Data: 05/05/2014

NOTA TÉCNICA 83 /2014[1]

Medicamento	**x**
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante: JACQUELINE DE SOUZA TOLEDO E DUTRA

Juíza de Direito do 2º JESP da Unidade Jurisdicional do Juizado Especial da Comarca de Pouso Alegre

Número do processo: 0065893-87.2014.8.13.0525

REVOLADE®

SUMÁRIO

1-Resumo executivo 2

Recomendação: 3

2. Análise da solicitação 4

3. Descrição da tecnologia 6

4-Resultados da Revisão da literatura 7

Recomendação: 8

[1] *NATS_SK*

1-Resumo executivo

Pergunta encaminhada

Prezados Senhores:

Conforme Termo de Cooperação Técnica firmado entre o TJMG e a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, reitero solicitação datada de 28/05 p.p., solicitando a elaboração de parecer contendo subsídios técnicos para apreciação de pedido versando sobre o fornecimento de ELTROMBOPAG OLAMINA 50 mg, para tratamento de "PLAQUEOTOPENIA" em paciente portadora de HEPATOPATIA CRÔNICA EM ATIVIDADE ASSOCIADA AO VÍRUS C - GENÓTIPO 3 " (CID não informado), apresentada pela paciente, conforme documentos anexos.

Proc.: 0065893-87.2014.8.13.0525

Requerente C.M.S.G.

Requerido Município de Congonhal

Atenciosamente,

JACQUELINE DE SOUZA TOLEDO E DUTRA

Juíza de Direito do 2º JESP da Unidade Jurisdicional do Juizado Especial da Comarca de Pouso Alegre

Segundo o relatório médico:

Trata-se de paciente portadora de hepatite crônica em atividade, associada ao vírus C genotipagem 3. Está em preparação para o tratamento (fornecido pelo SUS) com Ribaverina+interferon. Entretanto apresenta plaquetopenia (35.000 plaquetas/mm³), o que impede o início do tratamento. Houve então a prescrição do Revolade®, 50 mg/dia durante 28 dias.

Segundo informações da Secretaria Municipal de Congonhal

A Secretaria já forneceu uma caixa de Revolade® 50 mg com 14 comprimidos, restando uma caixa com mais 14 a ser conseguida, segundo a Secretaria Municipal, com o Estado ou com a União.

Recomendação:

- ✓ Não foi descrita a etiologia da plaquetopenia apresentada pela paciente, nem as terapias já utilizadas para tratamento dessa doença.
- ✓ A plaquetopenia da paciente pode estar relacionada a manifestações sistêmicas da própria hepatite C e pode ser agravada pelo tratamento com interferon+ribaverina.
- ✓ Um estudo avaliou o uso do Revolade® em pacientes com plaquetopenia prévia ao tratamento da hepatite C com Ribaverina+interferon e mostrou benefícios laboratoriais (aumento das plaquetas), mas não foi possível definir se esse aumento resultou em benefícios clínicos para os pacientes.
- ✓ A medicação Revolade® só tem **indicação de bula** no Brasil para tratamento de **púrpura trombocitopênica crônica idiopática** (PTI).[a]
- ✓ Mesmo para tratamento de PTI, a medicação Revolade® melhorou a plaquetopenia, de mediana de 30.000/mm³ para 50.000mm³, o que foi **insuficiente para modificar o risco de sangramento**.
- ✓ A bula do medicamento registrada na ANVISA apresenta **restrições** a seu uso em pacientes com **hepatite C**.
- ✓ O medicamento não está na RENAME.

Conclusão:

Não encontramos embasamento para a indicação desse medicamento, quer seja para tratamento de plaquetopenia relacionada à hepatite B, quer seja para tratamento de PTI.

A paciente deve ser encaminhada para uma das referências para assistência aos pacientes com hepatite viral. As instituições de referência em Minas Gerais estão descritas no Anexo 1.

- ✓ [a] Outra possível etiologia da plaquetopenia é a coexistência de doença autoimune chamada Púrpura Trombocitopênica Crônica Idiopática (PTI). Para essa doença, outros medicamentos e intervenções, como corticoides, imunoglobulina ou mesmo esplenectomia estão disponíveis no SUS para tratamento da mesma.

2. Análise da solicitação

Sobre a doença – Hepatite C:

Estima-se que aproximadamente 3% da população mundial estejam infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), o que representa cerca de 170 milhões de indivíduos com infecção crônica e sob risco de desenvolver as complicações da doença.

De acordo com a OMS, o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediaria para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10%.[b]

O vírus da hepatite C (HCV) e um vírus RNA da família *Flaviviridae.* O HCV e classificado em seis principais genótipos (designados de 1 a 6), No Brasil, são encontrados, principalmente, os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com predominância do genótipo 1.

