

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2022

## **Eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave**

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

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

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

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

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## QUADRO

<b>Quadro 1-</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	12
<b>Quadro 2-</b> Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas.....	13
<b>Quadro 3-</b> Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada.....	13
<b>Quadro 4-</b> Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.....	14
<b>Quadro 5-</b> Mediana e quartis (Q1, Q3) das pontuações por braço de randomização, na linha de base (com teste para a diferença) e nos tempos 6, 12 e 24 meses após a randomização.....	19
<b>Quadro 6-</b> Análise multivariada da qualidade de vida (QV).....	20
<b>Quadro 7-</b> Perfil geral de evidências com base no GRADE, comparando-se terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) <i>versus</i> terapia imunossupressora padrão mais eltrombopague.....	23
<b>Quadro 8-</b> Resumo das características do estudo de avaliação econômica.....	30
<b>Quadro 9-</b> Cenário de referência - Ano 1.....	33
<b>Quadro 10-</b> Medicamentos potenciais para o tratamento adicional a imunossupressor da anemia aplástica grave.....	37

## FIGURA

<b>Figura 1-</b> Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	15
<b>Figura 2-</b> Cinética da resposta hematológica.....	18
<b>Figura 3-</b> Avaliação de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0.....	22
<b>Figura 4-</b> Árvore de decisão com a estrutura do modelo aplicado nesta análise de custo-efetividade.....	27

## TABELA

<b>Tabela 1-</b> Eventos adversos relatados nos grupos controle e intervenção.....	21
<b>Tabela 2-</b> Custo anual de tratamento, por categoria de componentes, no tratamento padrão e com adição de eltrombopague, considerando-se taxa de resposta global.....	28
<b>Tabela 3-</b> Custo incremental do tratamento padrão vs eltrombopague, com base no desfecho "Taxa de Resposta Global" (TRG).....	29
<b>Tabela 4-</b> Análise de sensibilidade univariada, custo médio esperado (R\$) do tratamento da AAG, nos dois cenários apresentados.....	30
<b>Tabela 5-</b> Quantidade de indivíduos no SUS em uso de ciclosporina para anemia aplástica* por ano, de 2016 a 2020, Brasil.....	31
<b>Tabela 6-</b> Definição da população de interesse para cálculo da AIO.....	32
<b>Tabela 7-</b> Cenários de padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos.....	32

<b>Tabela 8-</b> População elegível e taxa de difusão da tecnologia avaliada.....	33
<b>Tabela 9-</b> Custo médio anual do tratamento da anemia em pacientes com AAG, em R\$.....	33
<b>Tabela 10-</b> Custo do tratamento por cenário/ano - Paciente, R\$.....	34
<b>Tabela 11-</b> Impacto orçamentário do uso do eltrombopague por ano e cenário (R\$).....	34
<b>Tabela 12-</b> Impacto orçamentário incremental por ano no cenário 1, R\$.....	35
<b>Tabela 13-</b> Resultado da análise de sensibilidade univariada.....	35

## Sumário

<b>1. APRESENTAÇÃO</b> .....	8
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE</b> .....	8
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b> .....	9
<b>4. INTRODUÇÃO</b> .....	111
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	111
4.2 Tratamento recomendado .....	111
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA</b> .....	122
5.1 Preço proposto para incorporação.....	132
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS</b> .....	133
6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança) .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b> 6
6.2 Evidência clínica .....	166
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	177
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	20
6.3 Avaliação do risco de viés.....	21
6.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	22
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	25
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS</b> .....	25
7.1 Avaliação econômica .....	25
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	31
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b> .....	36
<b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b> .....	36
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	37
<b>11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....	38
<b>12. REFERÊNCIAS</b> .....	39
<b>13. ANEXOS</b> .....	40

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do eltrombopague para o tratamento de pacientes adultos com anemia aplástica imune grave no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (NATS-HCFMRP/USP), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do eltrombopague, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Eltrombopague

**Indicação:** Pacientes adultos com anemia aplástica grave.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

**Introdução:** A anemia aplástica (AA) é uma doença rara e com risco de vida devido à falha herdada ou adquirida da medula óssea para produzir células sanguíneas, levando à pancitopenia progressiva. O tratamento para AA é determinado por uma série de fatores, incluindo gravidade da pancitopenia, idade do paciente, disponibilidade de doadores de células-tronco hematopoética, fonte de célula-tronco hematopoética, disponibilidade de imunossupressão e acesso a terapias ideais. Eltrombopague, um agonista de trombopoietina (TPO) vem emergindo como uma opção de tratamento para AA grave associado a terapia imunossupressora padrão.

**Pergunta:** Eltrombopague associado à terapia imunossupressora padrão (imunoglobulina antitimócito [ATG] e ciclosporina) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com AA grave, quando comparado à terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) isolada no SUS?

**Evidências clínicas:** A partir de uma busca bibliográfica conduzida nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane Reviews, um ensaio clínico randomizado (ECR) foi selecionado, fornecendo evidências sobre a eficácia e segurança do eltrombopague adicionado ao tratamento imunossupressor em pacientes adultos com AA grave. Os pacientes apresentaram uma resposta completa em três meses de 10% no Grupo A (controle) e 22% no Grupo B (intervenção) (OR: 3,2; IC 95%, 1,3 a 7,8; P=0,01). Aos seis meses, a taxa de resposta geral foi de 41% no Grupo A e 68% no Grupo B. Os tempos médios para a primeira resposta foram de 8,8 meses (Grupo A) e 3,0 meses (Grupo B). A adição de eltrombopague à terapia imunossupressora padrão não resultou em melhora significativa da sobrevida global. A taxa de sobrevida global em dois anos foi de 85% (IC95%:78 a 92) para o grupo controle e de 90% (IC95%: 82 a 97) para o grupo intervenção. No entanto, o eltrombopague adicionado à terapia imunossupressora padrão aumentou a sobrevida livre de eventos de 34% para 46% em dois anos por meio da redução da refratariedade inicial à imunossupressão. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante nos dois grupos. Para os desfechos resposta hematológica, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, qualidade de vida e eventos adversos, considerou-se moderada qualidade de evidência pelo GRADE.

**Avaliação econômica:** Na análise de custo-efetividade, empregando árvore de decisão e considerando-se o desfecho Taxa de Resposta Global, comparou-se o tratamento padrão (TP) versus a adição de eltrombopague ao TP, em um horizonte temporal de um ano. Ao demonstrar menor custo e maior efetividade, eltrombopague + TP se mostrou custo-efetiva no tratamento da AAG em pacientes não elegíveis ao TCTH, considerando-se a RCEI de - R\$ 287.140,99. Na análise de sensibilidade, variando-se os custos de ATG e de eltrombopague, os resultados mostraram-se estáveis nos cenários avaliados, continuando a demonstrar que a adição de eltrombopague ao TP é custo-efetiva.

**Análise de impacto orçamentário:** Avaliando-se três cenários diferentes em cinco anos, e considerando uma abordagem epidemiológica e demanda aferida (dispensações de ciclosporina para AA no SUS), a ampliação de uso do eltrombopague pode gerar economia de recursos de até R\$ 241,2 milhões, ou seja, 12% menor do que o valor gasto no cenário de referência. Entretanto, nos cenários que pressupõe-se menor uso do eltrombopague, a economia de recursos é menor. No cenário 2 o impacto orçamentário incremental é de - R\$ 188,59 milhões e no cenário 3 é de - R\$ 134 milhões.

**Experiências internacionais:** As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não emitiram recomendação sobre a utilização do eltrombopague para a condição clínica em análise neste relatório.

**Monitoramento do horizonte Tecnológico:** Foi detectada uma tecnologia para compor o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com AAG. Trata-se do eltrombopague, um agonista do receptor de trombopoietina, mesmo mecanismo de ação da tecnologia em avaliação neste relatório, encontrando-se em fase 3 de pesquisa clínica, e sem registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA ou EMA.

**Considerações finais:** A AA é uma doença rara e frequentemente grave ou muito grave e que até o momento, não dispunha de um tratamento clínico com resultados satisfatórios, cenário esse que perdura por mais de 30 anos. No presente relatório, é apresentado um ECR multicêntrico, com moderada qualidade de evidência, recentemente publicado e com um número expressivo de pacientes, considerando-se a raridade da doença e que trouxe resultados significativamente superiores, quando comparado ao tratamento padrão isolado em praticamente todos os desfechos avaliados, além de perfil de segurança comparável ao tratamento atual. Na avaliação econômica, a adição de eltrombopague ao tratamento padrão trouxe vantagens clínicas e econômicas, mostrando ser custo-efetiva. Assim também, na análise de impacto orçamentário, a ampliação de seu uso, considerando-se que a tecnologia já está incorporada no SUS para o tratamento de TPI, trouxe economia de recursos em todos os cenários avaliados.

**Perspectiva do paciente:** Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema no período de 22/2/2022 a 2/3/2022, que contou com uma inscrição. No relato, o participante descreveu, sobretudo, os resultados positivos decorrentes do uso do eltrombopague, tais como melhora do geral do quadro de saúde e da qualidade de vida, controle dos sintomas da anemia aplástica grave, aumento dos níveis de hemoglobina, leucócitos e plaquetas no sangue, redução de transfusões sanguíneas e diminuição da dosagem de outros medicamentos. Além disso, destacou dificuldades de acesso ao medicamento em avaliação por ser de alto custo e não estar disponível no SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** No dia 09 de março de 2022, em sua 106ª Reunião Ordinária, os membros da Conitec deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave. Considerou-se que as evidências apresentadas demonstraram eficácia e segurança acerca do tratamento proposto frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS, além de ser custo-efetivo e apresentar economia de recursos para o SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A anemia aplástica é uma doença da célula-tronco hematopoética caracterizada pela incapacidade de manter a hematopoese, clinicamente resultando em pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia) decorrente de medula óssea hipocelular. Para o diagnóstico de anemia aplástica é necessária a presença de pelo menos duas citopenias  $Hb < 10 \text{ g/dL}$ , neutrófilos  $< 1500 /\mu\text{L}$  ou plaquetas  $< 50.000/\mu\text{L}$ <sup>1</sup>. E, para o diagnóstico de anemia aplástica grave a celularidade da medula óssea deve ser inferior a 30% (ou hipocelular para a idade) e o paciente deve possuir pelo menos dois dos seguintes critérios: contagem de reticulócitos  $< 60.000/\mu\text{L}$ , neutrófilos  $< 500 /\mu\text{L}$  e plaquetas  $< 20.000 /\mu\text{L}$ <sup>2</sup>.

As manifestações clínicas da anemia aplástica incluem cansaço, fraqueza e fadiga associados a anemia, sangramentos associados a plaquetopenia e aumento de infecções fúngicas e bacterianas relacionadas a neutropenia.

A anemia aplástica possui uma incidência na população europeia de 2,34 casos/milhão de habitantes, sendo maior nas populações asiáticas<sup>3</sup>. No Brasil, a incidência é semelhante à da população europeia sendo estimada em 2,4 casos/milhão de habitantes<sup>4</sup>. A anemia aplástica costuma ter dois picos de incidência, o primeiro na população entre 14-25 anos e o segundo em pessoas acima de 45 anos de idade<sup>3</sup>.

### 4.2 Tratamento recomendado

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Anemia Aplástica Adquirida (AAA), Portaria SAS/MS nº 1.300, de 21 de novembro de 2013, o tratamento da anemia aplástica é baseado no transplante de medula óssea ou em terapia imunossupressora. A terapia imunossupressora com imunoglobulina antitimócito e ciclosporina é o tratamento padrão para pacientes com AAA, adultos ou crianças, não candidatos a transplante de medula óssea<sup>5</sup>.

A dose recomendada é imunoglobulina antitimócito (ATG) de coelho, via endovenosa, 2,5 mg/kg/dia, durante cinco dias, associado a ciclosporina, via oral, na dose de 5-6 mg/kg/dia<sup>5</sup>.

