

O uso de romiplostim em adultos com trombocitopenia imune refratária ao tratamento é custo-efetivo: análise de custo comparando-se ao eltrombopag

Romiplostim is cost-effective for the treatment of adult patients with refractory immune thrombocytopenic purpura: a cost analysis study with comparison to eltrombopag

Camila Pepe¹, Vanessa Teich¹, Maria Beatriz Coutinho², Rafael dos Santos³, Stefania Almeida⁴

Palavras-chave:

romiplostim, púrpura, eltrombopag, custo por respondedor, custo de tratamento, Nplate

RESUMO

Introdução: A trombocitopenia imune (PTI) é caracterizada por trombocitopenia isolada, após outras causas terem sido descartadas. Toda manifestação clínica é decorrente de sangramentos mucocutâneos ocasionados pela diminuição de plaquetas. Há vários anos os corticosteróides são empregados como agentes de primeira linha, mas os efeitos colaterais podem se tornar piores do que a doença em si. Além disso, há pacientes refratários ao tratamento atual. Nesse cenário, o uso dos agonistas do receptor de trombopoietina romiplostim e eltrombopag tem surgido como uma importante opção terapêutica. Uma vez que essas medicações apresentam diferentes perfis de administração, segurança e eficácia, realizou-se o presente estudo na tentativa de investigar qual delas seria mais custo-efetiva para a realidade Brasileira. **Objetivo:** Desenvolver uma análise econômica avaliando o uso de romiplostim *versus* eltrombopag em pacientes adultos com PTI crônica. **Métodos:** Duas análises econômicas foram utilizadas para estudar o impacto econômico do uso de romiplostim no tratamento de adultos com PTI refratária, comparando-se com o eltrombopag: custos mensal e anual de tratamento e custo por respondedor, considerando-se o peso médio corporal de 74,6 kg. Os dados utilizados foram obtidos das bulas dos produtos, bem como de estudos publicados na literatura científica. No custo-efetividade por respondedor, o horizonte de tempo analisado foi de 6 meses (24 semanas), que corresponde à medida de resposta plaquetária nos estudos clínicos, e o desfecho de saúde considerado foi "Resposta global ao tratamento". Os valores utilizados para cálculo do custo foram baseados no preço fábrica com 18% de ICMS reportados na lista CMED de Abril de 2014, que representa a lista oficial de preços no Brasil. **Resultados:** O custo de tratamento com Romiplostim apresentou uma economia anual de R\$ 7.724,00 que pode ser maior ainda se considerarmos a perda gerada por interações droga-alimento de eltrombopag em pacientes não aderentes às recomendações da bula. **Conclusão:** O romiplostim mostrou-se mais custo-efetivo do que o eltrombopag para o tratamento da PTI em pacientes adultos refratários à terapêutica convencional, podendo representar uma economia para o sistema de saúde brasileiro.

Keywords:

romiplostim, purpura, eltrombopag, cost per response, cost of treatment, Nplate

ABSTRACT

Introduction: Immune thrombocytopenia (ITP) is characterized by isolated thrombocytopenia with no underlying cause. It manifests clinically as mucocutaneous bleeding caused by decreased platelets. Recently, two thrombopoietin receptor-agonists have emerged as important therapeutic options: romiplostim and eltrombopag. Since these medications have different modes of administration, safety and efficacy profiles, the present study was carried out in an attempt to investigate which drug would be more cost-effective in the Brazilian setting. **Objective:** Conduct an economic analysis to assess the cost per response of romiplostim versus eltrombopag in adult patients with chronic ITP and refractory to other treatments as corticosteroids and immunoglobulins in Brazilian healthcare private system. **Methods:** Two economic analyses were performed in order to study the use of romiplostim and eltrombopag for the treatment

Recebido em: 30/06/2014 – Aprovado para publicação em: 01/08/2014

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O presente estudo foi integralmente financiado pela Amgen, que participou do seu desenho, coleta, análise e interpretação dos dados, bem como da redação do presente manuscrito.

1. Diretora de Projetos, Grupo Resulta, 2. Gerente de Farmacoeconomia, Amgen Brasil, 3. Analista de Farmacoeconomia, Amgen Brasil, 4. Consultora Científica, Amgen Brasil

Correspondência: Rafael Freitas dos Santos, Amgen Brasil, Av. das Nações Unidas, 14.171 – 22º andar, Edifício Rochavérá – Torre Crisal – Santo Amaro, CEP 04794-000 – São Paulo, SP, Brasil, Tel.: 55 11 5171-8618, e-mail: rdossant@amgen.com

of adults with chronic refractory ITP, based on annual treatment costs and cost per response. The average body weight adopted was 74,6 kg. Efficacy data were obtained from the medicine labels, as well as from scientific publications. In cost per response, it was considered a 6-month analysis, which corresponds to the overall platelet response in clinical trials. The outcome of these trials was the global response to treatment. The values used for calculation were based on ex-factory price (VAT 18%) and obtained from the official price list (CMED; April, 2014). **Results:** The cost of treatment with romiplostim showed an annual saving of R\$ 7,724 over eltrombopag within the payer perspective, which may be further improved if we assume that drug-food interactions of eltrombopag in some patients lead to reduced medication adherence and loss of response. The cost per response with romiplostim was 26% lower than with eltrombopag. **Conclusion:** Romiplostim was more cost-effective than eltrombopag for the treatment of chronic refractory ITP in adult patients and may represent savings to the Brazilian health system.

