



NOTA TÉCNICA NÚMERO 544

Medicamento	X
Procedimento	

Solicitante: Exmo. Sr. Dr. Emilio de Medeiros Viana Juiz da 15ª

Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0124910-30.2018.8.06.0001

Data: 07/02/2021

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Eficácia do medicamento-----	06
4. Evidências científicas-----	07
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	14
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	14
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	14
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	14
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público -----	14
10. Custo da medicação-----	15
11. Sobre as perguntas do Magistrado-----	15
12. Conclusões-----	19
13. Referências-----	20



NOTA TÉCNICA 544

1) Tema.

Trata-se de solicitação de Romiplostim (NPlate[®]) na dose de 1 mcg/Kg, uma vez por semana, subcutâneo, por tempo indeterminado, devido paciente feminina ser portadora de Plaquetopenia Imune Crônica (CID 10: D69-3) refratária ao uso de corticoesteróides, esplenectomia, anticorpo monoclonal anti-CD 20 (Mabthera[®]), Dapsona e Revolade[®], como tentativa de melhorar a contagem plaquetária e reduzir risco de sangramentos.

2) Considerações teóricas.

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune, é uma doença geralmente benigna e de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta, e quanto ao tempo de evolução da doença.

Classifica-se como PTI recentemente diagnosticada em até 3 meses do seu aparecimento e como persistente se tem duração entre 3 e 12 meses (incluindo os pacientes que não alcançam remissão espontânea ou que não mantêm resposta completa à terapia, chamados refratários). Já a forma crônica ocorre quando a doença ultrapassa 12 meses de duração.

Essa doença pode ser classificada, ainda, como PTI grave, quando se apresenta com sangramento suficiente para indicar tratamento imediato ou na ocorrência de nova hemorragia que suscite terapia adicional com outro agente que aumente as plaquetas ou com aumento da dose .

Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6 a 2,7 casos por 100 mil adultos e uma prevalência



de 9,5 a 23,6 casos por 100 mil pessoas/ano, com predominância do sexo feminino e aumento desses parâmetros conforme a idade. Não há, até o momento, publicações a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos, geralmente da classe IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, sendo então destruídas, o que acarreta um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, menores contagens de plaquetas circulantes.

Na população adulta a apresentação clínica caracteriza-se comumente pela presença de petéquias, equimoses, epistaxe (sangramento nasal), gengivorragia e menorragia (sangramento menstrual anormal), sendo menos frequentes o sangramento do trato gastrointestinal e genituritário, e raramente há sangramento intracraniano. A gravidade dos sintomas também está associada com a contagem de plaquetas, sendo maior quando em níveis abaixo de 10.000/mm³.

Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária acima de 30.000/mm³ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave ou com contagens persistentemente abaixo de 20.000/mm³. Séries de casos de pacientes com PTI acompanhados ao longo de vários anos demonstram que a morbimortalidade relacionada à doença é baixa, aproximando-se daquela encontrada na população geral, ao passo que as complicações relacionadas ao tratamento não são desprezíveis. Tais dados sugerem que o tratamento deva ser reservado a pacientes com trombocitopenia grave e sintomática, uma vez que o risco de complicações deste decorrentes, como efeitos adversos, pode ser até maior do que o sangramento.

Para o tratamento de PTI crônica e refratária em adultos (a partir de 18 anos de idade), são incluídos os pacientes com todas as seguintes características:



- presença de PTI grave ou com contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ de forma persistente, por pelo menos três meses; ausência de resposta aos corticosteróides e imunoglobulina humana intravenosa (IVIg);
- ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteróides e imunoglobulina). Contudo, o uso crônico de corticosteróides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente aos efeitos adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida.

