

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BESREMI (ROPEGINTERFERÃO ALFA-2B)

Tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/05/2025

Besremi (Ropeginterferão alfa-2b)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ropeginterferão alfa-2b

Nome do medicamento: Besremi

Apresentação: 1 unidade de solução injetável em caneta pré-cheia, doseada a 250 µg/0,5 ml, nº registo 5856216

Titular da AIM: AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Besremi é indicado para o tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Besremi (Ropeginterferão alfa-2b) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos.*

Posteriormente à definição do PICO, o TAIM informou o INFARMED, I.P. sobre a sua intenção de restringir a avaliação a “doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha” (subpopulação 2).

Na subpopulação 2, face a interferão alfa-peguilado e ruxolitinib, o medicamento ropeginterferão alfa-2b não demonstrou VTA. Contudo foi reconhecida a utilidade do fármaco, pelo que recomenda que ropeginterferão alfa-2b seja financiado de acordo com a legislação em vigor.

Besremi (Ropeginterferão alfa-2b)

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Indicação restrita aos doentes resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Besremi (ropeginterferão alfa-2b) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por eritrocitose, trombocitose, leucocitose e esplenomegália. Pertencem igualmente a este grupo de doenças, a trombocitémia, mielofibrose primária e as NMP inespecíficas.

De acordo com o documento da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2022, os principais critérios de diagnóstico da PV são: aumento de hemoglobina/ hematócrito acima de 16,5 g/dL/49% no homem e 16 g/dL/48% na mulher; uma massa de glóbulos vermelhos > 25% acima do valor médio normal; biópsia de medula óssea com morfologia característica e presença de mutação JAK2V617F ou JAK2 exão 12.

A PV é considerada uma doença órfã com uma prevalência estimada de 1/3.300. Ocorre em todas as idades, mas é mais comum em pessoas com 50-70 anos de idade.

A idade média de diagnóstico é cerca de 60 anos, com 10% dos doentes com idade inferior a 40 anos. A maioria dos estudos revelou que a incidência da PV é ligeiramente maior em homens do que nas mulheres. No entanto, em alguns estudos já foi relatada uma incidência ligeiramente maior em mulheres, tal como uma meta-análise sistemática não mostrou diferença significativa na incidência anual bruta entre homens e mulheres.

A idade avançada (>65 anos) é um fator de risco independente para a trombose na PV e, os doentes com antecedentes de trombose ou idade avançada são atualmente considerados de alto risco, enquanto na ausência de ambos os fatores, são considerados de baixo risco. Os fatores de risco de trombose arterial, incluem eventos arteriais prévios e hipertensão e o risco de trombose venosa inclui eventos venosos prévios e idade > 65 anos.

Para além da eritrocitose, o quadro clínico na PV pode incluir leucocitose, trombocitose, grau ligeiro ou moderado de esplenomegalia, sintomas constitucionais, incluindo fadiga e prurido, sintomas de hiperviscosidade ou da microcirculação (por ex. cefaleias, alterações visuais, dor torácica atípica, eritromelalgia, parestesias), complicações trombóticas ou hemorrágicas, e risco de transformação leucémica ou progressão fibrótica. Cerca de 50% dos doentes manifestam sintomas no diagnóstico, como fadiga, dor de cabeça, perturbações da visão e prurido. Noutros doentes, que se apresentam

assintomáticos, o diagnóstico é acidental, ou seja, decorre de achados laboratoriais consistentes com a doença. Com a progressão da PV, os doentes manifestam agravamento dos sintomas iniciais, tal como podem desenvolver novos sintomas.

Os eventos tromboembólicos são a principal causa de morbidade e mortalidade na PV. Em termos do risco trombótico, são consideradas duas categorias de risco: alto risco (idade >60 anos ou história de trombose) e baixo risco (ausência de ambos os fatores de risco), que vai determinar a abordagem terapêutica.

A PV é uma neoplasia mieloide relativamente indolente com uma mediana de sobrevivência que excede 35 anos, nos doentes jovens, ainda que a sua história natural possa ser interrompida por eventos trombóticos, fibróticos ou leucémicos, com taxas aos 20 anos de 26%, 16% e 4%, respetivamente.

A sintomatologia experienciada pelos doentes pode interferir negativamente na sua qualidade de vida já que interfere com as atividades de vida diária, com a vida social e familiar, tal como com a produtividade no trabalho. Em consequência, verifica-se impacto psicológico negativo, tanto no doente como na família.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ropeginterferão alfa-2b é um interferão alfa-2b recombinante conjugado com um metoxipolietilenoglicol (mPEG) birramificado.

O interferão alfa pertence à classe de interferões de tipo I que exibem os seus efeitos celulares, através da ligação a um recetor transmembranar denominado recetor de interferão alfa (IFNAR). A ligação ao IFNAR inicia uma cascata de sinalização a jusante através da ativação de quinases, particularmente da Janus quinase 1 (JAK1) e da tirosina quinase 2 (TYK2) e do transdutor de sinal e ativador das proteínas de transcrição (STAT). A translocação nuclear das proteínas STAT controla diferentes programas de expressão de genes e exibe vários efeitos celulares. Foi demonstrado que o interferão alfa tem um efeito inibidor sobre a proliferação das células hematopoiéticas e precursoras de fibroblastos da medula óssea e é antagonizado pela ação dos fatores de crescimento e outras citocinas que desempenham um papel no desenvolvimento da mielofibrose. Estas ações podem estar envolvidas nos efeitos terapêuticos do interferão alfa na policitemia vera. Foi igualmente demonstrado que o interferão alfa consegue diminuir

a carga de alelos JAK2V617F com mutação em doentes com policitemia vera (uma mutação pontual V617F na quinase JAK2 é uma indicação de policitemia vera que está presente em aproximadamente 95% dos doentes).

O tratamento compreende uma fase inicial de titulação, sendo a dose titulada individualmente com uma dose inicial recomendada de 100 µg (ou 50 µg em doentes sob outra terapêutica citoreduzora). A dose deve ser gradualmente aumentada em 50 µg a cada duas semanas (paralelamente, a outra terapêutica citoreduzora deve ser gradualmente diminuída, conforme for adequado) até a estabilização dos parâmetros hematológicos ser obtida (hematócrito < 45%, plaquetas < 400 x 10⁹/L e leucócitos < 10 x 10⁹/L). A dose única máxima recomendada é de 500 microgramas injetados a cada duas semanas. Poderá ser necessária uma flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade do sangue.

