



APRIMORAMENTO  
DA GESTÃO DE  
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE  
TRADUÇÃO,  
INTERCÂMBIO E  
APROPRIAÇÃO SOCIAL  
DO CONHECIMENTO

## REVISÃO RÁPIDA



# **Romiplostim para Púrpura Trombocitopênica Autoimune**

## Sumário

|   |    |
|---|----|
| Resumo Executivo -----  | 3  |
| Contexto -----  | 3  |
| Registro da tecnologia na Anvisa -----  | 3  |
| Estágio de incorporação ao SUS -----  | 4  |
| Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --                                | 4  |
| Pergunta -----  | 4  |
| Métodos -----   | 5  |
| Critérios de inclusão e de seleção -----  | 5  |
| Definição das estratégias e realização das buscas -----                                   | 5  |
| Seleção das evidências -----  | 5  |
| Avaliação da qualidade das evidências -----   | 5  |
| Evidências -----  | 6  |
| Síntese dos resultados -----  | 8  |
| Conclusão -----   | 8  |
| Referências -----   | 9  |
| Identificação dos responsáveis pela elaboração -----                                      | 10 |
| Declaração de potenciais conflitos de interesse<br>dos responsáveis pela elaboração ----- | 10 |
| Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----                             | 10 |

## Resumo Executivo

### Tecnologia

O medicamento romiplostim é um análogo da proteína de fusão da trombopoietina, um hormônio que regula a produção de plaquetas. O fármaco aumenta a produção de plaquetas pela ligação e ativação do receptor da trombopoietina.

### Indicação

Púrpura trombocitopênica imunológica ou trombocitopenia imune (PTI) é uma doença imunomediada adquirida, caracterizada por diminuição aguda ou crônica do número de plaquetas e aumento do risco de hemorragia. Os pacientes com PTI têm risco aumentado de sangramento, que pode ser desde assintomático até levar a risco de morte.

### Pergunta

Romiplostim é eficaz para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)?

### Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas.

### Resultados

Foram identificadas 72 referências utilizando as estratégias de busca. Entre estas, foram incluídas quatro revisões sistemáticas.

### Conclusão

Os resultados de eficácia são favoráveis, quando comparados a placebo ou a medicamento da mesma classe farmacêutica. Além disso, o medicamento reduz em 48% a necessidade de tratamentos de resgate [Risco Relativo - RR 0,52 (Intervalo de Confiança - IC95%0,32; 0,84)]. Esse medicamento se mostrou seguro e eficaz para tratamento de pacientes com PTI crônica, incluindo pacientes pediátricos. Há estudos de alto nível de evidência disponíveis, tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs), que confirmam essa superioridade frente a placebo e tratamentos padrão. No entanto, não apresenta resultados estatisticamente significativos com relação aos desfechos de qualquer evento hemorrágico e eventos hemorrágicos graves.

## Contexto

### Registro da tecnologia na Anvisa

O medicamento romiplostim (NPlate®, fabricante Amgen) é um análogo da proteína de fusão da trombopoietina, um hormônio que regula a produção de plaquetas<sup>1</sup>. É produzido por tecnologia de DNA recombinante em *Escherichia coli* (*E. coli*). O fármaco aumenta a produção de plaquetas pela ligação e ativação do receptor da trombopoietina, um mecanismo análogo ao da trombopoietina endógena. O tratamento resulta em aumentos dose-dependentes na contagem de plaquetas<sup>1</sup>.

Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) está registrado para as seguintes indicações<sup>1</sup>:

- púrpura trombocitopênica imunológica (idiopática) crônica (PTI) em pacientes adultos esplenectomizados que são refratários a outros tratamentos (ex: corticoides, imunoglobulinas).
- como um tratamento de segunda linha para pacientes adultos não esplenectomizados quando a cirurgia é contraindicada.