As evidências para os medicamentos imunossupressores são oriundas de estudos observacionais, mas com taxas de resposta satisfatórias. A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores buscou avaliar a eficácia de agentes de diversas classes farmacológicas em pacientes com PTI refratária a esplenectomia. A revisão incluiu 90 estudos, envolvendo 656 pacientes e 22 estratégias terapêuticas. Foram incluídos na análise adultos (com mais de 16 anos) com PTI diagnosticada há pelo menos três meses submetidos a esplenectomia prévia e com plaquetometria abaixo de $50.000/\text{mm}^3$. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de estudos randomizados. Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

As diretrizes de 2011 da Sociedade Americana de Hematologia recomendam os agonistas do receptor da trombopoietina (TPO) somente para pacientes com risco de sangramento e recidiva após a esplenectomia ou com contraindicação ao procedimento e após falha a pelo menos uma terapia. Ou seja, esses medicamentos são indicados apenas para doença refratária.

Na atualização do último Protocolo da CONITEC sobre Tratamento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), publicado em agosto de 2019 foram avaliadas as



inclusões dos medicamentos Eltrombopague e Romiplostin, agonistas do TPO, dos quais somente o Eltrombopague foi incorporado ao SUS.

Sendo assim, recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes devem ser tratados com Eltrombopague. No caso de falha deste, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade posterior.

O Romiplostim (Nplate®) é uma proteína de fusão Fc-peptídeo, ou pepticorpo (Peptídeo + Anticorpo), constituído de duas subunidades de cadeia simples idênticas, cada uma contendo um domínio Fc da imunoglobulina IgG1 humana ligada covalentemente, na porção C-terminal, a um peptídeo que contém dois domínios de ligação do receptor de trombopoietina (TPO), o c-Mpl.

Com sua estrutura química, o Romiplostim age mimetizando no organismo a atuação do hormônio trombopoietina na sinalização e ativação das vias transicionais intracelulares do receptor c-Mpl, levando ao aumento na produção de plaquetas pela medula óssea. Além do aumento da contagem de plaquetas, o Romiplostim aumenta o crescimento e a maturação das unidades formadoras de megacariócitos. O domínio Fc se liga ao receptor de resgate FcRn, que então sofre recirculação endotelial, prolongando significativamente a meia-vida da molécula no plasma. O Romiplostim não induz anticorpos neutralizantes ou de reação cruzada contra o receptor de TPO.



3) Eficácia do medicamento.

A segurança e eficácia do Romiplostim foram avaliadas durante 3 anos de tratamento contínuo. Em ensaios clínicos, o tratamento com Romiplostim resultou em aumentos da contagem de plaquetas dependentes da dose. O tempo até se atingir o efeito máximo em termos de contagem de plaquetas é aproximadamente 10-14 dias e é independente da dose. Após uma dose única subcutânea de Romiplostim de 1 a 10 mcg/kg em doentes com PTI, a contagem máxima de plaquetas ao longo de um período de 2 a 3 semanas foi 1,3 a 14,9 vezes superior à contagem de plaquetas no início do tratamento (*baseline*) e a resposta foi variável entre os doentes. A contagem de plaquetas nos doentes com PTI que receberam 6 doses semanais de 1 a 3 mcg/kg de Romiplostim situou-se no intervalo de 50 a $450 \times 10^9/l$ para a maioria dos doentes. Dos 271 doentes que receberam Romiplostim em ensaios clínicos da PTI, cinquenta e cinco (20%) tinham 65 anos ou mais e 27 (10%) tinham 75 anos ou mais. Não se observaram quaisquer diferenças globais de segurança ou de eficácia entre os doentes mais idosos e os mais jovens nos estudos controlados por placebo.

A segurança e eficácia de romiplostim foram avaliadas em dois estudos controlados por placebo, em dupla ocultação, em adultos com PTI que completaram pelo menos um tratamento antes da entrada no estudo e que são representativos de todo o espectro de doentes com PTI.

