombopague para o tratamento de adultos com PTI refratária na perspectiva do SUS.

4.3. Metodologia

Romiplostim é um pó liofilizado para solução injetável, comercializado em embalagem com 1 frasco contendo 250 mcg. A administração de romiplostim é realizada por via subcutânea, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana. Em adultos, conforme estudos controlados por placebo referenciados na bula, a dose mediana (percentil 25; 75) semanal utilizada para pacientes esplenectomizados foi de 3 (2; 7) mcg/kg, enquanto para não esplenectomizados foi de 2 (1; 3) mcg/kg. Assim, a dose mediana de um paciente adulto com 70 kg foi de 140 mcg em não esplenectomizados a 210 mcg em esplenectomizados. Considerando que, de acordo com dados brasileiros, aproximadamente 22% dos pacientes adultos com PTI são submetidos a esplenectomia⁷³, **a dosagem média seria de 155,4 mcg (2,22 mcg/kg)**, por isso esta foi a dose considerada para os cálculos (Tabela 15).

Conforme recomendação da bula, qualquer porção não utilizada do frasco de 250 mcg deve ser descartada. Dessa forma, **cada aplicação de romiplostim irá consumir**

um frasco, sendo considerado o descarte da dosagem excedente. **O preço proposto por frasco de romiplostim é de R\$ 1.483,00, um valor ~41% menor que o Preço Lista (PF 18%).** Vale destacar que a empresa fabricante está com processo de solicitação de isenção de ICMS em tramitação, respaldado pela justificativa de isonomia fiscal entre os medicamentos classificados como Agonistas da Trombopoetina, já que eltrombopague está isento desta tributação. Isso significa que o Preço Lista passará a ser de R\$ 1.164,87 e o fabricante se compromete a refletir este desconto no preço proposto ao Governo quando este estiver efetivo.

Para aplicação de romiplostim, foi adicionado um custo referente a seringas e agulhas, estimado em R\$ 0,21, conforme relatório de recomendação para incorporação da vacina para covid-19⁷⁴. Para administração do medicamento, foi consultado pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) procedimentos ambulatoriais de administração de medicamentos. Como referência para o caso base, foi utilizado o procedimento **03.01.10.022-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA (SC), cujo valor de repasse é de R\$ 0.** Assim, o custo de aplicação de romiplostim foi calculado considerando o número de frascos necessários para atingir a dosagem somado ao custo com seringa e agulha e custo de administração do medicamento.

Para eltrombopague, a posologia em bula indica que a dose inicial seria de 50 mg por dia, administrada por via oral, podendo ser aumentada para até 75 mg. A apresentação do medicamento é em comprimidos revestidos de 25 mg ou 50 mg. Conforme relatório de recomendação referente à incorporação de eltrombopague⁷⁵, assumiu-se que adultos utilizariam a dose de 75 mg, sendo necessários um comprimido de 50 mg e um de 25 mg por dia (Tabela 15). O preço de eltrombopague foi estimado a partir de registros do Banco de Preços em Saúde (BPS) dos últimos 18 meses disponíveis (16/07/2022 a 16/01/2024), sendo calculada a média ponderada por unidade adquirida (valor por comprimido) para cada apresentação. Foi obtido um valor de R\$ 222,02, variando de R\$ 211,97 a R\$ 265,62 para 50 mg e R\$ 106,88, variando de R\$ 105,97 a R\$ 132,80 para 25 mg (Tabela 16). **Desta forma, foi considerado o valor da soma entre eles, resultando em R\$ 328,90.**

Tabela 15. Posologia dos medicamentos

Medicamento	Dosagem*	Via de administração e frequência	Dosagem total por paciente
Romiplostim**	2,22 mcg/kg (1,22 a 3,88)	Via subcutânea, semanal	155,4 mcg (85,4 a 271,6)
Não esplenectomizados	2 mcg/kg (1 a 3)		140 mcg (70 a 210)
Esplenectomizados	3 mcg/kg (2 a 7)		210 mcg (140 a 490)
Eltrombopague	75 mg	Via oral, diária	75 mg

Nota: Dosagem para romiplostim refere-se à mediana e percentis 25 e 75 referidos em bula. **Média ponderada entre doses para não esplenectomizados e esplenectomizados considerando a prevalência de esplenectomia (22% de acordo com o estudo de do Nascimento et al. (2017)⁷³).

Tabela 16. Apresentação e custo de aquisição medicamentos

Medicamento	Apresentação	Custo aquisição / dose (mínimo e máximo)	Fonte
Romiplostim	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	R\$ 1.483,00	Fabricante
Eltrombopague	50 MG COM REV CT BL AL/AL X 14	R\$ 222,02 (211,97 a 265,62)	BPS
Eltrombopague	25 MG COM REV CT BL AL/AL X 14	R\$ 106,88 (105,97 a 132,80)	BPS

Nota: BPS, Banco de Preços em Saúde (utilizada a média ponderada dos registros disponíveis nos últimos 18 meses - 16/07/2022 a 16/01/2024).

A Tabela 17 resume o custo médio anual por paciente estimado para cada tratamento considerando o caso base de custos de romiplostim e de eltrombopague, utilizados para os cálculos. Foi considerado, também, que um ano apresenta 52 semanas, e, para equivalência entre tratamentos, 364 dias.

Tabela 17. Estimativa de custos de tratamento

Medicamento	Unidades necessárias / uso	Unidades necessárias / ano	Custo por dose (R\$)*	Custo anual por paciente
Romiplostim*	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92

Não esplenectomizados	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92
Esplenectomizados	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92
Eltrombopague	1 cp 50mg + 1 cp 25mg	364 cp 50 mg + 364 cp 25 mg	R\$ 328,90	R\$ 119.719,50

*Nota: *Custo por dose de romiplostim inclui custo com seringas e agulhas e custo de aplicação.*

Para análise do impacto da variação dos parâmetros nos resultados, foi conduzida uma análise de cenário, considerando a combinação da variação dos parâmetros que resultou no maior custo para romiplostim e menor custo para eltrombopague. Detalhes sobre os valores aplicados nessa análise estão apresentados no ANEXO I.

4.4. Resultados

Conforme apresentado na Tabela 18, a seguir, **o tratamento anual com romiplostim apresenta custo R\$ 42.592,58 menor do que o tratamento com eltrombopague, representando uma redução de 36% no custo anual de tratamento dos pacientes com PTI previamente tratados no SUS.** A variação individual de parâmetros resultou em impacto irrisório na análise.

Tabela 18. Custo-minimização de romiplostim em comparação com eltrombopague referente a um ano de tratamento para PTI

Estimativa	Romiplostim	Eltrombopague	Diferença	
			Absoluta	%
Custo anual	R\$ 77.126,92	R\$ 119.719,50	-R\$42.592,58	-36%

Nota: PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.

Mesmo ao se considerar o maior valor de custo de tratamento de romiplostim e menor valor para eltrombopague, romiplostim ainda se apresentou com custo anual de tratamento 18% menor que eltrombopague (- R\$ 21.592,81), conforme apresentado no ANEXO I.

5. Análise de impacto orçamentário

5.1. Objetivo

Avaliar o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de romiplostim no tratamento de adultos com PTI refratária no SUS.

5.2. Metodologia

5.2.1. Estimativa da população-alvo

A população-alvo foi estimada a partir da população com PTI projetada no relatório de recomendação da incorporação de eltrombopague⁷⁵. A população de pacientes elegíveis estimada para de 2019 a 2023, projetada através de regressão linear da tendência do número de pacientes recebendo tratamento no SUS entre 2013 e 2017, foi estendida para os anos de 2025 a 2029. Conforme descrito no mesmo relatório, em 2017, observou-se que 16% dos pacientes tratados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) tinham idade até 18 anos⁷⁵. Assim, foi retirada essa fração de pacientes da população total, para estimativa da população de adultos.

Assumiu-se que a população-alvo tratada de 2019 a 2023 seguiu a distribuição de mercado prevista no relatório, iniciando em 40%, com aumento de 5% ao ano e que essa tendência de crescimento se estenderia aos anos subsequentes, atingindo 70% em 2025 e 90% em 2029.

Aplicando essa proporção foi estimado o total de pacientes alvo de tratamento ao ano. O crescimento relativo anual no número de pacientes alvo foi utilizado para estimativa de pacientes novos a cada ano, que representam a população-alvo para iniciar tratamento com romiplostim ou eltrombopague conforme distribuição de mercado nos anos subsequentes (novos pacientes-alvo). A Tabela 19 apresenta a estimativa da população-alvo para análise. Assumiu-se que cada coorte de pacientes novos iniciaria tratamento e seguiria com o mesmo tratamento pelos anos subsequentes.

Tabela 19. Projeção da população-alvo para análise de impacto orçamentário

Ano	População PTI estimada	População PTI adultos	Market share eltrombopague	Pacientes-alvo de tratamento	Novos pacientes-alvo*	Fonte
2019	1055,9	887,0	40%	354,8	.	Brasil (2018) ⁷⁵
2020	1179,3	990,6	45%	445,8	.	
2021	1302,7	1094,3	50%	547,1	.	
2022	1426,1	1197,9	55%	658,9	.	
2023	1549,5	1301,6	60%	780,9	.	
2024	1672,9	1405,2	65%	913,4	132	Projeção
2025	1796,3	1508,9	70%	1056,2	143	
2026	1919,7	1612,5	75%	1209,4	153	
2027	2043,1	1716,2	80%	1373,0	164	
2028	2166,5	1819,9	85%	1546,9	174	
2029	2289,9	1923,5	90%	1731,2	184	

Nota: * Novos pacientes-alvo estimados em número inteiro .PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.

A Tabela 20 apresenta a distribuição de mercado entre romiplostim e eltrombopague no cenário atual (sem romiplostim) e cenário alternativo (com incorporação de romiplostim).

Tabela 20. Distribuição de mercado dos medicamentos no cenário atual e cenário alternativo

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual					
Romiplostim	0%	0%	0%	0%	0%
Eltrombopague	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo					
Romiplostim	10%	20%	30%	40%	50%
Eltrombopague	90%	80%	70%	60%	50%

A Tabela 21 e a Tabela 22 apresentam a distribuição da população-alvo de acordo com a distribuição de mercado no cenário atual e cenário alternativo, respectivamente.

Tabela 21. Distribuição da população-alvo pelos tratamentos no cenário atual

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Romiplostim					
Ano 1	0	0	0	0	0
Ano 2	0	0	0	0	0
Ano 3	0	0	0	0	0
Ano 4	0	0	0	0	0
Ano 5	0	0	0	0	0
Eltrombopague					
Ano 1	143	143	143	143	143
Ano 2	0	153	153	153	153
Ano 3	0	0	164	164	164
Ano 4	0	0	0	174	174
Ano 5	0	0	0	0	184

Tabela 22. Distribuição da população-alvo pelos tratamentos no cenário alternativo

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Romiplostim					
Ano 1	14	14	14	14	14
Ano 2	0	31	31	31	31
Ano 3	0	0	49	49	49
Ano 4	0	0	0	70	70
Ano 5	0	0	0	0	92
Eltrombopague					
Ano 1	129	129	129	129	129
Ano 2	0	122	122	122	122
Ano 3	0	0	115	115	115
Ano 4	0	0	0	104	104
Ano 5	0	0	0	0	92

5.2.2. Custos dos tratamentos

Foi utilizado como custo de tratamento o custo anual por paciente utilizado na análise de custo-minimização, conforme descrito na seção 4.3. Os valores estão resumidos na Tabela 18.

5.3. Resultados

O gasto total para tratamento da população-alvo projetado na análise de caso base para o cenário atual está apresentado na Tabela 23, enquanto para o cenário alternativo está apresentado na Tabela 24. O gasto total em 5 anos no cenário atual foi estimado em R\$ 281.460.540,35 e no cenário alternativo de R\$ 257.054.993,02, **resultando em um impacto orçamentário em 5 anos com economia de R\$ 24.405.547,33** (Tabela 25).

Os resultados para análise de cenário considerando maior custo de romiplostim e menor custo de eltrombopague para o impacto orçamentário seguem apresentando economia (ANEXO I).

Tabela 23. Gastos totais projetados para o cenário atual

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Romiplostim	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Ano 1	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Ano 2	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Ano 3	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Ano 4	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Ano 5	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-
Eltrombopague	R\$17.119.888,25	R\$35.436.971,48	R\$55.070.969,19	R\$75.902.161,88	R\$97.930.549,56	R\$281.460.540,35
Ano 1	R\$17.119.888,25	R\$17.119.888,25	R\$17.119.888,25	R\$17.119.888,25	R\$17.119.888,25	R\$85.599.441,24
Ano 2	R\$-	R\$18.317.083,23	R\$18.317.083,23	R\$18.317.083,23	R\$18.317.083,23	R\$73.268.332,92
Ano 3	R\$-	R\$-	R\$19.633.997,71	R\$19.633.997,71	R\$19.633.997,71	R\$58.901.993,13
Ano 4	R\$-	R\$-	R\$-	R\$20.831.192,69	R\$20.831.192,69	R\$41.662.385,39
Ano 5	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$22.028.387,68	R\$22.028.387,68
Total	R\$17.119.888,25	R\$35.436.971,48	R\$55.070.969,19	R\$75.902.161,88	R\$97.930.549,56	R\$281.460.540,35

Tabela 24. Custos totais projetados para o cenário alternativo

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Romiplostim	R\$1.079.776,88	R\$3.470.711,40	R\$7.249.930,48	R\$12.648.814,88	R\$19.744.491,52	R\$44.193.725,16
Ano 1	R\$1.079.776,88	R\$1.079.776,88	R\$1.079.776,88	R\$1.079.776,88	R\$1.079.776,88	R\$5.398.884,40
Ano 2	R\$-	R\$2.390.934,52	R\$2.390.934,52	R\$2.390.934,52	R\$2.390.934,52	R\$9.563.738,08
Ano 3	R\$-	R\$-	R\$3.779.219,08	R\$3.779.219,08	R\$3.779.219,08	R\$11.337.657,24
Ano 4	R\$-	R\$-	R\$-	R\$5.398.884,40	R\$5.398.884,40	R\$10.797.768,80
Ano 5	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$7.095.676,64	R\$7.095.676,64
Eltrombopague	R\$15.443.815,27	R\$30.049.594,06	R\$43.817.336,35	R\$56.268.164,17	R\$67.282.358,01	R\$212.861.267,86
Ano 1	R\$15.443.815,27	R\$15.443.815,27	R\$15.443.815,27	R\$15.443.815,27	R\$15.443.815,27	R\$77.219.076,36
Ano 2	R\$-	R\$14.605.778,78	R\$14.605.778,78	R\$14.605.778,78	R\$14.605.778,78	R\$58.423.115,14
Ano 3	R\$-	R\$-	R\$13.767.742,30	R\$13.767.742,30	R\$13.767.742,30	R\$41.303.226,89
Ano 4	R\$-	R\$-	R\$-	R\$12.450.827,82	R\$12.450.827,82	R\$24.901.655,63
Ano 5	R\$-	R\$-	R\$-	R\$-	R\$11.014.193,84	R\$11.014.193,84
Total	R\$16.523.592,15	R\$33.520.305,46	R\$51.067.266,83	R\$68.916.979,05	R\$87.026.849,53	R\$257.054.993,02

Tabela 25. Impacto orçamentário

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Atual	R\$17.119.888,25	R\$35.436.971,48	R\$55.070.969,19	R\$75.902.161,88	R\$97.930.549,56	R\$281.460.540,35
Alternativo	R\$16.523.592,15	R\$33.520.305,46	R\$51.067.266,83	R\$68.916.979,05	R\$87.026.849,53	R\$257.054.993,02
Diferença	-R\$596.296,10	-R\$1.916.666,02	-R\$4.003.702,35	-R\$6.985.182,83	-R\$10.903.700,03	-R\$24.405.547,33

6. Recomendações de agências internacionais de ATS

Ao realizar uma busca nas principais agências internacionais de ATS, foi identificado que romiplostim apresenta recomendação positiva em mais de uma agência.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS do Reino Unido, após processo de avaliação de 2011 e atualizado em 2018, recomenda a utilização de romiplostim como uma das opções para o tratamento da PTI crônica em adultos se apresentarem condição refratária aos tratamentos padrão e terapias de resgate ou apresentam doença grave e alto risco de sangramento que necessite de uso frequente de terapias de resgate, com disponibilidade conforme acordo de desconto com a indústria.⁷⁶

Por sua vez, a *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.⁷⁷

A agência australiana PBAC (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), assim como o NICE, recomenda a utilização de romiplostim para o tratamento de adultos com PTI refratários, considerando uma avaliação de custo-efetividade considerada alta mas aceitável à época em cenário de alta necessidade clínica em um subgrupo pequeno de pacientes com PTI.⁷⁸

7. Considerações Finais

Esta é a segunda submissão de Romiplostim à CONITEC, no entanto todo o pleito foi refeito, sendo as principais diferenças a população-alvo, o comparador, os desfechos, o preço proposto e o modelo econômico escolhido, conforme apontado na Introdução.

