

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Romiplostim para púrpura (PTI) - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. recomendação da Conitec se baseia em tratamento recomendado pelo Ministério da Saúde, o PCDT, que está completamente desatualizado e não representa a prática clínica, nem mesmo para os pacientes atendidos no SUS. Não é possível fazer análise tão complexa e detalhada se baseando em premissas erradas. Invalida a resposta inteira. Há sim necessidade de se fazer a comparação de custo com o uso de imunoglobulina, uma vez que a medicação é na prática usada em situação de resgate para pacientes em terceira ou quarta linha.</p> <p>2ª - Sim, Dado que a PTI é uma doença rara e seus tratamentos mais conhecidos foram estabelecidos mais por experiência histórica do que por estudo prospectivos comparativos, há escassez de evidência em relação aos comparadores do romiplostim. Não há evidência clara de que as medicações atualmente em uso apresentem os mesmos resultados de controle de sangramento grave esperados para este agonista. Considero que deveriam ser considerados estudos de braço único, pos-hoc e com dados compilados e se considerar apenas como evidência mais fraca, porém não inválida.</p> <p>3ª - Sim, A avaliação foi falha. Deve ser incluída análise de custo de imunoglobulina, assim como dos eventos adversos causados pelo romiplostim e todas as terapias incluídas no PCDT. O custo das adversidades secundárias ao uso de corticoides como HAS e DM certamente estão entre as mais frequentes e com grande impacto na qualidade de vida. O absenteísmo laboral, gasto do paciente com transporte também deveriam ser incluídos para análise mais verídica.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/05/2018	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas PTI que baseia em grande parte o parecer da Conitec, publicado em 2013 está embasado com conceitos já ultrapassados, dado a grande evolução ocorrida nos últimos cinco anos e não considera diversas alternativas novas. A denominação de púrpura trombocitopênica idiopática já não é mais usada na literatura mundial, uma vez que a doença não é idiopática e sim imune. Os guidelines internacionais também trocaram a denominação para trombocitopenia imune. A vincristina, droga recomendada no protocolo clínico é um quimioterápico não isento de efeitos colaterais de longo prazo. Além disso, por ser uma droga altamente vesicante, sua utilização sem a colocação de um cateter, incorre em riscos para o paciente. A Azatioprina, o Danazol e a ciclofosfamida também são terapias embasadas em estudos antigos, com pequeno número de casos em desuso no mundo todo. Além disso, são medicamentos com grande gama de efeitos colaterais e riscos. Assim, a Romiplostina tem indicação de uso nos casos clínicos de gravidade.</p> <p>2ª - Sim, O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas PTI que baseia em grande parte o parecer da Conitec, publicado em 2013 está embasado com conceitos já ultrapassados, dado a grande evolução ocorrida nos últimos cinco anos e não considera diversas alternativas novas. A denominação de púrpura trombocitopênica idiopática já não é mais usada na literatura mundial, uma vez que a doença não é idiopática e sim imune. Os guidelines internacionais também trocaram a denominação para trombocitopenia imune. A vincristina, droga recomendada no protocolo clínico é um quimioterápico não isento de efeitos colaterais de longo prazo. Além disso, por ser uma droga altamente vesicante, sua utilização sem a colocação de um cateter, incorre em riscos para o paciente. A Azatioprina, o Danazol e a ciclofosfamida também são terapias embasadas em estudos antigos, com pequeno número de casos em desuso no mundo todo. Além disso, são medicamentos com grande gama de efeitos colaterais e riscos. Transcrevo um texto do Guideline publicado em 2011, ou seja, há sete anos, comentando sobre medicamentos como vincristina e outros: The 1996 ASH guideline noted that numerous agents such as azathioprine, danazol, and interferon have been used in a small number of children and adolescents with chronic or persistent ITP who failed to respond to more conventional therapy. Although the list of such agents has expanded and now includes mycophenolate mofetil, cyclosporine, anti-CD52 monoclonal antibody, and others, data for any single agent, with the possible exception of dapsone, or combination of agents remain insufficient for specific recommendations. A retrospective analysis of dapsone in chronic or persistent ITP that included 35 children demonstrated a response rate of 66% and continuous complete response rate (maintenance of a platelet count > 50 × 10⁹/L with or without dapsone) of 31%.” (Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.) Outros agentes já bastante citados na literatura como o Rituximabe, sequer são considerados como alternativa no Protocolo Clínico nacional, embora já tenha grande número de artigos que embasam o seu uso. Como o rituximabe já é medicamento considerado antigo e que em breve terá uma apresentação similar à de marca, é quase pueril esperar que a indústria realize estudos clínicos visando a incorporação na bula do tratamento da PTI. A esplenectomia, também realizada no passado com grande frequência, tem sido usado com mais parcimônia</p>	<p>Clique aqui</p>

em vários países, devido a crescente possibilidade de efeitos colaterais tardios, como risco aumentado de sepse e trombose de veia porta. Transcrevo parte de outro artigo recentemente publicado In the last decade, changes in our understanding of the pathophysiology of the disorder have led to the publication of new guidelines for the diagnosis and management of ITP and standards for terminology. Current evidence supports alternatives to splenectomy for second-line management of patients with persistently low platelet counts and bleeding. Long-term follow-up data suggest both efficacy and safety, in particular, for the thrombopoietin receptor agonists and the occurrence of late remissions. Follow-up of patients who have undergone splenectomy for ITP reveals significant potential risks that should be discussed with patients and may influence clinician and patient choice of second-line therapy. Novel therapeutics are in development to address ongoing treatment gaps. (Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017 May 25;129(21):2829-2835. doi: 10.1182/blood-2017-03-754119) Outro problema demonstrado na análise da Conitec é a utilização da sobrevida como um desfecho principal. É sabido que a PTI causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, todavia a mortalidade nos primeiros anos é muito pequena, sendo assim a mortalidade inadequadamente utilizada como desfecho nesse parecer técnico. Também foi demonstrado a utilidade da romiplostina em pacientes pediátricos e que uma proporção de pacientes adultos podem obter remissão de sua PTI com o uso de Romiplostina, com posterior suspensão do medicamento. (Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73 - Suntsova EV, Demina IM, Ignatova AA et al. Bleeding tendency and platelet function during treatment with romiplostim in children with severe immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2017 Jun;105(6):841-848.) O que é bastante preocupante e foi demonstrado em estudos recentes é que com muita frequência os protocolos não são seguidos, ou seja, um número elevado de pacientes acaba recebendo tratamento sem necessidade. Particularmente as crianças, que tem prognóstico melhor e onde a contagem de plaquetas, não necessariamente indica um pior prognóstico, acabam recebendo tratamentos de primeira linha. (Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. Pediatr Blood Cancer. 2016 Jul;63(7):1227-31.)