Introdução

A trombocitopenia imune, previamente chamada de púrpura trombocitopênica imune (PTI), é uma doença autoimune mediada pelos linfócitos B caracterizada por trombocitopenia isolada, sem qualquer outra alteração no hemograma – exceto quando da coexistência de outra anormalidade hematológica –, após outras causas terem sido afastadas (Cines & Blanchette, 2002; Provan *et al.*, 2010).

Apesar de relativamente comum, a PTI frequentemente se apresenta desacompanhada de sintomas importantes ou com quadro leve. Toda manifestação clínica é decorrente de sangramentos mucocutâneos ocasionados pela diminuição de plaquetas, podendo ocorrer desde púrpuras e petéquias até graves diáteses hemorrágicas. A gravidade aumenta com o passar da idade, inclusive por conta de comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica, que pode predispor à hemorragia intracraniana em momentos de pico hipertensivo.

Portanto, o tratamento atual baseia-se em dois principais fatores: a contagem de plaquetas e o grau de sangramento. Busca-se, com isso, atingir uma contagem segura de plaquetas para prevenir sangramentos graves e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos tóxicos relacionados à terapêutica (Cines & Blanchette, 2002).

Os adultos com PTI que apresentam contagem de plaquetas maior do que $30 \times 10^9/L$ podem ser seguramente acompanhados sem tratamento, segundo evidências de grandes estudos de coorte (George, 2009; Portielje *et al.*, 2001). Entretanto, naqueles em que o tratamento está indicado, os corticosteroides são empregados como agentes de primeira linha há mais de 50 anos. Todavia, do ponto de vista dos pacientes, a longo prazo os efeitos colaterais decorrentes desse recurso terapêutico podem se tornar piores do que a doença em si. Além disso, em alguns casos a PTI ainda pode ser refratária ao tratamento.

Nesse cenário, o uso dos agonistas do receptor de trombopoietina romiplostim e eltrombopag tem surgido como uma importante opção terapêutica. A Sociedade Americana de Hematologia recomenda o uso desses agentes em pacientes com PTI sob risco de hemorragia e com reincidência da doença após a realização de esplenectomia, ou nos

pacientes em que a esplenectomia é contraindicada e que não responderam a pelo menos uma outra modalidade de tratamento (Neunert *et al.*, 2011).

Uma vez que essas medicações apresentam diferentes perfis de administração, segurança e eficácia, realizou-se o presente estudo para investigar qual delas seria mais custo-efetiva para a realidade brasileira.

Objetivo

Desenvolver uma análise econômica avaliando o uso de romiplostim *versus* eltrombopag em pacientes adultos com PTI crônica.

Métodos

Revisão da literatura e estudos utilizados na análise

Foi realizada uma revisão da literatura para analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do romiplostim e eltrombopag no tratamento da PTI crônica refratária em adultos. As bases de dados eletrônicas da literatura médica Pubmed/MEDLINE, The Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination - The University of York - UK) foram pesquisadas.

Nesta análise foram incluídos estudos com pacientes adultos com PTI refratária, definida como a presença de trombocitopenia persistente e grave ($<30 \times 10^9/L$) com necessidade de usar tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias em níveis seguros e falha à esplenectomia (Rodeghiero *et al.*, 2009).

Dada a relevância da aderência ao uso de eltrombopag, uma vez que a droga tem diversas interações com outros medicamentos (antiácidos) e com alimentos (laticínios e suplementos minerais) que fazem necessária a não administração destes alimentos e medicamentos quatro horas antes e após a administração do produto. Também foi realizada uma revisão específica da literatura para avaliar a aderência às drogas.

Assim, além de comparar apenas o custo do romiplostim com o eltrombopag, é necessário considerar possíveis perdas de eficácia no tratamento com eltrombopag em função das interações droga-droga e droga-alimento. A bula do produto informa que a não aderência pela interação droga-droga di-

minui o nível plasmático de eltrombopag ($AUC_{0-\infty}$ e C_{max} em até 70%), e a não aderência pela interação droga-alimento diminui a $AUC_{0-\infty}$ plasmática de eltrombopag em 59% e C_{max} em 65% (SPC Revolade®). Esta biodisponibilidade diminuída no nível plasmático do eltrombopag leva a um questionamento da efetividade desta droga na vida real.

Análises econômicas

Duas análises econômicas foram empregadas para estudar o impacto econômico do romiplostim comparado ao eltrombopag no tratamento de pacientes com PTI refratária: (1) custo mensal e anual de tratamento e (2) custo por respondedor.

Os valores utilizados para cálculo do custo foram baseados no preço fábrica com 18% de ICMS reportados na lista CMED, que representa a lista oficial de preços no Brasil (CMED, 2014).

Custo mensal e anual de tratamento

Nesta análise, o custo de tratamento mensal e anual com romiplostim e eltrombopag foram calculados.

