



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

RITUXIMABE, DAPSONA e ROMIPLOSTIM

para o tratamento de indivíduos adultos com Púrpura Trombocitopênica
Idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RITUXIMABE, DAPSONA e ROMIPLOSTIM

para o tratamento de indivíduos adultos com Púrpura Trombocitopênica Idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide

O que é a púrpura trombocitopênica idiopática?

A Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), também denominada como púrpura trombocitopênica imunológica, é uma doença autoimune (que ocorre quando o sistema de defesa do corpo ataca seus próprios tecidos ou células), geralmente benigna e de causa desconhecida. Ela se caracteriza pela redução do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), que resulta em deficiência no processo de coagulação, podendo causar manchas roxas ou avermelhadas pelo corpo e hemorragias.

A PTI é classificada de acordo com a faixa etária do paciente (pediátrica ou adulta) e com o tempo de evolução da doença. Na PTI aguda ou recentemente diagnosticada, verifica-se uma redução do número de plaquetas por menos de três meses. A PTI persistente é aquela com duração entre três e 12 meses e inclui pacientes que fizeram algum tratamento e não se curaram. A forma crônica da PTI se apresenta quando a doença possui mais de 12 meses de duração. Pode-se também classificar essa doença como PTI grave, quando há um sangramento suficiente para indicação de tratamento imediato ou em casos que ocorre uma nova hemorragia que demandará um aumento da dose de terapia adicional com outro medicamento para elevar o número das plaquetas.

Observa-se que a PTI aguda apresenta uma maior frequência entre as crianças e a crônica acomete mais comumente os adultos. Estima-se que mais de 200.000 pessoas em todo o mundo são afetadas pela doença. Nos Estados Unidos, a incidência em pacientes adultos é de aproximadamente 3,3 casos a cada 100.000 pessoas por ano. Cabe destacar que, até o momento, não existem estudos publicados sobre a incidência ou prevalência de PTI na população brasileira.

Como a PTI pode também ocorrer sem o aparecimento de sintomas, o diagnóstico é confirmado somente pela redução do número de plaquetas no sangue, sem que exista outra condição de



saúde ou sejam observadas outras alterações no sangue. Não há um exame que determine a doença. Por isso, ela pode apresentar um maior número de casos do que os notificados ou ser equivocadamente relacionada com outras doenças que resultam em diminuição de plaquetas.

Como os pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática são tratados no SUS?

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Púrpura Trombocitopênica Idiopática, publicado em julho de 2019, as práticas clínicas de tratamento da PTI tem o objetivo de reduzir o risco de sangramento e aumentar a contagem de plaquetas. O tratamento recomendado para pacientes adultos abrange as práticas clínicas estruturadas da seguinte forma:

- Tratamento inicial: uso de corticoides para pacientes com sangramento grave sem outros sintomas, ou sangramentos sem repercussão clínica significativa. Uso de imunoglobulina humana intravenosa para casos de sangramento mucoso (no nariz e gengiva, por exemplo) com maior repercussão clínica, bem como em sangramentos do trato digestivo ou urinário.
- Terapia de segunda linha (após o tratamento inicial não demonstrar efeito desejado): o procedimento cirúrgico para remoção do baço ou parte dele (esplenectomia) é a opção terapêutica de escolha, uma vez que é o principal órgão responsável pela destruição plaquetária. O procedimento também é indicado como recurso terapêutico para PTI crônica com necessidade de uso permanente de corticosteroides.
- Terapia de terceira linha (após o tratamento de segunda linha não demonstrar efeito desejado ou quando o procedimento de esplenectomia é contraindicado): tratamento medicamentoso frequente, com o uso de azatioprina, ciclofosfamida, eltrombopague, danazol e vincristina.

Ressalta-se que, atualmente, esse PCDT se encontra em processo de revisão e atualização pelo Ministério da Saúde (MS).

Medicamentos analisados: rituximabe, dapsona e romiplostim

A Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. solicitou à Conitec a avaliação do romiplostim para

o tratamento de pacientes adultos com PTI (demanda externa) e a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a avaliação de rituximabe, dapsona e romiplostim para o tratamento de adultos com PTI refratária (quando o paciente precisa passar para outras linhas de tratamento devido à falha das anteriores), crônica ou dependente de corticosteroide (demanda interna), visando a avaliar sua incorporação no SUS.