O estudo S1 (20030212) avaliou doentes não esplenectomizados, que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a terapêuticas anteriores. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 2,1 anos (intervalo de 0,1 a 31,6) na altura da entrada no estudo. Os doentes tinham recebido uma mediana de 3 tratamentos (intervalo de 1 a 7) para a PTI antes da entrada no estudo. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteróides (90% de todos os doentes), imunoglobulinas (76%), rituximab (29%), terapêuticas citotóxicas (21%), danazol (11%) e azatioprina (5%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi $19 \times 10^9/l$.



O estudo S2 (20030105) avaliou doentes esplenectomizados e que continuaram a ter trombocitopenia. Os doentes tinham sido diagnosticados com PTI com uma mediana de 8 anos (intervalo de 0,6 a 44,8) à data da entrada no estudo. Para além de uma esplenectomia, o número mediano de tratamentos para a PTI feitos pelos doentes (intervalo de 3 a 10) antes da entrada no estudo foi 6. Os tratamentos anteriores incluíram corticosteróides (98% de todos os doentes), imunoglobulinas (97%), rituximab (71%), danazol (37%), terapêuticas citotóxicas (68%) e azatioprina (24%). A mediana da contagem de plaquetas dos doentes na altura da entrada no estudo foi $14 \times 10^9/l$.

Ambos os estudos apresentavam um desenho similar. Os doentes (≥ 18 anos) foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem uma dose inicial de Romiplostim de 1 mcg/kg ou placebo. Os doentes receberam injeções únicas subcutâneas semanais durante 24 semanas. As doses foram ajustadas de modo a manter a contagem de plaquetas (50 a $200 \times 10^9/l$). Em ambos os estudos, a eficácia foi determinada por um aumento na proporção de doentes que atingiram uma resposta plaquetária duradoura. A dose semanal média para os doentes esplenectomizados foi 3 mcg/kg e para os doentes não esplenectomizados foi 2 mcg/kg.

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente superior de doentes a receber Romiplostim atingiu uma resposta plaquetária duradoura comparativamente com os doentes a receber placebo. Nos estudos controlados por placebo, após as primeiras 4 semanas de estudo, Romiplostim manteve a contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ entre 50% a 70% dos doentes durante o período de tratamento de 6 meses. No grupo de placebo, 0% a 7% dos doentes conseguiram atingir uma resposta em termos de contagem de plaquetas, durante os 6 meses de tratamento.

4) Evidências científicas.

O estudo de Bussel *et al.* 2006 trata-se de ensaio clínico multicêntrico, de duas fases, sem sobreposição entre os pacientes da fase 1 e os da fase 2, para avaliar a dose, segurança e eficácia do tratamento com Romipolstim em pacientes com PTI. Nove



centros dos EUA recrutaram pacientes com PTI crônica em dois ensaios sequenciais. Os critérios de exclusão foram qualquer fator de risco conhecido para eventos tromboembólicos, história de doença cardiovascular, câncer ativo e história de distúrbio da medula óssea.

A fase 1 consistiu em um ensaio clínico, aberto, de escalonamento de dose, com uma coorte sequencial de pacientes. Um total de 24 pacientes com PTI foram incluídos em seis coortes, com quatro pacientes cada, recebendo, respectivamente, níveis de doses de Romiplostim de 0,2, 0,5, 1, 3, 6 e 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, por injeção subcutânea no primeiro dia, seguido por 14 dias de observação. Sete pacientes (29%) estavam recebendo corticosteróides e 19 (79%) foram submetidos à esplenectomia.

A fase 2 foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 21 pacientes com PTI, para avaliar a segurança do Romiplostim e determinar a dose semanal que resultaria em uma contagem de plaquetas dentro da faixa alvo usada na fase 1 ($50 \times 10^9/\text{L}$ a $450 \times 10^9/\text{L}$) e que fosse pelo menos o dobro da contagem inicial.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber Romiplostim (uma das três doses de 1, 3 ou 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ou placebo uma vez por semana, durante 6 semanas, com uma proporção de 4:1. Quatro pacientes foram designados aleatoriamente para o grupo placebo e 17 para um dos grupos Romiplostim (8 para os grupos 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 1 para o grupo 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Sete pacientes (33%) estavam recebendo corticosteróides (1 no grupo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 no grupo 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 3 no grupo placebo) e 14 (67%) foram submetidos à esplenectomia (5 no grupo 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 7 no grupo 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1 no grupo 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ e 1 no grupo placebo). Uma emenda do protocolo retirou posteriormente a coorte de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sendo que apenas um paciente foi aleatoriamente designado para essa dose.