Custo por respondedor

Foi realizada uma análise que relaciona custo e efetividade (custo por respondedor) do uso de romiplostim *versus* eltrombopag em pacientes adultos com PTI crônica, contraindicados ou refratários à esplenectomia e refratários ao tratamento atual.

O horizonte de tempo analisado foi de 6 meses

O desfecho de saúde considerado foi "Resposta global ao tratamento". Assim como no estudo clínico, resposta global foi pré-definida e mensurada como resposta transitória mais resposta durável. Resposta durável foi definida como contagem de plaqueta semanal $\geq 50 \times 10^9/L$ durante seis ou mais semanas ao longo das últimas oito semanas de tratamento, excluindo aqueles pacientes que receberam medicação de resgate durante o período do estudo. Resposta transitória foi definida como quatro ou mais contagens de plaqueta semanal $\geq 50 \times 10^9/L$, sem uma resposta plaquetária durável da semana 2 a 25 (Kuter *et al.*, 2008; Kuter *et al.*, 2010; Shirasugi *et al.*, 2011). Eltrombopag teve um ponto de corte de resposta $\leq 400 \times 10^9/L$ (Shirasugi *et al.*, 2011).

A análise de custo por respondedor calcula o impacto da Resposta Global no custo por paciente ao longo de 6 meses de tratamento.

Custo por Resposta = "Custo Médio por Paciente (6 meses)" / "Resposta Global"

Resultado

Revisão da literatura e estudos utilizados na análise

Como resultado, 3 estudos clínicos de romiplostim comparado com placebo ou tratamento padrão e 2 estudos clínicos de eltrombopag comparado com placebo no tratamento da púrpura trombocitopênica imune foram incluídos

na revisão da literatura (Bussel *et al.*, 2009; Cheng *et al.*, 2011; Kuter *et al.*, 2010; Kuter *et al.*, 2008; Shirasugi *et al.*, 2011). Além disso, 1 estudo foi identificado comparando indiretamente a eficácia das duas drogas baseado em ampla revisão sistemática da literatura disponível sobre os tratamentos, e uma rigorosa seleção de estudos clínicos para embasarem a comparação indireta (Cooper *et al.*, 2012). Nesta comparação indireta foram incluídos os dois estudos de romiplostim conduzidos por Kuter e colaboradores (Kuter *et al.*, 2010) (um estudo com uma população de pacientes já submetida à esplenectomia [$n=63$] e um estudo com uma população de pacientes não esplenectomizados [$n=62$]; ambos os estudos encontram-se na mesma publicação) e um estudo de eltrombopag conduzido por Cheng e colaboradores (Cheng *et al.*, 2011) que incluiu 197 pacientes com PTI, dos quais 36% já haviam sido esplenectomizados.

Em termos de resposta plaquetária global, a análise de Cooper e colaboradores (Cooper *et al.*, 2012), usando uma metarregressão bayesiana, mostrou um *odds ratio* para eltrombopag *versus* romiplostim de 0,11 (IC95%: 0,02-0,66); os valores de *p* e as probabilidades bayesianas posteriores variaram de 0,01 a 0,05 para todas as análises. A evidência indireta sugere que romiplostim aumenta significativamente a resposta global plaquetária quando comparado com eltrombopag (Cooper *et al.*, 2012). Esta revisão foi recentemente atualizada mostrando um *odds ratio* para eltrombopag *versus* romiplostim de 0,15 (IC95%: 0,02-1,84) (Cooper *et al.*, 2014; NICE).

Os resultados da metarregressão bayesiana foram consistentes com as abordagens não bayesianas da comparação indireta. Todas as análises sugerem que o romiplostim melhora significativamente as taxas globais de resposta plaquetária quando comparado com o eltrombopag.

As comparações indiretas permitem a comparação de duas ou mais intervenções quando não existem ensaios clínicos *head-to-head*, e são consistentes com a rígida metodologia utilizada pela agência regulatória inglesa NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - *Guide to the Methods of Technology Appraisal*). Uma limitação da comparação indireta é o fato de que os ensaios clínicos podem possuir populações diferentes de pacientes e desenhos diferentes. Em termos de população de estudo, os ensaios clínicos de romiplostim e de eltrombopag são razoavelmente semelhantes quanto à idade, sexo, contagem inicial de plaquetas e sintomas hemorrágicos. As diferenças incluíram porcentagem de pacientes esplenectomizados (50% entre os estudos de romiplostim e 36% no estudo de eltrombopag), porcentagem de pacientes recebendo medicação concomitante para a trombocitopenia imune no início dos estudos (discretamente maior para o estudo de eltrombopag) e porcentagem de pacientes que já haviam recebido um número maior ou igual a três terapias anteriores (discretamente maior para os estudos de romiplostim).

Os estudos incluídos na análise eram semelhantes no seu desenho, com uma duração de tratamento maior ou igual a 24 semanas. A resposta plaquetária global foi um desfecho pré-especificado para os estudos de romiplostim, mas constituiu análise *post hoc* para o estudo de eltrombopag, com discretas diferenças de definições. As contagens de plaquetas foram avaliadas semanalmente nos estudos de romiplostim, enquanto para os estudos de eltrombopag as análises foram feitas semanalmente nas primeiras seis semanas de estudo e a cada quatro semanas a partir daí.

