

Data: 15/01/2014

NTRR 05/2014

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante:

Dr. Fernando de Moraes Mourão

Juiz de Direito em Substituição

Número do processo: 0042.14.00170-4

Réus: Município de Arcos e Estado de Minas Gerais

TEMA: Eltrombopag (Revolade®) em paciente portadora de Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI)

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação	4
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	4
2.2 Contexto.....	4
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada	6
2.4 Disponibilidade no SUS	6
3. Resultados.....	6
4. Conclusão.....	6
5. Referências.....	8

1. RESUMO EXECUTIVO

"O paciente S. está sob meus cuidados médicos, sendo portador de púrpura trombocitopenica imune (PTI) crônica, além de psoríase Rose cutânea. Já se submeteu a várias opções terapêuticas, como: metilprednisolona, azatioprina, ladogal 200 mg, etc, sem sucesso, mantendo níveis abaixo de 30.000 plaquetas que, segundo os protocolos, expõe o paciente a riscos hemorrágicos graves, portanto considerando que o paciente apresenta quadros hemorrágicos esporádicos e espontâneos; considerando que o paciente não apresenta condições clínicas de se submeter à esplenectomia (retirada do baço); considerando que o paciente é de alto risco hemorrágico, pois mantém plaquetas abaixo de 30.000-20.000; solicito a liberação do medicamento eltrombopag 50 mg/dia (Revolade®) para uso contínuo por se tratar de uma doença crônica, sem cura e segundo os protocolos de PTI, o paciente se enquadra nessa indicação e o não uso daquele medicamento pode expor o mesmo a hemorragia cerebral, pulmonar, intestinal espontânea".

1.1 RECOMENDAÇÃO

A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e **geralmente benigna**, 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, como aguda ou crônica.

Na população adulta remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe (sangramento nasal), gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes; sangramento intracraniano é raro. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são menos 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 (contagens abaixo de 20.000/mm³).

O Revolade® (eltrombopag): é um fator de crescimento plaquetário, não-peptídico, de uso oral, que age como agonista do receptor da trombopoetina. Aumenta a contagem de plaquetas em indivíduos saudáveis, pacientes com púrpura trombocitopênica imune e com trombocitopenia devido hepatite. Os seus eventos adversos incluem: formação de auto-anticorpos, trombocitose, trombose, fibrose da medula óssea e trombocitopenia de rebote.

Conclusão:

Segundo a PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) do Ministério da Saúde que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática, os estudos científicos atualmente disponíveis não corroboram a eficácia do eltrombopag (Revolade®) em longo prazo, além de estar associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança em longo prazo também é desconhecida. Trata-se de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança para ser considerado.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática do MS contempla os seguintes fármacos:

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Dexametasona: ampolas de 4 mg/ml e comprimidos de 4 mg.
- Metilprednisolona: ampolas de 500 mg.
- Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg.
- Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/ml.

Eltrombopag (Revolade®) não está incluído no PCDT do Ministério da Saúde. A recomendação para o tratamento do paciente é o seguimento do protocolo do Ministério da Saúde.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portadora de púrpura trombocitopênica imune

Intervenção: Eltrombopag (Revolade®)

Comparação: Metilprednisolona, azatioprina, ladogal

Desfecho: Melhora da plaquetopenia (baixa de plaquetas no sangue) e melhora clínica

2.2 CONTEXTO

A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica idiopática, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e **geralmente benigna**, 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, como aguda ou crônica.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 3-8 casos por 100.000 crianças, com maior número de casos entre os 2-5 anos de idade e com leve predomínio no sexo masculino. Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6-2,7 casos por 100.000 pessoas/ano e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino. Não há dados oficiais 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, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida

médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes.

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos em pacientes previamente saudáveis. Frequentemente há história de processo infeccioso viral nas semanas anteriores ao início do quadro. Os sangramentos incluem petéquias, equimoses, sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo) e dependem das contagens de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando estão abaixo de 20.000/mm³, mas, sobretudo abaixo de 10.000/mm³. Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas abaixo de 20.000/mm³. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de 150.000/mm³) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico. A terapia medicamentosa é direcionada para controle precoce dos sintomas e redução do risco de sangramentos graves, não afetando o prognóstico em longo prazo.

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes; sangramento intracraniano é raro. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são menos 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 (contagens 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 da 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 dele decorrentes pode ser até maior do que o sangramento em si.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Revolade® (eltrombopag): é um fator de crescimento plaquetário, não-peptídico, de uso oral, que age como agonista do receptor da trombopoetina. Aumenta a contagem de plaquetas em indivíduos saudáveis, pacientes com púrpura trombocitopênica imune e com trombocitopenia devido hepatite. Os seus eventos adversos incluem: formação de auto-anticorpos, trombocitose, trombose, fibrose da medula óssea e trombocitopenia de rebote.

INDICAÇÕES BULA DO MEDICAMENTO SOLICITADO

- ✓ Doentes adultos esplenectomizados com púrpura trombocitopênica imune idiopática crônica, refratários a outros tratamentos (por ex. corticosteroides, imunoglobulinas)
- ✓ Terapêutica de segunda linha em doentes adultos não esplenectomizados nos quais a cirurgia é contraindicada.
- ✓ Doentes adultos com infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) crônica 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 interferon.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Não disponibilizado pelo SUS

3. RESULTADOS

Foi publicado no Diário Oficial da União Nº 228 – DOU – 25/11/13 – seção 1 – p.66 A PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Sobre o uso de eltrombopag (Revolade®), a diretriz relata que este

estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes com PTI previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento, através do resultado de ensaios clínicos randomizados(2)(3) com período curto de acompanhamento, variando de seis semanas a seis meses. Porém **o medicamento está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança em longo prazo é desconhecida.** Trata-se de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança para ser considerado.

4. CONCLUSÃO

Os estudos científicos atualmente disponíveis não corroboram a eficácia do eltrombopag (Revolade®) em longo prazo, além de estar associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança em longo prazo também é desconhecida. Trata-se de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança para ser considerado.

A PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013(1) do MS que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática(PCDT), contempla os seguintes fármacos:

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Dexametasona: ampolas de 4 mg/ml e comprimidos de 4 mg.
- Metilprednisolona: ampolas de 500 mg.
- Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg.
- Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/ml.

Eltrombopag (Revolade®) não está incluído no PCDT do Ministério da Saúde. A recomendação para o tratamento do paciente é o seguimento do protocolo do Ministério da Saúde.

5. REFERÊNCIAS

1. SAÚDE M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO SAÚDE. PORTARIA Nº 1.316, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2013 [Internet]. 2013; Available from: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpseesp/bibliote/informe_eletronico/2013/iels.nov.13/iels222/U_PT-MS-SAS-1316_221113.pdf
2. JB B, G C, MN S, B P, L K, B M. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237–47.
3. Y T, Y M, S O, S K, A K, Y O. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):799–806.