O placebo consistiu nos excipientes da formulação de Romiplostim. Nenhum ajuste de dose foi permitido, embora as doses foram retiradas no caso de uma contagem de plaquetas superior a $350 \times 10^9/\text{L}$. Os pacientes foram acompanhados por 6 semanas após a aplicação da última dose.



Todos os pacientes recrutados para o estudo foram incluídos em todas as análises, exceto o paciente aleatoriamente designado para a dose de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Romiplostim na fase 2 que foi excluído das análises relacionadas à plaqueta.

O estudo de Kuter *et al.* 2008 trata-se de dois ensaios clínicos de fase III, prospectivos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, paralelos, em pacientes com PTI esplenectomizados (realizada há 4 semanas ou mais antes da entrada no estudo) e não esplenectomizados, com duração de 6 meses. Os principais objetivos desse estudo foram avaliar a eficácia do Romiplostim, medida pela resposta plaquetária durável (contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ durante 6 semanas ou mais das últimas 8 semanas de tratamento) e segurança do tratamento.

Pacientes com PTI crônica, de 35 centros dos EUA e Europa, esplenectomizados e não esplenectomizados, acima de 18 anos, com uma média de três contagens plaquetárias menor ou igual a $30 \times 10^9/\text{L}$, foram aleatoriamente designados, na proporção de 2:1, para receber injeções subcutâneas de Romiplostim ($n = 42$ no estudo esplenectomizado e $n = 41$ no estudo não esplenectomizado) ou placebo ($n = 21$ em ambos os estudos) todas as semanas, durante 24 semanas. Os pacientes poderiam receber tratamento concomitante para PTI com corticosteróides, azatioprina ou danazol em dose e horário constantes.

A dose inicial (Romiplostim ou placebo) foi de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Para atingir a contagem de plaquetas alvo (CP entre $50 \times 10^9/\text{L}$ a $200 \times 10^9/\text{L}$), as doses de Romiplostim foram aumentadas de acordo com o seguinte algoritmo: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ todas as semanas se a contagem de plaquetas for igual ou menor que $10 \times 10^9/\text{L}$ e 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a cada 2 semanas se a contagem estiver entre $11 \times 10^9/\text{L}$ e $50 \times 10^9/\text{L}$. Quando as plaquetas atingiram mais de $50 \times 10^9/\text{L}$, foi utilizado como dose de manutenção o seguinte algoritmo: aumento da dose em 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ todas as semanas se a contagem de plaquetas estiver menor ou igual a $10 \times 10^9/\text{L}$; aumento da dose em 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ após 2 semanas se a contagem de plaquetas estiver entre $11 \times 10^9/\text{L}$ e $50 \times 10^9/\text{L}$; redução da dose em 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ após 2 semanas consecutivas com contagem de plaquetas entre $201 \times 10^9/\text{L}$ e $400 \times 10^9/\text{L}$; suspensão da dose se as plaquetas estiverem superior a $400 \times 10^9/\text{L}$ e redução das doses subsequentes



em 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administradas após a contagem de plaquetas inferior a $200 \times 10^9/\text{L}$. A dose máxima permitida foi de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Foram permitidas reduções nas terapias concomitantes para PTI, quando a contagem de plaquetas foi superior a $100 \times 10^9/\text{L}$, apenas durante as 12 primeiras semanas. Após a 24ª semana, o tratamento do estudo foi descontinuado e a contagem de plaquetas foi monitorizada semanalmente. Os pacientes completaram o estudo na semana 36 ou uma vez que a contagem de plaquetas foi inferior a $50 \times 10^9/\text{L}$.