Em resumo, os estudos incluídos na comparação indireta de Cooper e colaboradores parecem suficientemente semelhantes. As discretas diferenças entre os estudos não parecem claramente favorecer nenhum dos dois tratamentos (Cooper *et al.*, 2012; Cooper *et al.*, 2014).

Sendo assim, as respostas globais consideradas no caso base são de 83% para romiplostim e 42% para eltrombopag (Cooper *et al.*, 2014; Kuter *et al.*, 2008; NICE). A resposta de 42% para eltrombopag foi calculada com a seguinte equação:

$$\text{Probabilidade de resposta a eltrombopag} = \text{PR} \times (\text{OR} / (1 - \text{PR} + \text{PR} \times \text{OR}))$$

Onde:

OR = 0,15 (*odds ratio*) (Cooper *et al.*, 2014; NICE)

PR = 83% (probabilidade de resposta a romiplostim) (Kuter *et al.*, 2008)

Em análise de cenário foi considerada a taxa de resposta dos estudos individuais de cada droga, sendo de 83% e 67%, respectivamente para romiplostim e eltrombopag (Kuter *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2011).

A revisão da literatura realizada para avaliar a aderência das drogas não encontrou nenhuma evidência disponível sobre a aderência ao tratamento com eltrombopag. Entretanto, sabendo-se que os pacientes não devem tomar nenhum antiácido, laticínio ou suplemento mineral quatro horas antes e após a administração da droga, é improvável que todos os pacientes sejam completamente obedientes a essa severa recomendação (SPC Revolade®). Assim, para analisar o potencial de perda financeira devido à não aderência ao eltrombopag, foi necessário avaliar a não aderência com tratamentos com drogas de administração semelhante (oral, uma vez ao dia).

Uma revisão da literatura foi realizada para diversas drogas, como acenocoumarol, digoxina, ácido valpróico, ciclosporina, bisfosfonatos e varfarina, e diversas doenças, como doença tromboembólica, epilepsia, transplantes, distúrbios de coagulação e osteoporose para avaliar o impacto das interações droga-droga e droga-alimento na aderência ao tratamento com eltrombopag. Entretanto, um número limitado de dados foi encontrado para este

tipo particular de interação droga-droga e droga-alimento e com um regime de dosagem semelhante ao eltrombopag. A busca por bisfosfonatos foi a que apresentou dados de melhor qualidade, com a qual foram encontrados dois estudos reportando dados de aderência ao tratamento com bisfosfonatos, uma vez ao dia (Hamilton *et al.*, 2003; Vytrisalova *et al.*, 2008). Os bisfosfonatos selecionados têm o mesmo regime de dose do eltrombopag (oral, uma vez ao dia) e interação droga-droga e droga-alimento que exige uma limitação na ingestão de suplementos de cálcio/antiácidos 30-60 minutos antes da administração. Para os fins desta análise, o resultado médio ponderado da taxa de não aderência dos dois estudos europeus encontrados para os bisfosfonatos foi calculado, sendo de 28%, considerando 219 pacientes com taxa de aderência de 26,0% (Hamilton *et al.*, 2003), e 138 pacientes com taxa de aderência de 31,2% (Vytrisalova *et al.*, 2008).

Como o número e o tipo de interação droga-droga e droga-alimento do eltrombopag é mais severo que as interações observadas nos bisfosfonatos, usando a taxa de 28% para eltrombopag estamos subestimando este valor e sendo conservadores. Pela importância deste dado no resultado desta avaliação econômica, este parâmetro será avaliado em análise de cenários.

Análises econômicas

A comparação do custo de ambas as drogas foi baseada nas doses disponíveis na bula de cada produto, as quais foram sustentadas por estudos publicados na literatura científica (Bussel *et al.*, 2009; Cheng *et al.*, 2011; Kuter *et al.*, 2008; Kuter *et al.*, 2010; Shirasugi *et al.*, 2011; SPC Nplate®; SPC Revolade®).

Para calcular a dose por administração de Romiplostim, adotou-se o peso médio corporal de 74,6 Kg. Esse peso corresponde à média da população brasileira entre 45 e 54 anos (IBGE) para refletir a idade média de 53 anos utilizada no estudo de Kuter *et al.*, 2008.

Custo mensal e anual de tratamento

A Tabela 1 apresenta as doses e frequências de administração para ambas as drogas.

Desta forma, os resultados para o custo mensal e anual de tratamento incluem dois componentes:

- 1) Custo com as drogas romiplostim e eltrombopag.
- 2) Custo com eltrombopag desperdiçado por conta da falta de aderência ao tratamento e as recomendações de interação droga-alimento e droga-droga.

Os resultados estão apresentados na Figura 1 e destacam uma economia de R\$ 593,00 por paciente em tratamento com romiplostim em comparação com eltrombo-

pag. Essa economia é ainda maior quando consideramos a perda de fundos pagos para eltrombopag, devido a não aderência à droga e recomendações de interação droga-

alimento e droga-droga, sendo de R\$ 2.461,00 por paciente. Esse cenário se repete no horizonte de tempo de 1 ano, sendo a economia de R\$ 7.724,00 (Figura 2).

