

Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 950

Rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - NATS/HBDF

Keyla Caroline de Almeida

Larissa Ferreira

Juliana da Motta Girardi

Marcela Medeiros de Freitas

Everton Macêdo

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Tassiane Cristine Santos de Paula – UATS/HAOC

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade Intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

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

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – ISC/UFBA

Martín Mezza; Maurice de Torrenté; Tainã Queiroz, Mônica Nunes de Torrenté

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento,

reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	32
Figura 2. Metanálise de comparações indiretas entre eltrombopague e romiplostim para os desfechos resposta plaquetária geral, resposta plaquetária durável, sangramento clinicamente significativo, todos os eventos hemorrágicos e proporção de terapia de resgate (26).	34
Figura 3. Análise de rede comparando respostas gerais. Estimativa do efeito sumário (razão de risco de OR) para cada combinação de tratamentos.	35
Figura 4. Gráfico de floresta dos estudos incluídos. a Resposta plaquetária (30).	36
Figura 5. Comparação indireta de eventos de sangramento clinicamente relevante (27).	37
Figura 6. Resultados de segurança da meta-análise de comparação indireta. URT: trato respiratório superior (26)....	39
Figura 7. Comparação indireta entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho eventos adversos graves (27).....	39
Figura 8. Forest plot dos estudos incluídos quanto aos eventos adversos relacionados ao tratamento.	40
Figura 9. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados.	43
Figura 10. Fluxograma do processo de seleção dos estudos da informação complementar do demandante.	31
Figura 11. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de resposta plaquetária na população adulta.....	32
Figura 12. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de sangramento clinicamente significativo na população adulta.	33
Figura 13. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3 na população adulta.....	34
Figura 14. Projeção da população elegível para a AIO da elaborada pelo NATS (demanda interna).	55
Figura 15. Projeção da população elegível para a AIO elaborada pelo NATS (demanda interna).	56
Figura 16. Impacto orçamentário acumulado em cinco anos para cada cenário da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna).....	60
Figura 17. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 60/2024.....	79
Figura 18. Representação da árvore de decisão para os cenários de incorporação: A) cenário atual; B: cenário com somente rituximabe; C: cenário com somente romiplostim; D: cenário com romiplostim e rituximabe.	89
Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística para a custo-efetividade considerando os cenários e sequências de tratamento.	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do romiplostim.	22
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da rituximabe.	25
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da dapsona.	28
Quadro 4. Preço do romiplostim proposto pelo demandante.	29
Quadro 5. Preço das tecnologias em análise pela demanda interna.	30
Quadro 6. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) revisada.	31
Quadro 7. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, por meio da ferramenta AMSTAR-2.	41
Quadro 8. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) da informação complementar do demandante.	30
Quadro 9. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]) elaborada pelo NATS para a demanda interna.	34
Quadro 10. Caracterização dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise da demanda interna.	30
Quadro 11. Caracterização dos participantes dos estudos observacionais incluídos na análise da demanda interna.	31
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação romiplostim versus eltrombopague elaborada pelo NATS (demanda interna).	35
Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação rituximabe versus eltrombopague elaborada pelo NATS (demanda interna).	37
Quadro 14. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação dapsona versus azatioprina elaborada pelo NATS (demanda interna).	38
Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	40
Quadro 16. Características do modelo de análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).	44
Quadro 17. Descrição das posologias aplicadas na análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).	46
Quadro 18. Estimativa de recursos e custos para a análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).	47
Quadro 19. Parâmetros aplicados à análise de sensibilidade determinística da ACM elaborada pelo NATS (demanda interna).	49
Quadro 20. Estimativa de pacientes elegíveis à análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).	55
Quadro 21. Cenários considerados na análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).	57
Quadro 22. Custos aplicados à análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).	59
Quadro 23. Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS.	65
Quadro 24 - Medicamentos potenciais para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da púrpura trombocitopênica idiopática.	17
Tabela 2 - Todas as comparações possíveis de pares de tratamentos para PTI persistente na resposta plaquetária e contagem de plaquetas: uma meta-análise de rede (29).	36
Tabela 3 - Meta-análise em rede contendo todas as comparações possíveis de pares de tratamentos para PTI persistente em relação a qualquer sangramento e eventos adversos graves (29).	38
Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.	45
Tabela 5. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária global.	32
Tabela 6. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária durável.	32
Tabela 7. Cálculo de dose de romiplostim e eltrombopague apresentados pelo demandante.	41
Tabela 8. Custo unitário dos medicamentos romiplostim e eltrombopague apresentados pelo demandante.	41
Tabela 9. Custos diretos por tratamento com uso de romiplostim e eltrombopague.	42
Tabela 10. Análise de cenário de custo-minimização apresentada pelo demandante.	43
Tabela 11. Cenário alternativo da análise de custo-minimização.	43
Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).	50
Tabela 13. Resultados da análise de sensibilidade elaborada pelo NATS (demanda interna).	51
Tabela 14. Estimativa de população-alvo com púrpura trombocitopênica idiopática refratária.	52
Tabela 15. Evolução estimada de pacientes novos em uso de romiplostim e eltrombopague de 2025 a 2029.	52
Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário para a incorporação do romiplostim em cinco anos.	53
Tabela 17. Cenário alternativo da estimativa de impacto orçamentário para a incorporação do romiplostim em cinco anos.	53
Tabela 18. Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática por ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.	54
Tabela 19. Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática para pacientes adultos, medicamento e ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.	56
Tabela 20. Resultados da análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).	61
Tabela 21. Caracterização do perfil dos participantes da Consulta Pública nº 60/2024 - rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, outubro de 2024, Brasil (n=362).	74
Tabela 22. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna) ajustadas conforme as posologias de romiplostim identificadas na literatura após a consulta pública.	86
Tabela 23. Preço proposto pelo fabricante do romiplostim com desconto e após possível isenção de imposto.	87
Tabela 24. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna) ajustadas conforme as posologias de romiplostim identificadas na literatura após a consulta pública.	87
Tabela 25. Resultado da análise de custo-efetividade para comparação entre os cenários com possíveis sequências terapêuticas.	89
Tabela 26 - Resultados da análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).	91

Sumário

APRESENTAÇÃO	9
CONFLITOS DE INTERESSE	9
RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	16
5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	22
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	31
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
7.1Análise de custo-minimização pelo demandante (demanda externa)	39
7.2Análise de custo-minimização pelo NATS (demanda interna)	43
7.3Análise de impacto orçamentário pelo demandante (demanda externa)	51
7.4Análise de impacto orçamentário pelo NATS (demanda interna)	53
8. PERSPECTIVA DO PACIENTE	62
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	63
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	66
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	72
13. CONSULTA PÚBLICA	73
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	92
15. DECISÃO	93
16. REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido. 4
APÊNDICE 1 – Propriedade intelectual (patente)	99
APÊNDICE 2 – Busca para a overview (demanda externa)	100
APÊNDICE 3 – Estudos excluídos da overview (demanda externa)	102
APÊNDICE 4 – Busca para a revisão sistemática (demanda externa)	103
APÊNDICE 5 – Estudos excluídos da Revisão Sistemática (demanda externa)	104
APÊNDICE 6 – Ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises em rede (demanda externa)	105
APÊNDICE 7 – Métodos da síntese de evidências clínicas (demanda interna)	106
APÊNDICE 8 – Processo de seleção dos registros (demanda interna)	111
APÊNDICE 9 – Estudos excluídos na fase de elegibilidade (demanda interna)	112
APÊNDICE 10 – Características dos estudos incluídos (demanda interna)	125
APÊNDICE 11 – Resultados detalhados das meta-análises indiretas dos estudos randomizados (demanda interna)	128
APÊNDICE 12 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (demanda interna)	132
APÊNDICE 13 – Resultados detalhados da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna)	134
APÊNDICE 14 – Análises de sensibilidade da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna)	138

APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do romiplostim, rituximabe e dapsona para o tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) primária refratária ou dependente de corticosteroide no Sistema Único de Saúde (SUS). O relatório abrange duas demandas e, consequentemente, duas análises demandadas pela Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), respectivamente.

A primeira corresponde à análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do romiplostim para tratamento de adultos com PTI refratária. A segunda, advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de PTI, corresponde à análise de romiplostim, rituximabe e dapsona para pacientes adultos com PTI primária refratária ou dependente de corticosteroide. Para simplificação, durante a apresentação dos dados nesse relatório, a primeira demanda será denominada como externa e, a segunda, como interna.

A análise crítica da demanda externa foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS/HBDF, ao passo que os estudos que compõem a demanda interna foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Romiplostim, rituximabe e dapsona

Indicação: Na demanda externa, a indicação incluiu pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária. Na demanda interna, a indicação incluiu adultos com PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide.

Demandante: Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda (demanda externa) e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) (demanda interna).

Introdução: A PTI é uma doença autoimune geralmente benigna, caracterizada por trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) que resulta em deficiência no processo de coagulação, associada a equimoses, petéquias e risco aumentado de hemorragias graves. Estima-se que >200.000 pessoas em todo o mundo são afetadas e nos Estados Unidos a incidência em pacientes adultos é de aproximadamente 3,3 por 100.000/ano. Cabe destacar que, até o momento, não existem estudos publicados sobre a incidência e prevalência de PTI na população brasileira. Esse relatório tem como objetivo analisar as evidências científicas apresentadas pela Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento romiplostim, para o tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária, visando avaliar sua incorporação no SUS. Além da análise crítica da demanda de incorporação externa, este relatório também contempla a avaliação da incorporação de rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento indivíduos com PTI refratária ou dependente de corticosteroide no SUS. Esta análise, demandada pela SECTICS/MS foi advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da PTI.

Pergunta (demanda externa): O romiplostim é eficaz e seguro em comparação com o medicamento eltrombopague para o tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária?

Pergunta (demanda interna): Em adultos com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroide, rituximabe, dapsona e romiplostim são eficazes e seguros, quando comparados aos tratamentos disponíveis para a PTI refratária no SUS?

Evidências clínicas (demanda externa): Foram incluídos cinco estudos no total, sendo todos eles revisões sistemáticas com meta-análise em rede, visto a ausência de comparações diretas entre os medicamentos romiplostim e eltrombopague. Os estudos incluídos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos para o desfecho primário de resposta plaquetária global bem como para nenhum dos desfechos secundários de resposta plaquetária durável, sangramento total e clinicamente relevante, uso de terapia de resgate e para incidência de eventos adversos em sua totalidade e eventos adversos graves. Quatro das cinco revisões sistemáticas incluídas utilizaram a área de superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) para realização de ranqueamento dos medicamentos avaliados em termos de eficácia e segurança. Os estudos apresentaram diferentes valores de SUCRA para os desfechos avaliados, não sendo possível definir qual o melhor tratamento entre os medicamentos romiplostim e eltrombopague. A qualidade geral da evidência foi considerada alta após avaliação conforme metodologia GRADE. Em relação à meta-análise em rede realizada pelo demandante, apenas o desfecho de resposta plaquetária global foi favorável ao romiplostim.

Evidências clínicas (demanda interna): Foram identificados 11 ECR e quatro estudos observacionais que avaliaram o tratamento com romiplostim, rituximabe, dapsona e eltrombopague para pacientes adultos com PTI. Os resultados foram sumarizados por meta-análise em rede a fim de apresentar comparações indiretas, as quais parecem sugerir que não há diferenças estatisticamente significativas no tratamento com romiplostim ou rituximabe quando comparados ao eltrombopague para a resposta plaquetária (RR: 1,79; IC95%: 0,52 a 6,13; RR: 0,22; IC95%: 0,04 a 1,20, respectivamente), risco de sangramento clinicamente significativo (RR: 0,67; IC95%: 0,14 a 3,27; RR: 1,04; IC95%: 0,34 a 3,14, respectivamente). Todavia, a qualidade da evidência foi considerada de baixa a muito baixa principalmente devido à grande imprecisão nas

estimativas de efeito, além de heterogeneidade entre os ensaios clínicos, o que limita a confiança nos resultados para confirmar a eficácia e segurança dos tratamentos avaliados. O rituximabe e o romiplostim parecem demonstrar perfil de segurança sem diferença quando comparado ao eltrombopague (RR: 0,42; IC95%: 0,09 a 1,99 e RR: 0,68; IC95%: 0,29 a 1,57, respectivamente). Nesse sentido, o romiplostim e o rituximabe podem ser considerados alternativas ao tratamento com eltrombopague, ao passo que a dapsona pode ser uma alternativa ao tratamento com imunossupressores (i.e., azatioprina), podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema.

Avaliação econômica (demanda externa): Foi apresentada uma análise de custo-minimização, considerando os resultados de não-inferioridade do romiplostim em relação ao eltrombopague na comparação indireta. O demandante apresentou o preço proposto por frasco de romiplostim de R\$ 1.483,00. Foram considerados os custos de cada medicamento e insumos de administração do romiplostim. Ao final, foram descritos custos de R\$ 77.126,92 e R\$ 119.719,50 por ano, para o romiplostim e o eltrombopague, respectivamente, com uma diferença de R\$ 42.592,58 (36%). Em cenário alternativo, com uso de valores máximos para incorporação do romiplostim, uma economia de R\$ 21.592,81 (18%) foi estimada.

Avaliação econômica (demanda interna): Considerando a pergunta de pesquisa da demanda interna e as discussões levantadas durante o processo de atualização do PCDT de PTI, foi realizada uma análise de custo-minimização (ACM) para a dapsona, rituximabe e romiplostim comparado com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroides, para os quais as evidências clínicas estavam disponíveis. Quando comparados ao eltrombopague, o rituximabe ofereceu redução no custo anual por paciente de R\$ 118.79,29 no caso base, ao passo que o romiplostim apresentou um incremento de custos da ordem de R\$ 29.966,87. Já a dapsona, quando comparada à azatioprina, apresentou um incremento de R\$ 41,22 no custo anual do tratamento por paciente. Na análise de sensibilidade, houve grande incerteza quanto à dose de romiplostim, o qual apresentou redução de custos (- R\$ 47.149,13) apenas no cenário de menor dose (1,8mcg/kg/semana), e permaneceu sendo a alternativa de maior custo nos demais cenários, para a comparação 1. Já o rituximabe ofereceu redução de custos em todos os cenários avaliados, quando comparado ao eltrombopague (comparação 2). Para a comparação 3, a dapsona apresentou custo incremental que variou de R\$ 60,24 quando aplicado o fator de correção para custos (2,8) até uma redução de R\$ 101,13 no cenário de maior dose de azatioprina (2mg/kg/d).

Análise de impacto orçamentário (demanda externa): A partir da estimativa de população-alvo calculada no relatório de incorporação do eltrombopague em 2017, foi realizada projeção para os anos de 2025 a 2029. Foi considerado que os pacientes novos com diagnóstico de PTI refratária seriam distribuídos considerando a entrada do romiplostim a partir de 2025. Foi prevista uma participação de mercado de 10% para o romiplostim no primeiro ano, chegando a 50% no quinto ano, com respectivo decréscimo da participação do eltrombopague de 90 a 50% no mesmo período. O gasto total em 5 anos no cenário sem incorporação foi estimado em R\$ 281.460.540,35 em cinco anos e no cenário com incorporação de R\$ 257.054.993,02, resultando em um impacto orçamentário em 5 anos com economia de R\$ 24.405.547,33. Em cenário alternativo, usando o preço mais alto do romiplostim, de R\$ 1.483,00 e menor preço do eltrombopague, conforme realizado na análise de custo-minimização, a economia esperada pela incorporação seria de R\$ 12.372.681,73 em cinco anos.

Análise de impacto orçamentário (demanda interna): Na análise de impacto orçamentário da demanda interna, elaborada a partir de dados de demanda aferida no SUS, foram estimados diferentes cenários de incorporação entre as tecnologias avaliadas. Os custos anuais de tratamento por paciente foram obtidos da ACM. Os cenários alternativos nos quais rituximabe e dapsona seriam incorporados apresentaram redução de custos acumulado em cinco anos (ou seja, IO negativo) (- R\$ 260.313.466 e - R\$ 275.126.079, respectivamente). No cenário alternativo, no qual todas as três intervenções estariam disponíveis, o impacto orçamentário também foi de redução de custos (- R\$ 1.515.101 acumulado em cinco anos), porém, altamente dependente dos

percentuais de difusão da dapsona e rituximabe, que são responsáveis por reduzir os custos. Num cenário onde apenas o romiplostim seria incorporado o IO foi de R\$ 545.246.187 acumulado em cinco anos. É importante destacar que, nas análises de sensibilidade, houve grande incerteza nos resultados, principalmente com relação à posologia do romiplostim, e que os resultados da análise determinística foram confirmados, sugerindo que a incorporação de rituximabe e/ou dapsona reduziria os custos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 39/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/03/2024 e recebeu 17 inscrições. Considerando as tecnologias avaliadas, tanto a representante titular como a suplente fizeram seus relatos, dividindo o tempo de apresentação. A representante titular relatou sua experiência com o uso do rituximabe. Ela contou que, após o diagnóstico fez uso do eltrombopague em associação com corticoides, o que a deixou com sequelas importantes de ganho de peso e comprometimento ósseo muscular. Após ser imunizada com a vacina da Covid-19, o tratamento não controlava mais a quantidade de plaquetas, quando foi sugerido o uso do rituximabe. Este medicamento conseguiu estabilizar o quantitativo de plaquetas e encerrar o uso de corticoides. Atualmente, não usa mais medicações para a PTI e considera que sua qualidade de vida teve significativa melhora. Já a suplente relatou que foi diagnosticada em 2012, quando tinha 15 anos. Seus principais sintomas eram manchas roxas e forte sangramento no período menstrual, o que a deixava com anemia. Iniciou seu tratamento com corticoides, usou azatioprina e, inclusive, o rituximabe. Contudo, percebeu uma maior eficácia somente com o uso do romiplostim. Faz uso contínuo do medicamento, semanalmente, e suas plaquetas se mantêm em bom nível e a paciente não apresenta mais manchas roxas ou sangramentos fora do normal.

Experiências internacionais (demanda externa): A tecnologia foi recomendada para inclusão em 2018 pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). O *National Health Service – NHS* da Escócia aceitou o uso do romiplostim (Nplate) restrito para pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária, pós-esplenectomia, a partir de 2009. Após atualizações, o medicamento está disponível também para pacientes sem esplenectomia, sempre em doença grave ou com alto risco de sangramento. O medicamento também foi recomendado pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* a partir de 2008.

Experiências internacionais (demanda interna): Não foram identificadas recomendações ou avaliações para o uso de dapsona ou rituximabe em pacientes com PTI realizadas pelo NICE, CDA-AMC (antiga CADTH), SMC ou PBAC. O NICE, CDA-AMC (antiga CADTH) e SMC recomendam o romiplostim para tratamento da PTI com uso restrito a pacientes com critérios clínicos específicos. De forma geral, as agências priorizam seu uso em: 1) pacientes esplenectomizados que são refratários ou intolerantes a outros tratamentos (por exemplo, corticosteróides) e/ou; 2) pacientes não esplenectomizados, onde a cirurgia é contraindicada e/ou; 3) pacientes sintomáticos e com doença grave com alto risco de sangramento, o que requer cursos frequentes de terapias de resgate. As agências não recomendam seu uso para pacientes adultos com PTI no geral (que não atendam a estes critérios), pois não foi considerado custo-efetivo e os danos associados ao romiplostim são incertos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram selecionadas 18 tecnologias potenciais para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide. São elas: avatrombopag e rafutrombopag olamine (agonista receptor de trombopoetina); bortezomib (Inibidor do complexo proteassoma 26S); zanubrutinibe, rilzabrutinib e orelabrutinib (Inibidor de tirosina quinase de Bruton); fostamatinib disodium, sovepleenib, cevidoplenib (Inibidor de tirosina quinase Syk); mezagitamab, daratumumab e lumrotatug (Inibidor da ADP ribosil ciclase-1); riliprubart (antagonista do receptor do fator de necrose tumoral 13C); CAR-T (terapia avançada); efgartigimod (anticorpo monoclonal anti-CD20); obinutuzumab (anticorpo monoclonal anti-CD20) e PF-06835375 (Antagonista da quimiocina CXCR5). Os únicos medicamentos com registro em agências sanitárias são o avatrombopag e o fostamatinib disodium entre 2018 e 2020. O avatrombopag foi recomendado pelo NICE em 2022 e pelo CADHT em 2024. O fostamatinib foi recomendado pelo

NICE em 2022 e não recomendado pelo CADTH em 2022. E o rilzabrutinib está esperando avaliação pelo NICE.

Considerações finais (demanda externa): Devido à ausência de evidência contendo comparação direta entre o romiplostim e o comparador disponível no SUS, eltrombopague, a análise da evidência foi realizada com base nos estudos clínicos que compararam separadamente cada medicamento com placebo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os tratamentos para resposta plaquetária global, com eltrombopague e romiplostim mostrando efeito semelhante. De forma geral, foram apresentados intervalos de confiança amplos para risco relativo nas comparações. Para o desfecho secundário resposta plaquetária durável, uma revisão sistemática não mostrou diferença entre os medicamentos. Para os desfechos sangramento clinicamente relevante, ocorrência de sangramento em geral e terapia de resgate não foi encontrada diferença entre eltrombopague e romiplostim. Sobre a análise de eventos adversos, também foi observada similaridade entre ambos, e com variação importante do valor de SUCRA no ranqueamento realizado entre diferentes meta-análises. Essa variação sugere que as evidências se mostram fracas na avaliação desse desfecho. O nível da evidência variou de moderado à baixo. O uso do romiplostim no mesmo nível de tratamento do eltrombopague está bem estabelecido por agências de ATS em outros países. Com base nesses elementos, e ainda considerando que o romiplostim pode conferir uma alternativa terapêutica para pacientes com resultados insatisfatórios com o uso do eltrombopague, considera-se que há subsídio suficiente para oferta do medicamento romiplostim para a indicação avaliada.

Considerações finais (demanda interna): Durante o processo de atualização do PCDT da PTI, foram priorizados para avaliação o romiplostim, rituximabe e dapsona para pacientes com PTI refratária, crônica ou dependente ao uso de corticosteroides considerando a importância de alternativas terapêuticas para pacientes, uma vez que esta população apresenta recaídas e resistência aos tratamentos com frequência. A dapsona e o rituximabe não possuem indicação em bula para tratamento da PTI, entretanto, há uso consagrado na prática clínica e ambos são recomendados em diversas diretrizes clínicas internacionais para esta população. As evidências identificadas neste PTC parecem sugerir, com baixa a muito baixa certeza da evidência, que o romiplostim e o rituximabe podem ser considerados alternativas ao tratamento com eltrombopague, ao passo que a dapsona pode ser uma alternativa ao tratamento com imunossuppressores (i.e., azatioprina), podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema. Com relação aos custos, o rituximabe ofereceu redução de custos na ACM e na AIO. O romiplostim apresentou maior custo que o eltrombopague no caso base na avaliação econômica, entretanto, foi observada grande variabilidade nos resultados, principalmente pela incerteza nas doses de uso, gerando alguns cenários com aumento de consumo de recursos e outros cenários com economias de recursos. Já a dapsona apresentou um custo incremental pequeno por paciente, quando comparado à azatioprina.

Recomendação preliminar da Conitec: Aos 8 (oito) dias do mês de agosto de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do rituximabe para tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em adultos. A recomendação favorável foi motivada pelo custo mais favorável do tratamento com rituximabe em relação ao eltrombopague, já incorporado ao SUS. Os membros também deliberaram por recomendar, preliminarmente, a não incorporação do romiplostim e da dapsona para a indicação referida. Em relação à dapsona, foi considerada a indisponibilidade de fornecimento no território nacional. Quanto ao romiplostim, considerou-se o custo superior da tecnologia e o impacto orçamentário.

Consulta pública: Durante a Consulta Pública nº 60, realizada entre os dias 17/09/2024 e 07/10/2024, foram recebidas 362 contribuições, das quais 354 (97,8%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS e oito (2,2%) manifestaram não ter opinião formada. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública consideraram a necessidade de uma ampliação nas opções terapêuticas, destacando a efetividade e segurança da tecnologia em avaliação, bem como os ganhos em termos de

qualidade de vida dos pacientes e de custo-efetividade do sistema de saúde. Quanto aos aspectos positivos das tecnologias em avaliação, os participantes mencionaram a baixa toxicidade e a menor quantidade de eventos adversos, além da desospitalização e da alta taxa de resposta da tecnologia quando comparada às alternativas vigentes. Em relação aos aspectos negativos, foram mencionados a pouca disponibilidade no mercado, a restrição para alguns perfis e o controle posterior a sua utilização (dapsona); o custo elevado e a forma de aplicação (romiplostim); o tempo de infusão e a necessidade de organização dos serviços (rituximabe). As contribuições recebidas para o tópico de evidências científicas destacaram a importância das alternativas terapêuticas para o tratamento da PTI, considerando refratariedade e ausência de preditores para a resposta ao tratamento. Com relação à possibilidade de troca entre os TPO-RA, argumentou-se que estes medicamentos apresentam propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas distintas, e por isso a troca de TPO-RA pode ser clinicamente vantajosa em algumas situações, como por exemplo em falha terapêutica a um dos TPO-RA, ao passo que evidências sugerem a ausência de resistência cruzada entre os dois medicamentos. A empresa fabricante do romiplostim conduziu uma revisão sistemática de estudos observacionais cujos resultados sugeriram que, considerando a dose média reportada na literatura de pacientes em uso de romiplostim, no geral, apenas um frasco por semana do medicamento é necessário para atingir a dose terapêutica. A empresa também ofertou um desconto adicional de 10% no valor do frasco. Novas análises econômicas foram conduzidas considerando a sequência de tratamentos, e os resultados apontaram que cenários de incorporação de rituximabe e/ou romiplostim podem oferecer reduções de custos e benefícios clínicos incrementais quando comparados com o cenário atual.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, na 135ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação da dapsona para o tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide porque não foram identificadas evidências clínicas robustas para amparar o uso desse medicamento no tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática e ainda a indisponibilidade de fornecimento no território nacional. O Comitê recomendou também a incorporação do rituximabe e do romiplostim para o tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação favorável à incorporação desses medicamentos ocorreu em função das relações de custo-efetividade favoráveis ao Sistema Único de Saúde, com previsão de aumento de eficiência pela utilização desses medicamentos. Foi assinado o registro de deliberação nº 947/2024.

Decisão: incorporar o rituximabe e o romiplostim para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a dapsona para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide e no âmbito do Sistema Único de Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 247, Seção 1, página 295, em 24 de dezembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço Cmed (PMVG 18%)	Romiplostim frasco-ampola pó para solução injetável 250 mcg: R\$ 2.051,97 Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml: R\$ 1.099,21 Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml: R\$ 5.496,13 Dapsona comprimido 100 mg: R\$ 0,06
Preço final para incorporação	Romiplostim frasco-ampola pó para solução injetável 250 mcg: R\$ 1.334,70 Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml: R\$ 199,00 Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml: R\$ 962,00

	Dapsona cápsula 100 mg: R\$ 0,55
Diferença em relação ao preço Cmed 18% (valor (porcentagem%))	Romiplostim: R\$ 717,27 (34%) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml: R\$ 900,21 (82%) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml: R\$ 4.534,13 (82%) Para dapsona o valor utilizado foi de R\$ 0,55, de compras públicas, já que atualmente as aquisições de dapsona são de formulações manipuladas.
Custo anual de tratamento por paciente	Romiplostim: R\$ 69.509,52 Rituximabe: R\$ 5.223,66 Dapsona: R\$ 200,75
RCEI final	Cenário com rituximabe: dominante (Tabela 25) Cenário com romiplostim: dominante (Tabela 25) Cenário com rituximabe e romiplostim: dominante (Tabela 25) Dapsona: não incluída na análise de custo-efetividade
População estimada	2024: 4.469; 2025: 4.941; 2026: 5.394; 2027: 5.816; 2028: 6.222
Impacto orçamentário incremental	Cenário de incorporação do rituximabe e romiplostim: 2024: -R\$ 37.814.209,00; 2025: -R\$ 67.068.915,00; 2026: -R\$ 100.582.779,00; 2027: -R\$ 138.337.251,00; 2028: -R\$ 180.208.337,00. Acumulado em cinco anos: -R\$524.011.490

INTRODUÇÃO

Em 01 de abril de 2024, a empresa Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda procedeu, junto ao Ministério da Saúde (MS), à solicitação para incorporação do medicamento romiplostim, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária (1).

O presente relatório contempla a análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante, a Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda, para inclusão no SUS do referido medicamento (1). É importante ressaltar que essa matéria foi submetida anteriormente, em setembro de 2017 pelo mesmo demandante, para avaliação de incorporação ao SUS do romiplostim para pacientes com PTI crônica e refratária em alto risco de sangramento. A solicitação foi submetida à avaliação dos membros da Conitec que, com base nas evidências apresentadas à época e na análise econômica contempladas no Relatório de Recomendação nº 405 de dezembro de 2018, deliberaram pela não incorporação do romiplostim (2). Esta decisão foi publicada por meio da Portaria nº 69, de 11 de dezembro de 2018 (3).

No atual relatório de solicitação de incorporação, o demandante ressalta se tratar de submissão diferente daquela avaliada em 2018, em relação à população-alvo, ao comparador, aos desfechos, ao preço ofertado e ao modelo econômico, diferenças essas verificadas durante a análise crítica do relatório (1).

Além da análise crítica da demanda de incorporação externa, este relatório também contempla a avaliação da incorporação de rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de adultos com PTI refratária ou dependente de corticosteroide no SUS, demandada pela SECTICS/MS. A demanda foi advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da PTI (4).

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A PTI, também denominada púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune, corresponde a uma patologia geralmente benigna e de causa desconhecida, caracterizada por trombocitopenia (número reduzido de plaquetas no sangue), com a contagem plaquetária no sangue periférico $< 100 \times 10^9/L$, o que resulta em deficiências no processo de coagulação e, portanto, propensão a equimoses, petéquias e hemorragias no indivíduo acometido por esta doença (5) (6).

Apesar de não haver uma causa determinada, verifica-se que a PTI se associa a uma condição adquirida, na qual se identifica a adesão de autoanticorpos à membrana das plaquetas, sendo direcionados aos seus antígenos. Desse modo, os macrófagos reconhecem as plaquetas e as destroem. Observa-se, com esse processo de destruição das plaquetas, uma redução acentuada em seu quantitativo, além de uma sobrevida média diminuída dessas células (6).

Assim, verifica-se também impacto no desenvolvimento das plaquetas, bem como dos megacariócitos (células responsáveis pela produção de plaquetas) (7) (8) (9). Cabe ressaltar ainda que o hormônio que controla o desenvolvimento dos megacariócitos e produção das plaquetas,

a trombopoetina endógena (TPO), apresenta-se elevada em casos de plaquetopenia, entretanto somente discreto aumento pode ser encontrado na PTI (9).

Caracterizada como uma doença hematológica frequente, com trombocitopenia isolada, a PTI pode ser classificada como aguda ou recentemente diagnosticada, em que se verifica uma redução no número de plaquetas por menos de 3 meses; como persistente, quando existir plaquetopenia nos 3 a 12 meses após o diagnóstico; e crônica, que ocorre com o quadro de plaquetopenia persistente por período superior a 12 meses. Também pode ser categorizada, conforme faixa etária, em PTI infantil (cuja manifestação ocorre até os 18 anos) e PTI do adulto (10). Verifica-se que a PTI aguda apresenta maior frequência em crianças, e a crônica acomete tipicamente o indivíduo adulto (11).

Como a PTI pode evoluir completamente assintomática, a trombocitopenia se torna a única indicação para o diagnóstico. Este é realizado por meio de uma avaliação clínica, incluindo análise do histórico pessoal e exame físico, assim como hemograma completo e esfregaço de sangue periférico (12). Diante disso, a confirmação diagnóstica da PTI ocorre pela identificação de trombocitopenia (contagem de plaqueta menor que $100 \times 10^9/L$) isolada, sem que sejam observadas outras alterações nos exames de hemograma e no esfregaço de sangue periférico. É importante considerar ainda a existência de outras condições clínicas que resultem em uma trombocitopenia, como neoplasias, infecções, doenças autoimunes e eventos adversos de procedimentos terapêuticos (2). A inexistência de exames determinantes para o diagnóstico dessa doença autoimune, torna a PTI uma patologia subnotificada e que pode ser equivocadamente relacionada com outras doenças que resultam em diminuição de plaquetas (13).

Pode-se ainda classificar essa doença como PTI grave, condição em que há sangramento suficiente para indicação de tratamento imediato ou em que ocorra nova hemorragia que necessite de aumento da dose de terapia adicional com outro fármaco para elevar o quantitativo das plaquetas (6). Na Tabela 1, relaciona-se a classificação da PTI, conforme a fase da doença.

Tabela 1. Classificação da púrpura trombocitopênica idiopática.

Nomenclatura	Fases da doença
PTI recentemente diagnosticada	Diagnóstico até 3 meses
PTI persistente	Diagnóstico de 3 a 12 meses
PTI crônica	Diagnóstico há mais de 12 meses
PTI grave	Presença de sangramento suficiente para indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que necessite terapia adicional com outro medicamento

Fonte: Adaptado de Kistangari G, McCrae KR (5)

De acordo com informações disponibilizadas pela Organização Nacional para Doenças Raras (*National Organization for Rare Disorders - NORD*), a PTI acomete pessoas de todas as raças e etnias, com estimativa de afetar mais que 200.000 pessoas em todo o mundo (8). A incidência

de PTI em pacientes adultos nos Estados Unidos é estimada em aproximadamente 3,3 por 100.000/ano e a sua prevalência em cerca de 9,5 casos por 100.000. Segundo a NORD, no período entre a adolescência e os 60 anos, a PTI é mais comum em mulheres (8). Cabe destacar que, até o momento, não existem estudos publicados sobre a incidência e prevalência de PTI na população brasileira (6).

4.2 Tratamento recomendado

Conforme contemplado na Portaria Conjunta nº 9, de 31 de julho de 2019, a qual aprova o PCDT de PTI (12), as práticas clínicas de tratamento atuais para PTI envolvem necessidade de intervenção de modo a reduzir o risco de sangramento. Além desses fatores já citados, a seleção do tratamento para essa patologia também deve otimizar o tempo para elevação das plaquetas, bem como considerar a toxicidade dos produtos terapêuticos disponíveis.

Critérios de inclusão e exclusão ao protocolo de tratamento

No PCDT, são apresentados como critérios de inclusão, independentemente da idade (12):

- Presença de PTI grave;
- Contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³; ou
- Contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ na presença de sangramento.

Quanto aos critérios de inclusão para o tratamento de PTI crônica e refratária em adultos (a partir de 18 anos de idade), os pacientes precisam apresentar todos os seguintes:

- Presença de PTI grave ou com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ de forma persistente, por pelo menos três meses;
- Ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg); e
- Ausência de resposta ou contraindicação à esplenectomia.

Os critérios de exclusão previstos no referido Protocolo contemplam pacientes com outras causas de plaquetopenia. A contraindicação de um ou mais medicamentos estabelecidos para o tratamento, bem como a intolerância medicamentosa são fatores que excluem o paciente de seus respectivos usos.

Tecnologias disponíveis para pacientes com PTI

O tratamento recomendado para pacientes adultos com PTI crônica no SUS (12) abrange as práticas clínicas estruturadas nas seguintes condutas terapêuticas:

4.2.1 Tratamento para doença inicial

Corticosteroides

Como não foram identificados estudos randomizados para comparação da eficácia dos corticosteroides com a de placebo em adultos com PTI, por analogia, estendeu-se o benefício obtido em crianças aos adultos. Os corticosteroides correspondem à classe de medicamentos indicada para o tratamento padrão inicial de adultos que apresentam plaquetopenia grave (plaquetas $< 20 \times 10^9 /L$) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

Imunoglobulina humana intravenosa (igIV)

Estudos randomizados abrangendo a comparação do uso de imunoglobulina humana com o de placebo para a terapêutica de adultos com PTI não foram encontrados. Ademais, também não existe consenso quanto à melhor posologia de utilização de imunoglobulina. No entanto, por meio da avaliação de estudos, verificou-se que o uso da imunoglobulina humana intravenosa resulta em uma potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia. Assim, apoiado por essas evidências, indica-se a utilização da igIV para o tratamento de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas, bem como de sangramento dos tratos digestivo ou urinário.

Imunoglobulina anti-D

Não demonstrou evidências clínicas de benefícios significativos, uma vez que não houve a redução do número absoluto de esplenectomias, embora a realização desses procedimentos cirúrgicos tenha sido postergada por aproximadamente 3 meses.

4.2.2 Terapia para doença refratária

Esplenectomia

Tem-se na esplenectomia a opção terapêutica de escolha para os casos de pacientes com falha de resposta aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, uma vez que o baço corresponde ao principal órgão responsável pela destruição plaquetária, além de possuir cerca de 25% da massa linfóide relacionada à produção de anticorpos. A esplenectomia também se destina ao tratamento de pacientes com sangramentos graves e é ainda indicada como opção de tratamento para a PTI crônica primária com necessidade de uso prolongado de corticosteroides. Como trata-se de procedimento cirúrgico, os riscos da esplenectomia são os mesmos de outras cirurgias, incluindo maior risco de infecções subsequentes. Dessa forma, a imunização para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b e *Neisseria meningitidis* deve ser realizada nos pacientes candidatos à esplenectomia. É também necessária a realização de mielograma pré-operatório para afastar mielodisplasia e contagens plaquetárias, que devem estar acima de $50 \times 10^9 /L$.

10^9 /L para a prática cirúrgica, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses aumentadas para elevação das contagens.

Tratamento farmacológico

Considerando os medicamentos de diversas classes farmacológicas com indicação para a terapia dos pacientes com PTI refratária à esplenectomia, aqueles com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas significativas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina. Estudo observacional realizado com o fármaco vincristina, por meio da avaliação de resposta a estratégias de terapia em pacientes com PTI refratária ou com contraindicação à esplenectomia e corticosteroides, concluiu que, embora o medicamento apresente eficácia semelhante aos demais utilizados para a mesma patologia, a limitação do seu uso decorre dos eventos adversos a ele associados.

Conforme estabelecido no PCDT de PTI, para tratamento de pacientes com PTI refratária se preconizam os medicamentos azatioprina ou ciclofosfamida e, em caso de falha de resposta, é indicada a permuta entre esses dois fármacos, exceto se houver contraindicação. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes devem ser tratados com eltrombopague. No caso de falha deste, os pacientes deverão ser tratados com danazol.

A contagem de plaquetas e o esquema terapêutico empregado são os principais determinantes do tempo de tratamento. Segundo o painel de consenso do Grupo de trabalho Internacional de Especialistas em PTI, a qualidade da resposta à terapia resulta de avaliação relacionada à contagem de plaquetas alcançada e à redução do risco de sangramento, considerando que uma contagem considerada normal não precisa ser alcançada, desde que haja associação a uma homeostase adequada. Tem-se como proposta que a resposta completa (RC) à terapia seja uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ /L e a resposta (R) ao tratamento seja uma contagem $\geq 30 \times 10^9$ /L ou um aumento de pelo menos o dobro do valor basal, em duas ocasiões diferentes com intervalo de sete dias e sem sangramentos. Define-se a falta de resposta (FR) como uma contagem $< 30 \times 10^9$ /L ou não elevação do dobro do basal ou quando ocorre sangramento, em duas medidas com no mínimo 24 horas de intervalo. A indicação da perda da RC é realizada pela contagem $< 100 \times 10^9$ /L em 2 medidas com intervalo maior que 24 horas entre elas ou presença de sangramento. E a detecção da perda de R é feita com a contagem $\leq 30 \times 10^9$ /L ou não elevação do dobro do basal ou quando ocorre sangramento, em duas medidas com mais de 24 horas de intervalo. Tem-se como duração da resposta (DR) a medida da primeira RC ou R até a perda de resposta.

Ressalta-se que esse PCDT se encontra, no momento, em processo de revisão e atualização pelo MS.

4.3 Atualização do PCDT de PTI

Este relatório inclui a avaliação da incorporação de **rituximabe, dapsona e romiplostim** para o tratamento de adultos com PTI refratária ou dependente de corticosteroide no SUS, demandada pela SECTICS/MS. A demanda foi advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da PTI (4). Durante as reuniões de escopo e priorizações de

tecnologias a serem avaliadas realizadas entre especialistas, Ministério da Saúde e metodologistas, estes três medicamentos foram priorizados para avaliação de incorporação.

O romiplostim é um TPO-RA e foi avaliado pela Conitec em 2018 quando foi recomendada a sua não incorporação para tratamento da PTI. Todavia, durante reunião de escopo destacou-se a importância da avaliação do romiplostim como uma segunda opção da classe dos TPO-RAs, além do eltrombopague. Além disso, o rituximabe e a dapsona foram priorizados por serem tecnologias consagradas historicamente no tratamento da PTI, além de estarem contempladas em diferentes diretrizes clínicas internacionais. Durante as reuniões, discutiu-se sobre a importância de alternativas terapêuticas para estes pacientes que apresentam recaídas e resistência aos tratamentos com frequência, e que, frente à ausência de evidências que avaliassem as terapias em linhas de tratamento sequenciais, as três intervenções deveriam ser avaliadas em conjunto para o tratamento de pacientes com PTI refratária ou resistente ao tratamento de primeira linha.

Destacou-se que, no contexto da recomendação de incorporação de uma das tecnologias, a sequência de tratamento recomendado deveria ser estabelecida em PCDT com base nas evidências clínicas e custo.

FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Romiplostim (demanda interna)

O medicamento romiplostim é um análogo da proteína de fusão da trombopoietina, um hormônio responsável pela regulação da produção de plaquetas. O referido fármaco promove o aumento da produção de plaquetas pela ligação e ativação do receptor da trombopoietina, em um mecanismo similar ao da trombopoietina endógena. O tratamento resulta em aumentos dose-dependentes na contagem de plaquetas (7).

O romiplostim é produzido por técnicas de engenharia genética no microrganismo *Escherichia coli* (*E. coli*) com o uso da tecnologia do DNA recombinante e posteriormente é purificado e liofilizado. Cada frasco do medicamento contém 375 mcg de romiplostim e os excipientes manitol, sacarose, L-histidina, ácido clorídrico diluído e polissorbato 20. Se apresenta como um pó liofilizado, branco, estéril, sem conservante para reconstituição e para administração como injeção subcutânea. Após reconstituição com 0,72 mL de água estéril para injeção, o volume administrável de 0,5 mL da solução contém 250 mcg de romiplostim (250 mcg/0,5 mL) (7).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do romiplostim.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Romiplostim
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável 250 mcg em embalagem com 1 frasco
Detentor do registro	Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda.
Fabricante	Patheon Itália S.p. A
Indicação aprovada na Anvisa	Indicado para púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) crônica (PTI) em pacientes a partir de um ano de idade que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento.
Indicação proposta	Tratamento de Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática Refratária.
Forma de Administração e Posologia	<u>Forma de administração</u> O romiplostim é administrado por via subcutânea. <u>Posologia</u> A dose inicial recomendada para romiplostim é 1 mcg/kg, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana na forma de injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada para que pacientes atinjam e

	mantenham suas contagens plaquetárias dentro do intervalo recomendado de 50 x 10⁹ /L a 200 x 10⁹ /L. A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida. <u>Ajustes de Dose</u> Deve ser usado o peso corporal atual do indivíduo no início da terapia para calcular a dose. A dose semanal de romiplostim deve ser aumentada com incrementos de 1 mcg/kg até o paciente atingir uma contagem de plaquetas $\geq$ 50 x 10⁹ /L. A contagem de plaquetas deve ser analisada semanalmente até se atingir uma contagem de plaquetas estável ($\geq$ 50 x 10⁹ /L durante pelo menos 4 semanas sem ajuste da dose). Deve ser feita mensalmente uma contagem de plaquetas e ajustes de dose apropriados. Uma dose semanal máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida.
Patente	PI0710508 (formulação; vigência prevista até 20/04/2027)*

Fonte: Bula (14) e dossiê do demandante (1). *Para mais informações, consultar o apêndice 1.

CONTRAINDICAÇÕES

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

CUIDADOS E PRECAUÇÕES

Após a interrupção/descontinuidade do tratamento, é provável que a trombocitopenia ocorra novamente, com maior risco de hemorragia quando na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Assim, deve-se monitorar os pacientes quanto à diminuição da contagem de plaquetas, bem como realizar o controle clínico de modo a evitar hemorragia com a descontinuação de romiplostim. Recomenda-se que, nesse caso, o tratamento para PTI seja reiniciado conforme preconizado pelas diretrizes atuais de tratamento e que o controle clínico adicional possa contemplar a suspensão de anticoagulantes e/ou da terapia antiplaquetária, reversão da anticoagulação, ou suporte de plaquetas.

Observou-se, após administração de romiplostim, aumento da reticulina na medula óssea em pacientes com PTI que, previamente ao início do tratamento, já apresentavam essa condição patológica. Essa elevação da reticulina na medula óssea é resultado do aumento no quantitativo

de megacariócitos, os quais podem subsequentemente liberar citocinas. Recomenda-se, portanto, que antes do tratamento com romiplostim e durante o processo terapêutico com essa droga, haja a realização de exame de sangue para identificação do aparecimento ou agravamento de anormalidades morfológicas ou citopenia(s) e a descontinuidade do tratamento com esse fármaco, considerando a biópsia e análise citogenética de amostra da medula óssea.

