

---

## Nota Técnica – 41/2022

Data: 13/06/2022

Tecnologia em Avaliação: Eltrombopague (Revolade®) anemia aplásica

### Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto .....	2
3. Pergunta estruturada .....	2
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	2
5. Regulação sanitária .....	3
6. Evidências científicas.....	3
7. Aplicabilidade .....	7
8. Considerações/Recomendação.....	7
9. Referências .....	8
10. Apêndice.....	12

### 1. Demanda

## 2. Contexto

### Sobre a doença:<sup>1</sup>

A anemia aplástica é uma doença da célula-tronco hematopoética caracterizada pela incapacidade de manter a hematopoese, clinicamente resultando em pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia) decorrente de medula óssea hipocelular. Para o diagnóstico de anemia aplástica é necessária a presença de pelo menos duas citopenias Hb < 10 g/dL, neutrófilos < 1500 / $\mu$ L ou plaquetas < 50.000/ $\mu$ L. E, para o diagnóstico de anemia aplástica grave a celularidade da medula óssea deve ser inferior a 30% (ou hipocelular para a idade) e o paciente deve possuir pelo menos dois dos seguintes critérios: contagem de reticulócitos < 60.000/ $\mu$ L, neutrófilos < 500 / $\mu$ L e plaquetas < 20.000 / $\mu$ L. As manifestações clínicas da anemia aplástica incluem cansaço, fraqueza e fadiga associados a anemia, sangramentos associados a plaquetopenia e aumento de infecções fúngicas e bacterianas relacionadas a neutropenia. A anemia aplástica possui uma incidência na população europeia de 2,34 casos/milhão de habitantes, sendo maior nas populações asiáticas. No Brasil, a incidência é semelhante à da população europeia sendo estimada em 2,4 casos/milhão de habitantes. A anemia aplástica costuma ter dois picos de incidência, o primeiro na população entre 14- 25 anos e o segundo em pessoas acima de 45 anos de idade.

## 3. Pergunta estruturada

**Paciente**– Paciente com anemia aplásica com intolerância ao uso de imunossupressor, sem doador de medula óssea compatível

**Intervenção** – eltrombopague (isolado)

**Comparador** – tratamento suportivo

**Outcome (desfecho)** – controle da doença, diminuição do risco de sangramento, aumento de sobrevida global e melhora da qualidade de vida

**Pergunta descritiva: O eltrombopague é seguro e efetivo no controle da anemia aplásica refratária, com melhora da qualidade de vida e aumento de sobrevida global?**

## 4. Descrição da tecnologia solicitada

### Indicações de bula ANVISA<sup>i</sup>

---

<sup>i</sup> <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594727201604/?substancia=25243> Acesso em 09/06/2022

Revolade® é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides, imunoglobulinas ou esplenectomia (retirada do baço).

Revolade® está indicado para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia.

Revolade® não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas.

Revolade® é indicado em combinação com terapia imunossupressora padrão para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos com Anemia Aplásica Severa (AAS).

Revolade® está indicado também para o tratamento de pacientes adultos com Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida que foram refratários à terapia imunossupressora prévia ou que foram extensamente tratados previamente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

## 5. Regulação sanitária

Revolade® é registrado na ANVISA<sup>ii</sup> - 100681132 05/2025

Consta na RENAME<sup>iii</sup>

## 6. Evidências encaminhadas

Não foram enviadas

## 7. Evidências recuperadas na busca

### Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias e Saúde do SUS (CONITEC)<sup>iv</sup>

A CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) recomendou a ampliação de uso do eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave, sendo publicada a PORTARIA SCTIE/MS Nº 47, DE 1º DE JUNHO DE 2022 que tornou pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

---

<sup>ii</sup> <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594727201604/?substancia=25243> Acesso em 09/06/2022

<sup>iii</sup> [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf) Acesso em 09/06/2022