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnostico: na maior parte das vezes, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou mesmo na doação de sangue**.**

Manifestações extra-hepáticas

Varias manifestações extra-hepáticas têm sido descritas em associação com a infecção crônica pelo HCV. A presença de crioglobulinemia associada ao HCV e detectada em 30 a 50% dos pacientes. Outras manifestações extra-hepáticas menos frequentes são glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tardia, síndrome de Sjogren, tireoidite autoimune, líquen plano, linfoma de células B, certos tipos de úlceras de córnea, fibrose pulmonar idiopática, poliarterite nodosa e anemia aplástica**.**

A terapia para hepatite C é recomendada para adultos com hepatite crônica C que possuem RNA-HCV no soro, elevações persistentes das aminotransferases, evidência histológica de doença hepática progressiva e

[b] http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_diretrizes_hepatite_viral_c_coinfeccoes.pdf

nenhuma comorbidade séria ou contraindicações ao tratamento. Nos genótipos 2 e 3,os índices de resposta ao tratamento são elevados.

A combinação de interferon peguilado (PEG-IFN) com ribavirina é, hoje, a terapia recomendada para pacientes com hepatite crônica C. Pacientes com genótipos 2 e 3 devem receber 24 semanas de terapia com doses de ribavirina de 800 mg diários, além do PEG-IFN.

Pacientes com cirrose compensada podem ser tratados desde que apresentem critérios mínimos para receber essas medicações:

a) bilirrubina total < 1,5 g%

b) RNI < 1.5

c) albumina > 3,4 g%

d) plaquetas > 75000/mm³

e) hemoglobina > 13 g%; neutrófilos> 1500/mm³

f) creatinina < 1,5 mg%

g) ausência de ascite e encefalopatia hepática

Trombocitopenia

Há pelo menos dois mecanismos para desenvolvimento de plaquetopenia em paciente com infecção pelo vírus da hepatite C: a plaquetopenia decorrente da doença hepatite C propriamente dita e aquela secundária ao tratamento do vírus.

Trombocitopenia (plaquetopenia) é comum entre os pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C e pode limitar o início do tratamento com interferon e ribaverina, porque esse tratamento pode provocar plaquetopenia como efeito colateral.

A trombocitopenia observada em pacientes **em tratamento** para hepatite C é consequência da supressão medular exercida pelo interferon (IFN). Queda da contagem de plaquetas durante o tratamento combinado para hepatite C é frequente, mas redução da dosagem de IFN ou descontinuidade do tratamento em decorrência dessa queda é pouco comum. Trombocitopenia com necessidade de redução da dosagem do IFN é mais frequente em pacientes tratados com PEG-IFN e RBV do que entre aqueles tratados com IFN convencional e RBV, 4% e 1%, respectivamente.

3. Descrição da tecnologia

Medicamento: Eltrombopague

Nome comercial: Revolade®

Fabricante: GlaxoSmithKlein Brasil LTDA.

Registro na ANVISA: 101070279

Vencimento do registro: 05/2015.

Preço do medicamento

Revolade® - caixa com 14 comprimidos de 50 mg: R$ 4043,18[c]

Indicação de bula, registrada na ANVISA

Segundo o fabricante:"Revolade® é um agonista do receptor de trombopoetina utilizado para o tratamento de plaquetopenia em pacientes com **púrpura trombocitopênica idiopática** (PTI) de origem imune, os quais tiveram resposta insuficiente a corticosteroides ou esplenectomia (retirada do baço). Revolade® está indicado apenas para pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática que apresentam risco aumentado de sangramento e hemorragia. Revolade® **não deve ser usado simplesmente para aumentar a contagem de plaquetas**.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A eficácia e a segurança de Revolade® para uso em outras condições trombocitopênicas, que incluem trombocitopenia induzida por quimioterapia, síndromes mielodisplásicas (SMD) e **pacientes portadores de Hepatite C**, não foram estabelecidas.

É preciso ter cautela ao administrar Revolade® em pacientes com doença hepática.