Segue-se uma fase de manutenção, em que a dose que permite manutenção dos parâmetros hematológicos deve ser mantida num intervalo de administração de duas semanas durante pelo menos 1,5 anos. Após esse período, a dose pode ser adaptada e/ou o intervalo de administração prolongado até um intervalo de quatro semanas, conforme for adequado para o doente.

Na eventualidade de ocorrerem eventos adversos, a dose administrada deve ser reduzida ou o tratamento temporariamente descontinuado. O tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa do que a dose com que ocorreram os eventos adversos.

Caso se observe um aumento dos parâmetros hematológicos (hematócrito, plaquetas, leucócitos), a dose e/ou os intervalos posológicos têm de ser adaptados individualmente.

Em doentes com cirrose compensada (*Child-Pugh A*), outro medicamento com interferão alfa peguilado (interferão alfa-2a peguilado) foi demonstrado como sendo seguro. Não é necessário ajuste da dose de ropeginterferão alfa-2b em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro. Nos doentes com cirrose descompensada (*Child-Pugh B* ou *C*) é contraindicada a administração, atendendo a que a utilização não foi avaliada em doentes com cirrose.

Não é necessário ajuste da dose em doentes adultos com compromisso renal ligeiro (TFG de 60 ml/min–89 mL/min) ou moderado (TFG de 30 mL/min–59 mL/min). Em doentes com compromisso renal grave (TFG de 15 mL/min–29 mL/min), recomenda-se uma dose inicial reduzida de 50 µg. Em doentes com doença renal em estadio final (TFG<15 mL/min), o ropeginterferão alfa-2b é contraindicado. Nos

doentes idosos, não são necessários ajustes na dose recomendada de ropeginterferão alfa-2b quando se inicia a terapêutica.

Atendendo a que o perfil farmacocinético do ropeginterferão alfa-2b não foi determinado em doentes obesos e abaixo do peso, não é possível fazer qualquer recomendação de ajuste da dose nestes doentes.

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Está disponível a apresentação de 250mg/0,5ml solução injetável em caneta pré-cheia e a apresentação de 500mg/0,5ml solução injetável em caneta pré-cheia. As canetas podem ser ajustadas de modo a administrar doses em intervalos de 50 µg numa amplitude de 50 a 250 µg ou de 50 a 500 µg, respetivamente, pelo que se adequam à posologia definida.

O quadro clínico na PV, para além da eritrocitose, pode incluir leucocitose, trombocitose, grau ligeiro ou moderado de esplenomegalia, sintomas constitucionais, incluindo fadiga e prurido, sintomas de hiperviscosidade ou da microcirculação (por ex. cefaleias, alterações visuais, dor torácica atípica, eritromelalgia, parestesias), complicações trombóticas ou hemorrágicas, e risco de transformação leucémica ou progressão fibrótica. A taxa de transformação fibrótica ou leucémica na PV é muito baixa. O tratamento na PV não modificou a história natural da doença no que respeita à sobrevivência global, mas a sobrevivência livre de trombose, teve impacto positivo pela utilização de flebotomias, ácido acetilsalicílico e medicamentos citoredutores. O tratamento na PV tem como objetivo a obtenção de hematócrito < 45% que, na fase inicial da doença, consiste nas flebotomias iterativas. Contudo, a flebotomia agressiva, pode resultar em efeitos adversos induzidos pela flebotomia e pode não ser adequada no controlo de sintomas associados à doença, nomeadamente o prurido. Para efeitos de decisão terapêutica, os doentes com PV são classificados em alto risco: idade > 60 anos ou história prévia de trombose, ou baixo risco, na ausência destes dois fatores. Nos doentes com PV de baixo risco, que tenham necessidade de terapêutica citoredutora (doentes sintomáticos), e nos doentes de alto risco, a terapêutica de 1ª linha é a hidroxycarbamida que é o fármaco com maior evidência na eficácia clínica (ESMO Grade A, Nível II) e o mais utilizado na prática clínica. Nos doentes resistentes ou refratários à hidroxycarbamida é utilizado com maior frequência o interferão-alfa peguilado (*off-label*) e, mais raramente, o bussulfano, pela dificuldade no seu manuseamento. O ruxolitíni, constitui também uma alternativa, quando há falência ou intolerância às terapêuticas prévias.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção, e os comparadores selecionados para avaliação de ropeginterferão alfa-2b.

Tabela 1. População, intervenção, e comparador selecionado

	População	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, não previamente tratados	-Ropeginterferão	- Hidroxicarbamida - Interferão-alfa peguilado
2	Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha	-Ropeginterferão	- Ruxolitinib - Interferão-alfa peguilado

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Fase inicial de titulação: dose inicial recomendada de 100 µg (ou 50 µg em doentes sob outra terapêutica citoreduzora). A dose deve ser gradualmente aumentada em 50 µg a cada duas semanas (paralelamente, a outra terapêutica citoreduzora deve ser gradualmente diminuída, conforme for adequado) até a estabilização dos parâmetros hematológicos ser obtida (hematócrito < 45%, plaquetas < 400 x 10⁹/L e leucócitos < 10 x 10⁹/L). A dose única máxima recomendada é de 500 µg injetados a cada duas semanas. Poderá ser necessária uma flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade do sangue.</p> <p>Fase de manutenção: dose que permite manutenção dos parâmetros hematológicos deve ser mantida num intervalo de administração de duas semanas durante pelo menos 1,5 anos. Após esse período, a dose pode ser adaptada e/ou o intervalo de administração prolongado até um intervalo de quatro semanas, conforme for adequado para o doente.</p>
	Medicamento comparador	<p><u>Hidroxicarbamida:</u> Administrado por via oral numa dose inicial de 15 – 20 mg/kg/dia. A dose deve ser ajustada individualmente para manter o hematócrito abaixo de 45 % e a contagem de plaquetas abaixo de 400 x 10⁹/l. Na maior parte dos doentes as doses diárias variam entre 500 a 1000 mg.</p> <p><u>Ruxolitinib:</u> A dose inicial recomendada é de 10 mg por via oral duas vezes por dia. Se a eficácia for considerada insuficiente e o hemograma permitir, as doses podem ser aumentadas até um máximo de 5 mg duas vezes por dia, até à dose máxima de 25 mg duas vezes por dia. A dose inicial não deve ser aumentada durante as primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas.</p> <p><u>Interferão alfa peguilado:</u> Administrado por via subcutânea numa dose inicial de 45-90 mcg/semana, com aumento progressivo de 45 mcg mensalmente até atingir a dose de 180 mcg/semana. Alterações de dose são necessárias mediante resposta insuficiente ou toxicidade.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável.
	Medicamento comparador	Não aplicável.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Taxa de eventos tromboembólicos	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Tempo até mielofibrose por PV	8	Crítica
Sintomas relacionados com a PV (Ex. prurido, fadiga, cefaleias)	7	Crítica
Taxa de resposta hematológica completa	6	Importante
Duração da resposta hematológica completa	6	Importante
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítica
Abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Eventos adversos graves Grau 3-4	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu para avaliação o *Clinical study report* do estudo PROUD-PV (EudraCT, 2012-005259-18)¹, ensaio de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto, realizado em 48 centros de 13 países na Europa (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida (HU) no tratamento de doentes com policitemia vera, com o objetivo principal de obter resposta hematológica completa, que incluiu 257 participantes. Este estudo incluiu doentes não previamente tratados, o que corresponde à população 1 considerada no PICO desta avaliação. Contudo, posteriormente à definição do PICO, o TAIM informou o INFARMED sobre a sua intenção de restringir a avaliação a “doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha” (subpopulação 2), e o estudo PROUD-PV foi considerado não relevante para esta avaliação.