O rituximabe é um anticorpo produzido fora do corpo, que se liga a receptores nos linfócitos B (células do sistema imunológico, cujo crescimento anormal pode causar doenças autoimunes ou linfomas e neoplasias), levando à destruição dessas células. O rituximabe não possui indicação em bula para o tratamento da PTI. Entretanto, o rituximabe é recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais, sendo considerado por especialistas como uma opção terapêutica importante para pacientes com PTI, especialmente (embora não exclusivamente) como terapia de segunda ou terceira linha.

A dapsona é um medicamento da classe dos antibióticos, que interrompem o crescimento de determinadas bactérias. No caso, a dapsona ajuda a eliminar o *Mycobacterium leprae* (bacilo causador da hanseníase). A dapsona também não possui indicação em bula para o tratamento da PTI. Assim como o rituximabe, a dapsona é recomendada por diretrizes nacionais e internacionais para tratamento de pacientes com PTI refratária ou crônica. Além disso, estudos brasileiros reportam a utilização da tecnologia em pacientes com PTI a partir da segunda linha de tratamento.

O romiplostim é um medicamento análogo da proteína de fusão da trombopoietina, um hormônio responsável pela regulação da produção de plaquetas, fazendo com que a medula óssea aumente a produção dessas células. Sua indicação aprovada pela Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) é para o tratamento da PTI crônica em pacientes a partir de um ano de idade, que são refratários a outros medicamentos e que apresentam risco de sangramento.

As evidências analisadas para o tema da demanda externa indicam que não há diferenças significativas entre o uso do romiplostim e o uso do eltrombopague, tanto com relação ao aumento do número de plaquetas, como também para a duração da elevação do número de plaquetas, a ocorrência de sangramentos, a necessidade de alteração no tratamento e a incidência de eventos adversos gerais e graves. A qualidade geral da evidência foi considerada alta.

A análise das evidências para o tema da demanda interna considerou o tratamento com romiplostim, rituximabe, dapsona e eltrombopague para pacientes adultos com PTI. Os estudos sugerem que não há diferenças significativas no tratamento com romiplostim ou rituximabe quando comparado ao eltrombopague para o aumento do número de plaquetas e do risco de sangramento clinicamente significativo. Todavia, a qualidade da evidência foi considerada

de baixa a muito baixa. O rituximabe e o romiplostim parecem demonstrar perfil de segurança semelhantes, quando comparado ao eltrombopague. Nesse sentido, o romiplostim e o rituximabe podem ser considerados alternativas ao tratamento com eltrombopague, ao passo que a dapsona pode ser uma alternativa ao tratamento com imunossuppressores (por exemplo, a azatioprina), podendo ser priorizados quanto à linha terapêutica conforme melhor utilização de recursos do sistema.

Para a avaliação econômica da demanda externa, foram considerados o custo e insumos de administração do romiplostim (cujo preço proposto pelo demandante foi de R\$ 1.483 por frasco), em comparação ao custo do eltrombopague. Os valores resultantes foram de R\$ 77.126,92 e R\$ 119.719,50 por ano, para o romiplostim e o eltrombopague, respectivamente, com uma diferença de R\$ 42.592,58 (36%). A análise de impacto orçamentário da demanda externa estimou uma economia de R\$ 24.405.547,33 ao final de cinco anos de incorporação.

Para a avaliação econômica da demanda interna foram comparados os usos do rituximabe e do romiplostim com o uso do eltrombopague, estimando-se uma redução no custo anual por paciente de R\$ 118.679,29 com o rituximabe e um incremento de R\$ 29.966,87 com o romiplostim. O tratamento com a dapsona foi comparado com a azatioprina, apresentando um aumento de gastos de R\$ 41,22 no custo anual do tratamento por paciente. A análise de impacto orçamentário da demanda interna considerou diferentes cenários de incorporação entre as tecnologias avaliadas. Os cenários nos quais rituximabe e dapsona seriam incorporados apresentaram redução de custos acumulada em cinco anos (menos R\$ 260.313.466 e menos R\$ 275.126.079, respectivamente). Em um cenário onde apenas o romiplostim seria incorporado, o impacto orçamentário estimado foi de R\$ 545.246.187 acumulados em cinco anos de incorporação. No cenário no qual as três tecnologias estariam disponíveis, o impacto orçamentário também foi de redução de custos (redução de R\$ 1.515.101 em cinco anos de incorporação). Porém, esse resultado se mostrou muito dependente dos percentuais de uso da dapsona e do rituximabe, que são os responsáveis por reduzir os custos. É importante destacar que houve incerteza com relação à posologia do romiplostim usada na análise.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 39/2024 esteve aberta durante o período de 03/06/2024 a 12/03/2024 e recebeu 17 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Considerando as tecnologias avaliadas, tanto a representante titular como a suplente fizeram seus relatos, dividindo o tempo de apresentação.