O risco de complicações trombóticas/tromboembólicas se associa às contagens de plaquetas acima do intervalo normal. Tais complicações podem se relacionar à superdosagem do romiplostim, em razão a erros no cálculo da dose ou na reconstituição com água para injeção. Entretanto, no caso de subdosagem, tem-se como resultado uma contagem de plaquetas menor do que o esperado e potencial sangramento. Desse modo, torna-se necessário ter cautela no cálculo, bem como na preparação da dose, além de realizar o monitoramento da contagem de plaquetas em pacientes que utilizam este medicamento. Relatos de eventos tromboembólicos (ETEs), incluindo trombose da veia porta, foram observados em pacientes com doença hepática crônica que receberam romiplostim, portanto, este medicamento deve ser usado com cautela por indivíduos que apresentam essa condição patológica, considerando as diretrizes de ajuste da dose a ser seguidas.

Não é recomendado o uso de romiplostim durante a gravidez, salvo se houver justificativa quanto ao benefício potencial em comparação ao risco potencial para o feto. Casos que envolvem o uso de romiplostim durante o período de lactação devem considerar o benefício potencial do medicamento à mãe ou o benefício potencial da amamentação ao bebê, com a tomada de decisão sobre a descontinuidade do aleitamento ou a descontinuidade do medicamento.

A utilização de romiplostim em pacientes com insuficiência hepática ou renal e em indivíduos portadores de diabetes requer cautela adicional para avaliação dos riscos envolvidos.

Não foram investigados o potencial genotóxico, nem o potencial carcinogênico do romiplostim. Entretanto, há uma preocupação teórica de que este medicamento possa estimular a proliferação de células neoplásicas já existentes que expressem o receptor de TPO.

5.2 Rituximabe (demanda interna)

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. O antígeno está presente em > 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (LNH). Após ligação com o anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. O antígeno CD20 não circula no plasma como antígeno livre e, portanto, não compete pela ligação com anticorpos. O rituximabe liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B. Possíveis mecanismos para a lise celular são: citotoxicidade dependente do complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo e indução de apoptose (15).

O rituximabe não possui indicação em bula para o tratamento da PTI e, portanto, a recomendação de uso para esta indicação é *off-label*. Entretanto, o rituximabe é utilizado para tratamento de PTI há mais de 20 anos, e apesar do desenvolvimento de novas terapias com

indicação para PTI, especialistas ainda o consideram como uma opção terapêutica importante para pacientes com PTI especialmente (embora não exclusivamente) como segunda ou terceira linha (16). Além disso, o rituximabe é recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais (17–19) para tratamento de pacientes refratários ou crônicos, ou que não responderam ao tratamento de primeira linha com corticoides.

No Quadro 2, a seguir, é apresentada a ficha técnica do rituximabe.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da rituximabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Rituximabe
Apresentação	Solução para diluição para infusão 100 mg/10mL e 500mg/50mL
Detentor do registro	Registro: 100470618 - Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos Av. Brasil, 4365, Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ, Brasil CEP: 21.040-900 CNPJ: 33781055/0001-35
Fabricantes	Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovênia
Indicação aprovada na Anvisa	<u>Linfoma não Hodgkin</u> - Pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia; pacientes com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP; pacientes com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia; pacientes com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução. <u>Artrite Reumatóide</u> - Bio-Manguinhos Rituximabe em combinação com metotrexato está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa que tiveram resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais terapias de inibição do fator de necrose tumoral (TNF). <u>Leucemia linfóide crônica</u> - Bio-Manguinhos Rituximabe em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento. <u>Granulomatose com poliangiíte (Granulomatose de Wegener) e poliangiíte microscópica (PAM)</u> - Bio-Manguinhos Rituximabe em combinação com glicocorticoides é indicado para o tratamento de pacientes adultos com as seguintes vasculites ativas graves: granulomatose com poliangiíte (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiíte microscópica (PAM).
Indicação proposta	Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.

Posologia e Forma de Administração	Bio-Manguinhos Rituximabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) por meio de acesso exclusivo (a solução não deve ser misturada a outros medicamentos ou a outras soluções), em local com recursos disponíveis para ressuscitação e sob estrita supervisão de um médico experiente. Não administrar por via subcutânea ou como injeção intravenosa ou em bolus.
Patente	Não aplicável, considerando a existência de medicamentos similares e genéricos.

Fonte: Bula do medicamento (15).

Contraindicações: rituximabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao rituximabe ou a proteínas ou a qualquer um dos seus excipientes.

Contraindicações da utilização em linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica: infecções ativas e graves, e pacientes em estado gravemente imunocomprometido.

Contraindicações da utilização em artrite reumatoide, granulomatose com poliangiite e poliangiite microscópica e pênfigo vulgar: infecções ativas e graves. Pacientes em estado gravemente imunocomprometido. Insuficiência cardíaca grave (Classe IV da New York Heart Association) ou cardiopatia não controlada grave.

Advertências e precauções:

Leucoencefalopatia multifocal progressiva: Todos os pacientes tratados com rituximabe para artrite reumatoide, GPA e PAM ou pênfigo vulgar deverão ser informados pelo médico prescritor sobre o potencial risco elevado de infecções, inclusive leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).

Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica Reações relacionadas à infusão: O rituximabe foi associado a reações relacionadas à infusão que podem estar relacionadas à liberação de citocinas e / ou outros mediadores químicos. A síndrome de liberação de citocinas pode ser clinicamente indistinguível de reações agudas de hipersensibilidade.

Distúrbios cardíacos: Ocorreram angina pectoris, arritmias cardíacas, como flutter e fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e/ou infarto do miocárdio em pacientes tratados com rituximabe. Portanto, os pacientes com histórico de cardiopatia e/ou quimioterapia cardiotoxicidade deverão ser monitorados atentamente.

Toxicidades hematológicas: Embora rituximabe em monoterapia não seja mielosupressor, deve-se ter cautela ao se considerar o tratamento de pacientes com contagem de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ e /ou de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, uma vez que a experiência clínica nessa população é limitada. O rituximabe/rituximabe foi utilizado em 21 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea e em outros grupos de riscos com provável redução da função da medula óssea, sem induzir mielotoxicidade.

Infecções: Podem ocorrer infecções sérias, inclusive fatais, durante a terapia com rituximabe. O rituximabe não deve ser administrado a pacientes com infecções ativas e graves (p. ex., tuberculose, sepse e infecções oportunistas).

Imunizações: A segurança da imunização com vacinas virais vivas após a terapia com rituximabe não foi estudada em pacientes com LNH e LLC e não se recomenda a vacinação com vacinas com vírus vivos. Os pacientes tratados com rituximabe podem receber vacinas não vivas. No entanto, as taxas de resposta com vacinas não vivas podem ser reduzidas.

Populações com artrite reumatoide virgens de tratamento com metotrexato: Não se recomenda a utilização de rituximabe em pacientes virgens de tratamento com metotrexato, uma vez que não foi estabelecida uma relação de risco/benefício favorável.

Utilização concomitante/sequencial de outras Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença (DMARDs) em artrite reumatoide: Não se recomenda a utilização concomitante de rituximabe e terapias antirreumáticas que não aquelas especificadas na indicação e posologia para artrite reumatoide.

Gravidez: Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Não se sabe se rituximabe é excretado no leite humano. No entanto, uma vez que a IgG materna é excretada no leite humano e que rituximabe foi detectado no leite de macacas lactantes as mulheres não deverão amamentar durante o tratamento com rituximabe e por 12 meses após o término do tratamento.

Reações adversas:

As reações adversas observadas com maior frequência em pacientes recebendo rituximabe foram reações relacionadas à infusão (RRIs), que ocorreram na maioria dos pacientes durante a primeira infusão. A incidência de sintomas relacionados à infusão se reduz substancialmente com as infusões subsequentes e é de menos de 1% após oito doses de rituximabe. Ocorreram eventos infecciosos (predominantemente bacterianos e virais) em aproximadamente 30 – 55% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LNH e em 30 a 50% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LLC.

As reações adversas sérias ao medicamento relatadas ou observadas com maior frequência foram: RRIs (incluindo síndrome de liberação de citocinas e síndrome de lise tumoral), eventos cardiovasculares. Outras reações adversas ao medicamento sérias relatadas incluem reativação de hepatite B e LEMP.

5.3 Dapsona (demanda interna)

A dapsona é uma sulfona com ação bacteriostática sobre o *Mycobacterium leprae*. Atua provavelmente como antagonista competitivo do ácido p-aminobenzóico (PABA), impedindo sua utilização na síntese de ácido fólico pelo microrganismo. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e se distribui por todo o organismo. O metabolismo ocorre por acetilação pela n-acetiltransferase no fígado. Existem acetiladores lentos e rápidos; os pacientes que são acetiladores rápidos podem necessitar de ajustes nas doses, e os que são acetiladores lentos são

mais propensos a desenvolver efeitos adversos, particularmente hematológicos. A concentração sérica máxima é atingida de 2 a 8 horas após a administração de uma dose e um platô de concentração plasmática não é obtido antes de oito dias de tratamento. A ligação à proteína plasmática é de cerca de 50 a 80% e a meia-vida varia entre 10 e 80 horas (20).

A dapsona não possui indicação em bula para o tratamento da PTI e, portanto, a recomendação de uso para esta indicação é *off-label* (20). Todavia, a dapsona é um medicamento de custo relativamente baixo, com perfil de segurança bem estabelecido e que, segundo especialistas e a literatura, seu uso é consagrado na prática clínica (21). Assim como o rituximabe, a dapsona é recomendada por diretrizes nacionais e internacionais para tratamento de pacientes com PTI refratária ou crônica (17–19). Além disso, estudos brasileiros reportam a utilização da tecnologia em pacientes com PTI a partir da segunda linha de tratamento (22,23). No Quadro 3, a seguir, é apresentada a ficha técnica da dapsona.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da dapsona.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dapsona
Apresentação	Comprimido simples. Caixa com 500 comprimidos – Embalagem com 20 comprimidos de 100 mg.
Detentores do registro	Registro: 110390061 - FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP Governo. CNPJ 43.640.754/0001-19
Fabricantes	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP Governo do Estado de São Paulo. Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP. CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira
Indicação aprovada na Anvisa	Este medicamento é destinado ao tratamento de todas as formas de hanseníase e dermatite herpetiforme.
Indicação proposta	Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.
Posologia e Forma de Administração	Adultos: dose de um comprimido ao dia.
Patente	Não aplicável, considerando a existência de medicamentos similares e genéricos.

Legenda: Fonte: Bula do medicamento (20).

Contraindicações: Hipersensibilidade à dapsona ou às sulfonas e amiloidose renal avançada. Na gravidez e amamentação, é necessário avaliar a relação risco/benefício.

Advertências e precauções:

Deve ser usada com precaução nos pacientes com doença cardíaca ou pulmonar. Evitar seu uso em presença de porfíria. O paciente deve ser avisado para que informe sinais de febre, palidez, icterícia, manchas hemorrágicas ou infecção de garganta. Atenção quanto ao uso concomitante

de anti-histamínicos como a loratadina, antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a imipramina, e fenotiazinas como a clorpromazina.

A dapsona deve ser usada com cautela nos portadores de deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), no diabetes descompensado e na insuficiência hepática. Eventual anemia deverá ser tratada antes de iniciar a terapêutica. Recomenda-se redobrar os cuidados com a higiene bucal, considerando o risco de neutropenia e plaquetopenia, aconselha-se cuidado na manipulação de escovas, fios dentais e palitos devido ao risco de enfermidades bucais e sangramentos.

Uso durante a gravidez: Não há segurança sobre o emprego de dapsona na gravidez, assim este medicamento somente deve ser utilizado após criteriosa avaliação da relação benefício/risco. Recomenda-se que a gestante que use dapsona também faça ingestão diária de 5 mg de ácido fólico. Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a amamentação: A dapsona é excretada no leite materno e pode causar hemólise em neonatos com deficiência de G6PD. Portanto, a dapsona só deve ser administrada a mães que amamentam se o médico julgar que os benefícios esperados ultrapassem os possíveis riscos.

Se ocorrer a síndrome da dapsona (exantema, febre e eosinofilia) deve-se descontinuar o tratamento imediatamente porque pode evoluir para dermatite esfoliativa, hipoalbuminemia, psicose e morte.

5.4 Preço proposto para incorporação

O preço apresentado pelo demandante para incorporação é de R\$ 1.483,00. O demandante relata que o valor acima poderá ser reduzido a R\$ 1.164,87 caso o pleito pela isenção fiscal do ICMS seja alcançado, em pedido de isonomia ao eltrombopague. Em busca realizada pelo Banco de Preços em Saúde (BPS) no dia 22 de julho de 2024, foi encontrado um valor unitário de R\$ 1.833,69 em compra federal.

Quadro 4. Preço do romiplostim proposto pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ²	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Menor preço praticado em compras públicas (BPS)
Frasco-ampola pó para solução injetável 250 mcg	R\$ 1.483,00	R\$ 1.637,50	R\$ 2.051,97	R\$ 1.833,69

1 Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0% e 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

No Quadro 5, a seguir, são apresentados os preços identificados para os medicamentos da demanda interna. Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em

compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). No BPS, foram considerados os menores preços de compras públicas, praticados em pregões, contemplando também o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). A busca foi realizada em 22 de julho de 2024 e foram considerados os menores preços praticados nos 18 meses anteriores. Na CMED, foi considerado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) (ICMS 18%).

Para o custo do tratamento anual com as tecnologias, foram assumidas as seguintes posologias:

- Romiplostim: dose mediana semanal de 3,9mcg/kg/semana (24).
- Rituximabe: 375mg/m² semanal por quatro semanas.
- Dapsona: 100mg (1 comprimido) por dia.

Quadro 5. Preço das tecnologias em análise pela demanda interna.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Menor preço praticado em compras públicas (BPS) ³	Custo de tratamento anual ⁴
Romiplostim 250 mcg	R\$ 1.483,00	R\$ 2.051,97	R\$ 1.833,69	R\$ 154.232,00 ^{5,6}
Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml	NA	R\$ 1.099,21	R\$ 199,00	-
Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml	NA	R\$ 5.496,13	R\$ 962,00	R\$ 5.223,66 ^{5,7}
Dapsona comprimido 100 mg	NA	R\$0,0637 (R\$ 31,85 por 500 unidades – emb. hospitalar)	R\$ 0,55	R\$ 200,75

1 Preço descrito anteriormente como proposto pelo demandante na análise crítica da demanda externa.

2 Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

3 Busca realizada em janeiro de 2024.

4 Calculado a partir do preço unitário proposto pelo demandante

5 Peso médio 76,23kg e área de superfície corpórea de 1,810m² (25).

6 Não foi considerado aproveitamento de dose devido ao curto tempo de armazenamento após diluição recomendado em bula (4 horas). A dose recomendada pode variar de 1 a 10 mcg/kg/semana, entretanto, a dose mediana informada no ECR de Kuter et al. (2010) foi de 3,9 ± 2,1 mcg/kg/semana (24). Considerando peso médio 76,23kg (25), estima-se que serão necessários dois frascos-ampola por paciente por semana; 104 frascos em um ano considerando o ano com 52 semanas.

7 Assumiu-se apenas o uso da apresentação de 50mL, uma vez que a bula permite o aproveitamento de dose, e esta apresentação resulta no menor custo por mg de medicamento.

NA: não se aplica.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante (demanda externa)

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Amgen® Biotecnologia do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança e o impacto econômico, no tratamento de PTI em população adulta realizando uma comparação indireta entre os medicamentos romiplostim e eltrombopague. Para tanto foram apresentadas pelo demandante duas avaliações, sendo a primeira um *overview* de revisões sistemáticas a partir de publicações científicas disponíveis em base de dados, com metanálise em rede. Em seguida, o demandante complementou a evidência da literatura com outra comparação indireta realizada de forma independente, baseada em ensaios clínicos randomizados (ECR), visando avaliar sua incorporação no SUS.

Nesse sentido, essa análise crítica apresentará as evidências científicas considerando as revisões sistemáticas recuperadas nas buscas nos bancos de dados e uma seção adicional quanto à análise da revisão sistemática com metanálise em rede proposta e realizada pelo demandante.

Após revisão, a pergunta de pesquisa abaixo proposta pelo demandante para busca e seleção de evidências da *overview* de revisões sistemáticas, foi considerada adequada e está resumida no Quadro 6.

Quadro 6. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) revisada.

População	Pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária
Intervenção (tecnologia)	Romiplostim
Comparação	Eltrombopague
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Resposta plaquetária global Resposta plaquetária durável Sangramento total Sangramento clinicamente importante Uso de terapia de resgate Incidência de quaisquer EA Incidência de EA graves Incidência de outros EA específicos (cefaleia, vômito, infecção do trato respiratório superior, pirexia, tosse, epistaxe, dor orofaríngea, dor abdominal, dor abdominal superior, diarreia, nasofaringite)
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise em rede ou outra forma de comparação indireta baseada em ECR.

Fonte: Dossiê do demandante (1).

O demandante estruturou as estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e Biblioteca Cochrane, considerando estudos publicados até 21 de junho de 2023, conforme Apêndice 2. As buscas foram sensibilizadas e não foram utilizados filtros de data de publicação ou idioma, resultando em 203 estudos. Os estudos foram avaliados para remoção de duplicatas e após triagem, 22 estudos foram incluídos para leitura do texto completo. Após concluir o processo de seleção, cinco revisões sistemáticas apresentando comparações indiretas entre os tratamentos de interesse foram consideradas adequadas (Figura 1).

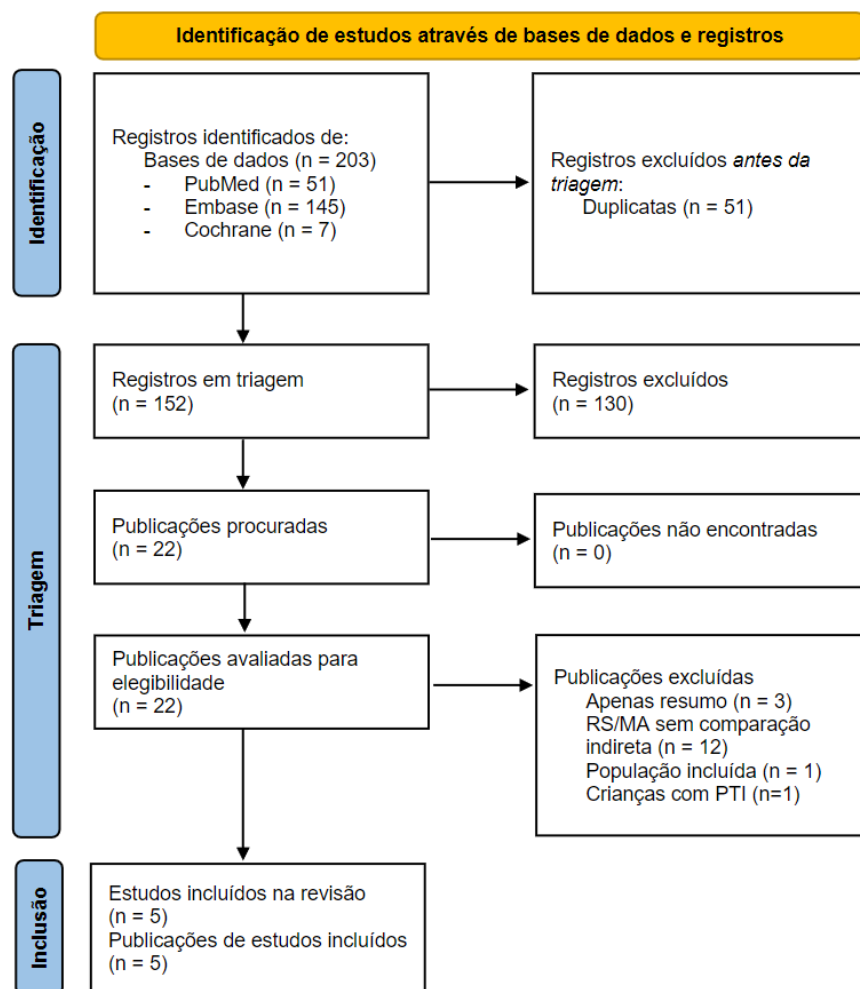


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

As buscas conduzidas pelo demandante foram avaliadas por dois revisores, para avaliar criticamente as evidências selecionadas, não sendo identificadas divergências entre os estudos selecionados e excluídos pelos demandantes e pela equipe de revisão. Os estudos excluídos e suas razões de exclusões estão descritos no Apêndice 2.

Evidência Clínica

Zhang *et al.* (26) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança do eltrombopague em comparação ao romiplostim para adultos com PTI por meio de uma metanálise de comparação indireta. As buscas foram realizadas até maio de 2017 nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane *Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) da Biblioteca Cochrane, além de duas bases chinesas, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI) e a *Chinese Biomedical Literature Database* (CBM) e o Clinical Trials.gov. Os estudos elegíveis eram ECR com adultos com PTI, investigando a eficácia do eltrombopague ou

romiplostim comparados a um placebo, incluindo pelo menos um dos seguintes desfechos: resposta plaquetária geral, incidência de eventos adversos (gerais e graves), resposta plaquetária durável, eventos hemorrágicos e proporção de pacientes que receberam terapia de resgate. A revisão restringiu a publicação aos idiomas inglês ou chinês e excluiu estudos com dados agrupados de crianças e adultos que não pudessem ser extraídos separadamente.

Arai *et al.* (27) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de comparação indireta com o objetivo de ranquear os tratamentos medicamentosos para PTI persistente ou crônica em termos de eficácia e segurança. As buscas incluíram ECR publicados até 2017 por meio das bases de dados MEDLINE (via PubMed) e CENTRAL/Biblioteca Cochrane, além de busca por ECR não publicados na base Clinical Trials.gov nos anais de conferências da *American Society of Hematology* (ASH), sem restrição por idiomas. O estudo adotou como critério de inclusão ensaios clínicos randomizados em pacientes adultos com PTI persistente (com duração entre 3 e 12 meses), ou crônica (com duração > 12 meses). Os autores realizaram uma metanálise em rede de efeito aleatório utilizando comparações diretas e indiretas, o ranqueamento de eficácia e eventos adversos dos tratamentos foi realizado usando a área de superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA). A resposta plaquetária global foi definida como desfecho primário, tendo os desfechos de incidência de sangramento clinicamente significativo, eventos adversos graves, resposta precoce, terapia de resgate, eventos adversos e mudanças na qualidade de vida como desfechos secundários.

Yang *et al.* (28) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de comparação indireta para estabelecer um ranqueamento de eficácia e segurança de medicamentos em adultos previamente tratados para PTI. As buscas foram realizadas nas bases de dados, MEDLINE (via PubMed), EMBASE e CENTRAL/Biblioteca Cochrane, correspondendo ao período até 31 de julho de 2018. As bases Clinical Trials.gov e *American Society of Hematology* também foram consultadas para identificação de estudos não publicados. O estudo incluiu estudos clínicos randomizados disponíveis em inglês e chinês, com pacientes adultos com PTI primária, refratários ou que não responderam ao tratamento anterior, com contagem de plaquetas < 30×10⁹/L, incluindo ao menos um dos desfechos de resposta plaquetária global, resposta precoce e eventos adversos graves. Os dados foram sintetizados por meio de metanálise em rede de efeito aleatório que combinou dados de comparações diretas e indiretas, o ranqueamento das intervenções medicamentosas foi avaliado por meio da SUCRA.

A revisão sistemática com metanálise em rede de Puavilai e colaboradores (29) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos de segunda linha em pacientes adultos com PTI persistente. As buscas foram realizadas nas bases MEDLINE (via PubMed) e Scopus na data de 21 de setembro de 2018. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos com PTI persistente, utilizando medicamentos de segunda linha em comparação ao placebo ou outros medicamentos de segunda linha e incluindo os desfechos de resposta plaquetária, contagem de plaquetas, sangramento e eventos adversos graves. O estudo realizou metanálise em rede com modelo de consistência, utilizando comparações diretas e indiretas, os tratamentos foram ranqueados em termos de risco e benefício usando SUCRA.

Liu *et al.* (30) realizaram uma revisão sistemática com metanálise em rede para avaliar a incidência de eventos adversos dos medicamentos de segunda linha do tratamento de PTI em pacientes adultos. Foram realizadas nas bases de dados Pubmed, *Web of science* e Embase por

ensaios clínicos randomizados avaliando o uso dos medicamentos avatrombopague, eltrombopague, romiplostim, hetrombopague e trombopoietina humana recombinante em pacientes adultos apresentando no mínimo um dos desfechos de resposta plaquetária e eventos adversos relacionados ao tratamento. A análise estatística foi realizada por meio de metanálise em rede de efeitos aleatórios com abordagem frequentista, a curva SUCRA foi utilizada para ranqueamento dos tratamentos avaliados para cada desfecho.

6.1.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta Plaquetária Global

A resposta plaquetária geral foi reportada nos estudos de Zhang *et al.* (2018) (26), Arai *et al.* (2019) (27), Yang *et al.* (2019) (28), Puavilai *et al.* (2020)(29) e Liu *et al.* (2023) (30).

A comparação indireta realizada por Zhang *et al.* não apresentou diferenças significativas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim para o desfecho de resposta plaquetária global na análise com intenção de tratar (Risco Relativo – RR = 0,59, Intervalo de Confiança – IC 95%: 0,24 a 1,45) (Figura 2) (26).

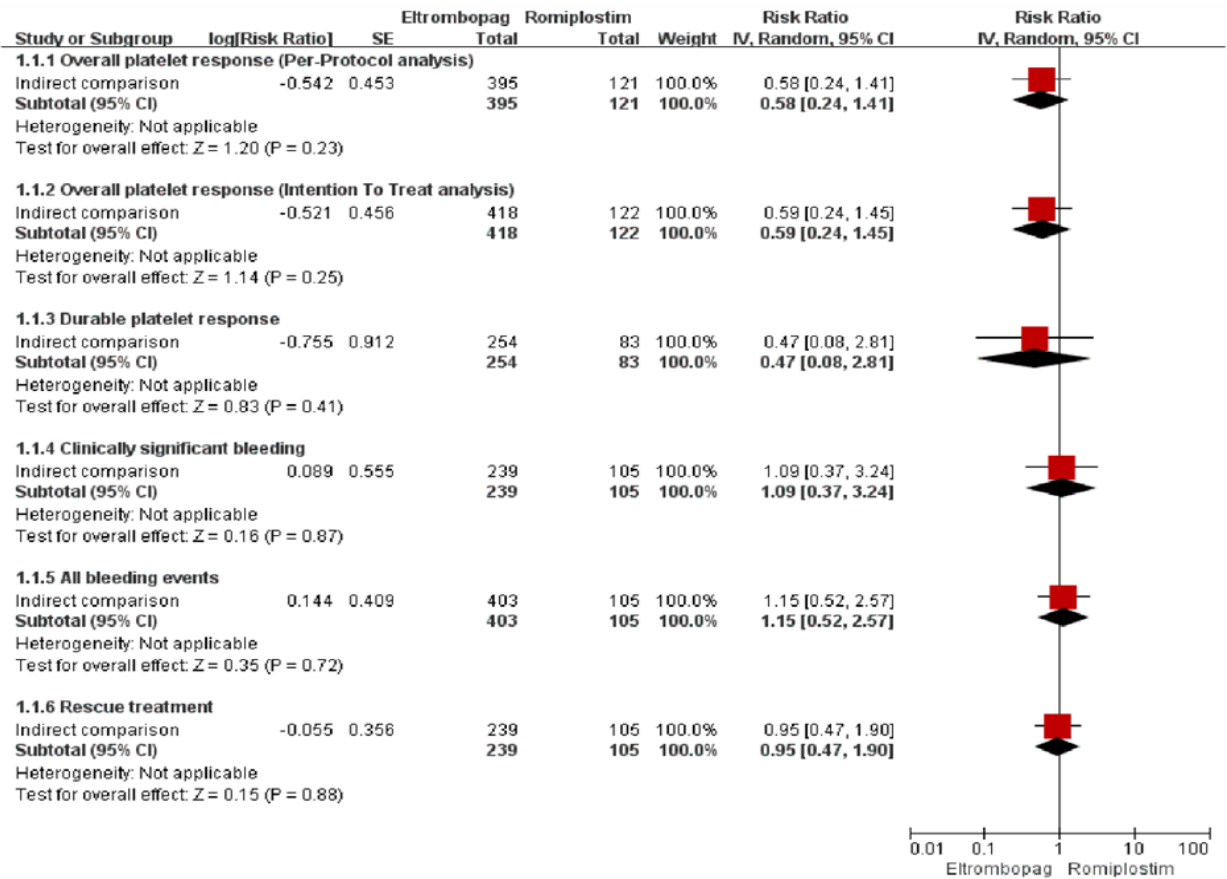


Figura 2. Metanálise de comparações indiretas entre eltrombopague e romiplostim para os desfechos resposta plaquetária geral, resposta plaquetária durável, sangramento clinicamente significativo, todos os eventos hemorrágicos e proporção de terapia de resgate (26).

Na análise de ranqueamento SUCRA para resposta plaquetária global, o eltrombopague (75,8%) apresentou maiores resultados, seguido pelos medicamentos avatrombopague (71,2%), romiplostim (69,7%), trombopoietina humana recombinante + rituximabe (51,4%) rituximabe (21,0%) e placebo (10,9%), no entanto a comparação indireta da metanálise em rede não demonstrou diferenças significativas entre eltrombopague e romiplostim (RR = 0,89, IC95%: 0,33 a 2,41) (27).

A comparação indireta realizada por Yang 2019 não apresentou diferenças entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim quanto à resposta plaquetária global (RR = 0,35, IC95%: 0,08 a 1,61) (Figura 3). No ranqueamento SUCRA o romiplostim apresentou o maior valor para resposta plaquetária global (87,6%), seguido pelos medicamentos avatrombopague (82,2%), eltrombopague (65,0%), fostamatinibe (44,0%) e rituximabe (6,0%) (28).

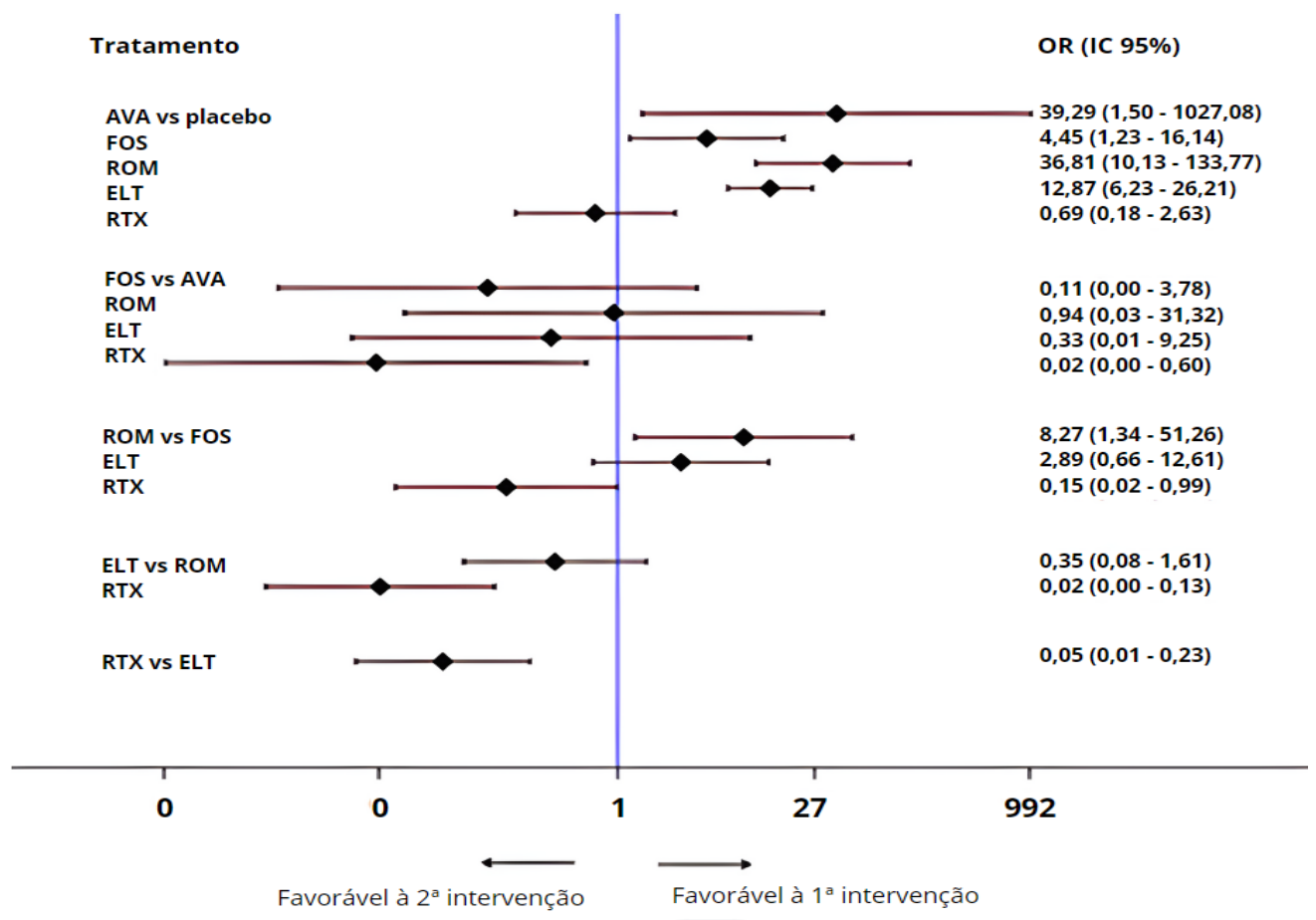


Figura 3. Análise de rede comparando respostas gerais. Estimativa do efeito sumário (razão de risco de OR) para cada combinação de tratamentos.

Adaptado de Yang *et al.*, 2019 (28).

Resultado semelhante foi observado no estudo de Puavilai 2020, no qual a comparação indireta entre eltrombopague e romiplostim não apresentou diferenças estatísticas para o desfecho de resposta plaquetária global (RR = 1,10, IC95%: 0,46 a 2,67) (Tabela 2). O ranqueamento SUCRA apresentou maiores resultados para os medicamentos eltrombopague

(89,6%) e romiplostim (84,5%), seguidos de trombopoietina humana recombinante + rituximabe (28,8%), placebo (26,2%) e, por fim, rituximabe (20,8%) (29).

Tabela 2 - Todas as comparações possíveis de pares de tratamentos para PTI persistente na resposta plaquetária e contagem de plaquetas: uma meta-análise de rede (29).

Table II. All possible pairwise comparisons of treatments for persistent ITP on platelet response and platelet count: a network meta-analysis.

Platelet response					
Platelet count	Eltrombopag	1.10 (0.46, 2.67)	4.56 (1.89, 10.96)	4.18 (1.21, 14.49)	4.32 (2.36, 7.88)
	–27.86 (–68.48, 12.75)	Romiplostim	4.13 (1.56, 10.94)	3.79 (1.02, 14.09)	3.91 (1.88, 8.16)
	26.93 (–24.21, 78.06)	54.79 (0.12, 109.46)	Rituximab	0.92 (0.38, 2.21)	0.95 (0.50, 1.79)
	4.69 (–68.65, 78.03)	32.55 (–43.30, 108.40)	–22.24 (–74.82, 30.35)	rhTPO+rituximab	1.03 (0.35, 3.05)
	53.79 (28.27, 79.32)	81.66 (49.63, 113.69)	26.87 (–17.67, 71.40)	49.11 (–19.80, 118.01)	Placebo

Results are risk ratios (95% confidence intervals [CIs]) for platelet response and un-standardised mean difference (95% CIs) for platelet count between each pair of treatments from network meta-analysis. Comparisons are read from left to right. rhTPO, recombinant human thrombopoietin.

Nenhuma diferença estatística foi identificada, por meio da comparação indireta realizada por Liu, entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim (RR 0,24; IC95% 0,05 a 1,10) (Figura 4). O avatrombopague (87,5) foi considerado o melhor tratamento para o desfecho pelo ranqueamento SUCRA, seguidos pelo romiplostim (71,1), trombopoietina humana recombinante (68,8), hetrombopague (50,7), eltrombopague (21,9) e placebo (0,0) (30).

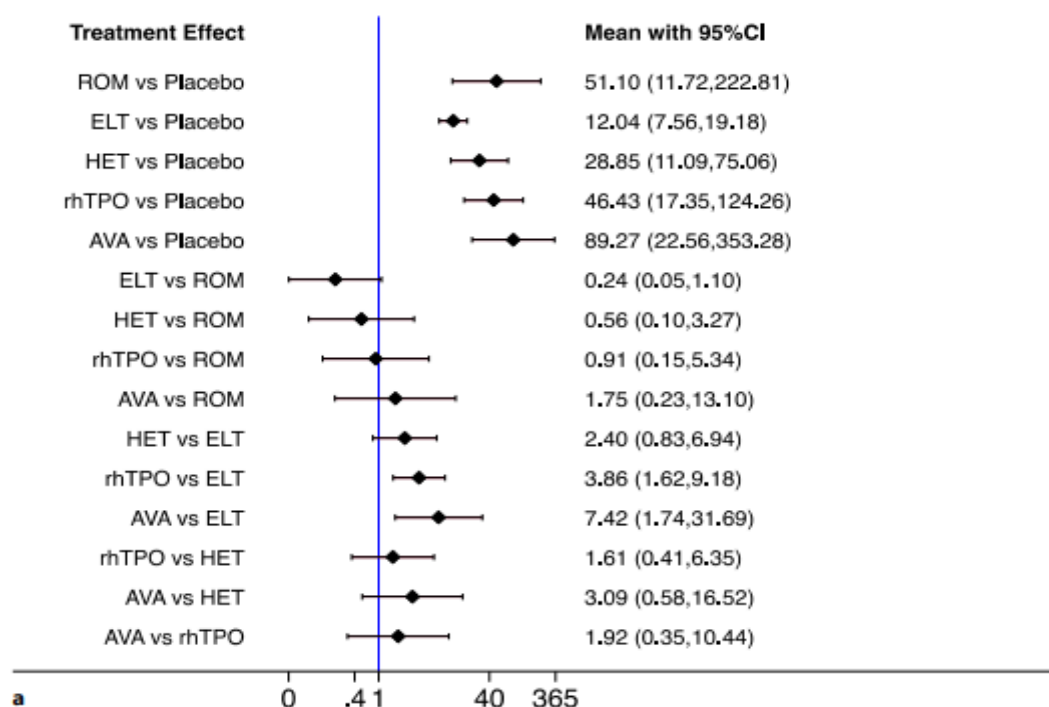


Figura 4. Gráfico de floresta dos estudos incluídos. a Resposta plaquetária (30).

Desfecho secundário: Resposta plaquetária durável

A comparação indireta realizada por Zhang *et al.* não apresentou diferenças significativas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim quanto à resposta plaquetária durável (RR = 0,47, IC95%: 0,08 a 2,81) (26).

6.1.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Sangramento clinicamente relevante

As comparações indiretas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim em relação à incidência de sangramentos clinicamente relevantes, conforme relatado por Zhang (RR = 1,09; IC95%: 0,37 a 3,24) (26).

Resultado semelhante foi observado na comparação indireta realizada por Arai, que não apresentou diferenças entre eltrombopague e romiplostim para este desfecho (RR = 1,19; IC95%: 0,59 a 2,41) (Figura 5). Na análise pelo ranqueamento SUCRA, os medicamentos eltrombopague (13,1%) e romiplostim (24,0%) apresentaram os menores valores em relação à incidência de sangramento seguidos pela trombopoietina humana recombinante + rituximabe, rituximabe e placebo (27). Em análise adicional avaliando apenas sangramentos graves (grau 3 na escala de sangramento da OMS) não foi identificada diferença estatística entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim (RR = 4,38; IC95%: 0,44 a 43,5), com destaque para a imprecisão dos resultados devido ao amplo intervalo de confiança.

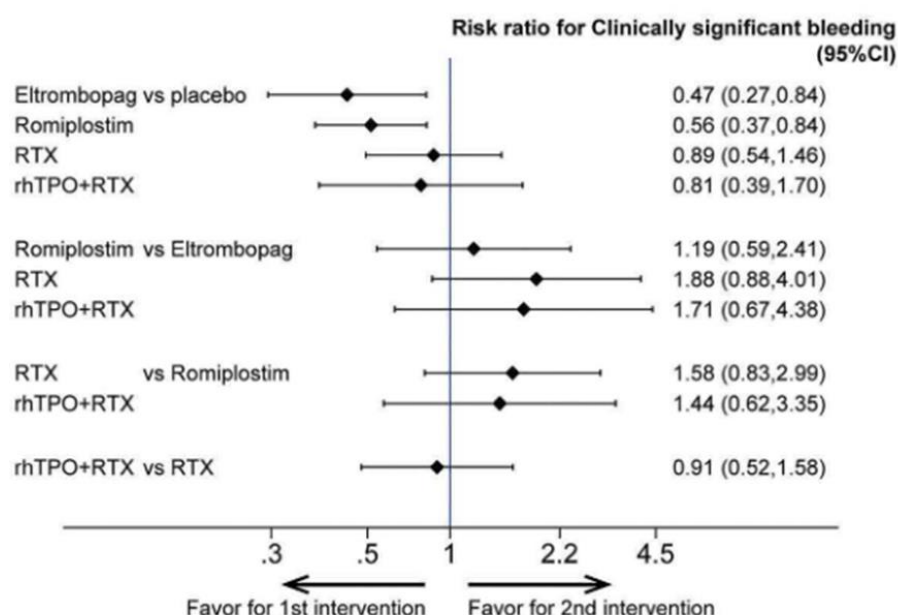


Figura 5. Comparação indireta de eventos de sangramento clinicamente relevante (27).

Sangramento total (*all bleeding events*)

A incidência de sangramentos totais foi analisada pelos estudos de Zhang e Puavilai. As evidências indiretas não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim, conforme relatado por Zhang (RR = 1,15; IC95%: 0,52 a 2,57) (26).

No estudo de Puavilai, a incidência de qualquer evento de sangramento foi similar entre os grupos eltrombopague e romiplostim, conforme evidenciado pela metanálise em rede (RR = 0,97; IC95%: 0,69 a 1,35) (Tabela 3). Na análise pelo ranqueamento SUCRA, o placebo (92,7%) apresentou maior probabilidade de sangramento, seguido pelo romiplostim (42,2%), eltrombopague (32,8%) e rituximabe (32,3%) (29).

Tabela 3 - Meta-análise em rede contendo todas as comparações possíveis de pares de tratamentos para PTI persistente em relação a qualquer sangramento e eventos adversos graves (29).

Table IV. All possible pairwise comparisons of treatments for persistent ITP on any bleeding and composite serious adverse events: network meta-analysis.

	Any bleeding				
Composite serious adverse events	Eltrombopag	0.97 (0.69, 1.35)	1.04 (0.64, 1.68)	—	0.79 (0.65, 0.96)
	2.77 (0.65, 11.71)	Romiplostim	1.07 (0.61, 1.86)	—	0.82 (0.59, 1.13)
	0.58 (0.04, 8.15)	0.21 (0.02, 2.63)	Rituximab	—	0.76 (0.49, 1.18)
	0.24 (0.00, 13.11)	0.09 (0.00, 4.40)	0.41 (0.02, 8.34)	rhTPO+rituximab	—
	1.09 (0.34, 3.45)	0.39 (0.17, 0.93)	1.86 (0.17, 19.95)	4.54 (0.10, 210.26)	Placebo

Results are risk ratios (95% confidence intervals) between each pair of treatments from network meta-analysis. Comparisons are read from left to right. rhTPO, recombinant human thrombopoietin.

Uso de terapia de resgate

O número de pacientes recebendo medicamentos de resgate não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim, conforme evidenciado pelas comparações indiretas realizadas por Zhang (RR = 0,95; IC95%: 0,47 a 1,90) (26) e Arai (RR = 1,03; IC95%: 0,47 a 2,25) (27).

Eventos Adversos (EA)

As comparações indiretas demonstraram que a incidência de eventos adversos entre os grupos eltrombopague e romiplostim foram similares. No estudo de Zhang, não houve diferenças estatísticas entre os medicamentos para eventos adversos (RR = 0,98; IC95% 0,79 a 1,21) ou eventos adversos graves (RR = 1,20; IC95% 0,54 a 2,70) (Figura 6).