Tabela 1. Dose e frequência de administração de romiplostim e eltrombopag

	Romiplostim		Eltrombopag		
Tipo de administração	Injeção subcutânea		Oral		
Frequência de administração	Semanal		Diária		
Nº de administrações por mês	4		28		
Já realizou esplenectomia?	Não	Sim	Não se aplica		
Dose mediana	2 mcg/Kg	3 mcg/Kg	25 mg	50 mg	75 mg
Distribuição das doses	50%	50%	21,5%	37,5%	41,0%
Dose média por administração	187 mcg		55 mg		

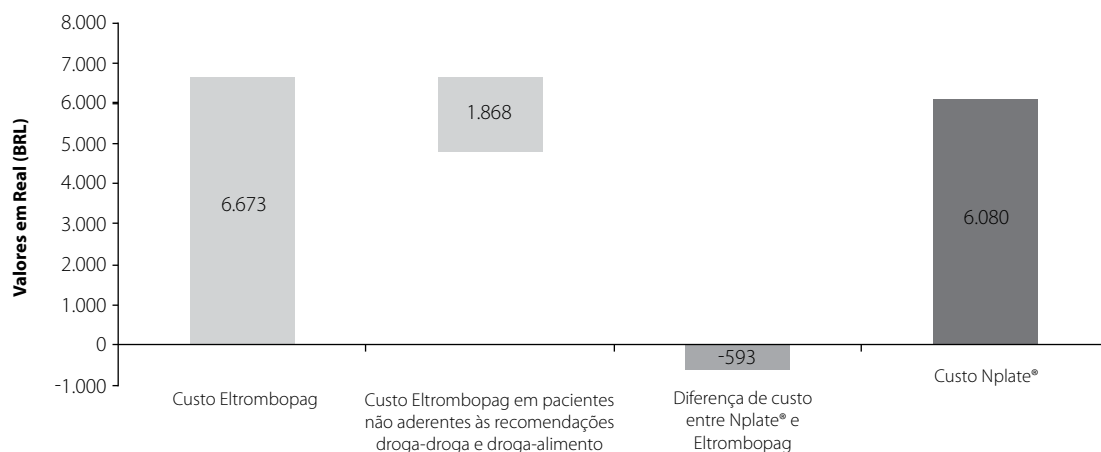


Figura 1. Custo mensal de tratamento com romiplostim e eltrombopag

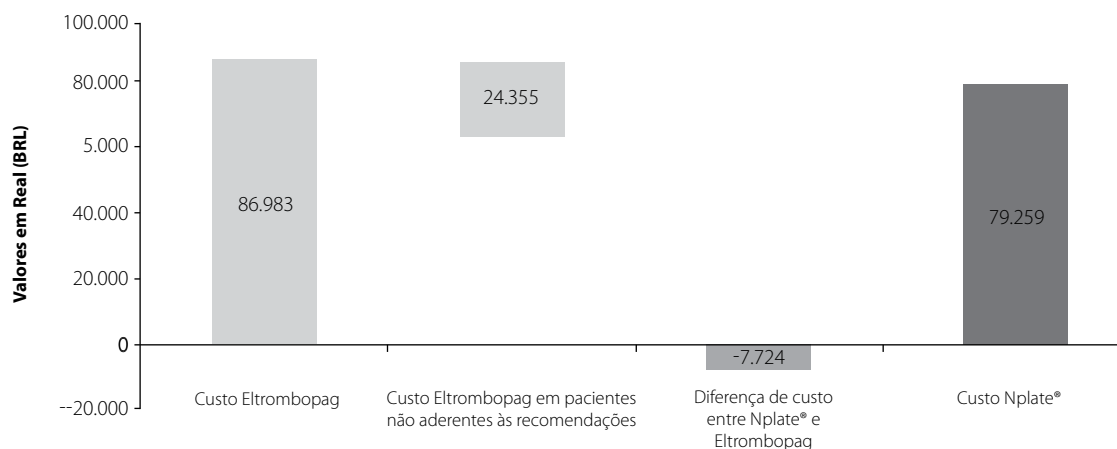


Figura 2. Custo anual de tratamento com romiplostim e eltrombopag

Custo por respondedor

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento e monitoramento do paciente, incluindo o custo com as drogas e com as visitas médicas para acompanhamento da doença.

O custo do romiplostim considerado é de R\$ 1.520,04 por frasco de 250 mcg. Os custos do eltrombopag considerados são de R\$ 3.039,78 e R\$ 6.080,13 por caixa com 28 comprimidos de 25 mg e 50 mg, respectivamente.

A Figura 3 apresenta o Custo por Resposta de cada droga. O cálculo do custo médio por paciente com cada droga inclui apenas o custo com as drogas. O impacto da não aderência às recomendações de interação droga-droga e droga-alimento não foi considerado.

Seis meses (24 semanas) correspondem à medida de resposta plaquetária nos estudos clínicos (Kuter *et al.*, 2008; Kuter *et al.*, 2010).

