



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 969

Rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de crianças e adolescentes com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide

2025 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

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

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Tassiane Cristine Santos de Paula – UATS/HAOC

Perspectiva do paciente

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

Clarice Moreira Portugal

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

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

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrija Oliveira Almeida

Andrea Brígida de Souza

Revisão

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

Coordenação

Lucinana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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 análise da Comissão deve ser baseada em 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por 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, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. 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 e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, 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.

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 a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

SIGLAS E ABREVIATURAS

| Sigla | Descrição |
|---------|---|
| ACE | Análise de Custo-Efetividade |
| ACU | Análise de Custo-Utilidade |
| AIO | Análise de Impacto Orçamentário |
| AV | Anos de Vida |
| AVAQ | Anos de Vida Ajustados pela Qualidade |
| BPS | Banco de Preços em Saúde |
| CDA-AMC | Canada's Drug Agency – L'Agence des Médicaments du Canada |
| CMED | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| Conitec | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PTI | Púrpura trombocitopênica idiopática |
| RoB 2.0 | Risk of Bias 2.0 |
| RS | Revisão Sistemática |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TPO-RA | Agonistas de receptores da trombopoetina |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| FIGURA 1. GRÁFICO DE FLORESTA PARA A META-ANÁLISE INDIRETA PARA O DESFECHO DE RESPOSTA PLAQUETÁRIA..... | 49 |
| FIGURA 2. GRÁFICO DE FLORESTA PARA A META-ANÁLISE INDIRETA PARA O DESFECHO DE SANGRAMENTO CLINICAMENTE. | 50 |
| FIGURA 3. GRÁFICO DE FLORESTA PARA A META-ANÁLISE INDIRETA PARA O DESFECHO DE EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3 | 51 |
| FIGURA 4. SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO RECOMENDADA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM PTI REFRATÁRIA OU CRÔNICA. | 60 |
| FIGURA 5. SEQUÊNCIA DE TRATAMENTO PROPOSTA CASO ROMIPLOSTIM E RITUXIMABE FOSSEM INCORPORADOS PARA TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM PTI REFRATÁRIA OU CRÔNICA. | 61 |
| FIGURA 6. REPRESENTAÇÃO DA ÁRVORE DE DECISÃO PARA O CENÁRIO ATUAL. | 62 |
| FIGURA 7. REPRESENTAÇÃO DA ÁRVORE DE DECISÃO PARA O CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE. | 64 |
| FIGURA 8. REPRESENTAÇÃO DA ÁRVORE DE DECISÃO PARA O CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DO ROMIPLOSTIM. | 64 |
| FIGURA 9. REPRESENTAÇÃO DA ÁRVORE DE DECISÃO PARA O CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE E ROMIPLOSTIM. .. | 64 |
| FIGURA 10. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL..... | 73 |
| FIGURA 11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA CENÁRIO RITUXIMABE E CENÁRIO ROMIPLOSTIM, COMPARADOS AO CENÁRIO ATUAL. | 74 |
| FIGURA 12. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O CENÁRIO RITUXIMABE COMPARADO AO CENÁRIO ATUAL. | 74 |
| FIGURA 13. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O CENÁRIO ROMIPLOSTIM COMPARADO AO CENÁRIO ATUAL.... | 75 |
| FIGURA 14 - MODELO ESQUEMÁTICO DA ACU UTILIZADO PELO DEMANDANTE DO TRATAMENTO DA PTI CRÔNICA OU REFRATÁRIA PARA CRIANÇAS DE 1 A 5 ANOS. | 76 |
| FIGURA 15 - VALORES DE UTILIDADE POR ESTADO DE SAÚDE. | 78 |
| FIGURA 16. DADOS DE DEMANDA AFERIDA E PROJEÇÃO DE PACIENTES PARA A AIO. | 81 |
| FIGURA 17. PERCENTUAL DE UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DO TEMPO A PARTIR DOS DADOS DE DEMANDA AFERIDA..... | 82 |
| FIGURA 18. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. | 85 |
| FIGURA 19. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (ROMIPLOSTIM E RITUXIMABE). | 87 |
| FIGURA 20. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO ALTERNATIVO 2 (ROMIPLOSTIM). | 87 |
| FIGURA 21. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO ALTERNATIVO 3 (RITUXIMABE)..... | 87 |
| FIGURA 22 - FREQUÊNCIA DE OUTRAS TECNOLOGIAS CITADAS PELOS PARTICIPANTES. | 102 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA DAPSONA..... | 39 |
| QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA RITUXIMABE. | 41 |
| QUADRO 3. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO ROMIPLOSTIM. | 43 |
| QUADRO 4. PREÇO DAS TECNOLOGIAS NO BRASIL, E O CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO ESTIMADO..... | 45 |
| QUADRO 5. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, OUTCOMES [DESFECHO] E STUDY TYPES [TIPOS DE ESTUDOS]). | 46 |
| QUADRO 6. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. | 48 |
| QUADRO 7. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO OBSERVACIONAL INCLUÍDO..... | 48 |
| QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO ROMIPLOSTIM <i>VERSUS</i> ELTROMBOPAGUE. | 52 |
| QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO RITUXIMABE <i>VERSUS</i> VINCRISTINA. | 53 |
| QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE..... | 59 |

| | |
|---|-----|
| QUADRO 11. DEFINIÇÃO DA RESPOSTA E DADOS EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE. | 66 |
| QUADRO 12. ESTIMATIVA DE RECURSOS E CUSTOS PARA A ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE. | 68 |
| QUADRO 13. 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. | 80 |
| QUADRO 14. DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EM USO DOS MEDICAMENTOS DO CEAF PARA O TRATAMENTO DA PTI POR ANO, ENTRE OS ANOS DE 2017 E 2023. | 82 |
| QUADRO 15. DEMANDA AFERIDA AJUSTADA 1 A 5 ANOS – DOSSIÊ DO DEMANDANTE. | 89 |
| QUADRO 16. DIFERENÇA INCREMENTAL – 1 A 5 ANOS. | 90 |
| QUADRO 17 - DEMANDA AFERIDA AJUSTADA 6-17 ANOS – DOSSIÊ DO DEMANDANTE. | 91 |
| QUADRO 18. DIFERENÇA INCREMENTAL – 6 A 17 ANOS. | 91 |
| QUADRO 19. RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS. | 93 |
| QUADRO 20 - OPINIÕES FAVORÁVEIS À INCORPORAÇÃO DO RITUXIMABE, DA DAPSONA E DO ROMIPILOSTIM PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI) REFRATÁRIA OU DEPENDENTE DE CORTICOSTEROIDE NA CP 102/2024. | 100 |
| QUADRO 21 - TRECHOS ILUSTRATIVOS SOBRE A EXPERIÊNCIA DOS PARTICIPANTES ACERCA DOS EFEITOS POSITIVOS/FACILIDADES E EFEITOS NEGATIVOS/DIFICULDADES DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS NA CP 102/2024. | 101 |
| QUADRO 22 - TRECHOS ILUSTRATIVOS SOBRE EXPERIÊNCIA ACERCA DOS EFEITOS POSITIVOS DE OUTRAS TECNOLOGIAS MENCIONADAS PELOS RESPONDENTES PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI) REFRATÁRIA OU DEPENDENTE DE CORTICOSTEROIDE NA CP 102. | 103 |
| QUADRO 23 - TRECHOS ILUSTRATIVOS EXPERIÊNCIA DOS PARTICIPANTES SOBRE EFEITOS NEGATIVOS RELACIONADOS A OUTRAS TECNOLOGIAS CITADAS PELOS RESPONDENTES PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI) REFRATÁRIA OU DEPENDENTE DE CORTICOSTEROIDE NA CP 102/2024. | 104 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1. PARÂMETROS APLICADOS NAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE. | 71 |
| TABELA 2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE. | 72 |
| TABELA 3. MARKET SHARES PARA O CENÁRIO ATUAL E CENÁRIOS ALTERNATIVO. | 83 |
| TABELA 4. PARÂMETROS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. | 85 |
| TABELA 5. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. | 86 |
| TABELA 6 - CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 102/2024 - RITUXIMABE, DAPSONA E ROMIPILOSTIM PARA O TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI) REFRATÁRIA OU DEPENDENTE DE CORTICOSTEROIDE. | 98 |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|-----|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 10 |
| 2 | CONFLITOS DE INTERESSE | 10 |
| 3 | RESUMO EXECUTIVO | 31 |
| 4 | INTRODUÇÃO | 36 |
| 4.1 | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS | 36 |
| 4.2 | TRATAMENTO RECOMENDADO | 37 |
| 5 | FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS | 39 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS GERAIS | 39 |
| 5.2 | PREÇOS E CUSTO DAS TECNOLOGIAS..... | 45 |
| 6 | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS (DEMANDA INTERNA) | 46 |
| 6.1 | CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS | 46 |
| 6.2 | EFEITOS DESEJÁVEIS..... | 49 |
| 6.3 | EFEITOS INDESEJÁVEIS..... | 50 |
| 7 | AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA | 51 |
| 8 | BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS | 54 |
| 9 | CONSIDERAÇÕES SOBRE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NAS DEMANDAS EXTERNAS | 54 |
| 10 | AValiação ECONÔMICA | 59 |
| 10.1 | DEMANDA INTERNA..... | 59 |
| 10.2. | CONSIDERAÇÕES SOBRE A DEMANDA EXTERNA..... | 75 |
| 11. | IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 80 |
| 11.1. | DEMANDA INTERNA..... | 80 |
| 11.2. | CONSIDERAÇÕES DA DEMANDA EXTERNA | 88 |
| 12. | ACEITABILIDADE | 92 |
| 13. | IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE | 92 |
| 14. | RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS | 93 |
| 15. | PERSPECTIVA DO PACIENTE | 94 |
| 16. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 96 |
| 17. | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 97 |
| 18. | CONSULTA PÚBLICA | 97 |
| 18.3. | CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... | 105 |
| 18.4. | CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS..... | 105 |
| 19. | RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC | 106 |
| 20. | DECISÃO FINAL | 106 |
| 21. | REFERÊNCIAS | 107 |
| | APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 112 |
| | APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS | 117 |
| | APÊNDICE 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE ELEGIBILIDADE | 118 |
| | APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 138 |
| | APÊNDICE 5 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 141 |
| | APÊNDICE 6 – RESULTADOS ADICIONAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 144 |

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do **romiplostim, rituximabe e dapsona** para o tratamento de crianças e adolescentes com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide no Sistema Único de Saúde (SUS). A análise (demanda interna), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS), é advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Púrpura Trombocitopênica Idiopática e foi elaborada 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).

Duas análises críticas (denominadas neste documento como demanda externa) foram também realizadas pela Secretaria-Executiva da Conitec a partir das demandas da empresa Amgen Biotecnologia® do Brasil Ltda, para incorporação do romiplostim para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) em crianças (de 1 a 5 anos) que são refratárias a outros tratamentos e para o tratamento de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica em crianças e adolescentes (de 6 a 17 anos) que são refratários a outros tratamentos.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Rituximabe, dapsona, romiplostim (demanda interna) e romiplostim para demanda externa.

Indicação: Crianças e adolescentes com púrpura trombocitopênica idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide. Definiu-se doença refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou imunoglobulina humana intravenosa, independente se doença persistente ou crônica.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) e demandas externas da Angem Biotecnologia® do Brasil Ltda.

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) primária é uma doença autoimune adquirida, caracterizada pela queda transitória ou persistente dos níveis de plaquetas (trombocitopenia) isolada na ausência de outras etiologias. A PTI é, normalmente, classificada conforme o tempo de diagnóstico, sendo definida como recém-diagnosticada em até 3 meses a partir do seu aparecimento, como persistente quando a trombocitopenia apresenta duração entre 3 e 12 meses ou como crônica quando ultrapassa 12 meses de duração. O tratamento da PTI visa a redução do risco de sangramentos graves através da manutenção de níveis adequados de plaquetas ($> 50.000/mm^3$) e é indicado aos casos de trombocitopenia grave e sintomática, contagens persistentemente abaixo de $20.000/mm^3$ ou sangramento ativo. No SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PDCT) de PTI vigente preconiza, para crianças e adolescentes, o tratamento da doença inicial com corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa (IgIV). Já para a doença crônica ou refratária ao tratamento de primeira linha, estão disponíveis no SUS para os pacientes pediátricos os imunossuppressores (ciclofosfamida, azatioprina), vincristina e o agonista de receptor da trombopoetina (TPO-RA), eltrombopague. Em virtude do processo de atualização do PCDT de PTI, esta análise, demandada pela SECTICS/MS, visa a avaliação da incorporação de rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de crianças e adolescentes com PTI refratária ou dependente de corticosteroide no SUS.

Pergunta de pesquisa: Em crianças e adolescentes de com PTI primária refratária, crônica ou dependente de corticosteroide, rituximabe, dapsona e romiplostim são eficazes e seguros, quando comparados aos tratamentos disponíveis no SUS? O demandante externo elaborou as seguintes perguntas: Considerando que atualmente não existe tratamento específico para PTI crônica refratária em crianças entre 1 e 5 anos, romiplostim é uma opção de tratamento seguro e eficaz para essa população? Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) com PTI crônica refratária, o romiplostim é eficaz e seguro quando comparado a eltrombopague?

Síntese das evidências científicas: Foi identificada uma revisão sistemática (RS) com meta-análise indireta que avaliou o romiplostim comparado ao eltrombopague a partir dos dados de cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) (três de romiplostim versus placebo, e dois de eltrombopague versus placebo). Os resultados da meta-análise indireta demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa no tratamento com romiplostim comparado ao eltrombopague para a resposta plaquetária (RR: 1,75;

IC95%: 0,64-4,76) e para a ocorrência de eventos adversos graves (RR: 4,17; IC95%: 0,33-33,33). No entanto, a incidência de sangramento significativo foi maior no grupo tratado com romiplostim quando comparado ao eltrombopague (RR: RR: 3,03; IC95%: 1,12-8,33). A certeza na evidência foi considerada moderada para a comparação romiplostim versus eltrombopague. Também foi identificado um ECR que avaliou o rituximabe comparado à vincristina. Os resultados deste estudo mostraram que a resposta plaquetária foi significativamente maior no grupo rituximabe (69,2%) em comparação ao grupo vincristina (37,5%) ($p > 0,001$) (RR 1,85; IC95% 1,04-3,29), com certeza moderada na evidência para esta comparação. Nesse contexto, as evidências parecem sugerir que o romiplostim pode ser considerado alternativa ao tratamento com eltrombopague, ao passo que o rituximabe poderia ser considerado uma alternativa superior à vincristina, podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema.

Na demanda externa para a população de 1 a 5 anos foram incluídas 6 publicações, sendo 4 ECR, 1 revisão sistemática com metanálise em rede e 1 estudo retrospectivo comparativo. Três dos ECR selecionados analisaram os desfechos estratificados por faixas etárias, o que permitiu apresentar resultados observados no subgrupo de pacientes pediátricos com idade entre 1 e 5 anos. Para a população de 6 a 17 anos, foram incluídos os mesmos estudos da demanda de 1 a 5 anos.

Avaliação econômica da demanda interna: Uma análise de custo-utilidade baseada em modelo de árvore de decisão de curto horizonte temporal comparou os cenários de incorporação do rituximabe e romiplostim com o cenário atual. O cenário atual representa a sequência de tratamentos recomendada pelo PCDT da PTI para crianças e adolescentes com PTI refratária ou crônica. A ACU demonstrou que o cenário de incorporação somente do rituximabe ou do cenário com rituximabe e romiplostim levariam a uma redução de custos de tratamento no horizonte de quatro anos (-R\$ 103.887 e -R\$ 102.988, respectivamente), com um incremento em QALY (0,011 e 0,014, respectivamente), sendo as alternativas dominantes quando comparadas ao cenário atual. O cenário de incorporação do romiplostim apresentou incremento de custos (R\$ 178) e incremento em QALY (0,012), resultando em um ICER de R\$ 14.623. Nas análises de sensibilidade, o cenário com rituximabe permaneceu sendo a alternativa dominante em todas as simulações. O cenário de incorporação do romiplostim apresentou incremento de custos e QALYs na maior parte das simulações (72%), resultando em ICER acima de R\$ 120.000 em 68% das simulações. Por outro lado, o cenário com romiplostim foi a alternativa dominante em 28% das simulações (menor custo e maior QALY).

Avaliação econômica da demanda externa: Na demanda externa para a população de 1 a 5 anos a Análise de custo-utilidade (ACU) do romiplostim sugere um ganho de 1,28 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) no horizonte temporal *lifetime* com o romiplostim em comparação aos melhores cuidados de suporte, resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 20.997,72. Na análise de custo-minimização (ACM) do romiplostim em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos o demandante demonstrou que comparado ao eltrombopague, o romiplostim tem o potencial de promover cerca de 4,53% de redução no custo do tratamento da população-alvo.

Análise de impacto orçamentário (AIO) da demanda interna: A AIO foi elaborada com base em dados de demanda aferida as Sala Aberta de Inteligência em Saúde do SUS, e o cenário atual foi comparado a três cenários, nos quais ambos os medicamentos estaria disponível (cenário 1), ou apenas romiplostim (cenário 2) ou apenas rituximabe (cenário 3). Nos três cenários alternativos houve redução de custos, sendo o cenário no qual ambos os medicamentos são incorporados (romiplostim e rituximabe) aquele com redução de custos mais expressiva (-R\$ 76.246.577 acumulado em cinco anos). Entretanto, as análises de sensibilidade demonstraram que em alguns cenários, a incorporação somente do romiplostim poderá gerar incremento de custos (entre R\$ 22.331.298 e R\$ 22.393.119 acumulado em cinco anos).

Análise de impacto orçamentário (AIO) da demanda externa: o impacto orçamentário decorrente da utilização de romiplostim em crianças de 1 a 5 anos revelou que o impacto orçamentário adicional total, com a inclusão do romiplostim, é de R\$ 1.598.802,71 ao longo de cinco anos enquanto na população de 6 a 17 anos, o uso de romiplostim ao longo de cinco anos demonstrou uma redução de R\$ 270.803,08 em relação ao eltrombopague.

Recomendações internacionais: Não foram identificadas avaliações/recomendações das agências para os medicamentos dapsona e rituximabe, entretanto, destaca-se que são tratamentos consagrados historicamente no tratamento da PTI e seu uso provavelmente precede a avaliação formal das tecnologias por estas agências. Para o romiplostim, foram identificadas recomendações de duas agências (SMC e PBAC) para tratamento de PTI em crianças e adolescentes que são refratárias a outros tratamentos (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulinas). As agências restringiam a recomendação do romiplostim, de maneira geral, para pacientes sintomáticos graves ou pacientes com alto risco de sangramento.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 49/2024 esteve aberta de 12/7/2024 a 22/7/2024 e 14 pessoas se inscreveram. Já a Chamada Pública nº 71/2024 ficou disponível entre os dias 13/09/2024 e 23/09/2024 e contou com 11 pessoas inscritas. O primeiro representante, ao falar sobre a experiência de seu filho, abordou a baixa efetividade do rituximabe e os bons resultados relacionados ao uso do romiplostim, que vem mantendo o índice de plaquetas acima de 50.000/mm³, como também tornou possível o desmame do uso de corticoides. A segunda participante também fala sobre a efetividade do romiplostim, que contribuiu para a obtenção de um maior espaçamento entre os exames, da manutenção do número de plaquetas e da ausência de manifestações da doença.

Considerações finais: A evidências sugerem, com certeza moderada, que o romiplostim e o rituximabe são eficazes e seguros no tratamento de crianças e adolescentes com PTI refratária, quando comparado às alternativas atualmente disponíveis no SUS, ao passo que não foram identificadas evidências sobre o uso da dapsona nesta população. A análise de custo-utilidade demonstrou que, cenários onde há romiplostim ou rituximabe compondo o arsenal terapêutico do tratamento da PTI refratária em crianças e adolescentes, há uma redução de custos e incremento de benefícios clínicos. Em alguns cenários, todavia, a incorporação do romiplostim poderia levar a incremento em custos. Na análise de impacto orçamentário, estes achados foram reforçados, demonstrando potencial economia de recursos com a incorporação do rituximabe, e incerteza quanto à

redução/incremento de recursos com a incorporação do romiplostim. A dapsona não foi considerada nas análises econômicas devido à ausência de evidências de eficácia e segurança nesta população.

Recomendação preliminar da Conitec: Aos 8 (oito) dias do mês de novembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do rituximabe e do romiplostim para tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes. Os membros também deliberaram por recomendar, preliminarmente, a não incorporação da dapsona para a indicação referida, considerando a ausência de evidências clínicas comparativas em pacientes pediátricos e a instabilidade na disponibilidade de fornecimento no território nacional.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 102 foi realizada entre os dias 19/12/2024 e 07/01/2025, e foram recebidas 110 contribuições, das quais 109 (99,1 %) expressaram a opinião de que as tecnologias em questão deveriam ser incorporadas no SUS, e uma (0,9%) expressou que as tecnologias em questão não deveriam ser incorporadas no SUS. Sobre as opiniões em prol da incorporação, foram mencionados o alto custo dos medicamentos, a necessidade de alternativas terapêuticas, principalmente para pacientes refratários e crianças com menos de seis anos, e os resultados clínicos positivos na estabilização da doença. Sobre as experiências positivas dos participantes, a melhora na qualidade de vida, a facilidade posológica e a custo-efetividade dos medicamentos foram temas recorrentes. Em contrapartida, como experiência negativa foram apontadas a dificuldade de acesso, as características posológicas e eventos adversos. Com relação à experiência dos participantes com outras tecnologias, foi destacado o uso de prednisona, eltrombopague, imunoglobulina, azatioprina e dexametasona. Acerca dos aspectos positivos dessas tecnologias, os participantes mencionaram o controle da doença e a facilidade de acesso aos medicamentos. Em contrapartida, como efeitos negativos foram apontados os eventos adversos e as variações nas respostas terapêuticas. Foram identificadas 103 (93,6%) contribuições vazias para as evidências clínicas e 108 (98,2%) para estudos econômicos. Nenhuma nova evidência foi identificada. Uma contribuição de profissional da saúde opinou que concorda com a recomendação preliminar da Conitec, entretanto, sugeriu uma alternativa à sequência de tratamentos inicialmente proposta nesta análise. A empresa fabricante do romiplostim contribuiu informando que se compromete a manter o desconto de 10% sobre o valor inicialmente proposto, e reforçou que a empresa pleiteará uma possível isenção de ICMS. Assim, não houve alteração dos valores previamente apresentados nas avaliações econômicas.

Recomendação final da Conitec: Aos 12 (doze) dias do mês de fevereiro de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS – Conitec, deliberaram, durante a 137ª reunião ordinária, por unanimidade, recomendar a incorporação do rituximabe e do romiplostim para o tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; e a não incorporação da dapsona para o tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes. Para subsidiar a recomendação de não incorporação da dapsona considerou-se a escassez de evidências clínicas em pacientes pediátricos e a instabilidade na disponibilidade de fornecimento no território nacional. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 966/2025.

Decisão final: de incorporar o rituximabe e o romiplostim para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a dapsona para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, publicada no Diário Oficial da União, número 90, Seção 1, página 102, em 15 de maio de 2025.

| COMPÊNDIO ECONÔMICO | |
|---|---|
| Preço Cmed | Preço da Tabela 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\$ 0,063 (R\$ 31,85 por 500 unidades) *Em fevereiro de 2025 |
| Preço final proposto para incorporação | Romiplostim frasco-ampola pó para solução injetável 250 mcg - R\$ 1.334,70 (Ver item 18-Consulta Pública) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml - R\$ 199,00 (ver item 5.2) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml - R\$ 763,49 (ver item 5.2) Dapsona comprimido 100 mg - R\$ 0,06 (ver item 5.2) |
| Desconto ou diferença em relação ao preço Cmed | Romiplostim frasco-ampola pó para solução injetável 250 mcg: R\$ 717,27 (34,95%) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml: R\$ 900,21 (81,89%) Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml: R\$ 4.732,64 (86,45%) Dapsona comprimido 100 mg - R\$ 31,85 por 500 unidades: não foi identificado preço menor |
| Custo anual de tratamento por paciente | Romiplostim: R\$ 69.509,52# Rituximabe (frasco-ampola de 50 mL): R\$ 1.878,19 Dapsona: R\$ 251,85 # Para o romiplostim, considerou-se a dose mediana informada no ensaio clínico de 3,9 mcg/kg/semana, para uma criança de 41 kg, resultando no uso de um frasco de 250mcg por aplicação, sem considerar aproveitamento de dose. |
| RCEI final | Cenário com rituximabe: dominante Cenário com romiplostim: R\$ 14.623 por QALY Cenário com rituximabe e romiplostim: dominante Dapsona: não incluída na análise de custo-efetividade |
| População elegível | 2025: 1.398; 2026: 1.536; 2027: 1.650; 2028: 1.766; 2029: 1.886 |
| Impacto orçamentário incremental estimado | 2025: -R\$ 4.125.060; 2026: -R\$ 8.949.176; 2027: -R\$ 14.508.561; 2028: -R\$ 20.851.589; 2029: -R\$ 27.812.192. Acumulado em cinco anos: -R\$ 76.246.577 |

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como trombocitopenia imune, é uma doença autoimune adquirida, caracterizada pela queda transitória ou persistente dos níveis de plaquetas e inibição da função de megacariócitos, levando à trombocitopenia e risco de sangramentos (1,2). A PTI primária é definida por trombocitopenia isolada na ausência de outras etiologias (3,4), ao passo que o termo PTI secundária designa trombocitopenias decorrentes de doenças adjacentes, como neoplasias malignas, doença autoimune sistêmica e infecções virais crônicas, ou à exposição de medicamentos (4).

Apesar de sua etiologia não ser completamente compreendida, acredita-se que a destruição das plaquetas é mediada, principalmente, por mecanismos autoimunes, envolvendo o desenvolvimento de anticorpos antiplaquetários (5). Entretanto, cerca de 50% a 80% dos pacientes apresentam anticorpos direcionados às glicoproteínas da superfície plaquetária, sugerindo que mecanismos fisiopatológicos alternativos estão envolvidos (1,6).

O diagnóstico da PTI baseia-se na exclusão de outras causas de trombocitopenia. A PTI é classificada como recém-diagnosticada até 3 meses a partir do seu aparecimento, como persistente quando a trombocitopenia apresenta duração entre 3 e 12 meses ou como crônica quando ultrapassa 12 meses de duração (4).

A gravidade das manifestações clínicas da doença é amplamente variável, e cerca de 30-40% dos pacientes com PTI crônica não apresentam nenhum sintoma hemorrágico (5). A gravidade dos sintomas está associada com a contagem de plaquetas, sendo maior quando em níveis abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. A apresentação clínica se caracteriza comumente pela presença de petéquias, equimoses, menorragia e sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo). Complicações menos frequentes incluem o sangramento do trato gastrointestinal e geniturinário, ao passo que o sangramento intracraniano é a complicação de maior gravidade e potencialmente fatal (2,4). Os principais fatores de risco para sangramentos fatais são idade avançada e histórico de sangramento (2).

A maioria das crianças acometidas apresenta a forma recém-diagnosticada e autolimitada da doença, apresentando recuperação das contagens de plaquetas em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico (7). Um estudo observacional de 12 anos conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) reportou dados de prontuário de 187 crianças tratadas com PTI. Um terço apresentava diagnóstico prévio de infecções, 76% apresentavam quadros assintomáticos e leves, e as hemorragias eram exclusivamente cutâneas na maior parte dos casos (96%)

(6). Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas foram observadas em menos de 10% de pacientes não tratados (8).

Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência anual de 1,6 a 3,9 casos por 100.000 pessoas e uma prevalência de 4,0 a 23,6 casos por 100.000 pessoas por ano (2,4,9). Em crianças, estima-se que a PTI primária ocorra numa frequência de 4 a 8 casos por 100.000 crianças por ano, ao passo que a prevalência variou de 4,1 a 9,7 por 100.000 crianças por ano sendo maior no sexo masculino e nas menores faixas etárias ((2,6). Não há, até o momento, publicações a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da PTI é direcionado para redução do risco de sangramentos graves através da manutenção de níveis adequados de plaquetas (normalmente, acima de 50.000/mm³), não influenciando o prognóstico a longo prazo (8,10,11). A maior parte dos pacientes, em especial aqueles assintomáticos e com contagem plaquetária acima de 30.000/mm³, tendem a seguir um curso clínico favorável, com poucas internações hospitalares e sem mortalidade excessiva (11), sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave ou com contagens persistentemente abaixo de 20.000/mm³. Sugere-se que o tratamento seja reservado a pacientes com sangramento ativo ou trombocitopenia grave e sintomática devido ao risco de complicações e eventos adversos (3).

O PDCT vigente preconiza para o tratamento da doença inicial o uso de corticosteroides (prednisona oral, dexametasona oral ou injetável e metilprednisolona injetável) e imunoglobulina humana intravenosa (IgIV). Já para a doença crônica, ou seja, que persiste por mais de seis meses ou refratária ao tratamento de primeira linha, estão disponíveis no SUS para os pacientes pediátricos os imunossuppressores (ciclofosfamida, azatioprina), vincristina e o agonista de receptor da trombopoetina (TPO-RA), eltrombopague. O danazol está disponível para PTI crônica ou refratária, porém apenas para pacientes adultos.