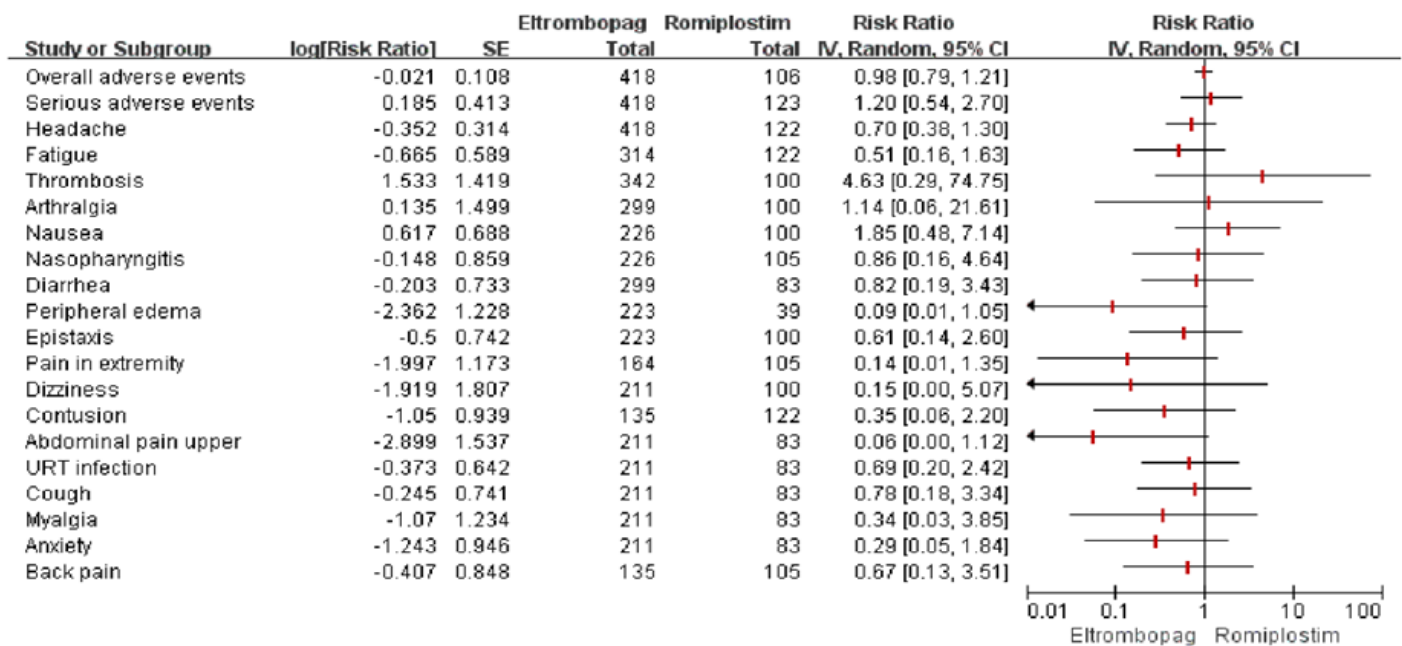


Fig 4. The safety results of indirect-comparison meta-analysis. URT: upper respiratory tract.

Figura 6. Resultados de segurança da meta-análise de comparação indireta. URT: trato respiratório superior (26).

O estudo de Arai também avaliou a incidência de eventos adversos graves, não apresentando diferenças estatísticas entre romiplostim e eltrombopague ($RR = 0,84$; $IC_{95\%} 0,26$ a $2,71$) (Figura 7). O estudo também relata que a incidência de eventos adversos de todos os graus foi equivalente entre os as intervenções avaliadas na comparação indireta (eltrombopague, romiplostim, avatrombopague e placebo), no entanto a publicação não apresenta dados desta análise (27).

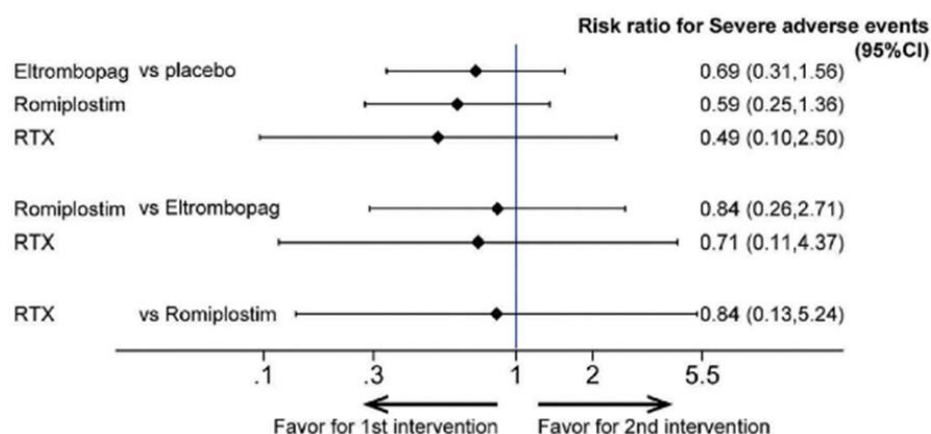


Figura 7. Comparação indireta entre os tratamentos incluídos na metanálise em rede para o desfecho eventos adversos graves (27).

Segundo o estudo de Yang, as comparações indiretas não demonstraram diferenças estatísticas entre os medicamentos eltrombopague, romiplostim, rituximabe e fosfamatinib quanto a incidência de eventos adversos graves. De acordo com o ranqueamento SUCRA, o eltrombopague (63,5%) e romiplostim (32,1%) estiveram associados a moderado risco de eventos adversos graves, enquanto o fosfamatinib foi associado a um maior risco (74,0%) (28).

A metanálise em rede realizada por Puavilai não apresentou diferença entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim quanto à incidência de eventos adversos graves (RR = 2,77; IC95% 0,65 a 11,71). A análise SUCRA demonstrou que o tratamento com trombopoietina humana recombinante + rituximabe (79,6%) possui a maior probabilidade para ocorrência de eventos adversos graves, seguido pelo rituximabe (62,6%), eltrombopague (51,4%), placebo (48,3%) e romiplostim (8,1%) (29).

De modo semelhante ao observado nos estudos anteriores, a comparação indireta de Ying Liu não apresentou diferenças estatísticas entre os medicamentos eltrombopague e romiplostim em relação aos eventos adversos (RR 1,47; IC95% 0,33 a 6,64) (Figura 8). O ranqueamento SUCRA classificou o avatrombopague (37,0) como tratamento relacionado a menor probabilidade de eventos adversos, seguido pelo romiplostim (55,9) e eltrombopague (80,2) (30).

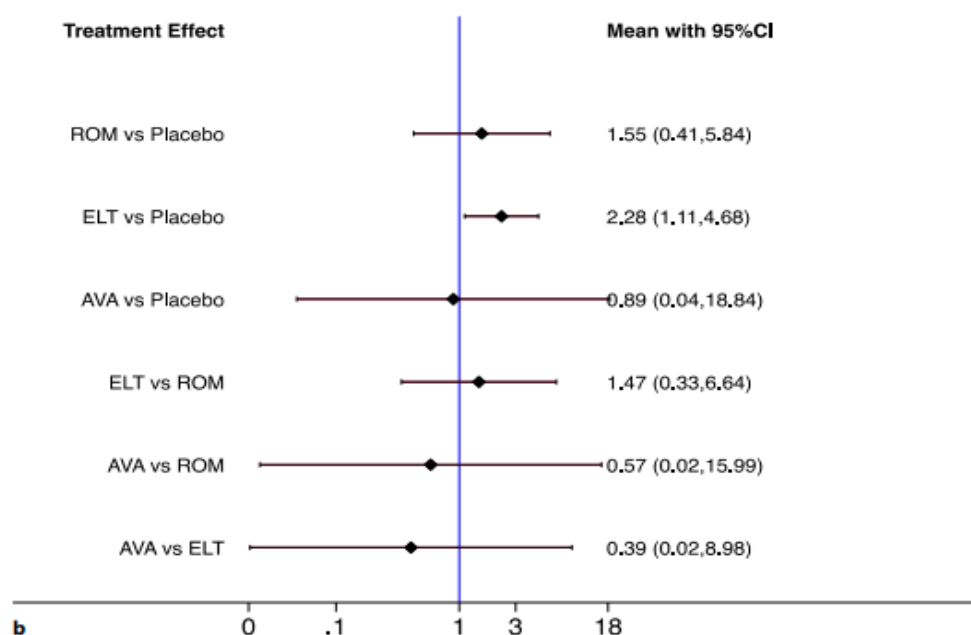


Figura 8. Forest plot dos estudos incluídos quanto aos eventos adversos relacionados ao tratamento.

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

6.1.3 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR-2

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada utilizando o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR 2), composto por 16 itens, ilustrados no Quadro 7. Todas as revisões sistemáticas foram classificadas como revisões de qualidade criticamente baixa. Somente o estudo de Arai *et al.* (2018) não deixou claro que os métodos de revisão foram estabelecidos previamente.

Todas as revisões falharam nos seguintes itens: não forneceram a lista de estudos excluídos com justificativa; como não apresentaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos e não relataram o potencial impacto do risco de viés nos resultados na metanálise. Os estudos de Arai *et al.* (2018), Yang *et al.* (2019), Puavilai *et al.* (2020) e Liu *et al.* (2023) não consideraram o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados e os estudos de Arai *et al.* (2018) e Yang *et al.* (2019) não trouxeram explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade, assim como os estudos de Arai *et al.* (2018) e Zhang *et al.* (2018) não realizaram investigação e discussão adequada sobre viés de publicação.

Quadro 7. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas, por meio da ferramenta AMSTAR-2.

Itens do AMSTAR-2	Zhang, 2018	Arai, 2018	Yang, 2019	Puavilai, 2020	Liu, 2023
1. Componentes do PICO nas questões de pesquisa e critérios de inclusão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Os métodos de revisão foram estabelecidos previamente? Desvios do protocolo?	Parcial sim	Não	Parcial sim	Parcial sim	Parcial sim
3. Seleção de desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Estratégia de busca abrangente?	Parcial sim	Parcial Sim	Sim	Parcial sim	Parcial sim
5. Seleção de estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6. Extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7. Lista de estudos excluídos e justificativa?	Não	Não	Não	Não	Não
8. Descreve os estudos incluídos com detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcial sim
9. Técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10. Relatório sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	Não	Não	Não	Não	Não

11. Metanálise: métodos adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
12. Metanálise: potencial impacto do risco de viés nos resultados?	Não	Não	Não	Não	Não
13. Considera o risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	Sim	Não	Não	Não	Não
14. Explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade?	Sim	Não	Não	Sim	Sim
15. Investigação adequada sobre viés de publicação e discussão sobre isso?	Não	Não	Sim	Sim	Sim
16. Relata quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Classificação final: qualidade da revisão sistemática	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa	Criticamente Baixa

6.1.4 Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados incluídos nas revisões sistemáticas – Rob 2.0

O risco de viés dos ensaios clínico randomizados incluído neste estudo foram avaliados seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (Risk of Bias, Rob 2.0), classificando o estudo em cinco domínios (Processo de randomização, Desvios das intenções pretendidas, Dados ausentes dos desfechos, Mensuração do desfecho e Seleção do resultado reportado), conforme descrito na Figura 9.

O estudo de Bussel et.al (2006) apresentou algumas preocupações nos domínios 1 e 2 (Processo de randomização e Desvios das intenções pretendidas), assim como o estudo de Huang et.al (2018) (31) apresentou algumas preocupações nos domínios 1 e 5 (Processo de randomização e Seleção do resultado reportado) pois ambos os estudos não deixam claro as informações de cegamento e inexistência de protocolo no segundo estudo. Kuter et.al (2008) (32) apresentou algumas preocupações no domínio desvios das intenções pretendidas.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Busnel et. al 2006						
Busnel et. al 2007						
Busnel et. al 2009						
Cheng et.al. 2011						
Kuter et.al, 2008						
Shirasugi et al. 2011						
Tomiyaama et al. 2012						
Yang et al.2016						
Zhou et al. 2023						
Huang et al. 2018						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Some concerns

Low

Figura 9. Avaliação do risco de viés Rob 2.0 dos ensaios clínicos randomizados identificados. Ferramenta Robvis (Risco de Visualização de Viés). Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020.

6.1.5 Avaliação da qualidade da evidência (demanda externa)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), utilizando a avaliação dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado na Tabela 4.

Os desfechos avaliados pela equipe de revisão foram aqueles identificados nos estudos incluídos, sendo eles: resposta plaquetária global, resposta plaquetária durável, sangramento clinicamente importante, sangramento total, uso de terapia de resgate, eventos adversos totais, eventos adversos graves. Identificou-se uma alta qualidade da evidência em todos os desfechos analisados.

Os resultados obtidos dos estudos primários foram positivos para os desfechos resposta plaquetária global, resposta plaquetária durável e sangramento total nos pacientes que utilizaram romiplostim ou eltrombopague, porém a certeza da evidência foi avaliada entre baixa e moderada. Além disso, os desfechos de sangramento total e de eventos adversos totais com o uso desses medicamentos apresentou uma proporção alta de eventos, sendo 44,3% (210/474) e 50,2% (327/652) respectivamente, ambos com certeza da evidência moderada.

Os desfechos sangramento clinicamente importante (31.0% vs 21.1%) e uso de terapia de resgate (40.1% vs 14.9%) apresentaram uma proporção significativamente maior em pacientes

que utilizaram placebo quando comparado aos pacientes com o uso de romiplostim ou eltrombopague. Já o desfecho de eventos adversos graves apresentou uma diferença proporcionalmente pequena em pacientes com o uso dos medicamentos romiplostim ou eltrombopague (11,9%) e placebo (10,3%). Os resultados dos três desfechos descritos foram classificados com certeza de evidência baixa.

Ressalta-se que a avaliação da certeza da evidência dos desfechos em geral foi baixa ou moderada e, portanto, a confiança no efeito estimado é limitada, além disso, não foram apresentados os efeitos relativos para cada desfecho, uma vez que o intervalo de confiança não foi estimado entre os estudos. Portanto, a confiança nesses achados é limitada e deve ser utilizada com cautela.

Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza da evidência							Sumário de Achados				
Participantes Nº de estudos	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da Evidência	Taxas de eventos de estudo (%)		Efeito Relativo (95% IC)	Efeitos absolutos esperados	
							Placebo	Romiplostim ou Eltrombopague		Risco com Placebo	Diferença de risco com Romiplostim ou Eltrombopague
Resposta plaquetária global											
916 (10 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Grave ^b	Grave ^c	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕○○○ Muito baixa	36/285 (12.6%)	420/631 (66.6%)	Não estimado	36/285 (12.6%)	420/631 (66.6%)
Resposta plaquetária durável											
238 (2 ECRs)	Não grave	Não grave	Grave ^d	Grave ^b	Nenhum	⊕⊕○○ Baixa	11/60 (18.3%)	140/178 (78.7%)	Não estimado	11/60 (18.3%)	140/178 (78.7%)
Sangramento clinicamente importante											
363 (3 ECRs)	Não grave	Não grave	Grave ^d	Grave ^b	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕⊕○○ Baixa	36/116 (31.0%)	52/247 (21.1%)	Não estimado	36/116 (31.0%)	52/247 (21.1%)
Sangramento total											
728 (8 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Grave ^d	Não grave	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕⊕○○ Baixa	142/254 (55.9%)	210/474 (44.3%)	Não estimado	142/254 (55.9%)	210/474 (44.3%)

Uso de terapia de resgate

560 (6 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Grave ^d	Grave ^e	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕○○○ Muito baixa	77/192 (40.1%)	55/368 (14.9%)	Não estimado	77/192 (40.1%)	210/474 (44.3%)
-----------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---	---------------------	----------------	----------------	-----------------	----------------	--------------------

Eventos adversos totais

982 (10 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Grave ^d	Não grave	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕⊕○○ Baixa	142/330 (43.0%)	327/652 (50.2%)	Não estimado	142/330 (43.0%)	327/652 (50.2%)
------------------	-----------	--------------------	--------------------	-----------	---	---------------	--------------------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------------

Eventos adversos graves

779 (8 ECRs)	Não grave	Grave ^a	Grave ^d	Grave ^e	O efeito demonstrado foi reduzido por qualquer confusão residual plausível	⊕○○○ Muito baixa	25/242 (10.3%)	64/537 (11.9%)	Não estimado	25/242 (10.3%)	64/537 (11.9%)
-----------------	-----------	--------------------	--------------------	--------------------	---	---------------------	----------------	----------------	-----------------	----------------	----------------

Explicações:

- a. Doses, tempo de seguimento, população e o N total são diferentes entre os estudos.
- b. O N total da população e o N total dos eventos registrados são baixos, inferimos que a imprecisão do desfecho é séria.
- c. Dois estudos apresentaram IC largo e os outros não trouxeram essa informação.
- d. Estamos analisando desfechos de medicamentos diferentes comparados ao placebo.
- e. Número de eventos é baixa e nem todos os estudos apresentam o IC.

6.2 Informação complementar proposta e realizada pelo demandante (demanda externa)

Adicionalmente à realização do *overview* de revisões sistemáticas publicadas na literatura científica, o demandante elaborou uma revisão sistemática com metanálise em rede, incluindo ECR realizados em participantes adultos com PTI refratária para avaliar a eficácia e segurança do romiplostim em comparação direta ou indireta com eltrombopague. O processo de realização e os resultados dessa evidência fornecida pelo demandante é descrita abaixo como informação complementar, visto que a publicação dessa análise não está disponível.

Após revisão, a pergunta de pesquisa abaixo, proposta pelo demandante para busca e seleção de evidências da revisão sistemática, foi considerada adequada e está resumida no Quadro 8.

Quadro 8. Pergunta PICOS (População, Intervenção, Comparação, "Outcomes" [desfechos] e desenho do estudo) da informação complementar do demandante.

População	Pacientes adultos com púrpura trombocitopênica idiopática refratária
Intervenção (tecnologia)	Romiplostim Eltrombopague
Comparação	Romiplostim/Eltrombopague Placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Resposta plaquetária global Resposta plaquetária durável Sangramento total Sangramento clinicamente importante Uso de terapia de resgate Incidência de quaisquer EA Incidência de EA graves
Tipo de estudo	ECR.

Fonte: Dossiê do demandante (1).

O demandante estruturou as estratégias de busca específicas para as bases de dados Medline via PubMed e EMBASE, considerando estudos publicados até 06 de outubro de 2023. As buscas foram sensibilizadas, utilizando filtro para ECR, mas sem restrição de data de publicação ou idioma, resultando em 1.383 estudos, que após a remoção de duplicatas e após triagem, 30 estudos foram incluídos para leitura do texto completo. Após concluir o processo de seleção, 10 ensaios clínicos atenderam todos os critérios de elegibilidade, sendo 6 estudos de comparação entre eltrombopague e placebo e 4 estudos de comparação entre romiplostim e placebo (Figura 10).

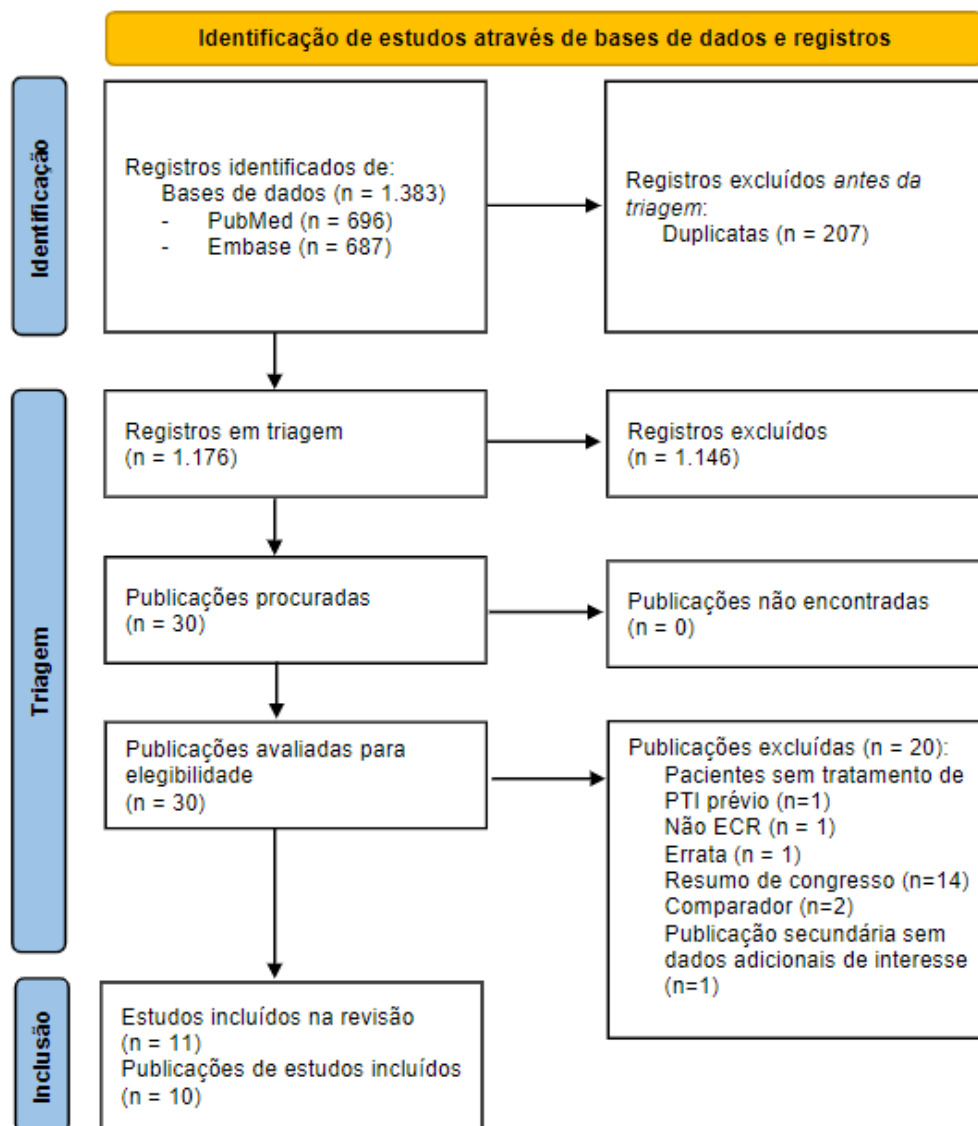


Figura 10. Fluxograma do processo de seleção dos estudos da informação complementar do demandante.

As buscas conduzidas pelo demandante foram avaliadas por dois revisores, a fim de analisar criticamente as evidências selecionadas, não sendo identificadas divergências entre os estudos selecionados e excluídos pelos demandantes e pela equipe de revisão. Os estudos excluídos e suas razões de exclusões estão descritos no Apêndice 3.

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta Plaquetária Global

A comparação indireta realizada pelo próprio demandante apresentou resposta plaquetária global significativamente superior para o romiplostim em comparação ao eltrombopague (RR = 2,57; IC95% 1,09 a 6,06). O resultado apresentado diverge das comparações

indiretas incluídas no overview de revisões sistemáticas, que não identificaram diferenças estatísticas significativas para este desfecho. O ranqueamento das terapias pelo P-score apresentou superioridade para o romiplostim em comparação ao eltrombopague (Tabela 5).

Tabela 5. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária global.

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

Resposta plaquetária durável

A metanálise em rede realizada pelo demandante não identificou diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague para o desfecho de resposta plaquetária durável (RR = 3,55; IC95% 0,41 a 30,90). O ranqueamento das terapias pelo P-score apresentou superioridade para o romiplostim em comparação ao eltrombopague.

Tabela 6. Ranqueamento das terapias de acordo com o P-score da metanálise em rede para o desfecho de resposta plaquetária durável.

<i>Ranking</i>	Tratamento	P-score *
1	Romiplostim	0,9365
2	Eltrombopague	0,5629
3	Placebo	0,0006

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

Fonte: Dossiê do demandante.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Sangramento clinicamente importante

A comparação indireta para incidência de sangramento clinicamente importante não apresentou diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague (RR = 0,93; IC95% 0,31 a 2,78). O ranqueamento dos tratamentos apresentou o eltrombopague como melhor escolha (0,73), seguido do romiplostim (0,70).

Sangramento total

Os resultados da metanálise em rede não apresentaram diferença significativa entre romiplostim e eltrombopague quanto à incidência de sangramento total (RR 0,87; IC95% 0,67 a

1,14). O ranqueamento por p-score apresentou melhores resultados para o romiplostim (0,92), seguido pelo eltrombopague (0,58).

6.2.3 Uso de terapia de resgate

A metanálise em rede realizada pelo demandante não apresentou diferença entre os medicamentos romiplostim e eltrombopague quanto ao uso de terapia de resgate (RR = 1,05; IC95% 0,58 a 1,91). Neste desfecho o romiplostim apresentou melhor ranqueamento (0,78), por p-score, seguido por eltrombopague (0,72).

6.2.4 Eventos adversos

Para o a análise de eventos adversos em geral, a metanálise em rede do demandante não apresentou diferença entre os medicamentos romiplostim e eltrombopague quanto à incidência de eventos adversos totais (RR = 1,00; IC95% 0,82 a 1,21). Para a avaliação de eventos adversos graves também não foi encontrada diferença (RR 0,76; IC95% 0,29 a 2,01).

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis (demanda externa)

De acordo com os dados analisados pelas comparações indiretas disponíveis na literatura, é possível observar que o romiplostim se mostrou não-inferior ao eltrombopague. Cabe ressaltar que essa observação possui limitação importante decorrente da qualidade das revisões sistemáticas encontradas e o grau de certeza do conjunto da evidência para cada um dos desfechos.

Na relação do benefício clínico com a segurança no uso do medicamento, é possível inferir que os dados disponíveis sugerem um nível de risco de desfechos negativos e eventos adversos similar ao eltrombopague.

No geral, não houve divergência na direção do efeito entre as metanálises consideradas, sendo mais evidente apenas aspectos de imprecisão no intervalo de confiança das medidas de associação analisadas.

6.4 Evidências apresentadas pelo NATS (demanda interna)

O parecer técnico-científico elaborado buscou responder à pergunta “Em adultos com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroide, rituximabe, dapsona e romiplostim são eficazes e seguros, quando comparados aos tratamentos disponíveis para a PTI refratária no SUS?” elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 9.

Uma descrição detalhada dos métodos da revisão da literatura é apresentada no Apêndice 7 e o processo de seleção dos estudos está descrito no Apêndice 8.

Quadro 9. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]) elaborada pelo NATS para a demanda interna.

População	Adultos com PTI refratária ^a , crônica ou dependentes de corticosteroide ^b
Intervenção	Rituximabe Dapsona Romiplostim
Comparador	Eltrombopague Azatioprina Ciclofosfamida Vincristina Danazol
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primário</u> Resposta global: pacientes atingindo CP $\geq 50.000 \text{ mm}^3$ ou duplicação da contagem de plaquetas da linha de base Incidência de sangramento clinicamente significativo <u>Secundário</u> Qualidade de vida relacionada à saúde Eventos adversos graves (grau ≥ 3)
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados atualizadas, ensaios clínicos randomizados de fase 3 ^c e estudos observacionais.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** a – PTI refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou IVIg, independentes se doença persistente ou crônica; b – Considerou-se que a dependência de corticosteroide por longo período também caracteriza necessidade de trocar o tratamento. c – Foram considerados estudos observacionais comparativos para intervenções as quais não foram identificadas evidências de ensaios clínicos randomizados. **Legenda:** CP: contagem de plaquetas; PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

6.4.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificadas durante os processos de triagem e elegibilidade, 51 revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Todavia, nenhuma dessas revisões foi considerada elegível por compararem apenas uma das intervenções (p. ex. apenas medicamentos da classe dos TPO-RA) ou por estarem desatualizadas (Apêndice 9).

Ensaio clínico randomizado incluído

Foram incluídos cinco ECRs (24,33–36) que avaliaram **romiplostim comparado ao placebo** em pacientes adultos diagnosticados com PTI persistente ou crônica (tempo de duração da PTI ≥ 6 meses). Apenas um ECR avaliou o **rituximabe comparado ao placebo** e nenhum estudo avaliou dapsona na população adulta. Cinco ECRs (37–41) avaliando **eltrombopague comparado ao placebo** foram incluídos a fim de realizar a comparação indireta com romiplostim.

Em relação às características dos pacientes (Quadro 10), os estudos avaliaram adultos (mediana entre 39,7 e 60 anos; variação de 18 a 90 anos) sendo a porcentagem de homens variando de 32% a 83,3%. Dois estudos excluíram pacientes com esplenectomia prévia, enquanto nos demais, a porcentagem de pacientes esplenectomizados variou de 9% a 50% nos grupos (intervenção e comparador). O principal desfecho reportado foi a resposta na contagem de plaquetas (CP) $> 50.000 /\mu\text{L}$, seguido pela ocorrência de eventos adversos graves (grau ≥ 3), e incidência de sangramento clinicamente significativo. Apenas dois estudos avaliaram qualidade

de vida relacionada à saúde. Detalhes adicionais sobre as características gerais dos estudos elegíveis estão apresentados no Apêndice 10.

Estudos observacionais incluídos

Foram incluídos quatro estudos observacionais que avaliaram um ou mais medicamentos de interesse (dapsona, rituximabe, romiplostim e eltrombopague), em pacientes adultos, sendo a maioria mulheres. Nenhum dos estudos relatou resultados relacionados ao índice de sangramentos clinicamente significativo e eventos adversos graves.

Um estudo prospectivo (42) incluindo 42 pacientes com PTI crônica avaliou a resposta ao tratamento em diferentes terapias de segunda linha (azatioprina, dapsona, micofenolato mofetil - MMF, rituximabe e esplenectomia). Observou-se resposta plaquetária completa apenas para azatioprina (50%) e dapsona (30%), com duração de resposta ao tratamento de 26,5 e 31 semanas, respectivamente.

Um estudo retrospectivo (43) avaliou a eficácia dos medicamentos azatioprina, prednisolona, eltrombopague, romiplostim, dapsona e outros em 300 pacientes com PTI crônica. As taxas de resposta, definidas como contagens de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ com pelo menos duplicação do valor basal e ausência de sangramento, foram de 78% com romiplostim + prednisolona, 71% com eltrombopague, 49% azatioprina e 33% dapsona.

Outro estudo retrospectivo (44) incluindo 3.332 pacientes adultos, comparou quatro tratamentos de segunda linha para PTI. Entre os tratamentos, 5,8% foram receberam eltrombopague, 9,9% romiplostim, 73,3% rituximabe e 11% esplenectomia. Todos os tratamentos foram associados a aumentos significativos na contagem de plaquetas ($p > 0,001$), com médias variando de $101 \times 10^9/L$ para eltrombopague a $251 \times 10^9/L$ para esplenectomia ($p < 0,01$).

Um estudo multicêntrico retrospectivo (45) incluindo 124 pacientes adultos com PTI tratados com TPO-RAs (romiplostim ou eltrombopague) analisou as diferenças entre os medicamentos, como alternativa à esplenectomia. Do total, 44,3% pacientes foram tratados com romiplostim e 55,6% com eltrombopague. A taxa de resposta plaquetária foi de 80% para romiplostim e 94,2% para eltrombopague, com diferenças substanciais entre os pacientes esplenectomizados (81,8% e 95,1%) e não esplenectomizados (72,7% e 71,4%). Estes dados indicam que a esplenectomia é um fator prognóstico independente negativo para resposta plaquetária ($p < 0,05$).

Em geral, os estudos mostraram que tanto romiplostim quanto eltrombopague são eficazes no aumento das contagens de plaquetas em pacientes com PTI. Enquanto dapsona apresentou respostas plaquetárias significativas, porém mais baixas comparadas aos TPO-RAs e semelhante à azatioprina quando estimado o RR e IC95% (Quadro 11).

Quadro 10. Caracterização dos participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise da demanda interna.

Autor, ano	População	Intervenção (n) x comparador (n)	Idade mediana (range)	Sexo masculino (%)	Esplenectomia prévia (%)	CP > 50.000 /μL	Sangramento	EA (grau ≥ 3)
Bussel, 2007 (39)	Adultos com PTI crônica ou refratária.	Eltrombopague 30mg (30)	51 (23-79)	47%	50%	27,5%	17%	7%
		Eltrombopague 50mg (30)	45 (23-81)	30%	50%	70%	7%	13%
		Eltrombopague 75mg (28)	5 (18-85)	29%	39%	80,7%	4%	11%
		Placebo (29)	42 (18-85)	45%	48%	11,1%	14%	14%
Bussel, 2009 (37)	Adultos com PTI crônica ou refratária	Eltrombopague (76)	47 (19-84)	43%	41%	58,9%	NR	NR
		Placebo (38)	51 (21-79)	29%	37%	16,2%	NR	NR
Cheng, 2011 (38)	Adultos com PTI resistente à corticoides	Eltrombopague (135)	47 (34-56)	31%	37%	78,5%	79%	14,8%
		Placebo (62)	52,5 (43-63)	31%	34%	27,8%	93%	11,5%
Ghanima, 2015 (46)	Adultos com PTI resistentes à prednisona	Rituximabe (58)	46 (27-91)	27%	-	69%	38%	5,45%
		Placebo (54)	46 (28-60)	28%	-	66,6%	50%	12,9%
Kuter, 2008 (34)	Adultos com PTI crônica	Romiplostim (83)	52 (21-88)	35%	35%	83%	7%	2,4%
		Placebo (42)	52 (23-88)	96%	36%	7,1%	12%	0%
Kuter, 2010 (24)	Adultos com PTI refratária a um ou mais tratamentos	Romiplostim (157)	58 (18-90)	46%	-	80,9%	3%	23%
		Cuidado padrão (77)	57 (18-86)	40%	-	33,7%	7%	37%
Shirasugi, 2011 (33)	Adultos com PTI	Romiplostim (22)	58,5 (12,6) a	36,4%	45,5%	95,4%	NR b	9,1%
		Placebo (12)	47,6 (13,4) a	16,7%	41,7%	8,3%	NR b	8,3%
Tomiyama, 2012 (40)	Adultos com PTI crônica ou refratária	Eltrombopague (15)	58 (26-72)	47%	43%	60%	14%	6,6%
		Placebo (8)	60,5 (38-72)	13%	63%	0%	NR	0%
Yang, 2017 (41)	Adultos com PTI crônica	Eltrombopague (104)	44,7 (15,91) a	47%	17,12%	57,7%	16,3%	4,8%
		Placebo (50)	41,3 (12,83) a	13%	13,7%	6%	34%	9,8%
		Romiplostim (144)	42 (18-75)	21,6%	9%	61,8%	NR c	17,4%

Zhou, 2023 a (36)	Adultos com PTI primária, com recorrência e recidiva	Placebo (72)	48,5 (18-83)	40,3%	9,7%	0%	NR c	30,6%
Zhou, 2023 b (35)	Adultos com PTI crônica ou persistente	Romiplostim (151)	42,1 (14) a	33,1%	9,3%	46,3%	NR c	7,9%
		Placebo (51)	39,7 (13,9) a	27,5%	9,8%	1,9%	NR c	9,8%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; EAs: eventos adversos; NR: não reportado no estudo. **Notas:** a. Média (desvio padrão); b. o estudo reportou apenas sintomas de sangramento, mas não reportou o grau de sangramento; c. o estudo reportou apenas sangramento gengival.

Quadro 11. Caracterização dos participantes dos estudos observacionais incluídos na análise da demanda interna.

Autor, ano	População	Intervenção (n)	Idade mediana (variação)	Sexo masculino (%)	CP > 30.000 / μ L
Dasari, 2022 (42)	Pacientes com idade >18 anos com PTI crônica.	Em segunda linha: Azatioprina (22) Dapsona (10) Micoferolato (5)	59,4% >30 anos	11,9%	Em segunda linha: Azatioprina: 0,7727 (IC95% 0,5656 a 0,8988) Dapsona: 0,7000 (IC95% 0,3968 a 0,8922) RR: 0,9059 (IC95% 0,5692 a 1,4418) ^c
Depre, 2018 (43)	Pacientes adultos com PTI crônica.	Prednisolona (92) Azatioprina (14) Azatioprina + predinisona (82) Romiplostim (52) Eltrombopague (64) Ciclofosfamida (6) Ciclosporina (12) Micoferolato (15) Dapsona (3)	50,5 (3-101)	NR	Azatioprina + prednisolona: 0,4900 (IC95% 0,3942 a 0,0,5865) Dapsona: 0,3333 (IC95% 0,0615 a 0,7923) RR: 0,6803 (IC95% 0,1356 a 3,4126) ^c Romiplostim + prednisolona: 0,7778 (IC95% 0,6373 a 0,8746) Eltrombopague: 0,7143 (IC95% 0,5930 a 0,8110) RR: 1,0889 (IC95% 0,8731 a 1,3580) ^c
Lal, 2020 (44)	Pacientes com PTI em segunda linha de tratamento.	Eltrombopague (193) Romiplostim (329) Rituximabe (2.443) Esplenectomia (367)	63,4 (16,6) ^a 63,5 (16,8) ^a 60,7 (17,1) ^a 54,7 (18,8) ^a	45,1% 48% 49,6% 36,8%	Médias alcançadas após 12 meses: Eltrombopague: 101 x 10 ⁹ /L Romiplostim: 114 x 10 ⁹ /L Rituximabe: 135 x 10 ⁹ /L Esplenectomia: 251 x 10 ⁹ /L
Mazza, 2016 (45)	Pacientes adultos com PTI	Eltrombopague (69) Romiplostim (55)	64 (30-88) ^b 67 (30-92) ^b	47,3% 47,8%	Eltrombopague: 0,4638 (IC95% 0,3511 a 0,5802) Romiplostim: 0,3636 (IC95% 0,2493 a 0,4958) RR: 0,7841 (IC95% 0,5091 a 1,2077) ^c

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; EAs: eventos adversos; NR: não reportado no estudo; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança. **Notas:** ^a. Média (desvio padrão); ^b. Média (variação); ^c. RR calculado pelos autores.

6.4.2 Efeitos desejáveis

Os efeitos desejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas, considerando os desfechos de resposta plaquetária (proporção de pacientes que atingiram a contagem de plaquetas acima de 50.000 / μ L), incidência de sangramento clinicamente significativo e qualidade de vida relacionada à saúde. Esta seção apresenta uma síntese dos resultados, enquanto os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no Apêndice 11.

Resposta plaquetária (contagem de plaquetas acima de 50.000 / μ L)

Na meta-análise em rede, foram analisados onze estudos envolvendo 1527 pacientes adultos com PTI (24,33–41,46). Os estudos compararam os efeitos de romiplostim, rituximabe e eltrombopague em relação ao placebo. Os resultados da comparação indireta indicaram que o tratamento com placebo é significativamente menos eficaz que o eltrombopague em alcançar a resposta plaquetária (RR: 0,21; IC95%: 0,09 a 0,48). Por outro lado, romiplostim (RR: 1,79; IC95%: 0,52 a 6,13) e rituximabe (RR: 0,22; IC95%: 0,04 a 1,20), não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao eltrombopague.

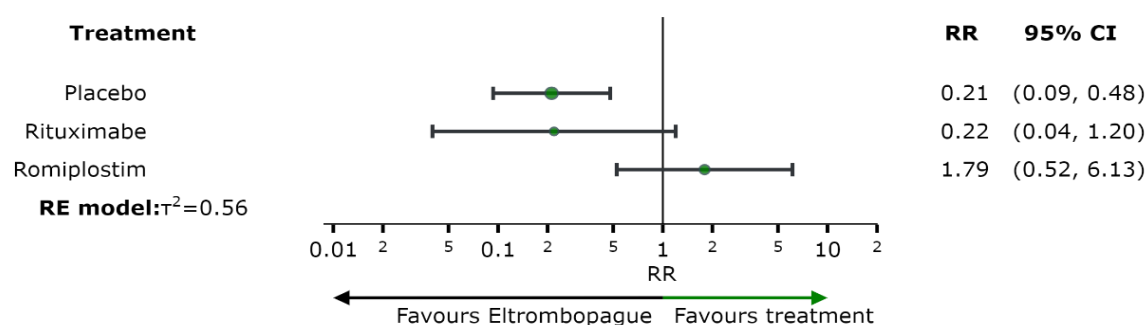


Figura 11. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de resposta plaquetária na população adulta

Fonte: elaboração própria.

Incidência de sangramento clinicamente significativo

Sete ECR (24,34,38–41,46) avaliaram a incidência de sangramento, a partir da Escala de sangramento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (47). Essa escala avalia o sangramento a partir de graus (grau 0, sem sangramento; grau 1, petéquias; grau 2, perda sanguínea leve; grau 3, perda sanguínea grave; grau 4, perda sanguínea debilitante), sendo considerado hemorragia clinicamente significativa (graus 2–4).

Na meta-análise em rede, foram analisados cinco estudos envolvendo 813 pacientes adultos (24,38,39,41,46). Os estudos compararam os efeitos de romiplostim, rituximabe e eltrombopague em relação ao placebo. Os resultados da comparação indireta indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes tratados com romiplostim (RR:

0,67; IC95%: 0,14 a 3,27) ou rituximabe (RR: 1,04; IC95%: 0,34 a 3,14) quando comparados ao eltrombopague quanto ao risco de sangramento.

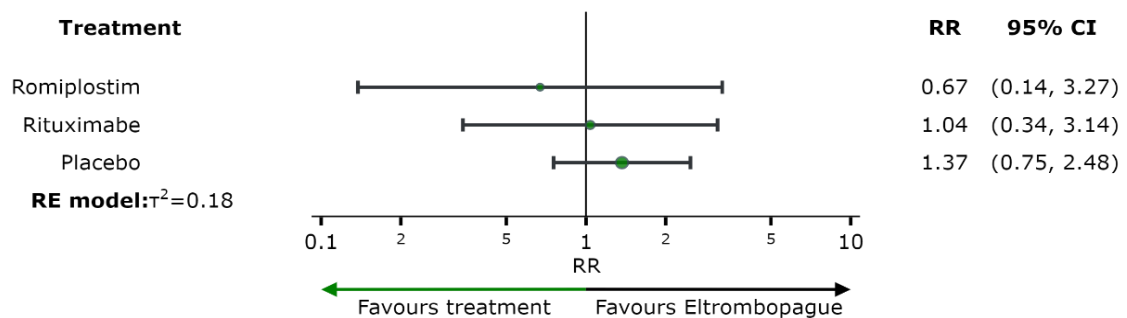


Figura 12. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de sangramento clinicamente significativo na população adulta.

Fonte: elaboração própria.

Qualidade de vida relacionada à saúde

Dois estudos incluíram a avaliação do desfecho de qualidade de vida relacionado a saúde comparando diferentes medicamento e utilizando diferentes escalas.

Um estudo (38) avaliando os efeitos do eltrombopague versus placebo utilizou o questionário *short form-36*, versão 2 (SF-36v2) para medir a qualidade de vida relacionada à saúde e identificou melhora significativa em vários escores (função física, papel físico, vitalidade, função social e papel emocional) relacionados ao tratamento com eltrombopague comparado ao placebo. Em geral, a melhora na qualidade de vida em pacientes tratados com eltrombopague, foi significativamente associada ao aumento da resposta plaquetária ($p=0,034$ a $<0,001$) e a redução do sangramento ($p=0,002$ a $<0,001$) quando comparado ao grupo placebo.

Outro estudo (24) comparou os efeitos do tratamento com romiplostim versus cuidado padrão, avaliando a qualidade de vida a partir do questionário de avaliação de pacientes com púrpura trombocitopênica imune (ITP-PAQ). Este questionário consiste em 44 itens específicos para PTI, distribuídos em 10 escalas com pontuações de 0 a 100, onde pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. Os resultados mostraram que o grupo de pacientes tratados com romiplostim apresentou melhorias significativas nas pontuações em sete escalas (sintomas, incômodo, atividade, psicológica, medo, social e QV geral) do que o grupo cuidado padrão, mas destacam que a magnitude do efeito encontrada (diferença entre grupos) é de benefício clínico incerto.

6.4.3 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para o desfecho de ocorrência de eventos adversos (EA) grau ≥ 3 . Nesta seção, será apresentada uma síntese dos resultados, ao passo que os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no Apêndice 11.

Eventos adversos (grau ≥ 3)

Para meta-análise em rede, foram incluídos nove ECR com 1.413 pacientes (24,35,36,38–41,46). Os estudos compararam os efeitos de romiplostim, rituximabe e eltrombopague em relação ao placebo. Os resultados da comparação indireta indicaram que não houve diferença significativa entre o risco de ocorrência de EA (grau ≥ 3) em pacientes tratados com rituximabe (RR: 0,42; IC95%: 0,09 a 1,99) e romiplostim (RR: 0,68; IC95%: 0,29 a 1,57) quando comparados ao eltrombopague.

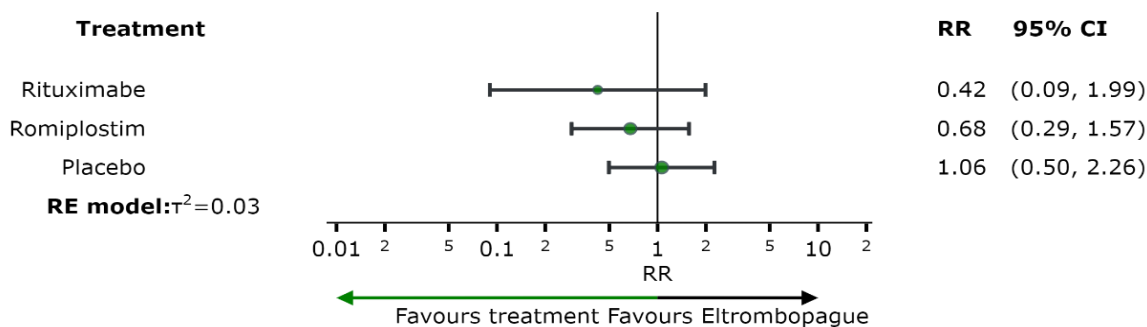


Figura 13. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta elaborada pelo NATS (demanda interna) para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3 na população adulta.

Fonte: elaboração própria.