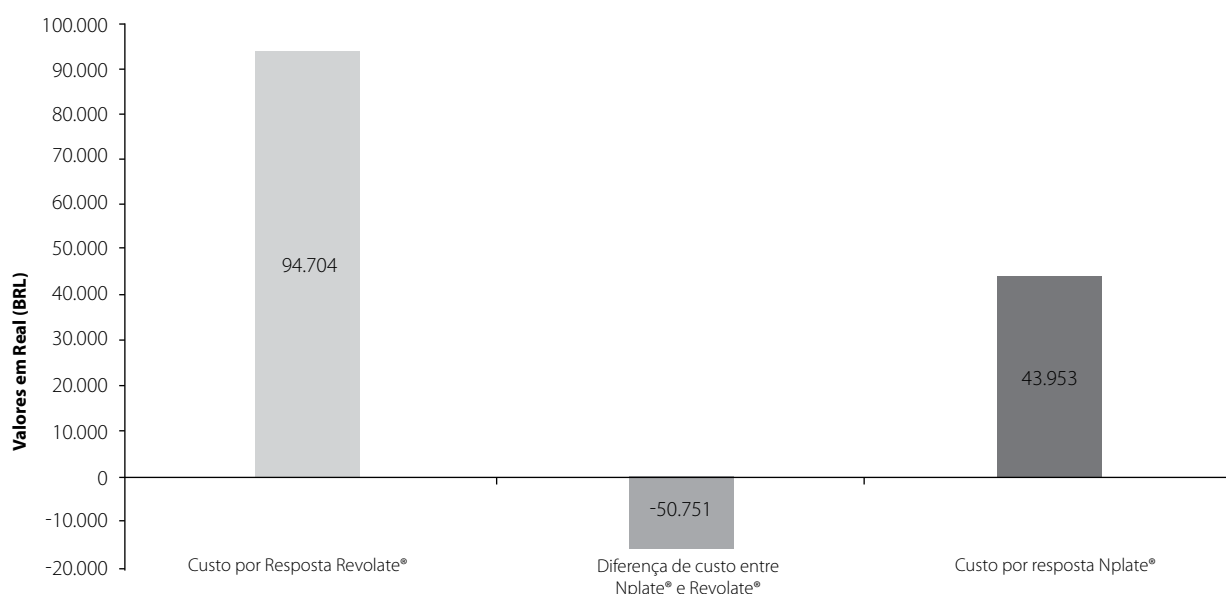


Figura 3. Custo por respondedor: caso base

Respostas globais consideradas de 83% para romiplostim e 42% para eltrombopag (Cooper *et al.*, 2014; Kuter *et al.*, 2008; NICE).

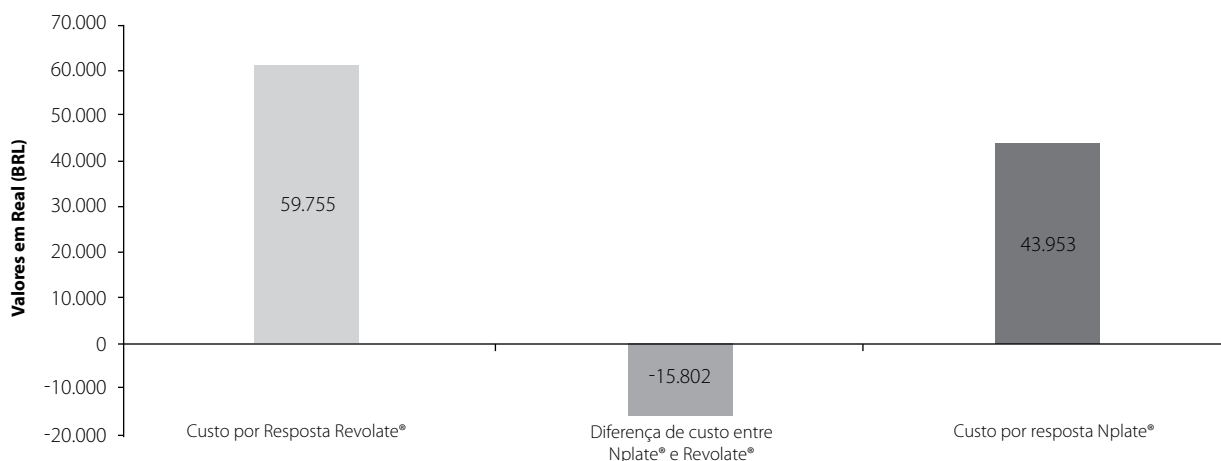


Figura 4. Custo por respondedor: análise de cenário

Respostas globais consideradas de 83% para romiplostim e 67% para eltrombopag (Cooper *et al.*, 2014; Kuter *et al.*, 2008).

Análise de sensibilidade

Os resultados apresentados anteriormente foram calculados com base nos parâmetros definidos para o caso base desta avaliação econômica. Entretanto, cenários secundários ao caso base foram analisados com o objetivo de avaliar o impacto no resultado da avaliação econômica com alteração de parâmetros definidos para o caso base.