O romiplostim é um TPO-RA e foi avaliado pela Conitec em novembro de 2018 quando foi recomendada a sua não incorporação para tratamento da PTI. Todavia, durante reunião de escopo para atualização do PCDT da PTI, destacou-se a importância da avaliação do romiplostim como uma segunda opção da classe dos TPO-RAs. Além disso, o rituximabe e a dapsona são tecnologias recomendadas por diretrizes e protocolos clínicos internacionais de pacientes com PTI, e foram priorizados para avaliação em pacientes doença refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou IVIg, independente se doença persistente ou crônica.

Dessa forma, este relatório de recomendação (RR) visa avaliar a dapsona, romiplostim e rituximabe para tratamento de segunda linha na PTI, ou seja, para pacientes com PTI primária refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou IVIg, independente se doença persistente ou crônica.

5 FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

5.1.1 Dapsona

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. 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%. A meia-vida varia entre 10 e 80 horas (12).

A dapsona não está licenciada para o tratamento da púrpura trombocitopênica imune (PTI) e, portanto, o uso para esta indicação é off-label (12). 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 (13). Assim como o rituximabe, a dapsona é recomendada por diretrizes nacionais e internacionais para tratamento de pacientes com PTI refratária ou crônica (14–16). Além disso, estudos brasileiros reportam a utilização da tecnologia em pacientes com PTI a partir da segunda linha de tratamento (17,18).

A dapsona está aprovada para uso adulto e pediátrico. O Quadro 1 a seguir apresenta a ficha técnica da dapsona.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da dapsona.

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Dapsona |
| Nome comercial | FURP-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 | Crianças e adolescentes com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide. |
| Posologia e Forma de Administração | Adultos: dose de um comprimido ao dia. |

Legenda: Fonte: Bula do medicamento

Contraindicações:

Hipersensibilidade à dapsona ou às sulfonas.
Amiloidose renal avançada.

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.

Eventos adversos:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): áreas de hiperpigmentação (manchas escuras) ocorreram em 4% dos pacientes.

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.

5.1.2 Rituximabe

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 (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e indução de apoptose (19).

O rituximabe não está licenciado para o tratamento da púrpura trombocitopênica imune (PTI) e, portanto, o 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 (20). Além disso, o rituximabe é recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais (14–16) para tratamento de pacientes refratários ou crônicos, ou que não responderam ao tratamento de primeira linha com corticoides. **O rituximabe está aprovado para uso adulto e pediátrico acima de 2 anos.**

O **Quadro 2** a seguir apresenta a ficha técnica do rituximabe.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da rituximabe.

| | |
|---|--|
| Tipo | Medicamento |
| Princípio ativo | Rituximabe |
| Nome comercial | Bio-Manguinhos 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 | <p><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.</p> <p><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).</p> <p><u>Leucemia linfoide crônica</u> - Bio-Manguinhos Rituximabe em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfoide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.</p> <p><u>Granulomatose com poliangiite (Granulomatose de Wegener) e poliangiite 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 poliangiite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener) e poliangiite microscópica (PAM).</p> |
| Indicação proposta | Crianças e adolescentes 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.

Legenda: Fonte: Bula do medicamento

Advertências e precauções:

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

Toxicidades hematológicas: 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.

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

Eventos adversos: As reações adversas observadas com maior frequência em pacientes recebendo Bio-Manguinhos 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 Bio-Manguinhos Rituximabe. Ocorreram eventos infecciosos (predominantemente bacterianos e virais) em aproximadamente 30 – 55% dos pacientes durante estudos clínicos em pacientes com LNH e em 30 – 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 (RAMs) sérias relatadas incluem reativação de hepatite B e LEMP.

Muito comuns: Infecções e infestações (Infecções bacterianas, infecções virais, bronquite); Distúrbio do sangue e do sistema linfático (Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia); Distúrbios do sistema imunológico (Reações relacionadas à infusão, angioedema); Distúrbios gastrintestinais (Náusea); Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo (Prurido, erupção cutânea, alopecia); Distúrbios gerais e condições no local de administração (Febre, calafrio, astenia, cefaleia); Investigações (Níveis reduzidos de imunoglobulinas (IgG)).

5.1.3 Romiplostim

O medicamento romiplostim (ROMIPLOSTIM®) é um medicamento da classe dos agonistas de receptores da trombopoetina (TPO-RA, do inglês *thrombopoietin receptor agonist*) que atua promovendo o aumento da produção de plaquetas. **O romiplostim está aprovado para uso adulto e pediátrico a partir de um ano de idade.** O Quadro 3 a seguir apresenta a ficha técnica do romiplostim.

Quadro 3. 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 | Registro: 118190264 - Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. Rua Patrícia Lucia de Souza, 146. Taboão da Serra – SP. CNPJ: 18.774.815/0001-93 |
| Fabricantes | Patheon Itália S.p.A. Monza - Itália |
| Indicação aprovada na Anvisa | É indicado para o tratamento de trombocitopenia imune primária (PTI) em pacientes que são refratários a outros tratamentos (por exemplo: corticosteroides, imunoglobulinas) e que apresentam risco de sangramento. |
| Indicação proposta | Crianças e adolescentes com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide. |
| Posologia e Forma de Administração | O romiplostim é administrado por via subcutânea. A dose inicial recomendada para romiplostim é 1 mcg/kg, com base no peso corporal real, administrada uma vez por semana na forma de injeção subcutânea. A dose deve ser ajustada para que pacientes atinjam e mantenham suas contagens plaquetárias dentro do intervalo recomendado de 50 x 10 ⁹ /L a 200 x 10 ⁹ /L. A dose semanal mais frequentemente usada para pacientes esplenectomizados ficou entre 2 e 7 mcg/kg (25o e 75o percentil, respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) e para pacientes não esplenectomizados ficou entre 1 e 3 mcg/kg (25o e 75o percentil, respectivamente; mediana de 2 mcg/kg). A dose máxima de 10 mcg/kg não deve ser excedida. |

Legenda: Fonte: Bula do medicamento

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

Advertências e precauções:

Recorrência de trombocitopenia e de hemorragia, depois da interrupção do tratamento: é provável que a trombocitopenia ocorra novamente com a descontinuação de romiplostim; trombocitopenia de maior gravidade do que a apresentada antes de romiplostim pode ocorrer em adultos e crianças. Há um risco maior de hemorragia se romiplostim for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à diminuição da contagem de plaquetas e controlados clinicamente para evitar hemorragia após a descontinuação de romiplostim. Após a descontinuação de romiplostim, realize hemogramas semanalmente, incluindo contagem de plaquetas, por pelo menos 2 semanas e considere tratamentos alternativos para o agravamento da trombocitopenia, de acordo com as diretrizes atuais de tratamento. Recomenda-se que, caso o tratamento com romiplostim seja descontinuado, o tratamento para PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes atuais de tratamento. O controle clínico adicional pode incluir a suspensão de anticoagulantes e/ou da terapia antiplaquetária, reversão da anticoagulação, ou suporte de plaquetas.

Aumento da reticulina na medula óssea: foi observada reticulina na medula óssea de alguns pacientes com PTI, antes do tratamento com romiplostim, que parece aumentar em alguns pacientes tratados com romiplostim. Considera-se que o aumento da reticulina da medula óssea possa ser resultado do estímulo do receptor de TPO que leva ao aumento do número de megacariócitos na medula óssea que podem subsequentemente liberar citocinas. Nos estudos clínicos com ROMIPLOSTIM, a reticulina não foi associada com sequelas clínicas adversas, casos de mielofibrose idiopática crônica (FMIC), ou mielofibrose secundária, e pode melhorar com a

descontinuação de romiplostim. O aumento de reticulina pode ser sugerido por alterações morfológicas nas células periféricas do sangue e pode ser detectado por meio da biópsia da medula óssea. Portanto, recomendam-se exames de anormalidades morfológicas celulares por meio de esfregaço de sangue periférico e hemograma completo antes e durante o tratamento com ROMIPLOSTIM.

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

Eventos adversos:

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.

Muito comuns: Infecções e infestações (Infecção do trato respiratório superior Rinite); Transtorno do sistema imune (Hipersensibilidade); Transtornos do sistema nervoso (cefaléia); Transtornos respiratórios, torácicos e do mediastino (Dor orofaríngea); Transtornos gastrintestinais (Dor no abdome superior).

5.2 Preços e custo das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)(21). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)(22).

Foram considerados o menor preço de compras públicas realizadas no período entre fevereiro de 2023 e agosto de 2024 e o valor fornecido na tabela CMED atualizada em agosto de 2024. A partir dos valores unitários, foram estimados os custos anuais do tratamento. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Preço das tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

| Apresentação | Preço unitário proposto pelo demandante | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% | Menor preço em compras públicas (BPS) | Custo de tratamento anual | Apresentação |
|---|---|--|---------------------------------------|---------------------------|---|
| Romiplostim 250 mcg | R\$ 1.483,00 | R\$ 2.051,97 | R\$ 1.843,89 ¹ | R\$ 77.116,00 | Romiplostim 250 mcg |
| Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml | NA | R\$ 1.099,21 | R\$ 199,00 ² | R\$ 2.447,70 | Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 10 ml |
| Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml | NA | R\$ 5.496,13 | R\$ 763,49 ³ | R\$ 1.878,19 | Rituximabe frasco-ampola 10 mg/ml 50 ml |
| Dapsona comprimido 100 mg | NA | R\$0,0637 (R\$ 31,85 por 500 unidades – emb. hospitalar) | R\$ 0,69 ⁴ | R\$ 251,85 | Dapsona comprimido 100 mg |

Fonte: elaboração própria. **Nota:** para o romiplostim, considerou-se a dose mediana informada no ensaio clínico de 3,9 mcg/kg/semana, para uma criança de 41 kg, resultando no uso de um frasco de 250mcg por aplicação, sem considerar aproveitamento de dose. Para o rituximabe, a posologia foi de 375mg/m² semanal por quatro semanas, considerando uma área corpórea de 0,82m², e quatro ciclos semanais.

¹ SIASG - Compra de 75 unidades em julho de 2024 pelo Esp-Hospital das Clínicas Ribeirão Preto

² SIASG - Compra de 38858 unidades em maio de 2023 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG).

³ SIASG - Compra de 537 unidades em abril de 2024 pela Secretaria de Estado da Saúde do DF

⁴ SIASG - Compras totalizando 27.000 unidades manipuladas entre 2023 e 2024 pelo Instituto de Pesquisas Evandro Chagas - IPEC

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS (demanda interna)

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “*Em crianças e adolescentes de 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 5**.

Uma descrição detalhada dos métodos da revisão da literatura é apresentada no **Apêndice 1**, o processo de seleção dos estudos está descrito no **Apêndice 2**, e os estudos excluídos durante a fase de elegibilidade, no **Apêndice 3**.

Quadro 5. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).

| | |
|--------------------------------------|---|
| População | Crianças e adolescentes com PTI refratária ^a ou dependentes de corticosteroide ^b |
| Intervenção | Rituximabe Dapsona Romiplostim |
| Comparador | Eltrombopague Azatioprina Ciclofosfamida Vincristina |
| Desfechos (<i>Outcomes</i>) | <u>Primário</u> <ul style="list-style-type: none">• Resposta global: pacientes atingindo CP \geq 50.000 mm³ ou duplicação da contagem de plaquetas da linha de base• Incidência de sangramento clinicamente significativo <u>Secundário</u> <ul style="list-style-type: none">• Qualidade de vida relacionada à saúde• Eventos adversos graves (grau \geq 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.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foi identificada uma revisão sistemática com meta-análise indireta que avaliou o romiplostim comparado ao eltrombopague a partir dos dados de cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) (três de romiplostim versus placebo, e dois de eltrombopague versus placebo). Uma vez que não foram identificados outros estudos primários elegíveis publicados após a data de realização da RS de Zhang et al., (2018), considerou-se que a

RS está atualizada e os resultados desta revisão foram considerados para a comparação entre romiplostim e eltrombopague. Também foi identificado um ECR que avaliou o rituximabe comparado à vincristina. Uma vez que nenhum estudo comparou o rituximabe ao placebo, não foi possível elaborar comparações indiretas do medicamento com os demais comparadores disponíveis.

Em relação às características dos pacientes, três estudos avaliaram o tratamento de romiplostim *versus* placebo, dois estudos analisaram eltrombopague *versus* placebo, e apenas um estudo comparou rituximabe *versus* vincristina. Os estudos incluíram crianças e adolescentes com PTI persistente, a idade média variou de 5 a 11 anos, sendo a maioria do sexo masculino. Os desfechos avaliados estão apresentados no **Quadro 6**. Detalhes adicionais sobre as características gerais dos ECR primários incluídos estão apresentados no **Apêndice 4**.

Adicionalmente, um estudo observacional (**Quadro 7**) elegível foi identificado, comparando diferentes intervenções (23). Neste estudo, foi realizada uma análise retrospectiva do uso de TPO-RA em crianças e adolescentes com PTI cônica (n=33), comparando o tratamento com eltrombopague *versus* romiplostim. O desfecho avaliado foi a resposta plaquetária ($\geq 50 \times 10^9/L$ ou $\geq 20 \times 10^9/L$ acima do valor basal por 2 semanas consecutivas).

Quadro 6. Caracterização dos participantes dos ensaios clínicos randomizados.

| Autor, ano | População | Intervenção (n) x comparador (n) | Idade mediana (range) | Sexo masculino n (%) | Esplenectomia prévia (%) | CP > 50.000 / μ L | Sangramento | EA (grau \geq 3) |
|---|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Bussel, 2011 (24) | PTI persistente (\geq 6 meses) | Romplostim (17) | 9 (1-17) | 13 (76%) | 6/17 (35%) | 15 (88,2%) | 1/17 (5,88%) | 1/17 (5,88%) |
| | | Placebo (5) | 11 (2-14) | 3 (60%) | 2/5 (40%) | 0 (0,00) | 0/5 (0,00) | 0/5 (0,00) |
| Mathias, 2016 (25)/ Tarantino, 2016 (26) | PTI persistente (\geq 6 meses) | Romplostim (42) | 10 (6-14) ^a | 18 (42,9%) | 1/41 (2,4%) | 30 (71,4%) | 1,9 (4,2%) ^b | 8/42 (19%) |
| | | Placebo (20) | 7,5 (6,5-13,5) ^a | 9 (45%) | 1/19 (5%) | 4 (20%) | 4 (6,9%) ^b | 2/19 (10,5%) |
| Elalfy, 2011 (27) | PTI persistente (\geq 12 meses) | Romplostim (12) | 9,5 (2,5-16) | 10 (83,3%) | 0/12 | 10 (83,3%) | 16,6% | 0/12 (0%) |
| | | Placebo (6) | 7 (4-15) | 3 (50%) | 0/6 | 0 (0,00) | NR | 0/6 (0%) |
| Bussel, 2015 (28) | PTI persistente (\geq 6 meses) | Eltrombopague (45) | 9 (8-10) | 18 (40%) | 5/40 (11%) | 28 (62,2%) | 4 (9%) | 4/44 (9%) |
| | | Placebo (22) | 10 (8-12) | 9 (41%) | 0/22 (0,00) | 7 (31,8%) | 7 (32%) | 2/21 (10%) |
| Grainger, 2015 (29) | PTI persistente (\geq 12 meses) | Eltrombopague (63) | 9,4 (8,2-10,5) | 33 (52%) | 4/59 (6%) | 25 (40%) | 3/63 (5%) | 5/63 (8%) |
| | | Placebo (29) | 9,8 (8,3-11,3) | 15 (52%) | 0/29 (0,00) | 1 (3%) | 2/29 (7%) | 4/29 (14%) |
| Dai, 2015 (30) | PTI persistente ou refratária | Rituximabe (26) | 5,6 (2,1) ^c | 16 (32%) ^c | NR | 18 (69,2%) | NR | 11,5% |
| | | Vincristina (24) | - | - | NR | 9 (37,5%) | NR | 8,3% |

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; EAs: eventos adversos; NR: não reportado no estudo. **Notas:** a. mediana (IQR); b. média (desvio-padrão); c. n° e desvio padrão do total de participantes.

Quadro 7. Caracterização dos participantes do estudo observacional incluído.

| Autor, ano | População | Intervenção (n) x comparador (n) | Idade mediana (range) | Sexo masculino n (%) | Esplenectomia prévia (%) | CP > 50.000 / μ L | EA (grau \geq 3) |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| Ramaswamy, 2014 (23) | PTI persistente e crônica | Eltrombopague (12) | 14,5 (3-19) | 4 (33,3%) | 2 (17%) | 9/12 (75%) | NR |
| | | Romiplostim (21) | 11,4 (2-19) | 18 (85,7%) | 1 (5%) | 18/21 (85,7) | NR |

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; EAs: eventos adversos; NR: não reportado.

6.2 Efeitos desejáveis

Os efeitos desejáveis dos medicamentos foram avaliados 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. Maiores detalhes sobre os resultados dos estudos incluídos estão apresentados no **Apêndice 6**.

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

Em meta-análise em rede reportada na RS de Zhang *et al* (2018), três estudos avaliaram a eficácia de romiplostim e dois de eltrombopague, totalizando 261 participantes. A comparação indireta entre **romiplostim e eltrombopague** indicou que não houve diferença significativa na resposta plaquetária entre os dois tratamentos (RR:1,75; IC95%:0,64-4,76; $p > 0,05$) (**Figura 1**). Este resultado foi corroborado pelos resultados do estudo observacional que demonstrou que 85,7% (n=18/21) e 75,0% (n=9/12) dos pacientes que receberam romiplostim e eltrombopague, respectivamente, atingiram resposta plaquetária, sem diferença significativa entre os grupos (RR 1,14; IC95% 0,79-1,66).

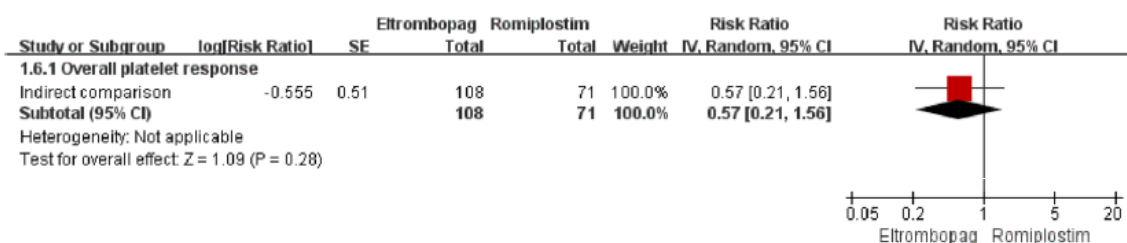


Figura 1. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta para o desfecho de resposta plaquetária.

Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2018). **Nota:** na NMA apresentada na figura, os valores foram estimados para a comparação entre eltrombopague versus romiplostim. Por isso, os valores reportados no texto foram invertidos para refletir a comparação romiplostim versus eltrombopague.

Um ECR (30) avaliou a resposta plaquetária comparando **rituximabe** versus **vincristina**. Os resultados mostraram que a resposta plaquetária foi significativamente maior no grupo rituximabe (69,2%) em comparação ao grupo vincristina (37,5%), com um teste qui-quadrado (χ^2) de 7,24 e $p > 0,001$ (RR 1,85; IC95% 1,04-3,29).

6.2.2 Incidência de sangramento clinicamente significativo

Em meta-análise em rede reportada na RS de Zhang *et al* (2018), quatro estudos relataram a incidência de sangramento clinicamente significativo (grau 2 e 4), totalizando 242 participantes. Em comparação indireta, a incidência de sangramento foi significativamente maior no grupo **romiplostim** do que **eltrombopague** (RR:3,03; IC95%:1,12-8,33; $p < 0,05$) (Figura 2).

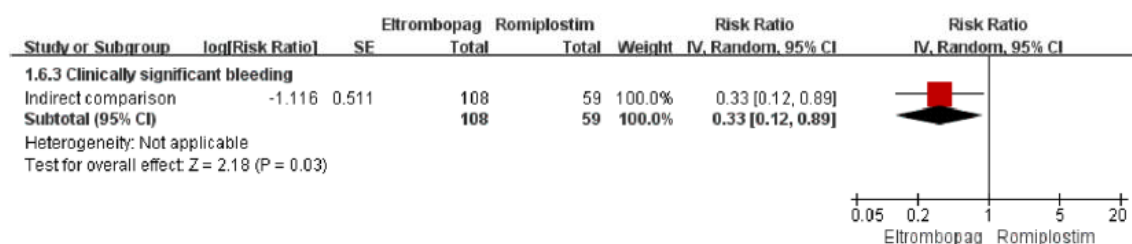


Figura 2. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta para o desfecho de sangramento clinicamente.

Fonte: Adaptado de Zhang *et al.* (2018). **Nota:** na NMA apresentada na figura, os valores foram estimados para a comparação entre eltrombopague versus romiplostim. Por isso, os valores reportados no texto foram invertidos para refletir a comparação romiplostim versus eltrombopague.

6.2.3 Qualidade de vida relacionada à saúde

Apenas um estudo (25) avaliou o desfecho de qualidade de vida relacionada à saúde utilizando a ferramenta HRQoL / KIT tool (*Child Self-Report version*). Esta ferramenta é composta por três versões: *Child Self-Report* para crianças de 7 anos ou mais; *Parent Proxy* para crianças menores de 7 anos; e a versão *Parent Impact* para pais de crianças de todas as idades, avaliando o impacto do PTI das crianças na carga parental. Na versão *Child Self-Report*, a média da mudança da linha de base foi de 13,7 (sd: 16,7) para romiplostim e 9,8 (sd: 15,7) para placebo, sem diferença entre os grupos. Enquanto na versão *Parent impact*, a mudança foi de 17,5 (16,7) para romiplostim e 12,8 (16,3) para placebo, após 25 semanas. Os resultados demonstraram maior redução da carga parental desde o início do estudo no grupo romiplostim versus o grupo placebo ($p=0,015$).

6.3 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para o desfecho de ocorrência de eventos adversos (EA) grau ≥ 3 .

6.3.1 Eventos adversos (grau ≥ 3)

Em meta-análise em rede reportada na RS de Zhang *et al* (2018), quatro estudos relataram a incidência de eventos adversos (EAs) geral, grave, e por evento, totalizando 197 participantes. Na comparação indireta, observou-se que não houve diferenças na incidência geral dos EAs (RR: 1,04; IC95%: 0,72-1,52) e a incidência de EAs graves (RR: 4,17; IC95%: 0,33-33,33) entre os grupos romiplostim e eltrombopague.

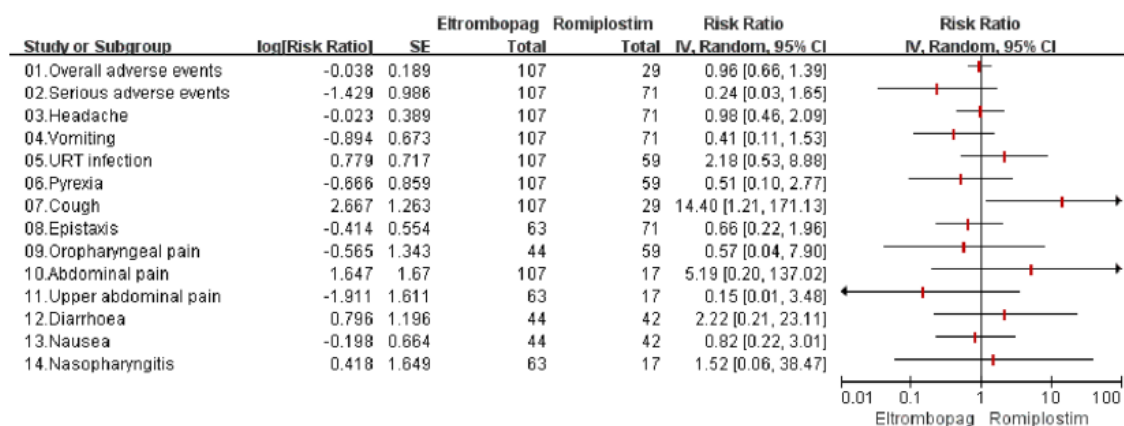


Figura 3. Gráfico de floresta para a meta-análise indireta para o desfecho de eventos adversos grau ≥3.

Fonte: Adaptado de Zhang et al. (2018). **Legenda:** URT: trato respiratório superior. **Nota:** na NMA apresentada na figura, os valores foram estimados para a comparação entre eltrombopague versus romiplostim. Por isso, os valores reportados no texto foram invertidos para refletir a comparação romiplostim versus eltrombopague.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

De maneira geral, a qualidade da evidência para os desfechos de resposta plaquetária, incidência de sangramento clinicamente significativo e eventos adversos graves (grau ≥ 3) foi moderada para as duas comparações (romiplostim versus eltrombopague e rituximabe versus vincristina), e o principal motivo para rebaixamento da certeza da evidência foi a imprecisão, como explicitado nos quadros a seguir. Para avaliação de imprecisão, foi considerado o limiar de significância estatística (IC95% cruzando a linha de nulidade) e o tamanho ótimo da informação (TOI). Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Apêndice 5**.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação romiplostim *versus* eltrombopague.

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Romiplostim | Eltrombopague | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Resposta plaquetária (CP > 50.000 uL) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | 55/71 (77%) | 53/108 (49,1%) | RR 1,75 (0,64-4,76)* | 211 menos por 1.000 (de 388 menos para 275 mais) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | 18/21 (85,7%) | 9/12 (75,0%) | RR 1,14 (0,79-1,66) | 36 mais por 1000 (de 53 menos para 164 mais) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |
| Sangramento clinicamente relevante | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 59 | 108 | RR 3,03 (1,12-8,33)* | 167 menos por 1000 (de 220 menos para 27 menos) | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |
| Eventos adversos graves | | | | | | | | | | | | |
| 4 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | grave ^a | nenhum | 9/71 (12,7%) | 9/63 (14,3%) | RR 4,17 (0,33-33,33)* | | ⊕⊕⊕○ Moderada | IMPORTANTE |

Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Notas: ^a. Amplitude IC95% cruzando a linha de nulidade. ^b Amplitude IC95% e pequeno número de eventos.

Os resultados da meta-análise indireta incluída foram invertidos para apresentar a comparação romiplostim versus eltrombopague, ao contrário da comparação original eltrombopague versus romiplostim.

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência para a comparação rituximabe *versus* vincristina.

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|-------------|-------------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Rituximabe | Vincristina | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Resposta plaquetária (CP > 50.000 uL) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | 18/26 | 9/24 | RR 1,85 (1,04-3,29) | 319 mais por 1000 (de 15 mais para 859 mais) | ⊕⊕⊕○ Moderada | CRÍTICO |

Legenda: IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Notas: * Risco relativo calculado a partir dos dados reportados no estudo. ^a Risco de viés moderado em três domínios.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em crianças e adolescentes diagnosticadas com PTI persistente, a meta-análise indireta demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas na resposta plaquetária (RR: 0,57; IC95%: 0,21-1,56; $p > 0,05$) ou na ocorrência de eventos adversos graves (RR: 0,24; IC95%: 0,03-3,01) entre o tratamento com eltrombopague e romiplostim. No entanto, a incidência de sangramento foi significativamente menor no grupo eltrombopague em comparação com romiplostim (RR: 0,33; IC95%: 0,12-0,89; $p < 0,05$).

Apenas um estudo avaliou o tratamento de rituximabe versus vincristina, este demonstrou que a resposta plaquetária foi significativamente maior no grupo rituximabe (69,2%) em comparação ao grupo vincristina (37,5%).

Para todos os desfechos priorizados, a qualidade da evidência foi considerada moderada. Não foi possível avaliar as intervenções com os demais medicamentos disponíveis no SUS para esta população por ausência de evidência, ao passo que não foram identificados estudos que avaliassem a dapsona na população pediátrica com PTI.

9 CONSIDERAÇÕES SOBRE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NAS DEMANDAS EXTERNAS

Pergunta de Pesquisa

As perguntas de pesquisa propostas pelo demandante nos dois dossiês tiveram como principal particularidade a divisão da população – alvo em dois dossiês. O primeiro priorizou pacientes pediátricos (idade entre 1 ano e 5 anos) com PTI persistente ou crônica, cuja população permanece com uma necessidade não atendida, uma vez que a alternativa disponível no SUS (eltrombopague) é recomendado para uso de pacientes a partir de 6 anos de idade. O demandante propôs como pergunta de pesquisa principal se em crianças de 1 a 5 anos de idade com PTI crônica refratária, o romiplostim é eficaz e seguro quando comparado a eltrombopague. Como pergunta secundária, segundo demandante feito uma análise de subgrupo para verificar se em pacientes pediátricos (de 1 a 5 anos) com PTI crônica refratária, o romiplostim é eficaz e seguro quando comparado a placebo. A escolha do placebo como comparador justifica-se por não haver agonistas de receptores trombopoiéticos disponíveis no SUS para o tratamento de PTI na população pediátrica com idade entre 1 e 5 anos. As demais opções de tratamento não são específicas (corticosteroides, imunoglobulina humana intravenosa, imunossuppressores (azatioprina, ciclofosfamida, danazol, vincristina).

O segundo dossiê avaliou em crianças e adolescentes (de 6 a 17 anos) com PTI crônica refratária, se o romiplostim é eficaz e seguro quando comparado a eltrombopague.

Os desfechos avaliados pelo demandante nos dois dossiês foram:

Primários (críticos):

- Resposta plaquetária geral.

Secundários (importantes):

- Resposta plaquetária durável;
- Incidência de sangramento clinicamente significativo;
- Todos os eventos hemorrágicos;
- Proporção de pacientes que receberam terapia de resgate;
- Qualidade de vida;
- Incidência de EA gerais e Incidência de EA graves.