O PCDT supracitado ainda recomenda o uso de transfusão de plaquetas em pacientes com contagem de plaquetas inferior a  $10.000/\mu\text{L}$  ou inferior a  $20.000/\mu\text{L}$  na presença de sangramento ativo ou febre. A transfusão de hemácias é indicada na presença de sintomas anêmicos<sup>5</sup>.

O PCDT informa ainda que não há benefício do uso de alfaepoietina e que o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos ou granulócitos-macrófagos (G-CSF ou GM-CSF) pode ser considerado em casos de sepse grave ou choque séptico, conforme o PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais - Uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos<sup>5</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O eltrombopague é um agonista do receptor de trombopoetina e interage com o domínio transmembrana do TPO-R, iniciando cascatas de sinalização similares, porém não idênticas, às da trombopoietina (TPO) endógena, induzindo a proliferação e a diferenciação de megacariócitos provenientes das células progenitoras da medula óssea<sup>6</sup>. O Quadro 1 apresenta a descrição técnica da tecnologia.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Eltrombopague
<b>Nome comercial</b>	Revolade®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 25 e 50 mg, para uso oral, em cartuchos com 14 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	Novartis Biociências S.A.
<b>Fabricante</b>	Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido ou Novartis Farmacéutica S.A., Barberà del Vallès, Espanha
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço). Está indicado para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Revolade® não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas. É indicado em combinação com terapia imunossupressora padrão para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com Anemia Aplásica Severa. Está indicado também para o tratamento de pacientes adultos com Anemia Aplásica Severa adquirida que foram refratários à terapia imunossupressora prévia ou que foram extensamente tratados previamente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas.
<b>Indicação proposta</b>	Eltrombopague associado à terapia imunossupressora com ATG mais ciclosporina para o tratamento de pacientes adultos com anemia aplásica grave.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose inicial recomendada de eltrombopague é de 150 mg uma vez ao dia, por 6 meses.
<b>Patente</b>	Patente nº PI0310094. Data de depósito em maio de 2003 com validade estendida até outubro de 2028.
<b>Contraindicações:</b>	É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao eltrombopague ou a qualquer excipiente listado na seção Composição (celulose microcristalina, povidona k30, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, manitol, água purificada, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).
<b>Cuidados e Precauções:</b>	Há risco de: hepatotoxicidade, complicações trombóticas e tromboembólicas; sangramento após a suspensão de tratamento; malignidades e progressão de malignidades; Anomalias citogenéticas e progressão para SMD/ LMA em pacientes com AAS; catarata.
<b>Eventos adversos:</b>	Neutropenia; infarto do baço; sobrecarga de ferro; diminuição do apetite; hipoglicemia; insônia; ansiedade; depressão; cefaleia; tontura; olho seco; prurido ocular; catarata; icterícia ocular; visão turva; deficiência visual; flocos vítreos; tosse; dispneia; dor orofaríngea; dor abdominal; diarreia; náuseas; sangramento

gengival; bolhas na mucosa; dor oral; vômito; constipação; distensão abdominal; disfagia; descoloração das fezes; inchaço na língua; distúrbio de motilidade gastrointestinal; equimose comum; petéquia; erupção cutânea; prurido; urticária; lesão cutânea; erupção cutânea macular; artralgia; espasmos musculares; dor nas extremidades; fadiga e neutropenia febril.

Fonte: Novartis, 2021<sup>6</sup>.

## 5.1 Preço proposto para incorporação

**Quadro 2.** Preço da tecnologia proposta, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário de acordo com o Banco de Preços em Saúde	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>
<b>Revolade® (eltrombopague)</b>	R\$ 112,51, em 15/09/2021 (comprimido 25 mg) R\$ 226,46, em 15/09/2021 (comprimido 50 mg)	R\$ 1.676,68 – comprimido 25 mg R\$ 3.353,69 - comprimido 50 mg

<sup>1</sup> Média ponderada das compras realizadas via Banco de Preços em Saúde (BPS). <sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do eltrombopague para o tratamento de AA grave visando avaliar sua ampliação de uso no SUS. Foi construída a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada.

<b>População</b>	Pacientes adultos com anemia aplástica grave imune
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Eltrombopague associado à terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina)
<b>Comparador</b>	Terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) isolada
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Resposta hematológica, Sobrevida global, Incidência cumulativa de recidiva, Sobrevida livre de eventos, Qualidade de vida; Eventos adversos
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas (com e sem metanálise) e estudos clínicos randomizados

**Pergunta:** eltrombopague associado à terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com AA grave, quando comparado à terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) isolada?

Para responder à pergunta estruturada no Quadro 3 e com base nos critérios estabelecidos no PICO, realizou-se uma busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. As bases de dados, as estratégias de busca e o número das referências localizadas e selecionadas se encontram no Quadro 4. A busca foi realizada no dia 09/01/2022 e não foram utilizados filtros, tais como idioma ou datas de publicação. A estratégia de busca

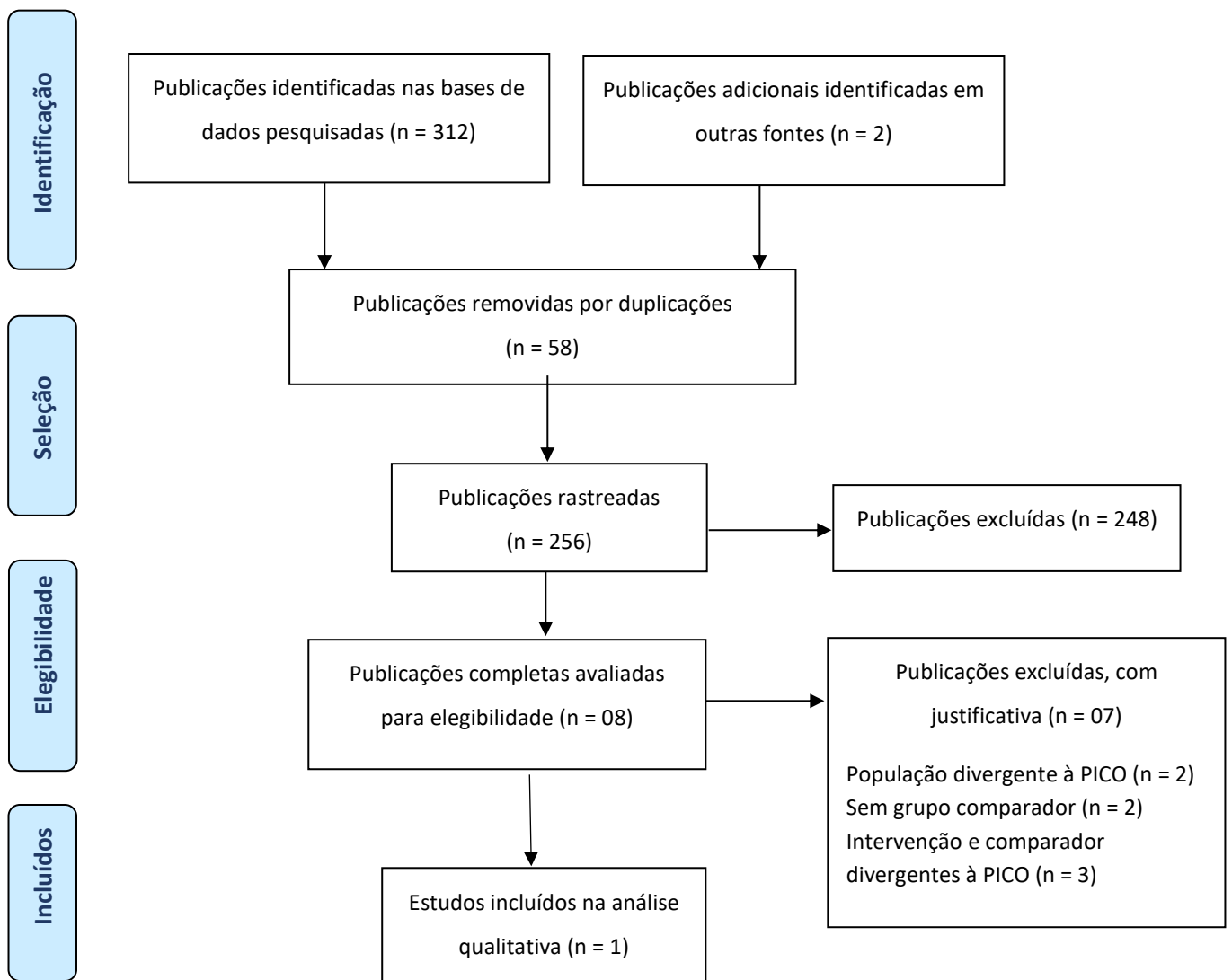
foi formulada de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde<sup>7</sup>. Adicionalmente buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*, buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

**Quadro 4.** Estratégia de busca por evidências científicas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca		Nº de estudos
PUBMED	#1	("Anemia, Aplastic"[Mesh] OR "Aplastic Anemia*" OR "Aplastic Anaemia*" OR "Anaemia, Aplastic" OR "Anemia, Hypoplastic" OR "Hypoplastic Anemia*" OR "severe aplastic anemia")	20.182
	#2	("eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "Promacta")	1.020
	#3	("Cyclosporine"[Mesh] OR Cyclosporine OR "Cyclosporine" OR "Cyclosporine A" OR "Cyclosporin A" OR "Ciclosporin" OR "Cyclosporin" OR "Neoral" OR "Sandimmun Neoral" OR "CyA-NOF" OR "CyA NOF" OR "Sandimmune" OR "Sandimmun" OR "CsA-Neoral" OR "CsA Neoral" OR "CsANeoral" OR "OL 27-400" OR "OL 27 400" OR "OL 27400" OR "immunosuppressive therapy" OR "immunosuppressive agentes")	76.612
	#4	("Antilymphocyte Serum"[Mesh] OR "Antilymphocyte Serum" OR "Antilymphocyte Serums" OR "Serum, Antilymphocyte" OR "Serums, Antilymphocyte" OR "Antilymphocyte Antibodies" OR "Antibodies, Antilymphocyte" OR "Antibody, Antilymphocyte" OR "Antilymphocyte Antibody" OR "Antilymphocyte Globulin" OR "Antilymphocyte Globulins" OR "Globulin, Antilymphocyte" OR "Globulins, Antilymphocyte" OR "Pressimmune" OR "Antithymoglobulin" OR "Antithymoglobulins" OR "Antithymocyte Globulin" OR "Antithymocyte Globulins" OR "Globulin, Antithymocyte" OR "Globulins, Antithymocyte" OR "Lymphocyte Immune Globulin, Anti-Thymocyte Globulin" OR "Lymphocyte Immune Globulin, Anti Thymocyte Globulin" OR "Anti-Thymocyte Globulin" OR "Anti Thymocyte Globulin" OR "Anti-Thymocyte Globulins" OR "Globulin, Anti-Thymocyte" OR "Globulins, Anti-Thymocyte" OR "ATGAM" OR "Lymphocyte Immune Globulin, Anti-Thymocyte Globulin (Equine)" OR "Lymphocytotoxic Antibodies" OR "Antibodies, Lymphocytotoxic" OR "Antibody, Lymphocytotoxic" OR "Lymphocytotoxic Antibody" OR "Antilymphoblast Globulins" OR "Antilymphoblast Globulin" OR "Globulin, Antilymphoblast" OR "Globulins, Antilymphoblast" OR "Antilymphocyte Immunoglobulin" OR "Antilymphocyte Immunoglobulins" OR "Immunoglobulin, Antilymphocyte" OR "Immunoglobulins, Antilymphocyte")	15.812
	#5	<b>#1 AND #2 AND #3 AND #4</b>	<b>44</b>
EMBASE	#1	('aplastic anemia'/exp OR 'aplastic anemia*' OR 'aplastic anaemia*' OR 'anaemia, aplastic' OR 'anemia, hypoplastic' OR 'hypoplastic anemia*' OR 'severe aplastic anemia')	51.351
	#2	(eltrombopag OR Revolade OR 'SB-497 115' OR Promacta)	3.055
	#3	('cyclosporine'/exp OR 'cyclosporine A' OR 'cyclosporin A' OR ciclosporin OR cyclosporin OR 'immunosuppressive therapy')	353.861
	#4	('lymphocyte antibody'/exp OR 'antilymphocyte serum' OR 'globulin, antilymphocyte' OR 'globulins, antilymphocyte' OR 'globulin, antithymocyte' OR 'globulins, antithymocyte' OR atgam OR 'immunoglobulin*', antilymphocyte' OR 'anti-thymocyte globulin*' OR 'anti thymocyte globulin')	45.578
	#5	<b>#1 AND #2 AND #3 AND #4</b>	<b>230</b>
COCHRANE LIBRARY	#1	MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	209
	#2	('aplastic anemia' OR 'aplastic anemias' OR 'aplastic anemia' OR 'aplastic anaemia' OR 'anaemia, aplastic' OR 'aplastic anaemias' OR 'anemia, hypoplastic' OR 'hypoplastic anemia' OR 'hypoplastic anemias')	713

	#3	eltrombopag OR Revolade OR 'SB-497 115' OR Promacta	318
	#4	#1 OR #2	718
	#5	#4 AND #3	42
		<b>Somente trials</b>	<b>38</b>
<b>TOTAL</b>			<b>312</b>

Como resultado das buscas realizadas nas bases de dados selecionadas, foram encontradas 312 citações, incluindo-se duplicatas. Dois revisores, aplicando-se os critérios de elegibilidade, selecionaram inicialmente oito citações para leitura na íntegra e destas apenas uma foi selecionada e incluída nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

### 6.1 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Foi incluído um estudo, sendo um ensaio clínico randomizado (ECR). As principais características deste ECR estão descritas a seguir.