6.5 Avaliação da qualidade da evidência (demanda interna)

De maneira geral, a qualidade da evidência para os desfechos de resposta plaquetária, incidência de sangramento clinicamente significativo e eventos adversos graves (grau ≥ 3) variou de 'baixa' a 'muito baixa', e os motivos para rebaixamento da qualidade estão explicitados nos quadros a seguir. Para avaliação de imprecisão, foi considerado o limiar de significância estatística (IC95% cruzando a linha de nulidade), ao passo que os detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no Apêndice 9.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação romiplostim versus eltrombopague elaborada pelo NATS (demanda interna).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Romiplostim	Eltrombopague	Relativo (95% CI)*	Absoluto (95% CI)		
Resposta plaquetária (CP > 50.000 uL)												
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	376/557 (67.5%)	258/418 (61.7%)	RR 1.79 (0.52 para 6.13)	488 mais por 1.000 (de 296 menos para 1.000 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Resposta plaquetária (CP > 50.000 uL)												
2	Estudos observacionais	grave ^c	grave ^d	não grave	grave ^b	nenhum	Em todos os estudos, o risco relativo de atingir resposta plaquetária não foi diferente para romiplostim e eltrombopague. Depre, 2018: RR 1,0889 (IC95% 0,8731 a 1,3580) Mazza, 2016: RR 0,7841 (IC95% 0,5091 a 1,2077)			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
Sangramento clinicamente significativo												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	5/157 (3.2%)	85/327 (26.0%)	RR 0.67 (0.14 para 3.27)	86 menos por 1.000 (de 224 menos para 590 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves												
9	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	77/557 (13.8%)	35/342 (10.2%)	RR 1.06 (0.50 para 2.26)	6 mais por 1.000 (de 51 menos para 129 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

* Riscos relativos calculados na meta-análise indireta que incluiu romiplostim, rituximabe e eltrombopague, todos conectados na rede pela comparação direta com placebo.

- a. Os estudos incluídos na NMA apresentavam diferentes tempos de tratamento e acompanhamento (variação de 6 a 52 semanas).
- b. Amplo IC95% cruzando a linha de nulidade.
- c. Risco de viés pelo ROBINS-I, o estudo Depre (2018) apresentou risco de viés geral crítico.
- d. Os estudos apresentam variações na definição do desfecho. Parte dos estudos não reporta tempo de acompanhamento e tratamento.

Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação rituximabe versus eltrombopague elaborada pelo NATS (demanda interna).

Avaliação da certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Rituximabe	Eltrombopague	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Resposta plaquetária (CP > 50.000 uL)												
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	40/58 (69.0%)	258/418 (61.7%)	RR 0.22 (0.04 para 1.20)	481 menos por 1.000 (de 593 menos para 123 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Sangramento clinicamente significativo												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	22/58 (37.9%)	85/327 (26.0%)	RR 1.04 (0.34 para 3.14)	10 mais por 1.000 (de 172 menos para 556 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves												
9	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	3/58 (5.2%)	35/342 (10.2%)	RR 0.42 (0.09 para 1.99)	59 menos por 1.000 (de 93 menos para 101 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

* Riscos relativos calculados na meta-análise indireta que incluiu romiplostim, rituximabe e eltrombopague, todos conectados na rede pela comparação direta com placebo.

a. Os estudos incluídos na NMA apresentavam diferentes tempos de tratamento e acompanhamento (variação de 6 a 52 semanas).

b. Ampla IC95% cruzando a linha de nulidade.

Quadro 14. Avaliação da qualidade da evidência para adultos com PTI para a comparação dapsona versus azatioprina elaborada pelo NATS (demanda interna).

Avaliação da certeza da evidência							Impacto	Certeza geral	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Resposta plaquetária (CP >30.000/μL) e ausência de sangramento									
2	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Os estudos observacionais incluídos que avaliaram pacientes em uso de dapsona apresentavam n amostral pequeno; ao comparar a dapsona com azatioprina, não houve diferença estatisticamente significante para o RR de resposta plaquetária: Dasari, 2022: RR: 0,9059 (IC95% 0,5692 a 1,4418) Depre, 2018: RR: 0,6803 (IC95% 0,1356 a 3,4126)	⊕○○○ Muito baixa	

a. Risco de viés pelo ROBINS-I, o estudo Depre (2018) apresentou risco de viés geral crítico.

b. Os estudos apresentam variações na definição do desfecho. Parte dos estudos não reporta tempo de acompanhamento e tratamento.

c. Amplo IC95% cruzando a linha de nulidade.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis (demanda interna)

As evidências parecem sugerir que, em adultos diagnosticados com PTI, não há diferenças estatisticamente significativas no tratamento com romiplostim ou rituximabe quando comparados ao eltrombopague para a resposta plaquetária (RR: 1,79; IC95%: 0,52 a 6,13; RR: 0,22; IC95%: 0,04 a 1,20, respectivamente), risco de sangramento clinicamente significativo (RR: 0,67; IC95%: 0,14 a 3,27; RR: 1,04; IC95%: 0,34 a 3,14, respectivamente). O romiplostim mostrou melhoria na qualidade de vida quando comparado com o cuidado padrão, entretanto, não foi possível comparar as intervenções para o desfecho de qualidade de vida. Não foi observada diferença na eficácia do tratamento com dapsona em comparação com azatioprina em alcançar a resposta plaquetária.

Quanto aos efeitos indesejáveis, tanto o tratamento rituximabe (RR: 0,42; IC95%: 0,09 a 1,99) quanto com romiplostim (RR: 0,68; IC95%: 0,29 a 1,57), parecem demonstrar perfil de segurança sem diferença quando comparados ao eltrombopague, sem diferença significativa quando à ocorrência de EAs graves.

Para todos os desfechos priorizados, a qualidade da evidência foi considerada de baixa a muito baixa principalmente devido à grande imprecisão nas estimativas de efeito, além de heterogeneidade entre os ensaios clínicos, o que limita a confiança nos resultados para confirmar a eficácia e segurança dos tratamentos avaliados.

Nesse sentido, o romiplostim e o rituximabe podem ser considerados alternativas ao tratamento com eltrombopague, ao passo que a dapsona pode ser uma alternativa ao tratamento com imunossuppressores (i.e., azatioprina), podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema.

Não foi possível avaliar as intervenções com os demais medicamentos disponíveis no SUS para esta população por ausência de estudos clínicos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-minimização pelo demandante (demanda externa)

Para apresentação da avaliação econômica para o uso do romiplostim para purpura trombocitopênica idiopática refratária, o demandante assumiu a premissa de que os dados de evidência clínica baseados na comparação indireta com o medicamento eltrombopague, disponível no SUS para a mesma indicação, é suficiente para a construção de um modelo de custo-minimização.

Essa premissa se mostrou plausível com base nos dados avaliados, embora com um baixo grau de certeza da evidência. Uma consulta realizada pela equipe de revisão junto a médicos especialistas e outras agências de ATS indicou uma avaliação na clínica que apoia esse posicionamento. Os achados em relação à ocorrência de eventos adversos graves ou clinicamente relevantes também sugerem não inferioridade do romiplostim, em que pese a eliminação em relação à perda de qualidade na comparação indireta dos desfechos.

Quadro 15. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. Apesar da fragilidade da evidência para demonstração da não-inferioridade do romiplostim com o comparador eltrombopague disponível no SUS, a premissa do demandante foi aceita devido aos dados da comparação indireta.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Romiplostim versus Eltrombopague	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática refratária	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não utilizado	Não se aplica. Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
Horizonte temporal	Um ano	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicado	Adequado.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado.
Medidas da efetividade	Não utilizado	Não se aplica.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não	Não se aplica. Adequado para o desenho de estudo econômico selecionado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Foi considerado o custo direto do medicamento e do uso de insumo para administração.	Parcialmente adequado. O demandante alegou que o valor de repasse da administração informado na tabela de procedimentos do SUS é zero. Porém não é plausível assumir esse valor, visto que nesse caso o procedimento descrito tem efeito apenas como instrumento de registro de produção hospitalar ou ambulatorial.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Microcusteio	Adequado.
Pressupostos do modelo	Cálculo dos custos por tratamento, para o medicamento de interesse e o comparador.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Apresentadas análises de sensibilidade determinística e análise de cenário.	Adequado.

A análise considerou o uso individual semanal de um frasco de romiplostim (Tabela 7). Para o uso de eltrombopague, foi descrita consulta no Banco de Preços em Saúde, com estimativa de média ponderada para cada apresentação, de 25 e 50 mg, a partir dos preços informados. O preço considerado foi a soma das duas apresentações para representar a dose de 75mg, sendo

calculado em R\$ 328,90 por unidade. Foi assumido que todos usarão a dose máxima diária de 75mg. Essa premissa não parece plausível para os pacientes que atingem concentração de plaquetas maior que 50.000/mm³ com doses menores. Esse dado favorece o romiplostim na comparação. Em consulta pelo Tabnet para o ano de 2023, é possível verificar que a quantidade informada de comprimidos de eltrombopague de 25 e 50 mg é diferente durante todo o período. Essa diferença sugere que cerca de 10% de uso da dose máxima pode estar superestimado. Além disso há o ajuste de dose durante as quatro primeiras semanas, realizado a partir da dose inicial de 25 mg até atingir a contagem de plaquetas desejada. Uma análise mais detalhada dessa produção na base do SIA/SUS é necessária para qualificar esse parâmetro da análise.

No cálculo do custo de cada medicamento por tratamento, o demandante apresentou o preço proposto por frasco de romiplostim de R\$ 1.483,00, incluindo ICMS 18% (Tabela 8). Também foi informado que há pedido da empresa para obtenção de isenção do ICMS sob alegação de situação de isonomia frente ao eltrombopague. Nesse caso, o demandante se compromete a refletir o desconto tributário no preço da incorporação, passando a R\$ 1.164,87 por frasco.

Tabela 7. Cálculo de dose de romiplostim e eltrombopague apresentados pelo demandante.

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

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

Tabela 8. Custo unitário dos medicamentos romiplostim e eltrombopague apresentados pelo demandante.

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

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

O demandante alegou que o valor de repasse da administração informado na tabela de procedimentos do SUS é zero. Porém não é plausível assumir esse valor, visto que nesse caso o

procedimento descrito tem efeito apenas como instrumento de registro de ambulatorial. Conforme informação da ficha do procedimento, trata-se de um atendimento de nível de complexidade previsto para a atenção primária e com registro de produção por meio de instrumentos desse nível de atenção. Como o financiamento da atenção primária não está diretamente vinculado à produção registrada de procedimentos isolados, entende-se que não é aplicável.

Ademais, para a aplicação do medicamento em análise, seria recomendado considerar minimamente o procedimento “03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA”, cujo valor de repasse é R\$ 0,63, ou ainda apresentar uma estimativa de microcusteio para esse atendimento. Apesar disso, foi incluído o custo da seringa e agulha, de R\$ 0,21. Também não considerado o custo da consulta médica, já que o medicamento deve ser administrado sob supervisão direta do profissional.

Em relação ao monitoramento, os custos associados às consultas de acompanhamento e exames laboratoriais não foram apresentados pelo demandante, portanto pressupõe-se que esses custos foram considerados equivalentes entre as duas opções terapêuticas.

Para obtenção do custo por tratamento os valores unitários de cada medicamento foram multiplicados por 52 semanas de uso no caso do romiplostim e 364 dias no caso do eltrombopague. Ao final, foram descritos custos de R\$ 77.126,92 e R\$ 119.719,50 por ano, respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9. Custos diretos por tratamento com uso de romiplostim e eltrombopague.

Medicamento	Unidades necessárias / uso	Unidades necessárias / ano	Custo por dose (R\$)*	Custo anual por paciente
Romiplostim*	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92
Não esplenectomizados	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92
Esplenectomizados	1 frasco 250 mcg	52 frascos 250 mcg	R\$ 1.483,21	R\$ 77.126,92
Eltrombopague	1 cp 50mg + 1 cp 25mg	364 cp 50 mg + 364 cp 25 mg	R\$ 328,90	R\$ 119.719,50

*Nota: *Custo por dose de romiplostim inclui custo com seringa e agulha e custo de aplicação.*

Fonte: Dossiê do demandante.

A fim de avaliar o efeito das premissas assumidas, o demandante apresentou uma análise cenário alternativo, com manutenção do preço do romiplostim em R\$ 1.483,00, em caso de não-concessão de isenção do ICMS; elevação do custo de seringa e agulha para R\$ 0,25; aumento da quantidade de frascos de romiplostim necessários para pacientes pós-esplenectomia, consumindo dois frascos para atingir o percentil 75 previsto na bula; uso de seringa e agulha adicional para uso do segundo frasco do medicamento; e incluso procedimento ambulatorial para aplicação de romiplostim: 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA – R\$ 0,63. Para o comparador eltrombopague, foi considerado o valor

de R\$ 317,94, correspondente à soma do menor valor identificado no Banco de Preços em Saúde para eltrombopague 50 mg, R\$ 211,97, e eltrombopague 25mg, R\$ 105,97.

A partir da variação desses parâmetros, o demandante apresentou o intervalo de sensibilidade dos resultados obtidos no cenário base (Tabela 10). O demandante relata que a economia de 36% obtida no cenário base passaria a 18% no cenário alternativo proposto. Em valor absoluto, uma diferença em favor do romiplostim de R\$ 42.592,58 para R\$ 21.592,81, respectivamente (Tabela 11).

Tabela 10. Análise de cenário de custo-minimização apresentada pelo demandante.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Tabela 11. Cenário alternativo da análise de custo-minimização.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

7.2 Análise de custo-minimização pelo NATS (demanda interna)

Apresentamos na sequência, métodos e resultados da análise econômica realizada pela UATS / HAOC durante o processo de atualização do PCDT de PTI (4). Considerando as evidências apresentadas anteriormente referente à pergunta de pesquisa da demanda interna e alinhado com as premissas e discussões apresentados pela análise crítica da demanda externa, foi realizada uma análise de custo-minimização (ACM) para a dapsona, rituximabe e romiplostim comparado com os tratamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes adultos com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroides.

A análise foi elaborada em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do MS (48). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist* CHEERS Task Force Report – 2022 (49) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 16.

Quadro 16. Características do modelo de análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).

População-alvo	Pacientes adultos com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteróide.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Q1. Romiplostim Q2. Rituximabe Q3. Dapsona
Comparador	Q1. Eltrombopague Q2. Eltrombopague Q3. Azatioprina
Horizonte temporal	Um ano
Desfechos em saúde	Não utilizados
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não aplicada
Método de modelagem	Microcusteio
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA).

Fonte: elaboração própria.

7.2.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo foi referente a pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroide.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS.

Intervenções e comparadores

As evidências descritas anteriormente demonstraram que o rituximabe e romiplostim apresentam perfis de eficácia e segurança sem diferenças estatísticas frente ao comparador eltrombopague. Para estas intervenções não foi possível estimar comparações com os demais tratamentos disponíveis no SUS por ausência de evidências clínicas. Neste sentido, apesar das limitações relacionadas às comparações indiretas e a baixa certeza na evidência, as seguintes comparações foram feitas nesta ACM:

- Comparação 1 (Q1): romiplostim versus eltrombopague;
- Comparação 2 (Q2): rituximabe versus eltrombopague.

Considerando ainda que as evidências disponíveis para a intervenção dapsona permitiram sua análise comparativa apenas à azatioprina dentre os comparadores disponíveis no SUS e que, semelhantemente às demais intervenções, demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa com relação à eficácia e segurança, a seguinte comparação foi proposta:

- Comparação 3 (Q3): dapsona versus azatioprina.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Assumiu-se o horizonte temporal de um ano, uma vez que foi realizada uma ACM, na qual foi calculado o custo do tratamento anual, e assume-se que este custo não irá se alterar ao longo do tempo, não justificando o uso de horizontes temporais mais longos. Devido ao curto horizonte, não foram aplicadas taxas de desconto conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do MS (48).

Desfechos em saúde

Não foram considerados desfechos em saúde para esta análise, uma vez que uma das premissas da ACM é a não diferença entre os desfechos entre as tecnologias comparadas.

Mensuração e valoração de custos

Foram incluídos na análise apenas custos médicos diretos relacionados à aquisição dos medicamentos, administração e exames para monitoramento, quando aplicáveis. Os custos de procedimentos, exames e custo do eltrombopague foram extraídos do SIGTAP, e os custos dos demais medicamentos, obtido do BPS, em consulta feita em janeiro de 2024, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado nos últimos 18 meses. Para o custo do romiplostim, utilizou-se o preço proposto pelo demandante descrito anteriormente na análise da demanda externa.

Para estimativa dos custos de tratamento, foram calculadas as doses com base na posologia apresentada em bula e descrita no PCDT de PTI (4) (Quadro 17). Quando permitido um intervalo de dose, os ECR descritos anteriormente foram consultados para informar a dose média ou o percentual de pacientes em uso de cada dose. Não foram permitidos fracionamento de dose

para os medicamentos de uso oral (eltrombopague, dapsona e azatioprina) por não terem sido identificados em bula orientações para tal. Semelhantemente, não se considerou aproveitamento de dose para as infusões de romiplostim, uma vez que a bula apresenta que o período de estabilidade após diluição é de 4 horas em refrigerador (2°C a 8°C). Apenas para o rituximabe foi permitido aproveitamento de dose, uma vez que a bula permite armazenamento por até 30 dias quando conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C) após diluição asséptica em solução de cloreto de sódio. Para cálculo do custo de tratamento, assumiu-se o peso médio dos pacientes como sendo 76,23kg e uma área de superfície corpórea de 1,810m² (25).

Quadro 17. Descrição das posologias aplicadas na análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).

Intervenção – apresentação	Posologia
Rituximabe 10mg/mL FA 10mL e 50mL	375mg/m ² semanal por quatro semanas. Um ciclo adicional de rituximabe foi estimado na DSA. Aproveitamento de dose permitido
Romiplostim 250 mcg	De acordo com Kutter et al 2010, a dose média semanal foi de romiplostim foi de (±EP) 3,9±2,1 mcg/kg. Não foi permitido aproveitamento de dose.
Eltrombopague comprimidos revestidos 25mg e 75mg	De acordo com Bussel et al 2009, de 74 pacientes tratados no estudo, 40 receberam 50mg (54%) e 34 precisaram ajustar a dose para 75mg (46%). Assumiu-se que pacientes em uso de 50mg recebem a apresentação de 50mg, e pacientes em uso de 75mg recebem as apresentações de 50 e 2mg (1 comp cada). Não foi permitido fracionamento.
Azatioprina comprimido 50mg	Não foram encontrados estudos informando posologia média de azatioprina em pacientes adultos com PTI. Assumiu-se a dose de 1mg/kg/d, por via oral, diariamente, que foi variada até a dose máxima de 2mg/kg/d na DSA. Não foi permitido fracionamento.
Dapsona comprimido 100mg	Assumido dose média de 87,5mg/dia (variação de 75-100mg/dia nos estudos). Não foi permitido fracionamento.

Fonte: elaboração própria. Legenda: DSA: análise de sensibilidade determinística.

Para informar os custos de monitoramento, considerou-se a recomendação do PCDT para os comparadores disponíveis no SUS (4). Os exames recomendados para monitoramento do uso de eltrombopague foram assumidos para o romiplostim, considerando que seriam semelhantes por serem da mesma classe terapêutica. Não foram estimados custos para tratamento de eventos adversos, uma vez que as evidências sugerem (com baixa certeza) que o perfil de segurança entre as intervenções não apresenta diferença. Assumiu-se que os exames e consultas para monitoramento dos níveis plaquetários seria semelhante, independente do tratamento recebido e por isso estes custos não foram contabilizados.

No Quadro 18, a seguir, são resumidos os parâmetros aplicados para estimativa dos custos anuais de tratamento para cada medicamento.

Quadro 18. Estimativa de recursos e custos para a análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).

Recurso	Descrição	Uso (%)	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Origem do custo	Referências / observações
Rituximabe							
Aquisição do medicamento	Rituximabe 10 mg/ml 10 ml	50%	28,00	R\$ 199,00	R\$ 2.786,00	BPS - BR0268520	375mg/m ² semanal por quatro semanas; um ciclo adicional na DAS; aproveitamento de dose permitido
	Rituximabe 10 mg/ml 50 ml	50%	6,00	R\$ 962,00	R\$ 2.886,00	BPS - BR0268520	
Administração	Administração de medicamentos na AE	100%	4,00	R\$ 0,63	R\$ 2,52	SIGTAP - 03.01.10.001-2	Premissa
Monitoramento	Hemograma completo	100%	4,00	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP - 02.02.02.038-0	Premissa; monitoramento de neutropenia febril
Custo total					R\$ 5.690,96		
Romiplostim							
Aquisição do medicamento	Romiplostim 250mcg	100%	104,00	1.483,00	R\$ 154.232,00	BPS - BR0268520	Kutter et al 2010: dose média semanal ($\pm$ EP) 3,9 $\pm$ 2,1 mcg/kg; sem aproveitamento de dose (bula, estabilidade 4h)
Administração	Administração de medicamentos na AE	100%	52,00	R\$ 0,63	R\$ 32,76	SIGTAP - 03.01.10.001-2	Premissa
Monitoramento	Dosagem TGP	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.065-1	Premissa; semelhante às recomendações do PCDT de PTI vigente para eltrombopague
	Dosagem TGO	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.064-3	
	Dosagem de bilirrubina	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.020-1	
Custo total					R\$ 154.337,12		
Eltrombopague							
Aquisição do medicamento	Eltrombopague 25mg (dose 75mg/dia)	46%	365,00	R\$ 138,45	R\$ 23.218,44	SIGTAP - 06.04.25.003-7	Bussel 2009: de 74 pacientes, 40 receberam 50mg e 34 precisaram ajustar a dose para 75mg
	Eltrombopague 50mg (dose 75mg/dia)	46%	365,00	R\$ 276,93	R\$ 46.441,91	SIGTAP - 06.04.25.004-5	
	Eltrombopague 50mg (dose 50mg/dia)	54%	365,00	R\$ 276,93	R\$ 54.637,54	SIGTAP - 06.04.25.004-5	

Monitoramento	Dosagem TGP	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.065-1	PCDT de PTI vigente / mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável
	Dosagem TGO	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.064-3	
	Dosagem de bilirrubina	100%	12,00	R\$ 2,01	R\$ 24,12	SIGTAP - 02.02.01.020-1	
Custo total					R\$ 124.370,25		
Azatioprina							
Aquisição do medicamento	Azatioprina 50 mg	100%	584,00	R\$ 0,26	R\$ 151,84	BPS - BR0268083	Adultos: 1-2mg/kg/d, por via oral, diariamente
Monitoramento	Dosagem TGP	100%	6,50	R\$ 2,01	R\$ 13,07	SIGTAP - 02.02.01.065-1	PCDT de PTI vigente / a cada 8 semanas
	Dosagem TGO	100%	6,50	R\$ 2,01	R\$ 13,07	SIGTAP - 02.02.01.064-3	
	Hemograma completo	50%	26,00	R\$ 4,11	R\$ 53,43	SIGTAP - 02.02.02.038-0	PCDT de PTI vigente / Em pacientes com contagens de leucócitos entre 3.000/mm3 e 4.000/mm3, a cada duas semanas
Custo total					R\$ 231,40		
Dapsona							
Aquisição do medicamento	Dapsona 100mg caps	100%	365,00	R\$ 0,55	R\$ 200,75	BPS - BR0272476	Assumido dose média de 87,5mg/dia (variação de 75-100mg/dia nos estudos)
Monitoramento	Dosagem TGP	100%	6,50	R\$ 2,01	R\$ 13,07	SIGTAP - 02.02.01.065-1	Recomendação em bula; frequência premissa similar ao monitoramento de azatioprina
	Dosagem TGO	100%	6,50	R\$ 2,01	R\$ 13,07	SIGTAP - 02.02.01.064-3	
	Hemograma completo	100%	6,50	R\$ 4,11	R\$ 26,72	SIGTAP - 02.02.02.038-0	
	Dosagem de glicose-6-fosfato	100%	6,50	R\$ 3,68	R\$ 23,92	SIGTAP - 02.02.01.048-1	
	Exame de urina (EAS)	50%	6,50	R\$ 4,11	R\$ 13,36	SIGTAP - 02.02.05.001-7	
Custo total					R\$ 290,89		

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada (DSA) para compreender o impacto das variações nos limites inferiores e superiores de doses, assim como variações no peso e área corpórea estimadas. Na análise de sensibilidade, foi estimado um cenário aplicando o fator de correção para custos do SIGTAP (50). O custo do eltrombopague foi obtido do procedimento SIGTAP 06.04.25.003-7, e é referente ao repasse federal, uma vez que o medicamento faz parte do Grupo 1B de financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (medicamentos financiados pelo MS mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal). Entretanto, em busca aos custos de aquisição de eltrombopague no BPS, foi possível observar que o preço mínimo praticado foi de R\$ 105,95 para a apresentação de 25 mg e de R\$ 211,96 para a apresentação de 50 mg (buscas realizadas em dezembro de 2023). Neste caso, assumiu-se que a aplicação do fator de correção para custos não seria plausível e, portanto, o custo do medicamento foi o único procedimento SIGTAP que não foi ajustado para este fator na análise de sensibilidade.

Os valores mínimos e máximos assumidos na DSA estão descritos no Quadro 19 a seguir.

Quadro 19. Parâmetros aplicados à análise de sensibilidade determinística da ACM elaborada pelo NATS (demanda interna).

Parâmetros	Determinístico	Mínimo	Máximo	Referência
Fator de correção custos	1,000	1,000	2,800	Premissa (50)
Area corporea (m²)	1,810	1,629	1,991	Fernanda López, 2014 (25)
Peso (kg)	76,230	68,607	83,853	Fernanda López, 2014
Dose média romiplostim (mcg/kg/semana)	3,900	1,800	6,000	Kutter 2010
Ciclos de rituximabe (n)	4,000	4,000	5,000	Premissa, Fernanda López, 2014 (25)
Percentual eltrombopague 75mg/dia	0,459	0,414	0,505	Bussel, 2009
Dose média dapsona (mg/kg/dia)	87,500	75,000	100,000	Premissa, bula
Dose média azatioprina (mg/kg/dia)	1,000	1,000	2,000	Premissa, PCDT de PTI

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- É importante destacar a baixa certeza na evidência no que concerne a premissa de não diferença significativa entre as intervenções avaliadas. Além disso, outros desfechos que não foram priorizados podem diferir entre os tratamentos para avaliação, como tempo de duração da resposta, tolerância ao tratamento, ocorrência

de sangramentos e necessidade de outras terapias e medicamentos de resgate em caso de sangramentos;

- Não foram considerados custos com outros tratamentos;
- Não foi possível estimar nas análises comparativas a eficácia estratificada para pacientes esplenectomizados e não esplenectomizados, o que pode influenciar os resultados clínicos e, consequentemente, inviabilizar as premissas de equivalência que suportam esta ACM.

7.2.2 Resultados

A presente ACM avaliou três comparações possíveis, considerando as intervenções e comparadores atualmente disponíveis no SUS e as evidências identificadas na literatura. Quando comparados ao eltrombopague, o rituximabe ofereceu redução no custo anual por paciente de R\$ 118.79,29 no caso base, ao passo que o romiplostim apresentou um incremento de custos da ordem de R\$ 29.966,87. Já a dapsona, quando comparada à azatioprina, apresentou um incremento de R\$ 41,22 no custo anual do tratamento por paciente (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna).

Comparação 1		Custo anual caso base	
Romiplostim	R\$		154.337,12
Eltrombopague	R\$		124.370,25
Incremental	R\$		29.966,87
Comparação 2		Custo anual caso base	
Rituximabe	R\$		5.690,96
Eltrombopague	R\$		124.370,25
Incremental	-R\$		118.679,29
Comparação 3		Custo anual caso base	
Dapsona	R\$		272,62
Azatioprina	R\$		231,40
Incremental	R\$		41,22

Na análise de sensibilidade, o romiplostim apresentou redução de custos (- R\$ 47.149,13) apenas no cenário de menor dose (1,8mcg/kg/semana), e permaneceu sendo a alternativa de maior custo nos demais cenários, para a comparação 1. Já o rituximabe ofereceu redução de custos em todos os cenários avaliados, quando comparado ao eltrombopague (comparação 2). Para a comparação 3, a dapsona apresentou custo incremental que variou de R\$ 60,24 quando aplicado o fator de correção para custos (2,8) até uma redução de R\$ 101,13 no cenário de maior dose de azatioprina (2mg/kg/d).

Os resultados de custo incremental mínimos e máximos estimados para cada comparação conforme DSA estão apresentados na Tabela 13 a seguir.

Tabela 13. Resultados da análise de sensibilidade elaborada pelo NATS (demanda interna).

Comparação 1	Limite inferior	Limite superior
Fator de correção custos	R\$ 29.966,87	R\$ 30.025,84
Peso (kg)	R\$ 29.966,87	R\$ 29.966,87
Dose média romiplostim (mcg/kg/semana)	-R\$ 47.149,13	R\$ 29.966,87
Percentual eltrombopague 75mg/dia	R\$ 32.288,71	R\$ 27.645,03
Comparação 2	Limite inferior	Limite superior
Fator de correção custos	-R\$ 118.679,29	-R\$ 118.775,41
Percentual eltrombopague 75mg/dia	-R\$ 116.357,45	-R\$ 121.001,13
Ciclos de rituximabe (n)	-R\$ 118.679,29	-R\$ 117.596,55
Area corporea (m²)	-R\$ 119.458,79	-R\$ 118.480,29
Comparação 3	Limite inferior	Limite superior
Fator de correção custos	R\$ 41,22	R\$ 60,24
Peso (kg)	R\$ 60,20	R\$ 31,73
Dose média dapsona (mg/kg/dia)	R\$ 41,22	R\$ 41,22
Dose média azatioprina (mg/kg/dia)	R\$ 41,22	-R\$ 101,13

7.3 Análise de impacto orçamentário pelo demandante (demanda externa)

Foi apresentada pelo demandante uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. O objetivo da análise foi avaliar o impacto orçamentário em cinco anos da incorporação de romiplostim no tratamento de adultos com PTI refratária no SUS.

7.3.1 Estimativa da população-alvo

Para definição da população-alvo, o demandante relata que foram utilizados dados do relatório de recomendação do eltrombopague. Naquele relatório, os dados de dispensação do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de 2014 a 2017 foram obtidos e somados à produção registrada no mesmo período para o procedimento 03.03.02.006-7 – Tratamento de defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS. Este procedimento foi considerado no relatório do eltrombopague para estimar a quantidade de pacientes atendidos com uso de vincristina.

Na demanda atual, foi descrito que a regressão linear realizada à época para avaliar a tendência de crescimento de 2019 a 2023 foi estendida para os anos de 2025 a 2029. Essa escolha metodológica se mostra frágil, visto que poderia ser realizada estimativa do uso de eltrombopague entre os anos de 2020 a 2023.

A partir dessa população estimada com diagnóstico de PTI, o demandante apresenta também uma projeção da participação do eltrombopague, que seria então a subpopulação-alvo para o uso dos dois medicamentos em comparação (Tabela 14).

Tabela 14. Estimativa de população-alvo com púrpura trombocitopênica idiopática refratária.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Por fim, foi realizada a distribuição do número de pacientes novos a cada ano, considerando a entrada do romiplostim a partir de 2025. Foi prevista uma participação de mercado de 10% para o romiplostim no primeiro ano, chegando a 50% no quinto ano, com respectivo decréscimo da participação do eltrombopague de 90 a 50% no mesmo período. Em números absolutos, o demandante apresentou a evolução dessa participação no período de cinco anos (Tabela 15).

Tabela 15. Evolução estimada de pacientes novos em uso de romiplostim e eltrombopague de 2025 a 2029.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

7.3.2 Resultados da análise de impacto orçamentário

O gasto total em 5 anos no cenário sem incorporação foi estimado em R\$ 281.460.540,35 em cinco anos e no cenário com incorporação de R\$ 257.054.993,02, resultando em um impacto orçamentário em 5 anos com economia de R\$ 24.405.547,33.

Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário para a incorporação do romiplostim em cinco anos.

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Em cenário alternativo, usando o preço mais alto do romiplostim, de R\$ 1.483,00 e menor preço do eltrombopague, conforme realizado na análise de custo-minimização, a economia esperada pela incorporação seria de R\$ 12.372.681,73 em cinco anos.

Tabela 17. Cenário alternativo da estimativa de impacto orçamentário para a incorporação do romiplostim em cinco anos.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

7.4 Análise de impacto orçamentário pelo NATS (demanda interna)

Apresentamos na sequência, métodos e resultados da análise de impacto orçamentário realizada pela UATS / HAOC durante o processo de atualização do PCDT de PTI (4). A análise tem foco na população priorizada na demanda interna e contempla diferentes cenários para as três intervenções em análise (romiplostim, dapsona e rituximabe) e todos os comparadores disponíveis no SUS para tratamento dos pacientes adultos com PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroides.

7.4.1 Métodos

População

Para estimar a população elegível não foram identificados dados epidemiológicos atualizados sobre a prevalência/incidência de PTI na população brasileira. Assim, foram utilizados dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2017 a dezembro de 2023. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em julho de 2024.

A Sabeis é originada dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram: todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era Púrpura Trombocitopênica Idiopática, conforme código D69.3. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada. Para este relatório, foram considerados apenas os pacientes adultos.

Tabela 18. Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática por ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.

ANO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Adultos	1.103	1.165	1.378	1.816	2.697	3.606	4.528
Todas as idades*	1.577	1.643	1.891	2.315	3.436	4.599	5.661

Fonte: Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis)

* A categoria "Todas as idades" não é a soma exata das categorias "Crianças e adolescentes" e "Adultos", pois alguns pacientes mudam de categoria no decorrer do ano ao atingirem a idade adulta.

Na Figura 14, é apresentada a projeção de pacientes obtida a partir da regressão linear realizada com os dados da SABEIS e do número total de adultos no Brasil em cada ano, de acordo com o IBGE, e a estimativa de pacientes adultos com PTI para os anos de 2025 a 2029.

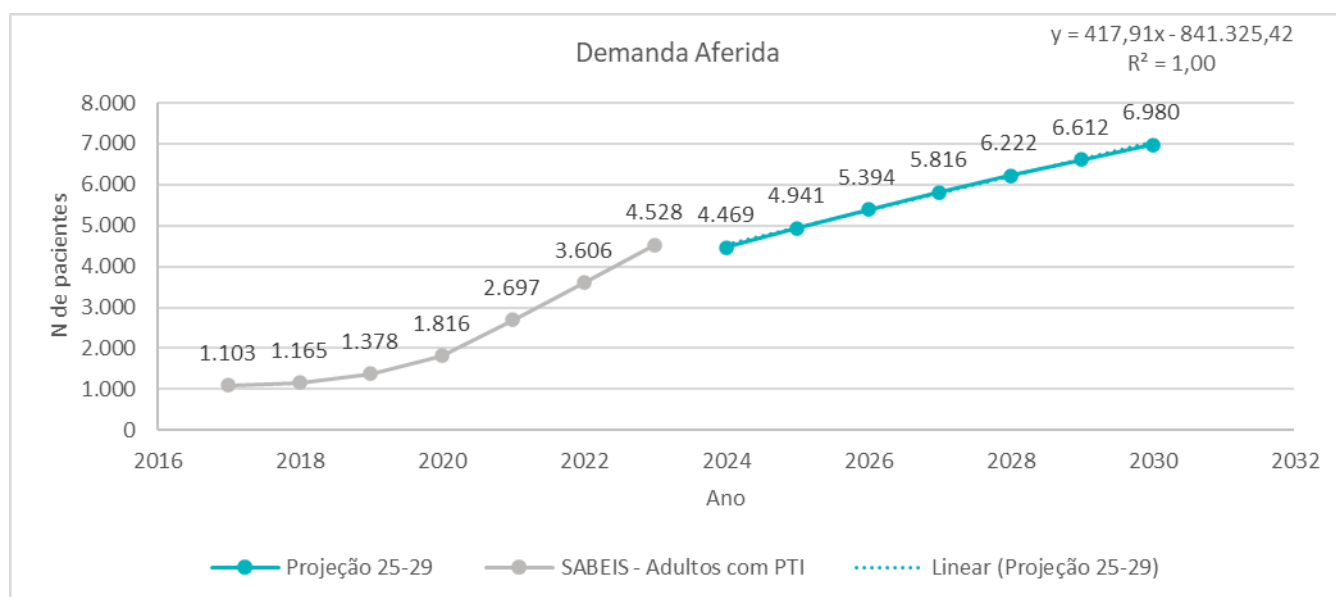


Figura 14. Projeção da população elegível para a AIO da elaborada pelo NATS (demanda interna).

Fonte: Elaboração própria com base na Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis).

No Quadro 20, a seguir, são apresentados os dados utilizados para realizar a regressão logística e a estimativa final de pacientes para o período da análise.

Quadro 20. Estimativa de pacientes elegíveis à análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).

Projeção	2024	2025	2026	2027	2028
População brasileira adulta (IBGE)	158.967.408	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861
Pacientes adultos com PTI elegíveis ao tratamento de segunda linha	4.469	4.941	5.394	5.816	6.222

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (51).

Market share

Para o cenário atual, considerou-se a distribuição de pacientes em uso dos medicamentos do CEAF para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática por ano. Uma vez que a

vincristina é compatível com o procedimento hospitalar 03.03.02.006-7 - TRATAMENTO DE DEFEITOS DA COAGULACAO PURPURA E OUTRAS AFECCOES HEMORRAGICAS do SIGTAP, informações sobre o número de pacientes em uso não estão contempladas nos dados obtidos via Sabeis. Por isso, considerou-se ainda um percentual de pacientes que utilizaria vincristina informado por especialista, uma vez que não foram identificados estudos que reportassem o percentual de utilização deste medicamento.

Tabela 19. Quantidade de usuários em uso de medicamento do CEAF para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática para pacientes adultos, medicamento e ano, entre 2017 e 2023, no Sistema Único de Saúde.

MEDICAMENTO	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Azatioprina	504	603	695	655	699	757	806
Ciclofosfamida	26	22	20	28	16	11	14
Danazol	39	46	60	29	50	34	45
Eltrombopague olamina	0	0	132	927	1.589	2.479	3.383

Fonte: Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis).

A figura a seguir apresenta os percentuais de pacientes adultos em uso de cada tratamento ao longo do tempo, entre os anos de 2017 e 2023.

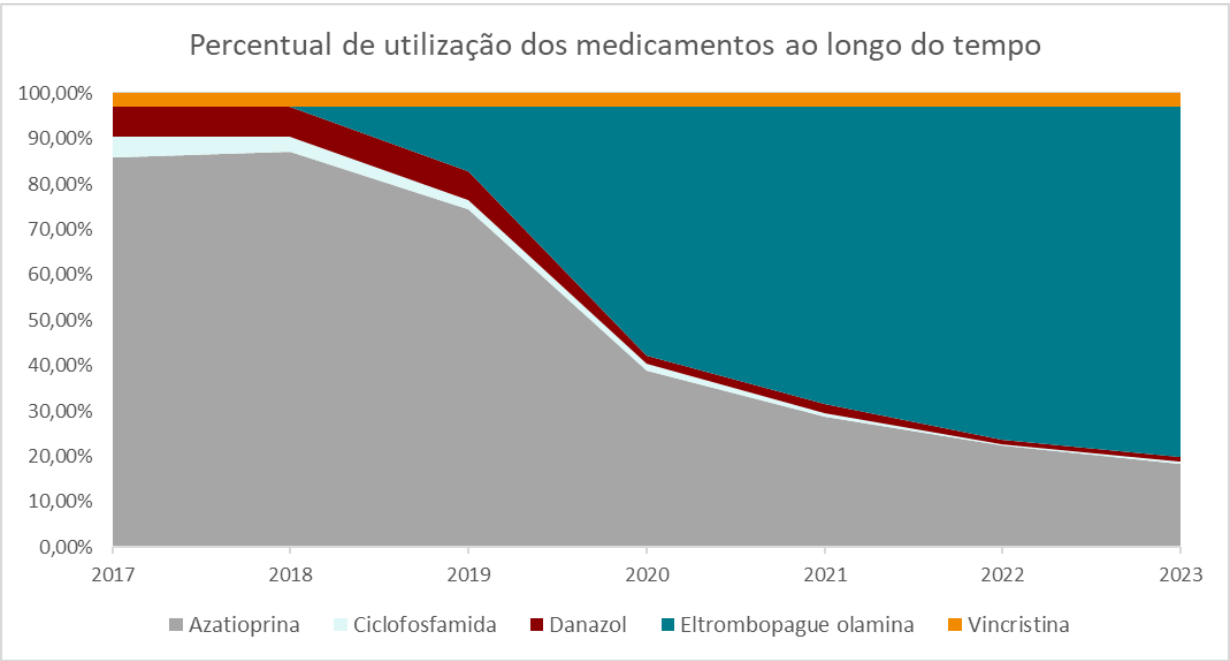


Figura 15. Projeção da população elegível para a AIO elaborada pelo NATS (demanda interna).

Fonte: Elaboração própria com base na Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) e informações de especialistas.

Assim, foram considerados os seguintes cenários, e os respectivos percentuais de *market share* estão apresentados no Quadro 21:

1. Cenário atual
2. Cenário alternativo 1 (todos)
3. Cenário alternativo 2 (apenas rituximabe e romiplostim)
4. Cenário alternativo 3 (apenas romiplostim)
5. Cenário alternativo 4 (apenas rituximabe)
6. Cenário alternativo 5 (apenas dapsona)

Quadro 21. Cenários considerados na análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	79,80%	80,21%	80,62%	81,03%	81,44%
Azatioprina	16,00%	15,80%	15,60%	15,40%	15,20%
Ciclofosfamida	0,20%	0,19%	0,18%	0,17%	0,16%
Vincristina	3,0%	2,9%	2,8%	2,7%	2,6%
Danazol	1,0%	0,9%	0,8%	0,7%	0,6%
Rituximabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dapsona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Romiplostim	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário alternativo 1 (todos)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	65,4%	59,4%	53,2%	47,0%	40,7%
Azatioprina	13,1%	11,7%	10,3%	8,9%	7,6%
Ciclofosfamida	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Vincristina	2,5%	2,1%	1,8%	1,6%	1,3%
Danazol	0,8%	0,7%	0,5%	0,4%	0,3%
Rituximabe	3,0%	6,0%	9,0%	12,0%	15,0%
Dapsona	1,0%	2,0%	3,0%	4,0%	5,0%
Romiplostim	14,0%	18,0%	22,0%	26,0%	30,0%
Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	65,4%	59,4%	53,2%	47,0%	40,7%
Azatioprina	13,1%	11,7%	10,3%	8,9%	7,6%
Ciclofosfamida	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Vincristina	2,5%	2,1%	1,8%	1,6%	1,3%
Danazol	0,8%	0,7%	0,5%	0,4%	0,3%
Rituximabe	3,5%	7,0%	10,5%	14,0%	17,5%
Dapsona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Romiplostim	14,5%	19,0%	23,5%	28,0%	32,5%
Cenário alternativo 3 (ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	65,4%	59,4%	53,2%	47,0%	40,7%
Azatioprina	13,1%	11,7%	10,3%	8,9%	7,6%
Ciclofosfamida	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Vincristina	2,5%	2,1%	1,8%	1,6%	1,3%

Danazol	0,8%	0,7%	0,5%	0,4%	0,3%
Rituximabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dapsona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Romiplostim	18,0%	26,0%	34,0%	42,0%	50,0%
Cenário alternativo 4 (RTX)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	77,4%	75,4%	73,4%	71,3%	69,2%
Azatioprina	15,5%	14,9%	14,2%	13,6%	12,9%
Ciclofosfamida	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%
Vincristina	2,9%	2,7%	2,5%	2,4%	2,2%
Danazol	1,0%	0,8%	0,7%	0,6%	0,5%
Rituximabe	3,0%	6,0%	9,0%	12,0%	15,0%
Dapsona	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Romiplostim	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário alternativo 5 (DAP)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	77,4%	75,4%	73,4%	71,3%	69,2%
Azatioprina	15,5%	14,9%	14,2%	13,6%	12,9%
Ciclofosfamida	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%
Vincristina	2,9%	2,7%	2,5%	2,4%	2,2%
Danazol	1,0%	0,8%	0,7%	0,6%	0,5%
Rituximabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Dapsona	3,0%	6,0%	9,0%	12,0%	15,0%
Romiplostim	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Fonte: Elaboração própria.

Custos

Os custos da AIO foram obtidos a partir das estimativas descritas anteriormente na ACM elaborada pelo NATS (demanda interna), e consideram custos médicos diretos relacionados à aquisição dos medicamentos, administração e exames para monitoramento, quando aplicáveis. No Quadro 22, a seguir, são apresentados os custos para tratamento anual por paciente para cada intervenção, e os respectivos valores mínimos e máximos estimados.

Quadro 22. Custos aplicados à análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).

Parâmetros	Determinístico (R\$)	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Referência
Custo anual Rituximabe	5.690,96	4.911,46	6.773,70	ACM elaborada pelo NATS – demanda interna
Custo anual Dapsona	272,62	218,10	434,84	
Custo anual Romiplostim	154.337,12	77.221,12	154.526,34	
Custo anual Eltrombopague	124.370,25	122.048,41	126.692,09	
Custo anual Azatioprina	231,40	185,12	277,68	
Custo anual Ciclofosfamida	327,60	231,40	373,75	
Custo anual Vincristina	7.130,59	5.704,47	8.556,70	
Custo anual Danazol	2.801,34	2.241,08	3.361,61	

Análise de sensibilidade

Uma análise de DSA para avaliar a variação do impacto orçamentário acumulado nos cinco anos foi apresentada em tabela, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi obtida a partir dos valores mínimos e máximos estimados na ACM ou $\pm 20\%$ para os demais medicamentos (comparadores) não avaliados na ACM.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Assumiu-se que os pacientes permanecem no mesmo tratamento durante todo o ano e não foram consideradas trocas entre os tratamentos ou interrupções.

7.4.2 Resultados

Na Tabela 20, são apresentados os resultados da AIO para os cenários estimados e, na Figura 16, é ilustrado o impacto acumulado em cinco anos para cada um dos cenários.