Busca por Evidências

O demandante externo nos dois dossiês realizou as buscas eletrônicas até novembro de 2023 nas seguintes plataformas: Medline (via PubMed), EMBASE e *Cochrane Library*. Para validação das estratégias de busca, uma busca no *Epistemonikos* foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões.

Para a condução da busca de evidências nos dois dossiês, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) utilizando descritores combinados com os operadores booleanos AND e OR. Dentre os principais descritores utilizados estão: “romiplostim”, “AMG 531” e “Romiplostim”, “eltrombopague”, “Revolade” e “*Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic*” [MeSH].

As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores obteve os mesmos resultados, demonstrando a ausência de risco significativo de não-inclusão de estudos mais recentes. Foram incluídos seis estudos: quatro ensaios clínicos randomizados, 1 revisão sistemática com metanálise em rede e 1 estudo retrospectivo comparativo. Foi identificado um resumo de congresso que reportou dados de mundo real sobre o uso do romiplostim e eltrombopague, não satisfazendo aos critérios de elegibilidade desta RS descrito separadamente.

Elegibilidade e Seleção dos Estudos

O processo de seleção dos estudos o gerenciador de referências EndNote X5 *software* (Clarivate TM, Londres, Reino Unido) para avaliar as duplicatas. A triagem, elegibilidade e inclusão foi realizada na plataforma Rayyan QCRI (Qatar Foundation, Doha, Qatar). A revisão foi realizada por dois avaliadores independentes, e um terceiro avaliador interveio para resolver quaisquer discrepâncias. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem seguiram para a etapa de extração de dados realizada por um avaliador em planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Foram recuperadas 3.839 publicações, restando 1808 após remoção das duplicatas. Durante a seleção, 1.707 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 94 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra. Foram incluídos quatro ECR, uma RS com NMA e um estudo retrospectivo comparativo. Como evidência complementar foi descrito um resumo de congresso que reportou os dados do mundo real sobre o uso do romiplostim e eltrombopague. Os resumos dos estudos estão disponíveis nos dossiês do demandante.

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Ambas as demandas, externas e interna incluíram uma revisão sistemática com meta-análise indireta que avaliou o romiplostim comparado ao eltrombopague a partir dos dados de cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) (três de romiplostim versus placebo, e dois de eltrombopague versus placebo). O demandante externo incluiu ainda outros ECR mais antigos que a RS e um estudo retrospectivo comparativo. Na ausência de comparação direta, a RS com NMA de comparação indireta avaliou a eficácia e segurança dos TPO-RAs no tratamento da PTI persistente ou crônica em crianças e adolescentes. De acordo com os dados avaliados, os resultados sugerem que romiplostim é semelhante ao eltrombopague em termos de eficácia e segurança corroborando com a avaliação feita pela demanda interna. Os outros estudos incluídos não demonstraram nenhum resultado diferente ao apresentado pela metanálise. O estudo que avaliou crianças entre 1 a 5 anos utilizando romiplostim, incluído na metanálises, foi comparado com placebo mostrando superioridade do medicamento no tratamento da TPI. Maiores detalhes estão disponíveis nos dois dossiês do demandante externo.

AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O demandante realizou a avaliação da qualidade da RS pela ferramenta AMSTAR-2 evidenciou que a NMA apresentou uma qualidade criticamente BAIXA. Esse resultado do risco de viés deve ser interpretado com cautela, pois a ferramenta AMSTAR-2 não foi desenvolvida para avaliar o risco de viés de revisões sistemáticas com NMA. Na análise do demandante a revisão falhou nas seguintes questões: (I) estratégia de busca abrangente e adequada; (II) fornecimento de uma lista de estudos excluídos com justificativa; (III) abordar o possível impacto do risco de viés nas metanálises; (IV) considerar o risco de viés de publicação na discussão. Enquanto a análise da qualidade metodológica da revisão sistemática teve como resultado uma confiança geral MODERADA, visto que não atendeu apenas o domínio 7, correspondente ao fornecimento de uma lista de estudos excluídos com justificativa. A avaliação de risco de viés do estudo retrospectivo observacional selecionado pelo demandante, usando a ferramenta ROBINS-I, apresentou um risco de viés moderado devido à natureza observacional e potencial confusão residual.

Na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise de subgrupos dos pacientes pediátricos com idade entre 1 e 5 anos o risco de viés dos variou entre algumas preocupações e baixo risco. Importante destacar que todos os estudos o romiplostim foi comparado à placebo.

AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

O demandante também realizou, em seus dossiês, avaliação da certeza da evidência pelo GRADE.

A certeza da evidência variou entre moderada e baixa para os diferentes desfechos avaliados nos três ECR incluídos na análise de subgrupo dos pacientes pediátricos com idade entre 1 e 5 anos pelo demandante. A certeza da evidência dos desfechos avaliados foi rebaixada devido algumas preocupações relacionadas ao risco de viés dos estudos conduzidos por Bussel et. al., (2011) e Elalfy et. al., (2011) e devido os intervalos de confiança do estudo realizado por Tarantino et. al., (2016) cruzarem a linha de não efeito no grupo de pacientes com idade de 1 a <6 anos.

No dossiê que avaliou pacientes de 6 a 17 anos a certeza da evidência variou entre moderada e baixa para os diferentes desfechos avaliados na revisão com NMA. Nenhum estudo comparou a eficácia e segurança do romiplostim versus eltrombopague (estudos *head-to-head*), portanto, não foi possível avaliar a evidência direta para essas alternativas terapêuticas. Segundo análise do demandante, a qualidade da evidência indireta e da NMA variou de moderada a baixa devido a imprecisão dos resultados, uma vez que se

exibiu intervalos de confiança de 95% com grande amplitude, alguns deles que cruzam a linha de não efeito, o que pode comprometer a conclusão dos achados. Além disso, a qualidade da evidência direta e NMA foi reduzida por indiretividade devido à comparabilidade questionável das populações dos ECR ou devido à intransitividade. Apesar da consistência (coerência, ou seja, ausência de heterogeneidade estatística), a comparação indireta apresentou algumas preocupações relacionada a transitividade relacionada a alguns fatores modificadores como proporção de homens e mulheres, idade média dos participantes, tempo de acompanhamento dos estudos e contagem de plaquetas basal. Maiores detalhes sobre as evidências estão dispostos nos dossiês do demandante externo. Avaliando criticamente, os resultados apresentados pelo demandante são semelhantes em comparação à análise interna realizada onde a classificação foi moderada para as duas comparações (romiplostim versus eltrombopague e rituximabe versus vincristina), e o principal motivo para rebaixamento da certeza da evidência foi a imprecisão.

10 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

10.1 Demanda interna

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do romiplostim e do rituximabe para crianças e adolescentes com PTI refratária ou dependentes de corticosteroide. Apesar de incluída na pergunta PICOS deste relatório, a dapsona não foi considerada como intervenção nas avaliações econômicas, uma vez que não foram identificadas evidências de eficácia e segurança do seu uso em pacientes pediátricos com PTI, que possibilitasse a avaliação da alternativa. Para a análise foi elaborado um modelo econômico de análise de custo-utilidade (ACU) no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS).

Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 10**.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

| | |
|--------------------------|--|
| População-alvo | Crianças e adolescentes com PTI refratária ou dependentes de corticosteroide |
| Intervenção | Cenário com rituximabe Cenário com romiplostim Cenário com rituximabe e romiplostim |
| Comparador | Cenário atual com azatioprina e eltrombopague |
| Perspectiva de análise | Sistema Único de Saúde (SUS) |
| Horizonte temporal | Quatro anos |
| Medidas de efetividade | Resposta ao tratamento (resposta plaquetária sem necessidade de terapia de resgate) |
| Estimativa de custos | Custos médicos diretos |
| Moeda | Real (R\$) |
| Taxa de desconto | Não aplicável, devido ao curto horizonte temporal |
| Modelo escolhido | Árvore de decisão |
| Análise de sensibilidade | Análise determinística univariada e análise probabilística multivariada (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>). |

Fonte: elaboração própria.

10.1.1. Métodos

Racional e descrição do modelo

Para elaboração desta ACU, considerou-se o texto do PCDT vigente da PTI, que recomenda a seguinte sequência de tratamento para pacientes com PTI refratária:

“Recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes devem ser tratados com eltrombopague. No caso de falha, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina/ciclofosfamida, eltrombopague e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida/azatioprina e eltrombopague.”

Além destas opções medicamentosas, também está disponível a esplenectomia que pode ser realizada em pacientes pediátricos e, normalmente, é postergada o maior tempo possível devido ao risco de infecções subseqüentes e ao potencial de remissão. A **Figura 4** a seguir exemplifica o racional de recomendação do PCDT para o tratamento da PTI refratária e crônica em pacientes pediátricos. As setas representam a necessidade de receber outro tratamento (ou seja, próxima linha terapêutica), seja por motivo de ausência de resposta, recorrência da trombocitopenia, eventos adversos ou não tolerância ao medicamento.

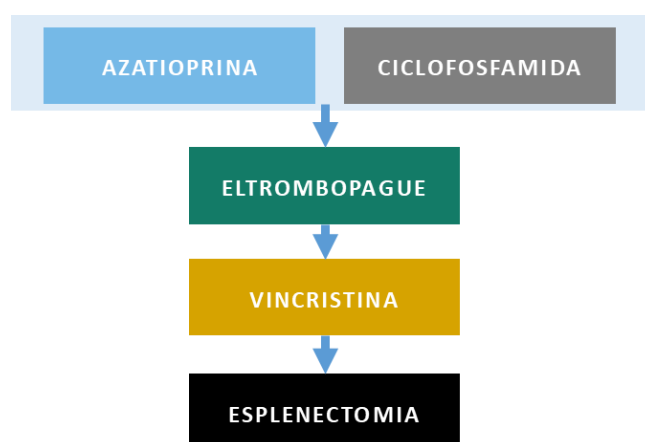


Figura 4. Sequência de tratamento recomendada para crianças e adolescentes com PTI refratária ou crônica.

Fonte: elaboração própria.

Durante o processo de atualização do PCDT da PTI, nas reuniões de escopo e priorização conduzidas entre o MS, pareceristas e especialistas, discutiu-se sobre a possibilidade de recomendação dos medicamentos em linhas terapêuticas considerando as evidências e a melhor utilização dos recursos, no caso de incorporação do romiplostim e rituximabe como alternativa de tratamento para estes pacientes. A **Figura 5** a seguir ilustra o racional de sequência de tratamento proposto. Nesta figura, a dapsona não está considerada devido à ausência de evidências clínicas de eficácia e segurança nesta população.

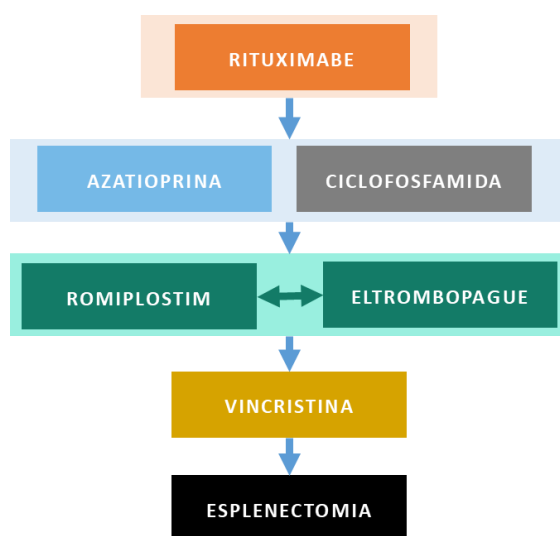


Figura 5. Sequência de tratamento proposta caso romiplostim e rituximabe fossem incorporados para tratamento de crianças e adolescentes com PTI refratária ou crônica.

Fonte: elaboração própria. **Nota:** embora as evidências anteriormente apresentadas tenham avaliado o rituximabe comparado à vincristina, de acordo com os especialistas, o rituximabe poderia ser priorizado por sua relação de eficácia e custos.

Neste sentido, considerando esta recomendação e as evidências, foi conduzido um modelo do tipo árvore de decisão para avaliar os padrões de tratamento comparando o cenário atual (medicamentos atualmente disponíveis para PTI e sequência de tratamento recomendada no PCDT) e o tratamento proposto, considerando a inclusão do romiplostim e rituximabe no arsenal terapêutico da PTI, bem como sequência de tratamento considerando recomendação dos especialistas, evidências clínicas e melhor utilização de recursos.

Com base no exposto, foram elaboradas três árvores de decisão que refletem, respectivamente:

- 1) O cenário atual
- 2) Um cenário no qual o rituximabe estaria incorporado
- 3) Um cenário no qual o romiplostim estaria incorporado

4) Um cenário no qual romiplostim e rituximabe estariam incorporados

As árvores de decisão se basearam na premissa que de 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.

A ciclofosfamida está disponível para tratamento e recomendado como alternativa à azatioprina. Entretanto, a partir da observação de dados de utilização dos medicamentos que serão apresentados a seguir (vide seção de Análise de Impacto Orçamentário), considerou-se que, nos últimos anos, o medicamento não tem sido utilizado em crianças e adolescentes com PTI. Para a vincristina, não foi possível obter dados de consumo, entretanto, segundo a literatura e opinião de especialistas, este medicamento é recomendado em casos específicos para um percentual muito pequeno de pacientes. Por estes motivos, a vincristina e a ciclofosfamida não foram consideradas nesta análise como opção de tratamento no cenário atual.

Dessa forma, o cenário atual propõe que os pacientes iniciam o tratamento com azatioprina, e aqueles que obtêm resposta, permanecem neste tratamento até o final do horizonte de análise. Pacientes que não apresentam resposta com azatioprina após seis meses, iniciam o uso do eltrombopague na dose de 50mg por dia, e continuarão neste tratamento apenas se apresentarem resposta a ele. Aqueles que não apresentam resposta, seguem para o ajuste da dose, recebendo 75mg por dia, via oral. Como última opção àqueles que não respondem a maior dose de eltrombopague, os pacientes são encaminhados à esplenectomia.

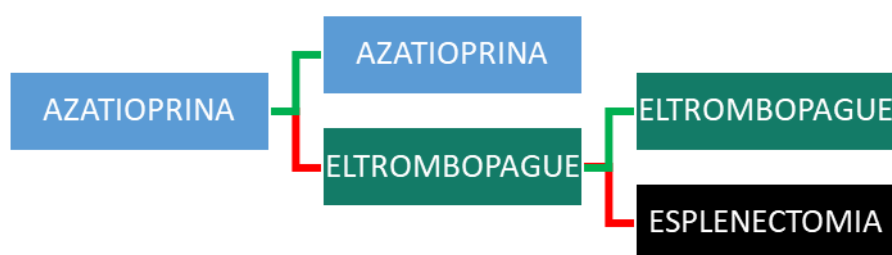


Figura 6. Representação da árvore de decisão para o cenário atual.

Fonte: elaboração própria.

Estratégias semelhantes foram propostas para os cenários de incorporação do rituximabe e romiplostim. Entretanto, no cenário de incorporação do rituximabe, considerou-se que ele seria a primeira opção de tratamento na refratariedade, seguido pela azatioprina, eltrombopague e esplenectomia (

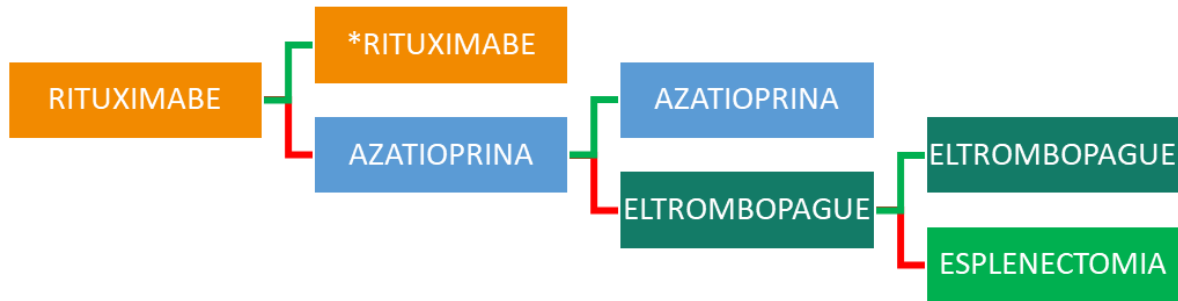


Figura 7).

Já para o cenário de incorporação do romiplostim, inicia-se o tratamento com azatioprina e, aqueles não respondem, podem optar entre eltrombopague ou romiplostim, ficando a decisão igualmente dividida entre eles, à cargo do médico prescritor. Na sequência, além da possibilidade de aumento de dose do romiplostim ou eltrombopague, caso o paciente permaneça como não respondedor, há a possibilidade de utilizar eltrombopague para aqueles que receberam romiplostim inicialmente, e de utilizar romiplostim para aqueles que receberam eltrombopague inicialmente (

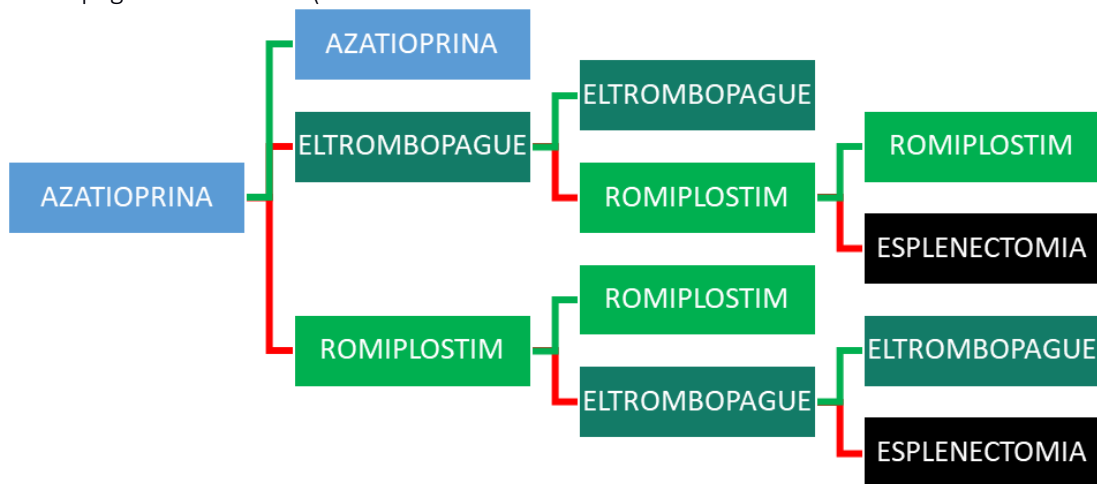


Figura 8).

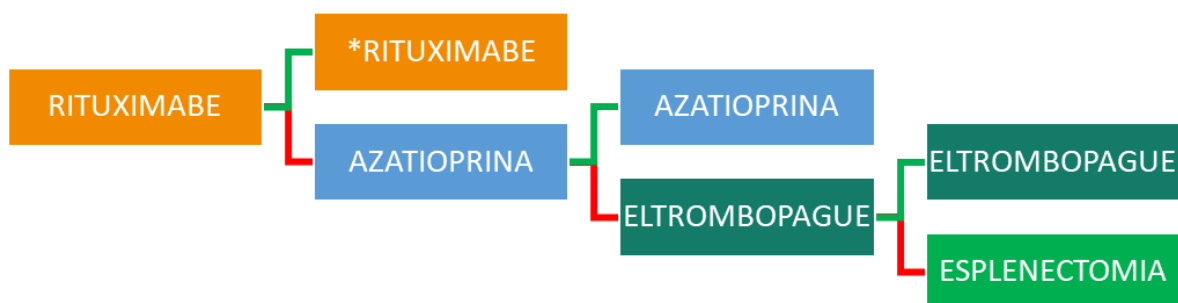


Figura 7. Representação da árvore de decisão para o cenário de incorporação do rituximabe.

Fonte: elaboração própria. 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.

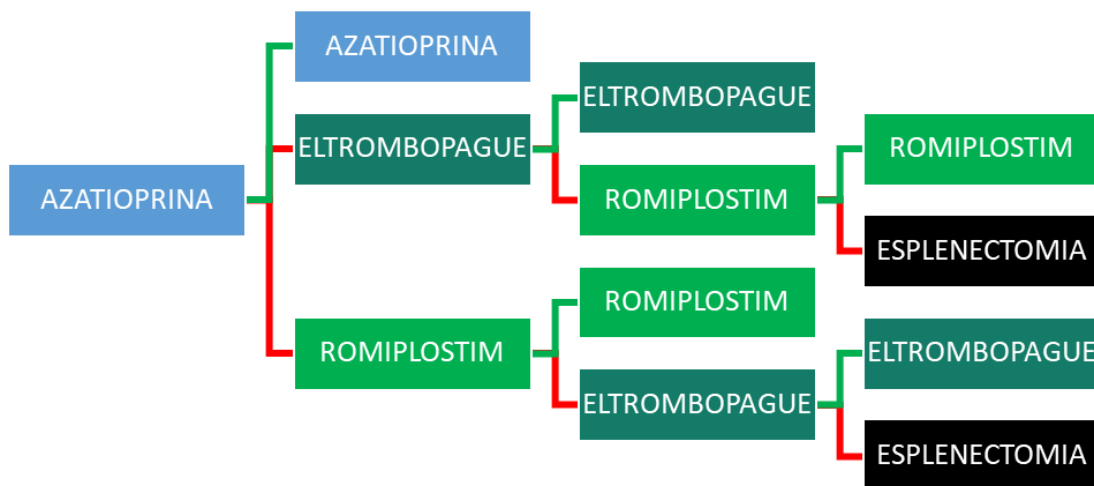


Figura 8. Representação da árvore de decisão para o cenário de incorporação do romiplostim.

Fonte: elaboração própria. 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.

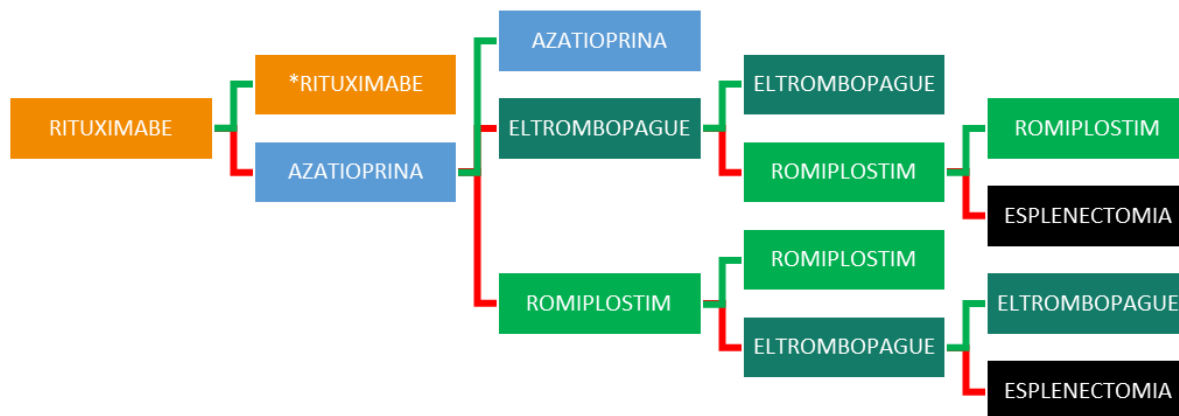


Figura 9. Representação da árvore de decisão para o cenário de incorporação do rituximabe e romiplostim.

Fonte: elaboração própria. 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.

População do estudo

A população considerada como base nesta avaliação econômica foram crianças e adolescentes diagnosticados com PTI primária, refratária ao tratamento de primeira linha com corticosteroides e/ou IVIg, independentes se doença persistente ou crônica ou

dependentes de corticosteroide. Considerou-se que a dependência de corticosteroide por longo período também caracteriza necessidade de trocar o tratamento.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS de forma tripartite. Sendo assim, os custos foram baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) e no Banco de Preços em Saúde.

Para os valores disponíveis no SIGTAP foi apresentada uma análise de sensibilidade aplicando aos custos um fator de correção (2,8)(31).

Intervenções e comparadores

Como descrito anteriormente, o cenário atual inclui a sequência de tratamento com azatioprina, eltrombopague 50mg, eltrombopague 75mg e esplenectomia. Este cenário (comparador) contempla as tecnologias atualmente disponíveis e mais frequentemente utilizadas no tratamento de crianças e adolescentes com PTI refratária ou crônica no SUS.

As intervenções foram avaliadas em dois cenários, onde rituximabe e romiplostim estariam disponíveis, respectivamente. No cenário rituximabe, o tratamento seria a primeira opção, precedendo o uso da azatioprina. No cenário romiplostim, o medicamento seria uma alternativa ao eltrombopague, após a azatioprina. Também se assumiu que os pacientes iniciam romiplostim na menor dose possível, e apenas aqueles que não respondem, recebem uma dose superior.

Desfechos em saúde

Custos diretos totais e anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) foram os desfechos dessa análise.

Medida de efetividade

A medida de efetividade adotada no estudo foi a resposta terapêutica, definida pela proporção de pacientes que apresenta contagem de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ ou mais na ausência de terapia de resgate. Este desfecho foi escolhido por se tratar do desfecho primário dos ensaios clínicos de romiplostim e eltrombopague. Para a azatioprina, o desfecho foi reportado em termos de sobrevida livre de evento em 24 meses, por isso,

utilizou-se o cálculo sugerido por Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (32) para converter o valor para probabilidade em seis meses.

O **Quadro 11** a seguir apresenta a definição do desfecho e os dados extraídos dos estudos para compor a probabilidade de resposta no modelo.

Quadro 11. Definição da resposta e dados extraídos dos estudos para a análise de custo-efetividade.

| Medicamento | Definição do desfecho | Eventos/amostra (%) | Referência |
|----------------------|---|--|----------------------|
| Azatioprina | Ausência de eventos: necessidade de introdução de tratamento de segunda linha adicional ou descontinuação do tratamento por toxicidade, ausência de remissão completa (contagem de plaquetas >100 G/L), falta de adesão ou morte do paciente. | Sobrevida livre de evento em 24 meses: 46% | Ducassou 2020 |
| Rituximabe | Proporção de pacientes que atingiram contagem de plaquetas acima de $150 \times 10^9/L$ e sintoma de sangramento interrompido. | Rituximabe: 11/26 (42,3) Vincristina: 3/24 (12,5) | Dai, 2015 (30) |
| Eltrombopague | Proporção de pacientes que atingiram uma contagem de plaquetas de 50×10^9 por L ou mais pelo menos uma vez entre as semanas 1 e 6 (dias 8 a 43) da fase randomizada do estudo na ausência de terapia de resgate. | Eltrombopague: 28/45 (62) Placebo: 7/22 (32) | Bussel, 2015 (28) |
| Romiplostim | Incidência de resposta plaquetária durável, definida como obtenção de respostas plaquetárias semanais (contagens de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ sem uso de medicação de resgate nas 4 semanas anteriores) em seis ou mais das 8 semanas finais. | Romiplostim: 22/42 (52) Placebo: 2/20 (10) | Tarantino, 2016 (26) |

Mensuração e valoração dos 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 agosto 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 na análise da demanda externa.

Atualmente, considerando o fluxo de tratamento descrito anteriormente, pacientes que realizam esplenectomia não dispõem de outras linhas terapêuticas na sequência. Entretanto, estudos observacionais demonstraram que 19% dos pacientes esplenectomizados ainda requerem de terapia de resgate com pulsos de corticosteroides

e imunoglobulina humana (IVIg). Por isso, assumiu-se o custo da IVIg após a esplenectomia para 19% dos pacientes esplenectomizados, de acordo com a posologia recomendada no PCDT (1g/kg por dia durante 2 dias) em cada mês e o procedimento do SIGTAP.