### 6.2 Evidência clínica

#### **Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup> – Estudo RACE**

Trata-se de ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto, comparando ATG de cavalo mais ciclosporina (terapia imunossupressora padrão) com ou sem eltrombopague em pacientes com AA grave ou muito grave. O estudo foi realizado no período de julho de 2015 a abril de 2019 em 24 locais de seis países europeus (França, Itália, Holanda, Espanha, Suíça e Reino Unido). Foram submetidos a triagem 285 pacientes com 15 anos de idade ou mais, que tiveram um diagnóstico de AA grave ou muito grave adquirida, não elegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Destes pacientes, 205 pacientes foram inscritos. Após a inscrição, dois pacientes foram à óbito e seis foram posteriormente identificados com outros diagnósticos, além da AA, restando 197 pacientes com um diagnóstico confirmado de AA severa ou muito severa. O tempo médio de seguimento dos pacientes em ambos os grupos foi de 24 meses (IC95%: 23 a 24). A randomização foi estratificada de acordo com a idade ( $\geq 15$  a  $< 40$  anos ou  $\geq 40$  anos), gravidade da doença (grave ou muito grave) e local do estudo. Os eventos adversos foram classificados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCEA).

No Grupo A – grupo comparador (N=101), os pacientes foram designados para receber terapia imunossupressora, consistindo de ATG 40 mg/Kg/dia por quatro dias consecutivos e ciclosporina, administrada por via oral em uma dose de 5 mg/Kg/dia a partir do dia 1 por um mínimo de 12 meses. A ciclosporina foi posteriormente reduzida durante os 12 meses seguintes e foi descontinuada por 24 meses. Os pacientes do Grupo B – grupo intervenção (N=96) receberam a terapia imunossupressora mais eltrombopague, administrado por via oral em uma dose de 150 mg/dia desde o dia 14 até seis meses ou até três meses em pacientes que tiveram uma resposta completa em três meses. Todos os pacientes do Grupo B que tiveram uma resposta parcial em três meses continuaram a receber eltrombopague por seis meses, de acordo com o protocolo do estudo.

O desfecho primário foi resposta hematológica completa em três meses, definida como nível de hemoglobina maior que 10 g/dL, uma contagem absoluta de neutrófilos  $> 1.000/\text{mm}^3$  e uma contagem de plaquetas maior que  $100.000/\text{mm}^3$  em pacientes que não receberam transfusões. Os critérios para uma resposta parcial foram independência à transfusão (tanto de glóbulos vermelhos quanto de plaquetas), com uma linhagem sanguínea que não atendia aos critérios de AA grave, mas era insuficiente para uma resposta completa.

Os desfechos secundários incluíram resposta geral (definida como uma resposta completa ou resposta parcial); tempo para a primeira resposta, melhor resposta e resposta completa; sobrevida global; sobrevida livre de eventos; recaída; evolução clonal; hemoglobinúria hemolítica paroxística noturna; descontinuação da imunossupressão; e



qualidade de vida conforme relatado pelo paciente (*Patient-Reported Outcomes*). Todos os desfechos de eficácia foram avaliados com base na intenção de tratar.

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

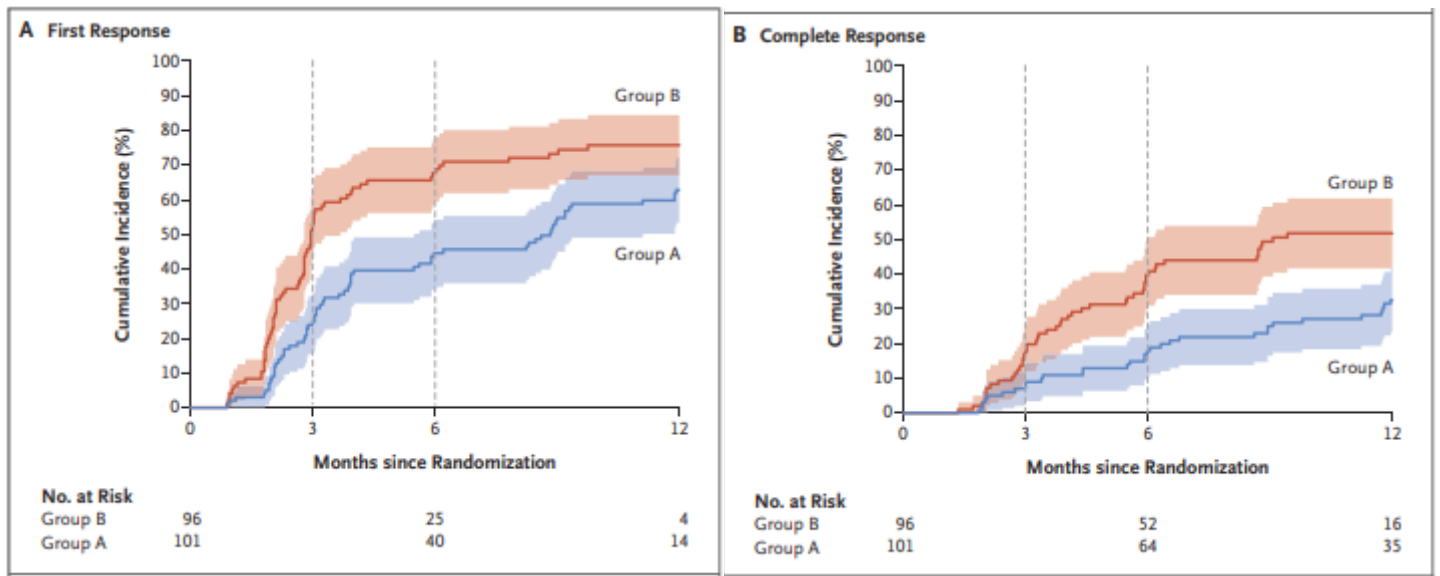
#### Resposta hematológica

A porcentagem de pacientes com resposta completa em três meses e seis meses foi de 10% (N=10) de um total de 101 pacientes no Grupo comparador (Grupo A) e 22% (N=21) de um total de 96 pacientes no Grupo intervenção (Grupo B) (*Odds Ratio* combinado = 3,2 [IC95%: 1,3 a 7,8; p=0,01]), o que representou uma diferença significativa entre os grupos. Aos seis meses, quatro dos pacientes que tiveram uma resposta completa em três meses (um paciente no Grupo A e três pacientes no Grupo B) tiveram perda de resposta (ou seja, eles passaram de completa resposta a nenhuma resposta) e sete pacientes (todos no Grupo B) tiveram um rebaixamento em resposta de completa para parcial.

A taxa de resposta geral em três meses foi menor no Grupo A em 31 pacientes (31%) de um total de 101 pacientes do que no Grupo B (59%) em 57 pacientes (59%) de um total de 96 pacientes (RR = 2,21 [IC95%: 1,11 a 4,37; p<0,05]). Dos 70 pacientes do Grupo A que não tiveram uma resposta em três meses, 14 tiveram uma resposta geral em seis meses (quatro tiveram uma resposta completa e 10 tiveram uma resposta parcial). Dos 39 pacientes do Grupo B que não tiveram uma resposta em três meses, 11 tiveram uma resposta geral em seis meses (quatro tiveram uma resposta completa e sete tiveram uma resposta parcial). Aos seis meses, a taxa de resposta geral foi de 41% (N=41) no Grupo A e 68% (N=65) no Grupo B (RR = 1,97 [IC95%: 1,44 a 2,69; p<0,05]). Melhores respostas foram observadas no Grupo B do que no Grupo A em cada ponto de tempo e em todos os estratos (gravidade da anemia aplástica e idade).

O tempo médio para a primeira resposta foi de 8,8 meses no Grupo A e 3,0 meses no Grupo B. Aos 12 meses, a taxa de resposta completa foi de 33% no Grupo A e 52% no Grupo B. O tempo desde a resposta parcial até a resposta completa foi de 5,1 meses no Grupo A (N=32) e 2,7 meses no Grupo B (N=43). O tempo médio para a melhor resposta foi de 8,9 meses no Grupo A e 3,9 meses no Grupo B.

Entre os pacientes que tiveram uma resposta, o tempo para a independência da transfusão de plaquetas foi de 68 dias (intervalo interquartil [II], 34 a 151) no Grupo A e 40 dias (II, 20 a 80) no Grupo B. O tempo para a independência da transfusão de hemácias foi de 140 dias (II, 62 a 252) no Grupo A e 51 dias (II, 23 a 122) no Grupo B. A Figura 2 apresenta a cinética da resposta hematológica.



**Figura 2.** Cinética da resposta hematológica. **Fonte:** Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup>.

As incidências cumulativas de uma resposta são plotadas de acordo com o grupo de tratamento. As áreas sombreadas indicam intervalos de confiança de 95%. Os eventos concorrentes foram o transplante de células-tronco hematopoéticas, qualquer tratamento adicional para anemia aplástica, evolução clonal e morte. O painel A mostra o tempo até a primeira resposta. A incidência cumulativa de uma primeira resposta em 3 meses foi de 25% (IC95%: 16 a 33) no Grupo A e 53% (IC95%: 43 a 63) no Grupo B; aos 6 meses, as incidências foram de 45% (IC95%: 35 a 54) e 68% (IC95%: 58 a 77), respectivamente. O painel B mostra o tempo para completar a resposta. O tempo médio para resposta completa foi de 9,1 meses no Grupo B, enquanto no Grupo A menos de 50% dos pacientes tiveram uma resposta completa durante o período de observação do ensaio.

### Sobrevida global

A sobrevida global em dois anos foi semelhante no Grupo A (85%; IC95%: 78 a 92) e Grupo B (90%; IC95%: 82 a 97). Vinte e dois pacientes morreram durante o ensaio - 14 no Grupo A e oito no Grupo B. Um total de 23 pacientes foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, sendo 12 no Grupo A e 11 no Grupo B. Na análise multivariada, os dois grupos tiveram sobrevida global semelhante (*Hazard Ratio* [HR] para morte no Grupo B em comparação com o Grupo A (0,57; IC95%: 0,24 a 1,37). Idade avançada foi o único fator associado a pior sobrevida global.

### Incidência cumulativa de recidiva

A incidência cumulativa de recidiva em 18 meses após a resposta não diferiu significativamente entre o Grupo A (11%; IC95%: 2 a 20) e Grupo B (19%; IC95%: 9 a 29). Na análise multivariada, os dois grupos tiveram risco de recidiva (HR 1,32; IC95%: 0,55 a 3,21). Idade avançada foi o único fator associado a pior risco de recidiva.

