

**NOTA TÉCNICA Nº 198****Solicitante:** Juiz(a): Dr. Emilio de Medeiros Viana**Número do processo:** 0196242-91.2017.8.06.0001**Data:** 14/01/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	3
4. Evidências científicas	3
5. Dos Riscos	3
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	4
7. Sobre a liberação na ANVISA	4
8. Sobre a incorporação pela CONITEC	5
9. Do fornecimento da medicação pelo SUS	5
10. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	5
11. Custo da medicação	5
12. Conclusões	6
13. Respostas aos questionamentos	7
14. Referências	9



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do ELTROBOMPAG –REVELADE no tratamento de anemia aplásica

2) Considerações teóricas

A anemia aplástica (AA) ou aplasia de medula óssea é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, sendo a mais frequente das síndromes de falência medular. Entretanto, seu diagnóstico, por não ser fácil, deve ser de exclusão, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia. É uma doença desencadeada por causas congênitas ou adquiridas. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas (como as colagenoses) e exposição à radiação e a agentes químicos encontram-se entre as causas adquiridas. Postula-se que a AA ocorra devido a uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente, acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde falência medular fulminante até apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado. Estima-se que a incidência de AA adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro entre os indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos. Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência da doença. Na AA por causas congênitas, o pico de incidência parece situar-se entre 2-5 anos de idade. A aplasia geralmente decorre de quadros infecciosos recorrentes, por vezes graves pela neutropenia, sangramentos cutaneomucosos secundários à trombocitopenia e astenia devido à síndrome anêmica. A grande maioria dos casos de AA é adquirida, com uma pequena proporção de pacientes apresentando a forma congênita da doença. Disceratose congênita, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica são suas formas constitucionais. Estas formas são tratadas com medidas de suporte ou transplante alogênico de medula óssea, não sendo, portanto, objeto deste protocolo. Entretanto, quando a aplasia aparece como uma manifestação idiossincrática, a utilização de imunossuppressores pode ser benéfica. A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



3) Eficácia do medicamento

Revelade (eletrombopag) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com baixas contagens de células do sangue causadas por Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida, que não apresentaram resposta à terapia imunossupressora prévia ou que receberam muitos tratamentos anteriormente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas (transplante de medula óssea).

4) Evidências científicas

O Revelade (eltrombopag), demonstrou mudanças significativas nas contagens de sangue ou não dependência de transfusão num ensaio clínico de fase II com pacientes com AA refratária ao tratamento imunossupressor. Uma resposta hematológica sustentada foi observada em 44% dos doentes com anemia aplásica grave refratária e com efeitos tóxicos mínimos, apresentando às 12 semanas uma resposta hematológica em pelo menos uma linhagem. Biópsias da medula óssea de série demonstraram normalização da tri-linhagem da hematopoiese em pacientes que tiveram uma resposta, sem aumento da fibrose. No seu estudo subsequente, a resposta hematológica em pelo menos uma linhagem foi observada em 40% dos pacientes inscritos, incluindo 16,3% com resposta da trilhagem. Contudo, é de notar um desenvolvimento posterior de anomalias congênitas clonais após 3-13 meses da administração do eltrombopag em 18.6% dos participantes neste estudo.

5) Dos Riscos

Revolade® pode causar aumento de algumas enzimas do fígado no sangue, especialmente bilirrubina e transaminases alanina/aspartato. Isto pode ser um sinal de que seu fígado está sendo danificado. Há um risco aumentado de reações adversas, incluindo problemas no fígado potencialmente fatais e coágulos sanguíneos, em pacientes com baixo número de plaquetas e doença hepática crônica, uma doença de longa duração/crônica ou recorrente que resulta em dano ao fígado reduzindo a seu funcionamento. Se o médico considerar que os benefícios do tratamento superam os riscos, você será monitorado rigorosamente durante o seu tratamento.

há risco também de complicações trombóticas e tromboembólicas; risco de sangramento após a suspensão de tratamento com Revolade®; risco de progressão de malignidades hematológicas existentes; há risco de catarata.