Púrpura trombocitopênica imunológica ou trombocitopenia imune (PTI) é uma doença imunomediada adquirida, caracterizada por diminuição aguda ou crônica do número de plaquetas e aumento do risco de hemorragia<sup>2</sup>. Os pacientes com PTI têm risco aumentado de sangramento, que pode ser desde assintomático até levar a risco de morte. Assim, sangramentos que podem ocorrer nesses pacientes incluem petéquias, equimoses, sangramento de mucosas como a gengival, nasal, do trato urinário e digestivo, e dependem da contagem de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando elas estão abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>, e, principalmente, abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup><sup>3</sup>. Uma das complicações mais graves da PTI é a hemorragia intracraniana, que pode ocorrer em 0,5 a 1% das crianças com a doença, e metade desses casos são fatais<sup>4</sup>. Cronicidade ocorre em 36% das crianças e em 67% dos adultos. O objetivo do tratamento é aumentar e manter as plaquetas numa faixa segura para evitar o sangramento. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas<sup>5</sup> do Ministério da Saúde, mais da metade dos pacientes que são tratados com corticosteroides ou imunoglobulina humana falharão após um ano.

### Estágio de incorporação ao SUS

O medicamento romiplostim ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, e não está disponível no SUS até o momento.

### Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Ministério da Saúde do Brasil possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a Púrpura Trombocitopênica Idiopática, publicado em 2013<sup>5</sup> e retificado em 2014, contendo o tratamento recomendado para o Sistema Único de Saúde (SUS). Esse protocolo não recomenda, até o momento, o medicamento romiplostim. Segundo o PCDT,

*“Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha”. “A esplenectomia também é a opção terapêutica para PTI crônica com necessidade de uso crônico de corticosteroides”.*

## Pergunta

Romiplostim é eficaz para o tratamento da Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)?

**P:** Pacientes com Púrpura Trombocitopênica Idiopática crônica, com doença refratária

**I:** Romiplostim

**C:** Placebo ou melhor tratamento disponível (comparador alternativo: medicamento da mesma classe farmacêutica)

**O:** Eficácia (melhora na contagem de plaquetas e redução da hemorragia grave primária, após falha à esplenectomia)

**S:** Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

## Métodos

### Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da utilização do romiplostim para tratamento da PTI.

### Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Pubmed* e *NICE Evidence*. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas.**

| Base de dados        | Estratégias de busca  | Identificados |
|----------------------|---|---------------|
| <i>PubMed</i>        | ("romiplostim"[Supplementary Concept] OR "romiplostim"[tiab] OR "nplate"[tiab]) AND ("Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh] OR "Purpura"[Mesh] OR "Purpura, Thrombocytopenic"[Mesh] OR "Thrombotic thrombocytopenic purpura, acquired"[Supplementary Concept] OR "purpura"[tiab] OR "itp"[tiab]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) | 27            |
| <i>NICE Evidence</i> | (romiplostim OR nplate) AND (purpura OR trombocitopenia OR ITP)   | 45            |

### Seleção das evidências

Foram identificadas 72 referências utilizando as estratégias de busca descritas acima. Entre estas, foram selecionadas para leitura do texto completo quatro revisões sistemáticas e um relatório de agência de avaliação de tecnologias em saúde. Ao final, quatro revisões sistemáticas foram selecionadas para análise.

### Avaliação da qualidade das evidências

Utilizamos o *checklist Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)*<sup>6</sup> para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas localizadas.

# Evidências

As características e as evidências dos artigos incluídos estão presentes na Tabela 2.

**Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas**

| Estudo                         | Objetivo  | Métodos   | Conclusões  | Limitações  | Evidência |
|--------------------------------|---|---|---|---|-----------|
| Zeng et al., 2011 <sup>7</sup> | Determinar a eficácia e a segurança dos agonistas do receptor de trombopoietina (TPO) em pacientes com PTI crônica. | <p>Revisão sistemática da Cochrane.</p> <p>Busca no MEDLINE, EMBASE, e CENTRAL.</p> <p>Incluiu somente ECRs.</p> <p>Comparou agonistas do receptor de TPO em monoterapia ou em combinação com outras drogas, placebo, não tratamento, outras drogas, terapia padrão (inclui glicocorticoide, imunoglobulina anti-D, imunoglobulina IV, rituximabe, azatioprina, etc.), esplenectomia ou a outro agonista do receptor de TPO.</p> <p>Dose e esquemas variáveis.</p> <p><b>Desfechos:</b><br/>           Resposta global de plaquetas: aumento permanente + transitório na contagem de plaquetas.<br/>           Resposta completa: aumento na contagem de plaquetas para &gt; 150.000/mm<sup>3</sup>.<br/>           Resposta parcial: aumento na contagem de plaquetas entre 50.000 e 150.000/mm<sup>3</sup>.<br/>           Resposta permanente: contagem de plaquetas ≥ 50.000/mm<sup>3</sup> durante 6 meses ou mais nas últimas oito semanas de tratamento.</p> | <p><b>Melhora nos eventos hemorrágicos significativos:</b> sem diferenças significativas entre os agonistas do receptor de TPO e o grupo controle:<br/> <b>Versus placebo:</b> RR 0,48 (IC95% 0,20-1,15);<br/> <b>Versus terapia padrão:</b> RR 0,49 (IC95% 0,15-1,63).</p> <p><b>Resposta global de plaquetas:</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 4,06 (IC95% 2,93-5,63);<br/> <b>Versus terapia padrão:</b> RR 1,81 (IC95% 1,37-2,37).</p> <p><b>Resposta completa:</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 9,29 (IC95% CI 2,32-37,15).</p> <p><b>Resposta permanente:</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 14,16 (IC95% 2,91-69,01).</p> <p><b>Qualquer evento hemorrágico (Graus da Organização Mundial da Saúde – OMS 1 a 4):</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 0,78 (IC95% 0,68-0,89);<br/> <b>Versus terapia padrão:</b> RR 0,97 (IC95% 0,75-1,26).</p> <p><b>Eventos adversos (Graus 1 a 5):</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 1,04 (IC95% 0,95-1,15);<br/> <b>Versus terapia padrão:</b> RR 0,97 (IC95% 0,75-1,26).</p> <p><b>Eventos adversos graves totais (Grau &gt;3):</b><br/> <b>Versus placebo:</b> RR 0,92 (IC95% 0,61-1,38);<br/> <b>Versus terapia padrão:</b> RR 0,61 (IC95% 0,40-0,92).</p> | Não há dados de sobrevida global nos estudos localizados. | 11        |

Continua

## Continuação

| Estudo   | Objetivo   | Métodos   | Conclusões   | Limitações  | Evidência |
|--|--|---|--|---|-----------|
| <b>Catalá-Lopes et al., 2012<sup>8,9</sup></b> | Avaliar a segurança dos medicamentos da classe farmacológica dos agonistas do receptor de TPO.       | Revisão sistemática e metanálise de desfechos de segurança em ensaios clínicos randomizados.<br><br><b>Busca nas bases:</b> PubMed, SCOPUS, CENTRAL, sites de agências reguladoras e registros dos fabricantes.<br><br>Avaliou a classe farmacológica.<br><br>Incluiu 8 ECRs (1.180 pacientes). | <b>Tromboembolismo:</b><br>3,1% (IC95% 1,8-4,4%) para os agonistas receptores de TPO e 1,7% (IC95% 0,3-3,1%) para controles.<br><br><b>Risco de tromboembolismo:</b><br>RR 1,49 (IC 95% 0,68-3,27).<br><br>Número necessário para causar dano = 55 (1 tromboembolismo adicional para cada 55 doentes tratados com agonistas receptores de TPO).  | Incluiu ensaios clínicos fase 2 e de qualidade baixa-moderada.  | 8         |
| <b>Zhang et al., 2017<sup>10</sup></b>         | Avaliar a eficácia e segurança dos agonistas dos receptores de TPO em pacientes pediátricos com PTI. | Revisão sistemática.<br><br><b>Busca nas bases:</b> PubMed, Embase e Cochrane Library até janeiro de 2017.<br><br>Avaliou a classe farmacológica versus placebo.<br><br>Incluiu 5 ECRs (261 participantes).   | <b>Resposta global:</b><br>Eltrombopague (RR 2.64, IC95% 1.58 a 4.44)<br>Romiplostim (RR 5.05, IC95% 2.21, 11.53)<br><br><b>Proporção de pacientes que alcançaram resposta plaquetária duradoura:</b><br>Eltrombopague (P = 0.0004)<br><br>Romiplostim (P = 0.002)<br><br><b>Hemorragia clinicamente significativa:</b><br>Eltrombopague: significativamente menos frequente (P = 0.04)<br><br><b>Romiplostim:</b> NS  |   | 9         |
| <b>Guo et al., 2018<sup>11</sup></b>           | Avaliar a eficácia e segurança dos agonistas dos receptores de TPO para crianças com PTI crônica     | Revisão sistemática com metanálise<br><br>Busca nas bases: PubMed, Embase e Cochrane Library até junho de 2017<br><br>Avaliou a classe farmacológica versus placebo<br><br>Incluiu 7 ECRs (238 participantes no grupo ativo versus 107 participantes no grupo controle).                        | Taxa de resposta global de plaquetas: RR 3,37(IC95% 2,21; 5,16).<br><br>Necessidade de medicação de resgate: RR 0,52 (IC95%0,32; 0,84).<br><br>Qualquer evento hemorrágico: RR 0,88 (IC95% 0,52; 1,47), diferença não significativa.<br><br>Eventos hemorrágicos graves: RR 0,36 (IC95%0,04; 3,28), diferença não significativa.<br><br>Eventos hemorrágicos clinicamente significativos: RR 0,41 (IC95% 0,17; 0,98).<br><br>Qualidade de vida: diferença não significativa. | Não há dados de sobrevida global nos estudos localizados, semelhantes a todos os estudos com a mesma classe farmacêutica. | 9         |

**Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas**

| Estudo                           | AMSTAR item |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | # Sim |
|----------------------------------|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------|
|                                  | 1           | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |       |
| <i>Zeng et al., 2011</i>         | S           | S | S | S | S | S | S | S | S | S  | S  | 11/11 |
| <i>Catalá-Lopes et al., 2012</i> | S           | N | N | S | N | S | S | S | S | S  | S  | 8/11  |
| <i>Zhang et al., 2017</i>        | S           | S | N | N | S | S | S | S | S | S  | S  | 9/11  |
| <i>Guo et al., 2018</i>          | S           | S | N | N | S | S | S | S | S | S  | S  | 9/11  |

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

## ■ Síntese dos resultados

Os resultados de eficácia são favoráveis, quando comparados a placebo ou a medicamento da mesma classe farmacêutica. Além disso, o medicamento reduz em 48% a necessidade de tratamentos de resgate [RR 0,52 (IC95%0,32; 0,84)].

## ■ Conclusão

Romiplostim é um agonista do receptor de trombopoietina indicado em bula para tratamento de pacientes adultos (e pediátricos) com púrpura trombocitopênica imunológica crônica, previamente tratados, incluindo ou não a esplenectomia. Esse medicamento se mostrou seguro e eficaz para tratamento de pacientes com PTI crônica, incluindo pacientes pediátricos. Há estudos de alto nível de evidência disponíveis, tanto ensaios clínicos quanto revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, que confirmam essa superioridade frente a placebo e tratamentos padrão. No entanto, não apresenta resultados estatisticamente significativos com relação aos desfechos de qualquer evento hemorrágico e eventos hemorrágicos graves.



## Referências

- 1 ANVISA. Romiplostim (NPlate). Bula Profissionais de saúde. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9915552015&pIdAnexo=2944337](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9915552015&pIdAnexo=2944337). Acessado em: 27/02/2018.
- 2 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-93.
- 3 Wikipedia. Immune thrombocytopenic purpura. Disponível em: [https://en.wikipedia.org/wiki/Immune\\_thrombocytopenic\\_purpura](https://en.wikipedia.org/wiki/Immune_thrombocytopenic_purpura). Acessado em: 27/02/2018.
- 4 Medscape. Kessler CM, Nagalla S. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/202158-overview#a1>. Acessado em: 27/02/2018.
- 5 BRASIL. Portaria SAS/MS nº 1.316 - 22/11/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/13/Retifica----o-Portaria-1316-de-2013.pdf>. Acessado em: 27/02/2018.
- 6 Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.
- 7 Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD008235. DOI: 10.1002/14651858.CD008235.pub2.
- 8 Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, González-Bermejo D, Martín-Serrano G, Montero D, Saint-Gerons DM. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2015 Dec 21;145(12):511-9.
- 9 Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2012 Oct 20;139(10):421-9. doi: 10.1016/j.medcli.2011.11.023.
- 10 Zhang J, Liang Y, Ai Y, Xie J, Li Y, Zheng W. Thrombopoietin-receptor agonists for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct;18(15):1543-1551.
- 11 Guo JC, Zheng Y, Chen HT, Zhou H, Huang XH, Zhong LP, Zhou HB, Huang Y, Xie DL, Lou YL. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children with chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;9(6):7112-7125.

## ■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

**Fernanda de Oliveira Laranjeira**

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

## ■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)