### Sobrevida livre de eventos

Em dois anos, mais eventos ocorreram no Grupo A do que no Grupo B, o que resultou em uma sobrevida livre de eventos inferior no Grupo A (34%; IC95%: 24 a 44) do que no Grupo B (46%; IC95%: 36 a 57). Os eventos de falha de tratamento mais comuns foram nenhuma resposta no Grupo A e nenhuma resposta e o uso de tratamento adicional no Grupo B. Na análise multivariada, o risco entre os pacientes do Grupo B foi reduzido nos primeiros seis meses (HR para eventos de falha do tratamento foi de 0,42 (IC95%: 0,25 a 0,72). Idade avançada e gravidade da doença foram confirmadas como fatores de risco. Aos 24 meses, 19% dos pacientes do Grupo A e 28% daqueles do Grupo B tiveram uma resposta independente da ciclosporina.

### Qualidade de vida (Desfecho relatado pelo paciente)

Os resultados relatados pelos pacientes foram avaliados com o uso do questionário da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), instrumento elaborado para avaliar diferentes aspectos que definem a qualidade de vida de pacientes com câncer, sendo aplicado no início do estudo e seis, 12 e 24 meses após a randomização. As pontuações melhoraram desde a linha de base ao longo do tempo em relação ao estado de saúde global, bem como nas escalas física, social e emocional, com diferenças mínimas entre os grupos. Apenas para o parâmetro RF2 (escala funcional) houve diferença entre os grupos A e B no momento 0, mas que desapareceu aos seis meses. O Quadro 5 apresenta a Mediana e quartis (Q1, Q3) das pontuações por braço de randomização, na linha de base (com teste para a diferença) e nos tempos seis, 12 e 24 meses após a randomização e a análise multivariada dos resultados do questionário de qualidade de vida, sendo os resultados apresentados nos Quadros 5 e 6, adiante.

**Quadro 5.** Mediana e quartis (Q1, Q3) das pontuações por braço de randomização, na linha de base (com teste para a diferença) e nos tempos 6, 12 e 24 meses após a randomização.

		<b>Grupo A (ATG mais ciclosporina)</b>	<b>Grupo B (ATG, ciclosporina mais eltrmbopague)</b>
<b>QL2</b>	Baseline	50.00 (33.33,66.67)	58.33 (33.33,75.00)
	6 meses	66.67 (50.00,83.33)	66.67 (58.33,83.33)
	12 meses	75.00 (66.67,83.33)	75.00 (58.33,83.33)
	24 meses	75.00 (62.50,83.33)	83.33 (66.67,91.67)
<b>PF2</b>	Baseline	80.00 (60.00,93.33)	86.67 (73.33,93.33)
	6 meses	86.67 (73.33,93.33)	86.67 (73.33,93.33)
	12 meses	93.33 (86.67,100.00)	86.67 (80.00,100.00)
	24 meses	93.33 (80.00,100.00)	93.33 (80.00,100.00)
<b>RF2</b>	Baseline	50.00 (16.67,66.67)	66.67 (33.33,100.00)
	6 meses	83.33 (50.00,100.00)	66.67 (50.00,100.00)
	12 meses	83.33 (66.67,100.00)	83.33 (66.67,100.00)
	24 meses	91.67 (66.67,100.00)	100.00 (66.67,100.00)
<b>EF</b>	Baseline	75.00 (58.33,91.67)	75.00 (58.33,91.67)
	6 meses	83.33 (66.67,91.67)	77.78 (66.67,91.67)
	12 meses	83.33 (75.00,100.00)	83.33 (75.00,91.67)
	24 meses	83.33 (75.00,91.67)	87.50 (75.00,100.00)
<b>CF</b>	Baseline	83.33 (66.67,100.00)	100.00 (83.33,100.00)

	6 meses	100.00 (83.33,100.00)	83.33 (66.67,100.00)
	12 meses	100.00 (83.33,100.00)	100.00 (83.33,100.00)
	24 meses	100.00 (83.33,100.00)	83.33 (66.67,100.00)
<b>SF</b>	Baseline	50.00 (16.67,83.33)	66.67 (33.33,91.67)
	6 meses	66.67 (50.00,83.33)	83.33 (66.67,100.00)
	12 meses	83.33 (66.67,100.00)	100.00 (66.67,100.00)
	24 meses	100.00 (66.67,100.00)	100.00 (66.67,100.00)
<b>FA</b>	Baseline	44.44 (22.22,55.56)	44.44 (22.22,66.67)
	6 meses	33.33 (11.11,44.44)	33.33 (22.22,44.44)
	12 meses	22.22 (11.11,33.33)	33.33 (22.22,44.44)
	24 meses	22.22 (11.11,38.89)	22.22 (11.11,33.33)
<b>PA</b>	Baseline	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,33.33)
	6 meses	0.00 (0.00,16.67)	0.00 (0.00,33.33)
	12 meses	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,16.67)
	24 meses	0.00 (0.00,25.00)	0.00 (0.00,16.67)
<b>FI</b>	Baseline	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,33.33)
	6 meses	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,33.33)
	12 meses	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,33.33)
	24 meses	0.00 (0.00,33.33)	0.00 (0.00,33.33)

QL2: estado de saúde global; PF2: escala física; RF2: escala funcional; EF: escala emocional; CF: escala cognitiva; SF: escala social; FA: escala de fadiga; PA: escala de dor; FI: dificuldades financeiras devido à escala de tratamento/doença. Para as primeiras cinco escalas, pontuações mais altas indicam melhor estado de qualidade de vida, enquanto para FA, PA e FI, pontuações mais altas indicam pior estado. **Fonte:** Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup>.

#### Quadro 6. Análise multivariada da qualidade de vida (QV).

	QL2	PF2	RF2	EF	CF	SF	FA	PA	FI
<b>(Intercept)</b>	56.04	79.56	52.08	72.13	88.16	56.07	43.68	15.43	20.75
<b>Braço†</b>	3.22	2.70	15.98	-0.96	1.10	10.27	0.25	-1.39	2.66
<b>Tempo 6 meses</b>	13.08	5.80	21.33	6.84	0.96	14.24	-11.29	-2.97	-2.60
<b>Tempo 12 meses</b>	20.62	10.82	30.70	8.47	3.56	26.20	-16.32	-0.49	-3.43
<b>Tempo 24 meses</b>	19.53	10.22	33.37	6.70	-0.05	28.53	-15.29	-6.06	-3.57
<b>Braço: tempo 6 meses</b>	-1.93	-3.07	-15.86	-0.88	-4.67	-4.48	2.87	7.53°	2.37
<b>Braço: tempo 12 meses</b>	-3.34	-4.95	-16.53	-0.05	-3.33	-8.17	3.34	-0.16	1.67
<b>Braço: tempo 24 meses</b>	0.68	-4.10	-18.36	2.82	-2.13	-4.73	-0.01	5.95	-3.80
<b>Idade†</b>	-5.52	-4.94*	-3.32	1.39	-3.16	-4.73	-0.10	0.29	-6.30°
<b>Gravidade da doença†</b>	-4.11	-1.58	-7.81	-0.80	-2.45	-3.61	-0.32	1.87	1.15

QL2: estado de saúde global; PF2: escala física; RF2: escala funcional; EF: escala emocional; CF: escala cognitiva; SF: escala social; FA: escala de fadiga; PA: escala de dor; FI: dificuldades financeiras devido à escala de tratamento/doença. Para as primeiras cinco escalas, pontuações mais altas indicam melhor estado de qualidade de vida, enquanto para FA, PA e FI, pontuações mais altas indicam pior estado. †Braço, braço de randomização (B *versus* A); Idade,  $\geq 40$  *versus*  $\geq 15$  e  $< 40$ ; Gravidade da doença, anemia aplástica muito grave *versus* anemia aplástica grave. **Fonte:** Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup>.

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Eventos adversos

Os eventos adversos são considerados graves quando resultam em óbito, ameaçam à vida, ocasionam internação hospitalar ou incapacidade. Seis pacientes (três em cada grupo) tiveram um uso interrompido de ATG por razões de

segurança ou por decisão médica. A ciclosporina foi descontinuada definitivamente nos primeiros seis meses em 18 pacientes (11 no Grupo A e sete no Grupo B), predominantemente devido à toxicidade renal (dados não apresentados). Todos os pacientes que foram aleatoriamente designados para o Grupo B receberam eltrombopague, que foi descontinuado antes de seis meses em 10 pacientes devido aos níveis elevados de enzimas hepáticas (em quatro pacientes); houve um pequeno aumento no grau de deposição de reticulina na medula óssea (em dois pacientes). A incidência de todos os eventos adversos, incluindo complicações infecciosas e hepáticas, foi semelhante nos dois grupos. A incidência cumulativa de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em 24 meses foi de 7% no Grupo A e 1% no Grupo B. A Tabela 1 apresenta os eventos adversos relatados nos grupos controle e intervenção.

**Tabela 1** - Eventos adversos relatados nos grupos controle e intervenção.

<b>Classe de órgãos do sistema</b>	<b>Grupo A - controle</b>	<b>Grupo B - intervenção</b>	<b>Total</b>
Doenças do sistema linfático e sanguíneo	68	64	132
Distúrbios cardíacos	30	21	51
Doenças do ouvido e do labirinto	25	9	34
Doenças endócrinas	20	8	28
Afecções oculares	43	36	79
Doenças gastrointestinais	306	273	579
Desordens gerais e no local de administração	194	161	355
Afecções hepatobiliares	42	34	76
Doenças do sistema imunológico	27	17	44
Infecções e infestações	215	177	392
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	12	15	27
Investigações	127	112	239
Doenças do metabolismo e nutrição	63	47	110
Tecido musculoesquelético e conjuntivo	116	100	216
Neoplasias benignas, malignas e não especificado (incluindo cistos e pólipos)	9	3	12
Doenças do sistema nervoso	142	82	224
Transtornos psiquiátricos	27	20	47
Doenças renais e urinárias	68	64	132
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	18	13	31
Respiratório, torácico e mediastinal distúrbios	101	64	165
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	108	105	213
Circunstâncias sociais	1	0	1
Procedimentos cirúrgicos e médicos	8	8	16
Doenças vasculares	49	47	96
<b>Total</b>	<b>1819 (55,2%)</b>	<b>1480 (44,8%)</b>	<b>3299</b>

Fonte: Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup>. Todos os dados de segurança, desde a randomização até a data limite de 1º de março de 2020, são mostrados por braço de randomização. Os eventos foram classificados de acordo com os Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos do *National Cancer Institute* (versão 4).

### 6.3 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0, que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*),

dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo (*low risk*), alto (*high risk*) ou incerto (*some concerns*), não havendo um escore numérico derivado.

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	NA	Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Resposta hematológica	!	+	+	-	+	-	+	Low risk
		Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Sobrevida global	!	+	+	-	+	-	!	Some concerns
		Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Incidência cumulativa de recidiva	!	+	+	-	+	-	+	High risk
		Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Sobrevida livre de eventos	!	+	+	-	+	-	+	
		Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Qualidade de vida	!	-	+	+	+	-	-	D1 Randomisation process
		Peffault de Latour	Terapia imunossupressora mais eltrombopague	Terapia imunossupressora	Eventos adversos	!	+	+	-	+	-	-	D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

**Figura 3.** Avaliação de risco de viés segundo a ferramenta RoB 2.0.

### 6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

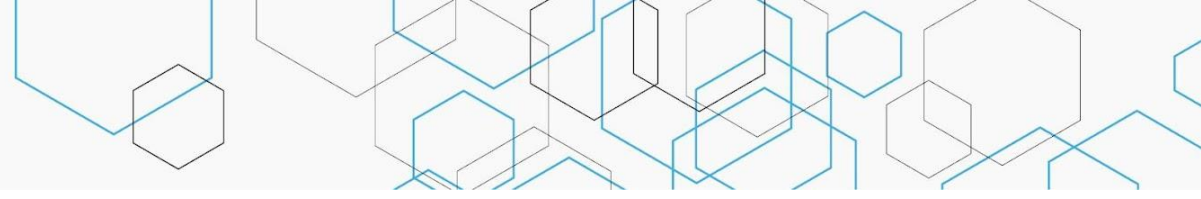
A qualidade das evidências foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Evaluation (GRADE)*<sup>9</sup>.