6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O tratamento de AA varia de acordo com a gravidade da doença e com a idade do paciente¹⁻⁷. Nos casos moderados, estão indicados somente tratamento de suporte, com transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas conforme indicações clínicas, e tratamento com antibióticos em casos de infecção. Se houver necessidade transfusional significativa ou uso frequente de antibióticos, pode-se considerar a indicação de terapia imunossupressora combinada. Já nos casos graves e muito graves (definidos como a presença de neutrófilos ao diagnóstico em número menor do que 200/mm³), indicase o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou terapia imunossupressora combinada⁴⁻⁷. O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da anemia aplásica :

- Imunoglobulina antitimócito: frascos de 25, 100 e 200 mg -Administrar via cateter venoso central, em um esquema de 5 dias, sendo infundida em 12 horas no primeiro dia e em 6-12 horas nos dias subsequentes (dependendo da tolerância do paciente ao medicamento). A dose comumente recomendada de GAT de coelho é 2,5 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml e 50 ml -- Administrar 5-6 mg/kg/dia, por via oral, com ajuste da dose de acordo com o nível sérico, no primeiro dia de uso de GAT. Pelo risco aumentado de recidiva da doença quando o tratamento é suspenso de forma abrupta, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida progressivamente após 1 ano de tratamento em dose plena
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg-- Iniciar com 2 mg/kg/dia, por via oral, reduzindo para 1 mg/kg/dia a partir da terceira semana de tratamento conforme a resposta terapêutica

7) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento **REVELADE**® é aprovado pela ANVISA com as seguintes indicações em bula: em doentes com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) (PTI) crónica com 1 ano de idade e mais, refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas) (ver secções 4.2 e 5.1). em doentes adultos com infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica para o tratamento de trombocitopenia, em que o grau de trombocitopenia é o principal fator a prevenir o início ou a limitar a capacidade de manutenção da terapêutica ótima baseada na utilização de interferão em doentes adultos com anemia aplástica grave (AAG) adquirida, com doença refratária a terapêutica imunossupressora prévia ou muito



tratada e não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

8) Sobre a incorporação pela CONITEC

A recomendação da CONITEC em relação à REVELADE é para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Imune - PTI crônica porém não constam recomendação do CONITEC do uso de REVELADE para anemia aplásica.

9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento não é disponibilizado pelo SUS, no entanto, são disponibilizados os medicamentos abaixo para o tratamento da anemia aplásica severa pelo SUS:

Medicamento	Forma Farmacêutica	Concentração
Imunoglobulina antitimócito	Frasco/ampola	25mg/100mg/200mg
Ciclosporina	Capsula	10mg/25 mg/50mg/100mg
Prednisona	Comprimido	5 e 20 mg

10) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Relevade , por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, **não** é contemplada no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

11) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do	Custo global médio estimado

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



REVELADE APRESENTAÇÃO 25MG				tratamento mensal	do tratamento (2 anos)
	1911,61	2544,42	2065,83	5088,84	122.132,16
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento REVELADE APRESENTAÇÃO 50 MG	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
	3823,58	5089,31	4132,06	10177,68	244.264,32
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

12) Conclusões

O eltrombopague olamina é um agonista do receptor da trombopoietina (TPO-R), não peptídeo, que interage com o domínio transmembrana do TPO-R e inicia 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. O eltrombopague olamina não compete com a trombopoietina endógena no receptor extracelular, resultando em um efeito aditivo. A resposta sustentada ocorre em 40% das crianças tratadas, sendo similar entre diferentes idades. Eltrombopague olamina é administrado em dose única diária, por via oral, é bem absorvido em 2 a 6 horas após administração e tem meia-vida de eliminação de 21 a 32 horas. Exibe alta ligação às proteínas plasmáticas. É extensivamente metabolizado e eliminado predominantemente pelas fezes. Interações medicamentosas podem ocorrer com estatinas, antiácidos e ciclosporinas. A alimentação rica em gorduras e calorias, como laticínios, reduz a exposição plasmática (14). Nos pacientes de etnia asiática, há exposição ao eltrombopague olamina 87% maior que nos pacientes ocidentais e, por



