

Nota Técnica 5721

Data de conclusão: 23/07/2020 09:08:48

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 5721

CID: D69.3 - Púrpura trombocitopênica idiopática

Diagnóstico: Púrpura Trombocitopênica Imune

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Relato clínico pelo prescritor.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ROMIPLOSTIM

Via de administração: SUBCUTÂNEA

Posologia: Romiplostim, 250 mcg, 12 ampolas.
Administrar 180 mcg subcutâneo uma vez na semana por 12 semanas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 3 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ROMIPLOSTIM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: As alternativas farmacológicas disponíveis para tratamento da PTI são prednisona, dexametasona, metilprednisolona, imunoglobulina humana intravenosa, ciclofosfamida, azatioprina, eltrombopague, danazol e vincristina (1). Além disso, a esplenectomia também é uma alternativa disponível no SUS.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ROMIPLOSTIM

Laboratório: AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: Nplate®

Apresentação: ROMIPLOSTIM 250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS (250 MCG PO LIOFILO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL)

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.549,02

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ROMIPLOSTIM

Dose Diária Recomendada: 180 mcg/dia

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.549,02

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS – ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ROMIPLOSTIM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Os fármacos da classe dos agonistas do receptor da trombopoietina (TPO-R), romiplostim e eltrombopague, têm sido cada vez mais estudados em crianças. Estes fármacos ao interagirem com o domínio transmembrana do TPO-R, iniciam a sinalização para a trombopoietina. Esta interação estimula a proliferação e diferenciação da linhagem dos megacariócitos, aumenta e mantém o número de plaquetas, reduz sangramentos e diminui a necessidade de outras medicações. Em última análise, essa classe farmacológica estimula a produção das plaquetas.

Um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e cegado, avaliou 18 crianças não esplenectomizadas com PTI refratária a dois ou mais tratamentos, com contagem basal de plaquetas inferior a 20.000 células/mL. Estes pacientes foram randomizados para receber romiplostim ou placebo por 12 semanas. A mediana de idade foi de 8,5 anos, e a dose média semanal de Romiplostim foi de 2 mcg/Kg. O desfecho primário (níveis de plaquetas acima de 50.000 células/mL) foi atingido por 10 pacientes (83,3%) do grupo tratamento ativo vs. nenhum paciente do grupo placebo. Cinquenta por cento dos pacientes nos braços do romiplostim e do placebo tiveram pelo menos um evento adverso (EA); nenhum foi sério (4).

Em um segundo estudo de fase 3, duplo-cego, os participantes elegíveis eram crianças com trombocitopenia imune com idade 1 ano a 17 anos e contagem média de plaquetas de $30 \times 10^9 / L$ ou menos (média de duas medições durante a triagem período) sem contagem única superior a $35 \times 10^9 / L$, que foram recrutados em 27 locais nos EUA, Canadá e Austrália. Os participantes foram designados aleatoriamente (2: 1) através do sistema interativo de resposta por voz para receber semanalmente romiplostim ou placebo por 24 semanas estratificadas por idade (1 ano a <6 anos, 6 anos a <12 anos, 12 anos a <18 anos), ajustar a dose semanalmente de 1 µg / kg a 10 µg / kg para atingir contagens de plaquetas de 50–200 $\times 10^9 / L$. Pacientes e investigadores estavam cegos. O desfecho primário, resposta plaquetária duradoura, foi definido como contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9 / L$ sem uso de intervenção de resgate nas 4 semanas anteriores em 6 ou mais das 8 semanas finais (semanas 18 a 25). Esse desfecho foi observado em 22 dos 42 (52%) pacientes no grupo romiplostim e em 2 de 20 (10%) no grupo placebo ($P=0,002$, OR 9,1 IC95% 1,9 a 43,2) (5).

Em metanálise publicada em 2019 envolvendo apenas crianças ($n=261$) com idades entre 1 e 17 anos, a análise geral dos efeitos combinados de cinco ECRs favoreceu o uso dos agonistas do receptor da trombopoietina em relação ao placebo, resultando em aumento significativo na contagem de plaquetas (RR 4,31 IC95% 2,45 a 7,58; $P < 0,00001$). A análise do subgrupo romiplostim mostrou resultados semelhantes (RR 7,30 IC95% 2,44 a 21,86; $P=0,0004$). Além disso, os pacientes que utilizaram agonistas do receptor da trombopoietina necessitaram de menos intervenções de resgate (imunoglobulinas, corticosteróides, transfusão de plaquetas, esplenectomia). Com relação à incidência de sangramento após uso de desses fármacos, não houve diminuição de eventos hemorrágicos em comparação ao grupo controle/ placebo (RR 0,65 IC95% 0,40 a 1,05; $P=0,08$). A eficácia geral do romiplostim sobre o eltrombopague parece semelhante; contudo, ainda faltam evidências que apontem para superioridade ou

melhor perfil de segurança de um AR-TPO sobre o outro (6).