Conclusões:

- Sugere-se urgente atualização do PCDT -PTI a fim de incorporar novos tratamentos e excluir aqueles com baixo perfil de segurança e sem evidência clínica suficiente;
- Romiplostina tem um papel no manejo de casos graves de PTI, como aqueles onde há trombocitopenia após a esplenectomia;
- medicamento também tem efeito em casos especiais onde se deseja adiar a esplenectomia ou realiza-la em condições ideais;
- Existe uma proporção de pacientes com resposta completa à romiplostina;
- análise econômica ficou prejudicada, pois o comparador chamado de "tratamento padrão", como a vincristina, ciclofosfamida e etc, são medicamentos praticamente abandonados na prática clínica mundial, com pouco suporte em literatura e com efeitos colaterais importantes;
- Sugere-se fortemente a incorporação da Romiplostina em casos graves que não possam ser submetidos a esplenectomia ou àqueles que falharam após a esplenectomia;
- Bibliografia complementar

Mingot-Castellano ME, Grande-García C, Valcárcel-Ferreiras D, Conill-Cortés C, de Olivar-Oliver L. Sustained Remission in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia after Romiplostim Tapering and

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Discontinuation: A Case Series in Real Life Management in Spain. Case Rep Hematol. 2017;2017:4109605. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):45-54. Autor: Cláudio Galvão de Castro Junior Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica Membro do Conselho Deliberativo da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Chefe do Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátricas da Santa Casa de Porto Alegre Títulos de Especialista em: Hematologia e Hemoterapia – Pediatria – Transplante de Medula Óssea - Oncologia Pediátrica</p>	
		<p>3ª - Sim, a análise econômica ficou prejudicada, pois o comparador chamado de “tratamento padrão”, como a vincristina, ciclofosfamida e etc, são medicamentos praticamente abandonados na prática clínica mundial, com pouco suporte em literatura e com efeitos colaterais importantes;</p>	Clique aqui
		<p>4ª - Sim, Necessária revisão do Protocolo de tratamento para ter a dimensão do impacto orçamentário.</p>	Clique aqui
		<p>5ª - Sim, O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas PTI que baseia em grande parte o parecer da Conitec, publicado em 2013 está embasado com conceitos já ultrapassados, dado a grande evolução ocorrida nos últimos cinco anos e não considera diversas alternativas novas. A denominação de púrpura trombocitopênica idiopática já não é mais usada na literatura mundial, uma vez que a doença não é idiopática e sim imune. Os guidelines internacionais também trocaram a denominação para trombocitopenia imune. A vincristina, droga recomendada no protocolo clínico é um quimioterápico não isento de efeitos colaterais de longo prazo. Além disso, por ser uma droga altamente vesicante, sua utilização sem a colocação de um cateter, incorre em riscos para o paciente. A Azatioprina, o Danazol e a ciclofosfamida também são terapias embasadas em estudos antigos, com pequeno número de casos em desuso no mundo todo. Além disso, são medicamentos com grande gama de efeitos colaterais e riscos. Transcrevo um texto do Guideline publicado em 2011, ou seja, há sete anos, comentando sobre medicamentos como vincristina e outros: The 1996 ASH guideline noted that numerous agents such as azathioprine, danazol, and interferon have been used in a small number of children and adolescents with chronic or persistent ITP who failed to respond to more conventional therapy. Although the list of such agents has expanded and now includes mycophenolate mofetil, cyclosporine, anti-CD52 monoclonal antibody, and others, data for any single agent, with the possible exception of dapsone, or combination of agents remain insufficient for specific recommendations. A retrospective analysis of dapsone in chronic or persistent ITP that included 35 children demonstrated a response rate of 66% and continuous complete response rate (maintenance of a platelet count > 50 × 10⁹/L with or without dapsone) of 31%.” (Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011 Apr 21;117(16):4190-207. doi: 10.1182/blood-2010-08-302984.) Outros agentes já bastante citados na literatura como o Rituximabe, sequer são considerados como alternativa no Protocolo Clínico nacional, embora já tenha grande número de artigos que embasam o seu uso. Como o rituximabe já é medicamento considerado antigo e que em breve terá uma apresentação similar à de marca, é quase pueril esperar que a indústria realize estudos clínicos visando a incorporação na bula do tratamento da PTI. A esplenectomia, também realizada no passado com grande frequência, tem sido usado com mais parcimônia</p>	Clique aqui

em vários países, devido a crescente possibilidade de efeitos colaterais tardios, como risco aumentado de sepse e trombose de veia porta. Transcrevo parte de outro artigo recentemente publicado In the last decade, changes in our understanding of the pathophysiology of the disorder have led to the publication of new guidelines for the diagnosis and management of ITP and standards for terminology. Current evidence supports alternatives to splenectomy for second-line management of patients with persistently low platelet counts and bleeding. Long-term follow-up data suggest both efficacy and safety, in particular, for the thrombopoietin receptor agonists and the occurrence of late remissions. Follow-up of patients who have undergone splenectomy for ITP reveals significant potential risks that should be discussed with patients and may influence clinician and patient choice of second-line therapy. Novel therapeutics are in development to address ongoing treatment gaps. (Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood. 2017 May 25;129(21):2829-2835. doi: 10.1182/blood-2017-03-754119) Outro problema demonstrado na análise da Conitec é a utilização da sobrevida como um desfecho principal. É sabido que a PTI causa grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, todavia a mortalidade nos primeiros anos é muito pequena, sendo assim a mortalidade inadequadamente utilizada como desfecho nesse parecer técnico. Também foi demonstrado a utilidade da romiplostina em pacientes pediátricos e que uma proporção de pacientes adultos podem obter remissão de sua PTI com o uso de Romiplostina, com posterior suspensão do medicamento. (Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73 - Suntsova EV, Demina IM, Ignatova AA et al. Bleeding tendency and platelet function during treatment with romiplostim in children with severe immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2017 Jun;105(6):841-848.) O que é bastante preocupante e foi demonstrado em estudos recentes é que com muita frequência os protocolos não são seguidos, ou seja, um número elevado de pacientes acaba recebendo tratamento sem necessidade. Particularmente as crianças, que tem prognóstico melhor e onde a contagem de plaquetas, não necessariamente indica um pior prognóstico, acabam recebendo tratamentos de primeira linha. (Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH, Neunert C. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. Pediatr Blood Cancer. 2016 Jul;63(7):1227-31.)