Todos os desfechos foram prospectivamente definidos antes do início do estudo. A resposta plaquetária semanal foi definida como a contagem de plaquetas maior ou igual a $50 \times 10^9/\text{L}$ durante a visita semanal do estudo. A resposta plaquetária duradoura (desfecho primário de eficácia) foi definida como a resposta plaquetária semanal, durante 6 ou mais semanas, das últimas 8 semanas de tratamento. A resposta plaquetária transitória foi definida como quatro ou mais respostas plaquetárias semanais sem uma resposta plaquetária durável da 2ª à 25ª semana. Desfechos secundários adicionais foram definidos como a frequência de resposta plaquetária global (taxas de resposta plaquetária durável + transitória), o número de resposta plaquetária semanal, a proporção de pacientes que necessitam de drogas de resgate e a frequência de resposta plaquetária duradoura com uma dose estável (dose mantida dentro de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante as últimas 8 semanas de tratamento). Também foram avaliadas mudanças nas terapias concomitantes para PTI.

Amostras de sangue para trombopoetina e anticorpos contra o romiplostim foram analisados e os eventos adversos foram classificados em uma escala de 1=leve, 2=moderada, 3=grave, 4=fatal e 5=fatal. A análise foi por protocolo.

Uma revisão sistemática (RS) da Cochrane que teve como objetivo determinar a eficácia e segurança dos agonistas do receptor de TPO em pacientes com PTI crônica e que também contemplou os dois estudos acima descritos. Foi feita uma busca nas bases MEDLINE (de 1950 a março de 2011), EMBASE (de 1974 a março de 2011) e o Cochrane Central Register de Ensaios Controlados (CENTRAL) para identificar todos os ensaios clínicos randomizados em PTI crônica. Foram selecionados estudos de ensaios clínicos



randomizados (ECR) comparando agonistas do receptor de TPO sozinhos, ou em combinação com outras drogas, placebo, nenhum tratamento, outras drogas, esplenectomia ou outro agonista do receptor de TPO em pacientes com PTI crônica.

A população de interesse foi definida como adultos e crianças (homens e mulheres), com diagnóstico clínico de PTI crônica e contagem de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$, independentemente de tratamento anterior.

Para a RS foram definidos os seguintes desfechos primários: sobrevida global e Incidência de hemorragia grave (grau III e IV da OMS). Como resultados secundários considerou-se: a resposta plaquetária global (taxas de resposta plaquetária durável + transitória); todos os subtipos de respostas (resposta completa - aumento na contagem de plaquetas superior a $150 \times 10^9/L$; resposta parcial - aumento na contagem de plaquetas entre 50 e $150 \times 10^9/L$; resposta duradoura - contagem de plaquetas maior ou igual a $50 \times 10^9/L$ durante seis ou mais semanas, das últimas oito semanas de tratamento); tempo para o aumento das plaquetas desde o início da terapia (aumento de plaquetas definido como contagem de plaquetas igual ou maior a $50 \times 10^9/L$); incidência e gravidade de eventos hemorrágicos; e incidência de eventos adversos.

Foram incluídos seis estudos de ECRs, multicêntricos, totalizando uma amostra de 808 pacientes, esplenectomizados ou não, com PTI crônica, sendo a maioria mulheres brancas. Cinco ensaios incluídos foram relatados como randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (romiplostim $n=100$; eltrombopague $n=299$; placebo $n=175$). Apenas um estudo foi relatado como um ensaio clínico randomizado, aberto, com pacientes não esplenectomizados, controlado por tratamento padrão (Romiplostim $n=157$; tratamento padrão $n=77$). O tratamento padrão incluiu uma variedade de terapias: glicocorticoide, imunoglobulina anti-D, imunoglobulina humana intravenosa, rituximab, azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, ácido ascórbico, transfusões de plaquetas etc, conforme prática clínica. O tratamento padrão foi selecionado e prescrito pelos pesquisadores de acordo com a prática institucional padrão ou diretrizes terapêuticas.