A representante titular relatou sua experiência com o uso do rituximabe. Ela contou que, após ser imunizada com a vacina de febre amarela, em 2019, começou a apresentar sintomas de inchaço e manchas roxas pelo corpo, inclusive na língua. Depois de dois meses com a presença

desses sintomas, teve um cansaço muito grande e foi internada com somente 3.000 plaquetas no sangue. Até chegar ao diagnóstico, fez uso de corticoides, pulsoterapia e imunoglobulina, não obtendo aumento do número de plaquetas. Somente em 2020 foi diagnosticada com PTI, após a realização de um mielograma que descartou a presença de leucemia. Assim, foi indicado iniciar o tratamento com eltrombopague, porém, enquanto seu plano de saúde não liberava o medicamento, sua equipe médica propôs o uso do rituximabe. Nesse primeiro momento, fez quatro sessões com o rituximabe e, quando seu plano de saúde liberou o uso do eltrombopague, mudou seu tratamento. Usou o eltrombopague junto com corticoides até o ano de 2022, quando foi imunizada com a vacina da Covid-19 e teve uma nova queda do número de plaquetas. Dessa forma, voltou a fazer uso do rituximabe e passou a ter uma resposta no aumento de plaquetas em seu sangue. Atualmente, não usa mais medicações para a PTI e considera que sua qualidade de vida teve significativa melhora, pois quando fazia uso dos corticoides apresentava muito cansaço e teve um grande ganho de peso.

A suplente relatou que foi diagnosticada em 2012, quando tinha 15 anos. Seus principais sintomas eram manchas roxas e forte sangramento no período menstrual, o que a deixava com anemia, tendo de fazer transfusão de ferro mensalmente. Iniciou seu tratamento com corticoides, usou azatioprina e, inclusive, o rituximabe. Contudo, percebeu uma maior eficácia somente com o uso do romiplostim. Teve acesso a esse medicamento após entrar na Justiça contra seu plano de saúde. Faz uso dele desde 2020, semanalmente, com aplicação subcutânea em centro médico e, aos poucos, foi retirando todos os outros medicamentos de seu tratamento. Considera que sua qualidade de vida melhorou muito após o uso do romiplostim, a tal ponto que sente como se quase não tivesse mais a doença. Suas plaquetas se mantêm em bom nível e a paciente não apresenta mais manchas roxas ou sangramentos fora do normal.

Com relação à motivação da troca do rituximabe pelo romiplostim, a suplente informou que o rituximabe não apresentou efeito a longo prazo. Após o ciclo de uso, as plaquetas ficavam estáveis por um tempo, mas depois de alguns meses elas baixavam de novo. Além disso, também apresentou uma reação alérgica ao rituximabe, no momento da infusão.

Quando as representantes foram questionadas sobre os eventos adversos dos medicamentos utilizados, as duas informaram que os maiores eventos adversos advinham do uso dos corticoides, principalmente o grande ganho de peso. A titular informou também que teve sérios problemas ósseo musculares devido ao uso prolongado dos corticoides e, sobre o uso do rituximabe, relatou apresentar um pouco de queda de cabelo.

Já sobre o tempo decorrido entre o início do uso do rituximabe e do romiplostim e a percepção da melhora dos sintomas, a titular informou que, com o rituximabe, se passaram duas semanas para que as plaquetas não apresentassem mais quedas e oito meses para que elas subissem em quantidade considerada normal. Acerca do romiplostim, a suplente informou que assim que começou a usar, já teve aumento no número de plaquetas, que se normalizou quando a

dose foi ajustada para a que usa atualmente, de 250 microgramas.

O vídeo da 132ª Reunião Ordinária ou Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação do rituximabe e a não incorporação do romiplostim e da dapsona para o tratamento de adultos com púrpura trombocitopênica idiopática primária refratária ou dependente de corticosteroide, no âmbito do SUS. Esse tema foi discutido durante a 132ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 07 e 08 de agosto de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou que o custo do rituximabe é mais favorável em relação ao eltrombopague, já incorporado ao SUS. Com relação à não recomendação da dapsona, foi considerada a indisponibilidade de fornecimento no território nacional. Quanto à recomendação de não incorporação do romiplostim, considerou-se o custo superior da tecnologia e o impacto orçamentário.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 60, durante 20 dias, no período de 17/09/2024 a 07/10/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Clique [aqui](#) para enviar sua contribuição.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).