

PARECER CONSULTA PÚBLICA Nº 17 – CONITEC

ELTROMBOPAGUE PARA O TRATAMENTO ADICIONAL A IMUNOSSUPRESSOR EM PACIENTES ADULTOS COM ANEMIA APLÁSTICA GRAVE

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) é a sociedade de classe que representa a comunidade científica e de profissionais da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular. A ABHH tem a missão de prezar pela qualidade na assistência médica e, conseqüentemente, no tratamento dos pacientes e serviços da especialidade, incentivando o avanço científico, defendendo a atuação técnica do setor, congregando os profissionais e dando apoio aos associados.

A ABHH tem o suporte científico e apoio técnico do Comitê de Falência Medulares ABHH, que é um órgão consultivo desta Associação, constituído por especialistas brasileiros com experiência e qualificação em suas áreas de atuação. Compete a este Comitê elaborar pareceres e documentos técnicos e científicos, além de promover e participar de campanhas educacionais e sociais e orientar a ABHH com relação a temas específicos da área.

Os membros do Comitê de Falências Medulares da ABHH, vem através deste expediente, externar as considerações referentes à Consulta Pública Nº 17 de 04 de abril de 2022, a respeito de Eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave.

A Anemia Aplástica Adquirida (AA) é uma doença da medula óssea causada pelo ataque imuno-mediado, e conseqüente redução do número, das células progenitoras hematopoéticas, levando à insuficiência da medula óssea, que se manifesta clinicamente como pancitopenia¹. Apesar de rara, é uma patologia grave ou muito grave, na maioria dos casos. As complicações da pancitopenia, que incluem infecções graves e/ou hemorragias, são potencialmente fatais e, portanto, demandam tratamento urgente e agressivo².

Pacientes jovens (< 40 anos) e com doador de medula óssea compatível, devem ser tratados com o transplante de medula óssea alogênico (TMO), terapia potencialmente curativa com 80-90% de sobrevida global a longo prazo^{3,4}. Contudo, cerca de 70% dos pacientes não são elegíveis para esta modalidade terapêutica, seja pela idade mais avançada (o TMO está associado a maior morbi-mortalidade em pacientes com AA acima de 40 anos, com taxas de sobrevida em torno de 50%⁵) ou pela indisponibilidade de doador compatível. Nestes casos, o tratamento imunossupressor com ATG equina e ciclosporina, instituído em 1991⁵, permaneceu o tratamento padrão por muito tempo⁷. Todavia, resposta ao tratamento com ATG equina + ciclosporina é obtida em apenas 2/3 dos pacientes¹. Um terço permanece refratário, sem alternativas terapêuticas eficazes⁸. Um tratamento mais eficaz para a AA na primeira linha é, portanto, uma necessidade médica não atendida.

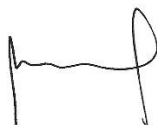
Nos últimos 30 anos diversas estratégias para melhorar a taxa de resposta à ATG equina + ciclosporina tem sido tentada: adição de uma terceira droga imunossupressora, imunossuppressores mais potentes, ou mesmo a associação de fatores de crescimento hematopoéticos, não trouxeram qualquer benefício clínico aos pacientes com AA⁸.

Apenas recentemente, com a adição do eltrombopague, um agonista do receptor da trombopoetina que tem o objetivo de estimular a recuperação das células progenitoras hematopoéticas remanescentes na medula óssea, houve algum progresso no tratamento da AA. O tratamento triplo com eltrombopague + ATG equina + ciclosporina tem demonstrado segurança e maior efetividade, com incremento considerável nas taxas de resposta hematológica, tanto em estudos clínicos fase II⁹, como em um estudo randomizado publicado recentemente¹⁰. Tratamentos mais eficazes reduzem as complicações e intercorrências tipicamente observadas nos pacientes com AA refratária, eventos que, além da elevada morbi-mortalidade, estão associados a custos elevados ao sistema de saúde¹¹.

Adicionalmente, a ATG equina, componente essencial do melhor esquema imunossupressor para a AA em primeira-linha, não está disponível no Brasil desde 2007¹². Há apenas a ATG leporina que, mesmo associada à ciclosporina, demonstra taxas de resposta hematológica e de sobrevida global muito inferiores às observadas com ATG equina + ciclosporina¹³.