Conclusões:

- Sugere-se urgente atualização do PCDT -PTI a fim de incorporar novos tratamentos e excluir aqueles com baixo perfil de segurança e sem evidência clínica suficiente;
- Romiplostina tem um papel no manejo de casos graves de PTI, como aqueles onde há trombocitopenia após a esplenectomia;
- medicamento também tem efeito em casos especiais onde se deseja adiar a esplenectomia ou realiza-la em condições ideais;
- Existe uma proporção de pacientes com resposta completa à romiplostina;
- análise econômica ficou prejudicada, pois o comparador chamado de "tratamento padrão", como a vincristina, ciclofosfamida e etc, são medicamentos praticamente abandonados na prática clínica mundial, com pouco suporte em literatura e com efeitos colaterais importantes;
- Sugere-se fortemente a incorporação da Romiplostina em casos graves que não possam ser submetidos a esplenectomia ou àqueles que falharam após a esplenectomia;
- Bibliografia complementar Mingot-Castellano ME, Grande-García C, Valcárcel-Ferreiras D, Conill-Cortés C, de Olivar-Oliver L. Sustained Remission in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia after Romiplostim Tapering and

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Discontinuation: A Case Series in Real Life Management in Spain. Case Rep Hematol. 2017;2017:4109605.</p> <p>Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):45-54.</p> <p>Autor:Cláudio Galvão de Castro Junior Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátra Membro do Conselho Deliberativo da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Chefe do Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátricas da Santa Casa de Porto Alegre Títulos de Especialista em: Hematologia e Hemoterapia – Pediatria – Transplante de Medula Óssea - Oncologia Pediátrica</p>	
15/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Necessitamos de novas drogas que atuem no tratamento da PTI</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, paciente refratários a imunossupressão poderiam utilizar a medicação como ponte para esplenectomia. Além disso, pacientes mais velhos com outras contra indicações cirurgicas ficam sem possibilidade de tratamento.</p>	
16/05/2018	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Na pratica clinica temos pacientes que não respondem a nenhuma terapêutica conforme fluxo apresentado ou senão apresentam contra indicação para sua realização. . A incorporação da medicação garante ao paciente o uso de outras possibilidades de tratamento.</p> <p>2ª - Sim, Últimos artigos pesquisados no pubmed favorecem o seu uso.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2018	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A recomendação preliminar feita pela CONITEC contrária à incorporação do Romiplostim no tratamento de portadores de PTI crônica refratária se baseia na justificativa de que apesar da efetividade do medicamento em elevar a contagem plaquetária, não há evidências suficientes para indicar que o seu uso reduza de forma significativa a ocorrência de sangramentos importantes. Na nossa opinião esta conclusão deve ser revista, por três motivos principais. Em primeiro lugar, os estudos existentes na literatura até o presente momento sobre a ocorrência de sangramentos graves em portadores de PTI, indicam que a contagem plaquetária é um dos principais determinantes deste risco hemorrágico. Mais do que um marcador secundário, a plaquetopenia representa o cerne do defeito da hemostasia nestes pacientes (são as células efetoras), de forma que o incremento desta contagem é um desfecho robusto neste contexto. Tal assertiva baseia-se não apenas no conhecimento de que as plaquetas são as células efetoras da hemostasia, mas também da forte correlação entre plaquetopenia grave e sangramento. Desta forma acreditamos que existe sim importância clínica em se atingir e manter níveis plaquetários mínimos para reduzir a ocorrência de sangramentos maiores, e o medicamento avaliado neste relatório é efetivo em elevar a contagem plaquetária nesta população (informação reconhecida claramente pelo próprio relatório). Em resumo, o primeiro motivo solicita que a CONITEC reavalie o status de mero marcador secundário sem relevância clínica dado à plaquetopenia, já que a redução da contagem destas células hemostaticamente ativas é a causa essencial do sangramento nestes pacientes. O segundo ponto diz respeito à afirmativa do relatório de que o medicamento não é efetivo na redução de sangramentos significativos. Os estudos citados no relatório não são adequados para afirmar que não há uma efetividade na redução de sangramentos importantes, como detalharemos no item Evidências clínicas. Finalmente, acreditamos que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS têm uma eficácia limitada (e com embasamento na literatura ainda menor do que o ora proposto) e são necessárias opções mais efetivas, que devem ser reservadas para os casos de maior gravidade clínica. O fato é que uma parcela muito pequena de nossos pacientes mantém plaquetopenia grave com sangramentos clinicamente relevantes após o uso de todas as linhas terapêuticas disponíveis. No contexto do SUS estes pacientes estão hoje sem qualquer alternativa terapêutica. O Romiplostim, guiado por uma diretriz clínica cuidadosamente planejada, seria fundamental para estes pacientes que são raros, mas existentes. Todos estes pontos serão detalhados nos próximos itens.</p> <p>2ª - Sim, Os estudos citados no relatório não são adequados para afirmar que não há uma efetividade na redução de sangramentos importantes. O desfecho primário destes estudos era avaliar o incremento plaquetário, portanto estes estudos não foram desenhados para avaliação de sangramentos. O tempo de seguimento nos estudos foi muito pequeno (variando entre 6-24 semanas) para permitir a detecção de diferenças significativas em termos de taxas de sangramentos importantes. Apenas cerca de 10% dos pacientes adultos portadores de PTI crônica apresentam sangramentos graves, sendo assim, o tempo de seguimento para avaliação de um evento relativamente infrequente precisa ser maior. O único estudo que temos conhecimento que apresentou um tempo de seguimento mais longo (52 semanas) foi o estudo de Kuter et al, 2010, que foi um estudo excluído da análise do relatório por ser um estudo aberto (comparava</p>	<p>Clique aqui</p>

romiplostim ao tratamento padrão) e feito em portadores de PTI não esplenectomizados. Apesar destas limitações, achamos que este estudo deve ser considerado por apresentar pontos importantes: um tempo maior de seguimento (52 semanas) e uma casuística maior (234 pacientes, sendo 154 tratados com romiplostim). Os autores deste estudo reportaram uma redução na taxa global de sangramentos ($P=0,001$) e redução de sangramentos grau 3 ou mais ($P=0,02$) no grupo tratado com romiplostim em comparação com o grupo de tratamento padrão. Houve ainda redução nas taxas de transfusões (8% vs 17%). A ocorrência de sangramentos menores foi semelhante entre os dois grupos. Em uma revisão sistemática recente sobre a ocorrência de sangramentos graves em portadores de PTI (Neunert et al, 2015, em anexo), os autores identificaram que os principais fatores preditivos de sangramentos graves são a contagem plaquetária, em valores inferiores a $10-20 \times 10^9/L$ e a ocorrência prévia de sangramentos menores. Esta revisão tem uma tabela suplementar (em anexo) onde são detalhados todos os estudos que apontam uma relação entre a contagem plaquetária e o risco de sangramentos maiores. Este é um tema ainda controverso na literatura e há muitas questões em aberto, mas na prática clínica, a contagem plaquetária e a história clínica (de sangramentos prévios) realmente são os marcadores que usamos na tentativa de prever quem são os pacientes que precisam ser tratados mais agressivamente ou com maior insistência (linhas terapêuticas sucessivas) com objetivo de evitar a ocorrência de sangramentos maiores. Desta forma, um medicamento que seja eficaz em elevar a contagem plaquetária nestes pacientes, é fundamental no manejo destes casos com maior risco hemorrágico. Salientamos que os estudos que existem com relação à eficácia dos medicamentos citados na PCDT do Ministério da Saúde são todos baseados em elevações das contagens plaquetárias. Tal fato reforça a robustez deste marcador, que como alegamos, representa o cerne da condição patológica no contexto da PTI. Além disso, a demanda por uma demonstração de redução estatisticamente significativa de sangramentos graves no curso limitado de um estudo clínico (que no contexto da PTI usa como desfecho primário a contagem plaquetária por tudo o que já foi exposto) pode na prática inviabilizar a adoção de qualquer novo tratamento para PTI. Isto ficaria ainda mais desafiador quando desejamos uma indicação mais restritiva do que a dos estudos clínicos de registro, como poderia ser neste caso. Por este motivo a disponibilidade de um desfecho laboratorial relevante na PTI não deve ser ignorada na avaliação deste ou de novos medicamentos para PTI, como não foi no passado.