Peso médio do paciente

O estudo clínico RAISE (6 meses) usado para definir a dose de eltrombopag na análise de custo não apresenta o peso médio dos pacientes (Shirasugi *et al.*, 2011), o que se justifica pela dose dessa droga não ser peso dependente. Entretanto, como a dose de romiplostim é peso dependente, esse parâmetro tem grande influência no custo do tratamento. No caso base, consideramos o peso 74,6 Kg, concluindo que o paciente usaria em média 187 mcg de romiplostim por administração (Tabela 1). No entanto, sabemos que o frasco de romiplostim tem 250 mcg, então, simulamos alguns cenários onde as combinações de peso e dose por quilograma ainda resultam numa dose média por administração inferior a 250 mcg, pois nestes cenários o custo com romiplostim seria equivalente ao calculado para o caso base, uma vez que não consideramos no caso base o reaproveitamento do frasco. Por exemplo, considerando a dose média de 4 mcg/Kg (dose de manutenção apresentada do resumo do ASH 2009 por Bussel *et al.*, 2009), o peso médio do paciente poderia ser qualquer valor inferior a 62,5 Kg. A Figura 5 mostra outras combinações de peso e dose por quilograma. Importante ressaltar que em nenhuma hipótese a dose média de romiplostim (NPlate®) deve ser maior do que 10 mcg/Kg (dose máxima apresentada na bula do produto (SPC Nplate®)).

Vale ressaltar que, mesmo considerando que 100% dos pacientes analisados são esplenectomizados e necessitam de uma dose maior, a dose total não ultrapassa um frasco de romiplostim.

Taxa de aderência ao tratamento com eltrombopag

Embora não tenhamos disponíveis na literatura dados sobre a taxa de aderência ao tratamento com varfarina relacionada exclusivamente com a interação droga-droga ou droga-alimento, temos disponível a taxa de aderência global do tratamento. Analisando o resultado médio ponderado da taxa de aderência de dois estudos que reportam este dado, temos que 26,1% dos pacientes não aderem ao tratamento com varfarina: 145 pacientes com taxa de aderência de 21,8% (Parker, 2007) e 220 pacientes com taxa de aderência de 29,0% (Schillinger, 2006) → $(((145 \times 21,8\%) + (220 \times 29,0\%)) \div 365) = 26,1\%$. Este percentual foi avaliado e os resultados continuaram mostrando que o custo de tratamento com romiplostim (NPlate®) é inferior ao custo de tratamento com eltrombopag (Revolade®), considerando as perdas referentes à não aderência ao tratamento com eltrombopag (Revolade®).

Discussão

O romiplostim se mostra eficaz em aumentar e manter as contagens de plaquetas de pacientes portadores de púrpura trombocitopênica imune, sejam eles esplenectomizados ou não, além de ser bem tolerado. Muitos pacientes tratados com romiplostim puderam reduzir as doses ou suspender as outras medicações usadas concomitantemente no tratamento da PTI.

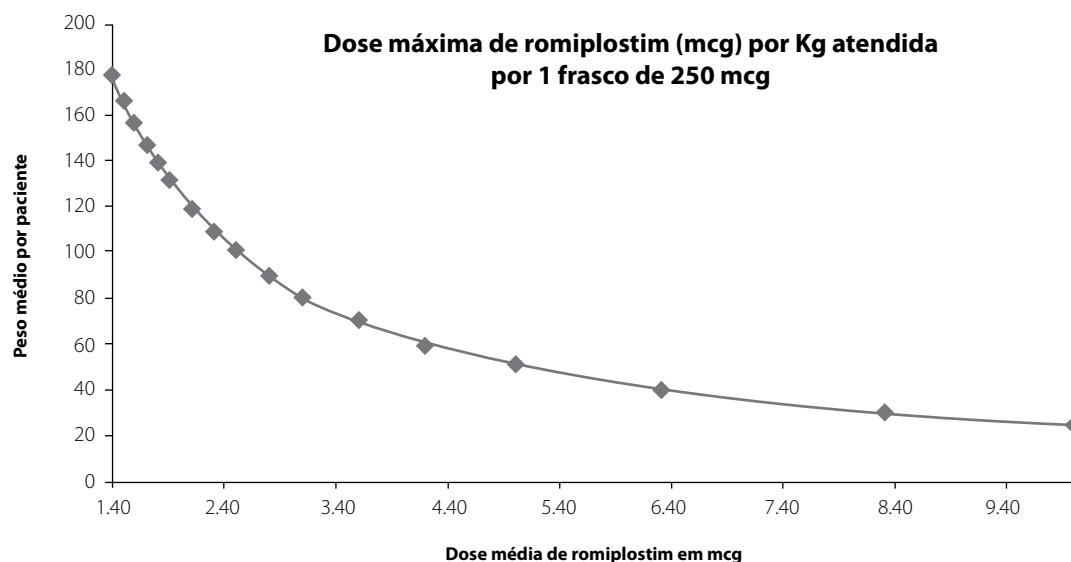


Figura 5. Dose máxima de romiplostim (NPlate®) por Kg para assegurar uma dose máxima por administração de 250 mcg (1 frasco)

Em uma comparação indireta de romiplostim e eltrombopag, todas as análises sugerem que o romiplostim melhora significativamente as taxas globais de resposta plaquetária quando comparado com o eltrombopag, enquanto todas as análises de duração da resposta plaquetária favoreceram o romiplostim, mas não se mostraram significativamente diferentes.

Em termos de avaliação econômica, o uso do romiplostim no tratamento da PTI, comparado com eltrombopag ou com tratamento padrão, tem a probabilidade de ser custo efetivo na Irlanda, o mesmo não acontecendo no cenário do serviço de saúde nacional espanhol quando comparado com o eltrombopag (Lee *et al.*, 2013; Parrondo *et al.*, 2013).