isso, a dose inicial pode ser mais baixa nesta população (7). O REVELADE **não** é distribuído pelo serviço público, no entanto, o sus disponibiliza as seguintes possíveis alternativas terapêuticas, indicadas (segundo Portaria SAS/MS no 490) .

- Imunoglobulina antitimócito: frascos de 25, 100 e 200 mg. - Administrar via cateter venoso central, em um esquema de 5 dias, sendo infundida em 12 horas no primeiro dia e em 6-12 horas nos dias subsequentes (dependendo da tolerância do paciente ao medicamento). A dose comumente recomendada de GAT de coelho é 2,5 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml e 50 ml. Administrar 5-6 mg/kg/dia, por via oral, com ajuste da dose de acordo com o nível sérico, no primeiro dia de uso de GAT. Pelo risco aumentado de recidiva da doença quando o tratamento é suspenso de forma abrupta, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida progressivamente após 1 ano de tratamento em dose plena
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg-- Iniciar com 2 mg/kg/dia, por via oral, reduzindo para 1 mg/kg/dia a partir da terceira semana de tratamento conforme a resposta terapêutica

13) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta

Existem sim evidências científicas citadas acima.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

Resposta:

O REVELADE **não** é distribuído pelo serviço público, no entanto, o sus disponibiliza as seguintes possíveis alternativas terapêuticas, indicadas (segundo Portaria SAS/MS no 490) :

- Imunoglobulina antitimócito: frascos de 25, 100 e 200 mg. - Administrar via cateter venoso central, em um esquema de 5 dias, sendo infundida em 12 horas no primeiro dia e em 6-12 horas nos dias subsequentes (dependendo da tolerância do paciente ao medicamento). A dose comumente recomendada de GAT de coelho é 2,5 mg/kg/dia.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml e 50 ml. Administrar 5-6 mg/kg/dia, por via oral, com ajuste da dose de acordo com o nível sérico, no primeiro dia de uso de GAT. Pelo risco aumentado de recidiva da doença quando o tratamento é suspenso de forma abrupta, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida progressivamente após 1 ano de tratamento em dose plena



- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg-- Iniciar com 2 mg/kg/dia, por via oral, reduzindo para 1 mg/kg/dia a partir da terceira semana de tratamento conforme a resposta terapêutica

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Todas já foram explanadas.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

Resposta

Tem registro na ANVISA porem não é disponibilizado pelo SUS .

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta

Os tratamentos disponibilizados pelo SUS são supracitados.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Existe tratamento oficial oferecido porem Revolade® está indicado para o tratamento de pacientes adultos com baixas contagens de células do sangue causadas por Anemia Aplásica Severa (AAS) adquirida, que não apresentaram resposta à terapia imunossupressora prévia ou que receberam muitos tratamentos anteriormente e não sejam elegíveis ao transplante de células tronco hematopoiéticas (transplante de medula óssea).

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*

Não há evidência clínica para definição de imprescindibilidade da medicação mediante os protocolos clínicos já definidos e alternativas terapêuticas acima descritas, baseadas no custo-efetividade.

14) Referências

1.Hartung HD, Olson TS, Bessler M. (2013) Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am.*60(6):1311-36.



2. Scheinberg P, Young NS. (2012) How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*.120(6):1185-96.
3. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, et al. (2010) Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica*.95(12):2119-25.
4. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. (2006) Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*.108(8):2509-19.
5. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. (2014) First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow.
6. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med*. 2000;45(6):
7. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. -(-):-.
8. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Leuprolide Acetate Study Group. Obstet Gynecol*. 1995;86(1):65-71.