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Sim, O nosso serviço atua como um centro de referência na nossa região para tratamento de portadores de PTI. Temos uma ampla experiência clínica no tratamento e seguimento destes pacientes, com o uso de medicamentos disponíveis no SUS. Entendemos que há uma necessidade de definir de forma cuidadosa qual seria a subpopulação de portadores de PTI que de fato seria candidata à terapêutica com um medicamento de custo elevado, dentro do SUS. Desta forma, seriam necessárias diretrizes claras e objetivas, especificando qual seria esta população alvo, usando principalmente os critérios citados anteriormente (contagem plaquetária inferior a 10 ou $20 \times 10^9/L$ e sangramentos menores prévios), visando restringir o uso do medicamento em pacientes com elevado risco de sangramentos. Pela nossa casuística local, o número total

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>de pacientes que se enquadrariam nestes critérios de gravidade seria extremamente baixo, inferior a 5% do total de pacientes portadores de PTI em seguimento em nosso serviço. Neste grupo restrito de pacientes, onde a gravidade clínica é preocupante e onde todas as alternativas disponíveis de tratamentos já foram tentadas sem sucesso, seria fundamental a disponibilidade de uma opção terapêutica eficaz. Entendemos também que outra possível aplicação clínica para o uso do Romiplostim é em pacientes que estão sendo preparados para esplenectomia, como medicamento usado no pré-operatório para elevar a contagem plaquetária. No presente momento o medicamento usado para este fim é a Imunoglobulina Humana, e entendemos que o uso do Romiplostim no seu lugar poderia reduzir custos. Essa é uma sugestão para análise da comissão. Estamos à disposição para eventuais contribuições.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A recomendação previne o acesso de uma população pequena mas clinicamente importantes de pacientes com PTI a um tratamento com eficácia ao meu ver comprovada na literatura, e custo-efetivo quando avaliada no contexto clínico adequado (resgate em sangramentos graves). Para a negativa, foram utilizados critérios não aplicados a outros tratamentos preconizados para a PTI no SUS, como a necessidade de comprovação de redução de sangramentos graves em estudos clínicos de intervenção. A negativa também baseia-se no entendimento de que a contagem plaquetária seria um marcador secundário (surrogate) de eficácia, ignorando o fato de serem as plaquetas as efectoras do defeito hemostático na PTI. Como a PTI é uma doença rara, e os sangramentos graves ainda mais raros nesta população, a negativa do incremento da contagem plaquetária como marcador de eficácia (insisto, muito mais do que um biomarcador secundário, temos aqui a reversão do defeito essencial da hemostasia na PTI), na prática congela o tratamento da PTI disponível aos pacientes do SUS às drogas sugeridas na diretriz atual, já que os estudos de novos tratamentos invariavelmente utilização a contagem como desfecho primário. Tal decisão torna-se ainda mais discutível quando observamos que as demais drogas disponíveis para a PTI tampouco apresentam esta demonstração de eficácia, tendo tão somente (quando muito) sido associadas a aumento da contagem plaquetária. Tanto na PTI quando em outras doenças, há evidências de que contagens inferiores a 10.000/mcl (plaquetas), estão associadas a aumento da mortalidade. Ora, temos uma população muito pequena de pacientes com PTI que apresentam estas contagens mesmo após passarem pela primeira linha, pela esplenectomia, e por tratamento de 3ª linha como danazol, azatioprina, dapsona, entre outros. Este grupo de pacientes, quando dependentes do SUS, restam sem qualquer alternativa terapêutica se a recomendação for mantida. Trata-se ao meu ver de uma decisão incorreta, baseada em uma interpretação no mínimo heterodoxa da evidência sobre PTI reconhecida em toda a literatura mundial e também pela prática clínica, que tira de um grupo que insisto ser mínimo de pacientes do SUS a chance de receber um tratamento adequado. Mais correto seria ao meu ver aprovar o uso em pacientes com contagem plaquetária baixa (sugiro um valor mínimo de 10.000/mcl), que falharam tanto a esplenectomia, como os corticoides, e pelo menos mais duas linhas terapêuticas, e que também apresentam sangramento clinicamente evidente (note que todas estas condições são cumulativas). Temos aqui uma população de alto risco hemorrágico, mortalidade aumentada por sangramentos, e que hoje não tem qualquer opção no âmbito do SUS. A PCDT atual foi atualizada há mais de 6 anos, período em que grandes avanços no tratamento da PTI foram alcançados. Na instituição pública onde trabalho teríamos um contingente menor que 5% do total dos pacientes com PTI nesta condição. Este valor seria ainda menor na população geral de pacientes com PTI, considerando que como centro de referência, recebemos os casos mais graves, e referenciamos rapidamente os casos com resposta à primeira linha. Cabe à Conitec ao meu ver uma análise imparcial da evidência, que tenha a coragem de contemplar uma chance de tratamento para pacientes graves, raros e hoje sem acesso no SUS a um tratamento do qual a negativa da eficácia exige um exercício de interpretação da evidência científica que não coaduna com o nível técnico da Conitec ao trabalhar com critérios distintos para agentes em uso no SUS, ao considerar contagem plaquetária como um mero biomarcador de eficácia, e ao não ter a ousadia de propor um protocolo mais restritivo de uso, que atenderia nossa população.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>2ª - Sim, Copio a contribuição oficial de minha instituição, que apresenta de forma mais técnica e menos pessoal os argumentos elencados acima. Em primeiro lugar, os estudos existentes na literatura até o presente momento sobre a ocorrência de sangramentos graves em portadores de PTI, indicam que a contagem plaquetária é um dos principais determinantes deste risco hemorrágico. Mais do que um marcador secundário, a plaquetopenia representa o cerne do defeito da hemostasia nestes pacientes (são as células efetoras), de forma que o incremento desta contagem é um desfecho robusto neste contexto. Tal assertiva baseia-se não apenas no conhecimento de que as plaquetas são as células efetoras da hemostasia, mas também da forte correlação entre plaquetopenia grave e sangramento. Desta forma acreditamos que existe sim importância clínica em se atingir e manter níveis plaquetários mínimos para reduzir a ocorrência de sangramentos maiores, e o medicamento avaliado neste relatório é efetivo em elevar a contagem plaquetária nesta população (informação reconhecida claramente pelo próprio relatório). Em resumo, o primeiro motivo solicita que a CONITEC reavalie o status de mero marcador secundário sem relevância clínica dado à plaquetopenia, já que a redução da contagem destas células hemostaticamente ativas é a causa essencial do sangramento nestes pacientes. O segundo ponto diz respeito à afirmativa do relatório de que o medicamento não é efetivo na redução de sangramentos significativos. Os estudos citados no relatório não são adequados para afirmar que não há uma efetividade na redução de sangramentos importantes, como detalharemos abaixo. Finalmente, acreditamos que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS têm uma eficácia limitada (e com embasamento na literatura ainda menor do que o ora proposto) e são necessárias opções mais efetivas, que devem ser reservadas para os casos de maior gravidade clínica. O fato é que uma parcela muito pequena de nossos pacientes mantém plaquetopenia grave com sangramentos clinicamente relevantes após o uso de todas as linhas terapêuticas disponíveis. No contexto do SUS estes pacientes estão hoje sem qualquer alternativa terapêutica. O Romiplostim, guiado por uma diretriz clínica cuidadosamente planejada, seria fundamental para estes pacientes que são raros, mas existentes. Todos estes pontos serão detalhados a seguir. Evidência clínica: Os estudos citados no relatório não são adequados para afirmar que não há uma efetividade na redução de sangramentos importantes. O desfecho primário destes estudos era avaliar o incremento plaquetário, portanto estes estudos não foram desenhados para avaliação de sangramentos. O tempo de seguimento nos estudos foi muito pequeno (variando entre 6-24 semanas) para permitir a detecção de diferenças significativas em termos de taxas de sangramentos importantes. Apenas cerca de 10% dos pacientes adultos portadores de PTI crônica apresentam sangramentos graves, sendo assim, o tempo de seguimento para avaliação de um evento relativamente infrequente precisa ser maior. O único estudo que temos conhecimento que apresentou um tempo de seguimento mais longo (52 semanas) foi o estudo de Kuter et al, 2010, que foi um estudo excluído da análise do relatório por ser um estudo aberto (comparava romiplostim ao tratamento padrão) e feito em portadores de PTI não esplenectomizados. Apesar destas limitações, achamos que este estudo deve ser considerado por apresentar pontos importantes: um tempo maior de seguimento (52 semanas) e uma casuística maior (234 pacientes, sendo 154 tratados com romiplostim). Os autores deste estudo reportaram uma redução na taxa global de sangramentos (P=0,001) e redução de sangramentos grau 3 ou mais (P=0,02) no grupo tratado com romiplostim em comparação com o grupo de tratamento padrão. Houve ainda redução nas taxas de</p>	