Nesse documento foram apresentadas evidências de múltiplas fontes, incluindo uma *overview* de revisões sistemáticas com metanálises em rede e revisão sistemática e metanálises em rede atualizadas que demonstram a eficácia e segurança de romiplostim em comparação com placebo, além da **similaridade de efeito clínico em comparação com eltrombopague, podendo apresentar superioridade na resposta plaquetária global**. Com relação aos aspectos econômicos, a análise de custo-minimização aponta que o custo anual de tratamento dos pacientes com romiplostim seja **R\$ 42.592,58 menor** do que o tratamento com eltrombopague (representando uma **redução de 36%**), o que, na análise de impacto orçamentário resultaria em uma **economia de aproximadamente R\$ 24,4 milhões em 5 anos**. Vale destacar que estes resultados consideram o preço de romiplostim ofertado pelo fabricante com desconto de 41% sobre o PF 18%.

Adicionalmente, é importante mencionar que esta redução de custo de tratamento pode ser ainda maior, uma vez que os cálculos apresentados consideram a inclusão de ICMS para romiplostim, enquanto eltrombopague está isento deste tributo, conforme Convênio 162/94. O processo de solicitação de isenção de ICMS para romiplostim está sob avaliação do CONFAZ, com conclusão prevista para março de 2024. Com a isenção deste tributo, que o fabricante se compromete a refletir no preço proposto ao Governo, o Preço Lista de romiplostim ficaria em R\$ 1164,87, resultando em custo de tratamento com de R\$ 60.584,16, **49% menor** do que o tratamento com eltrombopague e trazendo uma economia de **R\$ 33.884.548,81** em 5 anos (Tabela 26).

Tabela 26. Custo anual de tratamento e impacto orçamentário no cenário atual e no cenário de isenção do ICMS.

Cenário	Preço Romiplostim	Custo Anual	Diferença vs. Eltrombopague	Economia em 5 anos
Atual –				
Romiplostim com ICMS	R\$ 1.483,00	R\$ 77.126,92	-36%	- R\$ 24.405.547,33
Futuro –				
Romiplostim sem ICMS	R\$ 1.164,87	R\$ 60.584,16	-49%	- R\$ 33.884.548,81

Conforme destacado previamente, o uso de TPO-RAs no tratamento de pacientes com PTI, incluindo romiplostim e eltrombopague, é recomendado internacionalmente^{5, 15} e a disponibilização de ambas as opções permite que os valores e preferências dos pacientes entre as vias de administração sejam considerados na escolha terapêutica, além de um TPO poder ser utilizado na falha do primeiro TPO, fazendo com que a ausência de romiplostim no SUS se traduza em uma necessidade médica não atendida. Ainda, o tratamento com eltrombopague é acompanhado por restrições de dieta e potenciais interações medicamentosas, que não são impostas com o tratamento com romiplostim.^{24, 25} Adicionalmente, a posologia e via de administração de romiplostim permite maior flexibilidade na dose a ser administrada, aumentando a personalização do tratamento de pacientes com PTI crônica. Além disso, romiplostim é o único TPO-RA com indicação aprovada para crianças de 1 a 6 anos de idade, faixa etária esta que será escopo de uma nova submissão com foco na população pediátrica, realizada em paralelo a esta para adultos.²⁵

No mundo real, romiplostim demonstrou ser tratamento de escolha para pacientes com maior histórico de sangramento e maior gravidade em comparação com eltrombopague.²⁷ Também se demonstrou seguro e bem tolerado por até 5 anos, incluindo a redução da necessidade de terapias imunossupressoras concomitantes²⁸.

Em suma, os resultados das análises apresentadas apontam que romiplostim apresenta eficácia e segurança equivalentes a eltrombopague no tratamento de pacientes adultos com PTI previamente tratados com ao menos uma linha de tratamento, o qual, além dos pontos adicionais destacados acima, está acompanhado de um custo menor de tratamento e impacto orçamentário reduzido na perspectiva do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
2. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):454-62.
3. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;133(4):364-74.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Púrpura Trombocitopênica Idiopática. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_purpuratrombocitopenicaidiopatica.pdf2019.
5. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.
6. 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;115(2):168-86.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
8. NORD. Immune Thrombocytopenia. Accessed on September 18, 2020 at: [https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/#:~:text=The%20incidence%20\(how%20many%20people,is%209.5%20cases%20per%20100%2C000](https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/#:~:text=The%20incidence%20(how%20many%20people,is%209.5%20cases%20per%20100%2C000). 2020.
9. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 2019;39(3):238-49.
10. Orphanet. IMMune Thrombocytopenia-Epidemiology. Accessed on Spetember 21, 2020 at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=3002. 2020.
11. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailer L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014;124(22):3308-15.
12. Weycker D, Grossman A, Hanau A, Wu H, Hatfield M, Sharma A, et al. Immune Thrombocytopenia in US Clinical Practice: Incidence and Healthcare Utilization/Expenditures in the First 12 Months Following Diagnosis. Poster presented at: Annual Meeting of the American Soceity for Hematology. San Diego, CA. December 1-4,. 2018.
13. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Group NRH. 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.
14. Provan D, Newland AC. Current management of primary immune thrombocytopenia. *Advances in therapy*. 2015;32(10):875-87.

15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780-817.
16. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:237-42.
17. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98(5):436-42.
18. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97(9):2549-54.
19. Hatfield M, Manjelievskaia J, Evans KA, Chan PK, Shah N, Saad H. Treatment patterns and bleeding events among patients with immune thrombocytopenia based on duration of corticosteroid treatment . Presented at: The 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Virtual. Dec 5-8,. 2020.
20. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60 Suppl 1(Suppl 1):S19-22.
21. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med.* 1994;97(1):55-9.
22. Santana LM ea. Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. 2013. p. 77-82.
23. Eltrombopag SmPC. European Medicines Agency. Eltrombopag SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf. 2015.
24. Brasil. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Revolade® (eltrombopague olamina). Novartis Biociências SA. Comprimidos Revestidos 25 mg e 50 mg. [Bula Profissional de Saúde]. Última atualização em 18/01/2024. 2024.
25. Brasil. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Nplate® (romiplostim). Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Pó liofilizado para solução injetável 250 mcg/ 0,5 mL. [Bula Profissional de Saúde]. Última atualização em 05/05/2022. 2024.
26. Nplate PI. Nplate (romiplostim) Prescribing Information. Amgen Inc, Thousand Oaks, CA. v15. October, . 2019.
27. Lozano ML, Mingot-Castellano ME, Perera MM, Jarque I, Campos-Alvarez RM, Gonzalez-Lopez TJ, et al. Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia. *Sci Rep.* 2019;9(1):16680.
28. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Baker RI, Lyons RM, Wasser J, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2013;161(3):411-23.
29. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol.* 2009;144(3):409-15.

30. Amgen. NPLATE[®] romiplostim
https://www.amgen.com.br/~/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/nplate_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=1C88CB5039D07F0328C375D0A7CF0DAD#:~:text=O%20romiplostim%2C%20membro%20da%20classe,aumentar%20a%20produ%C3%A7%C3%A3o%20de%20plaquetas2021 [
31. Cavaco M, Castanho MARB, Neves V. Peptibodies: An elegant solution for a long-standing problem. *Biopolymers*. 2017.
32. 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.
33. Avau B, Van Remoortel H, De Buck E. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. *J Med Libr Assoc*. 2021;109(4):599-608.
34. CADTH. CADTH Search Filters Database. Topic: "Systematic Reviews". SR/MA/HTA/ITC - Embase/PubMed. 2023 [cited 2023 27/08/2023]. Available from: https://searchfilters.cadth.ca/list?q=topic%3A%22Systematic%20reviews%22&p=1&ps=&sort=title_sort%20asc.
35. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
36. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198504.
37. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(8):946-56.
38. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):290-9.
39. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;188(3):450-9.
40. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and Incidence of Treatment-Related Adverse Events of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Study. *Acta Haematol*. 2023;146(3):173-84.
41. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47.
42. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641-8.
43. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.

44. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):799-806.
45. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017;176(1):101-10.
46. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1672-81.
47. 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.
48. 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.
49. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1889-99.
50. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, Kessler CM, Cuker A, Pendergrass KB, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;123(25):3887-94.
51. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9978):1653-61.
52. Zhou H, Xu M, Qin P, Zhang HY, Yuan CL, Zhao HG, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood*. 2015;125(10):1541-7.
53. Huang YT, Liu XF, Chen YF, Fu RF, Liu W, Zhang L, et al. [The efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;39(1):32-6.
54. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, Cook DJ, Crowther MA, Meyer RM, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(6):1356-62.
55. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93(7):921-30.
56. Wang S, Yang R, Zou P, Hou M, Wu D, Shen Z, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant human thrombopoietin treatment in patients with primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2012;96(2):222-8.
57. Cui ZG, Liu XG, Qin P, Hou M, Wu SL, Peng J, et al. Recombinant human thrombopoietin in combination with cyclosporin A as a novel therapy in corticosteroid-resistant primary immune thrombocytopenia. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(21):4145-8.

58. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183(3):479-90.
59. Mei H, Xu M, Yuan G, Zhu F, Guo J, Huang R, et al. A multicentre double-blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients. *Br J Haematol*. 2021;195(5):781-9.
60. Mei H, Liu X, Li Y, Zhou H, Feng Y, Gao G, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):37.
61. Al-Samkari H, Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets*. 2022;33(2):257-64.
62. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Health Info Libr J*. 2019;36(3):264-77.
63. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *BMJ Ment Health*. 2019;22(4):153-60.
64. Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, et al. netmeta: An R package for network meta-analysis using frequentist methods. *Journal of Statistical Software*. 2023;106:1-40.
65. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.
66. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(7-8):932-44.
67. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
68. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4):e1003082.
69. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev*. 2020;16(1):e1080.
70. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis 2020 [31/07/2023]. Available from: <https://cinema.ispm.unibe.ch/>.
71. Zhou H, Zhou J, Wu D, Ma L, Du X, Niu T, et al. Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase III multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023;7(5).
72. Hamed EM, Ibrahim ARN, Meabed MH, Khalaf AM, El Demerdash DM, Elgendy MO, et al. The Outcomes and Adverse Drug Patterns of Immunomodulators and Thrombopoietin Receptor Agonists in Primary Immune Thrombocytopenia Egyptian Patients with Hemorrhage Comorbidity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6).
73. do Nascimento A, Annichino-Bizzacchi JM, Maximo CA, Minowa E, Julian GS, Dos Santos RF. Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. *J Med Econ*. 2017;20(8):884-92.

74. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no. 797. Dezembro/2022. Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19. 2022.
75. Brasil. 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no. 404. Novembro/2018. Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). . 2018.
76. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Technology appraisal guidance. Published: 27 April 2011. Last updated: 26 October 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221>. 2018.
77. 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.
78. PBAC. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT. Product: ROMIPLOSTIM, powder for injection, 100 micrograms, 250 micrograms and 500 micrograms, Nplate®. Sponsor: Amgen Australia Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: July 2010. Available at: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Romiplostin-july10>. 2010.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela Suplementar 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo (registro)	População	Comparadores (n)	Regime TPO-RA	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos)	Contagem plaquetária (plaquetas/ μ L)	Esplenectomia, n (%)	Medicamento para PTI concomitante, n (%)
Bussel et al., 2006 (NCT00111475)	Adultos (≥ 18 anos) com PTI previamente tratada com ≥ 3 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\text{mm}^3$ sem uso de corticosteroide ou $< 50.000/\text{mm}^3$ em uso de corticosteroide	ROM (n=17) vs. PBO (n=4)	1 $\mu\text{g/kg}$ (n=8), 3 $\mu\text{g/kg}$ (n=8) ou 6 $\mu\text{g/kg}$ (n=1), semanal, sem ajuste de dose Duração: 6 semanas	5 (29,4%) vs. 1 (25%)	45 [20-63], 53 [19-62], 42 vs. 55 [39-64]	17.000 [4.000-25.000], 12.000 [5.000-23.000], 15.000 vs. 29.000 [6.000-49.000]	12 (70,6%) vs. 1 (25%)	4 (23,5%) vs. 3 (75%)
Bussel et al. 2007 (NCT00102739)	Adultos (≥ 18 anos) com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\text{mm}^3$	ELT (n=88) vs. PBO (n=29)	30mg (n=30), 50mg (n=30), 75mg (n=28), diário Duração: 6 semanas	31 (35,2%) vs. 13 (44,8%)	51 (23-79); 45 (23-81), 55 (18-85) vs. 42 (18-85)	$\leq 15.000/\text{mm}^3$: 42 (47,7%) vs. 14 (48,3%)	41 (46,6%) vs. 6 (20,7%)	32 (36,4%) vs. 6 (20,7%)
Kuter et al. 2008 (NCT00102323/ NCT00102336)	Adultos (≥ 18 anos) com PTI e contagem	ROM (n=83) vs. PBO (n=42)	1 $\mu\text{g/kg}$, semanal, ajuste de dose para atingir	34 (38,6%) vs. 15 (35,7%)	52 [21-88] vs.	16.000 [2.000-29.000] vs. 18.000 [2.000-31.000]	42 (50,6%) vs. 21 (50%)	23 (28%) vs. 16 (38%)