A análise dos desfechos do estudo de Peffault de Latour *et al.*, 2022<sup>8</sup> foi realizada seguindo-se os princípios de intenção de tratar. As perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfechos. A análise estatística foi descrita e considerada adequada para mostrar a diferença significativa entre os grupos de estudo. Houve rebaixamento em risco de viés devido ausência de cegamento. Apesar do estudo incluir pacientes com idade entre 15 e 18 anos, esta amostra foi muito pequena (N=9; 5%), não havendo rebaixamento por evidência indireta.

O Quadro 7 apresenta o perfil geral de evidências com base nas recomendações GRADE, considerando-se os desfechos primários e secundários do estudo incluído, comparando-se terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) *versus* terapia imunossupressora padrão mais eltrombopague.

**Quadro 7.** Perfil geral de evidências com base no GRADE, comparando-se terapia imunossupressora padrão (ATG e ciclosporina) *versus* terapia imunossupressora padrão mais eltrombopague.

Avaliação da qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	RR (IC95%)		
<b>Resposta hematológica</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	-	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Resposta completa – 3m*						2,21 (1,11 a 4,37) – a favor do grupo com eltrombopague	⊕⊕⊕○ Moderada	
Resposta global – 3m*						1,97 (1,44 a 2,69) – a favor do grupo com eltrombopague	⊕⊕⊕○ Moderada	
Resposta completa – 6m*						1,68 (1,05 a 2,68) – a favor do grupo com eltrombopague	⊕⊕⊕○ Moderada	
Resposta Global – 6m*						1,71 (1,33 a 2,21) – a favor do grupo com eltrombopague	⊕⊕⊕○ Moderada	
*Resultados referentes à análise multivariada, apresentada na Tabela S3 do arquivo suplementar publicado junto ao estudo								
<b>Sobrevida global</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	-	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
6m*						1,04 (0,97 a 1,12)	⊕⊕⊕○ Moderada	
12m*						0,97 (0,84 a 1,13)	⊕⊕⊕○ Moderada	
18m*						0,95 (0,77 a 1,19)	⊕⊕⊕○ Moderada	



24m*						1,08 (0,64 a 1,64)	⊕⊕⊕○ Moderada	
* Calculado com base nos resultados da Figura S2 do arquivo suplementar publicado junto ao estudo								
<b>Incidência cumulativa de recidiva</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave	1,32 (0,55 a 3,21)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
<b>Sobrevida livre de eventos</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	0,42 (0,25 a 0,72) – a favor do grupo com eltrombopague	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Qualidade de vida (Desfecho relatado pelo paciente)</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	<b>QL 2 (Estado de Saúde Global) Mediana (Q1; Q3)</b>	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
<b>Basal</b>						Grupo A: 50,00 (33,33; 66,67) Grupo B: 66,67 (58,33; 75,00)		
<b>6 meses</b>						Grupo A: 66,67 (50,00; 83,33) Grupo B: 66,67 (58,33; 83,33)		
<b>12 meses</b>						Grupo A: 75,00 (66,67; 83,33) Grupo B: 75,00 (58,33; 83,33)		
<b>24 meses</b>						Grupo A: 75,00 (62,50; 83,33) Grupo B: 83,33 (66,67; 91,67)		
<b>Eventos adversos</b>								
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	1819 (55,2%) EA no Grupo sem eltrombopague e 1480 EA no Grupo eltrombopague (p>0,05)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

<sup>a</sup> Houve ausência de cegamento.



## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os resultados encontrados mostram moderada qualidade da evidência para os desfechos resposta hematológica, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, qualidade de vida e eventos adversos devido ao rebaixamento no risco de viés pela ausência de cegamento. Para o desfecho Incidência cumulativa de recidiva, a qualidade da evidência foi considerada baixa devido risco de viés pela ausência de cegamento e imprecisão nos resultados. A adição de eltrombopague à terapia imunossupressora padrão melhorou a taxa, rapidez e força da resposta hematológica entre pacientes previamente não tratados com AA grave, sem efeitos tóxicos adicionais.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Na avaliação econômica (custo-efetividade) e na análise de impacto orçamentário, realizadas nas próximas seções, utilizou-se o ATG de coelho, pois, conforme mencionado anteriormente, o ATG de cavalo não está disponível no Brasil.

### 7.1 Avaliação econômica

A presente avaliação econômica analisou se a adição de eltrombopague à terapia de imunossupressão padrão (ATG + ciclosporina) traz benefícios clínicos e econômicos. O eltrombopague faz parte da lista de medicamentos para doenças raras criada pelo Consórcio Internacional de Pesquisa de Doenças Raras<sup>13</sup> e o medicamento está disponível no SUS para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), conforme disposto na Portaria nº 72, de 11 de dezembro de 2018<sup>14</sup>.

#### Medida de Efetividade

Esta avaliação foi baseada nos resultados do ECR de fase 3, publicado por de Latour *et al.* (2022), que comparou a eficácia do tratamento padrão da AAG com ATG de cavalo + ciclosporina, com ou sem eltrombopague<sup>8</sup>. Em todos os desfechos avaliados no ECR de Latour e colaboradores (2022)<sup>8</sup>, o tratamento com adição eltrombopague apresenta maior eficácia do que o tratamento padrão isolado. A taxa de resposta completa, que é o desfecho primário definido pelos pesquisadores, mostra que em 3, 6 e 12 meses o tratamento com a adição do eltrombopague é superior ao tratamento padrão (10% vs 22%; 20% vs 32%; 33% vs 52%, respectivamente). Na presente avaliação econômica utilizou-se a taxa de resposta global (TRG) aos 6 meses, pois o tempo médio para independência de transfusão de hemoderivados é de até 140 dias, conforme resultados de Latour e colaboradores<sup>8</sup>. Além disso, aqui considerou-se o esquema posológico dos medicamentos empregados para o tratamento da AAG, conforme segue adiante:

## ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO DO PROTOCOLO ELTROMBOPAGUE

- **Imunoglobulina antitimócito (ATG):** dose de 40 mg/kg/dia, via cateter venoso central, por quatro dias consecutivos, sendo infundida em 12 a 18 horas. A dose pode ser ajustada para pacientes obesos (1,3 x peso ideal x peso atual). O retratamento tem intervalo mínimo de 4 meses.
- **Ciclosporina:** 5 mg/kg/dia, por via oral, desde o primeiro dia, por no mínimo 12 meses, depois a dosagem pode ser reduzida gradualmente entre 6 e 12 meses (cerca de 10% ao mês) para evitar recidivas. Assim, os pacientes podem receber ciclosporina entre 18 e 24 meses, antes da descontinuidade de uso.
- **Eltrombopague:** 150 mg, via oral, a partir do 14º dia até completar 180 dias. Para pacientes asiáticos a dosagem pode ser reduzida em 50%. O EPAG pode ser descontinuado após 3 meses nos pacientes que tiveram resposta hematológica completa. O tratamento com a adição de eltrombopague continua até seis meses, na mesma dosagem, para os pacientes que alcançaram resposta parcial ou não tiveram resposta aos três meses. O retratamento pode ser realizado em casos de recidiva.

### Horizonte da análise

Considerou-se o horizonte de tempo de um ano, que é o tempo para tratamento completo.

### Perspectiva

Sistema Único de Saúde (SUS), considerando-se apenas os custos médicos diretos com medicamentos, consultas, exames, transfusões e hospitalizações.

### Comparadores

No SUS, o tratamento padrão oferecido para pacientes com AAG não elegíveis ao TCTH é realizado com o uso da combinação de ATG com ciclosporina, conforme descrito no PCDT de AAG<sup>15</sup>.

### Taxa de desconto

Não foi utilizada taxa de desconto, pois o horizonte temporal definido para análise não é superior a um ano.

### Desfechos

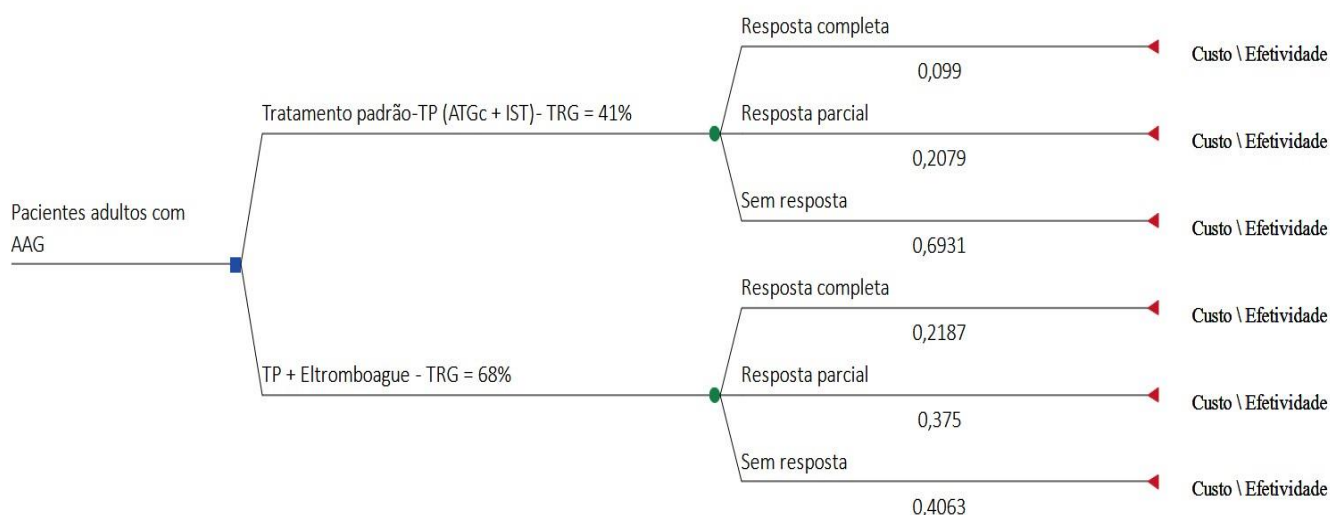
O estudo de Latour *et al.* (2022)<sup>8</sup> apresenta resultados similares tanto da sobrevida global quanto da qualidade de vida dos pacientes tratados em ambos os grupos do ECR, o que possibilitaria uma análise de custo-minimização. No entanto, há diferença significativa na Taxa de Resposta Global (TRG). Assim, na presente análise (custo-efetividade), é

utilizado este desfecho, composto pela taxa de resposta completa mais a taxa resposta parcial, sendo útil para avaliação de estudos com populações menores.

### Estrutura do modelo

Um modelo de árvore de decisão (Figura 4) foi desenvolvido no software Excel® 2013 para a presente análise de custo-efetividade, na qual se simulou o tratamento da anemia aplástica em pacientes adultos sem possibilidade de TCTH durante um ano. Em ambos os braços de tratamento possíveis, os pacientes podem apresentar sucesso ou falha terapêutica, em relação à TRG, seguindo dessa forma até o fim de 1 ano e sem a possibilidade de transitar entre os estados de saúde.

**Figura 4** - Árvore de decisão com a estrutura do modelo aplicado nesta análise de custo-efetividade.



TRG = Taxa de Resposta Global. Ver dados completos na Tabela 4 de anexos, utilizados para as probabilidades em cada um dos ramos (braço) da árvore.