Em estudo controlado com pacientes trombocitopênicos com doença crônica do fígado (n=288, população de segurança) submetidos a procedimentos invasivos eletivos, os pacientes tratados com 75mg de Revolade® uma vez ao

c CMED ANVISA. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/79394d8043be3488a2cbaa6003642365/LISTA+CONFORMIDADE_2014-04-22.pdf?MOD=AJPERES

dia durante 14 dias, apresentaram risco aumentado de trombose na veia porta. Seis dos 143 (4%) pacientes adultos com doença hepática crônica que receberam eltrombopague apresentaram eventos tromboembólicos (todos no sistema venoso portal) e dois dos 145 (1%) indivíduos do grupo placebo apresentaram eventos tromboembólicos (um no sistema venoso portal e o outro sofreu infarto do miocárdio). Cinco indivíduos tratados com eltrombopague e que evoluíram com eventos tromboembólicos apresentaram o evento dentro dos 14 dias após o tratamento, e contagem de plaquetas acima de 200.000 µL." [d]

4-Resultados da Revisão da literatura

Um estudo randomizado avaliou pacientes com plaquetopenia antes e durante o uso de interferon+ribaverina no tratamento de hepatite C. Os pacientes receberam eltrombopague ou nenhum tratamento para verificar se o nível de plaquetas aumentava. Os resultados mostraram que o eltrombopague pode aumentar o número de plaquetas em pacientes com hepatite C e fibrose ou cirrose avançada, a custa de elevação de risco de trombose.[e]

Os riscos com o tratamento com eltrombopague incluem trombose, alterações na medula óssea, piora da trombocitopenia após a retirada da droga. Além disso, piora da síndrome mielodisplásica não pode ser afastada. Podem ocorrer também alterações hepáticas e o risco de desenvolvimento de catarata e de insuficiência renal foi observado em alguns pacientes.

O eltrombopague é um medicamento promissor para melhorar o número de plaquetas em pacientes com hepatite C e fibrose ou cirrose hepática.

d Bulário eletrônico ANVIS. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp

[e] Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. Gastroenterology 2014; 146(2):442-52

Entretanto, mesmo com o uso desse medicamento, não se conseguiu demonstrar benefícios clínicos com o tratamento.[f]

Recomendação:

- ✓ Não foi descrita a etiologia da plaquetopenia apresentada pela paciente, nem as terapias já utilizadas para tratamento dessa doença.
- ✓ A plaquetopenia da paciente pode estar relacionada a manifestações sistêmicas da própria hepatite C e pode ser agravada pelo tratamento com interferon+ribaverina.
- ✓ Um estudo avaliou o uso do Revolade® em pacientes com plaquetopenia prévia ao tratamento da hepatite C com Ribaverina+interferon e mostrou benefícios laboratoriais (aumento das plaquetas), mas não foi possível definir se esse aumento resultou em benefícios clínicos para os pacientes.
- ✓ A medicação Revolade® só tem **indicação de bula** no Brasil para tratamento de **púrpura trombocitopênica crônica idiopática** (PTI).[g]
- ✓ Mesmo para tratamento de PTI, a medicação Revolade® melhorou a plaquetopenia, de mediana de 30.000/mm³ para 50.000mm³, o que foi **insuficiente para modificar o risco de sangramento**.
- ✓ A bula do medicamento registrada na ANVISA apresenta **restrições** a seu uso em pacientes com **hepatite C**.
- ✓ O medicamento não está na RENAME.

Conclusão:

Não encontramos embasamento para a indicação desse medicamento, quer seja para tratamento de plaquetopenia relacionada à hepatite B, quer seja para tratamento de PTI. A paciente deve ser encaminhada para uma das referências para assistência aos pacientes com hepatite viral (Anexo1)

---

[f] Leber A, Feld JJ. Does eltrombopag really ENABLE SVR? Gastroenterology. 2014; 146(2):339-42.

[g] Outra possível etiologia da plaquetopenia é a coexistência de doença autoimune chamada Púrpura Trombocitopênica Crônica Idiopática (PTI). Para essa doença, outros medicamentos e intervenções, como corticoides, imunoglobulina ou mesmo esplenectomia estão disponíveis no SUS para tratamento da mesma.

Anexo 1

A Rede Regionalizada e Hierarquizada de Assistência aos Portadores de Hepatite Viral (RRHAPHV) do Estado de Minos Gerais, definida pela Resolução nº 1[illegible] de 06/02/04, do SUS-MG), é constituída por 12 CR estrategicamente localizad[illegible].

MUNICÍPIO	HOSPITAL
Alfenas	Ambulatório Cruz Preta - Hospital Universitário Alzira Velano
Conselheiro Lafaiete	Centro de Promoção à Saúde - SMS Conselheiro Lafaiete
Belo Horizonte	Hospital Eduardo de Menezes
	Hospital das Clinicas da UFMG
	CTR Orestes Diniz
Contagem	Centro de Saúde Iria Diniz
Betim	Centro de Referência Divino Ferreira Braga
Juiz de Fora	Ambulatório de Hepatologia - Universidade Federal de Juiz de Fora
Montes Claros	Policlinica Hermes de Paula - Ambulatório de Doenças Infecto-parasitarias
Uberaba	Ambulatório Maria da Glória - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - FMTM
Uberlândia	Hospital de Clinicas da UFU/Universidade Federal de Uberlândia