Estudo (registro)	População	Comparadores (n)	Regime TPO-RA	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos)	Contagem plaquetária (plaquetas/ μ L)	Esplenectomia, n (%)	Medicamento para PTI concomitante, n (%)
	plaquetária basal < 30.000/ μ L		contagem plaquetária de 50.000 a 200.000/ μ L Duração: 24 semanas		52 [23-88]			
Bussel et al. 2009 (NCT00102739)	Adultos (≥ 18 anos) com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal < 30.000/ μ L	ELT (n=76) vs. PBO (n=38)	50mg, diário, ajuste baseado em contagem plaquetária até 75mg diário Duração: 6 semanas	33 (43%) vs. 11 (29%)	47 [19-84] vs. 51 [21-79]	$\leq 15.000/\text{mm}^3$: 38 (50%) vs. 17 (45%)	31 (41%) vs. 14 (37%)	32 (42%) vs. 17 (45%)
Cheng et al. 2011 (NCT00370331)	Adultos (≥ 18 anos) com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal < 30.000/ μ L	ELT (n=135) vs. PBO (n=62)	50mg, diário, ajuste baseado em contagem plaquetária entre 25mg e 75mg Duração: ~24 semanas (6 meses)	42 (31%) vs. 19 (30,6%)	47 (34-56) vs. 52,5 (43-63)	16.000 (8.000–22.000) vs. 16.000 (9.000-24.000)	50 (37%) vs. 21 (34%)	63 (47%) vs. 31 (50%)

Estudo (registro)	População	Comparadores (n)	Regime TPO-RA	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos)	Contagem plaquetária (plaquetas/ μ L)	Esplenectomia, n (%)	Medicamento para PTI concomitante, n (%)
Shirasugi et al., 2011 (NCT00603642)	Adultos (≥ 20 anos) japoneses com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\mu$ L	ROM (n=22) vs. PBO (n=12)	3 μ g/kg, semanal, ajuste de dose para atingir contagem plaquetária de 50.000 a 200.000/ μ L Duração: 12 semanas	8 (36,4%) vs. 2 (16,7%)	58,5 $\pm$ 12,6 vs. 47,6 $\pm$ 13,4	18.400 $\pm$ 8.300 vs. 15.800 $\pm$ 600	10 (45,5%) vs. 5 (41,7%)	13 (59,1%) vs. 10 (83,3%)
Tomiyama et al., 2012 (NCT00540423)	Adultos (≥ 20 anos) japoneses com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\mu$ L	ELT (n=15) vs. PBO (n=8)	50mg, diário, ajuste baseado em contagem plaquetária entre 25mg e 75mg Duração: 6 semanas	7 (47%) vs. 1 (13%)	58 [26-72] vs. 60,5 [38-72]	21.000 (16.000 – 25.000) vs. 9.500 (7.500 – 19.000)	11 (73%) vs. 5 (63%)	12 (80%) vs. 7 (88%)
Yang et al., 2017 (NCT01762761)	Adultos (≥ 18 anos) chineses com PTI previamente tratada com ≥ 12 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\mu$ L	ELT (n=104) vs. PBO (n=51)	25mg, diário, ajuste baseado em contagem plaquetária até 75mg	27 (26%) vs. 11 (21,6%)	48 [18-84] vs. 42 [22-66]	$\leq 15.000/\mu$ L: 54 (51,9%) vs. 28 (54,9%)	18 (17,3%) vs. 7 (13,7%)	53 (51%) vs. 28 (54,9%)

Estudo (registro)	População	Comparadores (n)	Regime TPO-RA	Sexo masculino, n (%)	Idade (anos)	Contagem plaquetária (plaquetas/ μ L)	Esplenectomia, n (%)	Medicamento para PTI concomitante, n (%)
Duração: 8 semanas								
Huang et al., 2018 (NR)	Adultos (≥ 18 anos) chineses com PTI crônica previamente tratada e contagem plaquetária basal $< 30.000/\mu$ L	ELT (n=17) vs. PBO (n=18)	25mg, diário, ajuste baseado em contagem plaquetária entre 25 e 75mg	2 (11,8%) vs. 4 (22,2%)	50 [24-62] vs. 39,5 [22-66]	14.000 [4.000 – 27.000] vs. 13.500 [1.000 – 26.000]	NR	9 (52,9%) vs. 7 (38,9%)
Duração: 6 semanas								
Zhou et al., 2023 (NCT02868099)	Adultos (≥ 20 anos) chineses com PTI previamente tratada com ≥ 6 meses de duração e contagem plaquetária basal $< 30.000/\mu$ L	ROM (n=151) vs. PBO (n=51)	1 μ g/kg, semanal, ajuste de dose para atingir contagem plaquetária de 50.000 a 200.000/ μ L	50 (33,1%) vs. 14 (27,5%)	42,1 $\pm$ 14,0 vs. 39,7 $\pm$ 13,9	13.000 $\pm$ 7.000 vs. 13.000 $\pm$ 7.000	14 (9,3%) vs. 5 (9,8%)	88 (58,3%) vs. 29 (56,9%)
Duração: 9 semanas								

Nota: Dados apresentados em frequência absoluta (percentual), média $\pm$ desvio padrão, mediana (percentil 25 – 75) ou mediana [mínimo – máximo]. ELT, eltrombopague; PBO, placebo; ROM, romiplostim. NR, não reportado.

ANEXO I – ANÁLISE DE CENÁRIO PARA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para avaliação do impacto da variação dos parâmetros nas análises de custo-minimização e impacto orçamentário, foi conduzida uma análise de cenário, considerando a combinação de variação dos parâmetros que resultasse no maior custo de romiplostim e menor custo de eltrombopague. A partir deste ponto essa análise será chamada de Caso 1.

Abaixo estão apresentados os valores alternativos aplicados nessa análise.

Romiplostim

- Preço ofertado se mantém: R\$ 1.483,00
- Custo com seringas e agulhas: R\$ 0,25 (limite superior de variação no relatório de recomendação para incorporação da vacina para covid-19⁷⁴)
- Necessidade de dois frascos de romiplostim no caso de pacientes esplenectomizados, aplicando o percentil 75 da dosagem reportada na bula
- Necessidade de nova agulha e de nova seringa no caso de dois frascos
- Valor ambulatorial para aplicação de romiplostim: 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA – R\$ 0,63

Eltrombopague

- Custo de aquisição: R\$ 317,94 (soma do menor valor identificado no Banco de Preços em Saúde para eltrombopague 50 mg, R\$ 211,97, e eltrombopague 25mg, R\$ 105,97)

A Tabela 1 resume o custo médio anual por paciente estimado para cada tratamento, considerando o caso base apresentado anteriormente e a variação dos valores nos limites inferiores e superiores dos parâmetros.

Tabela 1. Estimativa de custos de tratamento considerando as variações de valores

Medicamento	Unidades necessárias / uso	Unidades necessárias / ano	Custo por dose (R\$)*	Custo médio anual por paciente (R\$)		
				Caso Base	Limite inferior	Limite superior
Romiplostim	1 (1 a 1,2) frasco 250mcg	52 (52 a 63,44)	1.483,21 (1.483,17 a 1.810,20)	R\$77.126,92	R\$77.124,84	R\$94.137,35
Não esplenectomizados	1 (1 a 1) frasco 250mg	52 (52 a 52)	1.483,21 (1.483,17 a 1.483,88)	R\$77.126,92	R\$77.124,84	R\$77.161,76
Esplenectomizados	1 (1 a 2) frasco 250mg	52 (52 a 104)	1.483,21 (1.483,17 a 2.967,13)	R\$77.126,92	R\$77.124,84	R\$154.323,52
Eltrombopague	1 cp 50mg + 1 cp 25mg	364	328,90 (317,94 a 398,42)	R\$119.719,50	R\$115.730,16	R\$145.024,88

Nota: Valores apresentados para caso base (limite inferior a limite superior de variação). *Custo por dose de romiplostim inclui custo com seringas e agulhas (R\$ 0,21 [0,17 a 0,25]) e custo de aplicação (R\$ 0 [0 a 0,63]).

A Tabela 2 mostra que, mesmo com as variações dos parâmetros, romiplostim ainda representa menor custo de tratamento.

Tabela 2. Custo-minimização de romiplostim em comparação com eltrombopague referente a um ano de tratamento para PTI

Medicamento	Caso base	Caso 1*
Romiplostim	R\$ 77.126,92	R\$ 94.137,35
Eltrombopague	R\$ 119.719,50	R\$ 115.730,16
Diferença	-R\$ 42.592,58	-R\$ 21.592,81
Diferença percentual	-36%	-18%

*Nota: * O Caso 1 representa a combinação dos parâmetros resultando no pior cenário para romiplostim (maior custo de romiplostim e menor de eltrombopague). PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.*

As mesmas variações foram utilizadas para o cálculo do impacto orçamentário. Os resultados estão apresentados na Tabela 3. Mesmo aplicando maior custo pra romiplostim e menor para eltrombopague, o cenário com incorporação de romiplostim seguiu apresentando economia.

Tabela 3. Custos totais projetados para o cenário atual e alternativo e impacto orçamentário da análise para o Caso 1*

Medicamento	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Cenário atual	R\$16.549.412,88	R\$34.256.127,36	R\$53.235.873,60	R\$73.372.921,44	R\$94.667.270,88	R\$272.081.606,16
Romiplostim	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Eltrombopague	R\$16.549.412,88	R\$34.256.127,36	R\$53.235.873,60	R\$73.372.921,44	R\$94.667.270,88	R\$272.081.606,16
Cenário alternativo	R\$16.247.113,50	R\$33.284.450,78	R\$51.206.149,20	R\$69.831.700,14	R\$89.139.510,80	R\$259.708.924,43
Romiplostim	R\$1.317.922,86	R\$4.236.180,62	R\$8.848.910,64	R\$15.438.524,94	R\$24.099.160,88	R\$53.940.699,95
Eltrombopague	R\$14.929.190,64	R\$29.048.270,16	R\$42.357.238,56	R\$54.393.175,20	R\$65.040.349,92	R\$205.768.224,48
Diferença	-R\$302.299,38	-R\$971.676,58	-R\$2.029.724,40	-R\$3.541.221,30	-R\$5.527.760,08	-R\$12.372.681,73

Nota: * O Caso 1 representa a combinação dos parâmetros resultando no pior cenário para romiplostim (maior custo de romiplostim e menor de eltrombopague).

Nplate[®]

(romiplostim)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Pó liofilizado para solução injetável

250 mcg/ 0,5 mL

NPLATE®
romiplostim

APRESENTAÇÃO

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

USO SUBCUTÂNEO

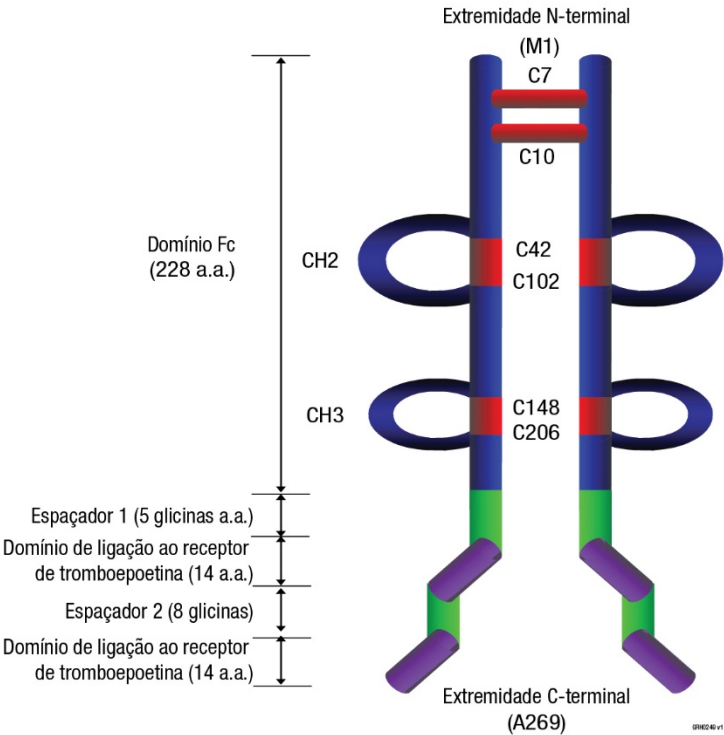
USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

	250 mcg / 0,5 mL
romiplostim.....	*375 mcg
Excipientes: manitol, sacarose, L-histidina, ácido clorídrico diluído e polissorbato 20.....	q.s.

*Cada frasco de NPLATE 250 mcg pó liofilizado para solução injetável contém 375 mcg de romiplostim. 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). Um excesso adicional é incluído em cada frasco para garantir que 250 mcg de romiplostim possam ser administrados (Tabela 6).



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adultos:

NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em pacientes adultos são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica**”.

Pacientes pediátricos:

O NPLATE é indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) crônica em pacientes pediátricos a partir de um ano de idade que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteronas, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Farmacodinâmica**”.

Descrição

O romiplostim, membro da classe mimética da trombopoietina (TPO), é uma proteína de fusão Fc-peptídeo (peptícorpo) que sinaliza e ativa as vias transcricionais intracelulares pelo receptor de TPO (também conhecido como c-Mpl) para aumentar a produção de plaquetas. A molécula do peptícorpo é composta por um domínio Fc da imunoglobulina IgG1 humana, com a extremidade C-terminal de cada subunidade ligada de forma covalente a uma cadeia peptídica contendo dois domínios de ligação ao receptor de trombopoietina. O romiplostim é produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli* (*E. coli*).

O romiplostim não tem homologia de sequência de aminoácidos para TPO endógena. Em estudos pré-clínicos e clínicos, nenhum anticorpo anti-romiplostim teve reação cruzada com a TPO endógena.

NPLATE é um pó liofilizado, estéril, branco, sem conservante para reconstituição e para administração como injeção subcutânea (SC).

Para uma lista completa de excipientes, vide “COMPOSIÇÃO”.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos

A segurança e eficácia de NPLATE foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, em adultos com PTI que haviam completado pelo menos um tratamento antes da entrada no estudo e são representativos do espectro completo desses pacientes com PTI.

O Estudo 1 (20030212) avaliou pacientes não esplenectomizados e apresentaram resposta inadequada ou eram intolerantes a terapias prévias. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma mediana de 2,1 anos (variação de 0,1 a 31,6) quando entraram no estudo. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 3 tratamentos (variação de 1 a 7) para PTI, antes da entrada no estudo. Tratamentos prévios incluíram corticosteroides (90% de todos os pacientes), imunoglobulinas (76%), rituximabe (29%), terapias citotóxicas (21%), danazol (11%), e azatioprina (5%). Pacientes tiveram uma contagem mediana de plaquetas de $19 \times 10^9/L$ na entrada do estudo.

O Estudo 2 (20030105) avaliou pacientes esplenectomizados que continuaram apresentando trombocitopenia. Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma média de aproximadamente uma mediana de 8 anos (variação de 0,6 a 44,8) quando entraram no estudo. Além da esplenectomia, os pacientes haviam recebido uma mediana de 6 tratamentos (variação de 3 a 10) para PTI antes da entrada no estudo. Tratamentos prévios incluíram corticosteroides (98% de todos os pacientes), imunoglobulinas (97%), rituximabe (71%), danazol (37%), terapias citotóxicas (68%), e azatioprina (24%). Pacientes tiveram uma contagem mediana de plaquetas de $14 \times 10^9/L$ na entrada do estudo.