<sup>iv</sup> [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220603\\_Relatorio\\_731\\_Eltrobompague\\_AAG.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220603_Relatorio_731_Eltrobompague_AAG.pdf) Acesso em 09/06/2022

A nota técnica da CONITEC foi publicada em abril de maio de 2022. Na revisão sistemática realizada para a produção do relatório foi encontrado um ensaio clínico randomizado (ECR).<sup>2</sup> As principais características do ECR são descritas a seguir:

Os pacientes apresentaram uma resposta hematológica completa em três meses de 10% no Grupo A (imunoglobulina antitimócito + ciclosporina) e 22% no Grupo B (eltrombopag + imunoglobulina antitimócito + ciclosporina) (OR: 3,2; IC 95%, 1,3 a 7,8; P=0,01). Aos seis meses, a taxa de resposta geral foi de 41% no Grupo A e 68% no Grupo B. Os tempos médios para a primeira resposta foram de 8,8 meses (Grupo A) e 3,0 meses (Grupo B). A adição de eltrombopague à terapia imunossupressora padrão não resultou em melhora significativa da sobrevida global. A taxa de sobrevida global em dois anos foi de 85% (IC95%:78 a 92) para o grupo controle e de 90% (IC95%: 82 a 97) para o grupo intervenção. No entanto, o eltrombopague adicionado à terapia imunossupressora padrão aumentou a sobrevida livre de eventos de 34% para 46% em dois anos por meio da redução da refratariedade inicial à imunossupressão. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante nos dois grupos. Para os desfechos resposta hematológica, sobrevida global, sobrevida livre de eventos, qualidade de vida e eventos adversos, considerou-se moderada qualidade de evidência pelo GRADE.

-----  
**Foi feita revisão da literatura, em 09/06/2022,** a partir da base de dados PUBMED com objetivo de encontrar revisões sistemáticas sobre a pergunta PICO. Foi utilizada a seguinte estratégia de busca:

( "Anemia, Aplastic"[Mesh] OR "Aplastic Anemia\*" OR "Aplastic Anaemia\*" OR "Anaemia, Aplastic" OR "Anemia, Hypoplastic" OR "Hypoplastic Anemia\*" OR "severe aplastic anemia" AND "eltrombopag" [Supplementary Concept] OR "eltrombopag" OR "Revolade" OR "SB-497 115" OR "Promacta" )

Foram encontradas 43 ensaios clínicos (nenhum respondia a pergunta PICO) e 26 meta-análises, sendo selecionada uma pelo título e resumo:

### **Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis**<sup>3</sup>

Métodos: revisão sistemática com meta análise. As literaturas foram recuperadas do *PubMed*, *EMBASE*, *OVID*, *Web of Science*, *Cochrane*, *Wanfang*, <http://clinicaltrials.gov> e o portal de busca da Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde. Critérios de inclusão: (1) estudo fase 1, 2 ou 3; ou estudos de avaliação retrospectiva de eficácia ou segurança dos agonistas do receptor de trombopoietina no tratamento de anemia aplásica; (2) ensaios clínicos com >5 pacientes em coorte; (3) estudos com critérios consistentes de observação. Foram incluídos 11 estudos, 5 dos quais foram publicados na revista *Blood*, 2 na revista *Hematologic*, 2 no *New England Journal of Medicine* e 2 no *British Journal of Hematology*. Seis eram resumos de conferência.