transfusões (8% vs 17%). A ocorrência de sangramentos menores foi semelhante entre os dois grupos. Em uma revisão sistemática recente sobre a ocorrência de sangramentos graves em portadores de PTI (Neunert et al, 2015, em anexo), os autores identificaram que os principais fatores preditivos de sangramentos graves são a contagem plaquetária, em valores inferiores a $10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$ e a ocorrência prévia de sangramentos menores. Esta revisão tem uma tabela suplementar (em anexo) onde são detalhados todos os estudos que apontam uma relação entre a contagem plaquetária e o risco de sangramentos maiores. Este é um tema ainda controverso na literatura e há muitas questões em aberto, mas na prática clínica, a contagem plaquetária e a história clínica (de sangramentos prévios) realmente são os marcadores que usamos na tentativa de prever quem são os pacientes que precisam ser tratados mais agressivamente ou com maior insistência (linhas terapêuticas sucessivas) com objetivo de evitar a ocorrência de sangramentos maiores. Desta forma, um medicamento que seja eficaz em elevar a contagem plaquetária nestes pacientes, é fundamental no manejo destes casos com maior risco hemorrágico. Salientamos que os estudos que existem com relação à eficácia dos medicamentos citados na PCDT do Ministério da Saúde são todos baseados em elevações das contagens plaquetárias. Tal fato reforça a robustez deste marcador, que como alegamos, representa o cerne da condição patológica no contexto da PTI. Além disso, a demanda por uma demonstração de redução estatisticamente significativa de sangramentos graves no curso limitado de um estudo clínico (que no contexto da PTI usa como desfecho primário a contagem plaquetária por tudo o que já foi exposto) pode na prática inviabilizar a adoção de qualquer novo tratamento para PTI. Isto ficaria ainda mais desafiador quando desejamos uma indicação mais restritiva do que a dos estudos clínicos de registro, como poderia ser neste caso. Por este motivo a disponibilidade de um desfecho laboratorial relevante na PTI não deve ser ignorada na avaliação deste ou de novos medicamentos para PTI, como não foi no passado.

3ª - Sim, O comparativo com o tratamento à base de imunoglobulina é ao meu ver o mais adequado, pois na prática (e na proposta de incorporação que eu faria), o romiplostim deveria ser apenas indicado para pacientes que não apenas falharam a primeira e segunda linha (corticoides e esplenectomia), mas também falharam a 3ª linha (danazol, azatioprina, dapsona, etc). Logo, o uso deveria ser comparado com o cenário de um paciente sem alternativa terapêutica, que é a realidade clínica ignorada na decisão preliminar. O que mais se aproxima disso é o paciente com resgate com IGIV, pois esta medicação é usada em situações agudas de manejo de sangramento em pacientes refratários.