Ambos estudos foram desenhados similarmente. Os pacientes (≥ 18 anos de idade) foram randomizados na proporção 2:1 para receber uma dose inicial de NPLATE de 1 mcg/kg ou placebo. Os pacientes receberam uma única injeção SC semanal durante 24 semanas. As doses foram ajustadas para manter a contagem de plaquetas (50 a $200 \times 10^9/L$). Em ambos estudos, a eficácia foi determinada pelo aumento na proporção de pacientes que alcançaram resposta plaquetária durável. A dose semanal média mediana para os pacientes esplenectomizados foi de 3 mcg/kg e para pacientes não esplenectomizados foi de 2 mcg/kg.

Uma proporção significativamente mais alta de pacientes que receberam romiplostim atingiu uma resposta de plaquetas duradoura, comparados aos pacientes que receberam placebo nos dois estudos. Depois das 4 primeiras semanas do estudo, o romiplostim manteve as contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ em cerca de 50% a 70% dos pacientes durante o período de tratamento de 6 meses nos estudos controlados por placebo. No grupo de placebo, 0% a 7% dos pacientes conseguiram atingir uma resposta da contagem de plaquetas durante os 6 meses de tratamento. Um resumo dos principais desfechos de eficácia é apresentado a seguir.

Tabela 1. Resumo dos Resultados de Eficácia dos Estudos Controlados com Placebo

	Estudo 1 Pacientes Não Esplenectomizados		Estudo 2 Pacientes Esplenectomizados		Combinados Estudos 1 e 2	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 83)	Placebo (n = 42)
Nº (%) Pacientes com Resposta de Plaquetas Duradoura^a	25 (61%)	1 (5%)	16 (38%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
valor-p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Nº (%) Pacientes com Resposta Global de Plaquetas^b	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
valor-p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Média do Nº de Semanas com Resposta de Plaquetas^c	15	1	12	0	14	1
(DP)	7,5	3,5	7,9	0,5	7,8	2,5
valor-p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Nº (%) Pacientes Necessitando de Terapias de Resgate^d	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC 95%)	8,8%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 34%)	(43%, 74%)
valor-p	0,0010		0,0175		< 0,0001	
Nº (%) Pacientes com Resposta de Plaquetas Duradoura com Dose Estável^e	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
valor-p	0,0001		0,0046		< 0,0001	

^a Resposta de plaquetas duradoura foi definida como uma contagem semanal de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/L$, durante 6 ou mais vezes, para as semanas 18 a 25 do estudo, na ausência de terapia de resgate, em qualquer ocasião, durante o período de tratamento.

^b Resposta de plaquetas global foi definida como ter alcançado resposta de plaquetas duradoura ou transitória. A resposta de plaquetas transitória foi definida como uma contagem semanal de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, durante 4 ou mais vezes, durante as semanas 2 a 25 do estudo, mas sem resposta de plaquetas duradoura. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber terapia de resgate.

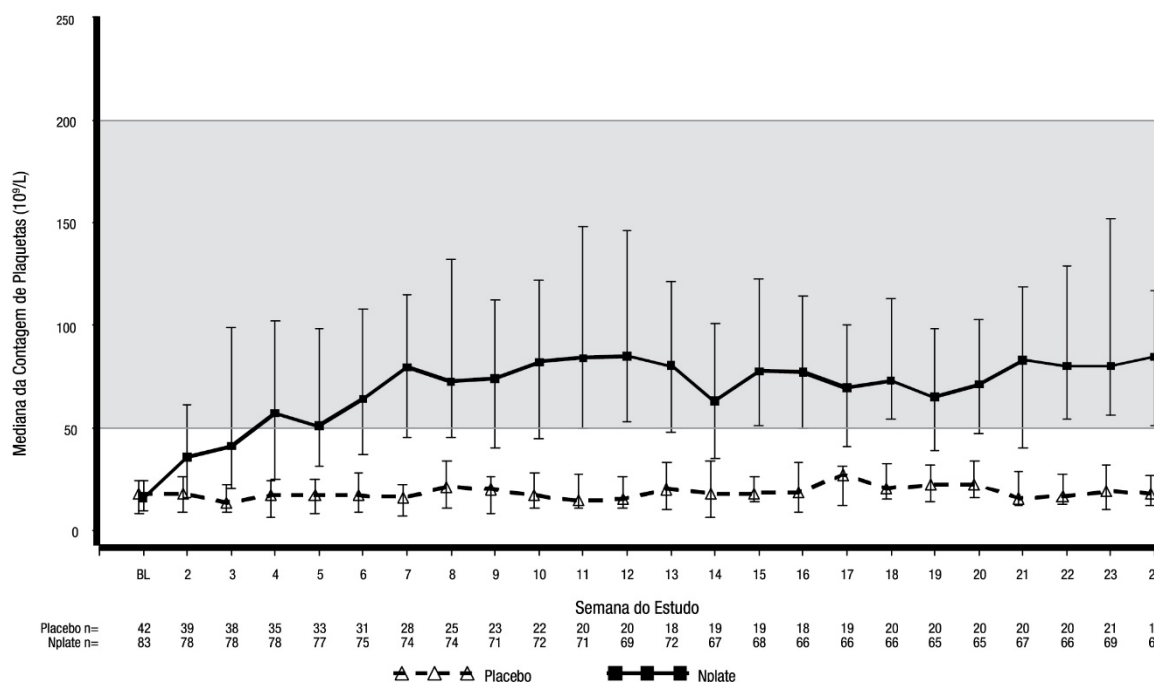
^c O número de semanas com resposta de plaquetas foi definido como número de semanas com contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 2 a 25 do estudo. Os pacientes podiam não apresentar uma resposta semanal dentro de 8 semanas após receber a terapia de resgate.

^d Terapias de resgate foram definidas como qualquer terapia administrada para aumentar a contagem de plaquetas. Os pacientes que necessitaram da terapia de resgate não foram considerados para a resposta de plaquetas duradoura. As terapias de resgate permitidas no estudo foram imunoglobulina humana normal (IVIG), transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D e corticosteroides.

^e A dose estável foi definida como dose mantida dentro de ± 1 mcg/kg durante as últimas 8 semanas de tratamento.

Em ambos os estudos de Fase 3, 30% dos pacientes tratados com NPLATE alcançaram uma contagem de plaquetas acima de $50 \times 10^9/L$ na semana 2, 54% na semana 4, e 50% a 70% dos pacientes mantiveram a contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ pelo período remanescente dos estudos de Fase 3. No grupo placebo, 0% a 7% dos pacientes foram capazes de alcançar uma resposta da contagem de plaquetas durante os 6 meses de tratamento. A Figura 1 mostra a mediana da contagem semanal de plaquetas ao longo dos 6 meses de tratamento nos estudos de Fase 3.

Figura 1. Mediana (Q1, Q3) da Contagem Semanal de Plaquetas nos Estudos de Fase 3



O conjunto completo da análise incluiu todos os pacientes randomizados, excluindo a contagem de plaquetas dentro de 8 semanas após a terapia de resgate.
 Valor basal de plaquetas (BL) = média da contagem de plaquetas nos dias -8, -2 e pré-dose no dia 1.

Resultados de estudos em pacientes adultos com PTI recém-diagnosticada e persistente

O estudo S3 (20080435) foi um estudo de um único braço, aberto, em pacientes adultos com resposta insuficiente (contagem de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$) à terapia de primeira linha. O estudo incluiu 75 pacientes com idade mediana de 39 anos (variação de 19 a 85) e 59% eram mulheres.

O tempo mediano entre o diagnóstico de PTI até a inclusão no estudo foi de 2,2 meses (variação de 0,1 a 6,6). Sessenta por cento dos pacientes ($n = 45$) apresentaram duração de PTI < 3 meses e 40% ($n = 30$) apresentaram duração de PTI ≥ 3 meses. A contagem mediana de plaquetas na triagem foi de $20 \times 10^9/L$. Os tratamentos anteriores para PTI incluíam corticosteroides, imunoglobulinas e imunoglobulinas anti-D. Os pacientes que já estavam recebendo tratamentos médicos para PTI, em um programa de dose constante, foram autorizados a continuar recebendo esses tratamentos médicos durante todos os estudos. Terapias de resgate (ou seja, corticosteroides, IVIG, transfusões de plaquetas, imunoglobulina anti-D, dapsona, danazol e azatioprina) foram permitidas.

Os pacientes receberam injeções SC semanais únicas de romiplostim durante um período de tratamento de 12 meses, com ajustes individuais da dose para manter as contagens de plaquetas ($50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$). Durante o estudo, a dose mediana semanal de romiplostim foi de 3 mcg/kg (25º ao 75º percentil: 2-4 mcg/kg).

Dos 75 pacientes incluídos no estudo 435, 70 (93%) tiveram uma resposta das plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante o período de tratamento de 12 meses. O número médio de meses com resposta de plaquetas durante o período de tratamento de 12 meses foi de 9,2 (IC 95%: 8,3, 10,1) meses; a mediana foi de 11 (IC 95%: 10, 11) meses. A estimativa de Kaplan-Meier do tempo mediano para a primeira resposta das plaquetas foi de 2,1 semanas (IC 95%: 1,1, 3,0). Vinte e quatro (32%) pacientes tiveram remissão sem tratamento sustentada, conforme definido pela manutenção de cada contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 6 meses, na ausência de romiplostim e de qualquer medicamento para PTI (concomitante ou de resgate); o tempo mediano para o início da manutenção de cada contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ por pelo menos 6 meses foi de 27 semanas (variação de 6 a 57).

Em uma análise integrada de eficácia, foram incluídos 277 pacientes adultos com duração de PTI ≤ 12 meses e que receberam pelo menos uma dose de romiplostim dentre os pacientes de 9 estudos de PTI (inclusive do estudo S3). Dos 277 pacientes tratados com romiplostim, 140 pacientes apresentaram PTI recém-diagnosticada (duração da PTI < 3 meses) e 137 pacientes apresentaram PTI persistente (duração da PTI ≥ 3 a ≤ 12 meses). A porcentagem dos pacientes que atingiram uma resposta de plaquetas duradoura, definida como contagens de plaquetas por pelo menos 6 semanas de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas 18 a 25 do tratamento, foi de 50% (IC 95%: 41,4% a 58,6%) para os 140 pacientes com PTI recém-diagnosticada e 55% (IC 95%: 46,7% a 64,0%) para os 137 pacientes com PTI persistente. O tempo percentual mediano (Q1, Q3) com uma resposta de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ foi de 100,0% (70,3%, 100,0%) para pacientes com PTI recém-diagnosticada e 93,5% (72,2%, 100,0%) para pacientes com PTI persistente, respectivamente. Além disso, a porcentagem de pacientes que precisaram de medicamento de resgate foi de 47,4% para pacientes com PTI recém-diagnosticada e 44,9% para pacientes com PTI persistente.

Crianças

A segurança e a eficácia de romiplostim foram avaliadas em dois estudos duplo-cegos controlados por placebo. O Estudo 5 (20080279) foi um estudo de Fase 3 com 24 semanas de tratamento com romiplostim, e o Estudo 6 (20060195) foi um estudo de Fase 1/2 com 12 semanas de

tratamento com romiplostim (até 16 semanas para respondentes elegíveis que entraram em um período de avaliação farmacocinética de 4 semanas).

Os dois estudos inscreveram pacientes pediátricos (≥ 1 ano a < 18 anos de idade) com trombocitopenia (definida por uma média de 2 contagens de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$, sendo nenhuma das contagens $> 35 \times 10^9/L$ nos dois estudos) com PTI, independentemente do estado de esplenectomia.

Estudo 5, 62 indivíduos foram randomizados a uma razão de 2:1 para receber romiplostim ($n = 42$) ou placebo ($n = 20$) e estratificados em 1 de 3 coortes por idade. A dose inicial de romiplostim foi 1 mcg/kg, e as doses foram ajustadas para manter a contagem de plaquetas (50 a $200 \times 10^9/L$). A dose semanal mais frequentemente usada foi de 3 a 10 mcg/kg e a dose máxima permitida no estudo foi 10 mcg/kg. Os pacientes receberam injeções subcutâneas únicas semanalmente por 24 semanas. Dos 62 pacientes, 48 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração (32 pacientes receberam romiplostim e 16 pacientes receberam placebo).

O desfecho primário foi a incidência de resposta duradoura, definida como resultado de, pelo menos, 6 contagens plaquetárias semanais de $\geq 50 \times 10^9/L$ durante as semanas de tratamento 18 a 25. No geral, uma proporção significativamente maior de indivíduos no braço de romiplostim alcançou o desfecho primário em comparação com os indivíduos no braço de placebo ($p = 0,0018$). Um total de 22 indivíduos (52%) apresentaram resposta duradoura de plaquetas no braço de romiplostim em comparação com 2 indivíduos (10%) no braço de placebo: ≥ 1 a < 6 anos 38% *versus* 25%; ≥ 6 a < 12 anos 56% *versus* 11%; ≥ 12 a < 18 anos 56% *versus* 0.

O número de pacientes em cada grupo etário foi: ≥ 1 a < 6 anos – 8 pacientes (braço romiplostim) e 4 pacientes (braço placebo), ≥ 6 a < 12 anos – 18 pacientes (braço romiplostim) e 9 pacientes (braço placebo) e ≥ 12 a < 18 anos – 16 pacientes (braço romiplostim) e 7 pacientes (braço placebo).

No subconjunto de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a incidência da duração da resposta foi também significativamente maior no braço de romiplostim comparativamente ao braço de placebo ($p = 0,0022$). Um total de 17 pacientes (53,1%) tiveram uma resposta plaquetária duradoura no braço de romiplostim comparativamente com 1 paciente (6,3%) no braço de placebo: ≥ 1 a < 6 anos 28,6% *versus* 25%; ≥ 6 a < 12 anos 63,6% *versus* 0%; ≥ 12 a < 18 anos 57,1% *versus* 0%.

O episódio de hemorragia foi definido como evento de hemorragia clinicamente significativo ou o uso de medicamento de resgate para prevenir um evento clínico de hemorragia significativo durante as semanas de tratamento 2 a 25. Um evento de hemorragia clinicamente significativo foi definido de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 3.0, como evento de hemorragia grau ≥ 2 . A quantidade média (DP) de episódios de hemorragia foi 1,9 (4,2) para o braço de romiplostim e 4,0 (6,9) para o braço de placebo com uma mediana (Q1, Q3) de eventos de hemorragia de 0,0 (0; 2) para o braço de romiplostim e 0,5 (0; 4,5) no braço de placebo. No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a média (DP) de episódios hemorrágicos compostos foi 2,1 (4,7) para o braço de romiplostim e 4,2 (7,5) para o braço de placebo, com uma mediana (Q1, Q3) do número de episódios hemorrágicos de 0,0 (0,2) para o braço de romiplostim e 0,0 (0,4) para o braço de placebo. Uma vez que o teste estatístico para incidência do uso de medicamento de resgate não foi significativo, não se realizou teste estatístico para o desfecho de quantidade de episódios de hemorragia.