Quadro 12. Estimativa de recursos e custos para a análise de custo-utilidade.

| Recurso | Descrição | Uso (%) | Quantidade | Custo unitário | Custo em 6 meses | Origem do custo | Referências / observações |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------|------------|----------------|----------------------|-------------------------|---|
| Rituximabe | | | | | | | |
| Aquisição do medicamento | Rituximabe 10 mg/ml 50 ml | 100% | 2,46 | R\$ 763,49 | R\$ 1.878,19 | BPS - BR0268520 | 375mg/m ² semanal por quatro semanas |
| 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 menor dose | | | | | | | |
| Aquisição do medicamento | Romiplostim 250mcg | 100% | 26,00 | 1.483,00 | R\$ 38.558,00 | BPS - BR0268520 | 2,4 mcg/kg; sem aproveitamento de dose |
| Administração | Administração de medicamentos na AE | 100% | 26,00 | R\$ 0,63 | R\$ 16,38 | SIGTAP - 03.01.10.001-2 | Premissa |
| Monitoramento | Dosagem TGP | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.065-1 | Premissa; semelhante às recomendações do PCDT de PTI vigente para eltrombopague |
| | Dosagem TGO | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.064-3 | |
| | Dosagem de bilirrubina | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.020-1 | |
| Custo total | | | | | R\$ 38.610,56 | | |
| Romiplostim maior dose | | | | | | | |
| Aquisição do medicamento | Romiplostim 250mcg | 100% | 26,00 | 1.483,00 | R\$ 38.558,00 | BPS - BR0268520 | 5,5 mcg/kg; sem aproveitamento de dose |
| Administração | Administração de medicamentos na AE | 100% | 26,00 | R\$ 0,63 | R\$ 16,38 | SIGTAP - 03.01.10.001-2 | Premissa |
| Monitoramento | Dosagem TGP | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.065-1 | Premissa; semelhante às recomendações do PCDT de PTI vigente para eltrombopague |
| | Dosagem TGO | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.064-3 | |
| | Dosagem de bilirrubina | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.020-1 | |
| Custo total | | | | | R\$ 38.610,56 | | |
| Eltrombopague 50mg | | | | | | | |
| Aquisição do medicamento | Eltrombopague 50mg | 100% | 182,50 | R\$ 211,98 | R\$ 38.686,35 | SIGTAP - 06.04.25.004-5 | Bula |
| Monitoramento | Dosagem TGP | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.065-1 | PCDT de PTI vigente / mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável |
| | Dosagem TGO | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.064-3 | |
| | Dosagem de bilirrubina | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.020-1 | |
| Custo total | | | | | R\$ 38.722,53 | | |
| Eltrombopague 75mg | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|------------------------|------|--------|------------|----------------------|-------------------------|--|
| Aquisição do medicamento | Eltrombopague 25mg | 100% | 182,50 | R\$ 105,97 | R\$ 19.339,53 | SIGTAP - 06.04.25.003-7 | Bula |
| | Eltrombopague 50mg | 100% | 182,50 | R\$ 211,98 | R\$ 38.686,35 | SIGTAP - 06.04.25.004-5 | |
| Monitoramento | Dosagem TGP | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.065-1 | PCDT de PTI vigente / mensalmente após o estabelecimento de uma dose estável |
| | Dosagem TGO | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.064-3 | |
| | Dosagem de bilirrubina | 100% | 6,00 | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 | SIGTAP - 02.02.01.020-1 | |
| Custo total | | | | | R\$ 58.062,06 | | |
| Azatioprina | | | | | | | |
| Aquisição do medicamento | Azatioprina 50 mg | 100% | 164,25 | R\$ 0,43 | R\$ 69,81 | BPS - BR0268083 | Crianças e adolescentes: 2 mg/kg/dia, por via oral, diariamente |
| Monitoramento | Dosagem TGP | 100% | 3,25 | R\$ 2,01 | R\$ 6,53 | SIGTAP - 02.02.01.065-1 | PCDT de PTI vigente / a cada 8 semanas |
| | Dosagem TGO | 100% | 3,25 | R\$ 2,01 | R\$ 6,53 | 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/mm ³ e 4.000/mm ³ , a cada duas semanas |
| Custo total | | | | | R\$ 136,30 | | |

Horizonte temporal e taxa de desconto

Apesar de a PTI apresentar o potencial de cronicidade com complicações de longo prazo, a definição do horizonte temporal para esta análise foi limitada pelas evidências de efetividade disponíveis. Dessa forma, optou-se por um horizonte temporal de quatro anos, e assumiu-se que a avaliação da resposta e mudança de tratamento na árvore ocorreriam em intervalos de 6 meses. Essa premissa constitui uma limitação ao modelo, mas não foram identificados estudos que fornecessem estimativas confiáveis sobre o tempo de persistência no tratamento para pacientes que não apresentam resposta. Semelhantemente, os ensaios clínicos dos medicamentos romiplostim e eltrombopague avaliaram a resposta com, no máximo, 25 semanas de acompanhamento.

Valores de utilidade adotados

Foi realizada uma busca simples na literatura sobre estudos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes pediátricos com PTI, bem como valores de utilidade e outros estudos de custo-utilidade nesta população. Na ausência de evidências, foram utilizados valores de utilidade referente à pacientes adultos com PTI do Reino Unido (33).

Para pacientes que apresentam resposta ao tratamento, assumiu-se o valor de utilidade de 0,863. Para os pacientes que não apresentam resposta, no intervalo de seis meses antes de iniciar o novo tratamento, ocorre uma perda de utilidade de 0,094. Este valor de perda de utilidade é referente às médias do estudo para os estados de saúde: 1) plaquetas baixas, sangramento ambulatorial; 2) hemorragia intracraniana (2–6 meses) e; 3) eventos adversos do tratamento com esteroides (EA) (respectivamente, 0,734, 0,841, 0,732), considerando que qualquer um desses eventos poderia ocorrer no intervalo de tempo sem resposta ao tratamento.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em agosto de 2024. Conversões de moeda não foram realizadas.

Premissas do modelo

Foram assumidas algumas premissas para a condução da avaliação econômica devido à ausência de dados da literatura que embasassem tais pressupostos. Esses pressupostos, apesar de estarem baseados nas recomendações do PCDT e prática clínica, e no que se entende como mais próximo a realidade factível de ser modelado, podem representar limitações à validade externa da análise. Estas premissas estão listadas a seguir:

- Pacientes que não apresentam resposta a algum dos tratamentos de segunda linha podem, eventualmente, perder a resposta após um certo período de uso. Entretanto, não foi possível estimar estes quadros de “recidiva” pela ausência de dados robustos para compor o modelo.
- Não foram identificados parâmetros de utilidade para a população pediátrica, tampouco para a população brasileira com PTI, e por isso, foram necessários utilizar estimativas internacionais para pacientes adultos.

Análises de sensibilidade e validação

As análises de sensibilidade determinística univariada (DSA) foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 10\%$ foi assumida (**Tabela 1**).

Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, em que os parâmetros variados obedeceram a um comportamento pré-estabelecido por distribuições de probabilidade validadas pela literatura e valores descritos anteriormente. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais.

Tabela 1. Parâmetros aplicados nas análises de sensibilidade.

| Parâmetros | Determinístico | Min | Max | Distribuição | |
|--|----------------|-----------|-----------|--------------|----------------------|
| Fator de correção custos | 1,000 | 1,00 | 2,80 | NA | Premissa |
| Area corpórea (m ²) | 0,820 | 0,50 | 1,14 | Gama | Premissa |
| Peso (kg) | 41,000 | 32,80 | 49,20 | Gama | Premissa |
| Menor dose romiplostim (mcg/kg/semana) | 2,400 | 1,00 | 6,00 | Gama | Tarantino, 2016 (26) |
| Maior dose romiplostim (mcg/kg/semana) | 5,500 | 3,90 | 9,50 | Gama | Tarantino, 2016 (26) |
| Ciclos de rituximabe (n) | 4,000 | 4,00 | 5,00 | Gama | Dai, 2015 (30) |
| Dose média azatioprina (mg/kg/dia) | 1,000 | 0,90 | 1,10 | Gama | PCDT PTI |
| Resposta rituximabe | 0,423 | 0,38 | 0,47 | Beta | Dai, 2015 (30) |
| Resposta romiplostim | 0,524 | 0,43 | 0,58 | Beta | Tarantino, 2016 (26) |
| Resposta eltrombopague | 0,622 | 0,56 | 0,68 | Beta | Bussel, 2015 (28) |
| Resposta azatioprina | 0,154 | 0,14 | 0,17 | Beta | Ducassou 2020 |
| Custo unitário rituximabe 10mL | R\$ 199 | R\$ 179 | R\$ 219 | Gama | BPS/SIASG |
| Custo unitário rituximabe 50mL | R\$ 763 | R\$ 687 | R\$ 840 | Gama | BPS/SIASG |
| Custo unitário romiplostim | R\$ 1.483 | R\$ 1.335 | R\$ 1.631 | Gama | RR PTI Adulto |
| Custo unitário eltrombopague 25mg | R\$ 106 | R\$ 95 | R\$ 117 | Gama | BPS/SIASG |
| Custo unitário eltrombopague 50mg | R\$ 212 | R\$ 191 | R\$ 233 | Gama | BPS/SIASG |
| Custo unitário azatioprina | R\$ 0 | R\$ 0 | R\$ 0 | Gama | BPS/SIASG |

| | | | | | |
|---|------------|------------|------------|------|------------------|
| Custo total esplenectomia | R\$ 1.001 | R\$ 901 | R\$ 1.101 | Gama | SIGTAP |
| Custo pós-esplenectomia | R\$ 12.732 | R\$ 11.459 | R\$ 14.005 | Gama | SIGTAP |
| Utilidade com resposta | 0,863 | 0,78 | 1,00 | Beta | Szende 2010 (33) |
| Desutilidade sem resposta | 0,094 | 0,08 | 0,10 | Beta | Szende 2010 (33) |
| Proporção romiplostim/eltrombopague cenário 2 | 0,500 | 0,20 | 0,70 | Beta | Premissa |

10.1.2. Resultados

Para o caso base, a ACU demonstrou que o cenário de incorporação do rituximabe e do cenário rituximabe e romiplostim levaria a uma redução de custos de tratamento no horizonte de quatro anos (-R\$ 103.887 e - R\$ 102.988, respectivamente, com um incremento em QALY de 0,011 e 0,014, respectivamente), sendo as alternativas dominantes quando comparadas ao cenário atual. O cenário de incorporação somente do romiplostim apresentou incremento de custos (R\$ 178), e incremento em QALY (0,012), resultando num ICER de R\$ 14.623 por QALY (**Tabela 2**).

Tabela 2. Resultados da análise de custo-utilidade.

| Cenário | Custo | Custo incremental | QALY | QALY incremental | ICER (R\$ / QALY) |
|----------------------------------|-------------|-------------------|-------|------------------|-------------------|
| Cenário atual | R\$ 204.403 | | 2,937 | | |
| Cenário rituximabe | R\$ 100.516 | -R\$ 103.887 | 2,949 | 0,011 | Dominante* |
| Cenário romiplostim | R\$ 204.580 | R\$ 178 | 2,950 | 0,012 | R\$ 14.623 |
| Cenário rituximabe + romiplostim | R\$ 101.415 | -R\$ 102.988 | 2,951 | 0,014 | Dominante* |

Fonte: elaboração própria.

O plano de custo efetividade incremental com os cenários avaliados está representado na figura a seguir.

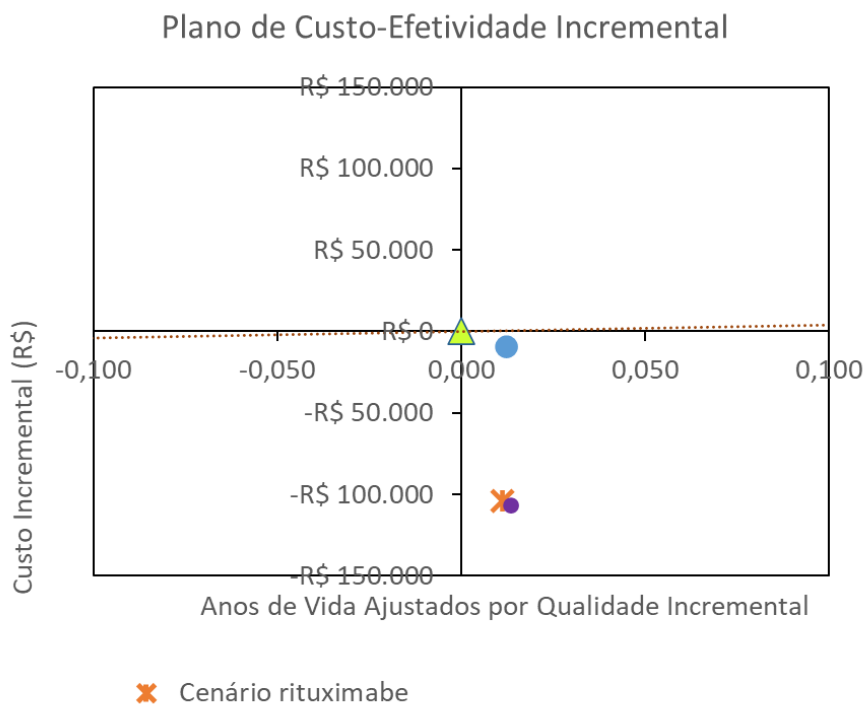


Figura 10. Plano de custo-efetividade incremental.

As análises de sensibilidade demonstraram que o cenário de incorporação do rituximabe ou cenário de incorporação rituximabe e romiplostim permanecem sendo as alternativas dominantes em todas as simulações, oferecendo redução de custos e incrementos em QALY (**Figura 11** e **Figura 12**).

O cenário de incorporação somente do romiplostim apresentou incremento de custos e QALY na maior parte das simulações (72%), resultando em ICER acima de R\$ 120.000 em 68% das simulações. Por outro lado, o cenário com romiplostim foi a alternativa dominante em 28% das simulações (menor custo e maior QALY) (**Figura 11** e **Figura 13**).

Análise de Sensibilidade Probabilística (RCEI)

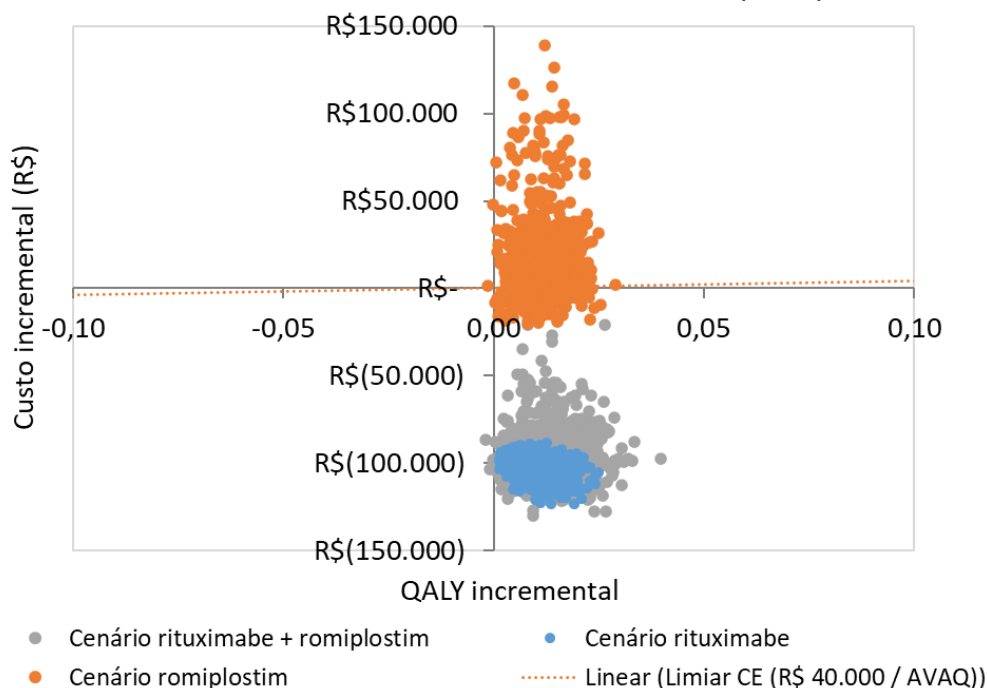


Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística para cenário rituximabe e cenário romiplostim, comparados ao cenário atual.

Fonte: elaboração própria.

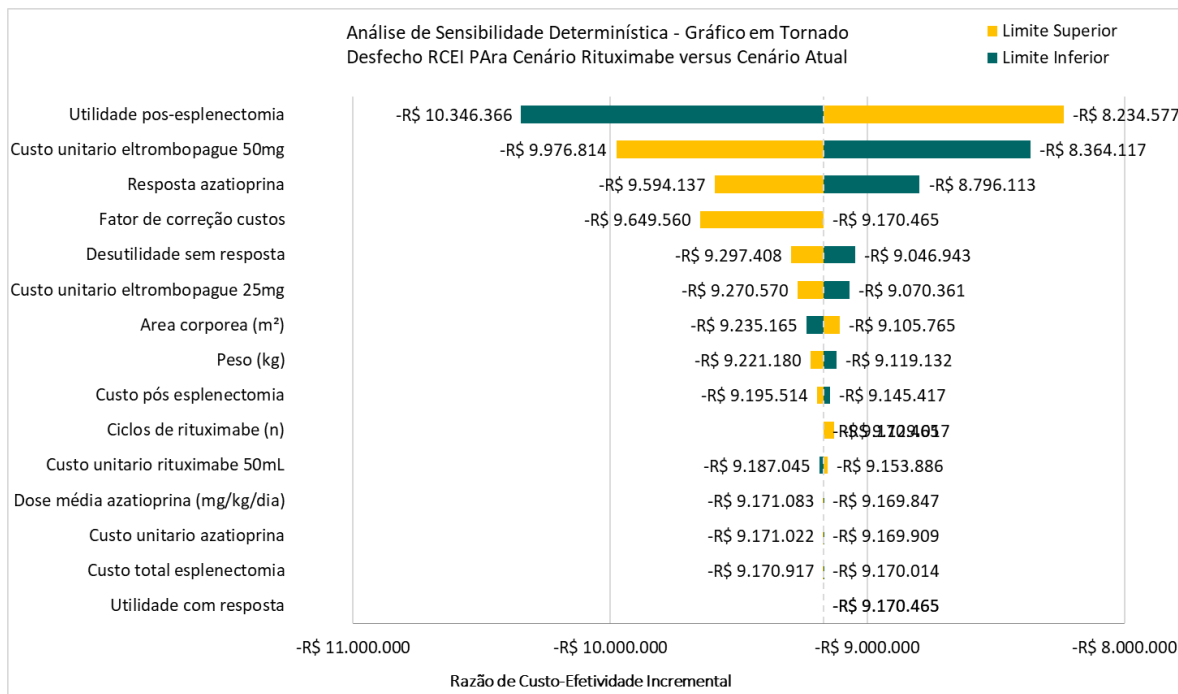


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística para o cenário rituximabe comparado ao cenário atual.

Fonte: elaboração própria.

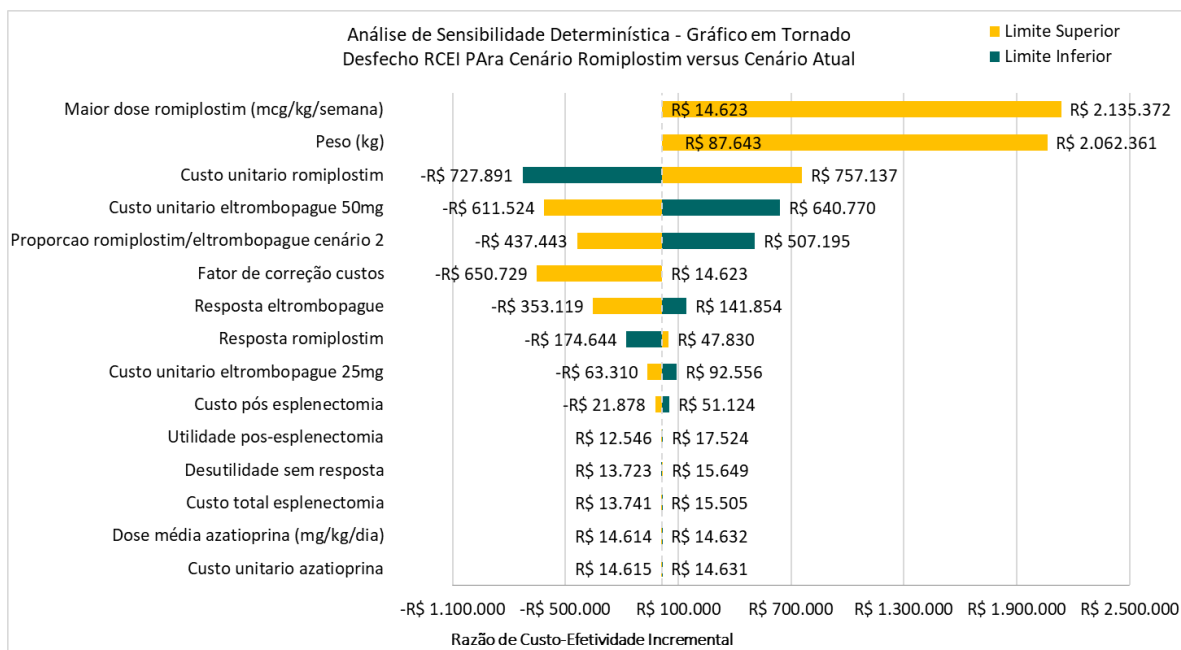


Figura 13. Análise de sensibilidade determinística para o cenário romiplostim comparado ao cenário atual.

Fonte: elaboração própria.

10.2. Considerações sobre a demanda externa

O demandante externo realizou uma análise de custo-utilidade (ACU) para estimar os benefícios clínicos e os custos associados ao tratamento da PTI crônica refratária com romiplostim em crianças com idade entre 1 e 5 anos, cujo tratamento com TPO-RA não está disponível no SUS sendo o placebo selecionado como comparador. E no segundo dossiê elaborou uma análise de custo minimização (ACM) para estimar os custos associados ao tratamento da PTI crônica refratária com romiplostim em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos na perspectiva do SUS. Em relação à demanda interna o demandante não considerou as mudanças de tratamento ao longo do tempo conforme recomendações do PCDT na ACU.

Crianças de 1 a 5 anos

O demandante elaborou o modelo baseado em número de plaquetas e sangramento enquanto internamente o foco foi na premissa de tratamento disponibilizado no PCDT. Sendo a PTI imune primária uma doença crônica de longo prazo, o demandante utilizou um horizonte temporal que considera a expectativa de vida do paciente *lifetime* (presumido como sendo de, no máximo, 76 anos a partir da entrada no modelo). Porém não há dados confiáveis disponíveis que mostrem a eficácia dos medicamentos além de 3 anos.

Diferente da demanda interna, a ACU apresentada pelo demandante foi estruturada com base num modelo de Markov com 3 estados de saúde:

I Plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$: estado de entrada no modelo, em que os indivíduos da população-alvo estão em risco de sangramento menor em cenário ambulatorial;

II Plaquetas $< 50 \times 10^9/L$: estado de entrada no modelo, em que os indivíduos da população-alvo estão em risco de sangramento menor em cenário ambulatorial e hospitalização por sangramentos maiores;

III Morte: estado em que os indivíduos vieram à óbito, seja por sangramento ou qualquer outra causa.

Os indivíduos podem entrar no modelo tanto no estado I quanto no estado II e podem transitar entre os estados.

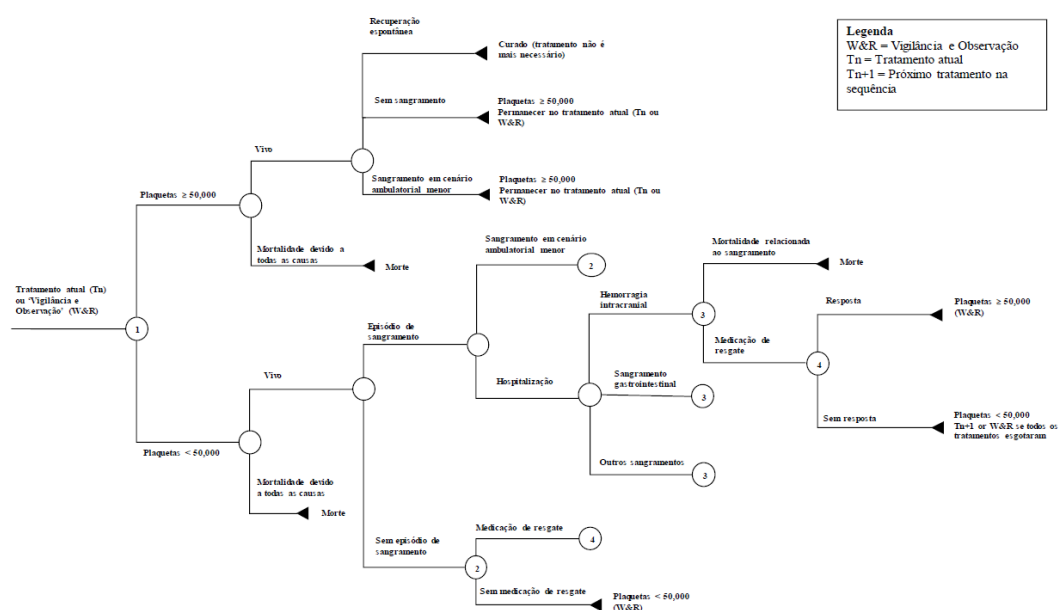


Figura 14 - Modelo esquemático da ACU utilizado pelo demandante do tratamento da PTI crônica ou refratária para crianças de 1 a 5 anos.

A mediana da idade em que os indivíduos suscetíveis entram no modelo foi de 5 anos, segundo a mediana de idade dos indivíduos com idade entre 1 e 5 anos incluídos no estudo de Tarantino et. al.

Parâmetros clínicos

Foram considerados a probabilidade de eventos hemorrágicos independente da opção de tratamento. A quantidade de episódios hemorrágicos e o período de exposição em pacientes com plaquetas $\geq 50 \times 10^9$ foram extraídos da análise divulgada no estudo de Weitz et al. de 2012 e fundamentada em informações publicadas em Pullarkat et al. de 2009. Foram utilizados dados combinados sob a premissa de que as hemorragias são provocadas pela contagem de plaquetas, e não pelo tratamento em si. A quantidade de eventos hemorrágicos e o período de exposição em pacientes com contagem de plaquetas inferior

a 50×10^9 foram extraídos da análise publicada no estudo de Weitz et al. e fundamentados em informações divulgadas em Pullarkat et al. Também foram utilizados dados combinados, a partir do pressuposto de que os episódios de sangramento são provocados pela quantidade de plaquetas, e não pelo tratamento em si.

No início de cada ciclo de 4 semanas, no modelo, o médico decide se o paciente corre risco de sangramento e, portanto, necessita de terapia de resgate (imunoglobulina humana intravenosa ou metilprednisolona intravenosa). Se houver resposta ao tratamento de resgate, o paciente passará, no próximo ciclo, para o estado de saúde $\geq 50 \times 10^9$ plaquetas. Se não houver resposta, passará ao estado $< 50 \times 10^9$ plaquetas. Pacientes que não recebam tratamento de resgate passam ao estado de saúde $< 50 \times 10^9$ plaquetas.

Os dados de eficácia foram obtidos, pelo demandante, do estudo de Tarantino et al onde 52% dos pacientes tratados com romiplostim apresentaram uma resposta plaquetária sustentada. As taxas de resposta sustentada ao romiplostim, segmentadas por faixa etária, foram de 38% em crianças maiores de 1 ano e menores de 6 anos, 56% entre 6 e 12 anos, e 56% em jovens de 12 a menos de 18 anos (70). No grupo que recebeu placebo, 5% (1 de 19) dos pacientes tiveram eventos adversos (EA) graves, enquanto no grupo tratado com romiplostim, 24% (10 de 42) dos pacientes experimentaram EA graves (cefaleia e trombocitose observados em 2%) no grupo do romiplostim e foram considerados como relacionados ao tratamento. A ACU do demandante considerou a taxa de mortalidade geral, aplicável aos estados de saúde onde o paciente não enfrenta risco de morte adicional devido à PTI. Nos parâmetros de custo foram incluídos: Custo da intervenção; custo dos comparadores; custo da administração; custo da terapia de resgate; custo dos EA e custo com diárias hospitalares.

Os custos unitários das terapias, exceto o custo com romiplostim, foram obtidos do BPS (últimos 18 meses). O custo dos demais recursos foram obtidos da tabela do SIGTAP (competência 04/2024), enquanto os custos de eventos foram obtidos a partir do Relatório Técnico nº 405 - Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), publicado pela CONITEC em 12 de dezembro de 2018. Maiores detalhes estão descritos no dossiê do demandante.

Os valores de utilidade para cada condição de saúde no modelo também foram os valores encontrados em pacientes do Reino Unido.

Abaixo estão descritos os valores de utilidade utilizadas pelo demandante conforme dossiê.

| Estado de saúde | Valor | Fonte |
|---|-------|------------------------|
| Plaquetas > 50.000 e sem sangramento | 0,863 | Szende A, 2010 (76) |
| Plaquetas > 50.000 e sangramento (ambulatorial) | 0,734 | Szende A, 2010 (76) |
| Plaquetas < 50.000 e sem sangramento | 0,841 | Szende A, 2010 (76) |
| Plaquetas < 50.000 e sangramento (ambulatorial) | 0,732 | Szende A, 2010 (76) |
| Plaquetas < 50.000 e sangramento (SIC) | 0,038 | Szende A, 2010 (76) |
| Plaquetas < 50.000 e sangramento (gastrointestinal) | 0,540 | McNamara RL, 1997 (77) |
| Plaquetas < 50.000 e outros sangramentos | 0,540 | McNamara RL, 1997 (77) |
| Morte | 0,000 | - |

Figura 15 - Valores de utilidade por estado de saúde.

O custo incremental médio do uso do romiplostim foi de R\$ 26.784,67 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 1,28 AVAQs ao longo de um ano. A relação custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 20.997,72 por AVAQ. A análise de sensibilidade realizada mostrou que os parâmetros de maior impacto foram os valores de utilidade em pacientes com plaquetas < 50 x 10⁹, sangramento menor e a taxa de resposta ao romiplostim.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos

O demandante no segundo dossiê avaliou o tratamento da PTI crônica refratária com romiplostim em crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos na perspectiva do SUS e utilizou a ACM como análise econômica para avaliar o uso de romiplostim nesta população-alvo considerando as evidências científicas, que confirmaram a equivalência entre os benefícios clínicos em termos de eficácia e segurança do romiplostim frente ao uso do eltrombopague para a população-alvo da incorporação no SUS.

