

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MAIO HOSPITALAR

DCI – Romiplostim

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5271317	Nplate	1 Frasco para injectáveis contendo 0,72 ml de solução doseada a 250 µg/0,5 ml;	€592,38	€627,92	Amgen Europe, B.V.
5271333		1 Frasco para injectáveis contendo 1,2 ml de solução doseada a 500 µg/1 ml;	€1.184,76	€1.255,85	

Data de autorização de utilização: 15/02/2011

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 4.4 Anti-hemorrágicos

Código ATC: B02BX04

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Nplate está indicado em doentes adultos esplenectomizados com púrpura trombocitopénica imune (PTI) (idiopática) crónica, refractários a outros tratamentos (ex. corticosteróides, imunoglobulinas).

Nplate pode ser considerado um tratamento de segunda linha em doentes adultos não esplenectomizados nos quais a cirurgia é contra-indicada.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O Nplate apresenta valor terapêutico acrescentado em doentes com número de plaquetas inferior a 30 000/mm³ ou entre 30 000/mm³ e 50 000/mm³ mas com hemorragia significativa. Deverá ser cumprido o plano de risco e farmacovigilância tendo em conta os problemas de segurança do medicamento.

A administração optimizada do medicamento em grupo, de forma a minimizar os desperdícios, potencia a vantagem económica do medicamento relativamente ao comparador seleccionado.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades	Romiplostim é uma proteína de fusão de um péptido-Fc (peptícorpo) que sinaliza e
---------------------	--

farmacológicas	activa as vias de transcrição intracelular através do receptor da trombopoietina (TPO) (também conhecido por cMpl) para aumentar a produção de plaquetas. A molécula do peptícorpo é constituída pelo domínio Fc de uma imunoglobulina IgG1 humana, com cada subunidade de cadeia simples covalentemente ligada pelo terminal C a uma cadeia peptídica que contém dois domínios de ligação do receptor da TPO. Romiplostim não apresenta qualquer sequência de aminoácidos com homologia à da TPO endógena. Em estudos pré-clínicos e clínicos nenhum anticorpo anti-romiplostim reagiu de forma cruzada com a TPO endógena. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador seleccionado	Não tratamento. O Nplate é um medicamento para ser utilizado nas situações refractárias, isto é, apenas quando a terapêutica actualmente disponível (corticosteroides, esplenectomia e azatioprina não conseguiram controlar a doença). Excluem-se o danazol e o rituximab por não apresentarem indicação na PTI.
Valor terapêutico acrescentado	Apresenta valor terapêutico acrescentado, em doentes com plaquetas inferiores a 30000 ou com hemorragia significativa se entre 30000 e 50000. Justifica-se facilmente este valor, visto que os “<i>main studies</i>” considerados pela EMA só incluíam doentes com <30000 plaquetas no <i>baseline</i>, e que nunca tivessem atingido > 35000 no período de <i>run-in</i>. Tanto para os esplenectomizados como para os não esplenectomizados. Há um problema de segurança ainda não esclarecido, que é o aumento de reticulina na medula óssea, e que poderá corresponder a um risco de evolução para síndrome mielodisplásico (anemia aplástica ou outro). Para tal o medicamento encontra-se em farmacovigilância activa e são obrigatórias medidas excepcionais de ensino de uso e segurança. São considerados riscos significativos: a) Eventos trombóticos b) Anomalias da medula óssea (deposição de reticulina c) Neoplasias (reportadas em 6,8% dos doentes)

	d) Trombocitopénia após cessação do tratamento e) Imunogenicidade Foram reacções adversas mais frequentes com o romiplostim vs placebo: cefaleias (19% vs. 7,3%); mialgias (8,3% vs. 0%); fadiga (6% vs. 0%) e artralgias (6% vs. 0%). Estas reacções são preocupantes, na medida em que estes doentes não podem tomar AINEs, que são os medicamentos de primeira linha para tratar cefaleias, mialgias e artralgias.
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Trata-se de um medicamento a usar nas situações refractárias, isto é, apenas quando a terapêutica actualmente disponível não conseguiu controlar a doença, pelo que a comparação é com o não tratamento, mais especificamente a vigilância e utilização de socorro (“watch and rescue”). No cenário base foi considerada a utilização de romiplostim (ampola de 250 mcg), considerando um agrupamento dos doentes em conjuntos de 4 de forma a administrar o medicamento minimizando os desperdícios. Foi feita análise de sensibilidade a este parâmetro. Relativamente aos comparadores foi considerado a administração de Imunoglobulina humana normal (frasco de 10g); corticósteróides (ampola de 125 mg) e azatioprina (comprimido de 100 mg). O horizonte temporal considerado foi de 15 anos. Os indicadores de efectividade utilizadores foram “anos de vida ajustados pela qualidade” (AVAQ). Foram considerados os custos directos (internamento, consultas, medicamentos, administração do fármaco, custos de transporte, medicamentos para o tratamento de efeitos adversos, meios complementares) e custos indirectos (perda de produtividade - absentismo).
Tipo de análise	Análise de custo utilidade
Vantagem económica	O rácio de custo utilidade incremental é sensível em relação aos valores dos padrões de consumo do romiplostim e da imunoglobulina, variando desde

situações de dominância do Nplate até valores mais elevados, mas habitualmente aceites como razoáveis. Se os hospitais do SNS implementarem um sistema de administração optimizado em grupo, tanto menores serão os custos associados à utilização do romiplostim, de forma a administrar o medicamento minimizando os desperdícios.

Com base na informação apresentada e tendo em conta que existe vantagem terapêutica demonstrada, e ao facto de estarmos perante uma doença órfã, considera-se que o medicamento cumpre os critérios para inclusão no formulário hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro, na sua redacção actual.

5. OBSERVAÇÕES

O CHMP não autorizou que se registasse “O romiplostim está também indicado como um tratamento de segunda linha em doentes adultos não esplenectomizados nos quais a cirurgia é contra-indicada” mas autorizou apenas “pode ser considerado um tratamento de segunda linha em doentes adultos não esplenectomizados nos quais a cirurgia é contra-indicada.”. Os riscos do tratamento com romiplostim não podem ser esquecidos, e a preferência da esplenectomia deve a todo o título ser o primeiro nível de tratamento – como esclarecem as condições impostas ao detentor de AIM.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. EPAR Nplate – EMA
3. Gouveia, Miguel et al. Estudo Económico para Processo de Avaliação Prévia do Nplate. UNIVERSIDADE CATOLICA PORTUGUESA (Centro de Estudos Aplicados) e FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA (Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidencia). 14-07-2010 (não publicado até à data)