Estudo 6, 22 indivíduos foram randomizados em uma razão de 3:1 para receber romiplostim ($n = 17$) ou placebo ($n = 5$). As doses foram aumentadas em incrementos de 2 mcg/kg a cada 2 semanas e a contagem alvo de plaquetas foi $\geq 50 \times 10^9/L$. O tratamento com romiplostim resultou em uma incidência estatística e significativamente maior da resposta de plaquetas em comparação com placebo ($p = 0,0008$). Destes 22 pacientes, 17 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração (14 pacientes receberam romiplostim e 3 pacientes receberam placebo). O tratamento com romiplostim resultou numa maior incidência, com significância estatística, de resposta plaquetária comparativamente com o placebo ($p = 0,0147$).

Aos pacientes pediátricos que tinham completado anteriormente um estudo com romiplostim (incluindo o Estudo 5) foi permitida a participação no Estudo 7 (20090340), um estudo de extensão aberto para avaliar a segurança e eficácia da administração a longo prazo de romiplostim em pacientes pediátricos trombocitopênicos com PTI.

Um total de 66 pacientes foram incluídos neste estudo, incluindo 54 pacientes (82%) que tinham completado o Estudo 5. Destes, 65 pacientes (98,5%) receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A mediana (Q1, Q3) da duração do tratamento foi 135,0 semanas (95,0 semanas, 184,0 semanas). A mediana (Q1, Q3) da dose semanal foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos pacientes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg). Dos 66 pacientes incluídos no estudo, 63 pacientes tinham PTI > 12 meses de duração. Todos os 63 pacientes receberam pelo menos 1 dose de romiplostim. A mediana (Q1, Q3) da duração do tratamento foi 138,0 semanas (91,1 semanas, 186,0 semanas). A mediana (Q1, Q3) da dose semanal foi 4,82 mcg/kg (1,88 mcg/kg, 8,79 mcg/kg). A mediana (Q1, Q3) da dose mais frequentemente recebida pelos pacientes durante o período de tratamento foi 5,0 mcg/kg (1,0 mcg/kg, 10,0 mcg/kg).

Ao longo do estudo a incidência global de resposta plaquetária por paciente (1 ou mais contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ na ausência de terapia de resgate) foi 93,8% ($n = 61$) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) do número de meses com resposta plaquetária foi 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) e a mediana (Q1, Q3) do tempo no estudo foi 34,0 meses (24,0 meses; 46,0 meses). Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) da porcentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, a incidência global de resposta plaquetária por paciente foi 93,7% ($n = 59$) e foi similar em todas as faixas etárias. Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) do número de meses com resposta plaquetária foi 30,0 meses (13,0 meses; 43,0 meses) e a mediana (Q1, Q3) do tempo no estudo foi 35,0 meses (23,0 meses; 47,0 meses). Considerando todos os pacientes, a mediana (Q1, Q3) da porcentagem de meses com resposta plaquetária foi 93,33% (67,57%; 100,00%) e foi similar em todas as faixas etárias.

Um total de 31 pacientes (47,7%) utilizaram terapia concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 23 pacientes (35,4%) que utilizaram terapia de resgate, e 5 pacientes (7,7%) que utilizaram terapia concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de pacientes que utilizaram terapia concomitante para a PTI demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo: de 30,8% (semanas 1 a 12) a $< 20,0\%$ (semanas 13 a 240), e 0% a partir da semana 240 até ao fim do estudo.

No subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração, 29 pacientes (46,0%) utilizaram terapia concomitante para PTI durante o estudo, incluindo 21 pacientes (33,3%) que utilizaram terapia de resgate e 5 pacientes (7,9%) que utilizaram terapia concomitante desde o início do estudo para PTI. A prevalência de pacientes que utilizaram terapia concomitante para a PTI demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo: de 31,7% (semanas 1 a 12) a < 20,0% (semanas 13 a 240), e 0% a partir da semana 240 até ao fim do estudo.

A prevalência de pacientes que utilizaram terapia de resgate demonstrou uma tendência de redução durante o decorrer do estudo de: 24,6% (semanas 1 a 12) a < 13,0% (semanas 13 a 216), e 0% após a semana 216 até ao fim do estudo. Foi observada uma redução similar na prevalência de pacientes que utilizaram terapia de resgate durante o decorrer do estudo no subgrupo de pacientes com PTI > 12 meses de duração de: 25,4% (semanas 1 a 12) a ≤ 13,1% (semanas 13 a 216), e 0% após a semana 216 até ao fim do estudo.

O Estudo S8 (20101221) foi um estudo de fase 3, de longo prazo, de braço único, aberto, multicêntrico, realizado em 203 pacientes pediátricos com PTI diagnosticada há pelo menos 6 meses e que receberam pelo menos um tratamento anterior para PTI (excluindo romiplostim) ou que eram ineligíveis para outros tratamentos para PTI. O romiplostim foi administrado semanalmente por injeção subcutânea, começando com uma dose de 1 mcg/kg, com incrementos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg, para atingir uma contagem de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$. A idade mediana dos pacientes era de 10 anos (variação de 1 a 17 anos) e a duração mediana do tratamento foi de 155,9 semanas e 163 semanas, respectivamente.

A média (DP) e a porcentagem mediana de tempo com resposta de plaquetas (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) nos primeiros 6 meses desde o início do romiplostim sem uso de medicamento de resgate nas últimas 4 semanas foram de 50,57% (37,01) e 50,0%, respectivamente. Sessenta (29,6%) pacientes, no geral, receberam medicamento de resgate. Medicamentos de resgate (ou seja, corticosterona, transfusões de plaquetas, IVIG, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol) foram permitidos.

O estudo S8 também avaliou as medulas ósseas em busca de formação de reticulina e de colágeno, além de anomalias em pacientes pediátricos com PTI que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister foi usada para avaliações de reticulina e de colágeno, enquanto a citogenética e a hibridização fluorescente in situ (FISH) foram usadas para evidenciar anomalias na medula óssea. Com base na designação de coorte no momento da inclusão no estudo, os pacientes foram avaliados com relação a reticulina e colágeno na medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou no ano 2 (coorte 2) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. Do total de 79 pacientes incluídos nas duas coortes, 27 de 30 (90%) dos pacientes na coorte 1 e 36 de 49 (73,5%) dos pacientes na coorte 2 tiveram biópsias da medula óssea avaliáveis no estudo. Maior formação de fibras de reticulina foi relatada para 18,5% (5 de 27) dos pacientes na coorte 1 e 47,2% (17 de 36) dos pacientes na coorte 2. Nenhum paciente de nenhuma das coortes desenvolveu fibrose de colágeno ou uma anomalia da medula óssea inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI.

Redução nas Terapias Médicas Simultâneas Permitidas para Tratamento da PTI

Adultos

No Estudo 1 e no Estudo 2, os pacientes que já estavam recebendo terapias médicas para PTI, em um programa de dose constante, foram autorizados a continuar recebendo esses tratamentos médicos durante todo o estudo (por exemplo: corticosteróides, danazol e/ou azatioprina). Vinte e um pacientes não esplenectomizados e 18 esplenectomizados receberam tratamentos médicos para PTI (principalmente corticosteróides) no início do estudo. Todos os pacientes esplenectomizados que estavam recebendo NPLATE conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou descontinuar as terapias médicas simultâneas para PTI até o final do período de tratamento. Setenta e três por cento dos pacientes não esplenectomizados, que receberam NPLATE, puderam reduzir a dose em mais de 25% ou interromper as terapias médicas simultâneas para PTI até o final do estudo (vide “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”). A Tabela 2 descreve a quantidade de pacientes do estudo de Fase 3 que conseguiram reduzir a dose em mais de 25% ou que descontinuaram as terapias de PTI da linha basal até a semana 25 (final do tratamento), para o Estudo 1 (20030212), Estudo 2 (20030105) e os dois estudos combinados.

Tabela 2. Terapias Médicas Concomitantes para PTI

	Estudo 1 Pacientes Não esplenectomizados		Estudo 2 Pacientes Esplenectomizados		Combinados Estudos 1 e 2	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 83)	Placebo (n = 42)
Nº de Pacientes que receberam Terapias Médicas Concomitantes para PTI na Linha Basal	11	10	12	6	23	16
Na Semana 25, Nº (%) de Pacientes que: ^{a,b}						
apresentaram > 25% de redução da dose^d	4 (36%)	2 (20%)	4 (33%)	1 (17%)	8/23 (35%)	3/16 (19%)
Descontinuaram ^{c,e}	4 (36%)	3 (30%)	8 (67%)	0 (0%)	12/23 (52%)	3/16 (19%)

^a Porcentagem calculada com base na quantidade de pacientes com terapia concomitante para PTI na linha basal.

^b Pacientes contados em descontinuação não foram contados novamente em redução.

^c Se um paciente se retirou precocemente do estudo, foi usado o último registro do medicamento concomitante para PTI na linha basal.

^d Para múltiplas terapias concomitantes para PTI na linha basal, pelo menos uma terapia com > 25% de redução da dose foi observada sem aumento em outras terapias para PTI.

^e Para múltiplas terapias concomitantes para PTI na linha basal, todas as terapias tiveram de ser descontinuadas.

Crianças

Na análise integrada, a prevalência do indivíduo no uso de terapia concomitante para PTI foi 39,7% (89 de 224 indivíduos) em qualquer momento durante o tratamento, e houve tendência para a redução do uso de medicamento concomitante ao longo do tempo.

Uso de Terapias de Resgate

Adultos

As terapias de resgate (por exemplo: corticosteroides, IVIG, transfusões de plaquetas, imunoglobulina Rho anti-D) foram permitidas em situações de hemorragia, púrpura com efusão, ou caso o paciente estivesse sob risco imediato de hemorragia. A incidência total do uso de terapia de resgate foi consideravelmente maior para os pacientes tratados com placebo do que para os pacientes tratados com romiplostim, tanto em pacientes esplenectomizados quanto em pacientes não esplenectomizados (vide Tabela 1. Resumo dos Resultados de Eficácia dos Estudos Controlados com Placebo).

Crianças

A incidência individual de uso de medicamento de resgate foi 32,6% (73 de 224 indivíduos) em qualquer momento durante o tratamento, e houve tendência para a redução do uso de medicamento de resgate ao longo do tempo.

Resultados de uma análise de dados integrados para todos os 5 estudos (n = 282 pacientes pediátricos; 33,7% uso de terapia de resgate no grupo romiplostim) também mostraram uma tendência de redução no uso de terapia de resgate ao longo do tempo. Essa tendência de redução no uso de terapia de resgate ao longo do tempo também foi observada para cada subgrupo de idade basal (vide Tabela 3).

Tabela 3. Incidência do Uso de Terapia de Resgate por Período de Tempo (Conjunto de Eficácia Pediátrica de PTI)

Termos preferidos	A qualquer momento (N = 282) n (%)	Meses 1 - 6 (N = 282) n (%)	Meses 7 - 12 (N = 241) n (%)	Ano 2 (N = 166) n (%)	Ano 3 (N = 68) n (%)	Ano 4 (N = 33) n (%)
Número de pacientes com pelo menos uma terapia de resgate	95 (33,7)	72 (25,5)	37 (15,4)	19 (11,4)	8 (11,8)	2 (6,1)
Por Idade Basal (anos):						
≥ 1 a < 6	29/65 (44,6)	24/65 (36,9)	10/54 (18,5)	4/39 (10,3)	2/13 (15,4)	0/6 (0,0)
≥ 6 a < 12	37/113 (32,7)	27/113 (23,9)	15/94 (16,0)	7/66 (10,6)	3/27 (11,1)	0/16 (0,0)
≥ 12 a < 18	29/104 (27,9)	21/104 (20,2)	12/93 (12,9)	8/61 (13,1)	3/28 (10,7)	2/11 (18,2)

O conjunto de eficácia pediátrica de PTI consiste em todos os pacientes pediátricos que receberam pelo menos uma dose de romiplostim em um estudo de PTI (20060195, 20080279, 20030213, 20090340 ou 20101221).

Terapia de resgate é definida como qualquer medicação ou transfusão usada com a finalidade de aumentar a contagem de plaquetas. A administração da terapia de resgate é definida de acordo com cada estudo individual para alinhar com seus objetivos primários.

Medicamentos de resgate são atribuídos ao período de tempo em que eles começaram. As porcentagens são baseadas no número de pacientes que iniciam o período de tempo relevante (N).

Uso de NPLATE em Pacientes Não Esplenectomizados com PTI Comparado com Terapia Padrão (SOC = *Standard of Care*)

Adultos

O Estudo 6 (20060131) foi um estudo com duração de 52 semanas, randomizado, em pacientes que receberam NPLATE ou tratamento médico por padrão de tratamento (SOC). Os pacientes haviam sido diagnosticados com PTI há uma mediana de 2 anos (variação 0,01 a 44,2), quando entraram no estudo. Os tratamentos médicos padrão foram selecionados e prescritos pelo investigador, de acordo com as práticas ou diretrizes terapêuticas institucionais padrão. Este estudo avaliou pacientes não esplenectomizados com PTI e contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. NPLATE foi administrado via injeção subcutânea (SC) uma vez por semana, começando a uma dose de 3 mcg/kg, e ajustado durante o estudo dentro de uma faixa de 1 a 10 mcg/kg, para manter as contagens de plaquetas entre 50 e $200 \times 10^9/L$.

Descobriu-se que a eficácia do NPLATE foi significativamente maior (ou seja, taxas mais baixas de esplenectomia e de falha do tratamento) que a do tratamento médico padrão. A incidência global de pacientes com esplenectomia foi de 8,9% (14 de 157 pacientes) no grupo de romiplostim em comparação com 36,4% (28 de 77 pacientes) no grupo SOC. O valor-p para a diferença de tratamento entre os grupos é $< 0,0001$, com uma razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,17 (IC 95%: 0,08, 0,35), indicando que a probabilidade de ser submetido a uma esplenectomia é, do ponto de vista estatístico, significativamente menor no grupo de romiplostim que no grupo de SOC.

A incidência global nos pacientes de falha no tratamento foi de 11,5% (18 de 157 pacientes) no grupo romiplostim comparado com 29,9% (23 de 77 pacientes) no grupo SOC, com a razão de probabilidade (romiplostim *versus* SOC) de 0,31 (IC 95%: 0,15, 0,61), indicando que a probabilidade de apresentar falha no tratamento é, do ponto de vista estatístico, significativamente menor no grupo de romiplostim que no grupo de SOC.

Dos 157 pacientes randomizados do grupo NPLATE no Estudo 6, a exposição mediana total ao NPLATE para os 154 indivíduos que receberam romiplostim foi de 52 semanas e variou de 2 a 53 semanas. A dose semanal mais frequentemente utilizada foi entre 3 a 5 mcg/kg (25° a 75° percentil respectivamente; média de 3 mcg/kg).

Estudo aberto de Eficácia de Longo Prazo

Adultos

Pacientes que completaram estudos prévios com NPLATE (incluindo o Estudo 1 e o Estudo 2) foram autorizados a participar do estudo de extensão aberto de longo prazo (Estudo 7, 20030213). NPLATE foi administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, começando com a mesma dose recebida no final do tratamento do estudo anterior ou com uma dose de 1 mcg/kg (para pacientes que receberam placebo no estudo anterior). Pacientes que entraram no estudo de extensão que haviam saído do estudo há > 24 semanas começaram com uma dose de 1 mcg/kg. Entre os 291 pacientes adultos que receberam posteriormente romiplostim no estudo de extensão, a contagem de plaquetas foi aumentada e sustentada independente se eles haviam recebido romiplostim ou placebo no estudo placebo-controlado anterior. A maioria dos pacientes atingiram a contagem média de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ depois de receber uma a três doses de NPLATE, e esta contagem de plaquetas ficou mantida ao longo do estudo com uma duração média de tratamento com NPLATE de 78 semanas e máxima duração de 277 semanas.