Como intervenção foi encontrado o Romiplostim, administrado por injeção subcutânea, uma vez por semana, em 4 dos estudos incluídos, e o Eltrombopague nos outros estudos. A duração dos estudos variou de seis semanas a 52 semanas. As doses dos agonistas do receptor de TPO (Romiplostim e Eltrombopague) variaram entre os estudos.

Todos os estudos incluídos na RS avaliaram a resposta plaquetária global, a incidência e a gravidade dos eventos hemorrágicos e a incidência de eventos adversos como desfechos primários ou secundários.

A incidência de eventos hemorrágicos significantes é um desfecho importante de eficácia, visto que a PTI crônica não tem cura e o tratamento tem como objetivo, dentre outros controlar precocemente os sintomas e diminuir o risco de sangramento. No estudo realizado por Kuter *et al.* 2008, observou-se que não houve diferença significativa para incidência de eventos hemorrágicos significantes entre o grupo tratado com romiplostim e o grupo controle (placebo) (RR= 0,50; IC95% 0,14 - 1,80).

A revisão sistemática de Zeng *et al.* 2011 também mostrou que o tratamento com agonistas de receptores TPO resultou em uma incidência semelhante de eventos hemorrágicos significativos em comparação com placebo (RR 0,48; IC 95% 0,19 a 1,16; valor de $p = 0,10$), assim como em comparação com o tratamento padrão (RR= 0,49; IC 95% 0,15 - 1,63; valor de $p = 0,24$), sendo este último referente ao tratamento apenas com romiplostim em pacientes não-esplenectomizados. Não foi possível estimar o número necessário para causar dano (NND) devido à ausência de resultados estatisticamente significantes.

A evidência atualmente disponível não é suficiente para afirmar a eficácia dos agonistas do receptor de TPO na PTI crônica. Em comparação com placebo ou tratamento padrão, apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, não houve evidência que demonstrasse que o Romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica. O tratamento com Romiplostim possibilitou a redução ou descontinuação de outros medicamentos para PTI. Além disso, não foi possível avaliar



se o Romiplostim ajuda a prolongar a vida, pois nenhum estudo disponibilizou dados sobre o efeito do tratamento com Romiplostim na sobrevida global do paciente.

Embora faltem estudos de longo prazo, os dados atuais demonstraram que o Romiplostim é bem tolerado, apresentando efeitos adversos semelhantes ao do grupo placebo. Entretanto ainda precisam ser definidos, os riscos de desenvolver reticulina da medula óssea, eventos tromboembólicos e trombocitopenia mais grave após a descontinuação do tratamento com Romiplostim.

Neste sentido, mais estudos a longo prazo são necessários para se obter mais conhecimento sobre a eficácia e tolerabilidade relativa dos agonistas do receptor de TPO.

Apesar da revisão sistemática confirmar que o uso de agonistas do receptor de TPO (Romiplostim e Eltrombopague) apresenta melhor resposta plaquetária, mais estudos são necessários para explorar o papel desses medicamentos no tratamento da PTI crônica de forma mais completa.

É importante destacar em relação ao pedido da requerente de trocar um agonista da TPO, o Revolade® (Eltrombopague) pelo Nplate® (Romiplostim) que há diversos estudos e evidência científica suficiente para embasar esta conduta. Em relação a este tema, temos um estudo colaborativo retrospectivo de centros italianos, publicado por Cantoni *et al.* em agosto de 2017, que de 106 pacientes em que se efetuou uma troca de um agonista do TPO por outro, 65% obtiveram, recuperaram ou mantiveram uma resposta de curto-prazo independente da sequência da troca realizada. Especificamente no tocante àqueles que trocaram Eltrombopague por Romiplostim por falha terapêutica ou perda de resposta, 59,3% obtiveram uma resposta ou a recuperaram após a troca.