Os cenários alternativos 4 e 5 (rituximabe e dapsona, respectivamente), apresentaram impactos negativos, ou seja, com redução de custos (- R\$ 260.313.466 e - R\$ 275.126.079 acumulado em cinco anos, respectivamente). No cenário alternativo 1, no qual todas as três intervenções estariam disponíveis, o impacto orçamentário também foi de redução de custos (- R\$ 1.515.101 acumulado em cinco anos). Entretanto, cabe destacar que a redução de custos observada no cenário alternativo 1 é altamente dependente dos percentuais de difusão da dapsona e rituximabe, que são responsáveis por reduzir os custos.

Este aspecto é confirmado pelo cenário alternativo 3, onde apenas o romiplostim seria incorporado, cenário no qual há um aumento expressivo no IO (R\$ 545.246.187 acumulado em cinco anos). Por fim, os cenários de maior impacto orçamentário seriam o cenário alternativo 2 (romiplostim e rituximabe) e o cenário alternativo 3 (apenas romiplostim) (R\$ 71.150.405 e R\$ 545.246.187).

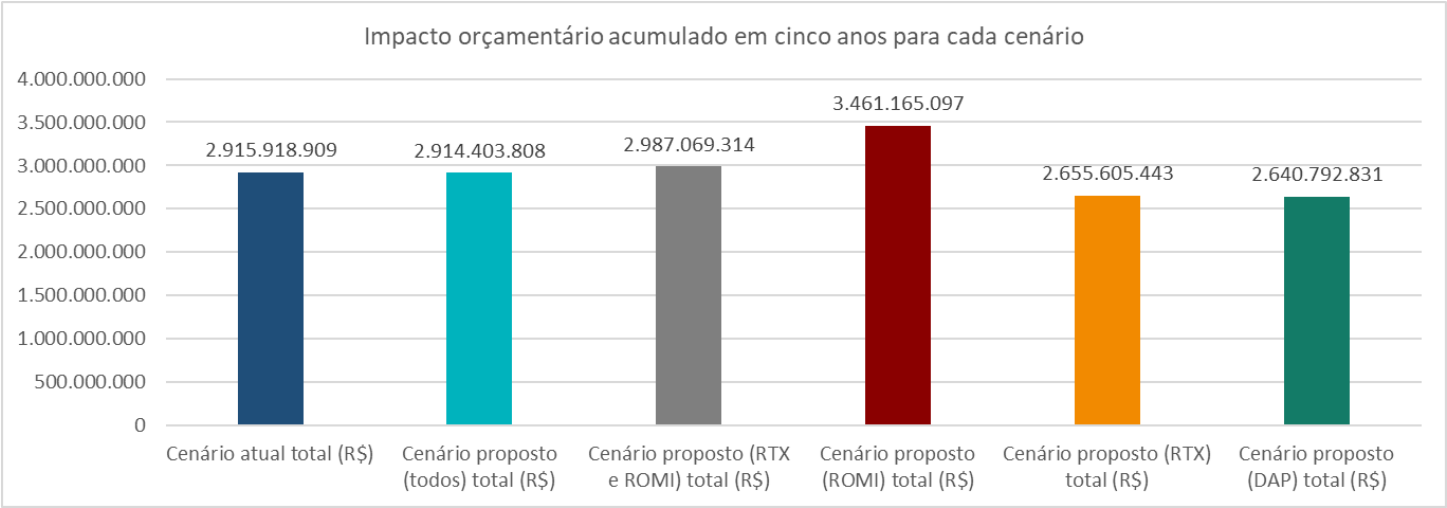


Figura 16. Impacto orçamentário acumulado em cinco anos para cada cenário da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna).

Fonte: elaboração própria

Nas análises de sensibilidade (Apêndice 14), em todos os cenários em que o romiplostim seria incorporado (cenários alternativos 1, 2 e 3) houve grande incerteza nos resultados, principalmente com relação à posologia do medicamento, o que resultou em economia expressiva de recursos (IO em cinco anos de -R\$ 506.134.889, cenário alternativo 1) quando utilizado custo equivalente ao limite inferior da dose (1,8 mcg/kg/semana), até incremento elevado nos custos (IO em cinco anos de R\$ 547.174.053, cenário alternativo 3) quando utilizado o maior custo anual referente ao limite superior da dose (6,0 mcg/kg/semana).

Na DSA dos cenários alternativos 4 e 5 (incorporação do rituximabe e dapsona, respectivamente), os resultados da análise determinística foram confirmados, sugerindo que a incorporação de ambos reduziria os custos (Apêndice 14).

Tabela 20 - Resultados da análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado em 5 anos
Cenário atual total (R\$)	491.804.925	539.581.086	584.676.603	628.565.982	671.290.313	2.915.918.909
Cenário alternativo 1 (todos) total (R\$)	510.907.360	551.020.869	586.396.296	618.553.431	647.525.853	2.914.403.808
Impacto orçamentário – Cenário alternativo 1 (todos)	19.102.435	11.439.783	1.719.693	-10.012.552	-23.764.460	-1.515.101
Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI) total (R\$)	514.847.717	559.623.976	600.309.985	638.399.003	673.888.633	2.987.069.314
Impacto orçamentário – Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI)	23.042.792	20.042.890	15.633.382	9.833.021	2.598.320	71.150.405
Cenário alternativo 3 (ROMI) total (R\$)	540.556.019	615.753.728	691.087.876	767.878.625	845.888.849	3.461.165.097
Impacto orçamentário – Cenário alternativo 3 (ROMI)	48.751.094	76.172.642	106.411.273	139.312.642	174.598.536	545.246.187
Cenário alternativo 4 (RTX) total (R\$)	477.894.420	509.048.172	535.034.672	557.387.062	576.241.117	2.655.605.443
Impacto orçamentário – Cenário alternativo 4 (RTX)	-13.910.505	-30.532.914	-49.641.931	-71.178.920	-95.049.196	-260.313.466
Cenário alternativo 5 (DAP) total (R\$)	477.091.191	507.294.459	532.198.414	553.341.611	570.867.156	2.640.792.831
Impacto orçamentário – Cenário alternativo 5 (DAP)	-14.713.733	-32.286.627	-52.478.189	-75.224.372	-100.423.157	-275.126.079

PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 39/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/03/2024 e recebeu 17 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Considerando as tecnologias avaliadas, tanto a representante titular como a suplente fizeram seus relatos, dividindo o tempo de apresentação.

A representante titular relatou sua experiência com o uso do rituximabe. Ela contou que, após ser imunizada com a vacina de febre amarela, em 2019, começou a apresentar sintomas de inchaço e manchas roxas pelo corpo, inclusive na língua. Depois de dois meses com a presença desses sintomas, teve um cansaço muito grande e foi internada com somente 3.000 plaquetas no sangue. Até chegar ao diagnóstico, fez uso de corticoides, pulsoterapia e imunoglobulina, não obtendo aumento do número de plaquetas. Somente em 2020 foi diagnosticada com PTI, após a realização de um mielograma que descartou a presença de leucemia. Assim, foi indicado iniciar o tratamento com eltrombopague, porém, enquanto seu plano de saúde não liberava o medicamento, sua equipe médica propôs o uso do rituximabe. Nesse primeiro momento, fez quatro sessões com o rituximabe e, quando seu plano de saúde liberou o uso do eltrombopague, mudou seu tratamento. Usou o eltrombopague junto com corticoides até o ano de 2022, quando foi imunizada com a vacina da Covid-19 e teve uma nova queda do número de plaquetas. Dessa forma, voltou a fazer uso do rituximabe e passou a ter uma resposta no aumento de plaquetas em seu sangue. Atualmente, não usa mais medicações para a PTI e considera que sua qualidade de vida teve significativa melhora, pois quando fazia uso dos corticoides apresentava muito cansaço e teve um grande ganho de peso.

A suplente relatou que foi diagnosticada em 2012, quando tinha 15 anos. Seus principais sintomas eram manchas roxas e forte sangramento no período menstrual, o que a deixava com anemia, tendo de fazer transfusão de ferro mensalmente. Iniciou seu tratamento com corticoides, usou azatioprina e, inclusive, o rituximabe. Contudo, percebeu uma maior eficácia somente com o uso do romiplostim. Teve acesso a esse medicamento após entrar na Justiça contra seu plano de saúde. Faz uso dele desde 2020, semanalmente, com aplicação subcutânea em centro médico e, aos poucos, foi retirando todos os outros medicamentos de seu tratamento. Considera que sua qualidade de vida melhorou muito após o uso do romiplostim, a tal ponto que sente como se quase não tivesse mais a doença. Suas plaquetas se mantêm em bom nível e a paciente não apresenta mais manchas roxas ou sangramentos fora do normal.

Com relação à motivação da troca do rituximabe pelo romiplostim, a suplente informou que o rituximabe não apresentou efeito a longo prazo. Após o ciclo de uso, as plaquetas ficavam estáveis por um tempo, mas depois de alguns meses elas baixavam de novo. Além disso, também apresentou uma reação alérgica ao rituximabe, no momento da infusão.

Quando as representantes foram questionadas sobre os eventos adversos dos medicamentos utilizados, as duas informaram que os maiores eventos adversos advinham do uso dos corticoides, principalmente o grande ganho de peso. A titular informou também que teve sérios problemas ósseo musculares devido ao uso prolongado dos corticoides e, sobre o uso do rituximabe, relatou apresentar um pouco de queda de cabelo.

Já sobre o tempo decorrido entre o início do uso do rituximabe e do romiplostim e a percepção da melhora dos sintomas, a titular informou que, com o rituximabe, se passaram duas

semanas para que as plaquetas não apresentassem mais quedas e oito meses para que elas subissem em quantidade considerada normal. Acerca do romiplostim, a suplente informou que assim que começou a usar, já teve aumento no número de plaquetas, que se normalizou quando a dose foi ajustada para a que usa atualmente, de 250 microgramas.

O vídeo da 132ª Reunião Ordinária ou Extraordinária pode ser acessado aqui.

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

9.1 Demanda externa

Foram realizadas buscas nos sites das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra; Agência Canadense de Medicamentos (CDA-AMC), a antiga *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, conforme descrito a seguir:

1. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS do Reino Unido, recomendou o uso do romiplostim como uma opção para o tratamento da trombocitopenia imune crônica em adultos, caso seja uma condição refratária a tratamentos ativos padrão e terapias de resgate ou o paciente tenha a doença grave e alto risco de sangramento, o que requer uso frequente de terapias de resgate. Esta recomendação foi atualizada em novembro de 2018, na qual foram incluídas pessoas não submetidas a esplenectomia (52).

O comitê considerou as evidências de dois pequenos ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia clínica do romiplostim em comparação com o placebo e o tratamento padrão. Estes estudos, apesar de não fornecerem evidências claras sobre a eficácia relativa do romiplostim em comparação com os tratamentos comparadores ativos, mostraram que o romiplostim melhorou significativamente a contagem de plaquetas e reduziu a frequência de hemorragias – particularmente a ocorrência de episódios hemorrágicos moderados e graves (52).

2. *Scottish Medicines Consortium* (SMC)

Em outubro de 2009, o *National Health Service* – NHS da Escócia, aceitou o uso do romiplostim (Nplate) restrito para pacientes adultos com púrpura trombocitopênica imune crônica (idiopática) esplenectomizados e que são refratários a outros tratamentos, como por exemplo, os corticosteróides, e as imunoglobulinas. Romiplostim também é aceito para uso restrito como tratamento de segunda linha para pacientes adultos não esplenectomizados, onde a cirurgia é contraindicada. Entretanto, em 2016, foi atualizado para uso em pacientes não esplenectomizados

em que a cirurgia não está contra-indicada. Ademais, Romiplostim é restrito para uso em pacientes com PTI sintomática grave ou pacientes com alto risco de sangramento (53).

A agência avaliou dois ensaios clínicos randomizados, que apresentaram que o Romiplostim foi significativamente melhor que o placebo na manutenção das plaquetas em (ou acima) de um nível alvo mínimo em pacientes com PTI previamente tratados (53).

3. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC

O PBAC registrou o Romiplostim em agosto de 2008 para tratamento de pacientes adultos com púrpura trombocitopênica imune crônica (idiopática) não esplenectomizados e que apresentaram intolerância ou uma resposta inadequada aos corticosteróides e imunoglobulinas; ou ainda que foram esplenectomizados e tiveram uma resposta inadequada à esplenectomia (definida como contagem persistente de plaquetas $\leq 30 \times 10^9 /L$). O PBAC descreveu a ação do romiplostim como sendo superior em termos de comparação de eficácia ao placebo, mas associada a uma maior incidência de eventos adversos leves a moderados relacionados ao medicamento (54).

4. Agência Canadense de Medicamentos (CDA-AMC) – Antigo CADTH

A agência Canadense de Medicamentos (CDA-AMC) foi construída a partir do CADTH. Esta agência realizou um estudo de revisão narrativa, em que encontrou 15 publicações elegíveis (dentre essas, 10 eram ensaios clínicos randomizados). Esta revisão abordou todos os tratamentos utilizados em pacientes adultos com PTI que tiveram falha no tratamento de primeira linha. Os achados evidenciaram que o eltrombopag e o romiplostim aumentaram a resposta da contagem de plaquetas e melhoraram os sintomas de PTI e a qualidade de vida relacionada à saúde quando comparados ao placebo. Houve falta de evidências em subgrupos específicos de pacientes e sobre o papel da esplenectomia na sequência das terapias de linha subsequente (55).

Considerando que a evidência de benefício clínico foi restrita ao eltrombopag ou romiplostim e, devido à falta de evidências suficientes para informar a eficácia ou a sequência das terapias de linha subsequente em subgrupos específicos de pacientes adultos com PTI ou local de terapia, assim como o desconhecimento em relação ao custo-benefício comparativo dos tratamentos para PTI, os planos públicos de medicamentos podem querer considerar a revisão dos critérios de reembolso para PTI. Desta forma, a CDA-AMC sugere a realização de mais pesquisas para compensar as lacunas dos dados clínicos e propõe a execução de um painel de aconselhamento de implementação, a fim de reunir especialistas clínicos para avaliar e sugerir medidas (por exemplo, critérios de descontinuação) para gerir a incerteza clínica e econômica identificada no relatório (55).

9.2 Demanda interna

Foram realizadas buscas em junho de 2024 nos sites das agências internacionais do NICE (Inglaterra), SMC (Escócia), CDA-AMC (antiga CADTH – Canadá) e PBAC (Austrália), para os termos **dapsone, rituximabe e romiplostim**. No Quadro 23, é apresentada um resumo das recomendações das agências para cada uma das tecnologias avaliadas.

Quadro 23. Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS

	Dapsona	Rituximabe	Romiplostim
NICE	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Romiplostim (Nplate) é recomendado como uma opção para o tratamento da trombocitopenia imune crônica em adultos, apenas se: sua condição é refratária a tratamentos ativos padrão e terapias de resgate; ou eles têm doença grave e alto risco de sangramento, o que requer cursos frequentes de terapias de resgate. Atualizado em outubro de 2018 (56)
SMC	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Romiplostim (Nplate) é aceito para uso restrito para pacientes adultos: com PTI esplenectomizados que são refratários a outros tratamentos (por exemplo, corticosteróides, imunoglobulinas); como tratamento de segunda linha para pacientes adultos não esplenectomizados, onde a cirurgia é contraindicada; com PTI sintomática grave ou pacientes com alto risco de sangramento. Atualizado em setembro de 2009 (57)
CDA-AMC (antiga CADTH)	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Romiplostim tem indicação da Health Canada para aumentar os níveis de plaquetas em pacientes adultos com púrpura trombocitopênica imune crônica (idiopática): que não foram esplenectomizados e tiveram uma resposta inadequada ou que são intolerantes a corticosteróides e/ou imunoglobulinas; e que foram esplenectomizados e tiveram uma resposta inadequada à esplenectomia. Entretanto, não foi recomendado para pacientes com PTI, pois não foi considerado custo-efetivo e que os danos associados ao romiplostim são incertos. Atualizado em setembro de 2009 (58)
PBAC	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.	Não foi identificada avaliação/recomendação para pacientes com PTI.

Fonte: elaboração própria.

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de pesquisa clínica da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos para o tratamento de indivíduos adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.

A busca foi realizada em 12 de junho de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: E693 - púrpura trombocitopênica idiopática (1).
- (2) ClinicalTrials.gov: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2019 (2).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Idiopathic thrombocytopenic purpura) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram identificadas 18 tecnologias em desenvolvimento no horizonte tecnológico (**Quadro 24**).

Quadro 24 - Medicamentos potenciais para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Avatrombopag (Doptelet®)	Agonista receptor de trombopoetina	Oral	Fase 3 ^a (5)	Anvisa: sem registro EMA: 2019 FDA: 2019	NICE: 2022 CADTH: 2024
Rafutrombopag olamine	Agonista receptor de trombopoetina	Oral	Fase 3 ^b (6)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Bortezomib (Velcade®)	Inibidor do complexo proteassoma 26S	IV ou SC	Fase 2 ^c (7)	Anvisa, EMA e FDA: registro para outras condições	
Zanubrutinib (Brukinsa®)	Inibidor de tirosina quinase de Bruton	Oral	Fase 2 ^c (8,9)	Anvisa, EMA e FDA: registro para outras condições	
Rilzabrutinib	Inibidor de tirosina quinase de Bruton	Oral	Fase 3 ^c (10)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE: aguardando avaliação CADTH: sem avaliação
Orelabrutinib	Inibidor de tirosina quinase de Bruton	Oral	Fase 2 ^c (11) e Fase 3 ^c (12)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Fostamatinib disodium (Tavalisse®)	Inibidor de tirosina quinase Syk	Oral	Fase 2 ^b (13,14)	Anvisa: sem registro EMA: 2020 FDA: 2018	NICE: 2022 CADTH: não recomendado em 2022
Sovleplenib (HMPL-523)	Inibidor de tirosina quinase Syk	Oral	Fase 3 ^a (15)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Cevidopenib	Inibidor de tirosina quinase Syk	Oral	Fase 2 ^b (16)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
Mezagitamab	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	SC	Fase 2 ^a (17)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
Daratumumab (Dalinvi®)	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	SC	Fase 2 ^a (18)	Anvisa, EMA e FDA: registro para outras condições	
Lumrotatug	Inibidor da ADP ribosil ciclase-1	IV	Fase 2 ^c (19)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
Riliprubart	Inibidor do subcomponente C1s	SC	Fase 2 ^b (20)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
ianalumab	Antagonista do receptor do fator de necrose tumoral 13C	IV ou SC	Fase 2 ^c (21)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
CAR-T	Terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 ^c (22)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
Efgartigimod	Antagonista do receptor Fc da imunoglobulina gama	IV	Fase 3 ^a (23) e Fase 2 ^b (24)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
Obinutuzumab (Gazyva®)	Anticorpo monoclonal anti-CD20	IV	Fase 2 ^c (25)	Anvisa, EMA e FDA: registro para outras condições	

PF-06835375	Antagonista da quimiocina CXCR5	SC	Fase 2 ^c (26)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	
-------------	---------------------------------	----	--------------------------	---------------------------------	--

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em Agosto de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. SC: subcutânea; IV: intravenosa.

^a ativo, não recrutando

^b completo

^c recrutando

Os únicos medicamentos com registro em agências sanitárias são o avatrombopag e o fostamatinib disodium ente 2018 e 2020. O avatrombopag foi recomendado pelo NICE em 2022 e pelo CADHT em 2024. O fostamatinib foi recomendado pelo NICE em 2022 e não recomendado pelo CADTH em 2022. E o rilzabrutinib está esperando avaliação pelo NICE.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo=2,4,3>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=osteoporosis%20AND%20Glucocorticoid&studyComp=2019-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr.
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 17 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05369208>. Acessado em 05 agosto de 2024.
5. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03222843>. Acessado em 02 agosto de 2024.
6. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03222843>. Acessado em 02 agosto de 2024.
7. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05599880>. Acessado em 02 agosto de 2024.
8. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05214391>. Acessado em 02 agosto de 2024.
9. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279872>. Acessado em 02 agosto de 2024.
10. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562766>. Acessado em 05 agosto de 2024.
11. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05232149>. Acessado em 05 agosto de 2024.
12. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06004856>. Acessado em 05 agosto de 2024.
13. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04132050>. Acessado em 05 agosto de 2024.

14. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077192). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077192>. Acessado em 05 agosto de 2024.
15. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05029635). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05029635>. Acessado em 05 agosto de 2024.
16. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056195). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056195>. Acessado em 05 agosto de 2024.
17. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278924). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278924>. Acessado em 05 agosto de 2024.
18. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04703621>. Acessado em 05 agosto de 2024.
19. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199089). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199089>. Acessado em 05 agosto de 2024.
20. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669600). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04669600>. Acessado em 05 agosto de 2024.
21. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05885555). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05885555>. Acessado em 05 agosto de 2024.
22. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT06352281). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06352281>. Acessado em 05 agosto de 2024.
23. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225156). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225156>. Acessado em 05 agosto de 2024.
24. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03102593). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03102593>. Acessado em 05 agosto de 2024.
25. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05995054). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05995054>. Acessado em 05 agosto de 2024.
26. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05070845). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05070845>. Acessado em 05 agosto de 2024.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1 Demanda externa

Devido à ausência de evidência contendo comparação direta entre o medicamento romiplostim e o comparador ideal eltrombopague, disponível no SUS para tratamento de PTI refratária, a análise da evidência foi realizada com base nos estudos clínicos que compararam separadamente cada medicamento com placebo.

Foram considerados cinco revisões sistemáticas com metanálise em rede, com avaliação dos desfechos de eficácia resposta plaquetária global e resposta plaquetária durável, além dos desfechos negativos, incluindo sangramento clinicamente relevante, ocorrência de sangramento em geral, uso de terapia de resgate e eventos adversos.

Em três revisões sistemáticas que avaliaram a resposta plaquetária global, não foi encontrada diferença significativa entre os dois medicamentos. De forma geral, foram apresentados intervalos de confiança amplos para risco relativo nas comparações. O ranqueamento da área sobre a curva cumulativa (SUCRA), que visa estimar a probabilidade de benefício no uso de cada alternativa terapêutica em uma metanálise em rede, foi semelhante entre as publicações, com eltrombopague e

romiplostim mostrando efeito semelhante. Para o desfecho secundário resposta plaquetária durável, uma revisão sistemática não mostrou diferença entre os medicamentos.

Para os desfechos sangramento clinicamente relevante, ocorrência de sangramento em geral e terapia de resgate não foi encontrada diferença entre eltrombopague e romiplostim. Sobre a análise de eventos adversos, também foi observada similaridade entre ambos, e com variação importante do valor de SUCRA no ranqueamento realizado entre diferentes metanálises. Essa variação sugere que as evidências se mostram fracas na avaliação desse desfecho.

O demandante realizou ainda revisão sistemática própria, com metanálise em rede.

A partir da avaliação do grau de certeza da evidência, foi observado um grau baixo de certeza para os desfechos resposta plaquetária global e resposta plaquetária durável. Essa avaliação esteve relacionada principalmente à presença de inconsistência, com estimativas de efeito com ampla variação entre si, à imprecisão, com amplos intervalos de confiança e à evidência indireta devido aos comparadores. Para os desfechos sangramento clinicamente relevante e sangramento geral, o grau de certeza foi moderado, sendo afetado pelos mesmos aspectos de avaliação. Para os desfechos uso de terapia de resgate e eventos adversos o nível da evidência variou de moderado à baixo.

Para apresentação da avaliação econômica, o demandante assumiu a premissa de que os dados de evidência clínica baseados na comparação indireta com o medicamento eltrombopague, disponível no SUS para a mesma indicação, é suficiente para a construção de um modelo de custo-minimização. Uma consulta realizada pela equipe de revisão junto a médicos especialistas e outras agências de ATS indicou uma avaliação na clínica que apoia esse posicionamento.

Em que pese o modelo apresentado para o cenário base ter exibido algumas limitações metodológicas favoráveis ao romiplostim, a análise de cenário alternativo, com uso dos custos no limite mínimo para o comparador eltrombopague e demais ajustes permitiram verificar uma manutenção da economia alegada inicialmente. Com base no cálculo apresentado, é esperada uma economia por tratamento de 18 a 36% do valor atual.

A análise de impacto orçamentário apresentou como principal limitação a utilização de dados do relatório de recomendação do eltrombopague para a estimativa de população-alvo de 2014 a 2017. Esses dados poderiam ser mais fidedignos a partir da produção registrada para a dispensação desse medicamento nos anos de 2020 a 2023. Em termos qualitativos o romiplostim continuaria demonstrando uma economia de recursos orçamentários como descrito, porém a margem demonstrada poderia oscilar consideravelmente.

O uso do romiplostim no mesmo nível de tratamento do eltrombopague está bem estabelecido por agências de ATS em outros países.

Com base nesses elementos, e ainda considerando que o romiplostim pode conferir uma alternativa terapêutica para pacientes com resultados insatisfatórios com o uso do eltrombopague, considera-se que há subsídio suficiente para oferta do medicamento romiplostim para a indicação avaliada.

11.2 Demanda interna

Durante o processo de atualização do PCDT de PTI, em reuniões com especialistas, metodologistas e MS, discutiu-se sobre a importância de alternativas terapêuticas para pacientes com PTI refratária, crônica ou dependente ao uso de corticosteroides, uma vez que esta população apresenta recaídas e resistência aos tratamentos com frequência. Foram priorizadas para avaliação as seguintes tecnologias: romiplostim, rituximabe e dapsona uma vez que estes medicamentos são amplamente utilizados na prática clínica e recomendados em diretrizes internacionais. Discutiu-se durante estas reuniões que, frente à ausência de evidências que avaliassem as terapias em linhas de tratamento sequenciais, as três intervenções deveriam ser avaliadas em conjunto para o tratamento de pacientes com PTI refratária ou resistente ao tratamento de primeira linha e que contexto da recomendação de incorporação de uma das tecnologias, a sequência de tratamento recomendado deveria ser estabelecida em PCDT com base nas evidências clínicas e custo.

O tratamento para adultos diagnosticados com PTI foi avaliado em termos de eficácia e segurança para diferentes opções terapêuticas. As evidências parecem sugerir que, em adultos diagnosticados com PTI, não há diferenças estatisticamente significativas no tratamento com romiplostim ou rituximabe quando comparados ao eltrombopague para a resposta plaquetária (RR: 1,79; IC95%: 0,52 a 6,13; RR: 0,22; IC95%: 0,04 a 1,20, respectivamente), risco de sangramento clinicamente significativo (RR: 0,67; IC95%: 0,14 a 3,27; RR: 1,04; IC95%: 0,34 a 3,14, respectivamente). O romiplostim mostrou melhoria na qualidade de vida quando comparado com o cuidado padrão, entretanto, não foi possível comparar as intervenções para o desfecho de qualidade de vida. Entretanto, cabe destacar que a qualidade da evidência foi considerada de baixa a muito baixa principalmente devido à grande imprecisão nas estimativas de efeito, além de heterogeneidade entre os ensaios clínicos, o que limita a confiança nos resultados para confirmar a eficácia e segurança dos tratamentos avaliados.

Não foi observada diferença na eficácia da dapsona comparada a azatioprina para o alcance da resposta plaquetária, considerando os dados de dois estudos observacionais identificados. A ausência de evidências robustas de estudos controlados quanto ao uso da dapsona, refere-se ao fato de que é um medicamento não patenteado, com pouco interesse em pesquisas, e, portanto, pouco provável que sejam realizados novos estudos. Apesar disso, diretrizes recomendam seu uso devido a experiência clínica já consagrada e evidências de uso na população brasileira com PTI.

Estas evidências sugerem que o romiplostim e o rituximabe podem ser considerados alternativas ao tratamento com eltrombopague, ao passo que a dapsona pode ser uma alternativa ao tratamento com imunossuppressores (azatioprina), podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema.

Na **análise de custo-minimização (ACM)** quando comparados ao eltrombopague, o rituximabe ofereceu redução no custo anual por paciente de R\$ 118.79,29 no caso base, ao passo que o romiplostim apresentou um incremento de custos da ordem de R\$ 29.966,87. Na análise de sensibilidade, houve grande incerteza quando a dose de romiplostim, o qual apresentou redução de custos (- R\$ 47.149,13) apenas no cenário de menor dose (1,8mcg/kg/semana), e permaneceu sendo a alternativa de maior custo nos demais cenários. Já o rituximabe ofereceu redução de custos em todos os cenários avaliados, quando comparado ao eltrombopague. Já a dapsona, quando comparada à azatioprina, apresentou um incremento de R\$ 41,22 no custo anual do tratamento por paciente, e um custo incremental que variou de R\$ 60,24 quando aplicado o fator de correção para custos (2,8)

até uma redução de R\$ 101, 13 no cenário de maior dose de azatioprina (2mg/kg/d). Cabe destacar que a ACM conduzida pelo NATS resultou em custos incrementais em direção contrária à análise apresentada pelo demandante na demanda externa devido a diferenças nas premissas consideradas. As principais premissas que divergiram foram: 1) o demandante considerou apenas o uso individual semanal de um frasco de romiplostim, ao passo que a análise realizada pelo NATS assumiu a dose média reportada no ECR do medicamento e, não considerando aproveitamento de dose, resulta na necessidade de dois frascos por paciente por semana; 2) para o uso de eltrombopague, o demandante assumiu que todos os pacientes utilizariam a dose máxima de 75 mg, fator este que não parece plausível e pode ter favorecido o romiplostim na análise. Assim na ACM do NATS, considerou-se a proporção de pacientes que recebe as doses de 50 e 75mg, respectivamente, obtidas no ECR do medicamento.

Na **análise de impacto orçamentário (AIO)** da demanda interna, foram estimados diferentes cenários de incorporação entre as tecnologias avaliadas. Os cenários alternativos nos quais rituximabe e dapsona seriam incorporados apresentaram redução de custos acumulado em cinco anos (ou seja, IO negativo) (- R\$ 260.313.466 e - R\$ 275.126.079, respectivamente). No cenário alternativo, no qual todas as três intervenções estariam disponíveis, o impacto orçamentário também foi de redução de custos (- R\$ 1.515.101 acumulado em cinco anos), porém, altamente dependente dos percentuais de difusão da dapsona e rituximabe, que são responsáveis por reduzir os custos. Num cenário onde apenas o romiplostim seria incorporado o IO foi de R\$ 545.246.187 acumulado em cinco anos. É importante destacar que, nas análises de sensibilidade, houve grande incerteza nos resultados, principalmente com relação à posologia do romiplostim, e que os resultados da análise determinística foram confirmados, sugerindo que a incorporação de rituximabe e/ou dapsona reduziria os custos.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 8 (oito) dias do mês de agosto de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do rituximabe para tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em adultos. A recomendação favorável foi motivada pelo custo mais favorável do tratamento com rituximabe em relação ao eltrombopague, já incorporado ao SUS. Os membros também deliberaram por recomendar, preliminarmente, a não incorporação do romiplostim e da dapsona para a indicação referida. Em relação à dapsona, foi considerada a indisponibilidade de fornecimento no território nacional. Quanto ao romiplostim, considerou-se o custo superior da tecnologia e o impacto orçamentário.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 60 foi realizada entre os dias 17/09/2024 e 07/10/2024. Foram recebidas 362 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

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

13.1. METODOLOGIA

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

13.2. RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

13.2.1. DESCRIÇÃO DOS PARTICIPANTES

A maior parte das contribuições são de mulheres cisgênero (68,8%, n=249), pessoas autodeclaradas brancas (66,8%, n=242) e da região Sudeste (40,9%, n=148). Destaca-se a ausência da participação de pessoas indígenas nessa consulta pública. Em relação à caracterização dos segmentos participantes, os familiares, amigos ou cuidadores (53,1%, n=192) e os pacientes (22,1%, n=80) foram aqueles com as maiores contribuições (**Tabela 21**).

Tabela 21 - Caracterização do perfil dos participantes da Consulta Pública nº 60/2024 - rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, outubro de 2024, Brasil (n=362).

Variáveis	N	%
Sexo		
Homem cisgênero	107	29,5
Mulher cisgênero	249	68,8
Mulher transgênero	1	0,3
Pessoa Não binária	1	0,3
Outros	4	1,1
Cor ou Etnia		
Amarelo	5	1,4
Branco	242	66,8
Pardo	92	25,4
Preto	23	6,4
Região		
Norte	16	4,4
Nordeste	87	24,0
Sul	88	24,3
Sudeste	148	40,9
Centro-Oeste	23	6,4
Contribuição por segmento		
Paciente	80	22,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	192	53,1
Profissional de saúde	54	14,9
Interessado no tema	26	7,2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	0,8
Organização da sociedade civil	7	1,9
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	354	97,8
Não tenho opinião formada	8	2,2
Experiência com a tecnologia		
Não	193	53,3
Sim, como profissional de saúde	44	12,2
Sim, como paciente	44	12,2
Sim, como cuidador ou responsável	81	22,3
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	155	42,8
Sim, como profissional de saúde	45	12,4
Sim, como paciente	73	20,2
Sim, como cuidador ou responsável	89	24,6

Fonte: Consulta Pública nº 42/2024, Conitec.

Observou-se que a maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (42,5%, n=154) e das associações/entidades de classe (27,6%, n=100). Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 97,8% (n=354) das pessoas responderam que o tratamento com rituximabe, dapsona e romiplostim para adultos com PTI deve ser incorporado ao SUS e oito (n=2,2%) não tiveram opinião

formada. Quanto à experiência com as tecnologias avaliadas, 169 participantes (46,7%) responderam já terem tido experiência com alguma dessas tecnologias e 207 contribuintes (57,2%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

13.2.2. OPINIÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação da tecnologia em avaliação foram organizados nas seguintes categorias temáticas: 1. Necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS; 2. Efetividade dos medicamentos; 3. Custo-efetividade dos medicamentos; 4. Aumento na qualidade de vida; 5. Segurança dos medicamentos; 6. Acesso e direito à saúde.

Necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS

A necessidade de mais opções terapêuticas foi justificada para casos refratários ao tratamento vigente, por dificuldades na via de administração, ou por associação com outros medicamentos que podem trazer um aumento de eventos adversos.

Na prática do atendimento de pacientes do SUS, a incorporação do rituximabe e do romiplostim poderá representar uma alternativa para os pacientes com PTI refratária e de difícil manejo. (Familiar, amigo ou cuidador)

Houve avanço importante com a introdução dos agonistas de receptor de trombopoetina (ARTPO) no tratamento da PTI, em especial com a inclusão de eltrombopag no SUS como 4ª linha de tratamento. Entretanto, somente ter um único ARTPO disponível não é o suficiente, sabe-se que, mesmo que o eltrombopag tenha taxas de cerca de 66% de controle de PTI, ainda assim haverá uma porcentagem de pacientes que não responderão com este medicamento e que terão que ter associação com corticoide ou imunossupressor, com alta quantidade de efeitos colaterais. Atualmente, este grupo de pacientes, que não é pequena, encontra-se completamente órfã de outras opções de tratamento no sistema público (...). Entende-se ainda que o romiplostim, pelo que foi dito no relatório, tem um impacto orçamentário importante por ter maior preço. Como sugestão, que se coloque então este medicamento como 5ª linha de tratamento, contudo, não introduzir este excelente medicamento como alternativa a pacientes refratários a corticoide, imunossupressão e esplenectomia é proibitivo e deixa completamente sem tratamento uma boa porcentagem de pacientes que não responderam ao eltrombopag. (Familiar, amigo ou cuidador)

Efetividade

A efetividade foi mencionada para além do aspecto fisiológico e individual, destacando-se aspectos psicológicos e familiares.

Tivemos resultados plausíveis tanto físico e fisiológico para minha esposa, psicológico para todos nós! (Familiar, amigo ou cuidador)

Custo-efetividade

Alguns participantes afirmaram que a perspectiva econômica das incorporações deve contemplar a redução do gasto por desospitalização e ser considerada a partir do esquema completo ou integral de cuidados possíveis.

O medicamento promove a desospitalização, reduzindo gastos. E melhora a qualidade de vida dos pacientes. (Familiar, amigo ou cuidador)

No mais, o pensamento deve ser voltado para um conceito mais amplo sobre quais os objetivos a serem alcançados. Para o SUS, entendemos que deve ser buscada eficácia e segurança balanceadas com o custo, resultando numa proposta de PCDT. As opções devem ser consideradas dentro do esquema completo, e não apenas pareadas (...). A descrição escolhida no PCDT atual define paciente com PTI crônica grave ou com contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ por pelo menos três meses, ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg), e ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia. Aqui estarão a maior parte dos pacientes adultos e não aponta quem será o de fato grave e com risco de morte. Neste sentido e em acordo com os achados nesta análise apresentado, gostaríamos de propor que o impacto orçamentário da inclusão do romiplostim fosse reconsiderada para pacientes refratários a eltrombopague. E, pelo custo baixo, boa experiência brasileira e perfil de segurança adequado, que fosse estudada forma de prover dapsona para a população. (Familiar, amigo ou cuidador)

Aumento na qualidade de vida e segurança

O avanço na tecnologia dos medicamentos foi destacado pela sua capacidade para produzir um aumento na qualidade de vida ao reduzir os eventos adversos quando comparados com outras medicações. Isso se materializa, por exemplo, no reestabelecimento de rotinas.

É como se a doença deixasse de existir. Por serem mais tecnológicos, causam menos efeitos colaterais, devolvendo a vida aos pacientes ao melhorar sua qualidade de vida. Chance para voltarem ao trabalho, aos estudos e à rotina familiar. (Paciente)

Esses medicamentos são mais tecnológicos, causam menos efeitos colaterais. Medicamentos menos tecnológicos aumento da glicemia, que causa sérios problemas. No caso da minha filha, foi o grau de 5,50 em cada olho. Com medicamentos mais tecnológicos, pode dar mais qualidade de vida para minha filha, como se a doença deixasse de existir na vida dela. (Familiar, amigo ou cuidador)

Acesso e direito à saúde

A dificuldade de acesso devido ao alto custo foi uns dos argumentos utilizados para invocar o dever do Estado em garantir o direito à saúde de forma igualitária. Acentuam-se esse dever e esse direito, por ser uma condição que implica risco de vida.

Deve ser incorporado no SUS por ser um medicamento muito caro, mas muito preciso que pode salvar vidas. (Paciente)

É dever do Estado garantir o acesso a medicamentos tão importantes quanto esses na vida de quem os necessita, especialmente àqueles que não têm condições financeiras para comprá-los. (Profissional de saúde)

A incorporação de medicamentos no SUS é uma questão importante e complexa, que envolve aspectos sociais, econômicos e de saúde pública. Na minha opinião, essa incorporação é um passo crucial para garantir o acesso igualitário a tratamentos de saúde, especialmente para pessoas que não têm condições financeiras de pagar por ele. (Familiar, amigo ou cuidador)

13.2.3. EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

Efeitos positivos e facilidades

Destacaram-se a maior efetividade e a menor toxicidade dos três medicamentos, quando comparados com as alternativas vigentes. Ao serem considerados de forma independente, acrescentaram-se algumas características particulares de cada medicamento. Por exemplo, para a dapsona, o baixo custo, sua posologia e a facilidade no manejo, inclusive dos eventos adversos; para o romiplostim, a elevada taxa de resposta num curto tempo e a sua sustentação no longo prazo; e para o rituximabe, a facilidade no manejo e a sua disponibilidade no Brasil.

Em relação a dapsona, a experiência que tenho com a dapsona para o tratamento da PTL nos últimos anos se mostrou extremamente favorável. A droga tem um custo extremamente baixo, é segura, seus poucos efeitos colaterais são facilmente manejáveis e possui taxa de resposta global ao redor de 60%, bem superior a outras drogas disponíveis pelo PCDT, como a própria azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e danazol. A posologia é

somente 1 vez ao dia, não possui efeitos colaterais do ponto de vista gastrointestinal. Portanto, existe uma necessidade urgente no uso da dapsona para tratamento de PTI a partir da 2ª linha de tratamento. Além disso, existe um extenso estudo brasileiro validando o uso da dapsona, portanto mostrando sua eficácia no nosso contexto clínico. O rituximabe é um anticorpo monoclonal já avaliado em diversos estudos clínicos randomizados e inclusive com metaanálise, demonstrando eficácia e segurança no tratamento da PTI. Além disso, a droga já é altamente disponibilizada no Brasil para tratamento de outras condições como linfoma não Hodgkin, sendo de fácil uso, com poucas dosagens e com possibilidade de manter o paciente livre de outros tratamentos. O romiplostim, por pertencer a classe dos agonistas do receptor de trombopoetina, pertence à classe de drogas com maior nível de evidência para tratamento de PTI. A taxa de resposta ultrapassa os 80% e seus efeitos colaterais são locais e facilmente manejáveis. Além disso, é uma excelente opção terapêutica para pacientes com adesão inadequada a drogas orais. (Profissional de saúde)

Segue a opinião. 1. dapsona – baixo custo, oral, pouca interação medicamentosa e alimentar, 2. romiplostim – elevada taxa de resposta, tempo de resposta curto, boa sustentação de resposta em longo prazo, 3. rituximabe – medicação de manejo fácil e conhecida, bom perfil de eventos colaterais. (Profissional de saúde)

Efeitos negativos e dificuldades

Foram mencionados diferentes aspectos sobre cada medicamento. Por exemplo, a respeito da dapsona, foram mencionadas a pouca disponibilidade no mercado, a restrição para alguns perfis e o controle posterior a sua utilização. Acerca do romiplostim, falou-se sobre o custo elevado e sua forma de aplicação; e, para o rituximabe, foram citados o tempo de infusão e a organização dos serviços.

Dificuldade de acesso e parada do uso com queda dos valores das plaquetas. (Profissional de saúde)

Dapsona: o principal problema da dapsona é a dificuldade de encontrar a droga no mercado. Apesar do preço barato, a mesma só é utilizada através de farmácias de manipulação e alguns pacientes do SUS não conseguem adquirir dessa forma. Rituximabe: a principal dificuldade é a organização de leitos ou centros infusionais para administração da droga. Romiplostim: a maior dificuldade deste medicamento ainda é o custo que parece ser elevado quando comparado a outros tratamentos para PTI. (Profissional de saúde)

Dapsona (sulfona): possível anemia hemolítica, proibida para pacientes com deficiência de G6PD que deve ser testada antes do seu uso. Controle posterior de hemólise e hepatites. 2. Romiplostim: no caso de aplicação exclusiva em serviço de saúde, poderá haver comprometimento de

qualidade de vida. 3. Rituximabe: tempo de infusão prolongado, imunossupressão leve. (Profissional de saúde)

13.2.4. EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Do total de respondentes, 57,2% (n=207) disseram ter experiência com outras tecnologias: 89 como cuidadores ou responsáveis, 73 como pacientes e 45 como profissionais de saúde. Identificaram-se 20 tecnologias (ou classes terapêuticas) utilizadas no tratamento da condição de saúde em questão.

Como é possível depreender da nuvem de palavras abaixo (**Figura 17**), os medicamentos mais citados foram os corticosteroides: seja de modo não específico (n=122; 24,3%), seja na forma de prednisona (n=49; 9,7%), dexametasona (n=17; 3,4%) ou metilprednisolona (n=2; 0,4%). Seguem a imunoglobulina humana (anticorpo; n=93; 18,5%), o eltrombopague olamina (n=90; 17,9%) e os imunossupressores: azatioprina (n=77; 15,3%), micofenolato de mofetila (n=5; 1,0%), não-especificado (n=3; 0,6%) ou ciclosporina (n=1; 0,2%).

Outros fármacos citados foram: o sulfato de vincristina (n=9; 1,8%), o hormônio esteroide danazol (n=3; 0,6%); a ciclofosfamida (n=2; 0,4%); o ácido tranexâmico (n=1; 0,2%); a hidroxiclороquina (n=1; 0,2%), a azitromicina (antibiótico; n=1; 0,2%), o natalizumabe (anticorpo monoclonal; n=1; 0,2%) e o fostamatinibe (n=1; 0,2%).

No caso das tecnologias não-medicamentosas, a esplenectomia, com retirada total ou parcial do baço, foi mencionada 20 vezes (4%) e a transfusão de plaquetas cinco vezes (1%).

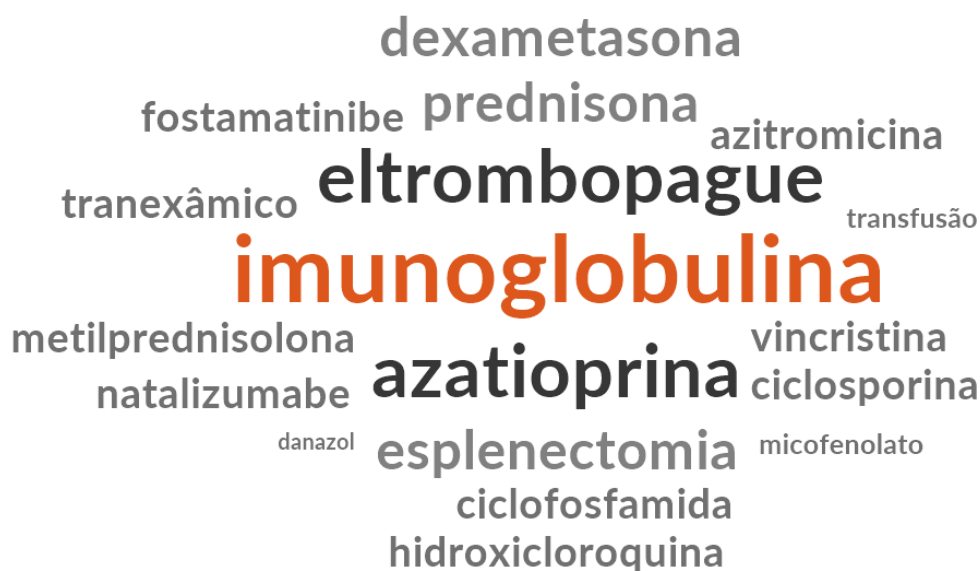


Figura 17 - Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 60/2024.