Após o período inicial de ajuste de dose, a maioria dos pacientes adultos foram capazes de manter sua dose dentro de 2 mcg/kg, sugerindo a manutenção do efeito clínico ao longo do tempo na ausência de aumento significativo na dose de romiplostim. A incidência global de pacientes que utilizaram terapia de resgate em pacientes adultos foi 33,3%. Aproximadamente 13% (37/291) dos pacientes adultos recebiam neste estudo com terapia para PTI concomitante no momento da entrada no estudo. Vinte (54,1%) destes pacientes haviam descontinuado a terapia para PTI concomitante no final do estudo. Dos 38 pacientes que tiveram biopsias de medula óssea, nenhuma evidência de colágeno tipo I foi observada, no entanto, a coloração tricrômio para o colágeno tipo I foi inconsistentemente realizada.

Crianças

O Estudo 8 (20101221) foi um estudo de Fase 3, de braço único, aberto e multicêntrico, realizado em 203 pacientes pediátricos com PTI diagnosticada há pelo menos 6 meses e que receberam pelo menos um tratamento anterior para PTI ou que eram inelegíveis para outros tratamentos para PTI. O romiplostim foi administrado semanalmente por injeção subcutânea, começando com uma dose de 1 mcg/kg, com incrementos semanais até uma dose máxima de 10 mcg/kg, para atingir uma contagem de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ e $200 \times 10^9/L$.

A média (DP) e a porcentagem mediana de tempo com resposta de plaquetas (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$) nos primeiros 6 meses desde o início do romiplostim sem uso de medicamento de resgate nas últimas 4 semanas foram de 50,57% (37,01) e 50,0%, respectivamente. Sessenta (29,6%) pacientes, no geral, receberam medicamento de resgate. Medicamentos de resgate (ou seja, corticosterona, transfusões de plaquetas, IVIG, azatioprina, imunoglobulina anti-D e danazol) foram permitidos.

Além disso, uma extensão do estudo de Fase 1/2 (Estudo 5) foi conduzida em 20 pacientes pediátricos (Estudo 7) [213 (Inscrição aberta para o Estudo 5)], que receberam romiplostim uma vez por semana. A administração começou com a mesma dose recebida no final do tratamento do estudo anterior ou uma dose de 1 mcg/kg (para indivíduos que receberam placebo em um estudo anterior).

A resposta das plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$ em qualquer momento durante o estudo) foi alcançada em 100,0% dos pacientes pediátricos (IC 95%: 83,2%, 100,0%). Uma contagem de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$ foi alcançada em 90,0% dos pacientes pediátricos, e um pico de contagem de plaquetas de $\geq 150 \times 10^9/L$ foi alcançado em 85,0% dos pacientes pediátricos. A incidência geral individual do uso de medicamento de resgate na população pediátrica foi 20,0% (4 indivíduos).

Estudo Aberto que Avalia Alterações na Reticulina e Colágeno da Medula Óssea

Adultos

Um estudo aberto avaliou prospectivamente as medulas ósseas para formação de reticulina e fibrose de colágeno em pacientes adultos com PTI que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister modificada foi usada para ambas as avaliações. Os pacientes receberam romiplostim por injeção SC uma vez por semana por até 3 anos. Com base na designação de coorte no momento da inclusão no estudo, os pacientes foram avaliados para reticulina e colágeno da medula óssea no ano 1 (coorte 1), ano 2 (coorte 2) ou ano 3 (coorte 3) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. No total, 1,5% (2 de 132) dos pacientes com um resultado de coloração tricrômica avaliável da medula óssea desenvolveu colágeno. Não houve colágeno detectável em um paciente submetido a testes repetidos 12 semanas após a descontinuação de

romiplostim. A progressão da formação de fibra de reticulina maior ou igual a 2 graus ou mais alteração ou aumento de colágeno para grau 4 foi relatada em 6,9% (9/131) dos pacientes.

Crianças

Um estudo aberto (Estudo 8, 20101221) avaliou as medulas ósseas em relação à formação de reticulina e de colágeno em pacientes pediátricos com PTI que recebiam tratamento com romiplostim. A escala de graduação de Bauermeister modificada foi usada para as duas avaliações. Os pacientes receberam romiplostim por injeção SC uma vez por semana por até 3 anos. Com base na designação de coorte no momento da inclusão no estudo, os pacientes foram avaliados em relação a reticulina e colágeno da medula óssea no ano 1 (coorte 1) ou ano 2 (coorte 2) em comparação à medula óssea basal no início do estudo. Maior formação de fibras de reticulina foi relatada para 18,5% (5 de 27) dos pacientes na coorte 1 e 47,2% (17 de 36) dos pacientes na coorte 2. Nenhum paciente em nenhuma das coortes desenvolveu fibrose por colágeno ou uma anomalia da medula óssea inconsistente com um diagnóstico subjacente de PTI.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O romiplostim aumenta a produção de plaquetas pela ligação e ativação do receptor da trombopoietina, um mecanismo análogo ao da trombopoietina endógena (TPOe). O receptor da TPO é expresso predominantemente nas células da linhagem mielóide, tais como: as células progenitoras de megacariócitos, megacariócitos e plaquetas.

Nos estudos clínicos, o tratamento com NPLATE resultou em aumentos dose-dependentes no pico da contagem de plaquetas. Depois de uma única dose subcutânea de 1 a 10 mcg/kg de romiplostim em pacientes com PTI, o pico da contagem de plaquetas foi 1,3 a 14,9 vezes maior que a contagem basal de plaquetas ao longo de um período de 2 a 3 semanas e a resposta foi variável entre os pacientes. As contagens de plaquetas de pacientes com PTI, que receberam doses de NPLATE de 1 ou 3 mcg/kg a intervalos semanais de 6 semanas, estavam dentro da faixa de 50 a 450 x 10⁹/L para a maioria dos pacientes, mas a resposta era variável. Recomenda-se realizar ajustes individuais das doses de NPLATE, e o ajuste de dose deve ser baseado na contagem de plaquetas observada, vide **“POSOLOGIA E MODO DE USAR”**.

Farmacocinética

Adultos

A farmacocinética do romiplostim envolveu disposição mediada pelo alvo, que é, presumivelmente, mediada por receptores de TPO em plaquetas e em outras células da linhagem trombopoética, como megacariócitos.

Absorção

Depois da administração subcutânea de 3 a 15 mcg/kg de romiplostim, os níveis máximos de romiplostim sérico dos pacientes com PTI foram obtidos depois de 7 a 50 horas (mediana de 14 horas). As concentrações séricas variaram entre os pacientes e não se correlacionaram com a dose administrada. Os níveis de romiplostim sérico pareceram inversamente relacionados à contagem de plaquetas.

Distribuição

O volume de distribuição de romiplostim depois da administração intravenosa de romiplostim caiu, não linearmente, de 122, 78,8, para 48,2 mL/Kg para doses intravenosas de 0,3, 1,0 e 10 mcg/kg, respectivamente, em pacientes saudáveis. Essa redução não linear no volume de distribuição está de acordo (megacariócitos e plaquetas) com a ligação mediada pelo alvo do romiplostim, que pode ser saturado nas doses mais altas aplicadas.

Eliminação

A meia-vida de eliminação do romiplostim em pacientes com PTI variou de 1 a 34 dias (mediana de 3,5 dias).

A eliminação do romiplostim sérico é parcialmente dependente do receptor de TPO nas plaquetas. Como resultado, para uma determinada dose, a contagem alta de plaquetas em alguns pacientes está associada a concentrações séricas baixas e vice-versa. Em outro estudo clínico de PTI, não foi observado acúmulo nas concentrações séricas depois de 6 doses semanais de romiplostim (3 mcg/kg).

Crianças

Os dados farmacocinéticos de romiplostim foram coletados de dois estudos em 21 pacientes pediátricos com PTI. No estudo 5 (2006195), as concentrações séricas de romiplostim de 17 pacientes estavam disponíveis com doses variando de 1 a 10 mcg/kg. Em um estudo de extensão aberto de longo prazo que avaliou a segurança e eficácia da dose de romiplostim em pacientes pediátricos com púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) (Estudo 2009340), concentrações de romiplostim foram avaliadas em 4 pacientes (2 a 7 mcg/kg e 2 a 9 mcg/kg). As concentrações séricas de romiplostim em crianças com PTI ficaram dentro do intervalo observado em pacientes adultos com PTI que receberam o mesmo intervalo de dose de romiplostim. Assim como com adultos com PTI, a farmacocinética de romiplostim é altamente variável em pacientes pediátricos com PTI, não sendo confiável e preditiva. Os dados são insuficientes para tirar qualquer conclusão significativa em relação ao impacto da dose e da idade sobre a farmacocinética de romiplostim.

Populações Especiais

A farmacocinética de romiplostim em pacientes com insuficiência hepática e renal não foi investigada. A farmacocinética do romiplostim pareceu não ser afetada pela idade, pelo peso e pelo sexo do paciente de forma clinicamente significativa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a produtos derivados de *E. coli*, ao romiplostim, ou a qualquer outro componente do produto, vide “COMPOSIÇÃO”.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram observadas as seguintes advertências e precauções especiais ou efeitos teóricos da classe de estimuladores do receptor de TPO.

Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado deverá ser claramente registrado.

Recorrência de trombocitopenia e de hemorragia, depois da interrupção do tratamento

É provável que a trombocitopenia ocorra novamente com a descontinuação de NPLATE; trombocitopenia de maior gravidade do que a apresentada antes de romiplostim pode ocorrer em adultos e crianças. Há um risco maior de hemorragia se NPLATE for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à diminuição da contagem de plaquetas e controlados clinicamente para evitar hemorragia após a descontinuação de NPLATE. Após a descontinuação de NPLATE, realize hemogramas semanalmente, incluindo contagem de plaquetas, por pelo menos 2 semanas e considere tratamentos alternativos para o agravamento da trombocitopenia, de acordo com as diretrizes atuais de tratamento.

Recomenda-se que, caso o tratamento com NPLATE seja descontinuado, o tratamento para PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes atuais de tratamento. O controle clínico adicional pode incluir a suspensão de anticoagulantes e/ou da terapia antiplaquetária, reversão da anticoagulação, ou suporte de plaquetas.

Aumento da Reticulina na Medula Óssea

Foi observada reticulina na medula óssea de alguns pacientes com PTI, antes do tratamento com NPLATE, que parece aumentar em alguns pacientes tratados com NPLATE. Considera-se que o aumento da reticulina da medula óssea possa ser resultado do estímulo do receptor de TPO que leva ao aumento do número de megacariócitos na medula óssea que podem subsequentemente liberar citocinas. Nos estudos clínicos com NPLATE, a reticulina não foi associada com sequelas clínicas adversas, casos de mielofibrose idiopática crônica (FMIC), ou mielofibrose secundária, e pode melhorar com a descontinuação de NPLATE. O aumento de reticulina pode ser sugerido por alterações morfológicas nas células periféricas do sangue e pode ser detectado por meio da biópsia da medula óssea. Portanto, recomendam-se exames de anormalidades morfológicas celulares por meio de esfregaço de sangue periférico e hemograma completo antes e durante o tratamento com NPLATE.

Caso seja observada uma perda de eficácia e um esfregaço de sangue periférico anormal nos pacientes, a administração de NPLATE deve ser descontinuada, um exame físico realizado e uma biópsia da medula óssea com marcação apropriada para reticulina considerada. Se disponível, uma comparação com uma biópsia anterior da medula óssea deve ser feita. Caso a eficácia seja mantida e o esfregaço de sangue periférico anormal seja observado nos pacientes, o médico deve seguir o julgamento clínico adequado, incluindo consideração de uma biópsia da medula óssea, e o risco-benefício de NPLATE e opções de tratamento alternativo para PTI devem ser reavaliados.

Complicações Trombóticas/Tromboembólicas

As contagens de plaquetas acima do intervalo normal apresentam risco de complicações trombóticas / tromboembólicas. A incidência de eventos trombóticos / tromboembólicos observados em estudos clínicos foi de 6,0% com romiplostim e 3,6% com placebo. Deve-se ter cuidado ao administrar romiplostim a pacientes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo, incluindo, mas não limitados a fatores hereditários (por exemplo, Factor V Leiden) ou fatores de risco adquiridos (por exemplo, deficiência de ATIII, síndrome antifosfolípida), idade avançada, pacientes com períodos prolongados de imobilização, malignidades, contraceptivos e terapia de reposição hormonal, cirurgia / trauma, obesidade e tabagismo.

Casos de eventos tromboembólicos (ETEs), incluindo trombose da veia porta, foram relatados em pacientes com doença hepática crônica que receberam romiplostim. O romiplostim deve ser usado com cautela nessas populações. As diretrizes de ajuste da dose devem ser seguidas (vide "POSOLOGIA E USO").

Progressão de Síndromes Mielodisplásicas (SMD) Existentes

Um risco/benefício positivo para romiplostim só é estabelecido para o tratamento de trombocitopenia associada à PTI, vide "INDICAÇÃO", e o romiplostim não deve ser usado em outras condições clínicas associadas à trombocitopenia.

O diagnóstico de PTI em adultos e em pacientes idosos deve ser confirmado pela exclusão de outras entidades clínicas que apresentem trombocitopenia. Especificamente, o diagnóstico de SMD deverá ser excluído. Uma aspiração e uma biópsia da medula óssea deverão ter sido normalmente realizadas ao longo da doença e do tratamento, principalmente em pacientes com mais de 60 anos de idade, para pacientes sintomas sistêmicos ou sinais anormais, como blastos periféricos aumentados.

Em estudos clínicos com adultos do tratamento com romiplostim em pacientes com SMD, casos de aumentos transitórios em contagens de blastos foram observados e casos de progressão da doença da SMD para LMA foram relatados. Em um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes com SMD, o tratamento com romiplostim foi interrompido prematuramente devido a um excesso numérico de progressão da doença para LMA e a um aumento nos blastos circulantes maior que 10% em pacientes que receberam o romiplostim. Dos casos de progressão de SMD para LMA observados, pacientes com classificação RAEB 1 da SMD na linha basal foram mais suscetíveis a apresentar progressão da doença para LMA, em comparação a SMD de menor risco.

O romiplostim não deve ser usado para o tratamento de trombocitopenia devido à SMD ou a qualquer outra causa de trombocitopenia que não a PTI, fora dos estudos clínicos.

Perda de Resposta ao NPLATE

A perda de resposta ou falência em manter a resposta de plaquetas com NPLATE dentro do intervalo de dose recomendado deve motivar a procura de fatores causais, incluindo a imunogenicidade e aumento de reticulina na medula óssea (vide “**REAÇÕES ADVERSAS - Imunogenicidade**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Aumento da Reticulina na Medula Óssea**”).