Submeteu também o *Clinical study report* do estudo CONTINUATION-PV (EudraCT, 2014-001357-17)², ensaio de extensão de 72 meses, aberto, multicêntrico, fase 3b, realizado em 41 centros de 12 países europeus (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida ou melhor terapêutica disponível (MTD) em primeira linha de tratamento em doentes com policitemia vera que participaram no estudo PROUD-PV. Foram incluídos 171 participantes e analisados 169. Este estudo incluiu doentes não previamente tratados, o que corresponde à população 1 considerada no PICO desta avaliação. Contudo, posteriormente à definição do PICO, o TAIM informou o INFARMED sobre a sua intenção de restringir a avaliação a “doentes adultos com Policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha” (subpopulação 2), e o estudo CONTINUATION-PV foi considerado não adequado para esta avaliação.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ para identificar a melhor evidência disponível relativa ao comparador interferão alfa-peguilado na subpopulação de “Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha”, subpopulação 2, definida no PICO desta avaliação, e uma análise de exequibilidade de realização de uma comparação indireta de tratamentos entre ropeginterferão alfa-2b e esse comparador.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e o comparador ruxolitinib, foi considerada a possibilidade de proceder a uma comparação indireta (ITC). O TAIM

apresentou uma revisão orientada da literatura com o objetivo de apurar a melhor evidência disponível para ruxolitinib e a análise de viabilidade de realização de comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e ruxolitinib. Seguidamente foi elaborada uma comparação indireta através de um estudo de comparação indireta, ajustada (usando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC).

A comparação indireta foi considerada não adequada para a avaliação de ropeginterferão alfa-2b nesta indicação, uma vez que a população incluída no estudo PROUD-PV não corresponde à subpopulação 2 definida neste PICO.

Apresenta-se de seguida a descrição dos estudos incluídos na comparação indireta.

Estudo PROUD-PV (EudraCT, 2012-005259-18)¹

O estudo PROUD-PV foi um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto, realizado em 48 centros de 13 países na Europa (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida (HU) no tratamento de doentes com policitemia vera, com o objetivo principal de obter resposta hematológica completa, que incluiu 257 participantes (127 em cada braço de tratamento).

Desenho de estudo

Este foi um estudo aberto, randomizado, controlado, com grupos paralelos, de não inferioridade. O desenho de estudo está representado na Figura 1.

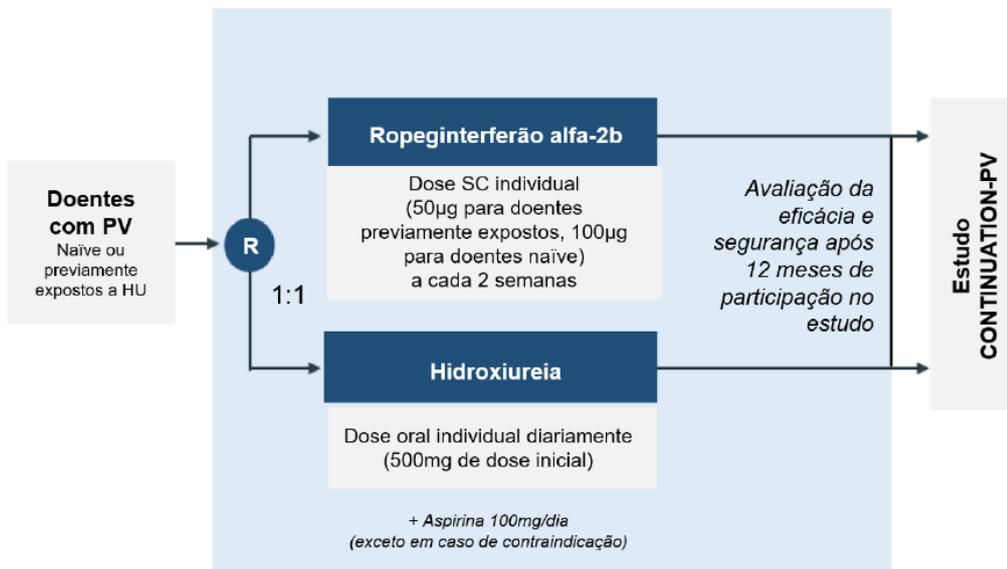


Figura 1. Desenho do estudo PROUD-PV

Fonte: Extraído de referência 1

Critérios de inclusão e de exclusão

Os principais critérios de inclusão no estudo foram: idade >18 anos, com diagnóstico de policitemia vera, de acordo com os critérios da OMS de 2008, sem tratamento prévio e com critérios para tratamento citoreduzidor (por ex. um evento prévio tromboembólico ou cardiovascular relacionado com PV, esplenomegalia progressiva, contagem de plaquetas > 1000 x 10⁹/L, leucócitos > 10 000 x 10⁹/L) e doentes pré-tratados com HU durante menos de 3 anos, sem resposta completa e sem resistência ou intolerância à HU, de acordo com os critérios da *European Leukemia Net* (ELN).