Em termos econômicos, a introdução de romiplostim no tratamento da PTI crônica em pacientes adultos mostrou que o uso desta medicação em pacientes contraindicados ou refratários à esplenectomia, e refratários ao tratamento atual representa uma economia para o sistema privado de saúde brasileiro em comparação ao tratamento com eltrombopag.

Algumas premissas foram necessárias para elaborar essa avaliação econômica, entre elas a não inclusão de custo de acompanhamento dos pacientes com PTI crônica, pois a inclusão deste dado aumentaria o nível de complexidade e o número de dados necessários para alimentar a avaliação, tendo pouco impacto no resultado. Além disso, foi considerada a necessidade de 28 comprimidos de eltrombopag por mês para ser consistente com a quantidade de comprimidos em cada caixa do medicamento. O mesmo horizonte de tempo foi considerado para o romiplostim, uma vez que consideramos 1 administração por semana e 4 administrações por mês (7 dias x 4 semanas = 28 dias). Outra premissa necessária diz respeito à indisponibilidade do comprimido de 75 mg de eltrombopag no Brasil. Desta forma, o custo da administração de 75 mg pode ser feito de 2 formas: 1) soma de 1 comprimido de 25 mg com 1 comprimido de 50 mg, ou 2) soma de 3 comprimidos de 25 mg. Como no Brasil o preço da mg de eltrombopag é equivalente no comprimido de 25 mg e de 50 mg em ambos os cenários temos o mesmo resultado de custo.

Logo, verificou-se, com base nas melhores evidências disponíveis até o momento, com nível de evidência 1B e intensidade de recomendação A, que romiplostim é eficaz e seguro para o tratamento de PTI em pacientes adultos refratários. As mesmas evidências sugerem ainda que romiplostim é mais eficaz e mais seguro em comparação ao eltrombopag para a mesma indicação, além de proporcionar uma economia para o sistema de saúde brasileiro. Por isso, sua inclusão no algoritmo de tratamento dessa condição de saúde deveria ser avaliada.

Conclusão

O romiplostim mostrou-se mais custo-efetivo do que o eltrombopag para o tratamento da PTI em pacientes adultos refratários à terapêutica convencional, podendo representar uma economia para o sistema de saúde brasileiro.

Referências bibliográficas

- As listed in the summary of product characteristics (SPC) of Nplate®. Section 5.1 paragraph sub-section "Results from pivotal placebo-controlled studies."
- As listed in the summary of product characteristics (SPC) of Revolade®, using the mid points of dose ranges listed for each tablet size. Section 5.1 paragraph 3.
- Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009a, 114: Abstract 681.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009b Feb 21;373(9664):641-8.
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393-402.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2002 Mar 28;346(13):995-1008.
- CMED - Câmara de Regulação de mercado de Medicamentos. Disponível em: www.anvisa.org.br. Acesso em: Fevereiro/2014.
- Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. Int J Technol Assess Health Care. 2012 Jul;28(3):249-58.
- Cooper KL, Matcham J, Helme K, Akehurst R. UPDATE ON ROMIPILOSTIM AND ELTROMBOPAG INDIRECT COMPARISON. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2014 30, pp 129-130. doi:10.1017/S0266462313000767.
- George JN. Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2009;94(6):759-762.
- Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. Osteoporos. Int. 2003;14(3):259-262.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acessado em: Fevereiro/2014.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, Aledort LM, George JN, Kessler CM, Sanz MA, Liebman HA, Slovic FT, de Wolf JT, Bourgeois E, Guthrie TH Jr, Newland A, Wasser JS, Hamburg SI, Grande C, Lefrère F, Lichtin AE, Tarantino MD, Terebello HR, Viallard JF, Cuevas FJ, Go RS, Henry DH, Redner RL, Rice L, Schipperus MR, Guo DM, Nichol JL. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, Rodeghiero F, Chong BH, Wang X, Berger DP. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1889-99.
- Lee D, Thornton P, Hirst A, *et al.* Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland. Appl Health Econ Health Policy. 2013;11:457-469.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - Guide to the Methods of Technology Appraisal. <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnecitech/guidetothemethodsoftechnologyappraisal.jsp> - acessado 28/03/2014
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-

- based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207.
- Parker CS. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J.Gen. Intern.Med*. 2007; 22(9):1254-1259.
- Parrondo J, Grande C, Ibáñez J, *et al*. Evaluación económica del tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria con agonistas del receptor de la trombopoyetina. *Farm Hosp*. 2013;37(3):182-191.
- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97(9):2549-2554.
- Provan D *et al*. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-186.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *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;113:2386-93.
- Schillinger D. The importance of establishing regimen concordance in preventing medication errors in anticoagulant care. *J.Health Commun*. 2006;11(6):555-567.
- Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, Kirito K, Yonemura Y, Mori S, Usuki K, Iwato K, Hashino S, Wei H, Lizambri R. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011 Jul;94(1):71-80.
- Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, *et al*. Self-reported compliance with osteoporosis medication-qualitative aspects and correlates. *Maturitas*. 2008;60(3-4):223-229.