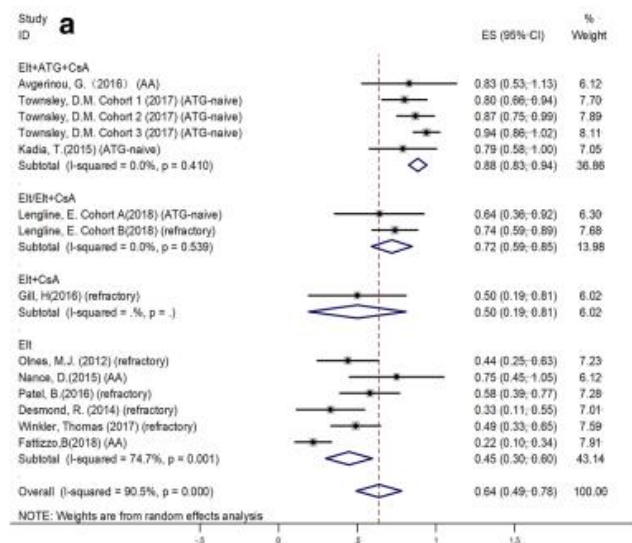
Dez estudos foram estudos não controlados, incluindo 6 estudos de braço único e 4 séries de casos. No total para a metanálise, foram incluídas 14 coortes, com 333 participantes.

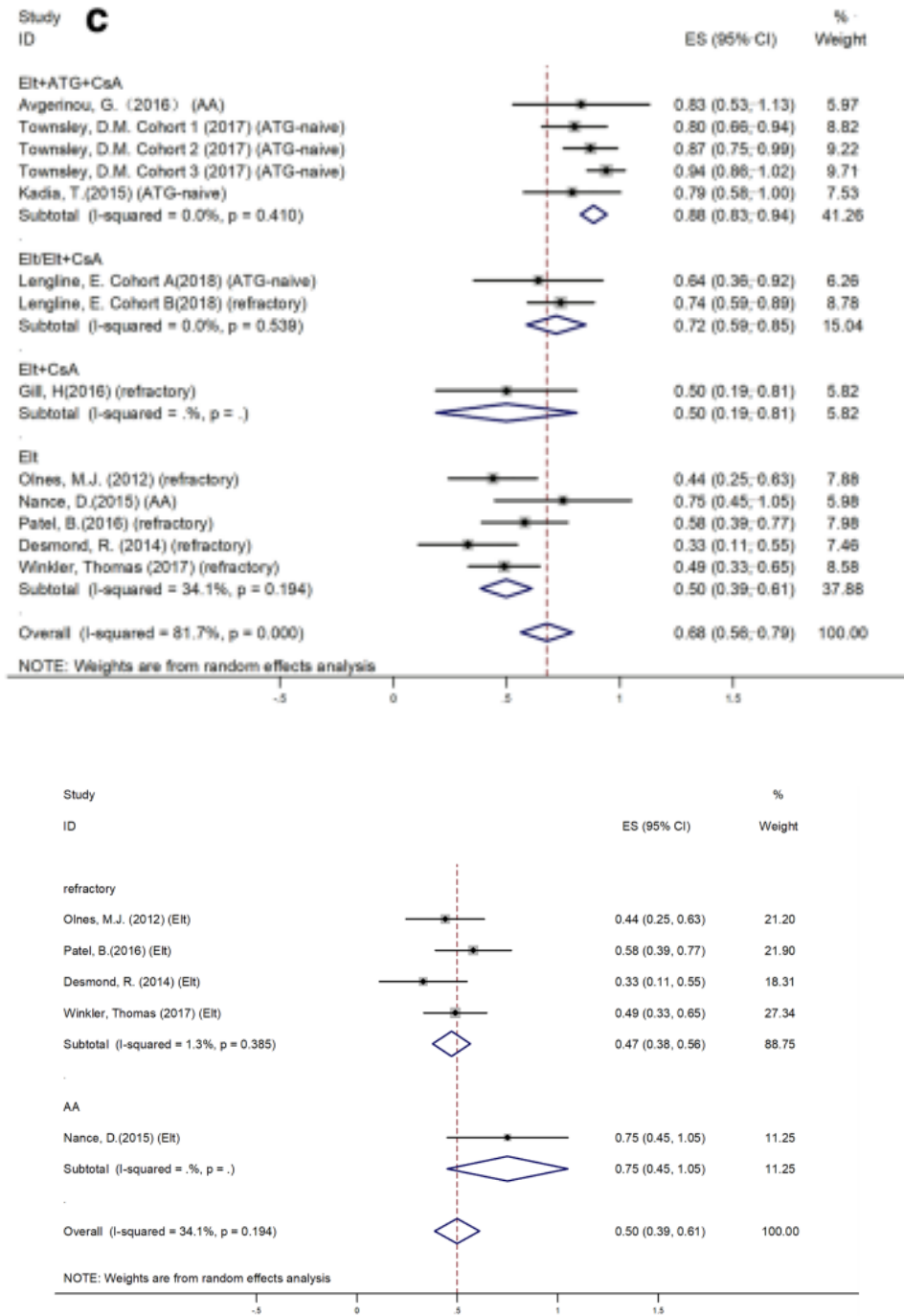
Resultados: a taxa de resposta hematológica geral foi de 88% (IC 95% 83–94%) para pacientes tratados com eltrombopag mais terapia imunossupressora e 47% (IC 95% 38–56%) para pacientes com anemia aplásica refratária, usando apenas eltrombopag.