Os principais critérios de exclusão do estudo foram: doentes com tratamento citoreduzidor sistémico, com exceção de HU durante menos de 3 anos, doenças autoimunes, infiltrados pulmonares ou pneumonia, infeção vírica (VIH, hepatite B, hepatite C), complicações tromboembólicas na área abdominal relacionadas com PV e/ou esplenectomia prévia, presença de depressão e tratamento com antidepressivos, entre outros.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Após a inclusão dos doentes no estudo e antes da primeira administração, todos os doentes foram flebotomizados até se atingir um hematócrito (Hct) <45%.

Após o término do período *run in* os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 através de um sistema de reposta interativa, recebendo cada doente um número de aleatorização único, para receber ropeginterferão alfa-2b 50 µg para doentes previamente expostos a HU e 100 µg doentes naíves, a cada 2 semanas, ou HU na dose inicial 500mg dia. Durante a fase inicial do tratamento, nas primeiras 12 semanas após a aleatorização, a dose de cada medicamento foi ajustada para a dose que proporcionou a resposta à doença (Hct <45%, plaquetas <400 x 10⁹/L e leucócitos <10 x 10⁹/l).

A aleatorização foi estratificada pela exposição a HU, idade no rastreio (≤60 ou >60 anos) e história de ocorrência de eventos tromboembólicos.

Procedimentos

Após a inclusão no estudo (consentimento informado assinado) todos os doentes foram flebotomizados até atingir um Hct <45%.

O período de tratamento incluiu uma fase de tratamento inicial (primeiras 12 semanas) e fase de manutenção (após a semana 12 até semana 52). Durante a fase de tratamento inicial, a dose de ropeginterferão alfa-2b e de hidroxycarbamida foi ajustada para doses que permitiram a melhor resposta da doença definida como Hct <45%, contagem de plaquetas <400 x 10⁹/L e leucócitos <10 x 10⁹/L. Foi administrado ácido acetilsalicílico 100 mg/dia nos dois braços, durante os 12 meses de tratamento, a menos que contraindicado.

Os doentes foram avaliados nos meses 3, 6 e 9 do tratamento, em ambos os braços, por um *Data Monitoring Committee* (DMC) independente.

Após o término das 52 semanas de tratamento foi proposto aos participantes a entrada num estudo de extensão (CONTINUATION-PV).

Tabela 4. Procedimentos no estudo PROUD-PV

	Screening	Initial treatment phase						Maintenance treatment phase		EOT / Premature discontinuation	Safety follow-up	
		w0	w2	w4	w6	w8	w10	w12	Every 2 weeks, except visits co-incident to the assessment visits	Every 12 weeks (m6 and m9)	month 12 w52	28 days after the EOT visit
Visit	-28/-1d Screening Visit *	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Assessment visit (V7)	Visits 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26	Assessment visit (V14 and V21)	Final assessment V27	
(all visits within -3/+2 days of schedule)												
Informed consent	X											
Inclusion and exclusion criteria	X											
Demographics & medical history	X											
Pregnancy test (urine)	X	X		X		X		X	X (every other visit, i.e. every 4w)	X	X	X
LVEF measurement (heart ECHO or MUGA) and the standard 12-lead ECG**	X							X		X	X	X
Physical examination	X	X			X					X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood chemistry ^{1,2} (blood)	1,2	1,2	1	1	1,2	1	1	1,2	1	1,2	1,2	1,2
Coagulation (blood)	X				X			X		X	X	X
Virology (blood)	X											
Haematology ^{1,2} (blood)	2*	2	1	1	2	1	1	2*	1	2*	2**	1,2
Immunological parameters (blood)	X							X		X	X	X
Urine test	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine beta 2 microglobulin test	X									X	X	X
ECOG performance status	X	X						X		X	X	X
Spleen size measurement*	X							X		X	X	

Genetic test sample (incl. JAK2 allelic burden) (blood)	X									X (m6 only)	X	
Bone marrow sampling (OPTIONAL)	X										X	
AOP2014 administration/HU distribution		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^b	
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X			X			X		X	X	X
Concomitant treatment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Immunogenicity ³ and PK ^{3,4} (blood)	X ^{3,4}			X ³				X ^{3,4}		X ^{3,4}	X ^{3,4}	X ^{3,4}
QoL	X	X			X			X		X	X	
Ocular examination	X										X	
Lung X-ray	X										X ^d	

EOT = End of Treatment; m = month; w = week; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction; ECHO = Echocardiography; MUGA = Multi Gated Acquisition Scan; ECG = Electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HU = Hydroxyurea; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; QoL = Quality of Life.

Fonte: Extraído de referência 1

Medidas de resultado

A medida de resultado de eficácia primária do estudo foi um resultado composto: resposta hematológica completa definida como Hct <45% sem flebotomia nos últimos 3 meses, contagem de plaquetas <400 x 10⁹/L e contagem de leucócitos <10 x 10⁹/L, e tamanho normal do baço por imagiologia (diâmetro longitudinal de <12 cm para mulheres e <13 cm para homens) no 12^o mês.

Os objetivos secundários foram: Taxa de resposta à doença ao longo do tempo; tempo até à primeira resposta à doença, duração de resposta à doença; número de flebotomias realizadas; resposta molecular e parâmetros hematológicos (Hct, leucócitos, plaquetas, eritrócitos) e alteração do tamanho do baço desde a linha de base até à última visita; qualidade de vida (questionário EQ-5D-3L); mudança da carga alélica JAK2V617F ao longo do tempo.

Análise estatística

O estudo PROUD-PV foi desenhado para fornecer 90% de poder para demonstrar significado estatístico na resposta hematológica incluindo 256 doentes na análise.

Características basais dos doentes

Relativamente às características demográficas dos doentes a média de idades foi de 58,2 anos (DP: 11,99) com uma mediana de 60 anos (intervalo de 21 a 85 anos); 119/254 (46,9%) eram do sexo masculino e 135/254 (53,1%) do sexo feminino; 100% dos doentes eram caucasianos, 3/254 (1,2%) eram de etnia hispânica ou latina.

Nas características clínicas, a duração mediana da PV foi de 1,9 meses (0 a 146 meses) no braço ropeginterferão alfa-2b e 3,6 meses (0 a 126 meses) no grupo HU, indicando que os doentes foram diagnosticados numa fase inicial da doença. Dos 94 doentes pré-tratados com HU, 82 doentes faziam tratamento com HU à entrada no estudo, com uma duração média de 8,7 meses.