Em suma, quando comparados com placebo, os agonistas do receptor da trombopoietina têm eficácia em melhorar a contagem das plaquetas e uma proporção substancial dos pacientes atingem a contagem superiores a 50.000 células/mL (que é o objetivo da prescrição no processo). Não há evidência de diferença entre os dois representantes disponíveis (romiplostim e eltrombopague) e também nenhum ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia de desses fármacos em comparação com o tratamento padrão em crianças com PTI.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: ROMIPLOSTIM

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A evidência disponível até o momento sobre a eficácia e segurança de romiplostim no tratamento de PTI refratária na população pediátrica demonstra que este fármaco pode ser uma opção eficaz para melhora dos níveis de plaquetas (>50.000). É importante frisar que o paciente tem plano terapêutico definido: uso de romiplostim para aumento do número de plaquetas que permitam a realização de esplenectomia (retirada do baço) de forma segura. Dessa forma, o uso do romiplostim seria uma “terapia de ponte” para permitir a realização da cirurgia, uma vez que a esplenectomia é considerada opção terapêutica após falha com diversas medidas e está associada à remissões a longo prazo.

Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado. Cabe à equipe médica assistente avaliar a resposta do paciente ao tratamento após 12 semanas para proceder a realização da esplenectomia.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Julho de 2019. Disponível em <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/agosto/09/PCDT-P--rpura-Trombocitop--nica-Idiop--tica.pdf>

2 - Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.

3 - BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento. Dezembro de 2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Romiplostim_PTl.pdf

4 - Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. Ann Hematol. 2011;90(11):1341-1344.

5 - Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388(10039):45-54.

6 - Tuminari Massaro J, Chen Y, Ke Z. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenic purpura: meta-analysis. Platelets. 2019;30(7):828-835.

7 - National Institute for Health and Care Excellence. [Romiplostim for the treatment of chronic immune \(idiopathic\) thrombocytopenic purpura. \[TA221\] \[Internet\]. Londres: NICE; 26 Out 2018 \[citado 8 de junho de 2020\]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/chapter/4-Consideration-of-the-evidence](https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/chapter/4-Consideration-of-the-evidence)

8 - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Common Drug Review. ROMIPLOSTIM, (Nplate – Amgen Canada Inc.). Indication: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico relatando ser portador de púrpura trombocitopênica imune (PTI), com diagnóstico em 20/11/2019. O diagnóstico foi feito por meio de clínica compatível com a doença (sangramentos) e contagem de plaquetas baixa no sangue. Foi inicialmente tratada com os fármacos de primeira escolha para a doença (corticosteróides - prednisona, metilprednisolona, dexametasona - e imunoglobulinas), porém sem apresentar resposta adequada (sangramento digestivo e cutâneo/mucoso em vigência de contagens plaquetárias < 10.000 cél/mL).

Dentro deste contexto, foi classificado como portador de PTI refratária e iniciado tratamento com fármaco agonista do receptor da trombopoietina (eltrombopague). Com o uso deste medicamento, atingiu a contagem de 41 mil plaquetas e atualmente apresenta 37 mil plaquetas em exame de 04/05/2020, sem evoluir com sangramento, mesmo havendo exposição considerável (relato de criança ser bastante ativa fisicamente). Segundo a médica assistente este nível é insuficiente para planejar o próximo passo terapêutico que seria a realização de esplenectomia após os 5 anos de idade (haveria necessidade de atingir 50 mil plaquetas para isso). Além disso, em laudo a médica relata que não optou por outras alternativas disponíveis no SUS (imunossupressores - vincristina, azatioprina e ciclosporina), “pois não são opções iniciais em pediatria, visto que tais medicações acarretam em muitos parafiteiros inclusive a longo prazo e permanentes”.

A PTI é uma doença autoimune adquirida, de causa desconhecida, caracterizada pela presença isolada de trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas no sangue periférico, <100.000 cél/mL). Há destruição aumentada das plaquetas associada à produção prejudicada na medula óssea. A PTI aguda é estabelecida quando as contagens plaquetárias encontram-se baixas por menos de 3 meses; persistente quando ocorre entre 3 a 12 meses após o diagnóstico; e crônica quando persiste por mais de 12 meses. Diferencia-se ainda em PTI infantil (até os 18 anos) e PTI do adulto. A incidência estimada é de 100 casos por um milhão de pessoas por ano, com aproximadamente metade ocorrendo em crianças e metade em adultos, e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas. Não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira (1).

A gravidade dos sintomas está associada à contagem plaquetária, sendo maior quando inferior

a 10.000/mL. O risco de sangramento correlaciona-se à gravidade da trombocitopenia. Pacientes assintomáticos com contagem plaquetária $> 30.000/\text{mL}$ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito a casos que evoluem para trombocitopenia grave (plaquetas $< 20.000/\text{mL}$) ou àqueles com sangramento associado à trombocitopenia (plaquetas $< 50.000/\text{mL}$). Os medicamentos usados no tratamento não curam a PTI, porém controlam a doença através do aumento da contagem das plaquetas (1). O tratamento deve ser individualizado, tendo como objetivos: a) evitar episódios hemorrágicos graves; b) manter nível alvo de plaquetas entre 20.000 e 30.000/mL (ao menos para pacientes sintomáticos); c) ter toxicidade mínima; d) otimizar a qualidade de vida relacionada à saúde (2).