Houve considerável heterogeneidade ( $I^2=90,5\%$ ,  $p<0,001$ ) entre as 14 coortes, não apenas em condições basais dos pacientes, mas também em regimes de tratamento. Ao analisar a heterogeneidade no subgrupo dos pacientes tratados apenas com eltrombopag, foi realizada outra análise de subgrupo com base nas condições dos pacientes neste subgrupo (refratários e anemia aplásica). Os resultados demonstraram que não houve heterogeneidade significativa ( $I^2 = 1,3\%$ ,  $p = 0,385$ ) com uma taxa de resposta geral de 47% (IC 95% 38-56%) no subgrupo em que os pacientes refratários foram tratados com eltrombopag isoladamente.

**Conclusões dos autores:** consideraram que os resultados demonstraram que o eltrombopag foi eficaz não apenas em AA refratários, mas também em AA virgens de timoglobulina. A eficácia difere em pacientes com diferentes regimes de tratamento ou condições, entretanto, acompanhadas de evoluções de clones e eventos adversos. A principal limitação é a insuficiência de estudos publicados e as consequências do seguimento a longo prazo. Mais estudos controlados e acompanhamento a longo prazo são necessários.

**Fig. 2** Subgroup analysis of hematologic response rate in patients treated with different treatment regimens. **a** Shows high heterogeneity among all cohorts and in subgroup of patients treated with eltrombopag alone. **b** Shows the result of sensitive analysis. **c** Shows the result of subgroup analysis after omitting the study by Fattizzo et al. [44]. ATG antithymocyte globulin, CsA cyclosporine, Elt eltrombopag, ES estimate





**Fig. 3** Subgroup analysis of hematologic response rate with eltrombopag alone based on patients' conditions—aplastic anemia (AA) and refractory aplastic anemia (refractory)

## 7. Aplicabilidade

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR MENSAL
indisponível	90 comprimidos/mês - 6 meses	Conforme documento <a href="#">22001581</a> : R\$236,22	R\$21.259,80
<b>OBSERVAÇÃO CAF</b>			
Medicamento não padronizado e sem processo de aquisição vigente. Considerando o valor, caso autorizado, será necessário abertura de dispensa de licitação de emergência (acima de R\$50.000,00)			

- Solicitado tratamento por 6 meses
- APAC da paciente: Sem APAC vigente
- A despeito do elevado custo mensal aqui expresso, o entendimento da CONITEC, em sua avaliação econômica, foi de que a adição de eltrombopague à terapia imunossupressora padrão seria custo-efetiva no cenário do SUS:  
*Na análise de custo-efetividade, empregando árvore de decisão e considerando-se o desfecho Taxa de Resposta Global, comparou-se o tratamento padrão (TP) versus a adição de eltrombopague ao TP, em um horizonte temporal de um ano. Ao demonstrar menor custo e maior efetividade, eltrombopague + TP se mostrou custo-efetiva no tratamento da AAG em pacientes não elegíveis ao TCTH, considerando-se a RCEI de - R\$ 287.140,99. Na análise de sensibilidade, variando-se os custos de ATG e de eltrombopague, os resultados mostraram-se estáveis nos cenários avaliados, continuando a demonstrar que a adição de eltrombopague ao TP é custo-efetiva.*
- Medicamento com registro válido e indicação pleiteada prevista em bula.