Foram adotados custos diretos cobertos pelo SUS a partir de fontes nacionais (Banco de preço em Saúde – BPS e Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP). O horizonte temporal adotado foi de 1 ano já que são considerados apenas custos nessa análise. Foram considerados os custos de aquisição dos medicamentos, bem como custo da administração do romiplostim. O demandante optou, por ausência de estudo direto comparando romiplostim e eltrombopague, não incluir

custos relacionados ao cuidado do paciente, como dosagem de fator e manejo de eventos. O demandante optou por uma abordagem conservadora, considerando que a redução na frequência de infusões pode melhorar a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, reduzir sangramentos. Os recursos necessários para monitorar e gerenciar pacientes com ambas as tecnologias são semelhantes. Para estabelecer o custo de tratamento do eltrombopague, utilizou-se a média ponderada do preço praticado no Banco de Preços em Saúde (BPS) nos últimos 18 meses de R\$ 222,02 por dose. Para a presente análise foi considerada posologia do romiplostim conforme a bula, onde assumiu-se a posologia mediana de 5,5 mcg/kg uma vez por semana, administrado SC. Para determinar a posologia do eltrombopague assumiu-se a posologia apresentada no PCDT do Ministério da Saúde. Uma vez que a quantidade de microgramas recomendada na posologia do romiplostim depende do peso do paciente, utilizou-se a mesma premissa de peso. Para o cálculo do peso da população elegível, utilizou-se o peso mediano da população brasileira com idade de 6 a 17 anos e realizou-se uma média ponderada, considerando a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino apresentada no estudo de Tarantino et al. (2016). O demandante realizou análises de sensibilidades determinística (ASD) e probabilística (ASP).

Com o preço proposto pelo demandante de R\$ 1.483,00 para o romiplostim, o custo anual do tratamento é de R\$ 77.156,40, com redução percentual de cerca de 4,53%, e em números absolutos de cerca de R\$ 3.660,00 a menos, em comparação ao custo anual do tratamento com eltrombopague de R\$ 80.815,91.

A análise do demandante está adequada para avaliar o uso de romiplostim na população elegível para eltrombopague. Maiores detalhes estão descritos no dossiê do demandante.

11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

11.1. Demanda interna

Considerando as evidências clínicas disponíveis para romiplostim e rituximabe, e a ausência de evidências sobre o uso de dapsona para o tratamento de crianças e adolescentes com PTI, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário (AIO) no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS)(34).

11.1.1. Métodos

População

Para estimar a população elegível ao impacto orçamentário, 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 originado 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 pediátricos (**Quadro 13**).

Quadro 13. 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 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Todas as idades* | 1.577 | 1.643 | 1.891 | 2.315 | 3.436 | 4.599 | 5.661 |
| Crianças e adolescents (população elegível) | 478 | 483 | 517 | 504 | 754 | 1.018 | 1.178 |

Fonte: Sala Aberta de Situação 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 a seguir, é apresentada a projeção de pacientes a partir da regressão linear realizada com os dados da Sabeis e do número total de crianças e adolescentes no Brasil em cada ano, de acordo com o IBGE. Para estimar o número de pacientes pediátricos com PTI para os anos de 2025 a 2029, foram utilizados os dados entre 2019 e 2023 devido a curva de crescimento observada a partir da incorporação do eltrombopague, sugerindo que havia uma demanda não atendida.

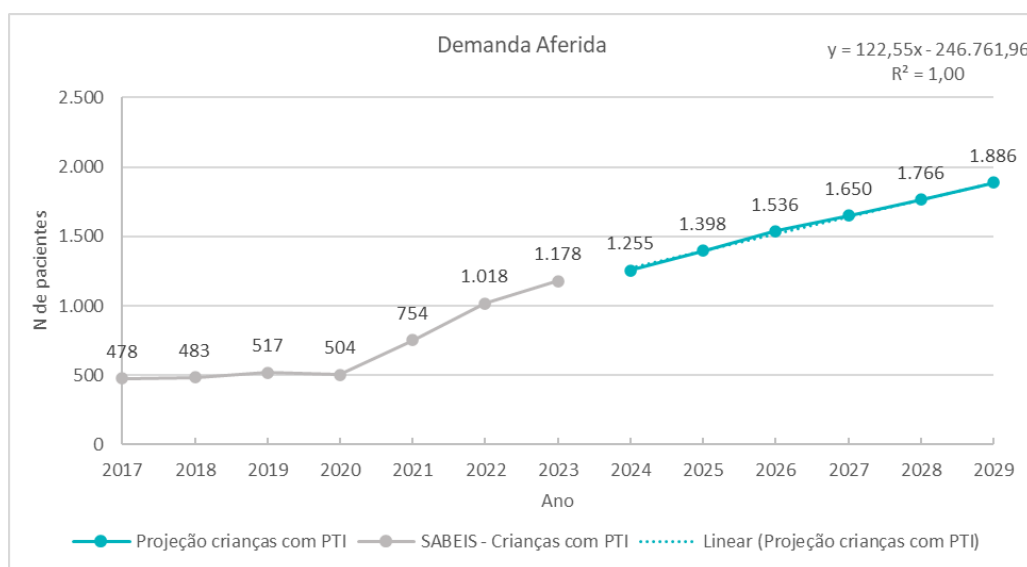


Figura 16. Dados de demanda aferida e projeção de pacientes para a AIO.

Fonte: elaboração própria.

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, entre os anos de 2017 e 2023 (Quadro 14 e Figura 14). 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.

Quadro 14. Distribuição de pacientes pediátricos em uso dos medicamentos do CEAF para o tratamento da PTI por ano, entre os anos de 2017 e 2023.

| Ano | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Azatioprina | 99,02% | 98,20% | 84,56% | 38,33% | 29,79% | 22,61% |
| Ciclofosfamida | 0,98% | 1,80% | 2,94% | 2,79% | 0,71% | 0,17% |
| Eltrombopague olamina | 0,00% | 0,00% | 12,50% | 58,89% | 69,50% | 77,22% |

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

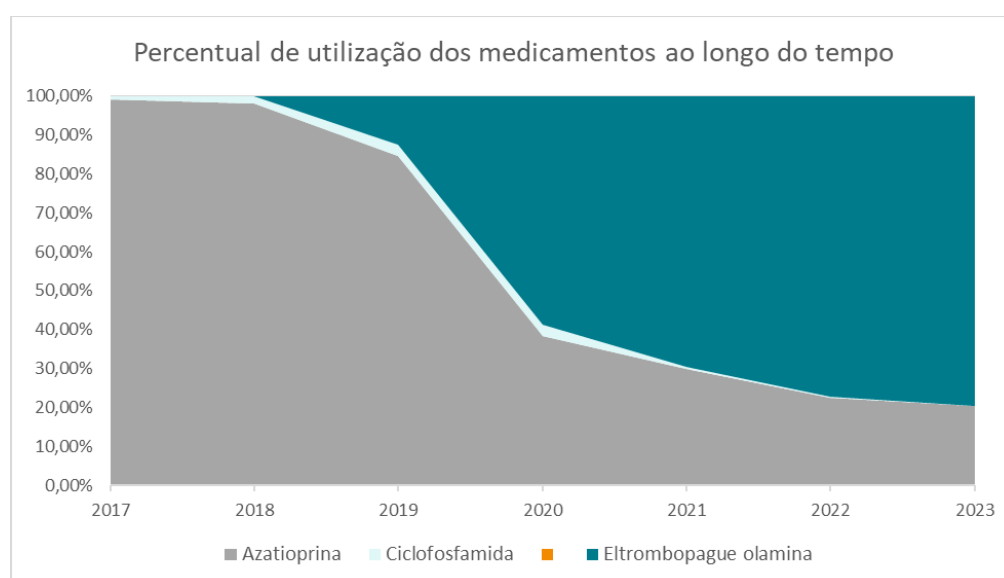


Figura 17. Percentual de utilização dos medicamentos ao longo do tempo a partir dos dados de demanda aferida.

Fonte: elaboração própria.

Considerando estas informações, o cenário atual, baseado nas tendências de distribuição de tratamentos a partir dos dados do CEAF, foi comparado com três cenários nos quais estariam disponíveis as duas tecnologias (romiplostim e rituximabe), apenas um ou outro. Baseado na ausência de literatura que demonstre o uso de vincristina em crianças e adolescentes com PTI, e baseado na informação de especialistas de que este medicamento é utilizado atualmente em situações muito específicas, assumiu-se a premissa de que não haveria pacientes em uso da vincristina, tanto no cenário atual, quanto no cenário proposto. Além disso, considerando o baixo e decrescente percentual de uso da ciclofosfamida entre os anos de 2017 a 2023, assumiu-se que sua participação no mercado seria de 0% entre os anos de 2025 e 2029, tanto no cenário atual quanto nos cenários alternativos.

Tabela 3. Market shares para o cenário atual e cenários alternativo.

| Medicamentos | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Cenário atual | | | | | |
| Eltrombopague | 80,00% | 80,00% | 80,00% | 80,00% | 80,00% |
| Azatioprina | 20,00% | 20,00% | 20,00% | 20,00% | 20,00% |
| Rituximabe | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Romiplostim | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Cenário alternativo (rituximabe e romiplostim) | | | | | |
| Eltrombopague | 65,0% | 58,0% | 51,0% | 44,0% | 37,0% |
| Azatioprina | 15,0% | 13,0% | 11,0% | 9,0% | 7,0% |
| Rituximabe | 5,0% | 9,0% | 13,0% | 17,0% | 21,0% |
| Romiplostim | 15,0% | 20,0% | 25,0% | 30,0% | 35,0% |
| | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
| Cenário alternativo (romiplostim) | | | | | |
| Eltrombopague | 65,6% | 59,2% | 52,8% | 46,4% | 40,0% |
| Azatioprina | 16,4% | 14,8% | 13,2% | 11,6% | 10,0% |
| Rituximabe | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Romiplostim | 18,0% | 26,0% | 34,0% | 42,0% | 50,0% |
| Cenário alternativo (rituximabe) | | | | | |
| Eltrombopague | 77,0% | 74,0% | 71,0% | 68,0% | 65,0% |
| Azatioprina | 18,0% | 16,0% | 14,0% | 12,0% | 10,0% |
| Rituximabe | 5,0% | 10,0% | 15,0% | 20,0% | 25,0% |
| Romiplostim | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |

Mensuração e estimativa de custos

Foram incluídos na análise apenas custos médicos diretos relacionados à aquisição dos medicamentos, administração e exames para monitoramento, quando aplicáveis, conforme descrito anteriormente na ACU (**Quadro 13**).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (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 (34).

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinística univariada (DSA) foram apresentadas em diagrama de tornado com base numa variação de $\pm 10\%$ do custo final anual por tratamento (Na **Tabela 5**, são apresentados os resultados da AIO para os cenários estimados e, na Figura 18, é ilustrado o impacto acumulado em cinco anos para cada um dos cenários. Em todos os três cenários alternativos houve redução de custos, sendo o cenário no qual ambos os medicamentos são incorporados (romiplostim e rituximabe) aquele com redução de custos mais expressiva (-R\$ 76.246.577 acumulado em cinco anos).

Entretanto, as análises de sensibilidade demonstraram quem, quando o custo do eltrombopague for igual ao limite inferior estimado, ou o custo do romiplostim, no limite superior, o cenário de incorporação do romiplostim poderá gerar incremento de custos entre R\$ 22.331.298 e R\$ 22.393.119 acumulado em cinco anos (**Figura 18**).

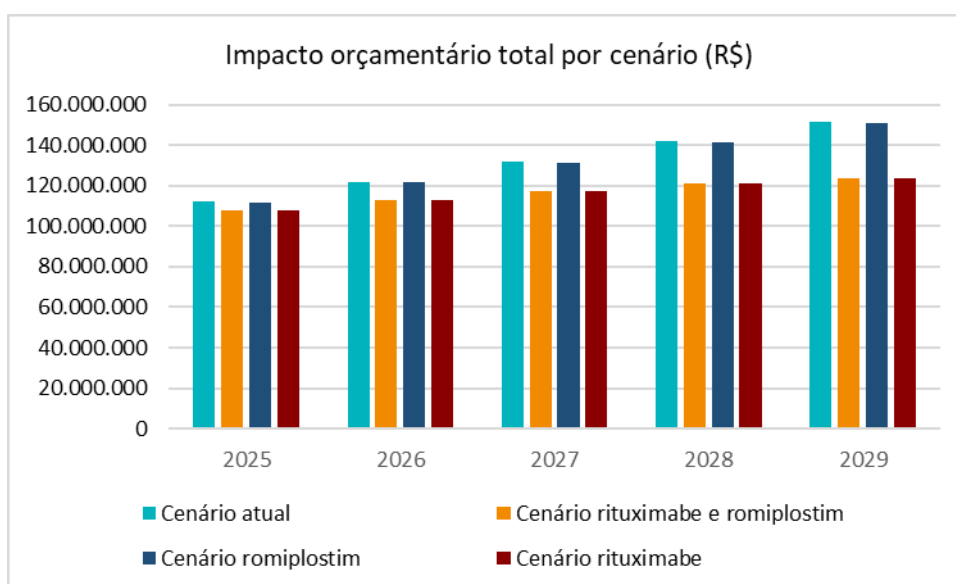


Figura 18. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5).

Tabela 4. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

| Parâmetros | Determinístico | Min | Max |
|---------------------------|----------------|---------------|----------------|
| Custo anual Rituximabe | R\$ 1.897,15 | R\$ 1.707,43 | R\$ 2.086,86 |
| Custo anual Romiplostim | R\$ 77.221,12 | R\$ 69.499,01 | R\$ 84.943,23 |
| Custo anual Eltrombopague | R\$ 96.784,59 | R\$ 87.106,13 | R\$ 106.463,04 |
| Custo anual Azatioprina | R\$ 272,60 | R\$ 245,34 | R\$ 299,86 |

Fonte: elaboração própria.

11.1.2. Resultados

Na **Tabela 5**, são apresentados os resultados da AIO para os cenários estimados e, na **Figura 18**, é ilustrado o impacto acumulado em cinco anos para cada um dos cenários. Em todos os três cenários alternativos houve redução de custos, sendo o cenário no qual ambos os medicamentos são incorporados (romiplostim e rituximabe) aquele com redução de custos mais expressiva (-R\$ 76.246.577 acumulado em cinco anos).

Entretanto, as análises de sensibilidade demonstraram quem, quando o custo do eltrombopague for igual ao limite inferior estimado, ou o custo do romiplostim, no limite superior, o cenário de incorporação do romiplostim poderá gerar incremento de custos entre R\$ 22.331.298 e R\$ 22.393.119 acumulado em cinco anos (**Figura 18**).

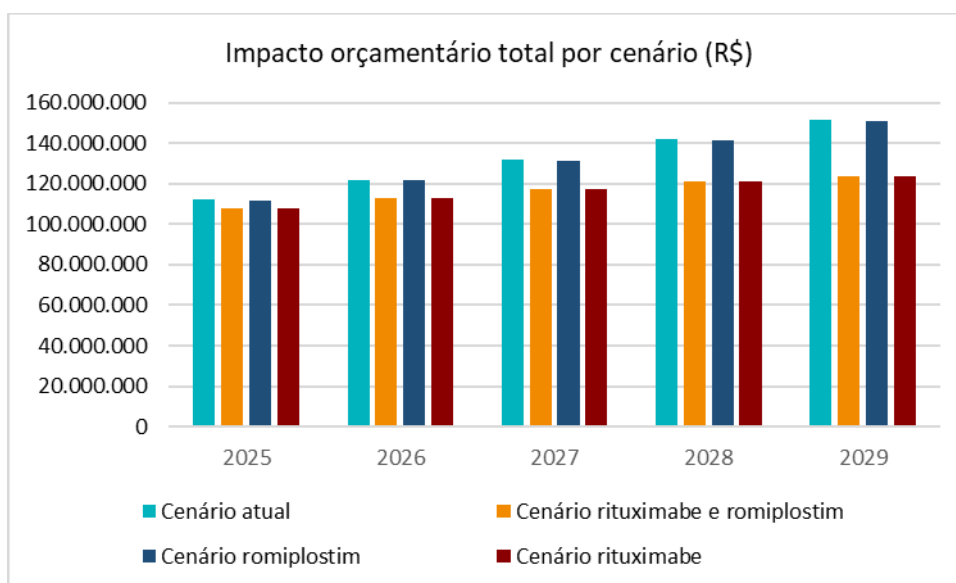


Figura 18. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5. Resultados da análise de impacto orçamentário

| Cenário atual | 2025 (R\$) | 2026 (R\$) | 2027 (R\$) | 2028 (R\$) | 2029 (R\$) | Acumulado |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Eltrombopague | 111.938.676 | 121.633.740 | 131.539.067 | 141.826.122 | 151.362.237 | 658.299.842 |
| Azatioprina | 78.821 | 85.648 | 92.623 | 99.867 | 106.581 | 463.540 |
| Rituximabe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Romiplostim | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 112.017.497 | 121.719.388 | 131.631.690 | 141.925.988 | 151.468.818 | 658.763.383 |
| Cenário proposto (todos) | | | | | | |
| Eltrombopague | 90.950.174 | 88.184.462 | 83.856.155 | 78.004.367 | 70.005.035 | 411.000.193 |
| Azatioprina | 59.116 | 55.671 | 50.943 | 44.940 | 37.303 | 247.973 |
| Rituximabe | 137.137 | 268.226 | 418.989 | 590.758 | 778.827 | 2.193.937 |
| Romiplostim | 16.746.010 | 24.261.853 | 32.797.043 | 42.434.335 | 52.835.461 | 169.074.701 |
| Total | 107.892.437 | 112.770.212 | 117.123.129 | 121.074.400 | 123.656.626 | 582.516.805 |
| Impacto orç. | -4.125.060 | -8.949.176 | -14.508.561 | -20.851.589 | -27.812.192 | -76.246.577 |
| Cenário proposto (romiplostim) | | | | | | |
| Eltrombopague | 91.789.714 | 90.008.968 | 86.815.784 | 82.259.151 | 75.681.119 | 426.554.736 |
| Azatioprina | 64.633 | 63.380 | 61.131 | 57.923 | 53.291 | 300.357 |
| Rituximabe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Romiplostim | 20.095.212 | 31.540.409 | 44.603.978 | 59.408.069 | 75.479.230 | 231.126.898 |
| Total | 111.949.560 | 121.612.757 | 131.480.893 | 141.725.142 | 151.213.639 | 657.981.991 |
| Impacto orç. | -67.938 | -106.632 | -150.797 | -200.846 | -255.180 | -781.392 |
| Cenário proposto (rituximabe) | | | | | | |
| Eltrombopague | 107.740.976 | 112.511.210 | 116.740.922 | 120.552.204 | 122.981.818 | 580.527.129 |
| Azatioprina | 70.939 | 68.518 | 64.836 | 59.920 | 53.291 | 317.504 |
| Rituximabe | 137.137 | 298.029 | 483.449 | 695.009 | 927.176 | 2.540.800 |
| Romiplostim | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 107.949.052 | 112.877.757 | 117.289.207 | 121.307.133 | 123.962.284 | 583.385.433 |
| Impacto orç. | -4.068.445 | -8.841.631 | -14.342.483 | -20.618.856 | -27.506.535 | -75.377.950 |

Fonte: elaboração própria.

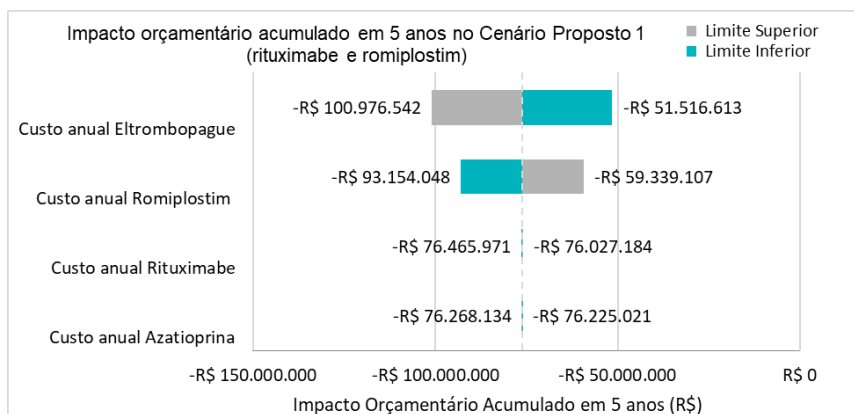


Figura 19. Análise de sensibilidade determinística para impacto orçamentário do cenário alternativo 1 (romiplostim e rituximabe).

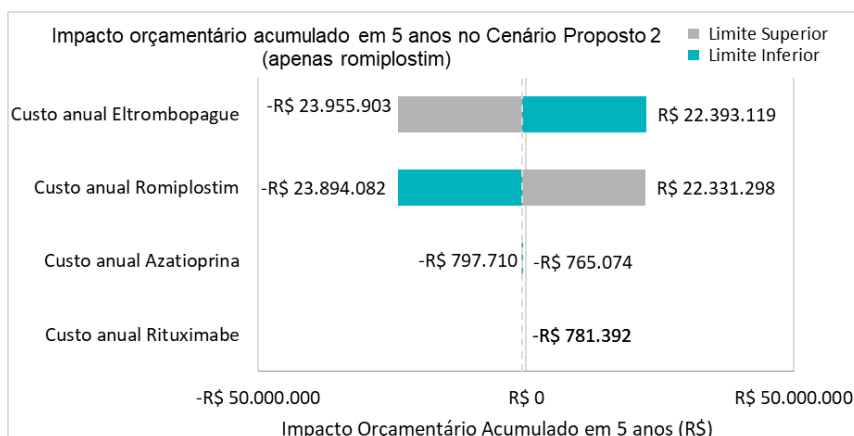


Figura 20. Análise de sensibilidade determinística para impacto orçamentário do cenário alternativo 2 (romiplostim).

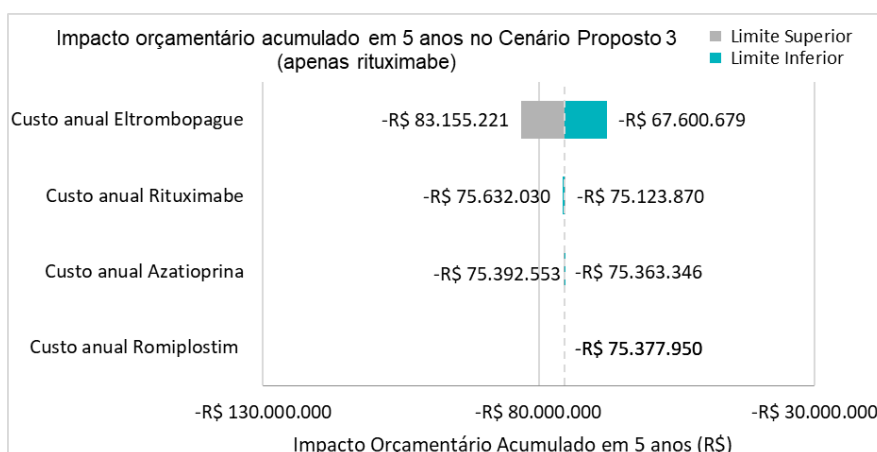


Figura 21. Análise de sensibilidade determinística para impacto orçamentário do cenário alternativo 3 (rituximabe).

11.2. Considerações da demanda externa

Foram realizadas duas AIO pelo demandante externo. Uma avaliando a incorporação do Romiplostin para crianças de 1 a 5 anos e outra avaliando a incorporação do romiplostin no tratamento de pacientes crianças e adolescentes de 6 a 17 anos com PTI crônica refratária sob a perspectiva do SUS. Ambas as análises utilizaram um horizonte temporal de 5 anos.

A projeção da população elegível para os anos de 2025 até 2029 foi estimada para as duas populações a partir do relatório técnico nº 404 – Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) apresentado na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC). Para os anos de 2024 a 2029, assumiu-se que o crescimento estimado da população com PTI seria constante (123 pacientes ao ano). Esse número foi ajustado pela proporção de pacientes com PTI pediátrica, que é de 16%, e pela proporção de crianças e adolescentes de 1 a 17 anos presentes na população brasileira na faixa etária de 1 a 5 anos, estimada em 28,8% e de 6 a 17 anos, estimada em aproximadamente 71,2%, segundo dados do IBGE.

Crianças de 1 a 5 anos

O comparador adotado nesta AIO foi o placebo. Segundo o demandante por não ter disponível nenhum agonista de receptor trombopoietico no PCDT para tratamento nessa faixa-etária.

O método epidemiológico e de demanda aferida foram utilizados para o cálculo da população elegível conforme quadro abaixo adaptado do dossiê do demandante:

Quadro 15. Demanda aferida ajustada 1 a 5 anos – dossiê do demandante

| Ano | População PTI estimada | População PTI pediátrica com idade entre 1 e 5 anos | Fonte |
|------|------------------------|---|----------|
| 2019 | 1056 | 49 | CONITEC |
| 2020 | 1179 | 55 | |
| 2021 | 1303 | 61 | |
| 2022 | 1426 | 67 | |
| 2023 | 1550 | 73 | |
| 2024 | 1673 | 78 | PROJEÇÃO |
| 2025 | 1796 | 84 | |
| 2026 | 1920 | 89 | |
| 2027 | 2043 | 94 | |
| 2028 | 2167 | 99 | |
| 2029 | 2290 | 104 | |

A difusão do romiplostim entre os pacientes elegíveis para o uso considerou um cenário em que a participação de mercado do romiplostim no primeiro ano é de 70%, com incrementos anuais de 5%. Os parâmetros clínicos e custos foram adotados foram os utilizados na ACU. Os resultados da AIO demonstraram um incremento de de R\$ 1.598.802,71 no impacto orçamentário ao longo de cinco anos conforme quadro apresentado no dossiê do demandante replicado abaixo:

Quadro 16. Diferença incremental – 1 a 5 anos

| Resultado acumulado | Ano | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | Acumulado em 5 anos |
|---------------------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| | Medicamentos | R\$ 922.796,04 | R\$ 314.500,76 | R\$ 173.638,66 | R\$ 145.079,84 | R\$ 150.406,79 | R\$ 1.706.422,09 |
| | Vigilância e observação | -R\$ 2.918,11 | -R\$ 5.304,09 | -R\$ 5.879,16 | -R\$ 6.386,01 | -R\$ 5.263,45 | -R\$ 25.750,82 |
| | Sangramento | -R\$ 12.834,05 | -R\$ 16.095,43 | -R\$ 17.950,74 | -R\$ 19.617,97 | -R\$ 15.370,37 | -R\$ 81.868,57 |
| | Custos Totais | R\$ 907.043,87 | R\$ 293.101,24 | R\$ 149.808,76 | R\$ 119.075,86 | R\$ 129.772,98 | R\$ 1.598.802,71 |

O demandante destaca que incorporação do romiplostim nessa faixa etária levará a redução do uso de alguns medicamentos (p.ex. Azatioprina, Danazol, ciclofosfamida e alcaloides da vinca) e, conseqüentemente, a redução de EA associados a estes (p.ex. imunossupressão, toxicidade hepática e hematológica). O demandante não realizou análise de sensibilidade no seu dossiê e nem apresentou cenários com diferentes taxas de difusão.

Crianças e adolescentes de 6 a 17 anos

O comparador adotado foi o eltrombopague, que assim como o romiplostim é um agonista de receptores trombopoieticos com indicação aprovada em bula para pacientes com idade maior que 6 anos.

Quadro 17 - Demanda aferida ajustada 6-17 anos – dossiê do demandante

| Ano | População PTI estimada | População PTI pediátrica com idade entre 6 e 17 anos | Proporção de pacientes em uso de Eltrombopague | População - alvo | Fonte |
|------|------------------------|--|--|------------------|----------|
| 2019 | 1056 | 113 | 40% | 45 | CONITEC |
| 2020 | 1179 | 126 | 45% | 57 | |
| 2021 | 1303 | 139 | 50% | 70 | |
| 2022 | 1426 | 153 | 55% | 84 | |
| 2023 | 1550 | 166 | 60% | 99 | |
| 2024 | 1673 | 179 | 65% | 116 | PROJEÇÃO |
| 2025 | 1796 | 193 | 70% | 135 | |
| 2026 | 1920 | 207 | 75% | 155 | |
| 2027 | 2043 | 221 | 80% | 176 | |
| 2028 | 2167 | 235 | 85% | 199 | |
| 2029 | 2290 | 249 | 90% | 224 | |

A difusão do romiplostim entre os pacientes elegíveis para o uso considerou um cenário em que a participação de mercado do romiplostim no primeiro ano é de 10%, com incrementos anuais de 10%. Os parâmetros clínicos adotados foram os utilizados na ACM. Os resultados da AIO demonstraram um incremento de de R\$ 24.891.298,75 no impacto orçamentário ao longo de cinco anos conforme quadro apresentado no dossiê do demandante replicado abaixo:

Quadro 18. Diferença incremental – 6 a 17 anos

| Cenário | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | Acumulado |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|
| Atual | R\$1.535.502 | R\$3.151.820 | R\$4.848.954 | R\$6.707.720 | R\$8.647.302 | R\$24.891.299 |
| Alternativo | R\$1.528.183 | R\$3.129.863 | R\$4.805.040 | R\$6.630.871 | R\$8.526.538 | R\$24.620.496 |
| Diferença | -R\$7.319 | -R\$21.957 | -R\$43.914 | -R\$76.850 | -R\$120.764 | -R\$270.803 |

O demandante não realizou análise de sensibilidade no seu dossiê e nem apresentou cenários com diferentes taxas de difusão para a faixa etária de 6 a 17 anos.

12. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos considerados prioritários pelos médicos especialistas consultados na reunião de escopo, para atualização do PCDT da PTI, para compor a pergunta norteadora deste relatório. Além disso, os estudos incluídos na síntese de evidências não avaliaram adesão ou aceitabilidade do rituximabe, dapsona e romiplostim em pacientes com PTI. No entanto, pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que essa foi uma demanda priorizada para avaliação, por especialistas na área.

Além disso, a ausência de diferença estatisticamente significativa entre romiplostim e eltrombopague sugere que estes medicamentos possam ser utilizados de forma intercambiável nos casos de intolerância ou ausência de resposta, cuja ordem de utilização pode ser determinada a critério médico, o que pode afetar positivamente a aceitabilidade da alternativa avaliada. Esta intercambialidade está em consonância com as diretrizes clínicas da condição e os estudos identificados na literatura.

13. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O rituximabe está disponível no SUS para outras indicações através do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, respectivamente. Dessa forma, a implementação destas tecnologias para tratamento da PTI não deve enfrentar barreiras logísticas.

Além de não terem sido identificadas evidências de eficácia e segurança, existem preocupações com relação ao fornecimento de dapsona no mercado brasileiro, aspecto este que pode ser um empecilho para sua implementação no tratamento da PTI.

Apesar de exigirem administração endovenosa, o romiplostim e o rituximabe podem ser administrados no contexto ambulatorial, sob supervisão da equipe de saúde. Portanto, seu uso também não deve enfrentar barreiras de utilização quanto ao uso dos medicamentos.

14. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas em agosto de 2024 nos sites das agências internacionais do NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Inglaterra), SMC (Scottish Medicines Consortium – SMC – Escócia), CDA-AMC (*Canada's Drug Agency – L'Agence des Médicaments du Canada*) e PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália), para os termos dapsona, rituximabe e romiplostim. Não foram identificadas avaliações/recomendações das agências para os medicamentos dapsona e rituximabe, entretanto, destaca-se que são tratamentos consagrados historicamente no tratamento da PTI e seu uso provavelmente precede a avaliação formal das tecnologias por estas agências. O **Quadro 19** apresenta um resumo das recomendações das agências para cada uma das tecnologias avaliadas.

Quadro 19. Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS

| | Dapsona | Rituximabe | Romiplostim |
|----------------|--|--|--|
| NICE | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. |
| SMC | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Recomendado para pacientes com PTI com um ano de idade ou mais que são refratários a outros tratamentos (por exemplo, corticosteroides, imunoglobulinas), restrito a pacientes sintomáticos graves ou pacientes com alto risco de sangramento (35). |
| CDA-AMC | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. |
| PBAC | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Não foi identificada avaliação/ recomendação para pacientes pediátricos com PTI. | Recomendado para pacientes com PTI crônica grave, independente de critérios de idade após falha ou intolerância à terapia com corticosteroides e imunoglobulina (36). |

Fonte: elaboração própria.

15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 49/2024, referente ao medicamento romiplostim, esteve aberta de 12/7/2024 a 22/7/2024 e 14 pessoas se inscreveram. Já a Chamada Pública nº 71/2024, relacionada aos medicamentos dapsona e rituximabe, ficou disponível entre os dias 13/09/2024 e 23/09/2024 e contou com 11 pessoas inscritas. Os representantes titular e suplente de cada uma das chamadas foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Assim, o representante titular de cada uma das chamadas deu o seu relato.

O primeiro participante inicia seu relato afirmando não possuir qualquer vínculo com a indústria. Ele é pai de uma criança de dois anos, que começou a apresentar sintomas de trombocitopenia em maio de 2024. Com isso, foi levado a atendimento pediátrico, quando foi considerada a possibilidade do diagnóstico de PTI. Com a realização dos exames, ficou comprovado o baixo índice de plaquetas que, à época, estava em torno de 17.000/mm³.

A criança, então, recebeu tratamento medicamentoso com imunoglobulina para aumento do número de plaquetas em curto prazo. O quantitativo de plaquetas, porém, voltou a cair em uma semana. Diante disso, foi realizado um mielograma, no qual não se constataram outras doenças e se iniciou o tratamento com prednisolona/prednisona, aplicada por via intravenosa em ambiente hospitalar. Esse tratamento foi mantido depois da alta, contudo, não se obteve o resultado esperado, na medida em que, mesmo se aplicando doses de ataque, o número de plaquetas continuou em queda durante cerca de três meses.

Naquele momento, a onco-hematologista apresentou aos pais dois medicamentos: o romiplostim, que não estava disponível no período, e o rituximabe. Dessa forma, começou o tratamento com rituximabe entre o terceiro e quarto mês depois do diagnóstico da doença.

Foram feitas quatro aplicações no período de um mês, mas o medicamento não se mostrou efetivo. Nesse período, buscaram-se alternativas e foi introduzido o romiplostim (há cerca de três meses) juntamente com corticoide. A partir desse novo regime terapêutico, o número de plaquetas começou a estabilizar, muito embora ainda sofra variações, pois o paciente se encontra em desmame do uso de corticoides. Ainda assim, vem sendo possível manter o quantitativo de plaquetas acima de 50.000/mm³, podendo chegar a 200.000/mm³.

Em seguida, a segunda representante começa sua fala, dizendo não ter qualquer vínculo com a indústria. Ela afirma que sua filha recebeu o diagnóstico de PTI em janeiro de 2022, quando tinha dez anos. Inicialmente, a família suspeitou que se tratava de algum processo alérgico, no entanto, com a realização de exames e o tratamento com um

alergista, viu-se que o número de plaquetas estava em 8.000/mm³. Com isso, a paciente foi internada durante 18 dias e, sendo descartadas outras possibilidades diagnósticas, deu-se início ao tratamento com corticoides e, após a alta, foi mantido o tratamento com uma hematologista.

Segundo a representante, sua filha permaneceu em uso de corticoides por aproximadamente um ano, mas sem a resposta terapêutica esperada, visto que permaneceu o baixo índice de plaquetas. Em abril de 2023, introduziu-se o eltrombopague, mas foi mantido o uso de corticoide, chegando a quase dois anos de uso contínuo. Ainda em 2023, foi utilizada a imunoglobulina humana, pois o eltrombopague não estava surtindo o efeito desejado. A paciente, porém, teve uma meningite asséptica decorrente do uso da imunoglobulina e ficou internada por uma semana.

Desde setembro de 2023, deu-se propriamente o tratamento com o romiplostim, o qual, até o presente momento, vem se mostrando efetivo. De acordo com a participante, os intervalos de tempo para realização dos exames tornaram-se mais espaçados – sendo realizados mensalmente ou com períodos de até 45 dias e não mais quinzenal ou semanalmente como antes – e a paciente não tem apresentado pequenas manchas vermelhas ou queda no número de plaquetas.

O tratamento inicial com romiplostim tinha uma dose mais baixa e, desde abril de 2024, a paciente utiliza a dose de 245 mcg. Com o advento dessa dose, tornou-se possível manter o número de plaquetas e interromper o uso de corticoides ainda naquele mês. Em julho deste ano, todavia, ocorreu uma queda no índice de plaquetas, que chegou a 3.000/mm³. Isso ocorreu pelo fato de que o plano de saúde deixou de autorizar o uso do romiplostim. Por causa disso, a paciente ficou cerca de duas semanas sem tratamento e, desde então, o acesso ao medicamento dá-se por via judicial. Isso porque o processo judicial continua em curso e o plano de saúde alega que o tratamento requisitado seria “desnecessário” (sic). De todo modo, o romiplostim vem se mostrando como a intervenção terapêutica com melhores resultados no caso de sua filha.

Após os dois relatos, perguntou-se ao primeiro representante sobre o tempo de uso do rituximabe, a dose administrada e se houve eventos adversos. Ele responde que a criança usou o medicamento uma vez por semana durante quatro semanas. A primeira dose foi aplicada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e o paciente apresentou uma reação anafilática, o que incluiu sintomas como vermelhidão, falta de ar e tosse. Na segunda aplicação, não houve reação alérgica e diminuiu o tempo de administração, que era de quase oito horas. Já o romiplostim, administrado por via subcutânea, foi aplicado em ambiente ambulatorial e o único evento adverso observado foi coceira.

A segunda representante foi questionada com relação a eventos adversos dos medicamentos utilizados, sobretudo do eltrombopague e do romiplostim. Acerca disso, a participante diz que o eltrombopague não causou eventos adversos, como também quase não surtiu o efeito esperado. A paciente, porém, teve uma psoríase devido ao uso prolongado de corticoide quando houve a interrupção do seu uso em abril deste ano. Nesse sentido, a paciente ainda apresenta manifestações e lesões na pele, queda de

cabelo e coceira. Dessa forma, a paciente é acompanhada por profissionais de hematologia e dermatologia. Ela reforça a ocorrência da meningite asséptica decorrente do uso da imunoglobulina e afirma que não observou eventos adversos específicos ligados ao uso do romiplostim.

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para crianças e adolescentes diagnosticados com púrpura trombocitopenia idiopática (PTI) foi avaliado em termos de eficácia e segurança para diferentes opções terapêuticas. As evidências parecem sugerir que, em crianças e adolescentes diagnosticados com PTI, não há diferenças estatisticamente significativas no tratamento com romiplostim comparado ao eltrombopague para a resposta plaquetária (RR: 1,75; IC95%: 0,64-4,76). Enquanto, a incidência de sangramento clinicamente significativo foi maior no grupo romiplostim em comparação com eltrombopague (RR:3,03; IC95%:1,12-8,33). A certeza da evidência foi considerada moderada.

A resposta plaquetária foi significativamente maior no grupo rituximabe (69,2%) em comparação ao grupo vincristina (37,5%) (RR 1,85; IC95% 1,04-3,29 $p > 0,001$) considerando apenas um estudo primário identificado. Não foram identificadas evidências sobre o tratamento com dapsona para crianças com PTI.

A ACU demonstrou que o cenário de incorporação somente do rituximabe ou do cenário com rituximabe e romiplostim levariam a uma redução de custos de tratamento no horizonte de quatro anos (-R\$ 103.887 e -R\$ 102.988, respectivamente), com um incremento em QALY (0,011 e 0,014, respectivamente), sendo as alternativas dominantes quando comparadas ao cenário atual. O cenário de incorporação somente do romiplostim apresentou incremento de custos (R\$ 178) e incremento em QALY (0,012), resultando em um ICER de R\$ 14.623 por QALY ganho quando comparado ao cenário atual. As análises de sensibilidade demonstraram que o cenário de incorporação somente do rituximabe e do cenário com rituximabe e romiplostim permanecem sendo as alternativas dominantes em todas as simulações, oferecendo redução de custos e incrementos em QALY. O cenário de incorporação do romiplostim apresentou incremento de custos e QALYs na maior parte das simulações (72%), resultando em ICER acima do limiar de R\$ 120.000 por QALY em 68% das simulações. Por outro lado, o cenário com romiplostim foi a alternativa dominante em 28% das simulações (menor custo e maior QALY) quando comparado ao cenário atual.

A AIO foi elaborada com base em dados de demanda aferida da Sabeis do SUS, e o cenário atual foi comparado a três cenários, nos quais ambos os medicamentos estaria disponível (cenário 1), ou apenas romiplostim (cenário 2) ou apenas rituximabe (cenário 3). Em todos os três cenários alternativos houve redução de custos, sendo o cenário no

qual ambos os medicamentos são incorporados (romiplostim e rituximabe) aquele com redução de custos mais expressiva (-R\$ 76.246.577 acumulado em cinco anos). Entretanto, as análises de sensibilidade demonstraram quem, quando o custo do eltrombopague for igual ao limite inferior estimado, ou o custo do romiplostim, no limite superior, o cenário de incorporação do romiplostim poderá gerar incremento de custos entre R\$ 22.331.298 e R\$ 22.393.119 acumulado em cinco anos.

17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 8 (oito) dias do mês de novembro de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do rituximabe e do romiplostim para tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças adolescentes. Os membros também deliberaram por recomendar, preliminarmente, a não incorporação da dapsona para a indicação referida, considerando a ausência de evidências clínicas comparativas em pacientes pediátricos e a instabilidade na disponibilidade de fornecimento no território nacional.

18. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 102 foi realizada entre os dias 19/12/2024 e 07/01/2025. Foram recebidas 110 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. A seguir, é apresentada uma 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>).

18.1. Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 102/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

18.2. Análise

A Consulta Pública nº 102/2024 esteve aberta entre os dias 19/12/2024 e 07/1/2025 e recebeu 110 contribuições. O segmento dos respondentes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes representou a maioria (47%) das participações. De forma expressiva, os participantes se identificaram como mulheres cisgênero (75%), brancos (66%) e pardos (22%). As principais faixas etárias dos respondentes foram de 25 a 39 anos (46%) e de 40 a 59 anos (36%). Com relação à distribuição geográfica, 52% dos participantes são residentes da região Sudeste (**Tabela 6**).

Tabela 6 - Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 102/2024 - Rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de crianças com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide.

| Características | n (110) | % |
|---|---------|----|
| Contribuição por segmento | | |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 52 | 47 |
| Paciente | 24 | 22 |
| Profissional de saúde | 23 | 21 |
| Interessados no tema | 7 | 6 |
| Organização da Sociedade Civil | 2 | 2 |
| Empresa fabricante da tecnologia | 2 | 2 |
| Gênero | | |
| Mulher cisgênero | 83 | 75 |
| Homem cisgênero | 24 | 22 |
| Outros | 2 | 2 |
| Homem transgênero | 1 | 1 |
| Faixa etária | | |
| Menor de 18 anos | 1 | 1 |
| 18 a 24 anos | 7 | 7 |
| 25 a 39 anos | 45 | 46 |
| 40 a 59 anos | 35 | 36 |
| 60 anos ou mais | 10 | 10 |
| Não informado | - | - |
| Cor ou etnia | | |
| Branco | 73 | 66 |
| Pardo | 24 | 22 |

| Características | n (110) | % |
|---------------------|---------|----|
| Preto | 9 | 8 |
| Amarelo | 4 | 4 |
| Regiões brasileiras | | |
| Sudeste | 57 | 52 |
| Nordeste | 23 | 21 |
| Sul | 21 | 19 |
| Centro-Oeste | 7 | 6 |
| Norte | 2 | 2 |

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec.

A recomendação preliminar da Conitec foi de incorporação de duas tecnologias (rituximabe e romiplostim) das três em avaliação. Em geral, os participantes da CP nº 102/2024 foram favoráveis à incorporação das três tecnologias em análise.

Entre os argumentos em prol da incorporação, foi destacado o acesso às tecnologias tanto como um direito à saúde, quanto pelo alto custo dos medicamentos. Além disso, as tecnologias em avaliação foram apontadas como alternativas terapêuticas aos tratamentos vigentes no SUS, especialmente para pacientes refratários e crianças com menos de seis anos. O romiplostim foi abordado como principal alternativa para suprir a demanda de tratamento da faixa etária com menos de seis anos, tendo em vista que atualmente não há tratamento disponível para PTI crônica refratária no SUS para este público.

O tema sobre benefícios clínicos também foi expressivamente apresentado nas respostas, especialmente associado à estabilização da doença e ao aumento do número de plaquetas. Outros argumentos favoráveis à incorporação foram redução de eventos adversos – quando comparados aos tratamentos vigentes no SUS -, diminuição de internações, redução de custos, comodidade posológica e maior adesão ao tratamento (Quadro 20).

Quadro 20 - Opiniões favoráveis à incorporação do rituximabe, da dapsona e do romiplostim para o tratamento de crianças com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide na CP 102/2024.

| Códigos temáticos | | Trechos ilustrativos |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| Ampliação do acesso | Alto custo | “Devido ao alto custo, o medicamento se torna inacessível para grande parte de população, que fica sem o tratamento adequado e se submete a tratamentos ultrapassados com consequências para a saúde devido aos efeitos colaterais acentuados podendo desencadear um novo problema de saúde. Cria-se um ambiente onde o direito à saúde fica prejudicado.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| | Direito à saúde | “Acho que todos temos o direito de receber as medicações que vão nos fazer melhor. Ter a opção de um tratamento com menos sequelas.” (Paciente) |
| Alternativa terapêutica | Pacientes refratários | <p>“Acho que os 3 produtos precisam ser incorporados. Na pediatria, temos um pequeno número de pacientes refratários e crônicos, mas esses, tem um grande sofrimento físico e emocional. A Dapsona é uma boa opção para pacientes refratários, baixo custo, fácil posologia e que precisa ser mais explorada. O Rituximabe é também uma boa opção para pacientes refratários, com estudos mostrando uma boa taxa de resposta.” (Profissional de saúde)</p> <p>“De acordo com as hematologistas que acompanham meu filho, especialmente o Romiplostin pode ser uma opção terapêutica para ele, que apresenta PTI crônica e não responde aos tratamentos de primeira linha.” (Familiar, amigo, ou cuidador de paciente)</p> |
| | Crianças com menos de 6 anos | “As medicações podem auxiliar muito o tratamento de pacientes pediátricos, principalmente entre 1 e 6 anos.” (Profissional de saúde) |
| Benefícios clínicos | | “Ótima medicação, boa resposta, paciente sai do risco da plaquetopenia intensa após não responder às outras medicações.” (Profissional da saúde) |
| Redução de eventos adversos | | “Podemos acrescentar também a melhoria da qualidade de vida, redução do risco hemorrágico, redução dos impactos negativos relacionados às ausências escolares devido baixa contagem plaquetária ou necessidade de internação para procedimento / administração de medicação além dos impactos socioeconômicos relacionados ao cuidador.” (Profissional de saúde) |
| Diminuição de internação | | “Com Romiplostim, não há internação e nem imunossupressão.” (Profissional de saúde) |
| Redução de custos | | “Estudos econômicos apresentados demonstram que, haja custos envolvidos, a utilização do Romiplostim resulta em uma redução significativa de despesas associadas a internações, transfusões de sangue e complicações médicas decorrentes de episódios hemorrágicos. A economia acumulada ao longo dos anos evidencia que esta terapia não apenas se paga, mas também gera uma redução substancial nos custos globais para o sistema público de saúde.” (Empresa fabricante da tecnologia avaliada) |

| | |
|-----------------------|---|
| Comodidade posológica | “Sim, deve ser sim. Pois ele trará qualidade de vida a todas as crianças, não tem outra medicação que elas possam usar e o comprimido é muito grande para elas. Acho que deve sim ser inserido do protocolo SUS.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| Adesão ao tratamento | “[...] Romiplostim tem a vantagem de ter a apresentação subcutânea e não interação com derivados de leite, facilitando a adesão em crianças.” (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec

Entre os participantes, um total de 38 indicou possuir experiência com alguma(s) ou todas as tecnologias em avaliação. Dentre eles, 19 são profissionais da saúde, dez são cuidadores ou responsáveis e nove são pacientes. Referente à experiência com os medicamentos avaliados, 21% dos participantes informaram que utilizam ou já utilizaram rituximabe, 19% usam romiplostin e 6% dapsona.

Com relação aos efeitos positivos e facilidades proporcionados pelos medicamentos, foram destacados o controle da doença, em geral, e o aumento das plaquetas, em específico. A melhora na qualidade de vida dos usuários e a necessidade de alternativas terapêuticas também foram apontados, bem como a facilidade posológica e a resposta rápida ao tratamento e a custo-efetividade das tecnologias (**Quadro 21**).

Como efeitos negativos, os participantes ressaltaram dificuldade de acesso, características posológicas - referente, em específico, à aplicação subcutânea semanal do romiplostim -, eventos adversos, baixa resposta terapêutica e maior ocorrência de hospitalização

Quadro 21 - Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades das tecnologias avaliadas na CP 102/2024.

| Códigos temáticos | | Trechos ilustrativos | |
|----------------------------------|------------------------------|-----------------------|---|
| Efeitos positivos e facilidades | Controle da doença | Aumento das plaquetas | “Bons resultados com todos os medicamentos citados, principalmente melhora dos níveis plaquetários.” (Profissional de saúde) |
| | Melhora na qualidade de vida | | “Aumento objetivo na contagem das plaquetas com melhora significativa da qualidade de vida.” (Profissional de saúde) |
| | Alternativa terapêutica | | “Ótimos resultados para recuperação de valores plaquetários, além da possibilidade de uso em pacientes crônicos refratários menores de 6 anos (idade da liberação de Eltrombopague).” (Profissional de saúde) |
| | Facilidade posológica | | “Maior facilidade de posologia na pediatria, poucos efeitos colaterais, boa taxa de resposta.” (Profissional de saúde) |
| | Resposta rápida | | “A corrida contra o tempo fica menor pois o efeito é bem mais rápido (Dapsona). A eficácia foi excelente (Rituximabe).” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) |
| Efeitos negativos e dificuldades | Dificuldade de acesso | | “Dificuldade em acesso pelo SUS.” (Paciente) |
| | Características posológicas | | “Aplicação via subcutânea semanal.” (Profissional de saúde) |

| | | |
|--|----------------------------|---|
| | Eventos adversos | “Rituximabe: feito um ciclo de medicamento, sem resposta e efeitos colaterais - náuseas, dores de cabeça, dor no corpo. Dapsona: reação alérgica grave ao princípio ativo (sulfa), desenvolveu síndrome de stevens-johnson e quase levou a óbito.” (Organização da sociedade civil) |
| | Baixa resposta terapêutica | “Em uma pequena parcela a falta de resposta esperada.” (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec

Além da experiência com as tecnologias em avaliação, os respondentes indicaram ter experiência com outros medicamentos, tais como: eltrombopague, imunoglobulina, prednisona, azatioprina, prednisolona, dexametasona, microfenolato e metilprednisolona (Figura 22). Além dos medicamentos, foi mencionada a experiência expressiva com esplenectomia.



Figura 22 - Frequência de outras tecnologias citadas pelos participantes.

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec.

Com relação aos efeitos positivos de outras tecnologias, foi citado o controle da doença, com destaque para o aumento ou a estabilização do número das plaquetas. Além disso, foram destacados resposta rápida ao tratamento, aumento da qualidade de vida, facilidade de acesso, facilidade posológica e baixo custo (Quadro 22).

Quadro 22 - Trechos ilustrativos sobre experiência acerca dos efeitos positivos de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes para o tratamento de crianças com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide na CP 102.

| Tecnologias | Códigos temáticos | | Trechos ilustrativos |
|---|------------------------------|---------------------|--|
| Eltrombopague | Facilidade posológica | | “Vantagem de ser via oral. Mas não pode ser usado abaixo de 6 anos.” (Profissional de saúde) |
| Eltrombopague, azatioprina, imunoglobulina e corticosteroides | Controle da doença | Aumento de plaqueta | “Elevação do número de plaquetas.” (Profissional de saúde) |
| | Melhora na qualidade de vida | | “Quando apresentam resultados, também melhoram os exames e a qualidade de vida.” (Profissional de saúde) |
| | Facilidade de acesso | | “Maior facilidade em conseguir medicações” (Profissional de saúde) |
| Corticosteroides | Resposta rápida | | “Melhora rápida dos sintomas.” (Cuidador ou responsável) |
| | Baixo custo | | “Resposta clínica com baixo custo, porém com eventos adversos importantes com o corticoide.” (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec

No que se refere aos efeitos negativos identificados no uso de outras tecnologias (**Quadro 23**), os participantes apontaram eventos adversos, principalmente no uso de corticosteroides. Dentre os eventos mais relatados é possível destacar aumento de peso, retenção de líquido, efeitos psicológicos, hipertensão e diabetes. Outro tema recorrente foi em relação à resposta terapêutica das tecnologias, sendo ressaltados aspectos tais como ausência de resposta, demora para surtir efeito, resultados restritos e resposta temporária. A resposta temporária foi um fator relacionado a todos os medicamentos indicados pelos respondentes. Já no uso da prednisona, azatioprina, vincristina e imunoglobulina alguns participantes destacaram a ausência de resposta. No tocante ao eltrombopague e a prednisolona, foram apontadas as respostas limitadas, referentes a resultados restritos no controle da doença.

Também tiveram ênfase temas sobre as características posológicas dos medicamentos, como a necessidade de hospitalização para aplicação, com destaque para imunoglobulina. A dificuldade de acesso, devido ao desabastecimento, e a ausência de alternativas terapêuticas foram apontadas como efeitos negativos no uso do eltrombopague e da azatioprina. Cabe salientar que, no caso do eltrombopague, a posologia e a restrição de uso em crianças com menos de seis anos foram destacadas como aspectos negativos devido à ausência de alternativas terapêuticas e à dificuldade de adesão ao tratamento. No uso de medicamentos como a ciclosporina e do procedimento da esplectomia, o risco infeccioso foi mencionado como um efeito negativo.

Quadro 23 - Trechos ilustrativos experiência dos participantes sobre efeitos negativos relacionados a outras tecnologias citadas pelos respondentes para o tratamento de crianças com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária ou dependente de corticosteroide na CP 102/2024.

| Tecnologias | Argumentos | | Trechos ilustrativos |
|--|-------------------------------------|------------------|---|
| Ciclosporina | Eventos adversos | Risco infeccioso | “Ciclosporina teve bastante intercorrência infecciosa.” (Profissional de saúde) |
| Imunoglobulina | Eventos adversos | Hospitalização | “Resposta clínica em curto tempo com alto custo e necessidade de internação com a imunoglobulina.” (Profissional de saúde) |
| Corticosteroides | Eventos adversos | | “Muitos efeitos colaterais como ansiedade, insônia, inchaço, aumento de peso, taquicardia, etc.” (Paciente) |
| Corticosteroides, imunoglobulina, azatioprina, eltrombopague | Resposta terapêutica | Ausente | “Corticoides (prednisona e dexametasona): sem resultado algum; Vincristina: sem resultado algum.” (Paciente) |
| | | Limitada | “Elevação do número de plaquetas, mas não a ponto de sair da zona de risco de sangramento.” (Cuidador ou responsável) |
| | | Temporária | “Os demais tratamentos tiveram efeito temporário, mas não duravam mais que poucos dias.” (Paciente) |
| | | Demorada | “Demora um pouco para começar a trazer resultados (aumento das plaquetas) principalmente se tiver um tempo sem o uso (devido ser caro) e as vezes está em falta nas farmácias de alto custo.” (Cuidador ou responsável) |
| Eltrombopague | Dificuldade de acesso | | “Dificuldade em conseguir a medicação e na distribuição dela para as centrais de medicamento.” (Paciente) |
| | Uso restrito | | “Somente pode ser usado acima de 6 anos.” (Profissional de saúde) |
| | Dificuldade de adesão ao tratamento | | “O ponto negativo do eltrombopague é sua apresentação oral e sua interação com derivados de leite, o que dificulta muito a adesão em crianças.” (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 102/2024, Conitec

A partir das contribuições da CP 102/2024, tem-se que a incorporação das tecnologias em avaliação foi amplamente defendida pelos participantes como uma forma de disponibilizar alternativas terapêuticas ao tratamento de crianças com PTI refratária ou dependente de corticosteroide, especialmente na faixa etária de um a cinco anos. Fatores como a redução de eventos adversos e a ampliação do acesso, foram benefícios atrelados à incorporação dos medicamentos, bem como efeitos positivos na resposta terapêutica e controle da doença. Em geral, os respondentes colocaram como opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias a comodidade posológica, a redução de eventos adversos e adesão ao tratamento.

18.3. Contribuições para o tópico evidências científicas

Foram identificadas 103 (93,6%) contribuições vazias para as evidências clínicas e 108 (98,2%) para estudos econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”.

No tópico de evidências científicas, foram enviadas referências de artigos científicos já contempladas no relatório inicial, ou não elegíveis e, portanto, nenhuma nova evidência foi identificada. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar de incorporação do romiplostim e rituximabe, com destaque às contribuições da:

- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) que endossou o parecer da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), concordantes com a recomendação preliminar da Conitec;
- AMGEN® – Fabricante do romiplostim que reforçou as necessidades não atendidas nesta população, assim como os benefícios da tecnologia;
- Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde de Minas Gerais (SES-MG)

“é de grande importância a incorporação do rituximabe e romiplostim a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e oferecer tratamento mais adequado. E a não incorporação da dapsona, por não haver indicação e dados clínicos concretos.”

Uma contribuição de profissional da saúde opinou que concorda com a recomendação preliminar da Conitec, entretanto, sugeriu uma alternativa à sequência de tratamentos inicialmente proposta nesta análise, sem sugestão de evidência, conforme representado pelo comentário abaixo:

“concordo com a incorporação, porém usaria corticoide e imunoglobulina a principio seguido de azatioprina e eltrombopague e em ultimo caso rituximabe”

18.4. Contribuições para o tópico estudos econômicos

A empresa fabricante do romiplostim contribuiu informando que se compromete a manter o desconto de 10% sobre o valor inicialmente proposto. Além disso, informou que no caso de incorporação do medicamento, pleiteará a isenção de ICMS, e refletirá esse benefício fiscal no preço, já considerando o desconto de 10% mencionado anteriormente.

“Assim como afirmado à CONITEC, na reunião final de avaliação de romiplostim para o público adulto (reunião

135ª, de 8 de Novembro de 2024), a Amgen se compromete a utilizar o custo de aquisição de romiplostim, com o mesmo desconto de 10% sobre o valor proposto inicialmente, de R\$ 1.483,00 (ICMS PF 18%), assim resultando no novo valor de R\$ 1.334,70 (ICMS PF 18%).”

“[...] em um cenário de isenção de ICMS por meio do Convênio 162/1994, o preço de R\$ 1.334,70 (PF 18%) reduziria para R\$ 1.094,45 (PF 0%) em Estados que ratifiquem o Convênio.”