Fonte: Consulta Pública nº 60/2024, Conitec.

Na grande maioria dos relatos, as tecnologias atualmente disponíveis no SUS são avaliadas positivamente no que tange à eficácia clínica imediata. Quanto a isso, ressaltou-se o rápido aumento das plaquetas. Tais tecnologias, porém, são tidas, de modo geral, como insatisfatórias para o tratamento da PTI refratária, apresentando limitações na duração da efetividade e uma longa lista de eventos adversos.

Em uso das medicações que já utilizei, tive melhora no quadro de plaquetopenia e sintomas. (Paciente)

Aumento parcial das plaquetas por um curto período de tempo (...) e, no caso dos corticoides, há vários efeitos negativos associados ao uso prolongado. (Paciente)

Foram citados, especialmente em referência ao uso de corticosteroides: alterações do humor, crises de ansiedade, prostração, cansaço, fraqueza muscular, alterações no metabolismo, ganho de peso, gastrite, alterações na pele, acne, edemas, inchaço (“cara de lua cheia”, ou seja, rosto inchado e redondo), causando dores nas extremidades; além de alterações na pressão ocular, visão embaçada, dores de cabeça, glaucoma, catarata, hiperglicemia, princípio de diabetes, hipertensão, taquicardia, insônia, irritação na pele, queda de cabelo, reações alérgicas, sudorese e osteoporose.

Corticoides, imunoglobulina, azatioprina e eltrombopague: Uma pequena melhora na contagem das plaquetas, redução dos sangramentos e uma leve diminuição dos hematomas e plaquetas. [Efeitos negativos:] Ganho de peso, desenvolvimento de diabetes, alteração na pressão ocular, irritabilidade, alteração nos exames de sangue. (Cuidador ou responsável)

Muitos efeitos colaterais: ganho de peso, inchaço, glaucoma, pressão alta, queda de cabelo, alteração de humor, fígado alterado, reações alérgicas, pré-diabetes, cara de lua-cheia, alterações no metabolismo, vida completamente afetada pelos efeitos colaterais. (Paciente)

A prednisona ajuda bastante quando a plaqueta cai muito, O lado negativo da prednisona são seus efeitos colaterais horríveis, a qualidade de vida cai muito, pois ela aumenta a pressão, a glicemia, causa desgaste muscular e nos ossos, me dá muita fraqueza, engorda e incha muito. Os outros corticoides têm os mesmos efeitos. (Paciente)

Além disso, no caso específico da prednisona, foram citados os danos nas articulações, o aumento da fome e a osteonecrose. Porém, é considerado de “preço acessível” (Cuidador ou responsável) e como “o único remédio indicado para grávida” (Paciente).

Prednisona: Aumento das plaquetas em curto espaço de tempo [...], mas efeitos colaterais muito intensos, adversos, insônia, inchaço, fadiga extrema, indisposição, irritabilidade intensa, fome compulsiva, saúde mental prejudicada (Paciente)

Da última vez que meu marido tomou [prednisona] deu um problema nas articulações e ele ficou com dificuldade de andar. (Cuidador ou responsável)

A imunoglobulina humana é tida por ter efeito rápido, mas curto, em relação à plaquetopenia, além das dificuldades associadas ao modo de aplicação intravenoso e a um “alto índice de reações alérgicas” (Cuidador ou responsável).

Imunoglobulina, por ser de aplicação intravenosa, causou muito desconforto, não dando resultado esperado. (Cuidador ou responsável)

A imunoglobulina só é administrada em ambiente hospitalar via intravenosa, e seu efeito dura umas duas semanas apenas, tendo que repetir muito rápido o tratamento. (Paciente)

Imunoglobulina: subiu muito minhas plaquetas, mas caía em menos de 1 mês. Subia pra 200mil e no fim estava com 5mil de novo. (Paciente)

A avaliação do eltrombopague é geralmente positiva, tendo “uma ação mais duradoura” (Cuidador ou responsável) e “poucos efeitos colaterais” (Paciente), em comparação com os corticosteroides. No entanto, não é de todo isento de eventos adversos, seria de acesso difícil, “inviável [de] comprar” (Paciente) e “perigoso por causa de trombose” (Paciente), além da “impossibilidade de utilizar durante [a] gestação” (Paciente)

Eltrombopague faço uso há um pouco mais de um ano e sempre fez efeito muito bem, mas agora, infelizmente, já não está respondendo como antes, está mais lento e foi necessário aumentar a dosagem. (Paciente)

Aumento e estabilização significativos das plaquetas. Sem sangramentos cutâneos e hemorragia no período menstrual. (Paciente)

(Eltrombopague olamina:) mantém minha plaqueta super alta, depois de 6 meses que fez efeito, agora ficam bem altas, mas continuo tomando a dose máxima; nenhum efeito negativo. (Paciente)

(Eltrombopague olamina:) não tive resposta boa com o medicamento, tendo que usar junto com corticoide; quando desmamo o corticoide por completo em poucos dias ou nenhum dia, o medicamento (eltrombopague) não funciona. E desenvolvi, possivelmente através dele, uma anemia hemolítica. (Paciente)

No caso dos imunossupressores, especialmente da azatioprina, os relatos de experiência são contrastantes no que tange ao acesso, à eficácia e aos eventos adversos.

[Azatioprina:] facilidade no acesso, resposta rápida. [Mas] a resposta durou pouco tempo, depois parei de responder, além dos efeitos colaterais. (Paciente)

Azatioprina: não apresentou nenhum efeito colateral. (Cuidador ou responsável)

Dificuldade de conseguir na rede pública; preço elevado para quem usará continuamente. (Paciente)

A azatioprina deu sérios problemas intestinais. (Cuidador ou responsável)

Finalmente, acerca da esplenectomia, houve relatos de que essa cirurgia pode ser, ou não, resolutive, como também sobre as possíveis sequelas.

Esplenectomia me levou à remissão, porém, o tempo decorrido com tratamentos ineficazes deixou sequelas permanentes em meu organismo. (Paciente)

Cirurgia do Baço: infecção, cicatrização ruim e sangramentos (Cuidador ou responsável)

Retirada do baço sem sucesso: minhas plaquetas chegaram a zerar depois da retirada; [mas] tive várias complicações cirúrgicas, que não fui informada anteriormente que poderiam acontecer: derrame pleural, coleção na cavidade abdominal, infecção persistente. (Paciente)

13.3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os participantes da consulta pública destacaram que a incorporação das tecnologias em avaliação representaria uma alternativa terapêutica efetiva, com maior segurança, capaz de reduzir as hospitalizações e outros gastos de saúde, trazendo um ganho tanto para o sistema de saúde quanto para a qualidade de vida dos usuários e familiares. Em comparação com outras tecnologias disponíveis no tratamento da PTI, foi ressaltado que causam menos eventos adversos, especialmente no caso dos corticosteroides.

13.4. CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A contribuições recebidas para o tópico de evidências científicas reforçaram a gravidade da doença e destacaram a importância das alternativas terapêuticas para o tratamento da PTI, considerando o perfil de refratariedade da condição e recomendações de diretrizes internacionais. Também foi pontuado que não há preditores para a resposta ao tratamento e, por isso, a importância de se terem diferentes opções de tratamento, tanto entre os medicamentos da classe TPO-RAs (eltrombopague e romiplostim) quanto alternativas como dapsona e rituximabe. Alguns comentários pontuaram que os medicamentos apresentam boas taxas de resposta com perfil de segurança adequado (poucos eventos adversos). Os comentários a seguir exemplificam tais contribuições.

“O uso de TPO-RAs (eltrombopague e romiplostim) em pacientes com PTI refratária está indicado internacionalmente com boas taxas de resposta inclusive em pacientes esplenectomizados e a disponibilização de diferentes vias de administração é fundamental para pacientes que apresentam diferentes estruturas socioeconômicas culturais. Além disso, a disponibilização de outras formas de tratamento como Rituximabe e Dapsona é fundamental por também apresentarem boas taxas de resposta, maior acessibilidade e menos efeitos colaterais do que outras medicações disponíveis atualmente.”

“Diretrizes do American Society of Hematology (ASH) e do International Consensus Report (ICR) recomendarem o uso mais precoce dos TPO-RAs, incluindo romiplostim ou eltrombopague para PTI em adultos, destacando-se a importância da disponibilidade de ambos para escolha do paciente considerando diferentes vias de administração [...]”

“estamos de acordo com a análise feita, excetuando-se a escolha de fazer baseada em comparações diretas entre as medicações e não dentro de uma proposta racional de sequencia terapêutica. reforçamos que estarão excluídos da possibilidade de acesso a importantes medicações aqueles pacientes de fato graves e refratários a múltiplas linhas terapêuticas e com sangramento ativo. Mesmo o eltromboapgue apresenta falhas de resposta ao início do seu uso e ao longo do seu uso.”

“Não existem preditores para o tratamento que o paciente com PTI irá apresentar resposta. Existem diretrizes que nos guiam nessas escolhas. Mas o fato é que as medicações propostas podem ser ótimas opções para alguns pacientes. Tenho pacientes que apresentaram resposta somente ao Romiplostim, pacientes que deixaram o uso crônico de corticoide após o Rituximabe ou a dapsona”

Dentre as contribuições para o tópico de evidências científicas, foram enviadas diretrizes clínicas e artigos de revisões narrativas que argumentavam favoravelmente à troca entre os TPO-RA(59,60). No tratamento da PTI, os medicamentos da classe dos TPO-RAs (p. ex. romiplostim e eltrombopague) estimulam os receptores de TPO em células-tronco hematopoiéticas para promover a produção de plaquetas; entretanto, estes medicamentos apresentam propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas distintas, o que pode resultar em perfis de tolerabilidade e eficácia diferentes nos pacientes. Além disso, romiplostim é o único TPO-RA que se liga no mesmo local que o TPO endógeno. De acordo com os autores, este aspecto pode explicar por que a troca de TPO-RA pode ser clinicamente vantajosa em algumas situações, como por exemplo em falha terapêutica a um dos TPO-RA (59,60). Uma revisão de estudos retrospectivos mostrou que >75% dos pacientes que mudaram para o TPO-RA alternativo mantiveram ou obtiveram uma resposta com o novo tratamento. Além disso, a maior parte dos pacientes que realizou a troca do medicamento para o outro da mesma classe devido à falta de eficácia com o primeiro, respondeu ao TPO-RA alternativo, sugerindo ausência de resistência cruzada entre os dois medicamentos(59). Neste sentido, os autores sugerem que a troca do medicamento para o TPO-RA alternativo se o primeiro não demonstrar resposta satisfatória pode ser vantajosa antes do uso de uma opção menos preferível.

Ainda sobre o tópico de evidências científicas, foram enviados estudos observacionais de braço único que reportaram o uso e resposta de rituximabe e da dapsona em pacientes com PTI primária. No estudo de Colella *et al.*, 2021 (22), conduzido em Campinas – São Paulo, foram incluídos 122 pacientes que receberam dapsona como segunda linha de tratamento para PTI, com uma duração mediana de tratamento com dapsona de 6 meses e um período mediano de acompanhamento de 3,4 anos. A taxa de resposta geral nesta coorte foi de 66%, incluindo 24% de respostas completas. Entre os respondedores, em 24% ocorreu uma recaída durante o tratamento. Já o estudo de Khellaf *et al.*, 2014(61), reportou um estudo prospectivo de 248 pacientes adultos com PTI tratados com rituximabe dos quais 152 (61%) apresentaram uma resposta inicial geral. Em um acompanhamento mediano de 24 meses, 96 pacientes (39%) apresentaram uma resposta duradoura. Estes estudos não foram incluídos na síntese de evidências deste PTC por serem estudos de braço único, ou seja, não comparativos.

13.5. CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS

De maneira geral, as contribuições relacionadas ao tópico de estudos econômicos destacaram os potenciais impactos econômicos de se ter alternativas terapêuticas para a condição e ao se evitar complicações e cronicidade da doença, e podem ser representados pelo comentário a seguir.

“Um paciente que tem um sangramento grave pode deixar sequelas onde haverá prejuízo importantes da vida e no final, com muitas internações e cuidados, a conta fica muito mais cara.”

“O uso da medicação reduz o risco de sangramento e possíveis complicações relacionadas que geram internamentos e altos gastos em saúde pública”

Com relação à dapsona, uma contribuição destacou que se trata de um medicamento eficaz e de baixo custo e, sobre o rituximabe, destacou-se a existência de uma parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP) com laboratório público contribuindo para a ampliação de uso e acesso à tecnologia.

Com relação ao romiplostim, as contribuições informaram que, de maneira geral, na prática clínica, apenas um frasco semanal do medicamento é necessário para atingir a dose de tratamento e por isso, as análises apresentadas na reunião inicial da Conitec poderiam estar superestimando o custo de tratamento com o medicamento. Neste sentido, foram sugeridos ajustes nas análises econômicas, que serão apresentados na sequência. O comentário a seguir exemplifica estas contribuições.

“Com relação aos estudos econômicos, gostaríamos de pontuar que: 1. a dose mediana de romiplostim em 2 estudos observacionais de vida real giram entre 1.5 a 3.0 mcg/kg (doi 10.1159/000591689 e doi 10.1111/bjh.19345, o que difere dos 3,5 mcg/kg mencionados aqui. 2. sobre os exames de avaliação laboratorial sugeridos, transaminases e bilirrubinas não são necessários controle de resposta de

romiplostim. E o hemograma deve ser realizado para todos os pacientes como controle de resposta, assim, o custo de sua realização não deveria entrar a mais para controle de eventos adversos [...].”

13.6. CONTRIBUIÇÕES DA EMPRESA FABRICANTE DO ROMIPLOSTIM

Racional para a incorporação de mais uma opção de TPO-RAs

A empresa fabricante do romiplostim argumentou que a incorporação do medicamento tem o potencial de melhorar o cuidado e as taxas de resposta global para o paciente com PTI refratário considerando possibilidade de troca entre os TPO-RA por aumentar o arsenal terapêutico. O racional que justificaria a troca entre os medicamentos mesmo em casos de falha terapêutica, semelhante ao que já foi descrito anteriormente, pode ser representado pelo trecho a seguir:

“Eltrombopague e romiplostim tem propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas diferentes, portanto nos pacientes refratários ou resistentes ao primeiro tratamento com os TPO-RAs, uma mudança para um TPO-RA alternativo pode ser uma opção terapêutica. Importante destacar que uma alta taxa de resposta (65%) e melhora na contagem das plaquetas foi observada mesmo quando a troca entre os TPO-RAs é feita devido a falta de eficácia com o primeiro TPO-RA utilizado, independentemente da direção da troca (eltrombopague para romiplostim ou de romiplostim para eltrombopague), o que demonstra uma ausência de resistência cruzada entre eles.”

Considerações sobre a dose semanal de romiplostim

Considerando as discussões ocorridas durante a apresentação inicial na Conitec relacionadas à incerteza e a dimensão do impacto orçamentário a empresa fabricante do medicamento conduziu uma revisão sistemática de estudos observacionais para avaliar a dose média reportada na literatura de pacientes em uso de romiplostim para tratamento da PTI. Este aspecto gera importante impacto nas análises econômicas, uma vez que não é possível haver compartilhamento de frascos, o que resulta na necessidade – em alguns casos – da utilização de dois frascos, aumentando o custo com o tratamento.

A revisão sistemática conduzida pela empresa identificou 9 estudos de mundo real, com 1.110 pacientes. A partir das informações extraídas destes estudos, estimou-se a média ponderada semanal de 2,81 µg/kg, que, aplicando o peso reportado no relatório preliminar, de 76,23 kg, resultaria em uma dose média de 214,21 µg por paciente, necessitando em média de um frasco por aplicação.

Em uma segunda análise, na qual a empresa incluiu também estudos clínicos que permitiam ajuste de dose conforme a resposta (semelhante ao que ocorre na prática clínica), foram avaliados 14

estudos e 1.801 pacientes, a partir dos quais a dose média semanal estimada de romiplostim foi estimada em 3,11 µg/kg (total 237,08 µg por paciente), a qual também necessitaria de apenas um frasco para aplicação.

Neste sentido, as análises de custo-minimização conduzidas anteriormente pelo NATS (demanda interna) foram ajustadas para considerar a utilização de apenas um frasco de romiplostim, resultando em economia de recurso quando comparado ao eltrombopague (Tabela 22).

Tabela 22. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna) ajustadas conforme as posologias de romiplostim identificadas na literatura após a consulta pública.

Posologia romiplostim	Intervenção	Custo anual caso base
1 frasco por semana (2,81 ou 3,11 µg/kg por semana e 76,23 kg de peso)	Romiplostim	R\$ 77.221,12
	Eltrombopague	R\$ 124.370,25
	Incremental	-R\$ 47.149,13

Fonte: elaboração própria.

Nova proposta de preço e isenção de imposto

Considerando as discussões da Conitec relacionadas ao custo do tratamento e impacto orçamentário, a empresa fabricante do medicamento ofereceu 10% de desconto sobre o preço proposto inicialmente na submissão do romiplostim. Além disso, a empresa informou que:

“[...] a empresa fabricante está com processo de solicitação de isenção de ICMS em tramitação, respaldado pela justificativa de isonomia fiscal entre os medicamentos classificados como Agonistas da Trombopoetina, considerando que eltrombopague está isento desta tributação (sessão de anexos). Destacamos que a resposta que a Empresa recebeu do Confaz, respaldada pela Nota Técnica do Ministério da Saúde, foi acompanhar a recomendação do MS em não recomendar a inclusão de romiplostim no anexo do ICMS enquanto o medicamento não for incorporado ao SUS. Assim que o medicamento for incorporado e a isenção de ICMS para romiplostim for autorizada, a Empresa refletirá esse benefício fiscal no preço, já considerando o desconto de 10% mencionado anteriormente. Portanto, na próxima avaliação da tecnologia, é essencial que o comparativo de custo de tratamento também leve em conta a perspectiva da isenção de ICMS, já que sua concessão está condicionada à incorporação do medicamento.”

Assim, considerando a incorporação do medicamento e, conseqüentemente, a autorização de isenção de ICMS por meio do Convênio 162/1994, o preço com o desconto ofertado de R\$ 1.334,70 (PF 18%) reduziria para R\$ 1.094,45 (PF 0%) em Estados que ratifiquem o convênio (**Tabela 23**).

Tabela 23. Preço proposto pelo fabricante do romiplostim com desconto e após possível isenção de imposto.

Apresentação	Preço submissão inicial (ICMS18%)	Preço oferta Consulta Pública (ICMS18%)	Preço Oferta Consulta Pública isento de ICMS
Romiplostim frasco 250µg	R\$ 1.483,00	R\$ 1.334,70	R\$ 1.094,45

Fonte: elaboração própria.

A Tabela 24 a seguir apresenta os resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS considerando os novos preços do romiplostim.

Tabela 24. Resultados da análise de custo-minimização elaborada pelo NATS (demanda interna) ajustadas conforme as posologias de romiplostim identificadas na literatura após a consulta pública.

Preço romiplostim	Intervenção	Custo anual caso base
Desconto de 10% e ICMS 18% (R\$ 1.334,70; 1 frasco por semana)	Romiplostim	R\$ 69.509,52
	Eltrombopague	R\$ 124.370,25
	Incremental	-R\$ 54.860,73

Fonte: elaboração própria.

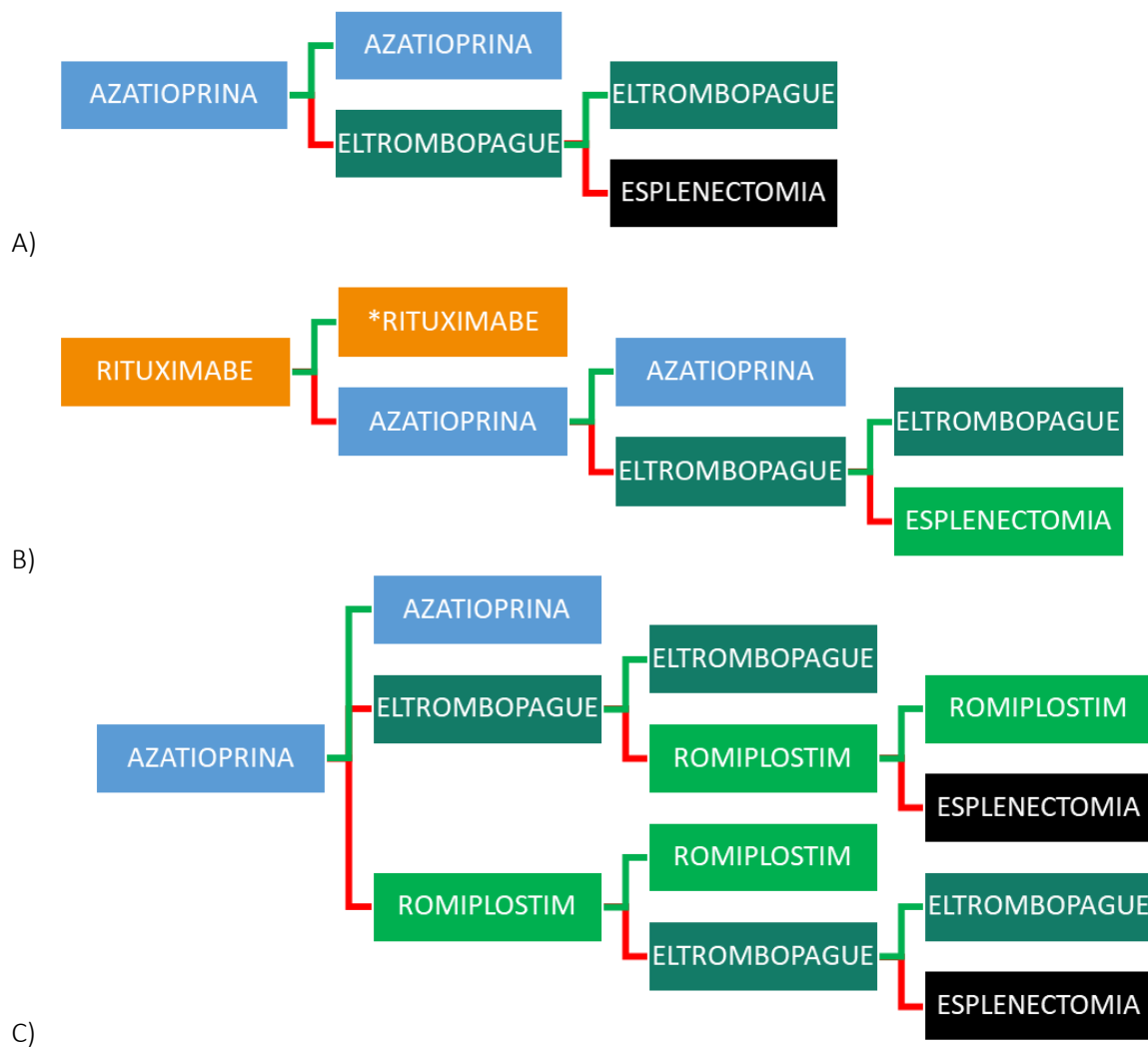
13.7. NOVAS ANÁLISES ECONÔMICAS ELABORADAS PELO NATS

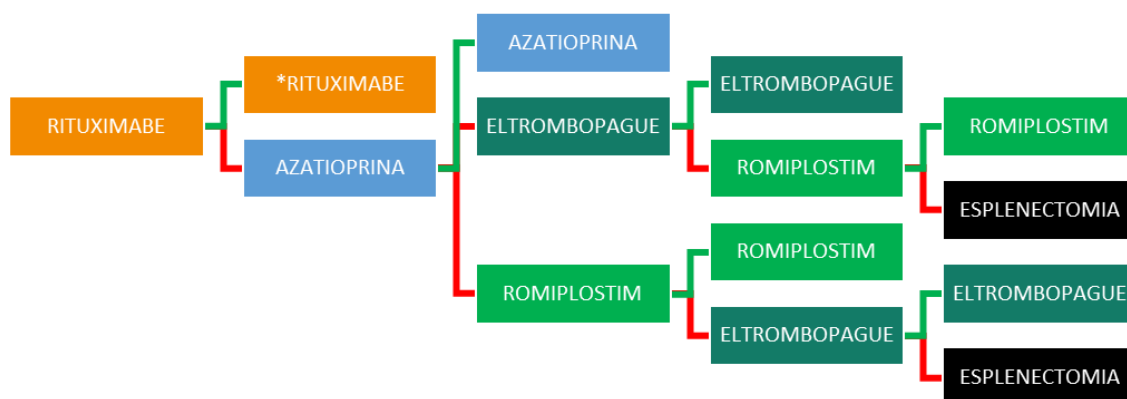
Uma das contribuições argumentou que as análises econômicas deveriam avaliar a sequência de tratamentos e, neste sentido, compreender como novas opções terapêuticas impactariam no tratamento dos pacientes com PTI. Este comentário está representado a seguir, e encontra-se em consonância com as discussões realizadas durante 132ª Reunião Ordinária Conitec, durante a qual ocorreu a apresentação inicial desta demanda.

“estamos de acordo com a análise feita, excetuando-se a escolha de fazer baseada em comparações diretas entre as medicações e não dentro de uma proposta racional de sequencia terapêutica. reforçamos que estarão excluídos da possibilidade de acesso a importantes medicações aqueles pacientes de fato graves e refratários a múltiplas linhas terapêuticas e com sangramento ativo. Mesmo o eltromboapgue apresenta falhas de resposta ao inicio do seu uso e ao longo do seu uso.”

Neste sentido, foi elaborado um modelo de árvore de decisão avaliando a sequência de tratamentos para PTI, considerando aspectos como falha terapêutica, medicamentos disponíveis e a recomendação de linhas estabelecida no PCDT vigente da PTI. A figura a seguir ilustra os cenários avaliados e as respectivas sequencias de tratamento.

Neste modelo, os pacientes receberão o tratamento na sequência recomendada no PCDT. Aqueles que respondem a um medicamento em seis meses de uso, mantêm o seu uso até o fim do horizonte temporal do estudo. Já os pacientes que não respondem a este tratamento em seis meses, receberão o tratamento seguinte na sequência proposta pelo PCDT.





D)

Figura 18. Representação da árvore de decisão para os cenários de incorporação: A) cenário atual; B: cenário com somente rituximabe; C: cenário com somente romiplostim; D: cenário com romiplostim e rituximabe.

Fonte: elaboração própria. **Nota:** As linhas em verde significam que o paciente permanece no tratamento por ter obtido resposta. As linhas em vermelho representam os pacientes que trocaram de medicamento no próximo semestre por ausência de resposta ao tratamento.

Nesta análise foram utilizados os mesmos custos descritos anteriormente na seção de Análise econômica, ao passo que, para o custo do romiplostim, utilizou-se o valor de R\$ 1.334,70 referente à proposta de desconto adicional de 10% ofertada pelo fabricante da tecnologia durante a consulta pública.

Os resultados desta análise de custo-efetividade indicaram que os três cenários com incorporação dos medicamentos rituximabe e/ou romiplostim geram redução de custos com incremento marginal de benefícios clínicos (anos de vida ajustados por qualidade, QALY) (**Tabela 25**).

Tabela 25. Resultado da análise de custo-efetividade para comparação entre os cenários com possíveis sequências terapêuticas.

Cenário	Custo	Custo incremental	QALY	QALY incremental	ICER (R\$ / QALY)
Cenário atual	R\$ 112.478		2,99		
Cenário rituximabe	R\$ 29.520	-R\$ 82.958	3,00	0,010	Dominante*
Cenário romiplostim	R\$ 111.671	-R\$ 808	2,99	0,004	Dominante*
Cenário rituximabe + romiplostim	R\$ 29.203	-R\$ 83.276	3,00	0,010	Dominante*

Fonte: elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que os cenários de incorporação somente do rituximabe ou do cenário rituximabe e romiplostim permanece sendo os cenários dominantes na maior parte das simulações (menor custo e maior benefício clínico) quando comparado ao cenário atual. Por outro lado, parte das simulações do cenário com somente romiplostim indicaram que pode haver aumento de custos (**Figura 19**).

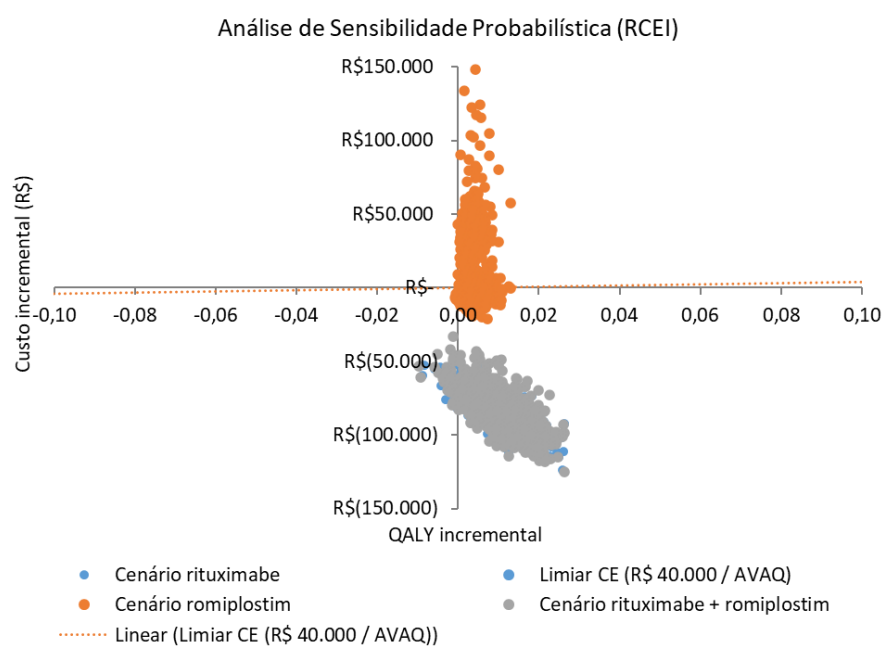


Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística para a custo-efetividade considerando os cenários e sequências de tratamento.

Fonte: elaboração própria.

A Tabela a seguir apresenta os resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário de incorporação do romiplostim e rituximabe considerando o preço com desconto ofertado pelo fabricante do romiplostim.

Tabela 26 - Resultados da análise de impacto orçamentário elaborada pelo NATS (demanda interna).

	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado em 5 anos
Cenário atual total (R\$)	491.804.925	539.581.086	584.676.603	628.565.982	671.290.313	2.915.918.909
Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI) total (R\$)	453.990.716	472.512.172	484.093.824	490.228.732	491.081.976	2.391.907.419
Impacto orçamentário incremental – Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI)	-37.814.209	-67.068.915	-100.582.779	-138.337.251	-180.208.337	-524.011.490

Fonte: elaboração própria.

13.8. OUTRAS CONTRIBUIÇÕES

A Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES-MG) se posicionou de forma favorável à incorporação do rituximabe e desfavorável à incorporação da dapsona e romiplostim. Com relação à recomendação desfavorável à incorporação de romiplostim, os principais argumentos apresentados se basearam no custo elevado do tratamento contínuo, apesar de sua eficácia em aumentar a contagem plaquetária em pacientes com PTI refratária. Sobre a recomendação favorável à incorporação do rituximabe, a coordenação argumentou que:

“Além da eficácia clínica, o custo do rituximabe é mais favorável quando comparado ao eltrombopague, já incorporado ao SUS para o tratamento de PTI. Dado que o rituximabe é administrado em ciclos curtos (geralmente 4 infusões) e pode induzir respostas duradouras, a sua incorporação oferece uma relação custo-benefício vantajosa, especialmente em pacientes que podem evitar o uso contínuo de terapias mais caras, como os agonistas de trombopoetina.”

Com relação à recomendação desfavorável à incorporação da dapsona, os principais argumentos foram:

*“• **Indisponibilidade no território nacional:** a dapsona enfrenta problemas de fornecimento e distribuição no Brasil, o que torna sua implementação no SUS inviável. A falta de disponibilidade regular do medicamento compromete o acesso e a continuidade do tratamento para os pacientes, limitando seu uso prático em larga escala.*

*• **Eficácia limitada e perfil de efeitos colaterais:** embora a dapsona possa ser eficaz em certos casos de PTI, seus resultados são menos consistentes em comparação com terapias biológicas, como*

rituximabe e agonistas de trombopoetina. Além disso, o medicamento está associado a efeitos colaterais significativos, incluindo anemia hemolítica, o que restringe sua utilização em pacientes com comorbidades hematológicas.”

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, na 135ª Reunião Ordinária, no dia 08 de novembro de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a não incorporação da dapsona para o tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide porque não foram identificadas evidências clínicas robustas para amparar o uso desse medicamento no tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática e ainda a indisponibilidade de fornecimento no território nacional. O Comitê recomendou também a incorporação do rituximabe e do romiplostim para o tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação favorável à incorporação desses medicamentos ocorreu em função das relações de custo-efetividade favoráveis ao Sistema Único de Saúde, com previsão de aumento de eficiência pela utilização desses medicamentos. Foi assinado o registro de deliberação nº 947/2024.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 63, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar o rituximabe e o romiplostim para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a dapsona para o tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide e no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Ref.: 25000.109984/2024-08.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, rituximabe e romiplostim para tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS. Art.

2º Não incorporar, no âmbito do SUS, dapsona para tratamento de indivíduos adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide. Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia/essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Dossiê Demandante. Romiplostim no Tratamento de Adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática Refratária. mar. 2024; 1–135.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 405 - Romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento. Disponível em: < http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Romiplostim_PTl.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2024.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 9, de 31 de julho de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_purpuratrombocitopenicaidiopatica.pdf>. Acesso em 02 jun. 2024.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 9, DE 31 DE JULHO DE 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. 2019;
5. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Jun;27(3):495–520.
6. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009 Mar 12;113(11):2386–93.
7. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. Semin Thromb Hemost. 2012 Jul;38(5):454–62.
8. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. Br J Haematol. 2006 May;133(4):364–74.
9. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. Eur J Haematol. 2009 Mar 6;82(s71):8–12.
10. Wang L, Gao Z, Chen X ping, Zhang H yan, Yang N, Wang F yan, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016 Dec 19;6(1):39003.
11. Gustavo Marques LM, Kenji Furukawa M, Pereira Leitão T, Luis Quiñones JA, César de Queiroz F, Felipe Tiossi R, et al. Angioplastia Transluminal Coronariana em Portador de Púrpura Trombocitopênica Idiopática Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Vol. 84, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Disponível em: < https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_prpura-trombocitopnica-idiopatica_isbn_19-08-2020.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2024.
13. Klara Rodrigues Alves A, Beatriz Lira da Silva B, Lais Silva T, Karen Brandão Lima de Matos L, Wilson de Sousa Mello G. Púrpura trombocitopênica idiopática: uma doença subdiagnosticada Idiopathic thrombocytopenic purpura: a subdiagnosed disease.
14. Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. NPlate. [Bula]. Disponível em: < https://www.amgen.com.br/~/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/nplate_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=1C88CB5039D07F0328C375D0A7CF0DAD>. Acesso em: 19 mai. 2024. .

15. ANVISA. Bula do rituximabe Solução para diluição para infusão 100 mg/10mL e 500mg/50mL - Bio-Manguinhos Rituximabe (rituximabe). 2024.
16. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1124–35.
17. Ozelo MC, Colella MP, de Paula EV, do Nascimento ACKV, Villaça PR, Bernardo WM. Guideline on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2018. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 Jan;40(1):50–74.
18. Choi PY, Merriman E, Bennett A, Enjeti AK, Tan CW, Goncalves I, et al. Consensus guidelines for the management of adult immune thrombocytopenia in Australia and New Zealand. *Medical Journal of Australia*. 2022 Jan 17;216(1):43–52.
19. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
20. ANVISA. Bula da Dapsona 100mg - Fundação para o Remédio Popular – FURP. 2024.
21. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013 Nov;11(11):1946–53.
22. Colella MP, Orsi FA, Alves ECF, Delmoro G de F, Yamaguti-Hayakawa GG, de Paula E V., et al. A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Sep;19(9):2275–86.
23. do Nascimento ACKV, Annichino-Bizzacchi JM, Maximo C de A, Minowa E, Julian GS, dos Santos RF. Patterns of care and burden of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Brazil. *J Med Econ*. 2017 Aug 3;20(8):884–92.
24. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2010 Nov 11;363(20):1889–99.
25. López MF, Mingot ME, Valcárcel D, Vicente García V, Perrin A, Campos Tapias I. Coste por paciente con respuesta a romiplostim y rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España. *Med Clin (Barc)*. 2015 May;144(9):389–96.
26. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. Vol. 13, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2018.
27. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(8):946–56.
28. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia—a systematic review and network meta-analysis. *Hematology (United Kingdom)*. 2019;24(1):290–9.
29. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020;188(3):450–9.
30. Liu Y, Zhang HX, Su J, Geng QC, Lin X, Feng CX. Efficacy and Incidence of Treatment-Related Adverse Events of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Study. Vol. 146, *Acta Haematologica*. S. Karger AG; 2023. p. 173–84.
31. Huang YT, Liu XF, Chen YF, Fu RF, Liu W, Zhang L, et al. The efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;39(1):32–6.

32. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial [Internet]. Vol. 371, *www.thelancet.com*. 2008. Available from: *www.thelancet.com*
33. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011 Jul 25;94(1):71–80.
34. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):395–403.
35. Zhou H, Zhou J, Wu D, Ma L, Du X, Niu T, et al. Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase III multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Jul;7(5):100192.
36. Zhou H, Han S, Jin J, Huang R, Guo X, Shen X, et al. Efficacy and safety of QL0911 in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *J Transl Int Med*. 2023 Dec 20;11(4):423–32.
37. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2009 Feb;373(9664):641–8.
38. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2011 Jan;377(9763):393–402.
39. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 29;357(22):2237–47.
40. TOMIYAMA Y, MIYAKAWA Y, OKAMOTO S, KATSUTANI S, KIMURA A, OKOSHI Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012 May;10(5):799–806.
41. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017 Jan 13;176(1):101–10.
42. Dasari G, Krishnan D, Mayilanthi k, Rao M. An Observational Study To Assess The Treatment Response In Adult Patients With Chronic Itp. *J Pharm Negat Results*. 2022;13(9).
43. Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0198184.
44. Lal LS, Said Q, Andrade K, Cuker A. Second-line treatments and outcomes for immune thrombocytopenia: A retrospective study with electronic health records. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Oct;4(7):1131–40.
45. Mazza P, Minoia C, Melpignano A, Polimeno G, Cascavilla N, Di Renzo N, et al. The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a “real life” retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Ann Hematol*. 2016 Jan 24;95(2):239–44.
46. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan N Ben, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP

- trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015 Apr;385(9978):1653–61.
47. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan 1;28(1):79–87.
 48. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
 49. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;118. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
 51. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
 52. NICE. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. 2018;(October 2018). Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta221
 53. Consortium. SM. Romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate). *Natl Med J India*. 2009;18(3):162.
 54. Scheme PB. Public Summary Document July 2006 PBAC Meeting Page 1 of 6. 2006;(July):1–6.
 55. (CADTH) CA for D and T in H. CADTH Health Technology Review Treatment of Adult Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia After Failure of First-Line Therapies Treatment of Adult Patients With Chronic Immune Thrombocytopenia After Failure of First-Line Therapies 2. 2023;3(7). Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HT0035-ITP.pdf>
 56. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia | Guidance [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221>
 57. SMC. Scottish Medicines Consortium. romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate®) No. (553/09) [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 11]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2263/romiplostim_nplate__final_may_2009_amended_1_sept_2009_for_website.pdf
 58. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC FINAL RECOMMENDATION ROMIPILOSTIM (Nplate – Amgen Canada Inc.) Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura . 2008 [cited 2024 Jun 11]; Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf
 59. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. Vol. 10, *Therapeutic Advances in Hematology*. SAGE Publications Ltd; 2019. p. 1–9.
 60. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RAs): Drug Class Considerations for Pharmacists. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 1285–305.
 61. Khellaf M, Charles-Nelson is, Fain O, Terriou L, Viallard JF, Cheze S, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective

- registry including 248 patients. 2014; Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-
62. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
 63. Home | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
 64. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Handbook. 2021 [cited 2023 Jul 1]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
 66. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
 67. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;j4919.
 68. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern - Switzerland: SRSN Annual Meeting 2021; 2021.
 69. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.

APÊNDICE 1 – Propriedade intelectual (patente)

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 14 de junho de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["romiplostim"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope* e *Orange book*: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Patente

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0710508	Composição de peptícorpo terapêutico liofilizado estável, kit para preparar uma composição farmacêutica aquosa, e métodos para fabricar um peptícorpo terapêutico liofilizado e para preparar uma composição de peptícorpo terapêutico reconstituído	Amgen INC. (US)	20/04/2027

APÊNDICE 2 – Busca para a overview (demanda externa)

Estratégias de busca específicas elaboradas pelo demandante para o overview de revisões sistemáticas, separadas por base de dados:

Medline (via Pubmed)		
#1	"romiplostim" [Supplementary Concept] OR "romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	806
#2	"eltrombopague" [Supplementary Concept] OR "eltrombopague" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "SB497115" OR "SB-497-115" OR "sb 497115"	1.194
#3	#1 OR #2	1.616
#4	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MeSH] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	15.296
#5	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR ((indirect[TIAB] OR "mixed treatment"[TIAB] OR "multiple treatment"[TIAB] OR Bayesian[TIAB]) AND ("meta analy*" [TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR comparison*[TIAB])) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	550.121
#6	#3 AND #4 AND #5	51
EMBASE		
#1	'romiplostim'/exp OR 'romiplostim' OR 'nplate' OR 'amg 531' OR 'amg531'	2.744
#2	'eltrombopague'/exp OR 'eltrombopague' OR 'promacta' OR 'revolade' OR 'sb-497 115' OR 'sb497115' OR 'sb-497-115' OR 'sb 497115'	3.732
#3	#1 OR #2	5.033
#4	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp OR 'purpura, thrombocytopenic, idiopathic' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpura' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, idiopathic thrombocytopenic' OR 'purpuras, idiopathic thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, idiopathic' OR 'thrombocytopenic purpuras, idiopathic' OR 'immune thrombocytopenic purpura' OR 'immune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, immune thrombocytopenic' OR 'purpuras, immune thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, immune' OR 'thrombocytopenic purpuras, immune' OR 'immune thrombocytopenia' OR 'immune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, immune' OR 'thrombocytopenias, immune' OR 'thrombocytopenic purpura, autoimmune' OR 'werlhof disease' OR 'disease, werlhof' OR 'werlhofs disease' OR 'autoimmune thrombocytopenia' OR 'autoimmune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, autoimmune' OR 'thrombocytopenias, autoimmune' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpura' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpuras, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpura, thrombocytopenic, autoimmune'	228.234
#5	('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR ((indirect:ab,ti OR 'mixed treatment':ab,ti OR 'multiple treatment':ab,ti OR bayesian:ab,ti) AND ('meta analy*':ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR comparison*:ab,ti)) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	782.516
#6	#3 AND #4 AND #5	145
Biblioteca Cochrane		

#1	"romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	226
#2	"eltrombopague" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB 497 115" OR "SB497115" OR "SB 497 115" OR "sb 497115"	343
#3	#1 OR #2	529
#4	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	378
#5	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	1.110
#6	#4 OR #5	1.110
#7	#3 AND #6	292
#8	#7, filtro automático "Cochrane Reviews"	7

APÊNDICE 3 – Estudos excluídos da overview (demanda externa)

Estudos excluídos do *overview* de revisões sistemáticas:

Estudo	Motivo da exclusão
Abegunde S, Ajayi I. Efficacy of thrombopoietin receptor agonists in pediatric immune thrombocytopenia: Systematic review. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:643-4.	Resumo de congresso
Akbar UA, Moorthy VSS, Yadav S, Bahram S, Qureshi AM, Elseidy SA, et al. Safety and Efficacy of Thrombopoietin Analogs in the Treatment of Chronic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Systematic Review. Blood. 2021;138:4215.	Resumo de congresso
Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M. A systematic review and metaanalysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:640.	Resumo de congresso
Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, Casazza G, Cattaneo M. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. Platelets. 2021;32(2):216-26.	RS/MA sem comparação indireta
Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. Am J Hematol. 2019;94(1):118-32.	RS/MA sem comparação indireta
Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2012;139(10):421-9.	RS/MA sem comparação indireta
Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. Front Pharmacol. 2021;12:704093.	População incluída não avalia pacientes refratários
Guo JC, Zheng Y, Chen HT, Zhou H, Huang XH, Zhong LP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. Oncotarget. 2018;9(6):7112-25.	RS/MA sem comparação indireta
Li T, Liu Q, Pu T, Liu J, Zhang A. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. Expert Opin Pharmacother. 2023;24(6):763-74.	RS/MA sem comparação indireta
Parvu A, Orasan OH, Pop SV, Zsoldos IA, Catana C, Deac IS, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in modern treatment of immune thrombocytopenia. Farmacia. 2021;69(2):219-30.	RS/MA sem comparação indireta
Pulanić D, Bátorová A, Bodó I, Červinek L, Ionita I, Lissitchkov T, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus. Ann Hematol. 2023;102(4):715-27.	RS/MA sem comparação indireta
Tjepkema M, Amini S, Schipperus M. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;171:103581.	RS/MA sem comparação indireta
Tumaini Massaro J, Chen Y, Ke Z. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis. Platelets. 2019;30(7):828-35.	RS/MA sem comparação indireta
Yamada Y, Fujii T, Cromwell C, Shapira I. Safety and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. Blood. 2016;128(22).	RS/MA sem comparação indireta - Resumo de congresso
Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011(7):Cd008235.	RS/MA sem comparação indireta
Zhang J, Liang Y, Ai Y, Xie J, Li Y, Zheng W. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(15):1543-51.	Crianças com PTI

Nota: MA, Metanálise; RS, revisão sistemática.