Os parâmetros hematológicos eram semelhantes entre braços de tratamento: hematócrito 49,7% ($\pm 5,45$; mediana: 49,6%), leucócitos $12,4 \times 10^9/L$ ($\pm 5,23$; mediana: $10,9 \times 10^9/L$) e plaquetas $542,4 \times 10^9/L$ ($\pm 246,7$; mediana $490,0 \times 10^9/L$). O tamanho do baço era comparável, com 46,5% dos doentes com um tamanho normal, por definição, (≤ 12 cm nas mulheres e ≤ 13 cm nos homens).

No basal, 98,9% dos doentes eram JAK2 V617F positivos, com uma mediana alélica JAK2 de 37,4%.

Resultados

A resposta da doença (definida como hematócrito < 45% sem flebotomia [pelo menos 3 meses após a última flebotomia], plaquetas < 400 x 10⁹/L e leucócitos < 10 x 10⁹/L após 12 meses de tratamento) foi de 43,1% [53/123 dos doentes] com o ropeginterferão alfa-2b após 12 meses de tratamento.

Estudo CONTINUATION-PV (EudraCT, 2014-001357-17)²

O estudo CONTINUATION-PV foi um estudo de extensão de 72 meses, aberto, multicêntrico, fase 3b, realizado em 41 centros de 12 países europeus (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida ou melhor terapêutica disponível (MTD) em primeira linha de tratamento em doentes com policitemia vera que participaram no estudo PROUD-PV. Foram incluídos 171 participantes e analisados 169.

Desenho do estudo

Os doentes alocados ao braço de ropeginterferão alfa-2b no PROUD-PV continuaram a receber ropeginterferão alfa-2b, na dose de 50 µg a 500 µg subcutâneo a cada duas, três ou quatro semanas e os doentes do braço de tratamento de HU no estudo PROUD-PV receberam a melhor terapêutica disponível (MTD), a maioria continuando o tratamento com HU (87,8%) (Figura 2).

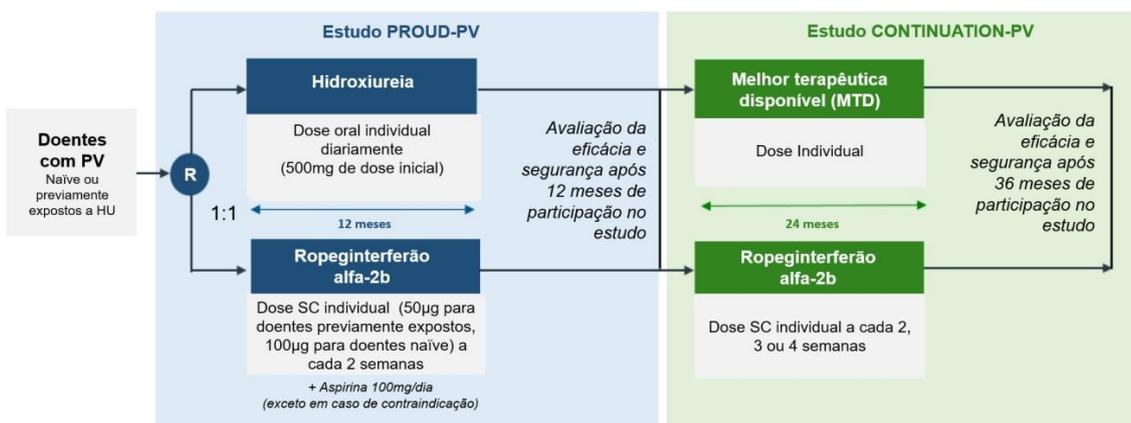


Figura 2. Desenho do estudo CONTINUATION-PV

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e de exclusão

O estudo incluiu doentes que completaram o estudo PROUD-PV e que cumpriram pelo menos um dos seguintes critérios: Normalização de pelo menos dois de três dos parâmetros hematológicos: Hct, contagem de plaquetas e de leucócitos; diminuição >35% de pelo menos dois de três parâmetros hematológicos: Hct, contagem de plaquetas e de leucócitos, se estes parâmetros estavam muito elevados (Hct>50%, leucócitos>20.000/mm³, plaquetas>600.000/mm³, no basal do estudo PROUD-PV, ou Normalização da dimensão do baço, se o baço aumentado no basal do estudo PROUD-PV, ou Benefício clínico verificado do tratamento (por ex. normalização dos sintomas relacionados com microcirculação, diminuição substancial da carga alélica JAK2).

O estudo excluiu os doentes que receberam ropeginterferão alfa-2b e não recuperaram da toxicidade relacionada com o medicamento (geralmente grau 1), aumento progressivo e clinicamente significativo dos níveis de enzima hepáticos, apesar de redução da dose; ou sinais ou sintomas de doenças autoimunes clinicamente significativas, desenvolvimento de doenças oftalmológicas ou perda de eficácia de ropeginterferão alfa-2b.

Procedimentos

Os doentes que completaram o estudo PROUD-PV foram contactados e questionados se estavam interessados em participar no estudo CONTINUATION-PV, estudo de extensão de 72 meses. Os doentes continuaram o tratamento na dose determinada durante o estudo PROUD-PV e foram incluídos num período de seguimento a cada 3 meses durante 36 meses, e depois cada 6 meses até ao final do estudo (Tabela 5).

Tabela 5. Procedimentos no estudo CONTINUATION-PV

	AOP2014 Arm and BAT Arm	AOP2014 Arm only		AOP2014 Arm and BAT Arm				
	Visit 1*	Treatment visits at site	Treatment at home	Phone visits (AOP2014 and BAT)	Assessment visits	End of Treatment (EoT)/ Premature discontinuation visit	Safety follow-up visit****	End of Trial
		Every 2, 3 or 4 weeks	Every 4 weeks	Every 3 or 6 months ^c		28 days after last IMP administration		
		-3/+2 days	-3/+2 days	+/- 2 weeks			-3/+2 days	
Informed consent	X							
Inclusion and exclusion criteria	X							
Demographics	X							
Medical History	X							
Pregnancy test (urine)	X				X	X	X	
Standard 12-lead ECG	X				X ^f (every 6 months)	X ^g		
Heart ECHO	X				X ^h (every 6 months)	X ^g		
Complete physical examination	X				X ^g	X ^g		
Vital signs	X	X ^g			X ^g	X ^g		
Coagulation (blood)	X				X ^g	X ^g		
Hematology ^{1,2} (blood)	X ²	X ^{1,3}			X ¹	X ¹	X ¹	
Blood Chemistry ^{1,2} (blood)	X ²	X ^{1,3}			X ²	X ²	X ¹	
Immunological parameters (blood)	X				X	X	X	
Urine test	X	X ³			X	X	X	
Urine beta 2 microglobulin test	X							
ECOG performance status	X							
Spleen size measurement	X				X	X		
JAK2 allelic burden testing (blood) ^a	X ^a				X ² (every 6 months)	X ^a		
Genetic testing (optional) (blood) #, ^a	X ^a				X ^a (every 6 months)	X ^a		
Bone marrow histology (optional) #, ^a	X ^a							
AOP2014 administration**	X	X	X		X	X		
Adverse events ##	X	X	X		X	X	X	