4ª - Sim, Creio que a Conitec tem a oportunidade de propor o acesso ao paciente do SUS a um tratamento sabidamente eficaz (o aumento da contagem plaquetária é sim um desfecho relevante neste caso; e além disso há sinais claros de redução de sangramento) para a PTI para um raro grupo de pacientes que hoje resta desassistido, fazendo uso esporádico de IGIV ou de recursos hospitalares de alta complexidade. Como já disse, dos cerca de 150 pacientes que acompanhamos, apenas cerca de 5 preencheriam estes critérios. São pacientes que hoje oneram o sistema com IGIV, internações, além do risco de morte comprovadamente presente. Oferecer uma alternativa para estes pacientes teria um impacto orçamentário muito pequeno, que como clínico não tenho como precisar. Além disso, cabe destacar que varios estudos mostram que o tratamento com romiplostim pode ser descontinuado depois de alguns anos em diversos pacientes.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>5ª - Sim, É importante a Conitec considerar a lacuna de tratamento para estes raros pacientes, e tentar ponderar a interpretação radical da evidência, que ignora todos os elementos que favoreceriam a incorporação do romiplostim, ao mesmo tempo em que aceita de forma surpreendentemente liberal evidências pobres sobre a eficácia das drogas citadas no PCDT. Insisto na importância de se pensar no paciente do SUS que efetivamente precisa de uma alternativa, tentando se desvencilhar de visões parciais ou excessivamente tecnicistas, que inviabilizariam qualquer avanço no arsenal terapêutico para a PTI. Mais correto seria propor um protocolo restritivo de acesso, que evitaria o desperdício de recursos como hoje ocorre em várias áreas.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
17/05/2018	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Discordamos totalmente da decisão final.</p> <p>2ª - Sim, A AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA, com sede no Rochaverá Corporate Towers - Av. das Nações Unidas, 14171 - Santo Amaro, São Paulo - SP, 04794-000, inscrita sob o CNPJ 18.774.815/0001-93, vem respeitosamente, por meio deste documento, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE 01/2018, iniciada em 28 de abril de 2018. A Amgen tem a missão de servir aos pacientes e reconhece os esforços investidos pelo Ministério da Saúde na promoção da saúde e qualidade de vida de indivíduos com doenças hematológicas, entre estas a Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI). Embora a maioria dos pacientes apresentem a forma aguda e autolimitada, alguns apresentam a doença de forma crônica. A forma crônica, definida como doença persistente por mais que 12 meses, ocorre em menos de 10% dos pacientes (1). Destes, alguns são classificados como apresentando doença crônica refratária quando apresentam contagens de plaquetas baixas persistentes (< 20.000/mm³) por pelo menos 3 meses, não respondem aos tratamentos com corticosteroides, imunoglobulina, esplenectomia ou apresentam contraindicação para esplenectomia (1). Pacientes que manifestam a forma refratária crônica da PTI possuem, aproximadamente, um risco de morte 4 vezes maior que a população em geral (2). Dependendo da gravidade da doença, os pacientes podem desenvolver sintomas hemorrágicos, como petéquias, púrpura, equimose, sangramento mucocutâneo, além de apresentar risco de eventos hemorrágicos severos (3,4). Nos casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosa ou sangramento do trato digestivo ou urinário, o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de PTI recomenda o uso da imunoglobulina humana intravenosa (IVig) (1). Nestas situações é recomendado tratamento com IVig como terapia de resgate, sendo geralmente associada a interrupção do tratamento em uso. Estes pacientes apresentam chance de recidivas ou sangramentos de escape durante seu acompanhamento, mesmo na vigência de manutenção de resposta parcial, guardado que a contagem plaquetária seja inferior a 50 x 10⁹ /L. É reconhecida a situação de “watch and rescue” (em tradução livre: observar e resgatar) para pacientes com PTI em que as situações de sangramento são eventuais, geralmente opta-se por tratamentos de resgate pontuais em lugar de terapia contínua, por ser a primeira conduta associada a maior chance de eventos adversos e maiores custos. Vale destacar que a aplicação de imunoglobulina ou cursos de corticoides tem aplicação em todas as linhas de tratamento (1). É nestes pacientes que o tratamento com agonistas do receptor de trombopoietina (TPO) pode minimizar a necessidade de uso de terapia de resgate. Para o tratamento da PTI estão recomendados diversos tratamentos. No SUS estão atualmente disponíveis corticosteroides (prednisona, dexametasona, metilprednisolona), imunoglobulina, ciclofosfamida, azatioprina e danazol para tratamento da PTI (1). As diretrizes da American Society of Hematology (ASH) (13), do Consenso Internacional (International Consensus) (14) para PTI e as recomendações nacionais da ABHH (7) suportam a indicação dos tratamentos mencionados no PCDT e também recomendam o uso de agonistas do receptor de trombopoietina (TPO), os quais ainda não estão disponíveis para os pacientes tratados pelo SUS. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) em associação a Associação Médica Brasileira (AMB) e o</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Conselho Federal de Medicina, como parte do projeto Diretrizes, publicou uma diretriz recomendando o uso dos agonistas do receptor de TPO, romiplostim e eltrombopague (7). Segundo recomendação da ABHH, o uso de agonistas de receptores de trombopoietina como terapia de segunda linha, reduz o sangramento, diminui a necessidade de medicação de resgate e aumenta a contagem de plaquetas com suporte limitado ao período de seu uso. A duração da resposta é maior em pacientes não esplenectomizados (7). A avaliação do medicamento romiplostim e publicação da Consulta Pública CONITEC/SCTIE 18/2018 representam oportunidade para ofertar aos pacientes mecanismo de ação adicional aos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). A Amgen entende a relevância da sustentabilidade do Sistema Único de Saúde, da transparência nos processos de incorporação de tecnologias e de dar acesso aos brasileiros a tratamentos inovadores, através destes processos e estruturas oficiais. Desta forma, visando dar acesso a inovação em saúde para pacientes portadores PTI que possam ser mais beneficiados com o uso de agonistas de receptor de trombopoietina (TPO), foi solicitada junto a CONITEC a incorporação do romiplostim (Nplate™) ao Sistema Único de Saúde para tratamento da PTI crônica em pacientes adultos esplenectomizados, refratários aos tratamentos disponíveis e em alto risco de sangramento. A indicação demandada em 2017 estava em linha com a bula do produto aprovada em 2015 pela ANVISA (tabela 1). Em julho de 2017, a indicação inicial foi ampliada para todos os pacientes com PTI crônica refratária a outros tratamentos, incluindo a aprovação de uso em pacientes não-esplenectomizados. Neste cenário, a indicação proposta pelo demandante não mais precisaria ser restrita a pacientes esplenectomizados. Desta forma, a presente contribuição visa apresentar as evidências de eficácia, efetividade e segurança que suportam a indicação do produto para pacientes adultos com PTI crônica refratária, independentemente da realização prévia de esplenectomia. Entendemos que possibilitar aos pacientes do SUS o acesso a tratamentos inovadores proporcionará controle sustentado da contagem de plaquetas, reduzindo risco de eventos hemorrágicos graves e consequentemente da necessidade de uso de terapia de resgate com imunoglobulina.</p> <p>1. Análise das evidências clínicas As evidências propostas foram em sua maioria consideradas inadequadas por não terem sido estudos conduzidos com pacientes submetidos a esplenectomia. Frente a nova bula do Nplate™, solicitamos reconsideração das evidências anteriormente submetidas, e revisão das referências citadas na Tabela 2 (a tabela 2 poderá ser melhor visualizada no material suplementar, arquivo excel), que suportam o uso de romiplostim como um tratamento seguro e eficaz para pacientes com PTI crônica e refratária a tratamento medicamentoso (exemplo: corticosteroides e imunoglobulinas).Ao serem levantados os estudos que avaliaram eficácia, segurança e/ou efetividade do Nplate™ (romiplostim) foram identificados estudos com alto nível de evidência que apresentam dados positivos sobre o uso de Nplate™ (romiplostim) em pacientes adultos com PTI crônica (Tabela 2).As principais limitações clínicas sinalizadas no Relatório CONITEC 18/2018 foram:1) Não redução de Incidência de eventos hemorrágicos:“Não houve evidência que demonstrasse uma redução significativa na incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica” (p. 50 e p.65)O PCDT de PTI classifica como sangramento mucoso os que têm maior repercussão clínica, eventos hemorrágicos importantes, como epistaxe volumosa, gengivorragia volumosa ou sangramento do trato digestivo ou urinário. Esta mesma definição foi citada no Relatório 18/2018 da CONITEC (p. 11 do Relatório) (1).A incidência de eventos hemorrágico foi avaliada em</p>	