### Custo de tratamento

O custo total com medicamentos nos dois esquemas terapêuticos avaliados é formado pelo custo inicial do tratamento nos primeiros 90 dias e os custos até o término do tratamento em 12 meses, os quais estão sumarizados na Tabela 4 da seção anexos. A fase inicial do tratamento exige ao menos 4 dias de hospitalização para administração endovenosa do ATG, que é o item de maior custo em ambos os tratamentos. Após 90 dias, o tratamento poderá sofrer interrupção ou alterações, de acordo com a resposta hematológica do paciente e protocolo adotado. Caso o paciente não obtenha resposta hematológica adequada na primeira fase do tratamento padrão com ATG, o PCDT de Anemia aplástica recomenda a utilização de uma segunda e até terceira dose do mesmo, pois há evidência que pacientes que tiveram

resposta anteriormente podem se beneficiar da terceira dose<sup>15</sup>. Assim, para mensurar os custos do tratamento padrão considerou-se que os pacientes que não responderam ao tratamento inicial podem receber a uma segunda dose de ATG. Contudo, não foi considerada a utilização de terceira dose de ATG, pois os dados do estudo de Latour e colaboradores (2022)<sup>8</sup> permitem calcular que probabilidade de transição entre os estados de resposta hematológica, onde caso um paciente, no mês 3, não obtenha resposta hematológica, há 80% (padrão) e 71,8% (eltrombopague) de probabilidade de continuar a não ter resposta adequada no sexto mês após o início do tratamento.

A quantificação dos recursos necessários para o tratamento com a combinação de ciclosporina e ATG com ou sem eltrombopague foi realizada a partir de dados de quatro estudos retrospectivos envolvendo as tecnologias avaliadas<sup>16-19</sup>. Os exames de monitorização de resposta ao tratamento e de efeitos adversos seguem as recomendações do PCDT de Anemia Aplástica Adquirida, do Ministério da Saúde<sup>15</sup>, em que a periodicidade dos exames pode ser estabelecida a critério médico. Contudo, no presente estudo estabeleceu-se a mesma quantidade e periodicidade dos exames laboratoriais para os dois tratamentos avaliados.

Os preços dos medicamentos, exames e hospitalizações foram extraídos em bancos de dados administrativos mantidos pelo Ministério da Saúde: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, e OPM do SUS (SIGTAP); Banco de Preços em Saúde (BPS) - sendo utilizado o último preço de compra pública registrado nos sistemas e Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS. As Tabelas 1, 2, 3 e 4, da seção de anexos, apresentam os medicamentos, hemocomponentes, serviços e exames utilizados no tratamento da AAG nos dois tratamentos em comparação nesta análise.

## Resultados

A Tabela 2 apresenta o custo esperado por paciente nos dois tratamentos comparados quanto ao manejo da anemia aplástica severa.

**Tabela 2** - Custo anual de tratamento, por categoria de componentes, no tratamento padrão e com adição de eltrombopague, considerando-se taxa de resposta global.

<b>Componentes</b>	<b>Padrão</b>	<b>Padrão + Eltrombopague</b>
<b><i>Medicamentos e hemocomponentes</i></b>		
Completa	278.866,14	329.652,62
Parcial	281.140,24	413.288,82
Sem resposta	551.525,48	413.340,38
<b><i>Exames laboratoriais</i></b>		
Mensais	487,44	487,44
Quinzenais	1.931,04	1.931,04
Semestrais	74,20	74,20
<i>Total</i>	2.492,68	2.492,68
<b><i>Exames de imagem</i></b>	R\$ 1.523,13	R\$ 779,28
<b><i>Consultas e hospitalizações</i></b>		

Completa	5.439,30	4.713,89
Parcial	5.439,30	4.713,89
Sem resposta	9.839,30	4.713,89
<b>Custo total</b>		
Completa	288.321,25	337.638,46
Parcial	290.595,34	421.274,66
Sem resposta	565.380,58	421.326,22
<b>Resposta obtida nos primeiros 90 dias*</b>		
Completa	9,90%	22%
Parcial	20,79%	38%
Sem resposta	69,31%	41%
<b>Custo médio esperado</b>	<b>R\$ 480.815,40</b>	<b>R\$ 403.000,19</b>

Fonte: \*de Latour et al (2022) <sup>8</sup>

O ATG é o item mais dispendioso em ambos os tratamentos. No caso de um paciente não apresentar resposta hematológica adequada na primeira fase do tratamento padrão, é necessário administrar uma segunda dose de ATG. Assim o custo das duas doses deste medicamento será de R\$ 540.753,92. O tratamento padrão apresenta maior custo com exames de imagens, consultas e necessidade de hospitalização.

A **Tabela 3** apresenta os custos e a efetividade do tratamento da AAG dos dois tratamentos avaliados.

**Tabela 3** - Custo incremental do tratamento padrão vs eltrombopague, com base no desfecho “Taxa de Resposta Global” (TRG).

Tratamento	Custo esperado	TRG	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Padrão	R\$ 480.815,40	40,59%			
Padrão + EPAG	R\$ 403.000,19	67,71%	-R\$ 77.815,21	27,1%	-R\$ 287.140,99

TRG: taxa de resposta global. RCEI: razão de custo efetividade incremental. Incremental: EPAG - Padrão

O tratamento padrão apresenta maior custo e menor efetividade, demonstrando que a adição de eltrombopague é custo-efetiva no tratamento da AAG em pacientes não elegíveis ao TCTH, resultando em economia de recursos, considerando-se a RCEI encontrada.

### Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados, foi realizada análise de sensibilidade univariada em dois parâmetros (preço do ATG e do eltrombopague). O uso do ATG contribui para 93% dos custos do tratamento no braço com terapia padrão e 79% no braço com adição de eltrombopague.

O cenário 1 considera que o preço do ATG passe de R\$ 603,52 (valor pago na última compra registrada no BPS) para R\$ 563,33 (valor pago na compra).

O cenário 2 considera que o preço do eltrombopague passe de R\$ 226,46 (valor médio pago conforme registro no BPS, em 15/09/2021 (comprimido 50 mg), para R\$ 294,14 (maior valor pago nas compras entre agosto de 2020 e janeiro de 2021).

A Tabela 4 apresenta o custo médio esperado no cenário base e em dois cenários alternativos, cujos parâmetros sofreram variações para avaliar se aumentos no preço do ATG e do eltrombopague podem afetar a robustez dos resultados da avaliação econômica. Nos três cenários avaliados, o tratamento padrão apresenta maior custo, além de apresentar menor efetividade.

**Tabela 4** - Análise de sensibilidade univariada, custo médio esperado (R\$) do tratamento da AAG, nos dois cenários apresentados.

Tratamento	Cenário 1	Cenário 2	Custo esperado
Padrão	R\$ 480.815,40	R\$ 450.331,49	R\$ 480.815,40
Padrão + eltrombopague	R\$ 437.262,19	R\$ 384.995,07	R\$ 403.000,19

O Quadro 8 resume as principais características do estudo de avaliação econômica apresentado neste relatório.

**Quadro 8.** Resumo das características do estudo de avaliação econômica.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade
2. Tecnologia/intervenção	Eltrombopague
3. Comparador	Tratamento padrão: ATG + ciclosporina
4. População-alvo	Pacientes adultos com anemia aplástica não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico
5. Desfecho	Taxa de resposta global
6. Horizonte temporal	1 ano
7. Duração de cada ciclo	1 ano
8. Taxa de desconto	Não se aplica
9. Perspectiva	SUS
10. Modelo	Árvore de decisão
11. Tipos de custos	Diretos
12. Quantidade do medicamento durante o tratamento.	3 comprimidos por dia por até 166 dias, totalizando 498
13. Origem dos dados econômicos	Custos diretos obtidos do SIGTAP/SUS e Banco de Preços em Saúde (valor pago da última compra).
14. Origem dos dados de efetividade	Literatura médica <sup>8</sup>
15. Razão de custo-efetividade incremental	-R\$ 286.989,84
16. Análise de sensibilidade	Univariada
17. Resultado das análises de sensibilidade	Em qualquer cenário projetado, o custo da nova tecnologia é menor do que o tratamento disponível no SUS.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

A presente AIO tem como objetivo avaliar o impacto financeiro da ampliação de uso do eltrombopague no SUS, para tratamento de pacientes adultos com AAG e não elegíveis ao TCTH alogênico. A AAG é considerada uma doença rara. Assim, os estudos de avaliação econômica e de AIO, frequentemente, sofrem limitações devido à escassez de dados brasileiros acerca da prevalência e incidência da doença, sub-diagnóstico da doença e deficiência de modelos capazes de capturar com a sensibilidade desejada, os efeitos de tecnologias que possam modificar a história natural da doença.

### Perspectiva da análise

Neste estudo de AIO da ampliação de uso do eltrombopague, foi adotada a perspectiva do SUS.

### Horizonte temporal da análise

O horizonte temporal da AIO é de 5 anos.

### População elegível

A população elegível ao tratamento com eltrombopague foi calculada utilizando dados epidemiológicos internacionais sobre a AAG, pois não há dados de sua incidência e prevalência no Brasil. O percentual da população acima de 18 anos (72%) e as projeções sobre a estimativa populacional brasileira, no período 2022 a 2026, foram obtidos no Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia (IBGE). O número de pacientes elegíveis ao tratamento é restrito aos pacientes com anemia aplástica na forma clínica grave/severa. Estima-se que 84% dos pacientes com anemia aplástica tenham a forma grave ou muito grave<sup>17,18</sup>. A prevalência estimada da AAG utilizada no modelo de avaliação de impacto orçamentário é de 0,00061 %<sup>20</sup>.

A estimativa da população elegível ao tratamento, além de considerar os dados epidemiológicos, considerou também a demanda aferida para ciclosporina por pacientes com anemia aplástica. Os dados da demanda aferida estão apresentados na Tabela 5. A taxa de crescimento médio anual do número de pacientes que receberam ciclosporina para tratamento da anemia aplástica, pelo SUS, foi de 0,45% ao ano, calculado com os valores observados em 2020 e 2017.

**Tabela 5** - Quantidade de indivíduos no SUS em uso de ciclosporina para anemia aplástica\* por ano, de 2016 a 2020, Brasil.

<b>Demanda</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Qtde de Pacientes	905	1.006	1.101	1.099	1.021

**Fonte:** DATASUS/SABEIS (2022). Obs: \*Os códigos da CID-10 considerados AA: D61, D61.0, D61.1, D61.2, D61.3, D61.8 e D61.9

A Tabela 6 apresenta os parâmetros utilizados para definição da população elegível ao tratamento com eltrombopague.

**Tabela 6** - Definição da população de interesse para cálculo da AIO.

Descrição da população de estudo	Valores	Medida	Fonte:
Tamanho total da população de origem	213.491.379	peessoas	IBGE – Pop. Estimada 2021
Porcentagem da população elegível	72,00%	Adultos > 18 anos	IBGE. Percentual da Pop. Acima de 18 anos
Prevalência da doença (em %)	0,01%	-	Moore e Krishkan, 2020 <sup>20</sup>
Percentual de pacientes AAS grave	84%	-	Moore e Krishkan, 2020 <sup>20</sup>
Demanda aferida para ciclosporina para pacientes com AA em 2020	<b>1.021</b>	peessoas	Ministério da Saúde/Datasus/SABEIS
Taxa de crescimento anual do número de pacientes que receberam ciclosporina no SUS	0,45%	ano	Elaboração própria: (Valor 2020 – Valor 2017) ^ (1/4-1) -1
População estimada	Ano 1 - 856	peessoas	Estimativa
	Ano 2 - 861		
	Ano 3 - 865		
	Ano 4 - 869		
	Ano 5 - 873		

### Descrição do cenário de referência

O Quadro 9 apresenta o cenário de referência para o ano 1.

**Quadro 9** - Cenário de referência - Ano 1.

Ano 1	
Número estimado de pacientes	856
Custo cenário 1 por indivíduo/ano – R\$	R\$ 480.815,40
<b>Impacto Orçamentário Bruto Cenário 1</b>	<b>R\$ 413.945.285,74</b>

No cenário de referência considera-se que 856 pacientes serão tratados com a terapia padrão, ao custo anual por paciente de R\$ 480.815,40, tendo impacto orçamentário estimado de R\$ 413.945.285,74.

### Descrição dos cenários alternativos

Os cenários alternativos foram construídos considerando diferentes padrões de difusão das terapias avaliadas. A Tabela 7 apresenta a composição dos cenários de referência e alternativos utilizados na AIO.