Consubstanciando estes achados, em revisão publicada em fevereiro de 2019 por González-Porras *et al.* em que se faz uma verdadeira revisão sistemática de diversos estudos, verifica-se que, de uma forma global, obteve-se uma taxa de resposta geral em 78% dos pacientes em que se efetuou uma modificação terapêutica de um medicamento pelo outro, bem como, no tocante ao grupo que usava Eltrombopague e passou a receber Romiplostim essa taxa de resposta atingiu 76%. Estes resultados são explicados



por mecanismos farmacodinâmicos, farmacocinéticos e perfil de eficácia diferente dos dois princípios ativos em relação aos pacientes de forma individual.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza várias opções terapêuticas de uso via oral ou endovenosa para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Imune/Idiopática (PTI), como: corticosteróides, dapsona, azatioprina, imunoglobulina humana, imunoglobulina anti-D, ciclofosfamida, danazol, vincristina e eltrombopague.

Há ainda a opção cirúrgica de realização de esplenectomia (retirada do baço), caso necessário nos pacientes crônicos e refratários.

6) Sobre a liberação pela ANVISA.

Possui registro na ANVISA nº 102440003, válido até 01/04/2030.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC.

Em abril de 2018 a CONITEC elaborou um PCDT intitulado: “Romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento” e deliberou pela **NÃO** incorporação ao SUS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS.

O medicamento não é fornecido, dado o exposto no item anterior.

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



Existem três protocolos terapêuticos (PCDT) do MS que abordam a patologia da paciente, são eles:

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Púrpura Trombocitopênica Idiopática, publicado em agosto de 2019;
- Eltrombopague olamina no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), publicado em maio de 2018;
- Romiplostim para púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica e refratária em alto risco de sangramento, publicado em abril de 2018;

10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço na tabela CMED ANVISA, publicado em 01/02/2021).			
Nplate 250 MCG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS.	PF ICMS 18%	PMG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual
Dose necessária: 65 mcg/semana ou 260 mcg/mês	R\$ 1947,43	R\$ 1528,15	R\$ 2.025,32	R\$ 24.303,92
	PF: Preço de fábrica PMG: preço máximo ao governo			

11) Sobre as perguntas do Magistrado

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco (na substituição do medicamento REVOLADE 50 mg pelo medicamento NPLATE/ROMIPLOSTIM 375 mcg) apontado para o caso em exame? O medicamento (NPLATE/ROMIPLOSTIM 375 mcg) fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*?



Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Respostas: Sim (vide dois últimos parágrafos do item 4). Sim. O tratamento não visa a cura, mas estabilização da contagem plaquetária em níveis seguros que reduzam sangramentos, sendo contraindicado em pacientes com alergias aos componentes da droga, portadores de eventos tromboembólicos e de problemas de fibrose ou mielodisplasia em medula óssea. Não foi citado no relatório médico nada que o contraindique para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério? O medicamento (NPLATE/ROMIPLOSTIM 375 mcg) possui eficácia ao diagnóstico de PLAQUETOPENIA IMUNE CRÔNICA (refratária ao uso de corticoide, à esplenectomia, anticorpo monoclonal anti-CD 20, dapsona e Revolade)?

Respostas: Não. Não se aplica. Sim (vide item 4).

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Sim (vide item 5). O relatório médico não faz menção ao uso de azatioprina, ciclofosfamida, danazol nem vincristina. Se analisarmos as recomendações do último PCDT de PTI publicado em julho de 2019, temos a seguinte orientação em sua página 27: "Recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam **inicialmente** tratados com **azatioprina** ou **ciclofosfamida**, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes



devem ser tratados com **eltrombopague (Revolade®)**. No **caso de falha** deste, os pacientes deverão ser tratados com **danazol**, com exceção de crianças e adolescentes pré- púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A **vincristina** é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina/ciclofosfamida, eltrombopague e danazol)". Portanto, o SUS ainda fornece danazol ou vincristina como terapêuticas possíveis para a situação clínica atual da paciente, embora aparentemente não tenham sido tentadas as possibilidade de azatioprina e ciclofosfamida anteriormente ao uso de Eltrombopague (Revolade®).