Assim, não houve alteração dos valores previamente apresentados nas avaliações econômicas.

19. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 12 (doze) dias do mês de fevereiro de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS – Conitec, deliberaram, durante a 137ª reunião ordinária, por unanimidade, recomendar a incorporação do rituximabe e do romiplostim para o tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; e a não incorporação da dapsona para o tratamento da PTI refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes. Para subsidiar a recomendação de não incorporação da dapsona considerou-se a escassez de evidências clínicas em pacientes pediátricos e a instabilidade na disponibilidade de fornecimento no território nacional. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 966/2025.

20. DECISÃO FINAL

PORTARIA SECTICS/MS Nº 21, DE 12 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar o rituximabe e o romiplostim para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar a dapsona para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou

dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes. Ref.: 25000.157444/2024-22.

A SECRETÁRIA 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, o rituximabe e romiplostim para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes, 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, a dapsona para tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática refratária, crônica ou dependente de corticosteroide em crianças e adolescentes. 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 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.

FERNANDA DE NEGRI

21. REFERÊNCIAS

1. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. Solomon CG, organizador. New England Journal of Medicine. 5 de setembro de 2019;381(10):945–55.
2. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27(3):495–520.
3. Liu X guang, Hou Y, Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. J Hematol Oncol. 2023;16(1):1–20.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. Blood. 2009;113(11):2386–93.

5. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: Novel insights into pathophysiology and disease management. *J Clin Med*. 2021;10(4):1–21.
6. Delgado RB, Viana MB, Fernandes RAF. Púrpura trombocitopênica imune da criança: Experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(1):29–36.
7. Cooper N. A review of the management of childhood immune thrombocytopenia: How can we provide an evidence-based approach? *Br J Haematol*. 2014;165(6):756–67.
8. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-Term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436–42.
9. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):83–9.
10. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology (United States)*. 2015;2015(1):237–42.
11. Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(9):2549–54.
12. ANVISA. Bula da Dapsona 100mg - Fundação para o Remédio Popular – FURP. 2024.
13. Rodrigo C, Gooneratne L. Dapsone for primary immune thrombocytopenia in adults and children: an evidence-based review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. novembro de 2013;11(11):1946–53.
14. 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*. janeiro de 2018;40(1):50–74.
15. 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*. 17 de janeiro de 2022;216(1):43–52.
16. 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.
17. 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*. setembro de 2021;19(9):2275–86.
18. 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*. 3 de agosto de 2017;20(8):884–92.
19. ANVISA. Bula do rituximabe Solução para diluição para infusão 100 mg/10mL e 500mg/50mL - Bio-Manguinhos Rituximabe (rituximabe). 2024.

20. Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? *Haematologica*. junho de 2019;104(6):1124–35.
21. DATASUS/Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [citado 3 de novembro de 2022]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
22. Secretaria Executiva - CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. 2023.
23. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson M V., Nugent D, Bussel JB. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *Journal of Pediatrics*. 2014;165(3).
24. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 7 de julho de 2011;118(1):28–36.
25. Mathias SD, Li X, Eisen M, Carpenter N, Crosby RD, Blanchette VS. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 1º de julho de 2016;63(7):1232–7.
26. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2 de julho de 2016;388(10039):45–54.
27. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: Randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*. novembro de 2011;90(11):1341–4.
28. Bussel JB, De Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): A randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015;2(8):e315–25.
29. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 24 de outubro de 2015;386(10004):1649–58.
30. Dai WJ, Zhang RR, Yang XC, Yuan YF, Yuan Y. Efficacy of standard dose rituximab for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in children.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;118. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
32. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
33. Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin*. 16 de agosto de 2010;26(8):1893–903.
34. 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.
35. romiplostim (Romiplostim) [Internet]. [citado 1º de setembro de 2024]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/romiplostim-romiplostim-abbreviated-smc2126/>
 36. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) |. ROMIPLOSTIM [Internet]. [citado 1º de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/9696H-9697J>
 37. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
 38. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Handbook. 2021 [citado 1º de julho de 2023]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 39. 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*. 21 de setembro de 2017;j4008.
 40. 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.
 41. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern - Switzerland: SRSM Annual Meeting 2021; 2021.
 42. 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.

Lista de quadros dos apêndices

| | |
|--|-----|
| QUADRO A 1. ESTRATÉGIA DE BUSCA. | 114 |
| QUADRO A 2. ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA..... | 118 |
| QUADRO A 3. CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS. | 139 |
| QUADRO A 4. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO OBSERVACIONAL INCLUÍDO..... | 140 |
| QUADRO A 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ACORDO COM A FERRAMENTA AMSTAR-2. | 141 |
| QUADRO A6. RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS – ROB 2.0. | 142 |
| QUADRO A 7. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS – ROBINS-I. | 143 |

Lista de figuras dos apêndices

| | |
|--|-----|
| FIGURA A 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 117 |
|--|-----|

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por crianças e adolescentes com PTI primária, refratária ou dependentes de corticosteroide. Foram excluídos os estudos que incluíam pacientes com PTI secundária a outras causas como doenças reumáticas, infecções virais, lúpus sistêmico eritematoso, 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 da PTI em crianças e adolescentes:

- Azatioprina;
- Vincristina;
- Ciclofosfamida;
- Eltrombopague.

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

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, EMBASE, CENTRAL *Cochrane* e LILACS, 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. O Quadro a seguir detalha 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 "Romiplostim"[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 "cyclofosphamid*" [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 'romiplostim':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 (37) 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.

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* (38) 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)(39), 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 seria utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(40) e para estudos observacionais comparativos, seria utilizada a ferramenta ROBINS I. Para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

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 os desfechos primários e secundários. Caso fosse viável e necessário para apresentar resultados para as comparações de interesse, meta-análises indiretas seriam 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.

Meta-análises indiretas, se necessárias, seriam conduzidas no *web* aplicativo NMAstudio (41), considerando abordagem frequentista. Desfechos binários de resposta e eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. 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 qualidade da evidência

A qualidade 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* (42). Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

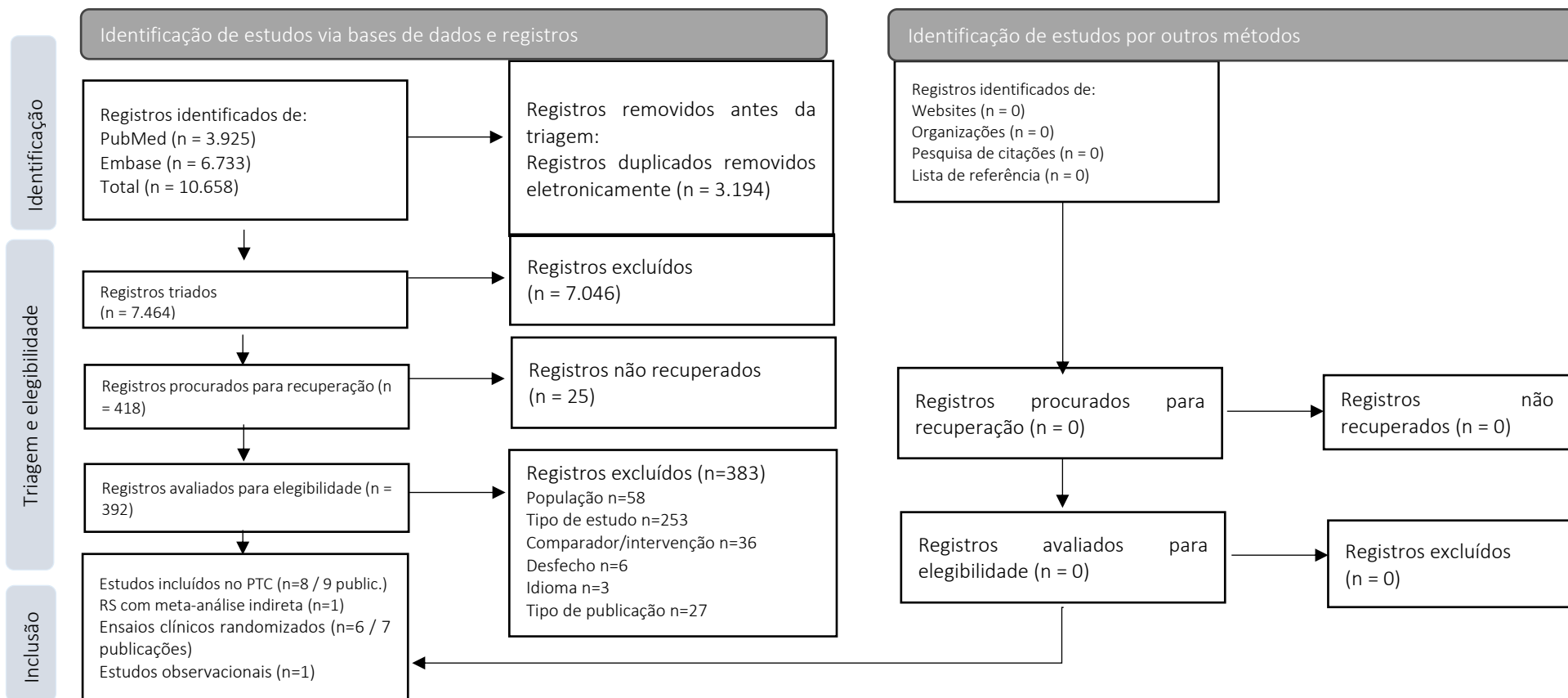


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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 3 – Estudos excluídos na fase de elegibilidade

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

| Autor, ano | Título | Exclusão (categoria) | Exclusão (motivo) |
|------------------|---|--------------------------|--|
| Finch, 1974 | Immunosuppressive therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Comparador / intervenção | Não reporta resultados comparativamente entre os tratamentos imunossupressores |
| Weinerman, 1974 | Intermittent cyclophosphamide treatment of autoimmune thrombocytopenia | População | Inclui pacientes com Lupus Sistêmico Eritematoso |
| Burton, 1976 | Responses to vincristine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Relato de caso (<10 pacientes) |
| Cervantes, 1980 | Low-dose vincristine in the treatment of corticosteroid-refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in non-splenectomized patients | Tipo de estudo | Relato de caso (<10 pacientes) |
| Rogers, 1980 | Long-term effectiveness of vincristine in the therapy of refractory autoimmune thrombocytopenia | Tipo de publicação | Carta |
| Mintz, 1981 | Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Pawelski, 1981 | Recurrence of thrombocytopenia in patients splenectomized for idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Joseph, 1982 | Immunosuppressive treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children | Tipo de estudo | Não diferencia os tratamentos imunossupressores (ciclof/azatioprina) |
| Ahn, 1983 | Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Buelli, 1985 | Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| McVerry, 1985 | The use of danazol in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Manoharan, 1986 | Slow infusion of vincristine in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ahn, 1987 | Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Akwari, 1987 | Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mazzucconi, 1987 | Danazol therapy in refractory chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Haffaf, 1988 | Splenectomy for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. A review of 43 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Weinblatt, 1988 | Danazol for children with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ahn, 1989 | Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: Unmaintained remission and age-dependent response in women | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Fabris, 1989 | Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|----------------------|--|--------------------|--------------------------------|
| Mylvagana m, 1989 | Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shaw, 1989 | Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Auckland experience 1979-87 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Edelmann, 1990 | Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Relato de caso (<10 pacientes) |
| Melki, 1990 | Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Report of forty-nine cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Quiqu and on, 1990 | Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A report on 53 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Manoharan, 1991 | Targeted-immunosuppression with vincristine infusion in the treatment of immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Godeau, 1993 | Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura | Populacao | Pacientes com e sem HIV |
| Naouri, 1993 | Results of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Review of 72 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Schiavotto, 1993 | Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Hern and ez, 1995 | Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Reiner, 1995 | Pulse cyclophosphamide therapy for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Schlinkert, 1995 | Laparoscopic splenectomy offers advantages in selected patients with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shiino, 1996 | Surgical treatments of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and prognostic factors for splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Godeau, 1997 | Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: A report of 66 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Lozano-Salazar, 1998 | Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Meyer, 1998 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. A 1-year follow-up study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Rothenberg, 1998 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenia purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Chung, 1999 | Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura--long-term result of 40 laparoscopic splenectomies | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Harold, 1999 | Long-term results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mazzucconi, 1999 | Long-term follow-up of autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients submitted to splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shimomatsuya, 1999 | Laparoscopic splenectomy for treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Comparison with open splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Stanton, 1999 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A five-year experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Tanoue, 1999 | Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|-------------------|--|--------------------------|--|
| Fass, 2000 | Safety of laparoscopic splenectomy in elderly patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Gibson, 2000 | Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: A five-year retrospective review | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Mantadakis, 2000 | Elective splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Radaelli, 2000 | Factors predicting response to splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Szold, 2000 | Laparoscopic splenectomies for idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience of sixty cases | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Vecchio, 2000 | Predictive factors of response to splenectomy in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Fabris, 2001 | Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Katkhouda, 2001 | Predictors of response after laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Stasi, 2001 | Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Delaitre, 2002 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Giagounidis, 2002 | Treatment of relapsed idiopathic thrombocytopenic purpura with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: A pilot study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kumar, 2002 | Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Long-term results and treatment of postsplenectomy relapses | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Michael, 2002 | Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura | Comparador / intervenção | Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos |
| Pamuk, 2002 | Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Szold, 2002 | Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a surgical disease: Long-term results in 100 patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Bourgeois, 2003 | Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: A prospective analysis | População | Avalia desfechos de longo prazo pós esplenectomia |
| El-Alfy, 2003 | 5- to 16-year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Huhn, 2003 | High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | 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). |
| Meeker, 2003 | Dapsone therapy for children with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de publicação | Short report |

| | | | |
|-------------------------|---|----------------|----------------------------------|
| Pace, 2003 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): Long-term follow-up data | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Schwartz, 2003 | Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Srinivasan, 2003 | Role of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zoghlimi-Rintelen, 2003 | Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Aronis, 2004 | Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Cooper, 2004 | The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Duperier, 2004 | Predictive Factors for Successful Laparoscopic Splenectomy in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ismet, 2004 | Splenectomy results in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 Years of experience in Turgut Ozal Medical Center | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kojouri, 2004 | Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications | Populacao | Adultos |
| Maloisel, 2004 | Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Long-term results | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| McMillan, 2004 | Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vesely, 2004 | Management of Adult Patients with Persistent Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Following Splenectomy: A Systematic Review | Populacao | Adultos |
| Wu, 2004 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Brändstrup, 2005 | Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Damodar, 2005 | Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults - A report on 90 patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Taube, 2005 | Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vecchio, 2005 | Laparoscopic splenectomy reduces the need for platelet transfusion in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | *Não (compara open vs laparosc.) |
| Vianelli, 2005 | Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Long-term results of 402 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wang, 2005 | Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: Assessment of rituximab treatment | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wang, 2005 | Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: Experience from a single center in China | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| BalaguÃ©, 2006 | Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: Study of clinical and laboratory data | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Bennett, 2006 | Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|------------------------|--|--------------------------|---|
| Johansson, 2006 | Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mahatharadol, 2006 | Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Newl and , 2006 | An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ojima, 2006 | Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Parodi, 2006 | Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: Efficacy and safety of treatment | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Peñalver, 2006 | Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: An effective and safe therapeutic alternative in refractory patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ramenghi, 2006 | Splenectomy in children with chronic ITP: Long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Arnold, 2007 | Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura | Populacao | Adultos |
| Bussel, 2007 | Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Adultos | NA |
| Garcia-Chavez, 2007 | Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Köhne, 2007 | Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the intercontinental childhood ITP study group | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kang, 2007 | Long-term follow-up of laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kaya, 2007 | Retrospective analysis of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura from Eastern Anatolia | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Khan, 2007 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Schweizer, 2007 | Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kuter, 2008 | Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial | Adultos | NA |
| Medeot, 2008 | Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: Long-term follow-up results | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shojaiefard, 2008 | Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vancine-Califani, 2008 | Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura | Populacao | Inclui pacientes com PTI secundária |
| Zaja, 2008 | Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Alasfoor, 2009 | Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|-----------------|---|--------------------------|---|
| Bussel, 2009 | Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Bussel, 2009 | Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial | Adultos | NA |
| Dabak, 2009 | Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura? | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Dogan, 2009 | Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab in children | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Hasan, 2009 | Repeated courses of Rituximab in chronic ITP: Three different regimens | Comparador / intervenção | Avalia esquemas de doses de RTX e combinações (R-CVP) |
| Ipema, 2009 | Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Revisão não sistemática; desatualizada |
| Mikhael, 2009 | Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: A systematic review | Populacao | Adultos |
| Mueller, 2009 | One year follow-up of children and adolescents with chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) treated with rituximab | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Parodi, 2009 | Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: Identification of factors predictive of a sustained response | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Pasa, 2009 | The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shirasugi, 2009 | A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Stasi, 2009 | 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 | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Supe, 2009 | Post-splenectomy response in adult patients with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Albayrak, 2010 | Evaluation of 143 cases of immune thrombocytopenic purpura with regards to clinical course and response to treatment | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Aleem, 2010 | Rituximab in immune thrombocytopenia: Transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Arnold, 2010 | Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Han, 2010 | Long-term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenic purpura after splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kuter, 2010 | Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia | Adultos | NA |
| Miyazaki, 2010 | Evaluation of romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia (ITP) | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Wood, 2010 | Predicting response to splenectomy in children with immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|-----------------|---|--------------------|--|
| Zaja, 2010 | Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Aleem, 2011 | Durability and factors associated with long term response after splenectomy for primary immune thrombocytopenia (ITP) and outcome of relapsed or refractory patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Benedetti, 2011 | Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A report of 13 cases and review of the literature | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Cheng, 2011 | Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study (Lancet (2011) 377, (393-402)) | Tipo de publicação | Errata de Cheng 2011 |
| Cheng, 2011 | Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study | Adultos | NA |
| Jensen, 2011 | Predictors for splenectomy among patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A population-based cohort study from Denmark | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Khellaf, 2011 | Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-Year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kiudelis, 2011 | Prognostic factors for positive immune thrombocytopenic purpura outcome after laparoscopic splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Meyer, 2011 | Infection-related transient loss of response and other early side effects in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics | Tipo de estudo | Não comparativo |
| Pavkovic, 2011 | Long-term follow-up of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shirasugi, 2011 | Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: A double-blind, randomized Phase III clinical trial | Adultos | NA |
| Veloso, 2011 | Laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wu, 2011 | Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$ | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zeng, 2011 | TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Comparador | Avalia os medicamentos da classe TPO-RA comparados ao placebo |
| Zhang, 2011 | Eltrombopag: An oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Revisão não sistemática |
| Zheng, 2011 | Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| ÄCervinek, 2012 | Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: An analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Arnold, 2012 | A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia | Populacao | Inclui pacientes recém diagnosticados; não estratifica analise |
| Auger, 2012 | Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: A meta-analysis | Populacao | Adultos |
| Baldini, 2012 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|-----------------------|--|-------------------------|--|
| Bussel, 2012 | Eltrombopag for the treatment of childhood chronic ITP: The PETIT study, a placebo-controlled clinical trial | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Catalãj-LÃpez, 2012 | Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | Populacao | Adultos |
| Cheng, 2012 | Eltrombopag, a thrombopoietin- receptor agonist in the treatment of adult chronic immune thrombocytopenia: A review of the efficacy and safety profile | Populacao | Adultos |
| Gwilliam, 2012 | An analysis of outcomes and treatment costs for children undergoing splenectomy for chronic immune thrombocytopenia purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| IvÃjnyi, 2012 | Treatment outcome of immune thrombocytopenia | Idioma | Estudo em hungaro |
| Klaassen, 2012 | Pilot study of the effect of romiplostim on child health-related quality of life (HRQoL) and parental burden in immune thrombocytopenia (ITP) | Tipo de estudo | ECR fase I/II |
| Patel, 2012 | Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ray, 2012 | Laparoscopic versus open splenectomy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: An indian experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shirasugi, 2012 | 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) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shrestha, 2012 | Study on responses after splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura patients, Kathmandu, Nepal | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Stasi, 2012 | Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care | Desfecho | Post hoc de um desfecho composto (bleeding-related outcomes) |
| Tomiya, 2012 | A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia | Adultos | NA |
| Vilaplana, 2012 | Use of romiplostim for primary immune thrombocytopenia in children | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wu, 2012 | The feasibility of laparoscopic splenectomy for ITP patients without preoperative platelet transfusion | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zaja, 2012 | Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia | Intervençã | Compara doses/esquemas distintas de RTX |
| Bussel, 2013 | Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Chugh, 2013 | Systematic review and meta-analysis of Rituximab for the treatment of immune thrombocytopenia in adults | Populacao | Adultos |
| Ferndale, 2013 | Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Gonzalez-Porras, 2013 | Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Katsutani, 2013 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Khellaf, 2013 | A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia | Comparador / intervençã | Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras |

| | | | |
|-------------------------|--|--------------------------|---|
| Kuter, 2013 | Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: Safety and efficacy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Lee, 2013 | 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 | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Liu, 2013 | Long-term relapse-free survival rate and predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults undergoing splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| MahÃ©vas, 2013 | 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 | Tipo de estudo | Compara doses/esquemas distintas de RTX |
| Saleh, 2013 | Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: Results of the long-term, open-label EXTEND study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Sedaghat, 2013 | Splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vecchio, 2013 | Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: Comparison between open and laparoscopic procedures | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vianelli, 2013 | Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: A retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wang, 2013 | Predictive factors associated with long-term effects of laparoscopic splenectomy for chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ansari, 2014 | Rituximab efficacy in the treatment of children with chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Aspalter, 2014 | Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura-impact on platelet count | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Bussel, 2014 | A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Bussel, 2014 | Eltrombopag treatment of childhood persistent and chronic immune thrombocytopenia: Final results of the petit study (TRA108062), a phase 2, placebo-controlled clinical trial | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Bussel, 2014 | Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration | Comparador / intervenção | Avalia rituximabe associado a três ciclos de dexametasona |
| Javed, 2014 | Laparoscopic splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Khellaf, 2014 | Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: Results from a prospective registry including 248 patients | Tipo de estudo | Compara doses/esquemas distintas de RTX |
| Kim, 2014 | Long-term results of laparoscopic splenectomy in pediatric chronic immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| MahÃ©vas, 2014 | The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study | Tipo de estudo | Não apresenta eficácia comparativa |
| MarquÃ©nez-Alonso, 2014 | The treatment for primary immune thrombocytopenia with romiplostim in adult and paediatric patients: Use experience at a Spanish university hospital | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|---------------------|--|--------------------------|---|
| Matsubara, 2014 | Long-term follow-up of children with refractory immune thrombocytopenia treated with rituximab | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Montalvo, 2014 | Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: Clinical outcome and prognostic factors | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Moulis, 2014 | Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: An adjusted comparison of mortality and morbidity | Comparador / intervenção | Avalia rituximabe versus esplenectomia |
| Pardhan, 2014 | Outcomes of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: A developing country perspective | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Pasquet, 2014 | Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): The French Experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Reboursiere , 2014 | Rituximab salvage therapy in adults with chronic immune thrombocytopenia: Efficacy and safety | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Rijcken, 2014 | Laparoscopic splenectomy for medically refractory immune thrombocytopenia (ITP): A retrospective cohort study on longtime response predicting factors based on consensus criteria | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Santoro, 2014 | Rituximab in previously treated primary immune thrombocytopenia patients: Evaluation of short- and long-term efficacy and safety | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Thai, 2014 | 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 | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Tran, 2014 | 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) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zhang, 2014 | Is splenectomy necessary for immune thrombocytopenic purpura? the role of rituximab in patients with corticosteroid resistance in a single-center experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Al-Habsi, 2015 | Rituximab leads to long remissions in patients with chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| ÄzdemirkÄ±ran, 2015 | Eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: The aegean region of Turkey experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Biagiotti, 2015 | Safety and efficacy of rituximab in adult with chronic immune thrombocytopenia | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Bussel, 2015 | Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Carpenedo, 2015 | Feasibility of romiplostim discontinuation in adult thrombopoietin-receptor agonist responsive patients with primary immune thrombocytopenia: An observational retrospective report in real life clinical practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Cervinek, 2015 | Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults | Tipo de estudo | O estudo foca em pacientes que interromperam tratamento com TPO-Ras devidoà resposta. |
| Chugh, 2015 | Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis | Populacao | Inclui estudos com pacientes recém diagnosticados |

| | | | |
|-----------------------|--|--------------------------|--|
| Ghanima, 2015 | Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial | Adultos | NA |
| González-López, 2015 | Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| González-López, 2015 | Sustained response after discontinuation of short- and medium-term treatment with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| González-Porras, 2015 | Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Grainger, 2015 | Erratum: Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): A randomised, multicentre, placebo-controlled trial (Lancet (2015) 386 (1649-1658)) | Tipo de publicação | Tipo de publicação - errata |
| Janssens, 2015 | Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kim, 2015 | Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kuter, 2015 | Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim | Delineamento do estudo | Avalia troca entre TPO-RA |
| Liu, 2015 | The effect of danazol and a new treatment strategy in primary immune thrombocytopenia-an analysis of 412 cases from a single center in China | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Miyakawa, 2015 | Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Patel, 2015 | Dapsone for immune thrombocytopenic purpura in children and adults | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Vecchio, 2015 | Late results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zaja, 2015 | Rituximab treatment in ITP of adults: Long-term effect and clinical predictors of response | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Ahmed, 2016 | Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: Splenectomy in ITP | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Cetin, 2016 | Safety and efficacy/effectiveness of second-line treatments in patients with immune thrombocytopenia: A systematic review of the literature | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Cetin, 2016 | Safety and efficacy/effectiveness of 2nd-line treatments in Immune Thrombocytopenia (ITP): A systematic review of the literature | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Chater, 2016 | Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? | Comparador / intervenção | Avalia rituximabe versus esplenectomia |
| Costa-Pinho, 2016 | Laparoscopic splenectomy for second-line treatment of immune thrombocytopenia – analysis of 53 patients and current perspectives: Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Dal, 2016 | Does the eltrombopag treatment safe or effective for refractory chronic immune thrombocytopenia patients? | Tipo de estudo | Errata de Grainger 2015 |
| Depre, 2016 | Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand | Populacao | Inclui pacientes com PTI secundária |

| | | | |
|----------------------|---|--------------------------|--|
| Elgebaly, 2016 | Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune-mediated thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials | Intervenção | Restrito ao eltrombopague |
| Eser, 2016 | Efficacy and safety of eltrombopag in treatment-refractory primary immune thrombocytopenia: A retrospective study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Feng, 2016 | Rituximab should be used earlier in ITP patients: A meta-analysis of randomized controlled trials | Populacao | Avalia pacientes adultos e pediátricos juntos |
| González-López, 2016 | Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Liu, 2016 | The Effect of Danazol in Primary Immune Thrombocytopenia: An Analysis of a Large Cohort from a Single Center in China | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Martin Arnau, 2016 | Impact of preoperative platelet count on perioperative outcome after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mazza, 2016 | The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): a real life retrospective multicenter experience of the Rete Ematologica Pugliese (REP) | Adultos | |
| Neunert, 2016 | Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study | Populacao | Inclui pacientes recém diagnosticados |
| Newl and , 2016 | Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Pal and ri, 2016 | 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 | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Park, 2016 | Multicenter, prospective study to evaluate the efficacy of biweekly romiplostim administration in patients with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Park, 2016 | Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: A multicenter retrospective study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Park, 2016 | Clinical efficacy and tolerability of vincristine in splenectomized patients with refractory or relapsed immune thrombocytopenia: a retrospective single-center study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Poudyal, 2016 | Safety and efficacy of azathioprine as a second line therapy for primary immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Reboursiere , 2016 | Rituximab salvage therapy in adults with immune thrombocytopenia: retrospective study on efficacy and safety profiles | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Saqib, 2016 | Better outcome of splenectomy in younger patients suffering from chronic immune thrombocytopenia (ITP) | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Stirnemann, 2016 | Vincristine efficacy and safety in treating immune thrombocytopenia: A retrospective study of 35 patients | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Thai, 2016 | Long-term complications of splenectomy in adult immune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos |
| Wang, 2016 | Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune | Populacao | Avalia pacientes adultos e pediátricos juntos |

| | | | |
|----------------------|--|--------------------------|--|
| | thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis | | |
| Xu, 2016 | Predictive factors of idiopathic thrombocytopenic purpura and long-term survival in Chinese adults undergoing laparoscopic splenectomy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Yamada, 2016 | Safety and efficacy of thrombopoietin receptor agonists in patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Churn-Shiouh, 2017 | Thrombopoietin receptor agonist for treatment of adults with chronic immune thrombocytopenic Purpura | Populacao | Adultos |
| Elgebaly, 2017 | Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials | Intervenção | Restrito ao eltrombopague |
| Estève, 2017 | Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients | Populacao | 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. |
| González-López, 2017 | Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Guan, 2017 | Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Hindilerden, 2017 | Rituximab therapy in adults with refractory symptomatic immune thrombocytopenia: Long-term follow-up of 15 cases | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kapoor, 2017 | Low Dose Rituximab in Chronic ITP: Still an Option in Resource Limited Settings | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Lakhwani, 2017 | Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres | Comparador / intervenção | Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras |
| Marangon, 2017 | Rituximab in immune thrombocytopenia: gender, age, and response as predictors of long-term response | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mazzucconi, 2017 | TPO-RAs in pITP: description of a case series and analysis of predictive factors for response | Populacao | Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada |
| Mitrovic, 2017 | Predictive factors for successful splenectomy in immune thrombocytopenic purpura | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Stafkey-Mailey, 2017 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Steurer, 2017 | A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Taylor, 2017 | Thrombopoietin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Weber, 2017 | Thrombosis during thrombopoietin receptor agonist treatment for immune thrombocytopenia. A French multicentric observational study | Idioma | Estudo publicado em francês |
| Weber, 2017 | Immunomodulatory treatments for persistent and chronic immune thrombocytopenic purpura: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of 28 studies | Populacao | Adultos |

| | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|---|
| Yang, 2017 | Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia | Adultos | NA |
| Zhang, 2017 | Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review | Comparador | Compara a classe TPO-Ras ao placebo |
| Agnelli Giacchello, 2018 | Thrombopoietin receptor agonists in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia | Desfecho | Não apresenta eficácia comparativa entre os TPO-Ras |
| Al Askar, 2018 | Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience | Comparador / intervenção | Avalia rituximabe versus esplenectomia |
| Al-Samkari, 2018 | An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for the treatment of chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Al-Samkari, 2018 | Thrombopoietin level predicts response to treatment with eltrombopag and romiplostim in immune thrombocytopenia | População | Não define se é PTI primária; não define se são incluídos pacientes com PTI recém diagnosticada |
| Birocchi, 2018 | A systematic review and meta-analysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenic purpura patients | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Cantoni, 2018 | Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers | Comparador / intervenção | Avalia classe TPO-Ras e troca de medicamento |
| Chang, 2018 | Immune thrombocytopenia: Effectiveness of frontline steroids and comparison of azathioprine, splenectomy, and rituximab as second-line treatment | Comparador / intervenção | Inclui pacientes com PTI secundária |
| Depre, 2018 | Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice | Adultos | NA |
| Guo, 2018 | Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: A metaanalysis | Comparador | Avalia os medicamentos da classe TPO-RA comparados ao placebo |
| Jurczak, 2018 | Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Leblebisatan , 2018 | Eltrombopag For Immune Thrombocytopenic Children in a Single Region | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Li, 2018 | Efficacy of romiplostim in the treatment of ITP in children: a meta-analysis | Intervenção | Restrito ao romiplostim; comparado ao placebo |
| McGrath, 2018 | Real-world patterns of romiplostim treatment in adults with primary immune thrombocytopenia in the United States | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Mingot-Castellano, 2018 | Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia | Populacao | Inclui pacientes com PTI recém diagnosticada |
| Nellesen, 2018 | A systematic literature review to assess long-term outcomes associated with splenectomy in patients with chronic immune thrombocytopenia | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Nyilas, 2018 | Predictive Factors for Success of Laparoscopic Splenectomy for ITP | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Tada, 2018 | Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zhang, 2018 | Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A | Populacao | Adultos |

| | | | |
|-----------------------|---|--------------------------|---|
| | systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis | | |
| Åkdemir, 2019 | A multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: A real-life experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Abegunde, 2019 | Efficacy of thrombopoietin receptor agonists in pediatric immune thrombocytopenia: Systematic review | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Arai, 2019 | Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis | População | Adultos |
| Arooj, 2019 | Frequency of response with eltrombopag in patients with persistent immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Birocchi, 2019 | A systematic review and metaanalysis of the use of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| DasGupta, 2019 | Initial romiplostim dosing and time to platelet response in patients with treatment refractory immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Compara doses iniciais distintas de romiplostim |
| Deshayes, 2019 | Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Doobaree, 2019 | Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Grace, 2019 | Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes | Populacao | Inclui pacientes recém diagnosticados |
| Khelif, 2019 | Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Kuter, 2019 | Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies | Tipo de estudo | Análise integrada de 9 ECRs de romiplostim |
| Li, 2019 | The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis | Tipo de estudo | Revisao de estudos single arm |
| Pal and ri, 2019 | Understanding how older age drives decision-making and outcome in Immune Thrombocytopenia. A single centre study on 465 adult patients | Tipo de estudo | Estudo não comparativo |
| Suntsova, 2019 | Thrombopoietin receptor agonist switch in children with persistent and chronic severe immune thrombocytopenia: A retrospective analysis in a large tertiary center | Comparador / intervenção | Avalia eficácia da troca entre os TPO-Ras |
| Tarantino, 2019 | Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Tastaldi, 2019 | Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP): long-term outcomes of a modern cohort | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Tumaini Massaro, 2019 | Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis | Tipo de estudo | Compara as intervenções versus placebo |

| | | | |
|---------------------------|--|----------------|---|
| Van Dijk, 2019 | The effect of thrombopoietinreceptor agonists (TPO-RA) on hemostasis in immune thrombocytopenia-a systematic review | Desfecho | Avalia hemostase |
| Vianello, 2019 | Thrombopoietin receptor agonists as second-line therapy in splenectomy-eligible persistent immune thrombocytopenia: A case series | Tipo de estudo | Não comparativo |
| Yang, 2019 | Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia—a systematic review and network meta-analysis | População | Adultos |
| Abdaljabbar , 2020 | EFFECT OF DAPSONE IN CHILDREN WITH CHRONIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ducassou, 2020 | Second-line treatment trends and long-term outcomes of 392 children with chronic immune thrombocytopenic purpura: the French experience over the past 25 years | Desfecho | Não reporta resultados comparativamente para resposta plaquetaria ou outros desfechos clínicos. |
| Elbedewy, 2020 | Intermittent versus daily eltrombopag dosage protocols for the treatment of primary immune thrombocytopenia: Real-life experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Epistola, 2020 | Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) as an Uncommon Extraintestinal Complication of Crohn's Disease: Case Vignette and Systematic Literature Review | Tipo de estudo | Relato de caso (<10 pacientes) |
| Forsythe, 2020 | Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists | Populacao | Inclui pacientes com outras condições além de PTI primária. |
| Lal, 2020 | Second-line treatments and outcomes for immune thrombocytopenia: A retrospective study with electronic health records | Adultos | |
| Marcosano, 2020 | Long term complications after splenectomy in chronic PITP patients: A retrospective case control study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Michel, 2020 | Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicenter study | Populacao | Inclui PTI secundária |
| Mihaylov, 2020 | PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia: An observational, nonintervention study of real-life practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Puavilai, 2020 | Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis | População | Adultos |
| Qu, 2020 | Efficacy and safety of rituximab for minors with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis | Tipo de estudo | Inclui cinco estudos single arm |
| Richert-Przygońska , 2020 | Eltrombopag use in chronic immune thrombocytopenia of childhood: Results from nationwide therapeutic program | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Tjännfjord, 2020 | Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia — Follow-up of the RITP study | Desfecho | Reporta desfechos não priorizados do estudo RIPT (já incluído) |
| Wang, 2020 | The association between antinuclear antibody and response to rituximab treatment in adult patients with primary immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Worrest, 2020 | Immune Thrombocytopenic Purpura Splenectomy in the Context of New Medical Therapies | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Yasser, 2020 | Treatment lines of childhood chronic ITP: A retrospective single-center analysis | Desfecho | Não reporta resultados comparativamente para resposta plaquetaria. |

| | | | |
|------------------|--|--------------------------------------|---|
| Yozgat, 2020 | Outcomes of eltrombopag treatment and development of iron deficiency in children with immune thrombocytopenia in Turkey | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ahmed, 2021 | Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis | Intervenção | Restrito ao eltrombopague |
| Akbar, 2021 | Safety and Efficacy of Thrombopoietin Analogs in the Treatment of Chronic Thrombocytopenic Purpura in Children: A Systematic Review | Tipo de publicação | Resumo de congresso |
| Birocchi, 2021 | Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review | Tipo de estudo | Inclui estudos observacionais na NMA |
| Chen, 2021 | Efficacy and safety of eltrombopag in the treatment of Chinese children with chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Cheng, 2021 | Spotlight on eltrombopag in pediatric ITP in China: a long-term observational study in real-world practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Colella, 2021 | A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response | População | 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. |
| Deng, 2021 | Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial | População | Adultos |
| Dong, 2021 | The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis | População | Adultos |
| Ducassou, 2021 | Prospective Evaluation of the First Option, Second-Line Therapy in Childhood Chronic Immune Thrombocytopenia: Splenectomy or Immunomodulation | Incluiu pacientes com PTI secundária | Crianças |
| Gardellini, 2021 | Eltrombopag as second line treatment in patients with primary immune thrombocytopenia: A single center real life experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Inoue, 2021 | [Thrombopoietin receptor agonists for pediatric refractory chronic immune thrombocytopenia] | Idioma | Artigo publicado em japonês |
| Kolanis, 2021 | Safety and efficacy of eltrombopag in children and adults with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis | Intervenção | Restrito ao eltrombopague |
| Lebowa, 2021 | OUTCOME OF SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF ITP – ONE CENTER EXPERIENCE | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Lucchini, 2021 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mei, 2021 | A multicenter, randomized phase III trial of eltrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |

| | | | |
|--------------------|---|--------------------------|--|
| Mishra, 2021 | Real-world Experience of Rituximab in Immune Thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mishra, 2021 | Safety and efficacy of splenectomy in immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Mishra, 2021 | Safety and efficacy of azathioprine in immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Pal and ri, 2021 | Real-world use of thrombopoietin receptor agonists in older patients with primary immune thrombocytopenia | Comparador / intervenção | Não comparativo (avalia a classe TPO-RA) |
| Skopec, 2021 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Snell Taylor, 2021 | Effectiveness and Safety of Romiplostim Among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia in European Clinical Practice | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ugur, 2021 | Comparison of splenectomy and eltrombopag treatment in the second-line treatment of immune thrombocytopenic purpura | Comparador / intervenção | Não avalia nenhuma das intervenções em análise. |
| Abdollahi, 2022 | Laparoscopic splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and very low platelet count | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Abouzid, 2022 | Splenectomy of Immune Thrombocytopenic Purpura in the Era of New Medical Therapies: A Retrospective Cohort Study from a Tertiary Cancer Center in Egypt | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ata, 2022 | Efficacy and safety of rituximab as second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura based on ethnicity: A descriptive study among the Arabic population | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ayad, 2022 | Thrombopoietin receptor agonists and rituximab for treatment of pediatric immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials | Tipo de estudo | Inclui cinco estudos single arm |
| Caocci, 2022 | Health-related quality of life profile of patients with immune thrombocytopenia in the real life is impaired by splenectomy | Comparador / intervenção | Avalia esplenectomia versus não esplenectomia (outros tratamentos) sem estratificar os tratamentos |
| Dasari, 2022 | An Observational Study to Assess the Treatment Response in Adult Patients with Chronic Itp | Adultos | NA |
| Dogan, 2022 | Eltrombopag in the Treatment of Immune Thrombocytopenia: Two-Center Experience from Istanbul | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Hindilerden, 2022 | Comparison of Response to Rituximab Therapy in Adults with Refractory Symptomatic Immune Thrombocytopenia According to the Presence of Accessory Spleen | Tipo de estudo | Subanálise do estudo de Hindilerden et al 2017 |
| Liu, 2022 | Efficiency and safety of eltrombopag for multi-line failed Chinese patients with immune thrombocytopenia: cases with decreased megakaryocyte response well from single-center experience | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Liu, 2022 | Efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia: stage 2 results from a multicenter phase III study | Tipo de estudo | Estágio 2 do estudo Yang 2017 |
| Meyer, 2022 | Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) with Eltrombopag - Results of the 5th Interim Analysis of the Study RISA, with Special Consideration of Treatment Discontinuations | Tipo de publicação | Resumo de congresso |

| | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|--|
| Ni, 2022 | Single-dose versus low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP: A multicenter, randomized, controlled study | Tipo de estudo | Compara doses/esquemas distintas de RTX |
| Noun, 2022 | Eltrombopag in pediatric chronic and refractory ITP: data from a retrospective multicenter study from Lebanon | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Ozkok, 2022 | Splenectomy in Immune Thrombocytopenia: A Retrospective Analysis of 25-Year Follow-up Data from a Tertiary Health Clinic | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Podstawka, 2022 | Treatment patterns and outcomes of second-line rituximab and thrombopoietin receptor agonists in adult immune thrombocytopenia: A Canadian retrospective cohort study | Comparador / intervenção | Agrupa comparador pela classe (TPO-RA) |
| Reiser, 2022 | Romiplostim for Primary Immune Thrombocytopenia in Routine Clinical Practice: Results from a Multicentre Observational Study in Germany | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Rovinsky, 2022 | 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 | Comparador / intervenção | Avalia a classe TPO-Ras |
| Solsona, 2022 | Tapering of the thrombopoietin receptor agonist in paediatric patients with chronic immune thrombocytopenia: Is it possible? | População | Inclui pacientes com PTI secundária |
| Tjepkema, 2022 | Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis | População | Adultos |
| Virijevic, 2022 | The role of thrombopoietin receptor agonists in the management of adult primary immune thrombocytopenia – a single center experience | População | Avalia pacientes que receberam ambas as intervenções (romiplostim e eltrombopague) sem estratificações em subgrupos. |
| Zhou, 2022 | Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network meta-analysis | População | Não específica para pacientes pediátricos |
| Bussel, 2023 | Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Crickx, 2023 | Combining thrombopoietin receptor agonists with immunosuppressive drugs in adult patients with multirefractory immune thrombocytopenia, an update on the French experience | População | Inclui pacientes com outras condições além de PTI primária. |
| de Barros Torelli, 2023 | Eltrombopag for Adults and Children with Immune-Refractory Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review | Intervenção | Restrito ao eltrombopague |
| de Oliveira, 2023 | Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with Immune thrombocytopenia: A systematic review | Tipo de estudo | Revisão não sistemática; desatualizada |
| Dong, 2023 | Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis | Intervenção | Avalia TPO-RA como classe |
| Giordano, 2023 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

| | | | |
|------------------|---|----------------|---|
| Grainger, 2023 | A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Isshiki, 2023 | Long-term efficacy and safety profile of splenectomy for pediatric chronic immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Li, 2023 | Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis | Intervenção | Avalia TPO-RA como classe |
| Liu, 2023 | 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 | População | Adultos |
| Napolitano, 2023 | Nationwide Survey on the Use of Thrombopoietin Receptor Agonists (TPO-RA) for the Management of Immune Thrombocytopenia in Current Clinical Practice in Italy | Tipo de estudo | Não avalia eficácia e segurança |
| Palumbo, 2023 | Pediatric immune thrombocytopenia: a focus on eltrombopag as second-line therapy | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| PulaniÄ±, 2023 | Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus | População | Adultos |
| Schifferli, 2023 | Immunomodulation with romiplostim as a second-line strategy in primary immune thrombocytopenia: The iROM study | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Shen, 2023 | Safety of non-peptide thrombopoietin receptor agonists in patients with immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of short-term double-blind randomized clinical trials | População | Não específica para pacientes pediátricos |
| Wang, 2023 | Sustained response off treatment in eltrombopag for children with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia: A multicentre observational retrospective study in China | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Wang, 2023 | Long-term eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia: A single-centre extended real-life observational study in China | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zakharov, 2023 | Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |
| Zhou, 2023 | Efficacy and safety of QL0911 in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial | Adultos | NA |
| Zhou, 2023 | Romiplostim in primary immune thrombocytopenia that is persistent or chronic: phase III multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial in China | Adultos | NA |
| Cooper, 2024 | 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 | Tipo de estudo | Estudo sem comparador |

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

A revisão sistemática identificada Zhang et al. (2018) incluiu apenas ensaios clínicos randomizados, crianças e adolescentes menores de 18 anos, com PTI há seis meses ou mais. As intervenções analisadas foram eltrombopague e romiplostim, independente da dosagem, comparados com placebo. Os desfechos considerados foram a resposta plaquetária geral; incidência de eventos adversos gerais e graves (AEs); resposta plaquetária durável; incidência de sangramento clinicamente significativo (grau 2-4 da OMS); todos os eventos de sangramento; e a proporção de pacientes que receberam tratamento de resgate. Nessa RS foram incluídos cinco estudos (n = 261 participantes), três compararam romiplostim versus placebo e dois compararam eltrombopague versus placebo. A partir desses resultados, foi realizada uma meta-análise em rede para permitir comparações indiretas entre romiplostim e eltrombopague.

Adicionalmente, foi realizada uma busca por estudos primários e estudos observacionais para identificar estudos com as intervenções de interesse. Além dos estudos primários já identificados na RS, foram encontrados um ECR comparando rituximabe versus vincristina, e um estudo observacional avaliando eltrombopague e romiplostim.

As características dos estudos individuais estão apresentadas abaixo, ensaios clínicos randomizados (Quadro A3) e estudos observacionais (Quadro A4).

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 2011 | NCT00515203 | ECR I/II, multicêntrico | 3 países (11 centros) | PTI persistente (≥6 meses) | Romplostim (17) Placebo (5) | 1 µL/kg/semana - | 4 semanas / 12 semanas | CP >50.000 /µL; Incidência de sangramento; EAs (grau > 3). |
| Bussel 2015 | PETIT NCT00908037 | ECR III, multicêntrico | 3 países (11 centros) | PTI persistente (≥6 meses) | Eltrombopague (45) Placebo (22) | 1-5 anos: 1,5 mg/kg 6-11 anos: 50 mg 12-17 anos: 37,5 mg - | 12 a 24 semanas / 24 semanas | CP >50.000 /µL; EAs (grau > 3). |
| Dai 2015* | NR | ECR | China | PTI persistente ou refratária | Rituximabe (26) Vincristina (24) | 375 mg/m ² IV por semana, durante 4 semanas 0,02 mg/kg IV durante 8h por semana, por 3 meses | 4 semanas / 6 a 24 semanas 12 semanas / 6 a 24 semanas | CP >50.000 /µL; EAs (grau > 3). |
| Elalfy 2011 | NR | ECR III | Egito (1 centro) | PTI persistente (≥12 meses) | Romplostim (12) Placebo (6) | 1 µL/kg/semana - | 12 semanas / 15 semanas | CP >50.000 /µL. |
| Grainger 2015 | PETIT2 NCT01520909 | ECR III, multicêntrico | 3 países (27 centros) | PTI persistente (≥12 meses) | Eltrombopague (63) Placebo (29) | 1-5 anos: 1,2 mg/kg 6-17 anos: 50 mg - | 12 semanas / 12 semanas | CP >50.000 /µL; EAs (grau > 3). |
| Mathias, 2016/ Tarantino 2016 | NCT01444417 | ECR III, duplo-cego, multicêntrico | 12 países (38 centros) | PTI persistente (≥6 meses) | Romplostim (42) Placebo (20) | 1 µL/kg/semana - | 24 semanas / 25 semanas | CP >50.000 /µL; Incidência de sangramento; EAs (grau > 3); Qualidade de vida. |

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; PTI: Púrpura Trombocitopênica Idiopática; CP: contagem de plaquetas; EAs: eventos adversos.

Notas: * ECR não incluída na RS (Zhang et al, 2018)

Quadro A 4. Características do estudo observacional incluído.

| Autor, ano | Delineamento | População | Intervenção (n) | Dose inicial/ posologia | Duração do tratamento | Desfechos reportados no estudo |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| Ramaswamy, 2014 | Observacional retrospectivo | PTI persistente e crônica | Eltrombopague (12) | 75 mg / dia | 23 a 53 meses | CP >50.000 / μ L |
| | | | Romiplostim (21) | 10 mg/kg por semana | 6 a 44 meses | |

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

APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Avaliação da qualidade da revisão sistemática

A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída neste PTC foi realizada verificando sua conformidade com os domínios da ferramenta *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*. Os resultados do julgamento dos itens do AMSTAR-2 são apresentados no Quadro A5. A avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática analisada teve como resultado uma confiança geral MODERADA, visto que não atendeu apenas o domínio 7.

Quadro A 5. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

| AMSTAR-2 Perguntas | ESTUDO Zhang et al. (2018) |
|---|----------------------------------|
| 1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? | Sim |
| 2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo? | Sim |
| 3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? | NR |
| 4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura? | Sim |
| 5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata? | Sim |
| 6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? | Sim |
| 7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? | Não |
| 8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados? | Sim |
| 9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão? | Sim |
| 10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? | Sim |
| 11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados? | Sim |
| 12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências? | Sim |
| 13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão? | Sim |
| 14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | Sim |
| 15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? | NA ^a |
| 16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão? | Sim |
| Qualidade geral: | MODERADA |

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: em negrito domínios críticos. NR: não reportado. NA: não se aplica.^a domínio não avaliado, pois a RS inclui apenas 5 estudos.

Qualidade geral da RS: ALTA - 0 falha crítica e nenhuma ou 1 falha não crítica; MODERADA – Mais de uma falha não crítica; BAIXA - 1 falha crítica; CRITICAMENTE BAIXA: 2 ou mais falhas críticas.

Avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados (RCT)

Para o desfecho de eficácia – **resposta plaquetária**, as avaliações quanto ao risco de viés geral resultaram em ‘baixo risco de viés’ (4 avaliações) seguido por ‘algumas preocupações’ (2 avaliações). Os domínios em que todas as avaliações foram classificadas como ‘baixo risco’ foram: viés na mensuração dos desfechos e na seleção dos resultados relatados. ‘Algumas preocupações’ foram classificadas em itens que avaliam ‘processo de randomização’, devido à ausência de informações detalhadas sobre a sequência de randomização, ‘desvios das intervenções pretendidas’ devido à ausência de informações sobre o cegamento, e ‘seleção dos desfechos reportados’ pois o estudo não reportou se todos os dados estavam disponíveis para todos os participantes. Para o desfecho de segurança – **eventos adversos graves**, todas as avaliações quanto ao risco de viés geral resultaram em ‘baixo risco de viés’ (4 avaliações). (Quadro A6).

Quadro A6. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

| Estudo | Intervenção | Comparador | Desfecho | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Risco global |
|-----------------------------------|---------------|-------------|----------------------|----|----|----|----|----|--------------|
| Day, 2015 | Rituximabe | Vincristina | Resposta plaquetária | ? | ? | + | + | + | ? |
| Bussel, 2011 | Romiplostin | Placebo | Resposta plaquetária | + | + | + | + | + | + |
| Bussel, 2011 | Romiplostin | Placebo | EAs graves | + | + | + | + | + | + |
| Bussel, 2015 | Eltrombopague | Placebo | Resposta plaquetária | + | + | + | + | + | + |
| Bussel, 2015 | Eltrombopague | Placebo | EAs graves | + | + | + | + | + | + |
| Elafy, 2011 | Romiplostin | Placebo | Resposta plaquetária | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Grainger, 2015 | Eltrombopague | Placebo | Resposta plaquetária | + | + | + | + | + | + |
| Grainger, 2015 | Eltrombopague | Placebo | EAs graves | + | + | + | + | + | + |
| Mathias, 2016/ Tarantino, 2016 | Romiplostin | Placebo | Resposta plaquetária | ? | + | + | + | + | + |
| Mathias, 2016/ Tarantino, 2016 | Romiplostin | Placebo | EAs graves | ? | + | + | + | + | + |

Fonte: elaboração própria

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados faltantes dos desfechos); D4: domínio 4 (mensuração dos desfechos); D5: domínio 5 (seleção dos resultados relatados); 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

O estudo observacional incluído foi avaliado como ‘baixo risco’ de viés pela ferramenta ROBINS-I. 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 |
|-----------------|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| Ramaswamy, 2014 | Eltrombopague vs Romiplostim | 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.

APÊNDICE 6 – Resultados adicionais dos estudos incluídos

| Outcomes | TPO-RA vs PLA | n | N (TPO-RA vs PLA) | Heterogeneity | Model | RR | 95%CI | P |
|-----------------------------------|---------------|---|-------------------|------------------------|--------|-------|---------------|--------|
| Overall platelet response | ELT vs PLA | 2 | 108 vs 51 | $I^2 = 26\%, P = 0.24$ | Fixed | 2.64 | [1.58, 4.44] | 0.0002 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 31 | $I^2 = 0\%, P = 0.55$ | Fixed | 5.05 | [2.21, 11.53] | 0.0001 |
| Durable platelet response | ELT vs PLA | 2 | 108 vs 51 | $I^2 = 0\%, P = 0.83$ | Fixed | 13.14 | [2.67, 64.64] | 0.002 |
| | ROM vs PLA | 1 | 42 vs 20 | NA | NA | 5.24 | [1.36, 20.13] | 0.02 |
| Clinically significant bleeding | ELT vs PLA | 2 | 108 vs 51 | $I^2 = 0\%, P = 0.39$ | Fixed | 0.37 | [0.15, 0.93] | 0.04 |
| | ROM vs PLA | 2 | 59 vs 24 | $I^2 = 0\%, P = 0.94$ | Fixed | 1.11 | [0.78, 1.58] | 0.57 |
| All bleeding events | ELT vs PLA | 2 | 108 vs 51 | $I^2 = 63\%, P = 0.10$ | Random | 0.50 | [0.29, 0.87] | 0.01 |
| | ROM vs PLA | 2 | 59 vs 24 | $I^2 = 0\%, P = 0.42$ | Fixed | 1.22 | [0.89, 1.66] | 0.21 |
| Rescue treatment | ELT vs PLA | 2 | 108 vs 51 | $I^2 = 69\%, P = 0.07$ | Random | 0.46 | [0.16, 1.34] | 0.15 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 31 | $I^2 = 21\%, P = 0.28$ | Fixed | 0.70 | [0.41, 1.20] | 0.19 |
| All adverse events | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 73\%, P = 0.06$ | Random | 0.97 | [0.72, 1.29] | 0.82 |
| | ROM vs PLA | 2 | 29 vs 11 | $I^2 = 0\%, P = 1.00$ | Fixed | 1.00 | [0.69, 1.45] | 1.00 |
| Serious adverse events | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.63$ | Fixed | 0.70 | [0.26, 1.86] | 0.48 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 30 | $I^2 = 0\%, P = 0.41$ | Fixed | 3.28 | [0.65, 16.60] | 0.15 |
| Headache | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.70$ | Fixed | 0.75 | [0.41, 1.37] | 0.35 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 30 | $I^2 = 0\%, P = 0.92$ | Fixed | 0.75 | [0.46, 1.20] | 0.23 |
| Vomiting | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.97$ | Fixed | 0.31 | [0.12, 0.82] | 0.02 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 30 | $I^2 = 10\%, P = 0.33$ | Fixed | 0.85 | [0.38, 1.87] | 0.68 |
| Upper respiratory tract infection | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.87$ | Fixed | 2.83 | [0.88, 9.07] | 0.08 |
| | ROM vs PLA | 2 | 59 vs 24 | $I^2 = 0\%, P = 0.45$ | Fixed | 1.29 | [0.59, 2.81] | 0.52 |
| Pyrexia | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.60$ | Fixed | 1.18 | [0.39, 3.53] | 0.77 |
| | ROM vs PLA | 2 | 59 vs 24 | $I^2 = 0\%, P = 0.81$ | Fixed | 2.24 | [0.63, 8.02] | 0.21 |
| Cough | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 0\%, P = 0.73$ | Fixed | 5.24 | [0.69, 39.64] | 0.11 |
| | ROM vs PLA | 2 | 29 vs 11 | $I^2 = 0\%, P = 0.73$ | Fixed | 0.36 | [0.09, 1.47] | 0.15 |
| Epistaxis | ELT vs PLA | 1 | 63 vs 29 | NA | NA | 0.61 | [0.23, 1.61] | 0.32 |
| | ROM vs PLA | 3 | 71 vs 30 | $I^2 = 0\%, P = 0.71$ | Fixed | 0.95 | [0.57, 1.59] | 0.85 |
| Oropharyngeal pain | ELT vs PLA | 1 | 44 vs 21 | NA | NA | 2.39 | [0.30, 19.16] | 0.41 |
| | ROM vs PLA | 2 | 59 vs 24 | $I^2 = 0\%, P = 0.77$ | Fixed | 4.28 | [0.86, 21.26] | 0.08 |
| Abdominal pain | ELT vs PLA | 2 | 107 vs 50 | $I^2 = 45\%, P = 0.18$ | Fixed | 1.80 | [0.46, 7.01] | 0.40 |
| | ROM vs PLA | 1 | 17 vs 5 | NA | NA | 0.29 | [0.02, 3.91] | 0.35 |
| Upper abdominal pain | ELT vs PLA | 1 | 63 vs 29 | NA | NA | 0.35 | [0.08, 1.44] | 0.15 |
| | ROM vs PLA | 1 | 17 vs 5 | NA | NA | 2.33 | [0.14, 38.97] | 0.56 |
| Diarrhoea | ELT vs PLA | 1 | 44 vs 21 | NA | NA | 3.34 | [0.44, 25.43] | 0.24 |
| | ROM vs PLA | 1 | 42 vs 19 | NA | NA | 1.51 | [0.47, 4.86] | 0.49 |
| Nausea | ELT vs PLA | 1 | 44 vs 21 | NA | NA | 0.48 | [0.17, 1.30] | 0.15 |
| | ROM vs PLA | 1 | 42 vs 19 | NA | NA | 0.58 | [0.25, 1.33] | 0.20 |
| Nasopharyngitis | ELT vs PLA | 1 | 63 vs 29 | NA | NA | 2.53 | [0.60, 10.70] | 0.21 |
| | ROM vs PLA | 1 | 17 vs 5 | NA | NA | 1.67 | [0.09, 30.06] | 0.73 |

Table 4. The direct comparison meta-analysis results of outcomes. n: number of included studies; N: number of patients; ELT: Eltrombopag; ROM: Romiplostim; PLA: Placebo; RR: Risk Ratio; CI: confidence interval; NA: not applicable; Fixed: Fixed-effect model; Random: Random-effect model.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136