estudos clínicos com pacientes em uso de romiplostim (Tabela 2). Nestes estudos, diversos eventos hemorrágicos foram analisados, como epistaxe, sangramento oral (ex: gengivorragia), sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal, menorragia. Além disso, é importante ressaltar que muitos tipos de sangramentos considerados nos ensaios clínicos também são mencionados no PCDT (1) e considerados potencialmente fatais, por exemplo, sangramento intracraniano. A frequência de eventos hemorrágicos foi significativamente inferior a observada em pacientes em uso de placebo (8-11;15-16). A incidência de eventos hemorrágicos importantes (≥ grau 2) foi estatisticamente inferior em pacientes tratados com romiplostim versus placebo (15% vs. 34%; p=0,018), ao serem analisados dados integrados de dois estudos clínicos de fase 3 (11). Ao ser comparado romiplostim com terapia padrão (corticosteroides, imunoglobulinas, rituximabe, azatioprina, danazol, etc.), a incidência ajustada de eventos hemorrágicos totais (p=0,001) e eventos hemorrágicos importantes (≥ grau 3) foi estatisticamente menor em pacientes tratados com romiplostim (p=0,02) (16).

2) Falta de estudos de longo prazo: “Embora faltem estudos de longo prazo, ... Neste sentido, mais estudos a longo prazo são necessários para se obter mais conhecimento sobre a eficácia e tolerabilidade relativa dos agonistas do receptor de TPO” (p.65) No que se refere a dados de longo prazo, estão publicados dois estudos que acompanharam pacientes por tempo igual ou superior a 5 anos, que coletaram dados sobre eficácia e segurança do uso de romiplostim (Tabela 2) (8-10). Além disso, foi publicado um estudo com seguimento de 144 semanas com resultados que corroboram com os estudos anteriores (11). Em todos os estudos foi observado que o tratamento com romiplostim teve perfil de segurança aceitável e/ou semelhante ao placebo.

3) Relevância da eficácia na redução da contagem de plaquetas: “Em comparação com placebo ou tratamento padrão, apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, não houve evidência que demonstrasse que o romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes (classificados como graves, com risco de morte ou fatais) na PTI crônica” (p.65) “Considerou-se que apesar do aumento significativo na contagem de plaquetas, a evidência atualmente disponível não foi suficiente para afirmar que o romiplostim reduz significativamente a incidência de eventos hemorrágicos importantes...” (p.66). É importante destacar que o incremento da contagem plaquetária é amplamente aceito como parâmetro de resposta. Este parâmetro é, inclusive, considerado no PCDT de PTI, que lista entre os benefícios esperados com os tratamentos disponíveis no SUS o aumento da contagem total de plaquetas (a), a prevenção de ocorrência de sangramentos clinicamente significativos (b) e a cessação dos sangramentos ativos (c) (1). Há correlação entre a contagem de plaquetas e o risco aumentado de sangramento grave e fatal, situando-se principalmente nas faixas mais baixas (< 20 ou 30 x 10⁹/L). A contagem e adesão de plaquetas são significativamente associadas à gravidade do sangramento em pacientes com PTI (7, 18). Por este motivo, a plaquetometria serve como guia para indicação terapêutica e de resposta, e não a avaliação isolada de sangramento. Ao aumentar a contagem de plaquetas, assim como reduzir incidência de eventos hemorrágicos, estaria associado à menor necessidade de terapia de resgate com IVig. Nos estudos revisados, o uso do romiplostim aumentou significativamente as contagens de plaquetas quando comparado a placebo e ao tratamento padrão (8,12, 17).

4) Potencial carcinogênico: O relatório menciona que “o potencial carcinogênico do romiplostim não foi investigado, no entanto, existe uma preocupação teórica de que ele possa estimular a proliferação de células neoplásicas já existentes que