**Tabela 7** - Cenários de padrões de uso das tecnologias avaliadas nos cenários alternativos.

Composição do cenário	Padrão + EPAG	Padrão
<b>Cenário Referência</b>	0%	100%
<b>Cenário 1</b>	90%	10%
<b>Cenário 2</b>	70%	30%
<b>Cenário 3</b>	50%	50%



Considerando que o eltrombopague já está disponibilizado no SUS para a PTI, no primeiro ano é plausível que a taxa de difusão seja maior do que 50%. Como mostra a Tabela 8, na AIO foi considerado que no quinto ano haverá difusão de 100%.

**Tabela 8** - População elegível e taxa de difusão da tecnologia avaliada

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Taxa de difusão/incorporação</b>	60%	70%	80%	90%	100%
<b>Pacientes elegíveis</b>	856	861	865	869	873
<b>Market share</b>					
EPAG	54%	63%	72%	81%	90%
Padrão	46%	37%	28%	19%	10%

## Custos

Foram computados os custos médicos diretos com medicamentos e hemocomponentes, exames e tratamento de sobrecarga de ferro. Os gastos com exames foram estimados com base nas recomendações contidas no PCDT de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Neutrófilos, do Ministério da Saúde<sup>15</sup>. Os preços dos medicamentos e exames foram extraídos em bancos de dados mantidos pelo Ministério da Saúde: SIGTAP, e BPS, sendo utilizado o valor do último preço de compra pública registrado no BPS ou o preço médio pago nas compras realizadas pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde. Os itens de custos estão descritos na seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e sumarizados na Tabela 9.

**Tabela 9** - Custo médio anual do tratamento da anemia em pacientes com AAG, em R\$.

Recursos utilizados	Padrão	Padrão + eltrombopague
<b>Medicação e hemocomponentes</b>		
Completa	278.866,14	329.652,62
Parcial	281.140,24	413.288,82
Sem resposta	551.525,48	413.340,38
<b>Exames laboratoriais</b>		
Mensais	487,44	487,44
Quinzenais	1.931,04	1.931,04
Semestrais	74,20	74,20
Total	2.492,68	2.492,68
<b>Exames de imagem</b>	R\$ 1.523,13	R\$ 779,28
<b>Consultas e hospitalizações</b>		
Completa	5.439,30	4.713,89
Parcial	5.439,30	4.713,89
Sem resposta	9.839,30	4.713,89
<b>Custo total</b>		
Completa	288.321,25	337.638,46
Parcial	290.595,34	421.274,66
Sem resposta	565.380,58	421.326,22
<b>Resposta obtida nos primeiros 90 dias</b>		
Completa	9,90%	22%

Parcial	20,79%	38%
Sem resposta	69,31%	41%
<b>Custo médio esperado</b>	<b>R\$ 480.815,40</b>	<b>R\$ 403.000,19</b>

A Tabela 10 apresenta o custo esperado por paciente em cada cenário simulado. De modo geral, ocorre redução do custo esperado por paciente e se intensifica ao longo do tempo, pois o tratamento com a adição de eltrombopague tem menor custo médio, quando comparado ao tratamento padrão, apenas com ATG e ciclosporina.

**Tabela 10** - Custo do tratamento por cenário/ano - Paciente, R\$.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário 3</b>	R\$ 457.470,84	R\$ 453.580,08	R\$ 449.689,32	R\$ 445.798,56	R\$ 441.907,80
<b>Cenário 2</b>	R\$ 448.133,01	R\$ 442.685,95	R\$ 437.238,88	R\$ 431.791,82	R\$ 426.344,75
<b>Cenário 1</b>	R\$ 438.795,19	R\$ 431.791,82	R\$ 424.788,45	R\$ 417.785,08	R\$ 410.781,71
<b>Cenário de Referência</b>	R\$ 480.815,40	R\$ 480.815,40	R\$ 480.815,40	R\$ 480.815,40	R\$ 480.815,40

## Impacto Orçamentário estimado

### Apresentação do impacto orçamentário por cenário

A Tabela 11 apresenta o impacto orçamentário para os cinco primeiros anos após a ampliação de uso do eltrombopague com a adição do mesmo no SUS, para tratamento de AAG.

**Tabela 11** - Impacto orçamentário do uso do eltrombopague por ano e cenário (R\$).

Impacto Orçamentário Bruto	Cenário Referência	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
Ano 1	411.384.696,85	375.432.285,36	383.421.710,13	391.411.134,91
Ano 2	413.945.285,74	371.739.729,91	381.118.742,32	390.497.754,72
Ano 3	415.808.039,52	367.356.061,44	378.123.167,68	388.890.273,92
Ano 4	417.679.175,70	362.925.412,21	375.092.915,21	387.260.418,21
Ano 5	419.558.731,99	359.694.894,22	372.027.733,48	385.608.018,77
<b>Impacto Orçamentário Total</b>	<b>2.078.375.929,80</b>	<b>1.837.148.383,14</b>	<b>1.889.784.268,82</b>	<b>1.943.667.600,53</b>

No cenário de referência, o tratamento de 856 pacientes custa de R\$ 411,38 milhões, considerando o custo anual médio por paciente de R\$ **480.862,43**. O cenário 1, que estima que o *market share* do uso do TP + EPAG é de 90%, apresenta menor impacto orçamentário total, no valor de R\$ 391,41 milhões, proporcionando economia de R\$ 241

milhões ao longo de cinco anos, em relação ao cenário de referência. Nesse cenário presume-se que 90% dos pacientes com AAG serão tratados com TP + EPAG e 10% com TP apenas.

### Apresentação do impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência

Na Tabela 12 apresenta os custos anuais do cenário 1 em relação ao cenário de referência.

**Tabela 12** - Impacto orçamentário incremental por ano no cenário 1, R\$.

Cenário 1 vs Cenário de referência	Impacto Orçamentário Incremental	Diferença %
Ano 1	- R\$ 35.952.411,49	-9%
Ano 2	- R\$ 42.205.555,82	-10%
Ano 3	- R\$ 48.451.978,09	-12%
Ano 4	- R\$ 54.753.763,49	-13%
Ano 5	- R\$ 59.863.837,77	-14%
<b>Em 5 anos</b>	<b>- R\$ 241.227.546,66</b>	<b>-12%</b>

No cenário 1, em cinco anos, a ampliação de uso do eltrombopague pode gerar economia de recursos de até R\$ 241,2 milhões, ou seja, 12% menor do que o valor gasto no cenário de referência. Entretanto, nos cenários que estimam menor uso do EPAG, a economia de recursos é menor. Em cinco anos, no cenário 2 o valor do que impacto orçamentário incremental é de - R\$ 188,59 milhões e no cenário 3 é de - R\$ 134 milhões. Na estimativa da população elegível considera-se que ocorrerá um acréscimo de 17 pacientes entre o ano 1 e ano 5. Caso o eltrombopague fosse utilizado para tratar esses pacientes haveria uma economia de recursos de R\$ 1.322.858,60.

### Análise de sensibilidade

Para testar a robustez do modelo de impacto orçamentário, foi realizada análise de sensibilidade univariada com variações nos componentes que mais afetam o custo dos tratamentos avaliados: preço do eltrombopague foi para o maior valor pago nas compras realizadas no período agosto de 2020 a janeiro de 2022; preço do ATG foi o menor valor pago entre outubro de 2021 e janeiro de 2022. Os resultados estão apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13** - Resultado da análise de sensibilidade univariada.

Cenário	Impacto Orçamentário Incremental em 5 anos
<b>Cenário 1:</b> Aumento do preço da eltrombopague de R\$ 226,46 para R\$ 294,14	-R\$ 134.369.165,63
<b>Cenário 2:</b> Redução do preço do ATG de R\$ 603,52 para R\$ 563,33	-R\$ 202.401.637,23

No cenário 1 supõe-se que o preço do eltrombopague aumente de R\$ 226,46 para R\$ 294,14, acarretando um impacto orçamentário incremental de - R\$ 134.369.165,03. Entretanto, ressalta-se que o valor pago pela instituição compradora é 26,41% superior ao valor médio pago pelas demais instituições. No cenário 2 presume-se que ocorre

redução do valor do ATG de R\$ 603,52 para R\$ 563,33 e tenderia a ocorrer uma economia de R\$ 202.401.637,23 em relação ao cenário de referência. Os dois cenários mostram que os resultados da análise de impacto orçamentário são robustos e que a ampliação do uso do eltrombopague para o tratamento da AAG resultaria em economia de recursos.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca sobre a recomendação de utilização do eltrombopague associado à terapia imunossupressora em pacientes com anemia aplástica grave em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*.

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*: A avaliação para o tratamento de pacientes com anemia aplástica grave não tratada encontra-se suspensa, em razão de não ter sido encontrado estudos clínicos com desenho adequado e comparação direta entre tratamentos à época (13/03/2016) da solicitação do fabricante <sup>10</sup>.

*Scottish Medicines Consortium (SMC)*: pela mesma razão descrita para o NICE, não há a recomendação para uso para pacientes adultos com anemia aplástica adquirida em tratamento refratário à terapia imunossupressora anterior ou pré-tratados e inadequados para o transplante de células-tronco hematopoiéticas <sup>11</sup>.

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*: assim como para o NICE e SMC e pela mesma razão apontada, não houve estudos que atendessem aos critérios pré-especificados sobre a eficácia clínica comparativa ou o custo-efetividade do eltrombopague no tratamento da anemia aplástica <sup>12</sup>.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Aplastic Anemia** | Adult, Older Adult | Phase 2, 3, 4
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Aplastic anemia**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 2 ou superior, inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** tecnologia para compor o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave (Quadro 10).

**Quadro 10-** Medicamentos potenciais para o tratamento adicional a imunossupressor da anemia aplástica grave.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para anemia aplástica grave
Hetrombopag	Agonista do receptor de trombopoetina	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA/ EMA/ FDA</u></b> Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em fevereiro de 2022.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

<sup>a</sup> Recrutando

Hetrombopag é um agonista do receptor de trombopoetina, mesmo mecanismo de ação da tecnologia em avaliação neste relatório<sup>21</sup>. Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA ou EMA<sup>22-24</sup>. Atualmente, encontra-se em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de anemia aplástica grave em pacientes virgens de tratamento. No ensaio clínico, ainda não finalizado, está sendo utilizado juntamente com terapia padrão em dose única diária<sup>25</sup>.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A anemia aplástica é uma doença rara e frequentemente grave ou muito grave e que até o momento, não dispunha de um tratamento clínico com resultados satisfatórios, cenário esse que perdura por mais de 30 anos. Recentemente, publicações sobre a introdução de eltrombopague para o tratamento da forma grave da doença (AAG), em pacientes não elegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, trouxeram resultados relevantes com taxa de resposta global significativamente superior, melhorando a necessidade de tratamentos agressivos e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. No presente relatório, é apresentado um ECR multicêntrico, com moderada qualidade de evidência avaliada pelo GRADE, recentemente publicado e com um número expressivo de pacientes, considerando-se a raridade da doença e que trouxe resultados significativamente superiores, quando

comparado ao tratamento padrão isolado em praticamente todos os desfechos avaliados, além de perfil de segurança comparável ao tratamento atual.