	Visit 1*	Treatment visits at site	Treatment at home	Phone visits (AOP2014 and BAT)	Assessment visits	End of Treatment (EoT)/ Premature discontinuation visit	Safety follow-up visit****	End of Trial
		Every 2, 3 or 4 weeks	Every 4 weeks	Every 3 or 6 months ^c		28 days after last IMP administration		
			-3/+2 days	-3/+2 days	+/- 2 weeks			-3/+2 days
HADS	X				X	X	X	
Concomitant treatment	X	X	X		X	X	X	
Immunogenicity (blood)***, ^a	X ^{a,3g}							
Patient memory card ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b		
QoL	X				X	X	X	
Ocular examination	X				X ^g	X ^g	X ^g	
Lung X-ray	X				X ^g	X ^g	X ^g	
Sub-study 1 (completed): AOP2014 administration with the pre-filled 500 µg pen								
AOP2014 administration		X ^c						
Physical examination - local tolerability		X ^d						
Patient satisfaction with the 500 µg pen		X ^e						
Sub-study 2 (completed): Evaluation of pharmacokinetic (PK) of AOP2014 within the CONTINUATION-PV Study^f								
Blood sampling for pharmacokinetic evaluation ^{g,h}		X ^g			X ^g	X ^h	X ^h	X ^h

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado primária do estudo foi um resultado composto: a resposta hematológica completa definida como Hct <45% sem flebotomia nos últimos 3 meses, contagem de plaquetas <400 x 10⁹/L e contagem de leucócitos <10 x 10⁹/L e tamanho normal do baço e resposta hematológica completa, resolução e/ou melhoria clínica dos sinais relacionados à doença (esplenomegalia clinicamente significativa) e sintomas relacionados com a doença (distúrbios microvasculares, prurido, cefaleias).

Os objetivos secundários foram: Alteração dos parâmetros hematológicos; alteração do tamanho do baço ao longo do tempo; taxa de manutenção da resposta; duração da manutenção da resposta/melhoria adicional da resposta; tempo para a resposta à doença; tempo livre de progressão; necessidade de flebotomia; sinais relacionados com a doença e sintomas relacionados com a doença; qualidade de vida (EQ-5D-3L); carga alélica JAK2V617F; segurança.

Análise estatística

Não foi planeada nenhuma hipótese formal neste estudo. Dos 215 doentes que completaram o estudo PROUD-PV, 169 doentes (95 doentes no braço ropeginterferão alfa- 2b e 74 doentes no braço controlo), continuaram no estudo CONTINUATION-PV. A taxa de abandono foi de até 20%. O estudo PROUD-PV foi desenhado para fornecer 90% de poder para demonstrar significado estatístico na resposta hematológica incluindo 256 doentes na análise. No entanto, o poder do estudo CONTINUATION-PV, com menor número de doentes e com critérios de avaliação primários que incluíram dois *endpoints* primários (resposta hematológica e resolução e/ou melhoria clínica dos sintomas relacionados com a doença) devem ser considerados com prudência na interpretação dos resultados.

Resultados

Após 72 meses de tratamento, a resposta da doença definida apenas como uma resposta hematológica completa foi de 54,5% e 39,8% dos doentes mostraram uma resposta hematológica completa com melhoria na carga da doença. Os doentes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na carga de alelos JAK2V617F (16,6%) e na alteração de alelos JAK2V617F desde o início do estudo (-25,4%).

A carga média de alelos JAK2V617F diminuiu continuamente ao longo dos 6 anos de tratamento com ropeginterferão alfa-2b, desde o valor basal de 42,8% (antes do tratamento no estudo PROUD-PV) para 15,5% ao fim de 72 meses.

Estudo RESPONSE –II³

O estudo RESPONSE-II foi um ensaio clínico de fase 3b multicêntrico, prospetivo, randomizado, aberto, realizado em 48 centros de 12 países na Ásia, Austrália, América do Norte e na Europa (Portugal não participou) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com ruxolitinib em comparação com a melhor terapêutica disponível (MTD) em doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia, que incluiu 149 doentes e 74 foram randomizados para receber ruxolitinib e 75 receberam MTD.

Desenho do estudo

Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1 para o tratamento com ruxolitinib, numa dose inicial de 10 mg duas vezes por dia ou MTD.

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram: Doentes adultos (≥ 18 anos de idade); diagnóstico de policitemia vera; necessidade de flebotomias para controlo do Hct (a dependência de flebotomias foi definida como duas ou mais até 24 semanas antes da avaliação de elegibilidade do estudo e pelo menos uma flebotomia nas 16 semanas antes da mesma avaliação); volume esplénico ≥ 450 cm³, medido por ressonância magnética ou tomografia computadorizada; resistentes ou intolerantes à HU, de acordo com os critérios ELN modificados.

O estudo excluiu doentes com função hepática ou renal inadequadas, infeções significativas com necessidade de tratamento, doença oncológica ativa nos últimos 5 anos (exclui cancros específicos na pele), doentes tratados previamente com iJAK, em tratamento ativo com outro fármaco em investigação e mulheres grávidas ou a amamentar.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem ruxolitinib ou MTD e estratificados pela resposta inadequada à hidroxycarbamida ou por terem sofrido efeitos adversos inaceitáveis com esta terapêutica.

Cada doente foi incluído pelo investigador do centro e foi-lhe atribuído um número sequencial. A randomização foi efetuada através de um sistema de resposta interativa (via telefónica e web) que alocava o doente, através do seu número de doente anteriormente atribuído, ao braço de tratamento respetivo.