APÊNDICE 4 – Busca para a revisão sistemática (demanda externa)

Estratégias de busca específicas elaboradas pelo demandante para a revisão sistemática, separadas por base de dados:

Medline (via Pubmed)		
#1	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]	6.370.996
#2	"romiplostim" [Supplementary Concept] OR "romiplostim" OR "Nplate" OR "AMG531" OR "AMG 531" OR "Amgen Megakaryopoiesis protein 531"	822
#3	"eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" OR "Promacta" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "SB497115" OR "SB-497-115" OR "sb 497115"	1.231
#4	#02 OR #03	1.663
#5	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[MeSH] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Idiopathic Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Idiopathic" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Idiopathic" OR "Immune Thrombocytopenic Purpura" OR "Immune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Immune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Immune Thrombocytopenic" OR "Thrombocytopenic Purpura, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpuras, Immune" OR "Immune Thrombocytopenia" OR "Immune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Immune" OR "Thrombocytopenias, Immune" OR "Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune" OR "Werlhof Disease" OR "Disease, Werlhof" OR "Werlhof's Disease" OR "Disease, Werlhof's" OR "Werlhofs Disease" OR "Autoimmune Thrombocytopenia" OR "Autoimmune Thrombocytopenias" OR "Thrombocytopenia, Autoimmune" OR "Thrombocytopenias, Autoimmune" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpura" OR "Autoimmune Thrombocytopenic Purpuras" OR "Purpura, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpuras, Autoimmune Thrombocytopenic" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	15.486
#6	#1 AND #4 AND #5	696
EMBASE		
#1	'romiplostim'/exp OR 'romiplostim' OR 'nplate' OR 'amg 531' OR 'amg531'	2.816
#2	'eltrombopag'/exp OR 'eltrombopag' OR 'promacta' OR 'revolade' OR 'sb-497 115' OR 'sb497115' OR 'sb-497-115' OR 'sb 497115'	3.851
#3	#1 OR #2	5.181
#4	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp OR 'purpura, thrombocytopenic, idiopathic' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpura' OR 'idiopathic thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, idiopathic thrombocytopenic' OR 'purpuras, idiopathic thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, idiopathic' OR 'thrombocytopenic purpuras, idiopathic' OR 'immune thrombocytopenic purpura' OR 'immune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, immune thrombocytopenic' OR 'purpuras, immune thrombocytopenic' OR 'thrombocytopenic purpura, immune' OR 'thrombocytopenic purpuras, immune' OR 'immune thrombocytopenia' OR 'immune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, immune' OR 'thrombocytopenias, immune' OR 'thrombocytopenic purpura, autoimmune' OR 'werlhof disease' OR 'disease, werlhof' OR 'werlhofs disease' OR 'autoimmune thrombocytopenia' OR 'autoimmune thrombocytopenias' OR 'thrombocytopenia, autoimmune' OR 'thrombocytopenias, autoimmune' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpura' OR 'autoimmune thrombocytopenic purpuras' OR 'purpura, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpuras, autoimmune thrombocytopenic' OR 'purpura, thrombocytopenic, autoimmune'	25.348
#5	35 AND #38 AND #39	687

APÊNDICE 5 – Estudos excluídos da Revisão Sistemática (demanda externa)

Estudos excluídos da Revisão Sistemática de ECR da informação complementar do demandante:

Estudo	Motivo de exclusão
Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Marcher C, Vasey S, Mayer B, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) of eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2009;7(S2):25.	Resumo de congresso
Hamed EM, Ibrahim ARN, Meabed MH, Khalaf AM, El Demerdash DM, Elgendy MO, et al. The Outcomes and Adverse Drug Patterns of Immunomodulators and Thrombopoietin Receptor Agonists in Primary Immune Thrombocytopenia Egyptian Patients with Hemorrhage Comorbidity. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> . 2023;16(6).	População incluída não avalia pacientes refratários
Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, Panzer S. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013;109(4):676-83.	Outro tipo de estudo, não é ECR
Keefe PJ, Morrissey MC, McGuinn CE, Bussel JB. Randomized double-blind study of increasing doses of eltrombopag in patients with chronic ITP. <i>Blood</i> . 2015;126(23):1057.	Resumo de congresso
Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2010;363(20):1889-99.	Outro comparador
Liu X, Hou M, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study. <i>Platelets</i> . 2022;33(1):82-8.	Publicação secundária, sem dados adicionais de interesse
Mei H, Xu M, Yuan G, Zhu F, Guo J, Huang R, et al. A multicenter double-blind, double-dummy, randomized study of RHTPO vs eltrombopag in the treatment of chinese immune thrombocytopenia. <i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i> . 2021;5(SUPPL 2).	Errata
Mei H, Xu M, Yuan G, Zhu F, Guo J, Huang R, et al. A multicentre double-blind, double-dummy, randomised study of recombinant human thrombopoietin versus eltrombopag in the treatment of immune thrombocytopenia in Chinese adult patients. <i>Br J Haematol</i> . 2021;195(5):781-9.	Outro comparador
Miyazaki K, Shirasugi Y, Ando K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Evaluation of romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP). <i>Blood</i> . 2010;116(21).	Resumo de congresso
Oliva E, Latagliata R, Santini V, Palumbo G, Poloni A, Cortelezzi A, et al. Efficacy and safety of eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and INT-1 risk MDS: Preliminary results of a prospective, randomized, single-blind placebo-controlled trial. <i>Haematologica</i> . 2012;97:470.	Resumo de congresso
Oliva E, Santini V, Zini G, Palumbo G, Poloni A, Cortelezzi A, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Results of a prospective, randomized, trial. <i>Haematologica</i> . 2013;98:456.	Resumo de congresso
Oliva EN, Latagliata R, Santini V, Palumbo GA, Poloni A, Salvi F, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Results of a multicenter, randomized, trial. <i>Haematologica</i> . 2013;98:40-1.	Resumo de congresso
Oliva EN, Santini V, Alati C, Sanpaolo G, Poloni A, Molteni A, et al. Quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes with severe thrombocytopenia treated with eltrombopag: Interim results of a randomized, placebocontrolled prospective trial. <i>Haematologica</i> . 2015;100:575-6.	Resumo de congresso
Oliva EN, Santini V, Zini G, Palumbo GA, Poloni A, Cortelezzi A, et al. Eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: Results of a prospective, randomized trial. <i>Leukemia Research</i> . 2013;37:S162.	Resumo de congresso
Olney HJ, Fogarty PF, Tarantino MD, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. Efficacy of eltrombopag in splenectomized versus nonsplenectomized patients with chronic ITP In the RAISE study. <i>Blood</i> . 2010;116(21).	Resumo de congresso
Pabinger I, Marcher C, Khelif A, Vasey S, Brainsky A. Effect of eltrombopag on platelet response, bleeding and reduction in concomitant ITP medications in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP) and baseline platelets =15,000/μl. <i>Haematologica</i> . 2010;95:74-5.	Resumo de congresso
Stasi R, Cheng G, Saleh MN, Bussel J, Vasey S, Mayer B, et al. Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral Eltrombopag by splenectomy status: The RAISE study. <i>Haematologica</i> . 2009;94:91.	Resumo de congresso
Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. Six month treatment of low dose eltrombopag is efficacious in Japanese patients with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). <i>Blood</i> . 2009;114(22).	Resumo de congresso
Yang R, Hou M, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, et al. Effect of eltrombopag on platelet response and safety results in Chinese adults with chronic ITP-primary result of a phase III study. <i>Blood</i> . 2014;124(21).	Resumo de congresso
Yang R, Xiaofan L, Li J, Hou M, Jie J, Huang M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: Stage 2 results from a multicenter phase III study. <i>Blood</i> . 2018;132.	Resumo de congresso

Nota: ECR, ensaio clínico randomizado; PTI, púrpura trombocitopênica idiopática.

APÊNDICE 6 – Ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises em rede (demanda externa)

Relação dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises em rede avaliadas no relatório e seus respectivos tratamentos avaliados

ECR	Tratamento	Zhang et al., 2018	Arai et al., 2019	Yang et al., 2019	Puavilai et al., 2020	Liu et al., 2023	Demandante 2023
Bussel 2006	Romiplostim vs placebo	x	x	x	x	x	x
Bussel 2007	Eltrombopague vs placebo	x	x	x	x	x	x
Kuter 2008	Romiplostim vs placebo	x	x	x	x	x	x
Bussel 2009	Eltrombopague vs placebo	x	x	x	x	x	x
Kuter 2010	Romiplostim vs placebo		x				
Cheng 2011	Eltrombopague vs placebo	x	x	x	x	x	x
Shirasugi 2011	Romiplostim vs placebo	x	x	x	x	x	x
Arnold 2012	Rituximabe vs placebo			x	x		
Tomiyaama 2012	Eltrombopague vs placebo	x	x	x	x	x	x
Wang 2012	rhTPO + Danazol vs Danazol				x		
Cui 2013	rhTPO + Ciclosporina vs rhTPO				x		
Bussel 2014	Avatrombopague vs placebo			x		x	
Ghanima 2015	Rituximabe vs placebo		x	x	x		
Zhou 2015	rhTPO+Rituximabe vs placebo		x		x		
Yang 2016	Eltrombopague vs placebo					x	x
Yang 2017	Eltrombopague vs placebo	x	x	x	x		
Bussel 2018	Fostamatinibe vs placebo			x			
Huang 2018	Eltrombopague vs placebo			x		x	x
Jurczak 2018	Avatrombopague vs placebo					x	
Hanny Al-Samkari e Nagalla 2021	Avatrombopague vs placebo					x	
Mei 2021	Hetrombopague vs rhTPO					x	
Mei 2021b	Eltrombopague vs placebo					x	
Zhou 2023	Romiplostim vs placebo						x

Legenda: rhTPO - trombopoietina humana recombinante.

APÊNDICE 7 – Métodos da síntese de evidências clínicas (demanda interna)

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com PTI primária, refratária, crônico ou dependentes de corticosteroide. Foram excluídos os estudos que incluíam pacientes com PTI secundária a outras causas como doenças reumáticas, infecções virais, lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias, dentre outras.

Em reunião de escopo com especialistas durante a atualização do PCDT de PTI, definiu-se que a população se refere à PTI refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou IVIg, independentes se doença persistente ou crônica. Considerou-se também que a dependência de corticosteroide por longo período também caracteriza necessidade de trocar o tratamento

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são:

- Rituximabe
- Dapsona
- Romiplostim

Comparadores

Foram considerados comparadores de interesse para a análise deste PTC as terapias disponíveis para o tratamento da PTI crônica e refratária de acordo com o PCDT de PTI:

- Eltrombopague;
- Danazol;
- Azatioprina;
- Vincristina;
- Ciclofosfamida

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os seguintes desfechos:

Desfechos primários:

Resposta global: pacientes atingindo $CP \geq 50.000 \text{ mm}^3$ ou duplicação da contagem de plaquetas da linha de base.

Incidência de sangramento clinicamente significativo: avaliação da incidência e gravidade dos sintomas hemorrágicos foi realizada de acordo com a escala de sangramento da Organização Mundial da Saúde (OMS), que classifica: 1) qualquer sangramento: graus 1-4; e 2) sangramento clinicamente significativo: graus 2-4 (47) .

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que contém todos os estudos primários elegíveis identificados, ensaios clínicos randomizados de fase 3, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais comparativos.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo, enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Estudos publicados como carta, correspondência ou resposta;
- Estudos observacionais de braço único (relato/série de casos) com menos de 10 pacientes;
- Artigos em preprint (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (pool analysis);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em 28 de dezembro de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed e EMBASE, sem restrição quanto ao idioma dos registros. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No Quadro, a seguir, são detalhadas as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma:

Quadro A 1. Estratégia de busca.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	N registros
PubMed	("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR "immune thrombocytopeni*" [Title/Abstract] OR "idiopathic thrombocytopeni*" [Title/Abstract] OR "autoimmune thrombocytopeni*" [Title/Abstract]) AND ("Dapsone"[MeSH Terms] OR "Dapsone" [Title/Abstract] OR "Avlosulfone" [Title/Abstract] OR "romiplostim" [Title/Abstract] OR "romiplostim" [Supplementary Concept] OR "AMG531" [Text Word] OR "Nplate" [Text Word] OR "Rituximab" [Text Word] OR "Mabthera" [Text Word] OR "cd20 antibody" [Text Word] OR "Rituximab" [MeSH Terms] OR "eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" [Title/Abstract] OR "Revolade" [Title/Abstract] OR "vincristine" [Title/Abstract] OR "danazol" [Title/Abstract] OR "azathioprine" [Title/Abstract] OR "cyclophosphamid*" [Title/Abstract] OR "cyclophosphamid*" [Title/Abstract] OR "thrombopoietin receptor agonists" [Title/Abstract] OR "TPO-RA" [Title/Abstract] OR "splenectomy" [Title/Abstract])	3.925
EMBASE	('idiopathic thrombocytopenic purpura'/syn OR 'idiopathic thrombocytopenic purpura' OR 'autoimmune thrombocytopeni*':ti,ab OR 'immune thrombocytopeni*':ti,ab OR 'idiopathic thrombocytopeni*':ti,ab) AND ('dapsone':ti,ab OR 'romiplostim':ti,ab OR 'amg 531':ti,ab OR 'nplate':ti,ab OR 'rituximab':ti,ab OR 'mabthera':ti,ab OR 'rtx':ti,ab OR 'cyclophosphamid*':ti,ab OR 'cyclofosfamid*':ti,ab OR 'vincristine':ti,ab OR 'danazol':ti,ab OR 'azathioprine':ti,ab OR 'eltrombopag':ti,ab OR 'revolade':ti,ab OR 'thrombopoietin receptor agonist*':ti,ab OR 'tpo-ra':ti,ab OR 'splenectomy':ti,ab) AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	6.733

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan (62) e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos em todas as revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov* (63) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

- i) Características dos estudos e intervenção: identificação do estudo; delineamento (observacional prospectivo ou retrospectivo, ou intervencional); fase do ensaio clínico (quando aplicável); país de realização; descrição da população incluída; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; critérios de inclusão e exclusão de participantes; desfechos reportados.
- ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, sexo; idade; tempo desde o diagnóstico; terapias prévias.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (64) sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (65), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados será utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(66) , para cada desfecho resultando em uma classificação global do risco de viés do estudo graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para penalização e o julgamento de alto risco de viés foram explicitados. Para estudos observacionais comparativos, será utilizada a ferramenta ROBINS-I (67) a qual considera vários domínios para determinar o nível de viés, incluindo sete domínios. Cada domínio é avaliado individualmente, resultando em uma classificação geral do risco de viés do estudo como baixo, moderado, grave ou crítico.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para síntese dos dados, meta-análises indiretas foram conduzidas após a avaliação de homogeneidade que foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (tempo de seguimento, idade, ECOG e Gleason score).

Meta-análises indiretas foram conduzidas no *web* aplicativo NMAstudio (68), considerando abordagem frequentista. Desfechos binários de resposta e eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. Não foi possível avaliar a inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas, uma vez que a meta-análise não gerou um *loop*. Análises de subgrupo ou de sensibilidade foram previstas para grupos de pacientes

esplenectomizados ou não esplenectomizados, se fosse possível extrair desfechos de forma estratificada. Resultados foram expressos em risco relativo (RR) para resposta, sangramentos clinicamente significativos e eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

Avaliação da certeza da evidência

A certeza geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (69). Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza da evidência.

APÊNDICE 8 – Processo de seleção dos registros (demanda interna)

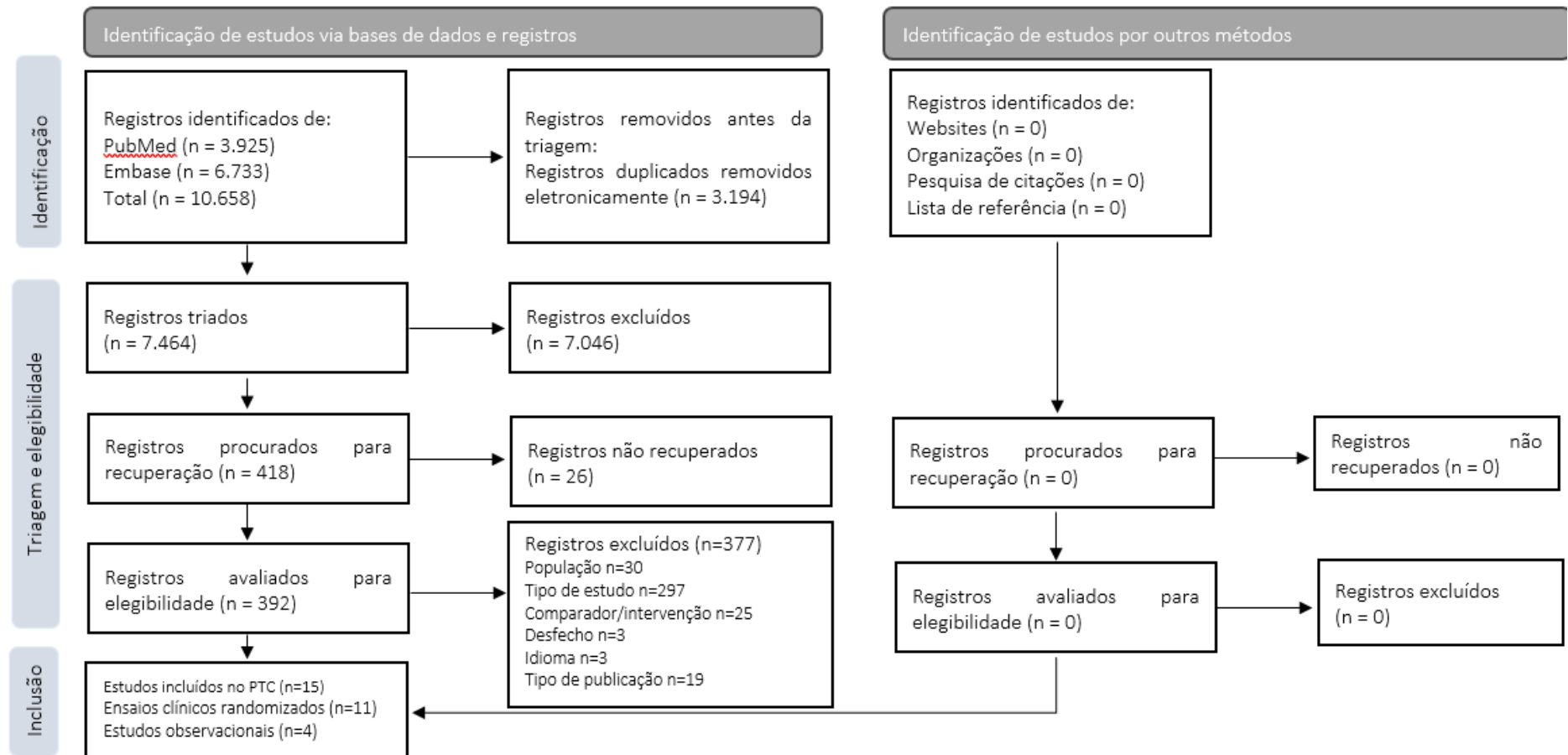


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 9 – Estudos excluídos na fase de elegibilidade (demanda interna)

Quadro A 2. Estudos excluídos na fase de elegibilidade após leitura na íntegra e respectivos motivos de exclusão.

Titulo	Autor, ano	Motivo
Immunosuppressive therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Finch, et al. 1974	Não reporta resultados comparativamente entre os tratamentos imunossupressores
Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thombocytopenia	Weinerman, et al. 1974	Inclui pacientes com Lupus Sistêmico Eritematoso
Responses to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Burton, et al. 1976	Relato de caso (<10 pacientes)
Low-dose vincristine in the treatment of corticosteroid-refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in non-splenectomized patients	Cervantes, et al. 1980	Relato de caso (<10 pacientes)
Long-term effectiveness of vincristine in the therapy of refractory autoimmune thrombocytopenia	Rogers, et al. 1980	Tipo de publicação - Carta
Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Mintz, et al. 1981	Estudo sem comparador
Recurrence of thrombocytopenia in patients splenectomized for idiopathic thrombocytopenic purpura	Pawelski, et al. 1981	Estudo sem comparador
Immunosuppressive treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children	Joseph, et al. 1982	Não diferenciados tratamentos imunossupressores (ciclofosfamida/azatioprina)
Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura	Ahn, et al. 1983	Estudo sem comparador
Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura	Buelli, et al. 1985	Estudo sem comparador
The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura	McVerry, et al. 1985	Estudo sem comparador
Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura	Manoharan, et al. 1986	Estudo sem comparador
Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura	Ahn, et al. 1987	Estudo sem comparador
Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura	Mazzucconi, et al. 1987	Estudo sem comparador
Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Akwari, et al. 1987	Estudo sem comparador
Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura	Weinblatt, et al. 1988	Estudo sem comparador
Splenectomy for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. A review of 43 cases	Haffaf, et al. 1988	Estudo sem comparador
Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: Unmaintained remission and age-dependent response in women	Ahn, et al. 1989	Estudo sem comparador
Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator	Mylvaganam, et al. 1989	Estudo sem comparador
Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation	Fabris, et al. 1989	Estudo sem comparador
Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Auckland experience 1979-87	Shaw, et al. 1989	Estudo sem comparador
Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Edelmann, et al. 1990	Relato de caso (<10 pacientes)
Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases	Quiqu and on, et al. 1990	Estudo sem comparador
Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Report of forty-nine cases	Melki, et al. 1990	Estudo sem comparador
Targeted-immunosuppression with vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia	Manoharan, et al. 1991	Estudo sem comparador
Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura	Godeau, et al. 1993	Pacientes com e sem HIV
Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases	Naouri, et al. 1993	Estudo sem comparador
Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol	Schiavotto, et al. 1993	Resumo de congresso
Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura	Reiner, et al. 1995	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy offers advantages in selected patients with immune thrombocytopenic purpura	Schlinkert, et al. 1995	Estudo sem comparador
Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Hern and ez, et al. 1995	Estudo sem comparador

Surgical treatments of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and prognostic factors for splenectomy	Shiino, et al. 1996	Estudo sem comparador
Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: A report of 66 cases	Godeau, et al. 1997	Estudo sem comparador
Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Lozano-Salazar, et al. 1998	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. A 1-year follow-up study	Meyer, et al. 1998	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenia purpura	Rothenberg, et al. 1998	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura--long-term result of 40 laparoscopic splenectomies	Chung, et al. 1999	Estudo sem comparador
Long-term results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Harold, et al. 1999	Estudo sem comparador
Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy	Mazzucconi, et al. 1999	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Comparison with open splenectomy	Shimomatsuya, et al. 1999	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A five-year experience	Stanton, et al. 1999	Estudo sem comparador
Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Tanoue, et al. 1999	Estudo sem comparador
Safety of laparoscopic splenectomy in elderly patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Fass, et al. 2000	Estudo sem comparador
Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: A five-year retrospective review	Gibson, et al. 2000	Estudo sem comparador
Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura	Mantadakis, et al. 2000	Estudo sem comparador
Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Radaelli, et al. 2000	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience of sixty cases	Szold, et al. 2000	Estudo sem comparador
Predictive factors of response to splenectomy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Vecchio, et al. 2000	Estudo sem comparador
Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura	Fabris, et al. 2001	Estudo sem comparador
Predictors of response after laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Katkhouda, et al. 2001	Estudo sem comparador
Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Stasi, et al. 2001	Estudo sem comparador
Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura	#N/D	Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos
Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy	Pamuk, et al. 2002	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura	Delaitre, et al. 2002	Estudo sem comparador
Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Long-term results and treatment of postsplenectomy relapses	Kumar, et al. 2002	Estudo sem comparador
Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease: Long-term results in 100 patients	Szold, et al. 2002	Estudo sem comparador
Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: A pilot study	Giagounidis, et al. 2002	Estudo sem comparador
High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia	Huhn, et al. 2003	Avalia associação de cyclophosphamide (50 mg/kg/d for 4 days) and autologous PBSCs immunomagnetically selected for CD34 cells (concomitantly depleted of T and B lymphocytes).
Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: A prospective analysis	Bourgeois, et al. 2003	Avalia desfechos de longo prazo pós esplenectomia
5- to 16-year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children	El-Alfy, et al. 2003	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): Long-term follow-up data	Pace, et al. 2003	Estudo sem comparador
Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Schwartz, et al. 2003	Estudo sem comparador
Role of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Srinivasan, et al. 2003	Estudo sem comparador

Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia	Zoghiami-Rintelen, et al. 2003	Estudo sem comparador
Dapsone therapy for children with immune thrombocytopenic purpura	Meeker, et al. 2003	Short report
Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Long-term results	Maloisel, et al. 2004	Estudo sem comparador
Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children	Aronis, et al. 2004	Estudo sem comparador
Predictive Factors for Successful Laparoscopic Splenectomy in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura	Duperier, et al. 2004	Estudo sem comparador
Splenectomy results in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 Years of experience in Turgut Ozal Medical Center	Ismet, et al. 2004	Estudo sem comparador
Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure	McMillan, et al. 2004	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura	Wu, et al. 2004	Estudo sem comparador
Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications	Kojouri, et al. 2004	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Management of Adult Patients with Persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy: A Systematic Review	Vesely, et al. 2004	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura	Cooper, et al. 2004	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Long-term results of 402 cases	Vianelli, et al. 2005	Estudo sem comparador
Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience from a single center in China	Wang, et al. 2005	Estudo sem comparador
Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura	Br��ndstrup, et al. 2005	Estudo sem comparador
Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood	Taube, et al. 2005	Estudo sem comparador
Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment	Wang, et al. 2005	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy reduces the need for platelet transfusion in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Vecchio, et al. 2005	*N��o (compara open vs laparosc.)
Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults - A report on 90 patients	Damodar, et al. 2005	Estudo sem comparador
Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Study of clinical and laboratory data	Balagu��, et al. 2006	Estudo sem comparador
Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura	Johansson, et al. 2006	Estudo sem comparador
Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Mahatharadol, et al. 2006	Estudo sem comparador
Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Ojima, et al. 2006	Estudo sem comparador
Splenectomy in children with chronic ITP: Long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments	Ramenghi, et al. 2006	Estudo sem comparador
Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura	Bennett, et al. 2006	Estudo sem comparador
Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: Efficacy and safety of treatment	Parodi, et al. 2006	Estudo sem comparador
Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: An effective and safe therapeutic alternative in refractory patients	Pe����lver, et al. 2006	Estudo sem comparador
An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura	Newl and , et al. 2006	Estudo sem comparador
Erratum: AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP (New England Journal of Medicine (October 9, 2006) 355, (1672-81))	#N/D	Errata (checar artigo original)
Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia	Kaya, et al. 2007	N��o avalia nenhuma das intervenções em análise.
Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the intercontinental childhood ITP study group	K����hne, et al. 2007	Estudo sem comparador
Long-term follow-up of laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura	Kang, et al. 2007	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy is a better treatment for adult ITP than steroids--it should be used earlier in patient management. Conclusions of a ten-year follow-up study	Khan, et al. 2007	Estudo sem comparador
Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura	Arnold, et al. 2007	Revisão n��o sistemática; desatualizada ou n��o incluiu todos os tratamentos
Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis	Garcia-Chavez, et al. 2007	Estudo sem comparador

Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab	Schweizer, et al. 2007	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura	Vancine-Califani, et al. 2008	Inclui pacientes com PTI secundária
Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Shojaiefard, et al. 2008	Estudo sem comparador
Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: Long-term follow-up results	Medeot, et al. 2008	Estudo sem comparador
Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura	Zaja, et al. 2008	Estudo sem comparador
Repeated courses of Rituximab in chronic ITP: Three different regimens	Hasan, et al. 2009	Avalia esquemas de doses de RTX e combinações (R-CVP)
Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura	Supe, et al. 2009	Estudo sem comparador
Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review	Mikhael, et al. 2009	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	Alasfoor, et al. 2009	Estudo sem comparador
Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura?	Dabak, et al. 2009	Estudo sem comparador
Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab in children	Dogan, et al. 2009	Estudo sem comparador
One year follow-up of children and adolescents with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) treated with rituximab	Mueller, et al. 2009	Estudo sem comparador
Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: Identification of factors predictive of a sustained response	Parodi, et al. 2009	Estudo sem comparador
The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Pasa, et al. 2009	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP	Bussel, et al. 2009	Estudo sem comparador
Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura	Ipema, et al. 2009	Revisão não sistemática; desatualizada
A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura	Shirasugi, et al. 2009	Estudo sem comparador
Durable and overall platelet responses in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura during long-term treatment with oral Eltrombopag by splenectomy status: The RAISE study	Stasi, et al. 2009	Resumo de congresso
Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy	Han, et al. 2010	Estudo sem comparador
Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura	Wood, et al. 2010	Estudo sem comparador
Rituximab in immune thrombocytopenia: Transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients	Aleem, et al. 2010	Estudo sem comparador
Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia	Zaja, et al. 2010	Estudo sem comparador
Evaluation of 143 cases of immune thrombocytopenic purpura with regards to clinical course and response to treatment	Albayrak, et al. 2010	Estudo não comparativo
Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura	Arnold, et al. 2010	Estudo não comparativo
Evaluation of romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Miyazaki, et al. 2010	Resumo de congresso
A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia	Bussel, et al. 2011	Crianças
Romiplostim in children with chronic refractory ITP: Randomized placebo controlled study	Elalfy, et al. 2011	Crianças
Durability and factors associated with long term response after splenectomy for primary immune thrombocytopenia (ITP) and outcome of relapsed or refractory patients	Aleem, et al. 2011	Estudo sem comparador
Predictors for splenectomy among patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A population-based cohort study from Denmark	Jensen, et al. 2011	Estudo sem comparador
Prognostic factors for positive immune thrombocytopenic purpura outcome after laparoscopic splenectomy	Kiudelis, et al. 2011	Estudo sem comparador
Long-term follow-up of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after splenectomy	Pavkovic, et al. 2011	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura	Veloso, et al. 2011	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \bar{A}$ — 109/L	Wu, et al. 2011	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution	Zheng, et al. 2011	Estudo sem comparador

TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Zeng, et al. 2011	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Eltrombopag: An oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura	Zhang, et al. 2011	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature	Benedetti, et al. 2011	Estudo sem comparador
Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-Year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program	Khellaf, et al. 2011	Estudo sem comparador
Infection-related transient loss of response and other early side effects in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics	Meyer, et al. 2011	Não comparativo
Erratum: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study (The Lancet (2011) 377(9763) (393-402) (S0140673610609592) (10.1016/S0140-6736(10)60959-2))	#N/D	Errata de Cheng 2011
Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study (Lancet (2011) 377, (393-402))	Cheng, et al. 2011	Errata de Cheng 2011
Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care	Stasi, et al. 2012	Post hoc de um desfecho composto (bleeding-related outcomes)
Treatment outcome of immune thrombocytopenia	IvÁnyi, et al. 2012	Estudo em húngaro
A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia	Arnold, et al. 2012	Inclui pacientes recém diagnosticados; não estratifica análise
Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP)	Klaassen, et al. 2012	ECR fase I/II
An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura	Gwilliam, et al. 2012	Estudo sem comparador
Laparoscopic versus open splenectomy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: An indian experience	Ray, et al. 2012	Estudo sem comparador
Study on responses after splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura patients, Kathmandu, Nepal	Shrestha, et al. 2012	Estudo sem comparador
The feasibility of laparoscopic splenectomy for ITP patients without preoperative platelet transfusion	Wu, et al. 2012	Estudo sem comparador
Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis	Auger, et al. 2012	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	CatalÁpez, et al. 2012	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Eltrombopag, a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: A review of the efficacy and safety profile	Cheng, et al. 2012	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: An analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice	Áervinek, et al. 2012	Estudo sem comparador
Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia	Patel, et al. 2012	Estudo sem comparador
Patients with $\geq 20 \times 10^9/L$ platelets at baseline may have a prompt response to romiplostim during the early phase of treatment: An italian single-institution experience	Baldini, et al. 2012	Estudo sem comparador
An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Shirasugi, et al. 2012	Estudo sem comparador
Use of romiplostim for primary immune thrombocytopenia in children	Vilaplana, et al. 2012	Estudo sem comparador
Eltrombopag for the treatment of childhood chronic ITP: The PETIT study, a placebo-controlled clinical trial	Bussel, et al. 2012	Resumo de congresso
A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia	Khellaf, et al. 2013	Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras
Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Bussel, et al. 2013	Estudo sem comparador
Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: An open-label, extension study	Katsutani, et al. 2013	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: Results of the long-term, open-label EXTEND study	Saleh, et al. 2013	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura	Ferndale, et al. 2013	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia	Gonzalez-Porras, et al. 2013	Estudo sem comparador

Long-term relapse-free survival rate and predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults undergoing splenectomy	Liu, et al. 2013	Estudo sem comparador
Splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	Sedaghat, et al. 2013	Estudo sem comparador
Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: Comparison between open and laparoscopic procedures	Vecchio, et al. 2013	Estudo sem comparador
Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years	Vianelli, et al. 2013	Estudo sem comparador
Predictive factors associated with long-term effects of laparoscopic splenectomy for chronic immune thrombocytopenia	Wang, et al. 2013	Estudo sem comparador
Systematic review and meta-analysis of Rituximab for the treatment of immune thrombocytopenia in adults	Chugh, et al. 2013	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia	MahÃ©vas, et al. 2013	Compara doses/esquemas distintas de RTX
Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy	Kuter, et al. 2013	Estudo sem comparador
Rituximab combined with three cycles of high dose dexamethasone provides a long term response rate similar to that of splenectomy in patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) of duration less than 2 years	Lee, et al. 2013	Resumo de congresso
Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: An adjusted comparison of mortality and morbidity	Moulis, et al. 2014	Avalia rituximabe versus esplenectomia
A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia	#N/D	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Long-term complications after splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia with a minimum follow up of 10 years. First results from a single-center case-control study in 140 patients with primary ITP	Thai, et al. 2014	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration	Bussel, et al. 2014	Avalia rituximabe associado a três ciclos de dexametasona
Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children	Ramaswamy, et al. 2014	Crianças
Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura-impact on platelet count	Aspalter, et al. 2014	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy	Javed, et al. 2014	Estudo sem comparador
Long-term results of laparoscopic splenectomy in pediatric chronic immune thrombocytopenic purpura	Kim, et al. 2014	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: Clinical outcome and prognostic factors	Montalvo, et al. 2014	Estudo sem comparador
Outcomes of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: A developing country perspective	Pardhan, et al. 2014	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria	Rijcken, et al. 2014	Estudo sem comparador
Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura	Ansari, et al. 2014	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients	Khellaf, et al. 2014	Compara doses/esquemas distintas de RTX
Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab	Matsubara, et al. 2014	Estudo sem comparador
Rituximab in previously treated primary immune thrombocytopenia patients: Evaluation of short- and long-term efficacy and safety	Santoro, et al. 2014	Estudo sem comparador
A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study)	Tran, et al. 2014	Estudo sem comparador
Is splenectomy necessary for immune thrombocytopenic purpura? the role of rituximab in patients with corticosteroid resistance in a single-center experience	Zhang, et al. 2014	Estudo sem comparador
The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: Use experience at a Spanish university hospital	MarquÃ©nez-Alonso, et al. 2014	Estudo sem comparador
Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): The French Experience	Pasquet, et al. 2014	Estudo sem comparador
The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study	MahÃ©vas, et al. 2014	Não apresenta eficácia comparativa
Rituximab salvage therapy in adults with chronic immune thrombocytopenia: Efficacy and safety	Reboursiere, et al. 2014	Resumo de congresso
Eltrombopag treatment of childhood persistent and chronic immune thrombocytopenia: Final results of the petit study (TRA108062), a phase 2, placebo-controlled clinical trial	Bussel, et al. 2014	Resumo de congresso

Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim	Kuter, et al. 2015	Crianças
Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebo-controlled study	Bussel, et al. 2015	Crianças
Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children	Dai, et al. 2015	Crianças
Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial	Grainger, et al. 2015	Crianças
Eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: The aegean region of Turkey experience	Ã-zdemirkÃ±ran, et al. 2015	Estudo sem comparador
Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia	GonzÃ¡lez-LÃ³pez, et al. 2015	Estudo sem comparador
Sustained response after discontinuation of short-and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia	GonzÃ¡lez-LÃ³pez, et al. 2015	Estudo sem comparador
Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia	GonzÃ¡lez-Porras, et al. 2015	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia	Kim, et al. 2015	Estudo sem comparador
Late results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura	Vecchio, et al. 2015	Estudo sem comparador
Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis	Chugh, et al. 2015	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab leads to long remissions in patients with chronic immune thrombocytopenia	Al-Habsi, et al. 2015	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy	Miyakawa, et al. 2015	Estudo sem comparador
Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Bussel, et al. 2015	Estudo sem comparador
Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: An observational retrospective report in real life clinical practice	Carpenedo, et al. 2015	Estudo sem comparador
Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity	Janssens, et al. 2015	Estudo sem comparador
Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults	Patel, et al. 2015	Estudo sem comparador
The effect of danazol and a new treatment strategy in primary immune thrombocytopenia-an analysis of 412 cases from a single center in China	Liu, et al. 2015	Resumo de congresso
Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial (Lancet (2015) 386 (1649-1658)	Grainger, et al. 2015	Errata
Safety and efficacy of rituximab in adult with chronic immune thrombocytopenia	Biagiotti, et al. 2015	Resumo de congresso
Rituximab treatment in ITP of adults: Long-term effect and clinical predictors of response	Zaja, et al. 2015	Resumo de congresso
Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment?	Chater, et al. 2016	Avalia rituximabe versus esplenectomia
Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia	Thai, et al. 2016	Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos
Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand	DeprÃ©, et al. 2016	Inclui pacientes com PTI secundária
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Romiplostim on Health-Related Quality of Life in Children with Primary Immune Thrombocytopenia and Associated Burden in Their Parents	Mathias, et al. 2016	Crianças
Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study	Tarantino, et al. 2016	Crianças
Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study	Neunert, et al. 2016	Crianças
Safety and efficacy of azathioprine as a second line therapy for primary immune thrombocytopenic purpura	Poudyal, et al. 2016	Estudo sem comparador
The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort from a Single Center in China	Liu, et al. 2016	Estudo sem comparador
Does the eltrombopag treatment safe or effective for refractory chronic immune thrombocytopenia patients?	Dal, et al. 2016	Errata de Grainger 2015
Efficacy and safety of eltrombopag in treatment-refractory primary immune thrombocytopenia: A retrospective study	Eser, et al. 2016	Estudo sem comparador
Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice	GonzÃ¡lez-LÃ³pez, et al. 2016	Estudo sem comparador
Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP	Ahmed, et al. 2016	Estudo sem comparador

Laparoscopic splenectomy for second-line treatment of immune thrombocytopenia – analysis of 53 patients and current perspectives: Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia	Costa-Pinho, et al. 2016	Estudo sem comparador
Impact of preoperative platelet count on perioperative outcome after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura	Martin Arnau, et al. 2016	Estudo sem comparador
Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study	Park, et al. 2016	Estudo sem comparador
Better outcome of splenectomy in younger patients suffering from chronic immune thrombocytopenia (ITP)	Saqib, et al. 2016	Estudo sem comparador
Predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura and long-term survival in Chinese adults undergoing laparoscopic splenectomy	Xu, et al. 2016	Estudo sem comparador
Safety and efficacy/effectiveness of second-line treatments in patients with immune thrombocytopenia: A systematic review of the literature	Cetin, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Safety and efficacy/effectiveness of 2nd-line treatments in Immune Thrombocytopenia (ITP): A systematic review of the literature	Cetin, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune-mediated thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials	Elgebaly, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab should be used earlier in ITP patients: A meta-analysis of randomized controlled trials	Feng, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis	Wang, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Safety and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis	Yamada, et al. 2016	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab salvage therapy in adults with immune thrombocytopenia: retrospective study on efficacy and safety profiles	Reboursiere, et al. 2016	Estudo sem comparador
Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study	Newl and , et al. 2016	Estudo sem comparador
Multicenter, prospective study to evaluate the efficacy of biweekly romiplostim administration in patients with immune thrombocytopenia	Park, et al. 2016	Estudo sem comparador
Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years	Pal and ri, et al. 2016	Estudo não comparativo
Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study	Park, et al. 2016	Estudo sem comparador
Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: A retrospective study of 35 patients	Stirnemann, et al. 2016	Estudo sem comparador
Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres	Lakhwani, et al. 2017	Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras
Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study	Weber, et al. 2017	Estudo publicado em francês
Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients	Estève, et al. 2017	Inclui pacientes com PTI secundária (4). Não deixa claro que todos os pacientes já utilizaram e são refratários à primeira linha. Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada (14), mas com resultado estratificado por subgrupo.
TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response	Mazzucconi, et al. 2017	Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada
Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice	González-López, et al. 2017	Estudo sem comparador
Evaluation of treatment patterns among patients with newly diagnosed, persistent, and chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with eltrombopag in real world setting in the US	Stafkey-Mailey, et al. 2017	Estudo sem comparador
Thrombopoietin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond	Taylor, et al. 2017	Estudo sem comparador
Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia	Guan, et al. 2017	Estudo sem comparador
Predictive factors for successful splenectomy in immune thrombocytopenic purpura	Mitrovic, et al. 2017	Estudo sem comparador
Thrombopoietin receptor agonist for treatment of adults with chronic immune thrombocytopenic Purpura	Churn-Shiouh, et al. 2017	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos

Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Elgebaly, et al. 2017	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies	Weber, et al. 2017	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review	Zhang, et al. 2017	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Rituximab therapy in adults with refractory symptomatic immune thrombocytopenia: Long-term follow-up of 15 cases	Hindilerden, et al. 2017	Estudo sem comparador
Low Dose Rituximab in Chronic ITP: Still an Option in Resource Limited Settings	Kapoor, et al. 2017	Estudo sem comparador
Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response	Marangon, et al. 2017	Estudo sem comparador
A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice	Steurer, et al. 2017	Estudo sem comparador
Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience	Al Askar, et al. 2018	Avalia rituximabe versus esplenectomia
Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment	Chang, et al. 2018	Inclui pacientes com PTI secundária
Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia	#N/D	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers	Cantoni, et al. 2018	Avalia classe TPO-Ras e troca de medicamento
Thrombopoietin receptor agonists in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia	Agnelli Giacchello, et al. 2018	Não apresenta eficácia comparativa entre os TPO-Ras
Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia	Mingot-Castellano, et al. 2018	Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada
Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia	Al-Samkari, et al. 2018	Não define se é PTI primária; não define se são incluídos pacientes com PTI recém diagnosticada
An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia	Al-Samkari, et al. 2018	Estudo sem comparador
Eltrombopag For Immune Thrombocytopenic Children in a Single Region	Leblebisatan, et al. 2018	Estudo sem comparador
Errata: Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: Final results of the EXTEND study (Blood (2017) 130:23 (2527-2536) DOI: 10.1182/blood-2017-04-748707)	#N/D	Estudo sem comparador
Predictive Factors for Success of Laparoscopic Splenectomy for ITP	Nyilas, et al. 2018	Estudo sem comparador
Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia	Tada, et al. 2018	Estudo sem comparador
A systematic review and meta-analysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenic purpura patients	Birocchi, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: A metaanalysis	Guo, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a meta-analysis	Li, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
A systematic literature review to assess long-term outcomes associated with splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia	Nellesen, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis	Zhang, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis	Zhang, et al. 2018	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Real-world patterns of romiplostim treatment in adults with primary immune thrombocytopenia in the United States	McGrath, et al. 2018	Resumo de congresso
Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center	Suntsova, et al. 2019	Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras
Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes	Grace, et al. 2019	Crianças
A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: A real-life experience	Âtekdemir, et al. 2019	Estudo sem comparador