Na avaliação econômica completa (análise de custo-efetividade), a adição de eltrombopague ao tratamento padrão trouxe vantagens clínicas e econômicas, mostrando ser custo-efetiva. Assim também, na análise de impacto orçamentário, a ampliação de seu uso, considerando-se que a tecnologia já está incorporada no SUS para o tratamento de PTI, trouxe economia de recursos em todos os cenários avaliados.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema entre 22/02/2022 e 02/03/2022, com registro de apenas uma inscrição. Durante a apreciação inicial do tema na 106ª Reunião da Conitec, ocorrida no dia 9/3/2022, na condição de paciente com anemia aplástica grave, o representante relatou que, em 2021, foi internado em um hospital no interior do estado de Minas Gerais com alguns sintomas e, em virtude do quadro clínico, foi transferido para tratamento hospitalar especializado na capital mineira. Segundo ele, a detecção de queda brusca na contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas no sangue levantou suspeita diagnóstica de mielodisplasia, o que foi descartado por meio da realização de exames complementares. Nesse sentido, destacou que na mesma ocasião, durante o período de internamento em Belo Horizonte, recebeu o diagnóstico de anemia aplástica grave. Ele destacou ainda ter feito transfusões de sangue semanais, iniciado o tratamento medicamentoso de primeira linha com imunoglobulina, ciclosporina e prednisona e ter tido indicação médica de transplante de medula óssea, o que não foi possível em virtude do baixo percentual de compatibilidade com irmãos. Assim, o paciente informou que, por recomendação médica, começou a utilizar eltrombopague e o medicamento lhe trouxe benefícios clínicos, a exemplo do controle dos sintomas (cansaço, fadiga muscular, sonolência), melhora das taxas de hemoglobina, leucócitos e plaquetas no sangue, além de contribuir para a redução significativa das transfusões sanguíneas e a diminuição da dosagem administrada de ciclosporina. Na perspectiva do paciente, o uso da tecnologia proporcionou a estabilidade do seu quadro de saúde, melhora da qualidade de vida com maior conforto físico e bem-estar psicológico, além de permitir a continuidade do tratamento em casa. O participante também mencionou a experiência de outros pacientes que obtiveram resultados positivos com o uso eltrombopague. Por outro lado, relatou dificuldades de acesso à tecnologia devido ao alto custo e à indisponibilidade no SUS, destacando que utilizou de redes de solidariedade para custear a compra do medicamento e obtendo, posteriormente, acesso por via judicial.

O vídeo da 106ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/pKJEm7TJBgs?t=16372>

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 09 de março de 2022, em sua 106ª Reunião Ordinária, os membros da Conitec deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave. Considerou-se que as evidências apresentadas demonstraram eficácia e segurança acerca do tratamento proposto frente às alternativas terapêuticas já disponíveis no SUS, além de ser custo-efetivo e apresentar economia de recursos para o SUS.

## 13. REFERÊNCIAS

1. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975;45(3):355-63. PMID: 1090310
2. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, Hillmen P, Ireland R, Kulasekararaj A, Mufti G, Snowden JA, Samarasinghe S, Wood A, Marsh JC; British Society for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172: 187-207 [PMID: 26568159 DOI: 10.1111/bjh.13853]
3. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, Laporte J-R. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica* 2008;93(4):518-523; <https://doi.org/10.3324/haematol.12020>.
4. Maluf EM, Pasquini R, Eluf JN, Kelly J, Kaufman DW. Aplastic anemia in Brazil: incidence and risk factors. *Am J Hematol*. 2002 Dec;71(4):268-74. doi: 10.1002/ajh.10232. PMID: 12447955.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica Adquirida. Portaria SAS/MS nº 1.300, de 21 de novembro de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-anemia-apl-adq-livro-2013.pdf>
6. Novartis Biociência S.A. Revolade® (eltrombopague) [Bula], 2021.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
8. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, Halkes CJM, Recher C, Barraco F, Forcade E, Vallejo J, Drexler B, et al. for the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2022; 386:11-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2109965.
9. Gopalakrishna G, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of clinical epidemiology*. 2014;67(7):760-768.
10. Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to immunosuppressive therapy (terminated appraisal). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta382>
11. Eltrombopag olamine (Revolade®) is not recommended for use within NHS Scotland. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eltrombopag-olamine-revolade-nonsubmission-116416/>
12. Eltrombopag. ( Last Updated : August 15, 2019). Disponível em: <https://www.cadth.ca/eltrombopag-0>
13. Gahl WA, Wong-Rieger D, Hivert V, Yang R, Zanello G, Groft S. Essential list of medicinal products for rare diseases: recommendations from the IRDiRC Rare Disease Treatment Access Working Group. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021 Jul 13;16(1):308.
14. Nacional I. PORTARIA Nº 72, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018 - Imprensa Nacional [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Disponível em: [from: https://www.in.gov.br/materia](https://www.in.gov.br/materia)
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1.300, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia Aplástica Adquirida. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1300\\_21\\_11\\_2013.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1300_21_11_2013.html)
16. Cai B, Said Q, Li X, Li F (Yunfeng), Arcona S. Healthcare resource use and direct costs in severe aplastic anemia (SAA) patients before and after treatment with eltrombopag. *Journal of Medical Economics*. 2020 Mar 3;23(3):243–51.



17. Peffault de Latour R, Huynh L, Ivanova JI, Totev T, Bilginsoy M, Antin J, et al. Burden of illness among patients with severe aplastic anemia who have had insufficient response to immunosuppressive therapy: a multicenter retrospective chart review study. *Ann Hematol*. 2020 Apr;99(4):743–52.
18. Tremblay G, Said Q, Roy AN, Cai B, Ashton Garib S, Hearnden J, et al. Budget Impact Of Eltrombopag As First-Line Treatment For Severe Aplastic Anemia In The United States. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2019 Nov 12;11:673–81.
19. Zhang M-X, Wang Q, Wang X-Q. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation versus Immunosuppressive Therapy in Patients with Adult Acquired Severe Aplastic Anemia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Int J Gen Med*. 2021;14:3529–37.
20. Moore CA, Krishnan K. Aplastic Anemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534212/>
21. Página Inicial do Cortellis - [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
22. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
23. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
24. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
25. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em fevereiro de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

### 13 ANEXOS

**Tabela 1** - Medicamentos utilizados no tratamento da AAG nos tratamentos padrão e TP + eltrombopague.

	Qtde		Preço (R\$)	Fonte de Preço	Código	Fonte
	Padrão (TP)	TP + eltrombopague				
Transusão de hemácias desleucotizadas - unidade	9,09	1,989	17,04	SIGTAP - 09/2021	03.06.02.012-2	Latour (2020), Tremblay et al. (201)
Transusão de plaquetas	6,072	2,106	8,39	SIGTAP - 01/2022	03.06.02.007-6	Latour et (2020), Tremblay et al (2019)
Ciclosporina,5 mg/kg - 12 meses - CE: 350 mg - 4 capsulas/dia	1460		5,6	SIAG-compra 03/12/2021	BR0271107	Latour et al (2022)
ATG de coelho - 40 mg/kg - durante 4 dias - CE: 2800 mg/dia - fr. 5 ml -	448		603,52	SIAG-compra 26/11/2021	BR0343089	Latour et al (2022)
Eltrombopague 150 mg/kg, - 3 comprimidos/dia - do 14 ao 90 ou até 180 dias	498		226,46	SIAG-compra 28/09/2021	BR0410020	Latour et al (2022)
<i>Medicação para profilaxia</i>						
Trimetoprima + sulfametoxazol - comprimido - 18 semanas (2x semana)	9		0,23	SIAG-compra 03/12/2021	BR0308882	Latour et al (2022)
Prednisona 2 mg/kg/dia, por duas semanas, depois 1 mg/kg - 7 comp/dia por duas semanas, 4 comprimidos até 180 dias	762		0,13	SIAG - compra 01/12/2021	BR0267743	PDCT AA

**Tabela 2** - Exames de monitorização da AAG.

Exame	Qtde*		Preço Unitário (R\$)	Fonte de Preço	Código
	Padrão (TP)	TP + eltrombopague			
<b>Exames quinzenais</b>					
Dosagem sérica de ferritina	24	24	15,89	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.038-4
Creatinina	24	24	1,85	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.031-7
Dosagem de ciclosporina a cada 14 dias	24	24	58,61	SIGTAP - 01/2022	02.02.07.018-2
Hemograma completo	24	24	4,11	SIGTAP - 09/2021	02.02.02.038-0
<b>Exames mensais</b>					
Creatinina	12	12	1,85	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.031-7
Aminotransferases/transaminases – AST/TGO	12	12	2,01	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.064-3
Alanina- aminotransferase /transaminase glutâmico-pirúvica/TGP	12	12	2,01	SIGTAP - 09/2021	
Gamaglutamiltransferase [Gama-GT]	12	12	3,51	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.046-5
Fosfatase alcalina	12	12	2,01	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.042-2
Bilirrubinas	12	12	2,01	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.020-1
Ferritina sérica	12	12	15,59	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.038-4
Ferro sérico	12	12	3,51	SIGTAP - 09/2021	02.02.01.039-2
Dosagem de albumina	12	12	8,12	SIGTAP - 09/2021	02.02.05.009-2
<b>Exames semestrais</b>					
Sorologia para Hepatite C - ANTI-HCV	2	2	18,55	SIGTAP - 09/2021	02.02.03.067-9
Sorologia para Hepatite B - HbsAg	2	2	18,55	SIGTAP - 09/2021	02.02.03.063-6

**Fonte:** Elaboração a partir das recomendações dos PDCT de SMD e AA.

**Tabela 1** - Custo com medicamentos nos tratamentos padrão (TP) e TP + eltrombopague.

Medicamentos e Hemocomponentes	Custo inicial		Resposta completa		Sem resposta		Resposta Parcial	
	TP	TP + eltrombopague	TP	TP + eltrombopague	TP	TP + eltrombopague	TP	TP + eltrombopague
	Custo inicial (90 dias) (A)	Custo inicial (90 dias) (B)	custo tratamento completo	custo tratamento completo	custo tratamento completo: A + dose 2 de ATG	custo tratamento completo: B + continuidade de eltrombopague até 180 dias	custo tratamento completo: A+ 2ª fase sem ATG	custo tratamento completo: B + 2ª fase com eltrombopague por 180 dias
Transfusão de hemácias desleucotizadas - unidade	154,89	33,89	154,89	33,89	309,79	67,79	309,79	33,89
Transfusão de plaquetas - unidade	50,94	17,67	50,94	17,67	101,89	35,34	101,89	17,67
Ciclosporina,5 mg/kg - 12 meses - CE: 350 mg - 4 capsulas/dia	2.016,00	2.016,00	8.176,00	8.176,00	10.192,00	10.192,00	10.192,00	10.192,00
ATG de coelho - 40 mg/kg - durante 4 dias - CE: 2800 mg/dia - fr. 5 ml -	270.376,96	270.376,96	270.376,96	270.376,96	540.753,92	270.376,96	270.376,96	270.376,96
Eltrombopague 150 mg/kg, - 3 comprimidos/dia - do 14 ao 90 ou até 180 dias		50.953,50		50.953,50	-	132.479,10	-	132.479,10
<i>Medicação para profilaxia</i>	-	-			-	-	-	-
Trimetoprima + sulfametoxazol - comprimido - 18 semanas (2x semana)	8,28	8,28	8,28	8,28	16,56	16,56	8,28	16,56
Prednisona 2 mg/kg/dia, por duas semanas, depois 1 mg/kg - 7 comp/dia por duas semanas, 4 comprimidos até 180 dias	52,26	86,32	99,06	86,32	151,32	172,64	151,32	172,64
<b>Custo total com medicação e hemocomponentes</b>	<b>272.659,34</b>	<b>323.492,62</b>	<b>278.866,14</b>	<b>329.652,62</b>	<b>551.525,48</b>	<b>413.340,38</b>	<b>281.140,24</b>	<b>413.288,82</b>

Legenda: Padrão: tratamento com CSO + ATG, EPAG: padrão mais eltrombopague

**Tabela 4:** Custos por etapa de tratamento - R\$.

Resposta aos três meses	Tratamento Padrão				TP + Eltrombopague			
	Custo inicial	Custo até final	Custo total	Probabilidade	Custo inicial	Custo até final	Custo total	Probabilidade
Completa	278.341,67	9.979,58	288.321,25	9,90%	328.807,63	8.830,83	337.638,46	21,88%
Parcial	278.341,67	12.253,68	290.595,34	20,79%	328.807,63	92.467,03	421.274,66	37,50%
Ausência de resposta	278.341,67	287.038,92	565.380,58	69,31%	328.807,63	92.518,59	421.326,22	40,63%
<b>Custo médio esperado</b>								
			<b>R\$ 480.815,40</b>					<b>R\$ 403.000,19</b>