Dado que se trata de um estudo aberto, nem os investigadores ou os doentes eram cegos relativamente ao tratamento que recebiam. Apenas o promotor se manteve cego até à análise primária, exceto se algum dos doentes sofresse algum problema major ou se se verificasse alguma obrigação regulamentar.

Procedimentos

A MTD era selecionada pelo investigador e podia incluir hidroxycarbamida (numa dose que não induzisse efeitos adversos inaceitáveis), interferão ou interferão peguilado, pipobroman, anagrelide, imunomoduladores tais como lenalidomida ou talidomida ou nenhuma medicação.

Todos os doentes receberam ácido acetilsalicílico em baixa dose se clinicamente não contraindicado.

A dose de ruxolitinib podia ser aumentada em 5 mg duas vezes ao dia (até 25 mg duas vezes ao dia) por falta de eficácia. Reduções de 5 a 10 mg duas vezes ao dia (até ao mínimo de 5 mg duas vezes ao dia), podiam ser necessárias em caso de hemoglobina < 100 g/L ou plaquetas < $75 \times 10^9/L$. Interrupções na administração ocorriam quando os níveis de hemoglobina fossem < 80 g/L, a contagem de plaquetas fosse < $50 \times 10^9/L$ ou a contagem absoluta de neutrófilos fosse < $1,0 \times 10^9$ cels/L.

As visitas ao centro foram planeadas de 4/4 semanas desde a randomização até à semana 28 ou final do tratamento, o que ocorresse primeiro. As avaliações em cada visita incluíam: questionários, sinais vitais, ECG, exame físico, eventos adversos, medicação concomitante, procura de cuidados médicos e análises laboratoriais.

A análise do *endpoint* primário ocorreu quando todos os doentes atingiram a semana 28 ou tivessem descontinuado o estudo antes da semana 28. Os doentes randomizados para MTD podiam fazer *crossover* para ruxolitinib à semana 28, ou posteriormente, se o *endpoint* primário não fosse atingido ou no caso de progressão da doença. Os dados relativos à fase posterior ao *crossover* foram excluídos da análise primária.

Medidas de resultado

A medida de resultado primária foi a proporção de doentes que obtiveram controlo do Hct à semana 28, definido como ausência de elegibilidade de flebotomia entre as semanas 8 e 28, com elegibilidade de flebotomia que ocorreu apenas uma única vez após randomização e antes da semana 8.

Os *endpoints* secundários foram: 1- Remissão hematológica completa à semana 28; 2- Duração do controle do Hct e da remissão completa à semana 52 e 80; 3- Variação ao longo do estudo dos seguintes parâmetros: elegibilidade de flebotomia; hematócrito; volume do baço; ECOG; 4- Sobrevivência livre de transformação; 5- Sobrevivência global; 6- Segurança; 7- Qualidade de vida .

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base nos resultados do controlo de hematócrito do ensaio anterior, o estudo RESPONSE. Sob a suposição de uma taxa de controlo de hematócrito de 20% no grupo MTD e de 50% no grupo de ruxolitinib (correspondente a um OR de 4,0), seriam necessários 116 doentes para detetar uma diferença significativa entre grupos de tratamento com o teste t bilateral no nível de significância de 0,05 e poder de 90%.

A análise de eficácia para os *endpoints* primários e secundários principais foi realizada de acordo com intenção de tratar. Doentes com avaliações em falta que impediram a determinação dos *endpoints* primários e secundários foram considerados como não respondedores.

Foram utilizados métodos de regressão logística para identificar se os efeitos do tratamento foram os mesmos em todos os subgrupos de acordo com o status relativo à hidroxycarbamida (intolerante vs. resistente), sexo (homens vs. mulheres), idade (≤ 60 vs. > 60 anos) e categoria de risco (baixo vs. alto). Outros *endpoints* secundários de eficácia não foram controlados pelo erro alfa, e foram realizados testes estatísticos apenas para fins descritivos e não foram ajustados para múltiplas comparações.

Resultados

O controlo do Hct à semana 28 foi atingido em 46 (62%) de 74 doentes no braço ruxolitinib comparativamente com 14 (19%) dos doentes no braço MTD, (razão de chances [*odds ratio*, OR] 7,28 [IC95% 3,43 a 14,45], $p < 0,0001$).

A remissão hematológica completa foi de 17 (23%) dos 74 doentes no grupo ruxolitinib comparado com 4 (5%) dos 75 doentes no grupo MTD (razão de chances 5,58 [IC95% 1,73 a 17,99]; p=0,0019).

A diferença da mediana da pontuação revelada na MPN-SAF foi de -45,3% no grupo ruxolitinib e 2,4% no grupo MTD à semana 28.

Comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e o interferão alfa-2a peguilado

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴

Na ausência de evidência direta que permitisse a comparação com interferão-alfa peguilado, atendendo ao facto de este ser utilizado de forma *off-label*, a comparação entre ambos só será possível através do recurso a comparações indiretas. Assim, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ para identificar a melhor evidência disponível relativa ao comparador interferão-alfa peguilado na subpopulação de “Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha”, subpopulação 2, definida no PICO desta avaliação. Posteriormente, após seleção dos estudos elegíveis, avaliou-se a exequibilidade de realização de uma comparação indireta de tratamentos entre ropeginterferão alfa-2b e interferão-alfa peguilado.

Foi realizada uma revisão sistemática (RSL), para identificar ensaios clínicos experimentais do peginterferão alfa-2a no tratamento da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em doentes adultos previamente tratados.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na MEDLINE/PubMed e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Foram considerados todos os estudos publicados até ao dia de execução da RSL. Os filtros de pesquisa foram adaptados a cada base de dados.

As referências de todos os estudos incluídos, bem como das revisões sistemáticas, foram verificadas para detetar possíveis estudos relevantes.

Critérios de inclusão e exclusão da RSL

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos na RSL basearam-se na metodologia PICO.