Efeitos de NPLATE sobre Glóbulos Vermelhos e Brancos

Alterações nos parâmetros de glóbulos vermelhos (diminuição) e brancos (aumento) foram observadas em estudos de toxicologia não clínica (ratos e macacos), bem como em pacientes com PTI. Anemia e leucocitose concomitantes (dentro de uma janela de 4 semanas) podem ocorrer em pacientes independentemente do estado de esplenectomia, mas foram observadas com mais frequência em pacientes que passaram por esplenectomia. O monitoramento destes parâmetros deve ser considerado em pacientes tratados com NPLATE.

Erros de Medicação

Erros na medicação incluindo superdose e subdosagem foram reportados em pacientes recebendo NPLATE. Em alguns pacientes pediátricos, a dosagem precisa depende de uma etapa adicional de diluição após a reconstituição (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Superdose pode resultar em um aumento excessivo de contagem de plaquetas associados com complicações Trombóticas/Tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas for excessivamente aumentada, descontinuar o uso do NPLATE e monitorar a contagem de plaquetas. Reiniciar tratamento com NPLATE de acordo com a dosagem e administração recomendadas. Subdosagem pode resultar em uma contagem de plaquetas menor do que o esperado e potencial sangramento. Contagem de plaquetas deve ser monitorada em pacientes recebendo NPLATE (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Precaução de Administração

Deve-se ter cautela na preparação do NPLATE ao calcular a dose e reconstituição com o volume correto de água para injeção estéril (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Atenção especial deve ser tomada para garantir que o volume apropriado de NPLATE seja retirado do frasco para administração subcutânea, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**SUPERDOSE**”.

Outras Advertências e Precauções - Os pacientes devem ser informados que NPLATE contém pequenas quantidades de açúcar (manitol 4% e sacarose 2%).

Os dados de uso de NPLATE na população ≥ 1 a 6 anos são escassos e o médico deve considerar o uso do produto apenas em pacientes refratários a outros tratamentos, antes ou após a esplenectomia, e após uma avaliação sobre a probabilidade de o paciente apresentar remissão espontânea da PTI crônica.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas - Os efeitos de NPLATE sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas são moderados. Em estudos clínicos, ocorreram episódios transitórios de tonturas ligeiras a moderadas em alguns pacientes.

Pacientes com Insuficiência Hepática - O romiplostim não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (classificação ≥ 7 na escala de Child-Pugh) exceto se os benefícios esperados excederem os riscos identificados de trombose da veia porta nos pacientes com trombocitopenia associada a insuficiência hepática tratados com agonistas da trombopoietina (TPO) (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Se a utilização de romiplostim for considerada necessária, a contagem de plaquetas deve ser monitorada cuidadosamente para minimizar o risco de complicações tromboembólicas.

Pacientes com Insuficiência Renal - Não foram efetuados quaisquer estudos clínicos formais nestas populações de pacientes. NPLATE deve ser utilizado com precaução nestas populações.

Efeitos sobre a Fertilidade - Não foi observado efeito de romiplostim sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas com doses subcutâneas de até 100 mcg/kg, administradas 3 vezes por semana (correspondente a até 9 vezes a AUC sérica em humanos, recebendo a dose clínica máxima recomendada).

Uso na Gravidez - Não existe informação, ou existe informação limitada sobre o uso de romiplostim em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que romiplostim atravessa a placenta e que há um aumento na contagem de plaquetas fetais. Nos estudos com animais também ocorreram abortos após implantação e um ligeiro aumento na mortalidade perinatal em crias. O romiplostim não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Categoria C para Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na Lactação - Não se sabe se romiplostim está presente no leite materno. Muitos medicamentos estão presentes no leite materno, e devido ao potencial para efeitos adversos do romiplostim em crianças lactentes, 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.

Uso Pediátrico - A segurança e eficácia de romiplostim em pacientes pediátricos a partir de 1 ano de idade foram avaliadas em dois estudos randomizados controlados por placebo, um estudo de Fase 1/2 (Estudo 5, 20060195) e um estudo de Fase 3 (Estudo 4, 20080279); e um estudo de eficácia e segurança de longo prazo de Fase 3b (Estudo 8, 20101221).

Os resultados do estudo para o Estudo pivotal 5 mostram que a incidência de resposta individual durável de plaquetas é 10,0% no grupo de placebo e 52,4% no grupo de romiplostim. A diferença e o IC 95% da taxa de incidência é 42,4% (22,4%, 62,4%). A razão de probabilidade para romiplostim *versus* placebo é 9,05 (IC 95%: 1,90, 43,20, valor-p = 0,0018).

De forma semelhante aos dados dos estudos com adultos com PTI, romiplostim induziu altas taxas de resposta de plaquetas durável e geral com um perfil de eficácia semelhante em crianças com trombocitopenia imune sintomática de mais de 6 meses de duração.

Uso em Idosos - Dos 271 pacientes que receberam romiplostim nos estudos clínicos com PTI, 55 (20%) tinham 65 anos de idade ou mais e 27 (10%) tinham 75 anos de idade ou mais. Não foi observada diferença global na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e mais jovens nos estudos de Fase 3.

Carcinogenicidade - O potencial carcinogênico do romiplostim não foi investigado. Portanto, o risco de carcinogenicidade potencial do romiplostim em humanos permanece desconhecido. Existe uma preocupação teórica de que o NPLATE pode estimular a proliferação de células neoplásicas já existentes que expressem o receptor de TPO, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Progressão de Síndromes Mielodisplásicas Existentes**”.

Genotoxicidade - O potencial genotóxico do romiplostim não foi investigado.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com Outros Medicamentos

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com NPLATE.

As terapias clínicas para tratamento de PTI, usadas em combinação com NPLATE nos estudos clínicos, incluíram corticosteroides, danazol e/ou azatioprina, imunoglobulina normal (IVIG) e imunoglobulina Rho anti-D. A contagem de plaquetas deve ser monitorada quando se combina NPLATE com outras terapias clínicas para tratamento de PTI, para evitar contagens de plaquetas fora da faixa recomendada, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”.

Efeitos sobre os Testes Laboratoriais

Não foram identificadas interações com os testes laboratoriais e diagnósticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NPLATE deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Os frascos devem ser mantidos na embalagem até o seu uso.

Prazo de validade: 60 meses.

Após preparo, manter a solução reconstituída de NPLATE armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C). Protegida da luz, por até 24 horas, caso não seja utilizada imediatamente. Não congelar.

Contudo, por razões microbiológicas, a solução reconstituída deve ser utilizada o mais rápido possível após a reconstituição/preparação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NPLATE é um pó liofilizado, estéril, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser feito sob orientação de um médico especialista.

O romiplostim é administrado por via subcutânea. A dose inicial recomendada para romiplostim é 1 mcg/kg, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana na forma de injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada para que pacientes atinjam e mantenham suas contagens plaquetárias dentro do intervalo recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos

Nos estudos controlados por placebo (Estudo 1 [20030212] e Estudo 2 [20030105]), a dose semanal mais frequentemente usada para pacientes esplenectomizados ficou entre 2 e 7 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) e para pacientes não esplenectomizados ficou entre 1 e 3 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg) (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Crianças

No estudo controlado por placebo (Estudo 5 [20060195]), a dose semanal mais frequentemente usada ficou entre 3 e 10 mcg/kg (25° e 75° percentil, respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Cálculo da Dosagem

O volume administrado é calculado com base no peso corporal, dose necessária e concentração do produto.

Tabela 4. Recomendações para Calcular a Dose Individual do Paciente e Volume de romiplostim a Administrar

Dose Individual do Paciente	Dose Individual do Paciente (mcg) = Peso (kg) x Dose em mcg/kg O peso atual do paciente no início do tratamento deve sempre ser utilizado ao calcular a dose inicial. - Em adultos, futuros ajustes de dose são baseados apenas nas alterações das contagens de plaquetas. - Em pacientes pediátricos, futuros ajustes de dose são baseados nas alterações das contagens de plaquetas e alterações no peso corporal. Recomenda-se reavaliação do peso corporal a cada 12 semanas.
Se a Dose Individual do Paciente ≥ 23 mcg	Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito na seção “ Reconstituição ”. A concentração resultante será de 500 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = Dose individual do paciente (mcg)/500 mcg/mL (Volume arredondado ao centésimo de mL mais próximo)
Se a Dose Individual do Paciente < 23 mcg	Diluição será necessária a fim de assegurar a dose correta. Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito na seção “ Reconstituição ” e então diluir o produto conforme descrito em “ Diluição ”. A concentração resultante será de 125 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = Dose individual do paciente (mcg)/125 mcg/mL (Volume arredondado ao centésimo de mL mais próximo)
Exemplo	Paciente de 10 kg é iniciado a 1 mcg/kg de romiplostim. Dose individual do paciente (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg Uma vez que a dose é < 23 mcg, é necessária uma diluição para assegurar a precisão da dosagem. Reconstituir o produto liofilizado conforme descrito em “ Reconstituição ” e, posteriormente, diluir conforme descrito em “ Diluição ”. A concentração final é 125 mcg/mL. Volume a Administrar (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL

Ajustes de dose

Deve ser usado o peso corporal atual do indivíduo no início da terapia para calcular a dose. A dose semanal de romiplostim deve ser aumentada com incrementos de 1 mcg/kg até o paciente atingir uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. A contagem de plaquetas deve ser analisada semanalmente até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante pelo menos 4 semanas sem ajuste da dose). Deve ser feita mensalmente uma contagem de plaquetas e ajustes de dose apropriados, de acordo com a tabela de ajuste da dose (Tabela 5) de forma a manter a contagem de plaquetas dentro dos valores recomendados. Vide abaixo Tabela 5 para ajuste e monitoramento da dose. Uma dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.

Tabela 5. Recomendações para Ajuste de Dose Baseado na Contagem de Plaquetas

Contagem de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Ação
< 50	Aumentar a dose semanal em 1 mcg/kg
> 150 por duas semanas consecutivas	Reduzir a dose semanal em 1 mcg/kg
> 250	Não administrar, continuar a avaliar a contagem de plaquetas semanalmente Depois da contagem de plaquetas ter descido para $< 150 \times 10^9/L$, retomar com uma dose semanal reduzida em 1 mcg/kg

Devido à variabilidade interindividual da resposta plaquetária, em alguns pacientes a contagem de plaquetas pode cair abruptamente abaixo de $50 \times 10^9/L$ após redução da dose ou descontinuação do tratamento. Nestes casos, se clinicamente apropriado, pode ser considerado um valor de referência mais elevado na contagem de plaquetas para redução de dose ($200 \times 10^9/L$) e interrupção do tratamento ($400 \times 10^9/L$), de acordo com o critério médico.

Uma perda de resposta ou falha em manter uma resposta de plaquetas com romiplostim dentro da variação de dose recomendada deverá eliciar uma busca por fatores causativos (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”, perda de resposta ao romiplostim).

Descontinuação do Tratamento

A recorrência de trombocitopenia deve ser esperada com a descontinuação do tratamento (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Os pacientes devem ser avaliados clinicamente periodicamente e a continuação do tratamento deve ser decidida pelo médico caso a caso, em pacientes não esplenectomizados, isso deve incluir avaliação relacionada à esplenectomia.

Descontinuar NPLATE 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.

Uso de NPLATE com Terapias Clínicas Concomitantes para o Tratamento da PTI

As terapias clínicas para tratamento da PTI, usadas em combinação com NPLATE nos estudos clínicos, incluíram corticosteroides, danazol, azatioprina, imunoglobulina normal (IVIG) e anti-D imunoglobulina. Corticosteroides, danazol e azatioprina foram reduzidos ou descontinuados quando administrados em combinação com romiplostim (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

Método de Administração

Injeção subcutânea.

Instruções de Reconstituição (vide **Reconstituição**).

Incompatibilidades

NPLATE deve ser reconstituído apenas com Água Estéril para Injeção. Não misture com outras soluções medicinais. Não use soro fisiológico ou água bacteriostática.

NPLATE não deve ser misturado com outros produtos medicinais ou administrado na forma de infusão. Nenhum outro medicamento deve ser adicionado a soluções que contenham romiplostim.

Quando a diluição for necessária (vide **Diluição**), deve-se usar apenas cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes. Não use dextrose (5%) na água ou Água Estéril para Injeção. Nenhum outro diluente foi testado.

Reconstituição

O frasco de uso único de 250 mcg deve ser reconstituído com 0,72 mL de Água Estéril para Injeção, rendendo uma concentração de 500 mcg/mL (a dose total extraível por frasco é 250 mcg em 0,50 mL). Um excesso é incluído em cada frasco para garantir que as 250 mcg de romiplostim possam ser administradas (Tabela 6).

Como o volume da injeção pode ser bem pequeno, **uma seringa com graduações de 0,01 mL deve ser utilizada**. Água Estéril para Injeção deve ser usada apenas na reconstituição do medicamento. Soluções de cloreto de sódio e água bacteriostática não devem ser utilizadas na reconstituição do medicamento.

Durante a reconstituição, o conteúdo do frasco deve ser gentilmente agitado e invertido. Evite agitação excessiva e rigorosa: **NÃO SACUDA**. Geralmente, a dissolução de NPLATE leva menos de 2 minutos. A solução de NPLATE reconstituída deve ser clara e transparente. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto a material particulado e/ou descoloração. Não administre NPLATE se houver material particulado e/ou descoloração. O produto reconstituído deve ser administrado dentro de 24 horas, uma vez que não contém conservantes.

O produto reconstituído pode ser refrigerado de 2°C a 8°C por até 24 horas antes da administração. O produto reconstituído deve ser protegido da luz.

Descarte qualquer porção não utilizada. Não junte porções não utilizadas dos frascos. Não administre mais de uma dose de um frasco.

Tabela 6. Teor do Frasco e Reconstituição de Frascos de Uso Único de NPLATE

Frasco de Uso Único de NPLATE	Quantidade total do frasco de Romiplostim		Volume de Água Estéril para Injeção		Produto e Volume Administrável	Concentração Final
250 mcg	375 mcg	adicionar	0,72 mL	=	250 mcg em 0,5 mL	500 mcg/mL

Diluição (exigida quando a dose individual do paciente calculada for menor que 23 mcg)

A reconstituição inicial de NPLATE com os volumes designados de Água Estéril para Injeção resulta em uma concentração de 500 mcg/mL. Se a dose individual do paciente for menor que 23 mcg (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”), será necessária uma etapa de diluição adicional para 125 mcg/mL com **cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes** para garantir o volume preciso (vide tabela abaixo).

Tabela 7. Diretrizes de Diluição

Frasco de NPLATE para uso individual	Adicionar este volume de solução para injeção de cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes ao conteúdo reconstituído do frasco	Concentração após diluição
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

O cloreto de sódio 0,9% estéril e sem conservantes deve ser utilizado apenas para diluição. Dextrose (5%) na água ou Água Estéril para Injeção não devem ser utilizadas para diluição. Nenhum outro diluente foi testado.

Após a Diluição

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada por 4 horas em refrigerador (2°C a 8°C) quando o produto diluído foi mantido no frasco original.

De um ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser usado imediatamente. Se não usado imediatamente, as condições e os prazos de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não ultrapassariam 4 horas em refrigerador (2°C a 8°C) nos frascos originais, protegidos da luz.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados, a incidência global de todas as reações adversas para os pacientes tratados com romiplostim foi de 91,5% (248/271). A duração média de exposição ao romiplostim, na população estudada, foi de 50 semanas.