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Respostas: Os estudos realizados com Romiplostim não foram suficientes para avaliar o seu impacto em termos de sobrevida, mas o mesmo melhora a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. É importante destacar que se nos ativermos ao tratamento da PTI refratária, segundo as orientações do PCDT de PTI, como transcrito no quesito "C" anterior, houve a liberação de uso de Eltrombopague, de custo bem elevado, sem aparentemente terem sido tentadas outras alternativas disponíveis no SUS. A CONITEC avaliou em abril de 2018 a demanda da fabricante do Romiplostim para sua incorporação ao SUS e negou, justificando que as evidências eram insuficientes, não parece ter sido decisão em termos de custos, pois logo em seguida, em maio de 2018, decidiu pela incorporação do Eltrombopague, que possui um custo bem mais elevado. Concluindo, a liberação de Romiplostim seria benéfica para os dois lados: primeiro a parte autora seria atendida em sua demanda e segundo, o órgão público de saúde teria um alívio no gasto atualmente executado para o fornecimento de Eltrombopague, que passaria a fornecer o Romiplostim (NPLATE) mais barato e, como demonstrado possui eficácia e segurança demonstradas (vide itens 3 e 4).



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

Resposta: Vide itens 6 e 8.

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

Resposta: vide resposta pergunta "C".

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: vide resposta pergunta "C". O SUS fornece ampla gama de opções de tratamentos para o problema da parte autora.

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

Resposta: Sim.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora (relatório médico de página 404/405 deste processo).

Resposta: Vide item 10.



j) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte exequente, que o fármaco prescrito (medicamento NPLATE/ROMIPLOSTIM 375 mcg) apontado para o caso em exame requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde?

Resposta: O fármaco solicitado é um dos medicamentos utilizados para o tratamento da paciente, mas ainda há outros igualmente ou até mais efetivos disponíveis no SUS.

12) Conclusões.

Considerando que a parte autora é portadora de PTI crônica e refratária, patologia com risco de óbito por sangramentos graves decorrentes da queda exagerada do número de plaquetas.

Considerando que a parte autora já se utilizou de corticosteroides, dapsona, anticorpo monoclonal anti-CD 20, foi submetida a esplenectomia e, atualmente, não vem apresentando resposta ao uso de eltrombopague (Revolade®), que possui custo elevado e apenas recentemente foi incorporado ao SUS.

Considerando que o Romiplostim (NPLATE®) possui custo bem inferior ao que já fora solicitado e possui eficácia e segurança comprovadas para a situação clínica da paciente, seria de bom alvitre optar pelo seu fornecimento.



13) Referências.

- <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/RelatorioPCDTPurpuraTrombocitopenicaldiopati ca.pdf>
- http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Romiplostim_Purpura_PTI_CP18_2018.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pt.pdf
- Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011;(7). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008235.pub2>
- Bussel JB, Kuter DJ, Phil D, George JN, Mcmillan R, Aledort LM, et al. AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP. 2006;
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395–403.
- Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long- term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161–71.
- Kuter D, Mufti G. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* [Internet]. 2009;114(18):3748–56. Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/114/18/3748.short>
- Kuter DJ. Biology and chemistry of thrombopoietic agents. *Semin Hematol*. 2010;47:243- 248.
- Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, Tomiyama Y, Okamoto S, Kurokawa M, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: A double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol*. 2011;94(1):71–80.
- Cantoni et al. *Am J Hematol*. 2018;93:58–64.
- JR González-Porras, B Godeau *et al* *Ther Adv Hematol* 2019, Vol. 10: 1–9.
- http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_10_v1.pdf/48d3d03b-efd5-49ed-bb69-b434b530e0be
- https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf
-