Pelo exposto, nossa opinião é de que existem evidências suficientes de que eltrombopague é um medicamento seguro e que aumenta as taxas de resposta hematológica quando adicionado ao tratamento imunossupressor padrão na AA. Deve, portanto, ser incorporado para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave.

Deste modo, o Comitê de Falências Medulares da ABHH, considera de suma importância a incorporação ao SUS do Eltrombopague para o tratamento adicional a imunossupressor em pacientes adultos com anemia aplástica grave.



José Francisco Comenalli Marques Júnior
Presidente

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Comitê de Falências Medulares
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Referências:

- 1) Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1643-1656. doi: 10.1056/NEJMra1413485. PMID: 30354958; PMCID: PMC6467577.
- 2) Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kühne T, Nissen C, Gratwohl A, Tichelli A. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2005 Jan;84(1):47-55. doi: 10.1007/s00277-004-0930-3. Epub 2004 Aug 31. PMID: 15340760.
- 3) Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G, Carraro E, Oneto R, Risitano AM, Peffault de Latour R, Tichelli A, Rovo A, Peters C, Hoehsman B, Samarasinghe S, Kulasekararaj AG, Schrezenmeier H, Aljurf M, Marsh J. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):1574-81. doi: 10.3324/haematol.2014.106096. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25085353; PMCID: PMC4181253.
- 4) Dufour C, Pillon M, Socié G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, Oneto R, Passweg J, Risitano A, Tichelli A, Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Hocshmann B, Peters C, Kulasekararaj A, Van Biezen A, Samarasinghe S, Hussein AA, Ayas M, Aljurf M, Marsh J. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia
- 5) and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2015 May;169(4):565-73. doi: 10.1111/bjh.13297. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25683884.
- 6) Giammarco S, Peffault de Latour R, Sica S, Dufour C, Socie G, Passweg J, Kröger N, Petersen E, Van Lint MT, Oneto R, Signori A, Bacigalupo A; European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working Party. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1989-1992. doi: 10.1182/blood-2017-09-807859. Epub 2018 Mar 16. PMID: 29549172.
- 7) Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297-1304.
- 8) Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1428-1436. doi: 10.1182/blood-2016-08-693481. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28096088.
- 9) Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012 Aug 9;120(6):1185-96. doi: 10.1182/blood-2011-12-274019. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517900; PMCID: PMC3418715.
- 10) Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X, Desierto M, Leuva H, Bevans M, Wu C, Larochelle A, Calvo KR, Dunbar CE, Young NS. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1613878. PMID: 28423296; PMCID: PMC5548296.
- 11) Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, Halkes CJM, Recher C, Barraco F, Forcade E, Vallejo JC, Drexler B, Mear JB, Smith AE, Angelucci E, Raymakers RAP, de Groot MR, Daguindau E, Nur E, Barcellini W, Russell NH, Terriou L, Iori AP, La Rocca U, Sureda A, Sánchez-Ortega I, Xicoy B, Jarque I, Cavenagh J, Sicre de Fontbrune F, Marotta S, Munir T, Tjon JML, Tavitian S, Praire A, Clement L, Rabian F,

- Marano L, Hill A, Palmisani E, Muus P, Cacace F, Frieri C, van Lint MT, Passweg JR, Marsh JCW, Socié G, Mufti GJ, Dufour C, Risitano AM; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):11-23. doi: 10.1056/NEJMoa2109965. PMID: 34986284.
- 12) Cai B, Said Q, Li X, Li FY, Arcona S. Healthcare resource use and direct costs in severe aplastic anemia (SAA) patients before and after treatment with eltrombopag. *J Med Econ*. 2020 Mar;23(3):243-251. doi: 10.1080/13696998.2019.1688820. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31686551.
- 13) Clé DV, Atta EH, Dias DSP, Lima CBL, Bonduel M, Sciuccati G, Medeiros LA, de Oliveira MM, Blum Fonseca PB, Saad STO, Hamerschlak N, Salvino MA, Garanito MP, Pazin-Filho A, Scheinberg P, Calado RT. Rabbit antithymocyte globulin dose does not affect response or survival as first-line therapy for acquired aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol*. 2018 Nov;97(11):2039-2046. doi: 10.1007/s00277-018-3416-4. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29978284.
- 14) Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):430-8. doi: 10.1056/NEJMoa1103975. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Jun 13;:null. PMID: 21812672; PMCID: PMC3721503.