

# Nota Técnica 86992

Data de conclusão: 27/07/2022 19:07:40

## Paciente

---

**Idade:** 4 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Nova Alvorada/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Passo Fundo

## Tecnologia 86992

---

**CID:** D69.3 - Púrpura trombocitopênica idiopática

**Diagnóstico:** Púrpura trombocitopênica idiopática

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** ROMIPLOSTIM

**Via de administração:** SC

**Posologia:** romiplostim 12,5 mcg aplicar via subcutânea uma vez por semana.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**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. Além disso, a esplenectomia também é uma alternativa disponível no SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** ROMIPLOSTIM

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 1.833,69

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** ROMIPLOSTIM

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **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 outros tratamentos. Em última análise, essa classe farmacológica estimula a produção das plaquetas (4).

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 cél/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 cél/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 (5).

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) por meio de um 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 grupo placebo (P=0,002; OR 9,1; IC95% 1,9 a 43,2) (6).

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 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 sobre o outro (7).

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.

O romiplostim é produzido pela empresa Amgen sob o nome comercial Nplate® na forma farmacêutica de solução injetável em frascos de 250 mcg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco de 250 mcg é de R\$ 1.833,69. Considerando a dose prescrita (12,5 mcg/semana), estimamos o custo anual do tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico publicou em 2018 uma revisão sobre o uso do romiplostim como tratamento de PTI crônica em adultos. Em relação à estimativa de custo-efetividade (fornecida como um ICER), o comitê concordou que um ponto de partida para os ICERs mais plausíveis estaria entre os cenários realista e conservador do fabricante. Portanto, o comitê concluiu que os ICERs estariam abaixo de £ 20.000 por QALY ganho para o tratamento de pacientes esplenectomizados e em torno de £ 30.000 por QALY ganho para o tratamento de pacientes não esplenectomizados. Além disso, o comitê concluiu que dois fatores reduziram esses ICERs: o uso de doses potencialmente mais baixas de romiplostim na prática clínica, quando os médicos buscariam contagens-alvo de plaquetas mais baixas do que as utilizadas nos ECRs de romiplostim, e o fato de o modelo excluir os efeitos adversos dos tratamentos comparadores (8).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) não recomendou o reembolso do romiplostim para o tratamento de pacientes com PTI, porém o documento data de 2010, com dados desatualizados. O comitê considerou que o romiplostim não era rentável e que os danos associados ao romiplostim eram incertos. Com custo de US\$ 882,50 por frasco de 250 mcg, o fabricante informava um custo incremental por ano de vida ajustado pela qualidade de \$ xxxxxx (valor ocultado no documento) para romiplostim mais cuidados de suporte em comparação com os cuidados de suporte isoladamente, o que excederia padrões convencionais de custo-benefício (9).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** incremento de contagens plaquetárias para níveis > 50.000.

**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).

Este tratamento não deve ser postergado e cabe à equipe médica assistente avaliar a resposta do paciente e a possibilidade de esplenectomia após os 5 anos de idade.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do**

## CFM? Não

- Referências bibliográficas:** 1. [Relatorio\\_PCDT\\_PTI\\_CP14\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf) [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_PTI\\_CP14\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_PTI_CP14_2019.pdf)
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 26 de novembro de 2019;3(22):3780–817.
3. [Relatorio\\_Romiplostim\\_Purpura\\_PTI\\_CP18\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Romiplostim_Purpura_PTI_CP18_2018.pdf) [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_Romiplostim\\_Purpura\\_PTI\\_CP18\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Romiplostim_Purpura_PTI_CP18_2018.pdf)
4. Romiplostim: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/romiplostim-drug-information?search=romiplostim&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~15&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/romiplostim-drug-information?search=romiplostim&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
5. 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.
6. 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. *Lancet Lond Engl.* 2 de julho de 2016;388(10039):45–54.
7. Tumaini 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):828–35.
8. 4 Consideration of the evidence | Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 27 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>
9. [cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf) [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nplate\\_May-27-2010.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Nplate_May-27-2010.pdf)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Trata-se de paciente do sexo feminino de 2 anos de idade que apresenta diagnóstico de PTI desde 2020. Conforme laudo médico, apresenta refratariedade aos seguintes medicamentos: prednisona, mercaptopurina, micofenolato mofetil, ciclosporina, eltrombopague, rituximabe e dapsona. O prescritor ressalta que não considera a esplenectomia uma opção viável no caso em tela, pelo risco de infecções potencialmente fatais na faixa etária atual da paciente e que a mesma apresenta um elevado risco de sangramento graves devido a evidência de petéquias, gengivorragia e hematomas ao exame físico.

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/mL tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito a casos que evoluem para trombocitopenia grave (plaquetas < 20.000/mL) ou àqueles com sangramento associado à trombocitopenia (plaquetas < 50.000/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).