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>expressem o receptor de TPO” (p. 21). Apesar de não ter sido avaliado nos estudos considerados no relatório, Erikson-Miller e colaboradores ao avaliar exposição de receptores de trombopoietina, em diversas linhagens celulares neoplásicas, não confirmou a suspeita inicial (4,5). Além disso, dados de uma análise integrada de 14 estudos clínicos com acompanhamento dos pacientes por mais de 5 anos não identificou aumento da incidência de neoplasias em pacientes submetidos ao tratamento com romiplostim (9, 10). Referências bibliográficas (1) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Púrpura Trombocitopênica Idiopática. Portaria SAS/MS nº 1.316, de 22 de novembro de 2013. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-purpura-tromboc-idiopatica-livro-2013.pdf Acessado em 11 de maio de 2018. (2) Khan M et al. A review of immune thrombocytopenic purpura: focus on the novel thrombopoietin agonists. <i>J Blood Med.</i> 2010; 1:21–31. (3) Cooper N, Terrinoni I, Newland A. The efficacy and safety of romiplostim in adult patients with chronic immune thrombocytopenia. <i>Ther Adv Hematol.</i> 2012;3(5):291–8. (4) Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. <i>Blood.</i> 2009;113(10):2161–71. (5) An R, Wang P.P. Length of stay, hospitalization cost, and in-hospital mortality in US adult inpatients with immune thrombocytopenic purpura, 2006–2012. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2017;13 15–21 (6) Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. <i>Blood.</i> 2011, 117(16):4190. (7) Ozelo M, Colella M, de Paula EV, Nascimento ACK, et al. Guidelines on immune thrombocytopenia in adults: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Project Guidelines: Associação Médica Brasileira- 2018. <i>Hematol Transf Cell Therapy.</i> 2018;40(1):50-74. (8) Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. <i>Br J Haematol.</i> 2013;161(3):411-423. (9) Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. <i>Eur J Haematol.</i> 2013;91(5):423-436. (10) Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. <i>Int J Hematol.</i> 2015;102(3):259-270. (11) Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). <i>J Thromb Haemost.</i> 2010;8(6):1372-1382. (12) Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, et al. Romiplostim Treatment in Adults with Immune Thrombocytopenia of Varying Duration and Severity. <i>Acta Haematol.</i> 2015;134(4):215-228. (13) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. <i>Blood.</i> 2011;117(16):4190-4207. (14) Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood.</i> 2010;115(2):168-186. (15) Stasi R, Murali M, Michel M, et al. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. <i>Int J Hematol.</i> 2012;96(1):26-33. (16) Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363(20):1889-1899. (17) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.(18) Panzer S, Rieger M, Vormittag R, Eichelberger B, Dunkler D, Pabinger I. Platelet function to estimate the bleeding risk in autoimmune thrombocytopenia. Eur J Clin Invest. 2007;37(10):814–819.</p>	
		<p>3ª - Sim, 2. Avaliação EconômicaA avaliação econômica proposta foi considerada adequada (p. 56) no que se refere ao tipo de estudo, população, desfecho, horizonte e demais itens listados no Quadro 5, exceto, comparador e origem dos dados econômicos.No que se refere a origem dos dados econômicos entendemos ser adequada, conforme argumentos descritos abaixo:Para o custeio do manejo de eventos de sangramento foi realizado o levantamento do padrão de tratamento para identificar a utilização mais frequente dos recursos de saúde sob a perspectiva do SUS por meio de um painel de especialistas.O painel de especialistas contou com 9 hematologistas de diferentes estados do Brasil, com média de 20 anos de experiência na área, e média de 62 pacientes portadores de PTI crônica acompanhados anualmente por profissional e foi considerado como consenso respostas em concordância de no mínimo 75% dos entrevistados.Após realizado o painel de especialistas, foi possível identificar e mensurar as quantidades dos recursos utilizados, e em seguida foi realizado a valoração dos recursos a partir do banco de dados SIGTAP e lista de preços de medicamentos (lista CMED).Esta metodologia foi adotada a fim de seguir as Diretrizes Metodológicas de Avaliação de Econômica – Ministério da Saúde/ SCTIE disponível no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).Estamos à disposição para aprofundarmos a discussão com a CONITEC em relação as análises econômicas.</p>	<p>Clique aqui</p>
		<p>4ª - Sim, 2. Avaliação EconômicaA avaliação econômica proposta foi considerada adequada (p. 56) no que se refere ao tipo de estudo, população, desfecho, horizonte e demais itens listados no Quadro 5, exceto, comparador e origem dos dados econômicos.No que se refere a origem dos dados econômicos entendemos ser adequada, conforme argumentos descritos abaixo:Para o custeio do manejo de eventos de sangramento foi realizado o levantamento do padrão de tratamento para identificar a utilização mais frequente dos recursos de saúde sob a perspectiva do SUS por meio de um painel de especialistas.O painel de especialistas contou com 9 hematologistas de diferentes estados do Brasil, com média de 20 anos de experiência na área, e média de 62 pacientes portadores de PTI crônica acompanhados anualmente por profissional e foi considerado como consenso respostas em concordância de no mínimo 75% dos entrevistados.Após realizado o painel de especialistas, foi possível identificar e mensurar as quantidades dos recursos utilizados, e em seguida foi realizado a valoração dos recursos a partir do banco de dados SIGTAP e lista de preços de medicamentos (lista CMED).Esta metodologia foi adotada a fim de seguir as Diretrizes Metodológicas de Avaliação de Econômica – Ministério da Saúde/ SCTIE disponível no site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).Estamos à disposição para aprofundarmos a discussão com a CONITEC em relação as análises econômicas.</p>	
		<p>5ª - Sim, CONCLUSÃO A Amgen, fabricante do medicamento Nplate™ (romiplostim), entende que a presente contribuição poderá colaborar para esclarecer dúvidas e minimizar as incertezas em relação a eficácia, segurança e efetividade do medicamento descrita na presente Consulta Pública 18/2018, entendendo que a incorporação do romiplostim é uma oportunidade de ofertar aos pacientes com doença refratária o acesso a</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>alternativas terapêuticas inovadoras, reduzir os custos com terapia de resgate e otimizar os recursos do SUS no tratamento da PTI no Brasil, considerando o impacto que já existe do uso de imunoglobulina, com custos de tratamento significativamente maiores. O tratamento medicamentoso dos pacientes com PTI com imunoglobulina é recomendado no PCDT (1), sendo utilizada como terapia de resgate. No SUS, os gastos com esta terapia de resgate representam em média R\$ 12 milhões/ano (de R\$ 9,5 milhões em 2012 a 16,6 milhões em 2015) (DataSUS). Portanto, o tratamento com romiplostim pode ser uma alternativa para estes doentes, evitando o uso de terapia de resgate na refratariedade aos demais tratamentos medicamentosos, em todas as linhas de tratamento e não apenas na 3ª ou 4ª linhas. O romiplostim tem fortes evidências científicas que respaldam sua eficácia no tratamento da PTI sendo associada a aumento sustentado de contagem plaquetária e menor incidência de eventos hemorrágicos, o que poderia representar menor necessidade de utilização de terapia de resgate com IVig. Desta forma, o romiplostim é uma alternativa terapêutica ao tratamento da PTI crônica e refratária a tratamento medicamentoso para pacientes com elevado risco de sangramentos, tendo potencial de reduzir de forma significativa o impacto orçamentário com terapia de resgate no SUS. Com base nos dados apresentados acima desde a doença, estudos clínicos e análises econômicas, esperamos que as nossas sugestões e apontamentos, embasados no compromisso com os pacientes, saúde pública e transparência nos processos de decisão em saúde, possam contribuir para a tomada de decisão favorável em relação a solicitação de incorporação do romiplostim (Nplate™), no Sistema Único de Saúde (SUS) e para o contínuo avanço da assistência em saúde no Brasil para pacientes adultos com PTI. A Amgen está aberta a discussões que venham viabilizar o acesso dos pacientes que podem se beneficiar do romiplostim (Nplate™), aumentar adesão, reduzir os custos dos serviços de saúde com a administração do produto, assegurar a inclusão do produto como opção de tratamento a pacientes crônicos refratários e diminuir os gastos com a terapia de resgate para tratamento da PTI refratária a tratamentos medicamentosos disponíveis atualmente no SUS. Reiteramos o nosso reconhecimento dos esforços do Ministério da Saúde e da CONITEC em implantar no Brasil processos que viabilizem, por meio da análise das melhores evidências clínicas e econômicas, o acesso dos brasileiros à assistência em saúde de qualidade. Colocamo-nos à disposição para demais esclarecimentos julgados necessários.</p>	