## 8. Considerações/Recomendação

A CONITEC, em maio de 2022, publicou seu relatório final recomendando a ampliação de uso do eltrombopague no SUS, para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave. No caso em questão, conforme relatório médico, o eltrombopague seria utilizado isoladamente, como alternativa à ciclosporina e timoglobulina já utilizadas e sem indicação ou possibilidade de uso no momento. Paciente sem doador compatível para transplante de medula. A revisão sistemática disponível, avaliada como sendo de baixa qualidade (por alto risco de viés dos estudos primários e ampla heterogeneidade entre eles), mostrou uma taxa de resposta de 47% com uso de eltrombopague isoladamente e em casos refratários, mas sem significância estatística.

Assim, não foram encontrados estudos com evidência direta de boa qualidade que o uso do eltrombopague isolado em casos graves e refratários implique em melhora consistentes de desfechos analisados. Há evidência indireta (em relação ao caso em pauta), com aumento da taxa livre de eventos, da resposta hematológica completa em três meses e redução do tempo médio para a primeira resposta, mas sem melhora significativa da sobrevida global (base da recomendação da CONITEC para tratamento adicional aos imunossupressores). Portanto, baseado em evidência indireta e evidência direta de baixa qualidade, a confiança na estimativa de efeito é muito limitada, com importante grau de incerteza nos achados, para o uso do eltrombopague isoladamente na anemia aplástica grave e refratária ao tratamento imunossupressor prévio.

Atentar ainda para implicações de ausência de APAC válida e alto custo do medicamento, que tem indicação pleiteada prevista em bula e aprovação recente pela CONITEC, mas em contexto de uso síncrono à terapia imunossupressora.

## 9. Referências

1. CONITEC. Ampliação de uso do eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave. Published online 2022.
2. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopague Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022;386(1):11-23. doi:10.1056/NEJMoa2109965
3. Hong Y, Li X, Wan B, Li N, Chen Y. Efficacy and Safety of Eltrombopague for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2019;39(2):141-156. doi:10.1007/s40261-018-0725-2
4. Zhang J, Wu Y, Liu J, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of anti-thymocyte globulin combined with eltrombopague in the treatment of severe aplastic anemia. *Ann Palliat Med.* 2021;10(5):5549-5560. doi:10.21037/apm-21-1049

## APÊNDICE A

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Denominação genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Código ATC	Componente
complexo protrombínico humano	500 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD01	Estratégico
	600 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD01	Estratégico e Hospitalar
complexo protrombínico parcialmente ativado	500 unidades	pó para solução injetável	B02BD03	Estratégico
	1.000 unidades	pó para solução injetável	B02BD03	Estratégico
	2.500 unidades	pó para solução injetável	B02BD03	Estratégico
eltrombopague olamina	25 mg	comprimido	B02BX05	Especializado
	50 mg	comprimido	B02BX05	Especializado
emicizumabe	60 mg/0,4 mL	solução injetável	B02BX06	Estratégico
	30 mg/mL	solução injetável	B02BX06	Estratégico
	105 mg/ 0,7 mL	solução injetável	B02BX06	Estratégico
	150 mg/mL	solução injetável	B02BX06	Estratégico
enoxaparina sódica	40 mg/0,4 mL	solução injetável	B01AB05	Especializado
	60 mg/0,6 mL	solução injetável	B01AB05	Especializado
estreptoquinase	250.000 unidades internacionais	pó para solução injetável	B01AD01	Hospitalar
fator IX de coagulação	200 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico
	250 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico
	500 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico
	600 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico
	1.000 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico
	1.200 unidades internacionais	pó para solução injetável	B02BD04	Estratégico