As reações adversas mais graves que podem ocorrer durante o tratamento com NPLATE incluem: recorrência de trombocitopenia e hemorragia após a interrupção do tratamento, aumento de reticulina na medula óssea, complicações trombóticas/tromboembólicas, erros de medicamento e progressão de SMD existente para LMA. As reações adversas mais comuns observadas incluem reações de hipersensibilidade (incluindo casos de prurido, urticária e angioedema) e dores de cabeça.

Tabela de Reações Adversas

As frequências foram definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$) e não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem decrescente de incidência, de acordo com cada sistema de classificação MedDRA (classe órgão sistema) e grupo de frequência.

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior Rinite***	Gastroenterite Faringite*** Conjuntivite *** Infecção de Ouvido*** Sinusite***/* Bronquite****	Gripe Infecção localizada Nasofaringite	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos)			Mieloma múltiplo Mielofibrose	
Transtornos do sangue e sistema linfático		Transtornos da medula óssea* Trombocitopenia* Anemia	Anemia aplásica Insuficiência da medula óssea Leucocitose Esplenomegalia Trombocitemia Contagem de plaquetas aumentada Contagem de plaquetas anormal	
Transtorno do sistema imune	Hipersensibilidade**	Angiodema		Reação anafilática
Distúrbio do metabolismo e nutrição			Intolerância ao álcool Anorexia Diminuição do apetite Desidratação Gota	
Transtornos psiquiátricos		Insônia	Depressão Sonhos anormais	
Transtornos do sistema nervoso	Cefaléia	Tontura Enxaqueca Parestesia	Clônus Disgeusia Hipoestasia Hipogeusia Neuropatia periférica Trombose do seio transversos	
Transtornos oculares			Hemorragia conjuntival Transtorno da acomodação Cegueira Transtorno ocular Prurido nos olhos Aumento da lacrimação Papiloedema Distúrbios visuais	
Transtornos do ouvido e labirinto			Vertigem	
Transtornos cardíacos		Palpitações	Infarto do miocárdio Aumento da frequência cardíaca	

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Transtornos vasculares		Rubor	Trombose venosa profunda Hipotensão Embolia periférica Isquemia periférica Flebite Tromboflebite superficial Trombose Eritromelalgia	
Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino	Dor orofaríngea***	Embolia pulmonar*	Tosse Rinorréia Garganta seca Dispnéia Congestão nasal Respiração dolorosa	
Transtornos gastrintestinais	Dor no abdome superior***	Náusea Diarreia Dor abdominal Constipação Dispepsia	Vômito Hemorragia retal Mau hálito Disfagia Refluxo gastroesofágico Hematoquezia Hemorragia bucal Desconforto estomacal Estomatite Descoloração dos dentes	
Transtornos hepatobiliares			Trombose da veia porta Aumento de transaminase	
Transtornos da pele e do tecido subcutâneo		Prurido Equimose Erupções cutâneas	Alopécia Reação de fotossensibilidade Acne Dermatite de contato Pele seca Eczema Eritema Erupção cutânea esfoliativa Crescimento anormal do cabelo Prurigo Púrpura Erupção papular Erupção puriginosa Nódulos na pele Odor anormal da pele Urticária	
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Artralgia Mialgia Espasmos musculares Dor nas extremidades Dorsalgia Dor nos ossos	Rigidez muscular Fraqueza muscular Dor no ombro Contração espasmódica muscular	
Transtornos renal e urinário			Presença de proteína na urina	
Transtornos do sistema reprodutivo e respiratório			Hemorragia vaginal	

Classe Órgão Sistema MedDRA	Muito Comum	Comum	Incomum	Desconhecida
Transtornos gerais e no local da administração		Fadiga Edema periférico Sintomas similares à gripe Dor Astenia Pirexia Calafrio Reação no local da injeção Edema periférico***	Hemorragia no local da injeção Dor no peito Irritabilidade Mal-estar Edema na face Sensação de calor Sensação de agitação/nervoso	
Investigações			Pressão do sangue aumentada Lactato desidrogenase sanguínea aumentada Temperatura corpórea aumentada Diminuição do peso Aumento do peso	
Ferimento, intoxicação e complicações do procedimento		Contusão		

* Vide “RESULTADOS DE EFICÁCIA”.

** Reações de hipersensibilidade incluindo casos de erupção, urticária e angiodema.

*** Reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos.

**** Reações adversas adicionais observadas em pacientes adultos com duração de PTI de até 12 meses.

População adulta com duração de PTI de até 12 meses

O perfil de segurança do romiplostim foi muito semelhante entre os pacientes adultos, independentemente da duração da PTI. Especificamente na análise integrada de PTI ≤ 12 meses de duração ($n = 311$), foram incluídos 277 pacientes adultos com PTI ≤ 12 meses de duração e que receberam pelo menos uma dose de romiplostim dentre os pacientes nos 9 estudos de PTI (vide também a seção 5.1). Nessa análise integrada, as seguintes reações adversas (incidência de pelo menos 5% e pelo menos 5% mais frequente com NPLATE, se comparado com placebo ou tratamento padrão) ocorreram em pacientes de romiplostim com duração de PTI de até 12 meses, mas não foram observadas nos pacientes adultos com duração de PTI > 12 meses: bronquite, sinusite (comumente relatada ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

População Pediátrica

Nos estudos pediátricos, 282 pacientes com PTI foram tratados com romiplostim em 2 estudos controlados e 3 estudos não controlados. A duração mediana da exposição foi 65,4 semanas. O perfil de segurança geral foi semelhante àquele observado em adultos.

As reações adversas pediátricas são geradas de cada um dos conjuntos de segurança randomizados de PTI de pacientes pediátricos (2 estudos clínicos controlados) e do conjunto de segurança de PTI de pacientes pediátricos (2 estudos clínicos controlados e 3 não controlados) em que a incidência de pacientes foi pelo menos 5% mais alta no braço de romiplostim, comparado ao placebo, e pelo menos uma incidência de pacientes de 5% nos pacientes tratados com romiplostim.

As reações adversas mais comuns em pacientes pediátricos com PTI a partir de 1 ano de idade foram infecção no trato respiratório superior, rinite, tosse, dor orofaríngea, dor no abdômen superior, diarreia, prurido, pirexia, contusão (muito comumente informadas ($\geq 1/10$), e, faringite, conjuntivite, infecção de ouvido, gastroenterite, sinusite, púrpura, inchaço periférico e urticante (comumente informadas ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)).

Dor orofaríngea, dor no abdômen superior, rinite, faringite, conjuntivite, infecção de ouvido, sinusite e edema periférico e urticante foram reações adversas adicionais observadas em estudos pediátricos em comparação com aquelas observadas em estudos com adultos.

Algumas das reações adversas observadas em adultos foram informadas com mais frequência em pacientes pediátricos, como nasofaringite, tosse, diarreia, prurido, pirexia e contusão, muito comumente informadas ($\geq 1/10$) em pacientes pediátricos, e púrpura e urticária, comumente informadas ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) em pacientes pediátricos.

Descrição de Outras Reações Adversas

Os eventos listados abaixo também foram considerados como relacionados ao tratamento com romiplostim.

Eventos de Hemorragia

Em todo o programa clínico de PTI em adultos, um relacionamento inverso entre eventos de hemorragia e contagens de plaquetas foi observado. Todos os eventos de hemorragia clinicamente significativos ($\geq$ grau 3) ocorreram com contagens plaquetárias $< 30 \times 10^9/L$. Todos os eventos de hemorragia $\geq$ grau 2 ocorreram com contagens plaquetárias $< 50 \times 10^9/L$. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência global de eventos de hemorragia entre pacientes tratados com NPLATE e placebo.

Em dois estudos clínicos pivotais fase 3 em adultos com PTI, uma relação inversa entre eventos de hemorragia e contagem de plaquetas foi observada.

Em dois estudos com adultos placebo-controlados, 9 pacientes reportaram eventos de hemorragia que foram considerados sérios (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; razão de possibilidade [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% IC = (0,15, 2,31)). Eventos de hemorragia de grau 2 ou maior foram reportados por 15% dos pacientes tratados com romiplostim e 34% por pacientes tratados com placebo (razão de possibilidades; [romiplostim/placebo] = 0,35; 95% IC = (0,14, 0,85)).

Em um estudo pediátrico fase 3, o número médio (DP) de episódios de hemorragia (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”) foi 1,9 (4,2) para o grupo tratado com romiplostim e 4,0 (6,9) para o grupo tratado com placebo.

Trombocitose - Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados (n = 271), foram relatados 3 eventos de trombocitose. Não foram relatadas sequelas clínicas em associação com o aumento da contagem de plaquetas em nenhum dos três indivíduos.

Trombocitose em pacientes pediátricos ocorreu de forma incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), com incidência de 1 (0,4%) indivíduo. A incidência foi 1 (0,4%) indivíduo para trombocitose tanto de grau ≥ 3 quanto grave.

Trombocitopenia Após Interrupção do Tratamento - Baseado na análise de todos os pacientes adultos com PTI que receberam romiplostim em 4 estudos controlados e 5 estudos não controlados (n = 271), 4 eventos de trombocitopenia após a interrupção do tratamento foram relatados, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Recorrência de Trombocitopenia Após a Interrupção do Tratamento**”.

Progressão das Síndromes Mielodisplásicas (SMD) Existentes – Em um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes adultos com SMD, o tratamento com romiplostim foi prematuramente interrompido devido a um aumento numérico de casos de progressão de SMD para LMA e aumentos transientes nas contagens de blastos em pacientes tratados com romiplostim em comparação com placebo. Dos casos de progressão de SMD para LMA observados, pacientes com classificação RAEB-1 da SMD na linha basal foram mais suscetíveis a apresentar progressão da doença para LMA, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. A sobrevida global foi semelhante à do placebo,

Aumento da Reticulina na Medula Óssea - Em estudos clínicos em adultos, o tratamento com romiplostim foi descontinuado em 4 dos 271 pacientes devido à deposição da reticulina na medula óssea. Em 6 outros pacientes, a reticulina foi observada por biópsia da medula óssea, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Aumento da Reticulina na Medula Óssea**”. Em um estudo clínico pediátrico, vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”, dos pacientes com uma biópsia de medula óssea avaliável no estudo, 5 de 27 pacientes (18,5%) desenvolveram aumento da reticulina na coorte 1 e 17 de 36 pacientes (47,2%) desenvolveram aumento da reticulina na coorte 2. Entretanto, nenhum paciente apresentou qualquer anomalia na medula óssea que não fosse consistente com um diagnóstico subjacente de PTI basal ou em tratamento.

Imunogenicidade

Estudos clínicos em pacientes adultos com PTI examinaram anticorpos contra romiplostim e TPO.

Embora 5,8% (60/1.046) e 3,9% (33/1.046) dos indivíduos tenham apresentado resultado positivo para o desenvolvimento de anticorpos ligantes a romiplostim e TPO, respectivamente, apenas 4 indivíduos apresentaram resultado positivo para anticorpos neutralizantes de romiplostim, mas tais anticorpos não reagiram de forma cruzada com TPO endógeno. Dos 4 indivíduos, 2 apresentaram resultado negativo para anticorpos neutralizantes de romiplostim no último timepoint do paciente (positivo transitório) e 2 permaneceram positivos no último timepoint do paciente (anticorpos persistentes). A incidência de anticorpos pré-existentes contra romiplostim e de TPO foi de 3,3% (35/1.046) e de 3,0% (31/1.046), respectivamente.

Em estudos pediátricos, a incidência de anticorpos ligantes a romiplostim foi de 9,6% (27/282). Dos 27 pacientes, 2 pacientes apresentaram anticorpos de romiplostim, não neutralizantes, de ligação pré-existentes na linha de base. Adicionalmente, 2,8% (8/282) desenvolveram anticorpos neutralizantes contra romiplostim. Um total de 3,9% (11/282) pacientes tinham anticorpos de ligação a TPO a qualquer momento durante o tratamento com romiplostim. Destes 11 pacientes, 2 pacientes apresentaram anticorpos não neutralizantes de ligação pré-existentes para TPO. Um paciente (0,35%) apresentou um resultado pós-linha basal fracamente positivo para anticorpos neutralizantes contra TPO enquanto estavam no estudo (consistentemente negativo para anticorpos anti-romiplostim) com um resultado negativo na linha basal. O paciente mostrou uma resposta de anticorpo transitória para anticorpos neutralizantes contra TPO, com um resultado negativo no último timepoint testado do paciente durante o período do estudo.

No estudo de registro pós-comercialização, 19 pacientes pediátricos confirmados foram incluídos. A incidência de anticorpos ligantes pós-tratamento foi 16% (3/19) para romiplostim, dos quais 5,3% (1/19) apresentaram resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Não foram detectados anticorpos contra TPO. Foram incluídos 184 pacientes adultos confirmados nesse estudo; para esses pacientes, a incidência de anticorpos ligantes pós-tratamento foi 3,8% (7/184) para romiplostim, dos quais 0,5% (1/184) apresentou resultados positivos para anticorpos neutralizantes de romiplostim. Um total de 2,2% (4/184) pacientes adultos desenvolveu anticorpos ligantes e não neutralizantes contra TPO.

Como todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade.

Atenção: No caso de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa

Reações Adversas por Notificação Espontânea

A categoria de frequência de reações adversas identificadas de notificações espontâneas que não foram reportadas em ensaios clínicos não pode ser estimada (frequência: não conhecida). As reações adversas identificadas por notificação espontânea incluem:

Eritromelalgia.
Hipersensibilidade.
Angioedema.

10. SUPERDOSE

Nenhum efeito adverso foi observado em ratos que receberam uma única dose de 1.000 mcg/kg ou em macacos, depois da administração repetida de romiplostim a 500 mcg/kg (100 ou 50 vezes a dose clínica máxima de 10 mcg/kg, respectivamente).

No evento de superdose, a contagem de plaquetas pode aumentar excessivamente e resultar em complicações trombóticas/tromboembólicas. Se a contagem de plaquetas for excessivamente aumentada, descontinuar o uso de NPLATE e monitorar a contagem de plaquetas. Reiniciar tratamento com NPLATE de acordo com a dosagem e administração recomendadas, vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Abuso e Dependência

Não foram realizados estudos para determinar se NPLATE causa vício.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.0244.0003

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP.

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Patheon Itália S.p.A.

Monza - Itália

Embalado por:

Amgen Manufacturing Limited

Juncos - Porto Rico

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/03/2022.



NPL_PO_VPS_05-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
xx	xx	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	xx	xx	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	xx	• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
18/03/2022	1186106/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/1	31/05/2021	2100105/21-7	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	14/03/2022	• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • SUPERDOSE	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

05/04/2021	1300771218	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- REAÇÕES ADVERSAS - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
05/09/2019	Versão atual	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- CABEÇALHO - POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

21/09/2018	0919052180	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2017	097944175	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	17/09/2018	• INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
25/07/2017	1543761172	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2016	1941159166	1692 PRODUTO BIOLÓGICO – Ampliação de uso	17/07/2017	• INDICAÇÕES • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • POSOLOGIA E MODO DE USAR • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
08/09/2016	2260838169	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS
13/11/2015	0990564152	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC	N/A	N/A	N/A	N/A	• COMPOSIÇÃO • RESULTADOS DE EFICÁCIA • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS

		60/12					• O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS		
--	--	-------	--	--	--	--	---	--	--