Frequency of response with eltrombopag in patients with persistent immune thrombocytopenia	Arooj, et al. 2019	Estudo sem comparador
Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study	Khelif, et al. 2019	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort	Tastaldi, et al. 2019	Estudo sem comparador
Efficacy of thrombopoietin receptor agonists in pediatric immune thrombocytopenia: Systematic review	Abegunde, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis	Arai, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
A systematic review and metaanalysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia	Birocchi, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis	Li, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis	Tumaini Massaro, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
The effect of thrombopoietinreceptor agonists (TPO-RA) on hemostasis in immune thrombocytopenia-a systematic review	Van Dijk, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopeniaâ€”a systematic review and network meta-analysis	Yang, et al. 2019	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux	Deshayes, et al. 2019	Estudo sem comparador
Initial romiplostim dosing and time to platelet response in patients with treatment refractory immune thrombocytopenia	DasGupta, et al. 2019	Compara doses iniciais distintas de romiplostim
Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1Â year and in those with chronic ITP for more than 1Â year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies	Kuter, et al. 2019	Análise integrada de 9 ECRs de romiplostim
Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry	Doobaree, et al. 2019	Estudo sem comparador
Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia	Tarantino, et al. 2019	Estudo sem comparador
Thrombopoietin receptor agonists as second-line therapy in splenectomy-eligible persistent immune thrombocytopenia: A case series	Vianello, et al. 2019	Não comparativo
Understanding how older age drives decision-making and outcome in Immune Thrombocytopenia. A single centre study on 465 adult patients	Pal and ri, et al. 2019	Estudo não comparativo
Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia â€” Follow-up of the RITP study	TjÃ„nnfjord, et al. 2020	Reporta desfechos não priorizados do estudo RIPT (já incluído)
Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists	Forsythe, et al. 2020	Inclui pacientes com outras condições além de PTI primária.
Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicenter study	Michel, et al. 2020	Inclui PTI secundária
Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25Â years	Ducassou, et al. 2020	Crianças
Treatment lines of childhood chronic ITP: A retrospective single-center analysis	Yasser, et al. 2020	Crianças
Intermittent versus daily eltrombopag dosage protocols for the treatment of primary immune thrombocytopenia: Real-life experience	Elbedewy, et al. 2020	Estudo sem comparador
Eltrombopag use in chronic immune thrombocytopenia of childhood: Results from nationwide therapeutic program	Richert-PrzygoÅ„ska, et al. 2020	Estudo sem comparador
Outcomes of eltrombopag treatment and development of iron deficiency in children with immune thrombocytopenia in Turkey	Yozgat, et al. 2020	Estudo sem comparador
Long term complications after splenectomy in chronic PITP patients: A retrospective case control study	Marcosano, et al. 2020	Estudo sem comparador
Immune Thrombocytopenic Purpura Splenectomy in the Context of New Medical Therapies	Worrest, et al. 2020	Estudo sem comparador
Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis	Puavilai, et al. 2020	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of rituximab for minors with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis	Qu, et al. 2020	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos

The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia	Wang, et al. 2020	Estudo sem comparador
PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia: An observational, nonintervention study of real-life practice	Mihaylov, et al. 2020	Estudo sem comparador
Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) as an Uncommon Extraintestinal Complication of Crohn's Disease: Case Vignette and Systematic Literature Review	Epistola, et al. 2020	Relato de caso (<10 pacientes)
EFFECT OF DAPSONE IN CHILDREN WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA	Abdaljabbar, et al. 2020	Estudo sem comparador
A multicenter, randomized phase III trial of eltrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia	#N/D	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Comparison of splenectomy and eltrombopag treatment in the second-line treatment of immune thrombocytopenic purpura	Ugur, et al. 2021	Não avalia nenhuma das intervenções em análise.
Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia	Pal and ri, et al. 2021	Não comparativo (avalia a classe TPO-RA)
[Thrombopoietin receptor agonists for pediatric refractory chronic immune thrombocytopenia]	Inoue, et al. 2021	Artigo publicado em japonês
A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response	Colella, et al. 2021	Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada e PTI secundária. Não fornece análises de subgrupo para as populações de interesse. Não deixa claro que todos os pacientes já receberam o tratamento de primeira linha e foram refratários, mesmo nos casos de recém diagnosticados.
Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line Therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia: Splenectomy or Immunomodulation	Ducassou, et al. 2021	Crianças
Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia	Mishra, et al. 2021	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of Chinese children with chronic immune thrombocytopenia	Chen, et al. 2021	Estudo sem comparador
Spotlight on eltrombopag in pediatric ITP in China: a long-term observational study in real-world practice	Cheng, et al. 2021	Estudo sem comparador
Eltrombopag as second line treatment in patients with primary immune thrombocytopenia: A single center real life experience	Gardellini, et al. 2021	Estudo sem comparador
Eltrombopag second-line therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia in an attempt to achieve sustained remission off-treatment: results of a phase II, multicentre, prospective study	Lucchini, et al. 2021	Estudo sem comparador
OUTCOME OF SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF ITP – ONE CENTER EXPERIENCE	Lebowa, et al. 2021	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of splenectomy in immune thrombocytopenia	Mishra, et al. 2021	Estudo sem comparador
Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis	Ahmed, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Safety and Efficacy of Thrombopoietin Analogs in the Treatment of Chronic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Systematic Review	Akbar, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review	Birocchi, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial	Deng, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Dong, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Safety and efficacy of eltrombopag in children and adults with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis	Kolanis, et al. 2021	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Real-world Experience of Rituximab in Immune Thrombocytopenia	Mishra, et al. 2021	Estudo sem comparador
Effectiveness and safety of romiplostim among patients with newly diagnosed, persistent and chronic ITP in routine clinical practice in central and Eastern Europe: an analysis of the PLATON study	Skopec, et al. 2021	Estudo sem comparador
Effectiveness and Safety of Romiplostim Among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia in European Clinical Practice	Snell Taylor, et al. 2021	Estudo sem comparador
Treatment patterns and outcomes of second-line rituximab and thrombopoietin receptor agonists in adult immune thrombocytopenia: A Canadian retrospective cohort study	Podstawka, et al. 2022	Agrupa comparador pela classe (TPO-RA)

Health-related quality of life profile of patients with immune thrombocytopenia in the real life is impaired by splenectomy	Caocci, et al. 2022	Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos
Real-world impact of primary immune thrombocytopenia and treatment with thrombopoietin receptor agonists on quality of life based on patient-reported experience: Results from a questionnaire conducted in Switzerland, Austria, and Belgium	RovÃ³, et al. 2022	Avalia a classe TPO-Ras
Tapering of the thrombopoietin receptor agonist in paediatric patients with chronic immune thrombocytopenia: Is it possible?	Solsona, et al. 2022	Inclui pacientes com PTI secundária
Eltrombopag in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Two-Center Experience from Istanbul	Dogan, et al. 2022	Estudo sem comparador
Efficiency and safety of eltrombopag for multi-line failed Chinese patients with immune thrombocytopenia: cases with decreased megakaryocyte response well from single-center experience	Liu, et al. 2022	Estudo sem comparador
Eltrombopag in pediatric chronic and refractory ITP: data from a retrospective multicenter study from Lebanon	Noun, et al. 2022	Estudo sem comparador
Laparoscopic splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and very low platelet count	Abdollahi, et al. 2022	Estudo sem comparador
Splenectomy of Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Medical Therapies: A Retrospective Cohort Study from a Tertiary Cancer Center in Egypt	Abouzid, et al. 2022	Estudo sem comparador
Splenectomy in Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Analysis of 25-Year Follow-up Data from a Tertiary Health Clinic	Ozkok, et al. 2022	Estudo sem comparador
Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials	Ayad, et al. 2022	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis	Tjepkema, et al. 2022	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network meta-analysis	Zhou, et al. 2022	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and safety of rituximab as second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura based on ethnicity: A descriptive study among the Arabic population	Ata, et al. 2022	Estudo sem comparador
Comparison of Response to Rituximab Therapy in Adults with Refractory Symptomatic Immune Thrombocytopenia According to the Presence of Accessory Spleen	Hindilerden, et al. 2022	Subanálise do estudo de Hindilerden et al 2017
Single-dose versus low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP: A multicenter, randomized, controlled study	Ni, et al. 2022	Compara doses/esquemas distintas de RTX
Romiplostim for Primary Immune Thrombocytopenia in Routine Clinical Practice: Results from a Multicentre Observational Study in Germany	Reiser, et al. 2022	Estudo sem comparador
Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study	Liu, et al. 2022	Estágio 2 do estudo Yang 2017
Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) with Eltrombopag - Results of the 5th Interim Analysis of the Study RISA, with Special Consideration of Treatment Discontinuations	Meyer, et al. 2022	Resumo de congresso
Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience	Crickx, et al. 2023	Inclui pacientes com outras condições além de PTI primária.
Long term use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: extended real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology	Giordano, et al. 2023	Estudo sem comparador
Pediatric immune thrombocytopenia: a focus on eltrombopag as second-line therapy	Palumbo, et al. 2023	Estudo sem comparador
Sustained response off treatment in eltrombopag for children with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia: A multicentre observational retrospective study in China	Wang, et al. 2023	Estudo sem comparador
Long-term eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: A single-centre extended real-life observational study in China	Wang, et al. 2023	Estudo sem comparador
Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia	Zakharov, et al. 2023	Estudo sem comparador
Long-term efficacy and safety profile of splenectomy for pediatric chronic immune thrombocytopenia	Isshiki, et al. 2023	Estudo sem comparador
Eltrombopag for Adults and Children with Immune-Refractory Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review	de Barros Torelli, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis	Dong, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos

Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis	Li, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Efficacy and Incidence of Treatment-Related Adverse Events of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Study	Liu, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus	PulaniĀ, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Safety of nonĀpeptide thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia: A systematic review and metaĀanalysis of shortĀterm doubleĀblind randomized clinical trials	Shen, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada ou não incluiu todos os tratamentos
Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia	Bussel, et al. 2023	Estudo sem comparador
Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with Immune thrombocytopenia: A systematic review	de Oliveira, et al. 2023	Revisão não sistemática; desatualizada
A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia	Grainger, et al. 2023	Estudo sem comparador
Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: The iROM study	Schifferli, et al. 2023	Estudo sem comparador
Nationwide Survey on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RA) for the Management of Immune Thrombocytopenia in Current Clinical Practice in Italy	Napolitano, et al. 2023	Não avalia eficácia e segurança
Sustained response off-treatment in eltrombopag-treated adult patients with ITP who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary, final, and ad-hoc analyses of the Phase II TAPER trial	Cooper, et al. 2024	Estudo sem comparador
Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults	Cervinek et al, 2015	O estudo foca em pacientes que interromperam tratamento com TPO-Ras devidoĀ resposta.
The role of thrombopoietin receptor agonists in the management of adult primary immune thrombocytopenia ĀĀ a single center experience	Virijevik et al, 2022	Avalia pacientes que receberam ambas as intervenções (romiplostim e eltrombopague) sem estratificações em subgrupos.

APÊNDICE 10 – Características dos estudos incluídos (demanda interna)

Quadro A 3. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Autor, ano	NCT	Delineamento	País	População	Intervenção (n) vs Comparador (n)	Dose inicial/ posologia	Duração do tratamento / seguimento (semanas)	Desfechos reportados no estudo
Bussel, 2007	NCT00102739 Parte A	ECR III, duplo cego, multicêntrico	EUA	Adultos com PTI crônica ou refratária.	Eltrombopague 30mg (30) Eltrombopague 50 (30) Eltrombopague 75 (28) Placebo (29)	Dose de 30, 50 ou 75mg por dia durante até 6 semanas	6 / 12	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves.
Bussel, 2009	NCT00102739 Parte B	ECR III, duplo cego, multicêntrico	23 países	Adultos com PTI crônica ou refratária a pelo menos um tratamento	Eltrombopague (76) Placebo (38)	Dose de 50 mg 1 vez/dia por 6 semanas	6 / 12	CP >50.000 / μ L
Cheng, 2011	NCT00370331	ECR III, duplo-cego, multicêntrico	23 países (75 centros)	Adultos com PTI resistente à corticoides	Eltrombopague (135) Placebo (62)	Dose de 50 mg - 1 vez/ dia por 6 meses	24 / 24	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves. Qualidade de vida.
Ghanima, 2015	RITP trial NCT00344149	ECR III, duplo cego, multicêntrico	3 países (14 centros)	Adultos com PTI resistentes à prednisona	Rituximabe (58) Placebo (54)	Rituximabe (375 mg/m ²) 1 vez/ semana.	4 / 78	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves.
Kuter, 2008	NCT00102323 NCT00102336	ECR III, duplo cego, multicêntrico	Europa, EUA (35 centros)	Adultos com PTI crônica	Romiplostim (83) Placebo (42)	Injeções SC semanais durante 24 semanas – dose de 1 μ g/kg.	24 / 36	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves.
Kuter, 2010	NCT00415532	ECR, aberto, multicêntrico	14 países (85 centros)	Adultos com PTI refratária a um ou mais tratamentos	Romiplostim (157) Cuidado padrão (77)	Dose de 3 μ g/kg.	52/ 52	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves. Qualidade de vida.
Shirasugi, 2011	NCT00603642	ECR III, duplo-cego, multicêntrico	Japão (11 centros)	Adultos com PTI	Romiplostim (22) Placebo (12)	Dose de 3 lg/kg uma vez por semana, por 12 semanas.	12 / 24	CP >50.000 / μ L Eventos adversos graves.

Tomiyama, 2012	NCT00540423	ECR III, duplo cego, multicêntrico	Japão	Adultos com PTI crônica ou refratária	Eltrombopague (15) Placebo (8)	Dose de 12,5 mg, 1 vez ao dia.	6 / 26	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves.
Yang, 2017	NCT01762761	ECR III, duplo cego, multicêntrico	China (16 centros)	Adultos com PTI crônica	Eltrombopague (104) Placebo (50)	Dose de 25 mg, 1 vez/dia ou placebo, por 8 semanas.	8 / 6	CP >50.000 / μ L Incidência de sangramento. Eventos adversos graves.
Zhou, 2023	NCT05621330	ECR III, duplo cego, multicêntrico	China (44 centros)	Adultos com PTI primária, com recorrência e recidiva após esplenectomia.	Romiplostim (144) Placebo (72)	Injeção SC 1x/semana, dose de 1 μ g/kg.	24 / 24	CP >50.000 / μ L Eventos adversos graves.
Zhou, 2023	NCT02868099	ECR III, duplo cego, multicêntrico	China (28 centros)	Adultos chineses com PTI crônica ou persistente	Romiplostim (151) Placebo (51)	Dose de 1 μ g/kg.	22 / 23 a 26	CP >50.000 / μ L Eventos adversos graves.

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ECR: ensaio clínico randomizado; PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas;

Quadro A 4. Características dos estudos observacionais incluídos.

Autor, ano	Delineamento	População	Intervenção (n)	Dose inicial/ posologia	Duração do tratamento	Desfechos reportados no estudo
Dasari, 2022	Observacional prospectivo	Pacientes com idade >18 anos com PTI crônica.	Em segunda linha: Azatioprina (22) Dapsona (10) Micofenolato (5)	NR	NR	CP >30.000 / μ L
Depre, 2018	Observacional retrospectivo	Pacientes adultos com PTI crônica.	Prednisolona (92) Azatioprina (14) Azatioprina + prednisolona (82) Romiplostim (52) Eltrombopague (64) Ciclofosfamida (6) Ciclosporina (12) Micofenolato (15) Dapsona (3)	Rituximabe: 375 mg/m ² semanal por 4 semanas Azatioprina: 1-2mg/kg/d Eltrombopague: 50-75 mg/d Romiplostim: 1-10 μ g/kg/semana Dapsona: 75-100 mg/d	NR	CP >30.000 / μ L
Lal, 2020	Observacional retrospectivo	Pacientes com PTI em segunda linha de tratamento.	Eltrombopague (193) Romiplostim (329) Rituximabe (2.443) Esplenectomia (367)	NR	12 meses	CP >30.000 / μ L
Mazza, 2016	Observacional retrospectivo, multicêntrico	Pacientes adultos com PTI	Eltrombopague (69) Romiplostim (55)	Romiplostim: 1 μ g/kg por semana, via subcutânea Eltrombopague: 50mg/dia, via oral	NR	CP >30.000 / μ L

Fonte: elaboração própria. **Notas:** PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; NR: não reportado no estudo.

APÊNDICE 11 – Resultados detalhados das meta-análises indiretas dos estudos randomizados (demanda interna)

No Quadro A 5, a seguir, é apresentada uma síntese dos dados extraídos para estimativa dos cálculos das meta-análises indiretas cujos resultados foram descritos anteriormente e serão apresentados em detalhes a seguir.

Quadro A 5. Extração dos dados de eficácia e segurança para população adulta

Estudo	Intervenção	Pacientes com resposta plaquetária	Sangramento clinicamente significativo*	Pacientes com EAs grau ≥3	Amostra
Bussel_2007	Eltrombopague	48	24	9	88
Bussel_2007	Placebo	3	4	4	29
Bussel_2009	Eltrombopague	43	-	-	76
Bussel_2009	Placebo	6	-	-	38
Cheng_2011	Eltrombopague	106	44	20	135
Cheng_2011	Placebo	17	32	1	61
Ghanima_2015	Rituximabe	40	22	3	58
Ghanima_2015	Placebo	36	27	7	54
Kuter_2008	Romiplostim	69	-	2	83
Kuter_2008	Placebo	3	-	0	42
Kuter_2010	Romiplostim	127	5	36	157
Kuter_2010	Placebo	26	5	29	77
Shirasugi_2011	Romiplostim	21	-	2	22
Shirasugi_2011	Placebo	1	-	1	12
Tomiyama_2012	Eltrombopague	9	-	1	15
Tomiyama_2012	Placebo	0	-	0	8
Yang_2017	Eltrombopague	60	17	5	104
Yang_2017	Placebo	3	17	5	50
Zhou_2023a	Romiplostim	89	-	25	144
Zhou_2023a	Placebo	0	-	22	72
Zhou_2023b	Romiplostim	70	-	12	151
Zhou_2023b	Placebo	1	-	5	51

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** *Quantidade de pacientes com eventos de sangramento clinicamente significativos pela escala WHO.

Resposta plaquetária

Na Figura a seguir, é apresentado o diagrama de rede elaborado para o desfecho de resposta plaquetária.



Figura A 2. Diagrama da meta-análise indireta de comparações para o desfecho de resposta plaquetária na população adulta.

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 1. League table para o desfecho de resposta plaquetária na população adulta.

Tratamento	p-score	Eltrombopague	Placebo	Rituximabe	Romiplostim
Eltrombopague	0,71	Eltrombopague	4.73 (2.09,10.71)	-	-
Placebo	0,16	-	Placebo	0.97 (0.22, 4.29)	0.12 (0.05, 0.30)
Rituximabe	0,19	4.57 (0.84,25.01)	-	Rituximabe	-
Romiplostim	0,94	0.56 (0.16, 1.91)	-	0.12 (0.02, 0.70)	Romiplostim

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas.

Sangramento clinicamente significativo

Na Figura a seguir, é apresentado o diagrama de rede para o desfecho de sangramento clinicamente significativo.

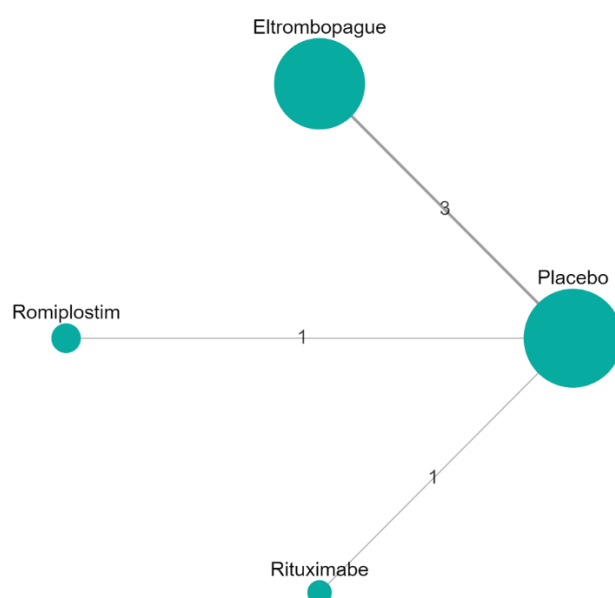


Figura A 3. Diagrama da meta-análise indireta de comparações para o desfecho de sangramento clinicamente significativo na população adulta.

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 2. League table para o desfecho de sangramento clinicamente significativo na população adulta.

Tratamento	p-score	Eltrombopague	Placebo	Rituximabe	Romiplostim
Eltrombopague	0,56	Eltrombopague	0.73 (0.40,1.33)	.	.
Placebo	0,20	-	Placebo	1.32 (0.52,3.35)	2.04 (0.47,8.85)
Rituximabe	0,50	0.96 (0.32,2.92)	-	Rituximabe	.
Romiplostim	0,74	1.49 (0.31,7.26)	-	1.55 (0.27,8.81)	Romiplostim

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas.

Eventos adversos graves



Figura A 4. Diagrama da meta-análise indireta de comparações para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3 na população adulta.

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 3. League table para o desfecho de eventos adversos grau ≥ 3 na população adulta.

Tratamento	p-score	Eltrombopague	Placebo	Rituximabe	Romiplostim
Eltrombopague	0,29	Eltrombopague	0.94 (0.44,2.01)	.	.
Placebo	0,18	-	Placebo	2.51 (0.65,9.65)	1.57 (1.08,2.27)
Rituximabe	0,84	2.36 (0.50,11.08)	-	Rituximabe	.
Romiplostim	0,69	1.48 (0.64, 3.43)	-	0.63 (0.15, 2.53)	Romiplostim

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas.

APÊNDICE 12 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (demanda interna)

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados (ECR)

Entre os estudos incluídos para os desfechos primários, a maior parte dos estudos apresentaram baixo risco de viés. Os demais estudos são categorizados com algumas preocupações principalmente por ausência de informações no processo de randomização (sequência e sigilo de alocação) Domínio 1, e apenas um estudo por ausência de informações sobre a mensuração do desfecho de sangramento – Domínio 4.

Quadro A 6. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Busse, 2007	Eltrotopague	Placebo	Resposta plaquetária	?	+	+	+	+	?
Busse, 2007	Eltrotopague	Placebo	Sangramento	?	+	+	+	+	?
Busse, 2007	Eltrotopague	Placebo	EA (grau ≥ 3)	?	+	+	+	+	?
Busse, 2009	Eltrotopague	Placebo	Resposta plaquetária	+	+	+	+	+	+
Cheng, 2011	Eltrotopague	Placebo	Resposta plaquetária	+	+	+	+	+	+
Cheng, 2011	Eltrotopague	Placebo	Sangramento	+	+	+	+	+	+
Cheng, 2011	Eltrotopague	Placebo	EA (grau ≥ 3)	+	+	+	+	+	+
Ghanima, 2015	Rituximabe	Placebo	Resposta plaquetária	+	+	+	+	+	+
Ghanima, 2015	Rituximabe	Placebo	Sangramento	+	+	+	+	+	+
Ghanima, 2015	Rituximabe	Placebo	EA (grau ≥ 3)	+	+	+	+	+	+
Kuter, 2008	Romiplostim	Placebo	Resposta plaquetária	+	+	+	+	+	+
Kuter, 2008	Romiplostim	Placebo	Sangramento	+	+	+	?	+	?
Kuter, 2008	Romiplostim	Placebo	EA (grau ≥ 3)	+	+	+	+	+	+
Kuter, 2010	Romiplostim	Cuidado padrão	Resposta plaquetária	?	+	+	+	+	?
Kuter, 2010	Romiplostim	Cuidado padrão	Sangramento	?	+	+	+	+	?
Kuter, 2010	Romiplostim	Cuidado padrão	EA (grau ≥ 3)	?	+	+	+	+	?
Shirasugi, 2011	Romiplostim	Placebo	Resposta plaquetária	?	+	+	+	+	?
Shirasugi, 2011	Romiplostim	Placebo	EA (grau ≥ 3)	?	+	+	+	+	?
Tomiyama, 2012	Eltrotopague	Placebo	Resposta plaquetária	?	+	+	+	+	?
Tomiyama, 2012	Eltrotopague	Placebo	Sangramento	?	+	+	+	+	?
Tomiyama, 2012	Eltrotopague	Placebo	EA (grau ≥ 3)						
Yang, 2017	Eltrotopague	Placebo	Resposta plaquetária						

Yang, 2017	Eltrobopague	Placebo	Sangramento						
Yang, 2017	Eltrobopague	Placebo	EA (grau ≥3)						
Zhou, 2023a	Romiplostim	Placebo	Resposta plaquetária						
Zhou, 2023a	Romiplostim	Placebo	EA (grau ≥3)	+	+	+	+	+	+
Zhou, 2023b	Romiplostim	Placebo	Resposta plaquetária	?	+	+	+	+	?
Zhou, 2023b	Romiplostim	Placebo	EA (grau ≥3)	?	+	+	+	+	?

Fonte: elaboração própria

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); Resposta plaquetária: contagem de plaquetas acima de 50.000; EA (grau >3): eventos adversos graves.

+, baixo risco; ? Algumas preocupações (*some concerns*); - alto risco

Avaliação da qualidade dos estudos observacionais

Foi conduzida a avaliação da qualidade metodológica para o desfecho primário (resposta plaquetária > 30.000) dos quatro estudos observacionais incluídos. Dos estudos avaliados dois foram avaliados com risco moderado, um com risco baixo, e um com risco crítico. No quadro abaixo, é apresentado o julgamento completo do risco de viés, incluindo as justificativas.

Quadro A 7. Risco de viés dos estudos observacionais – ROBINS-I.

Estudo	Comparações	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Risco global
Dasari, 2022	Dapsona vs Azatioprina	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Moderado ⁴	Sem informações	Baixo	Baixo	Moderado
Depre, 2018	Romiplostim vs Eltrombopague / Dapsona vs Azatioprina	Crítico ²	Crítico ³	Baixo	Moderado ⁴	Grave ⁵	Baixo	Baixo	Crítico
Lal, 2020	Romiplostim vs Eltrombopague	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Moderado ⁴	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Mazza, 2016	Romiplostim vs Eltrombopague	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: D1: Viés por confundimento; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na medida dos desfechos; D7: Viés na seleção dos resultados reportados; NR: não reportado;

Notas: ¹ Sem informações sobre possíveis ajustes e mensuração dos fatores de confusão; ² Não estão disponíveis as características basais dos participantes, dessa forma não apresenta dados

que poderiam atuar como fatores de confusão (sexo, idade, comorbidades, tratamentos anteriores e outros) e não ajustou para fatores de confusão; ³ O estudo foi retrospectivo, realizado em um único ambulatório, portanto não é possível saber se a seleção foi isenta de viés, e não houve possibilidade de monitorar a contagem de plaquetas em momentos padronizados pré-especificados; ⁴ Ausência de informações detalhadas sobre a adesão à intervenção e monitorização de intervenções concomitantes; ⁵ Ausência de informações detalhadas sobre exclusões de dados e avaliação da influência das perdas nos resultados.

APÊNDICE 13 – Resultados detalhados da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna)

Quadro A 8. Número de pacientes estimados em cada cenário conforme *market share*.

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	3.943	4.327	4.689	5.042	5.385
Azatioprina	791	852	907	958	1.005
Ciclofosfamida	10	10	10	11	11
Vincristina	148	156	163	168	172
Danazol	49	49	47	44	40
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	0	0	0	0	0
Total cenário atual	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612
Cenário alternativo 1 (todos)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	3.233	3.202	3.095	2.924	2.692
Azatioprina	648	631	599	556	503
Ciclofosfamida	8	8	7	6	5
Vincristina	122	116	107	97	86
Danazol	41	36	31	25	20
Rituximabe	148	324	523	747	992
Dapsona	49	108	174	249	331
Romiplostim	692	971	1.280	1.618	1.984
Total cenário proposto 1	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612
Cenário alternativo 2 (RTX e ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	3.233	3.202	3.095	2.924	2.692
Azatioprina	648	631	599	556	503
Ciclofosfamida	8	8	7	6	5
Vincristina	122	116	107	97	86
Danazol	41	36	31	25	20
Rituximabe	173	378	611	871	1.157
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	717	1.025	1.367	1.742	2.149
Total cenário proposto 2	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612
Cenário alternativo 3 (ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029

Eltrombopague	3.233	3.202	3.095	2.924	2.692
Azatioprina	648	631	599	556	503
Ciclofosfamida	8	8	7	6	5
Vincristina	122	116	107	97	86
Danazol	41	36	31	25	20
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	889	1.403	1.977	2.613	3.306
Total cenário proposto 3	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612
Cenário alternativo 4 (RTX)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	3.825	4.067	4.267	4.437	4.577
Azatioprina	767	801	826	843	854
Ciclofosfamida	10	10	10	9	9
Vincristina	144	147	148	148	146
Danazol	48	46	42	38	34
Rituximabe	148	324	523	747	992
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	0	0	0	0	0
Total cenário proposto 4	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612
Cenário alternativo 5 (DAP)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	3.825	4.067	4.267	4.437	4.577
Azatioprina	767	801	826	843	854
Ciclofosfamida	10	10	10	9	9
Vincristina	144	147	148	148	146
Danazol	48	46	42	38	34
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	148	324	523	747	992
Romiplostim	0	0	0	0	0
Total cenário proposto 4	4.941	5.394	5.816	6.222	6.612

Quadro A 9. Custo anual por intervenção em cada cenário.

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopague	490.423.254	538.129.013	583.171.638	627.020.924	669.717.300
Azatioprina	182.951	197.225	209.954	221.719	232.565
Ciclofosfamida	3.238	3.358	3.430	3.465	3.466
Vincristina	1.057.056	1.115.487	1.161.236	1.197.867	1.225.846
Danazol	138.426	136.004	130.345	122.007	111.136
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	0	0	0	0	0
Cenário atual total (R\$)	491.804.925	539.581.086	584.676.603	628.565.982	671.290.313
Cenário alternativo (todos)	2025	2026	2027	2028	2029

Eltrombopagu e	402.147.068	398.215.469	384.893.281	363.672.136	334.858.650
Azatioprina	150.020	145.946	138.570	128.597	116.282
Ciclofosfamida	2.655	2.485	2.264	2.010	1.733
Vincristina	866.786	825.461	766.416	694.763	612.923
Danazol	113.509	100.643	86.028	70.764	55.568
Rituximabe	843.642	1.841.951	2.978.963	4.248.997	5.644.351
Dapsona	13.471	29.413	47.569	67.849	90.130
Romiplostim	106.770.207	149.859.501	197.483.206	249.668.315	306.146.215
Cenário proposto (todos) total (R\$)	510.907.360	551.020.869	586.396.296	618.553.431	647.525.853
Cenário alternativo (RTX e ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopagu e	402.147.068	398.215.469	384.893.281	363.672.136	334.858.650
Azatioprina	150.020	145.946	138.570	128.597	116.282
Ciclofosfamida	2.655	2.485	2.264	2.010	1.733
Vincristina	866.786	825.461	766.416	694.763	612.923
Danazol	113.509	100.643	86.028	70.764	55.568
Rituximabe	984.250	2.148.943	3.475.457	4.957.164	6.585.077
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	110.583.429	158.185.029	210.947.970	268.873.570	331.658.400
Cenário proposto (RTX e ROMI) total (R\$)	514.847.717	559.623.976	600.309.985	638.399.003	673.888.633
Cenário alternativo (ROMI)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopagu e	402.147.068	398.215.469	384.893.281	363.672.136	334.858.650
Azatioprina	150.020	145.946	138.570	128.597	116.282
Ciclofosfamida	2.655	2.485	2.264	2.010	1.733
Vincristina	866.786	825.461	766.416	694.763	612.923
Danazol	113.509	100.643	86.028	70.764	55.568
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	137.275.981	216.463.724	305.201.318	403.310.355	510.243.692
Cenário proposto (ROMI) total (R\$)	540.556.019	615.753.728	691.087.876	767.878.625	845.888.849
Cenário alternativo (RTX)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopagu e	475.710.556	505.841.272	530.686.191	551.778.413	569.259.705
Azatioprina	177.463	185.391	191.059	195.113	197.680
Ciclofosfamida	3.140	3.156	3.121	3.049	2.946

Vincristina	1.025.345	1.048.558	1.056.725	1.054.123	1.041.969
Danazol	134.273	127.843	118.614	107.366	94.466
Rituximabe	843.642	1.841.951	2.978.963	4.248.997	5.644.351
Dapsona	0	0	0	0	0
Romiplostim	0	0	0	0	0
Cenário proposto (RTX) total (R\$)	477.894.420	509.048.172	535.034.672	557.387.062	576.241.117
Cenário alternativo (DAP)	2025	2026	2027	2028	2029
Eltrombopag e	475.710.556	505.841.272	530.686.191	551.778.413	569.259.705
Azatioprina	177.463	185.391	191.059	195.113	197.680
Ciclofosfamida	3.140	3.156	3.121	3.049	2.946
Vincristina	1.025.345	1.048.558	1.056.725	1.054.123	1.041.969
Danazol	134.273	127.843	118.614	107.366	94.466
Rituximabe	0	0	0	0	0
Dapsona	40.414	88.238	142.706	203.546	270.390
Romiplostim	0	0	0	0	0
Cenário proposto (DAP) total (R\$)	477.091.191	507.294.459	532.198.414	553.341.611	570.867.156

APÊNDICE 14 – Análises de sensibilidade da AIO elaborada pelo NATS (demanda interna)

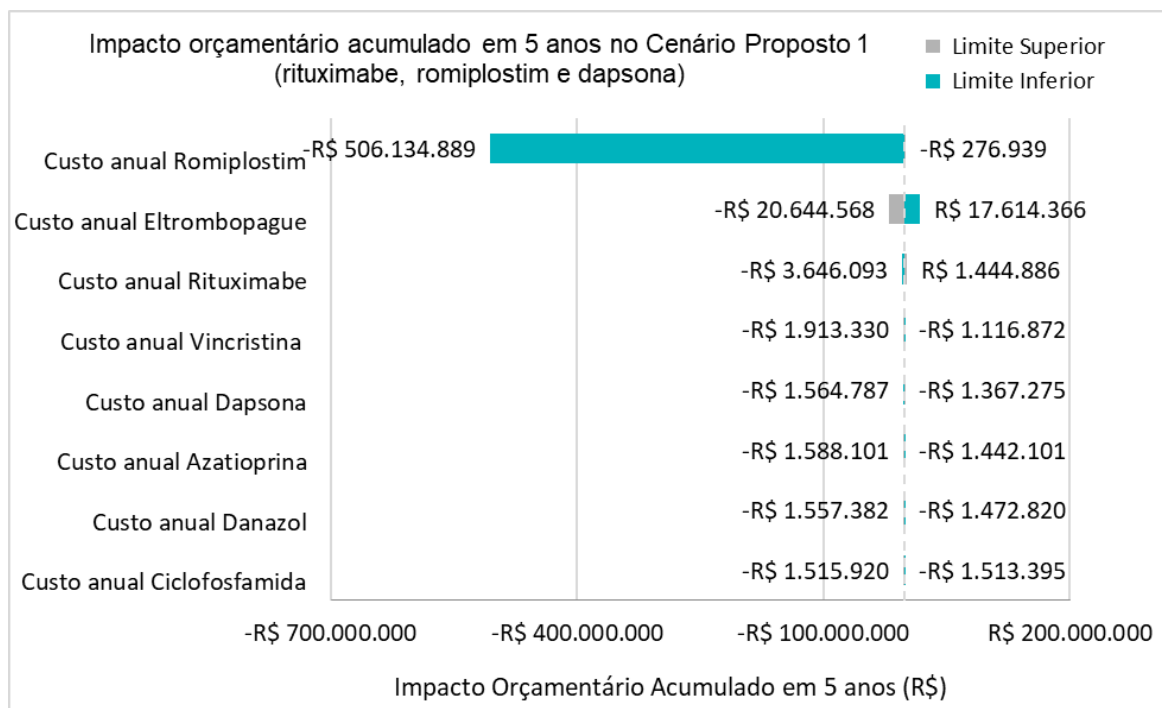


Figura A 5. Diagrama tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário proposto 1, análise elaborada pelo NATS (demanda interna)

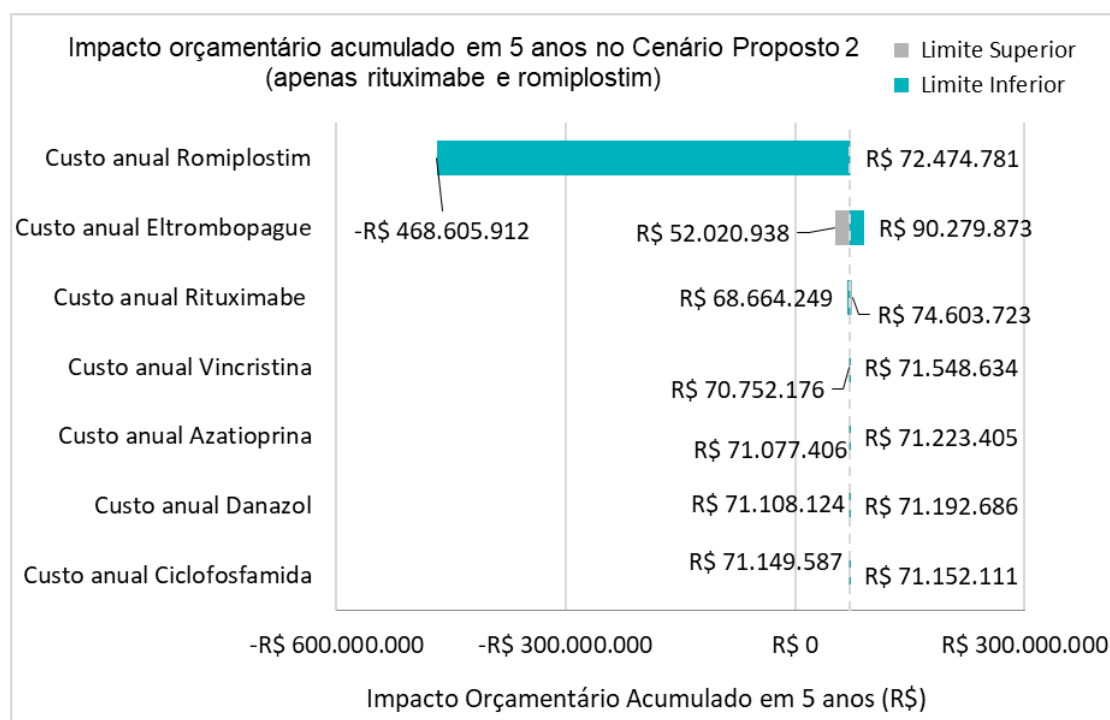


Figura A 6. Diagrama tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário proposto 2, análise elaborada pelo NATS (demanda interna)

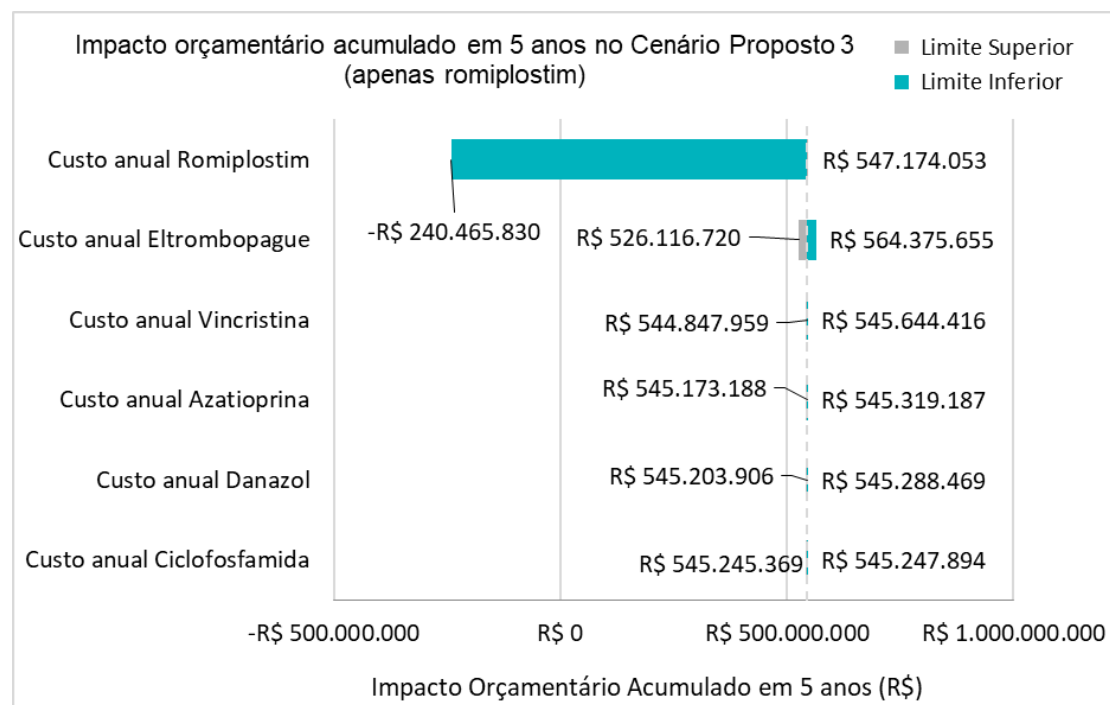


Figura A 7. Diagrama tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário proposto 3, análise elaborada pelo NATS (demanda interna)

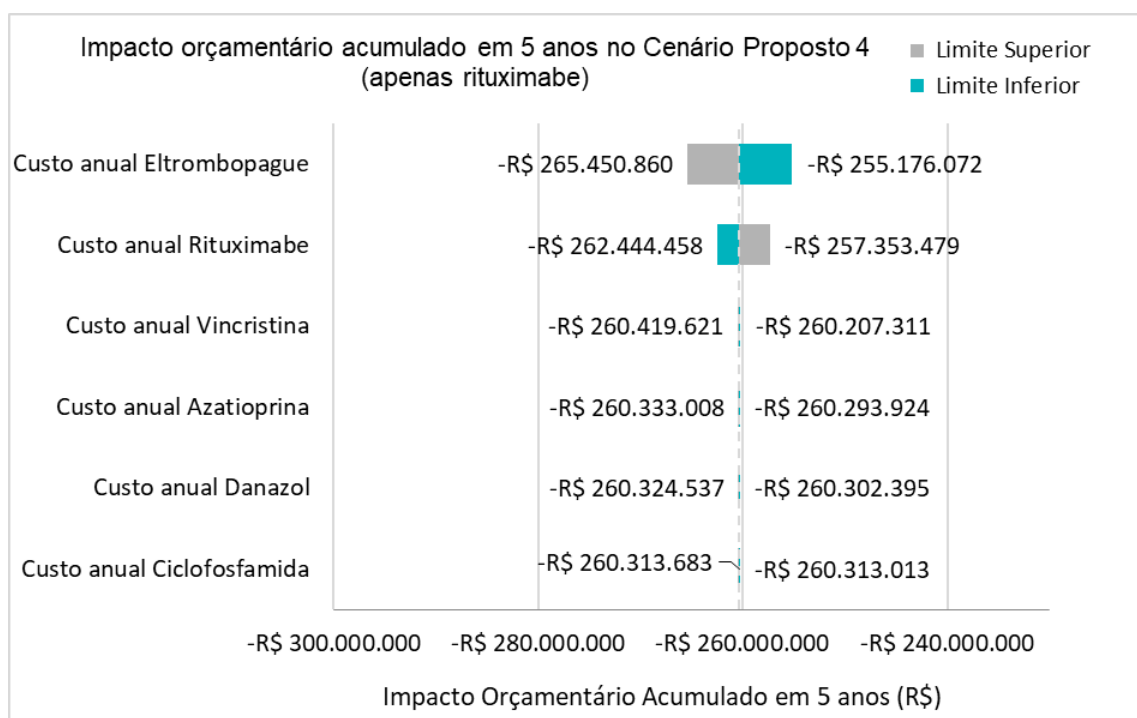


Figura A 8. Diagrama tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário proposto 4, análise elaborada pelo NATS (demanda interna)

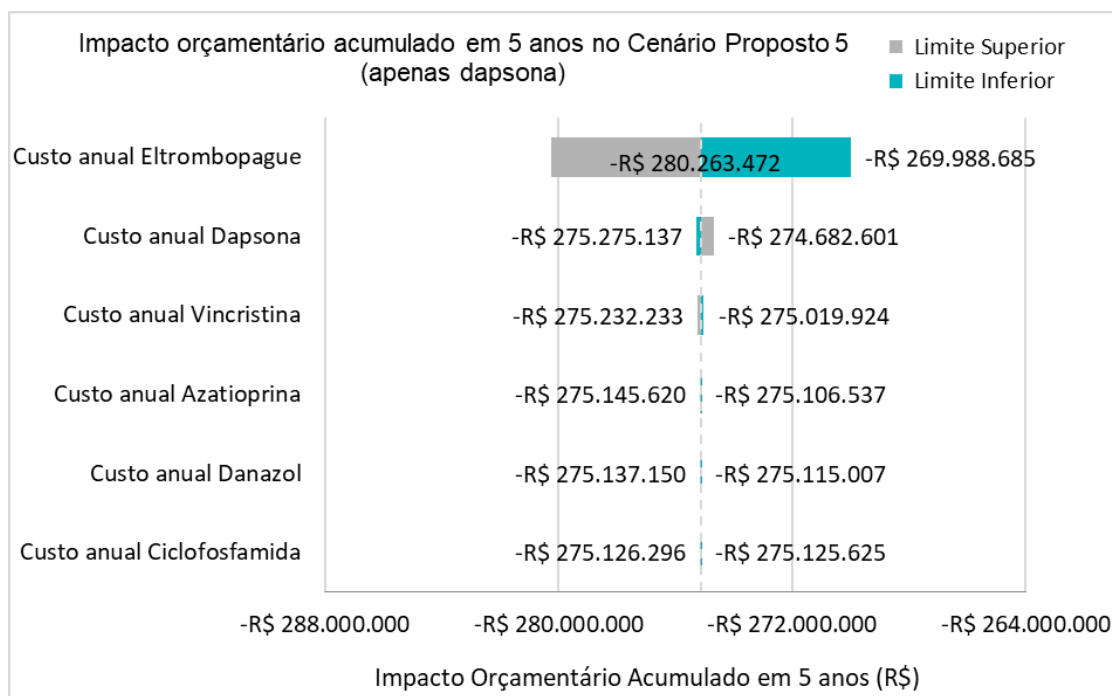


Figura A 9. Diagrama tornado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos no cenário proposto 5, análise elaborada pelo NATS (demanda interna)