Tabela 6. Critérios de inclusão dos estudos na RSL (PICO)

		Critério de Inclusão	Critério de Exclusão
População		Doentes adultos com Policitemia Vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha	Doentes sem Policitemia Vera Estudos sem resultados numa população adulta Doentes não tratados anteriormente para policitemia Vera Doentes com esplenomegalia sintomática
Intervenção		Tratamento da policitemia Vera com o interferão Pegasys® (Peginterferão alfa-2a)	Qualquer outra intervenção
Comparador		Qualquer ou nenhum comparador	Não aplicável
Indicadores	Eficácia	Taxa de eventos tromboembólicos Tempo até à mielofibrose PV Sintomas relacionados com a PV (por exemplo, prurido, fadiga, dores de cabeça) Taxa de resposta hematológica completa Duração da resposta hematológica completa Qualidade de vida	Outros resultados para além dos selecionados
	Segurança	Eventos adversos Taxa de eventos adversos de grau 3-4 Taxa de abandono da terapia devido à toxicidade Mortalidade relacionada com o tratamento	
Estudos		Ensaio experimentais incluindo: Ensaio clínico aleatorizados Ensaio clínico de braço único	Estudos não experimentais (estudos observacionais e económicos) Estudos quase-experimentais Estudos pré-clínicos (animais/in vitro) Estudos farmacocinéticos exclusivos Artigos de revisão da literatura

Fonte: Extraído de referência 4

Seleção de estudos

Foram considerados apenas os estudos que incluíam doentes com PV sem esplenomegalia sintomática, em tratamento com interferão alfa-peguilado e que já tinham sido previamente tratados com outros medicamentos. Os critérios de diagnóstico da PV foram os publicados pelo *Polycythaemia Vera Study Group* (PVSG), em que o diagnóstico requer a confirmação de um dos seguintes critérios: Todos os três critérios *major*; dois critérios *major* e um critério *minor* (Tabela 7).

Tabela 7. Critérios de diagnóstico para a policitemia vera dos estudos na RSL

Critérios de diagnóstico para Policitemia Vera - OMS 2016	
Critérios Major	1. Hemoglobina > 16.5 g/dL (homens) / Hemoglobina > 16.0 g/dL (mulheres) ou Hematócrito > 49% (homens) / hematócrito > 48% (mulheres) ou massa de eritrócitos > 25% do valor médio previsto.
	2. Biopsia da medula óssea que demonstre hiperplasia para a idade com crescimento de trilha (panmielose) incluindo proliferação eritrocitária, granulocítica e megacariocítica, com megacariócitos maduros e pleomórficos (diferenças no tamanho)*
	3. Presença de mutação na JAK2V617F ou no exão 12 da JAK2
Critério Minor	Níveis séricos de eritropoietina subnormais

*O critério número 2 pode não ser necessário se o critério número 3 estiver presente, em casos de eritrocitose absoluta: Níveis de hemoglobina > 18.5 g/dL em homens (hematócrito > 55.5%) ou > 16.5 g/dL em mulheres (hematócrito > 49.5%); OMS: Organização Mundial de Saúde.

Fonte: Extraído de referência 4

Todos os estudos incluídos na análise eram ensaios clínicos, independentemente da aleatorização; todos os outros estudos foram excluídos. Os estudos só poderiam ser incluídos se incluíssem pelo menos uma das medidas de eficácia e segurança definidas na matriz de avaliação. As medidas e respectivas definições estão elencadas na Tabela 8.

Tabela 8. Definição das medidas de eficácia e segurança consideradas na RSL

Resultados de eficácia	Definição
Taxa de eventos tromboembólicos	Frequência com que os coágulos sanguíneos ocorrem numa população específica durante um determinado período.
Tempo até ao desenvolvimento de mielofibrose	Período que um doente demora a desenvolver mielofibrose desde o início de uma doença relacionada ou desde o início da monitorização.
Sintomas relacionados com a PV (por exemplo, prurido, fadiga, dores de cabeça)	Número de sintomas diretamente associados à Policitemia Vera na população de doentes.
Taxa de resposta hematológica completa	A proporção de pacientes que alcançaram uma remissão hematológica completa foi definida por: <ul style="list-style-type: none"> - Hematócrito < 45% sem flebotomia [pelo menos 3 meses desde a última flebotomia]; WBC < 10 x10⁹/L; - Plaquetas < 400 x 10⁹/L.
Duração da resposta hematológica completa	Período de tempo durante o qual um doente mantém uma resposta hematológica completa.
Qualidade de vida	Impacto de um tratamento ou condição médica no bem-estar geral de um paciente, incluindo a sua saúde física, mental e social, bem como a sua capacidade de realizar atividades diárias e manter um nível de vida satisfatório. Qualquer instrumento fiável e válido para medir a qualidade de vida (por exemplo, EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, HADS).
Resultados de segurança	Definição
Eventos adversos	Efeito lesivo e não desejado resultante de um medicamento ou de uma intervenção e procedimentos.
Taxa de eventos adversos de grau 3-4	Proporção entre o número de efeitos adversos com grau 3 ou 4 e o número total de efeitos adversos.
Taxa de abandono devido a toxicidade	Proporção de participantes que interrompem um ensaio clínico ou um regime de tratamento devido a efeitos adversos ou efeitos secundários intoleráveis causados pela intervenção.
Mortalidade relacionada com o tratamento	Número de mortes diretamente atribuíveis aos efeitos adversos ou complicações decorrentes de um tratamento ou intervenção específicos.

Fonte: Extraído de referência 4

A primeira fase de verificação das citações provenientes da pesquisa eletrónica foi realizada por um investigador, que removeu os duplicados e avaliou o cumprimento dos critérios de elegibilidade pré-determinados e sempre que existiram dúvidas relativamente ao facto de o artigo não poder ser definitivamente rejeitado, foi recolhido o texto integral do artigo. Um segundo investigador verificou, de forma independente, uma amostra aleatória de 25% das referências consideradas. Quando não houve consenso entre os dois investigadores, o estudo foi avaliado por um terceiro investigador, cuja decisão seria considerada final. O mesmo procedimento de verificação aconteceu após leitura do texto integral dos artigos. Todos os estudos excluídos na fase de leitura do texto integral foram listados com a indicação do motivo da exclusão.

Relativamente à extração de dados, o procedimento foi o mesmo adotado na verificação dos estudos e leitura integral dos mesmos. Os dados foram extraídos de textos, tabelas e gráficos. Caso existissem discrepâncias entre as informações relatadas, tentar-se-ia contactar os autores para obter esclarecimentos. No caso de não haver resposta ao contacto, aplicar-se-ia a regra: a informação extraída de tabelas (primeira opção) e gráficos (segunda opção) e do texto (terceira opção).

Resultados da RSL

Os resultados da RSL seguiram as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Figura 3).

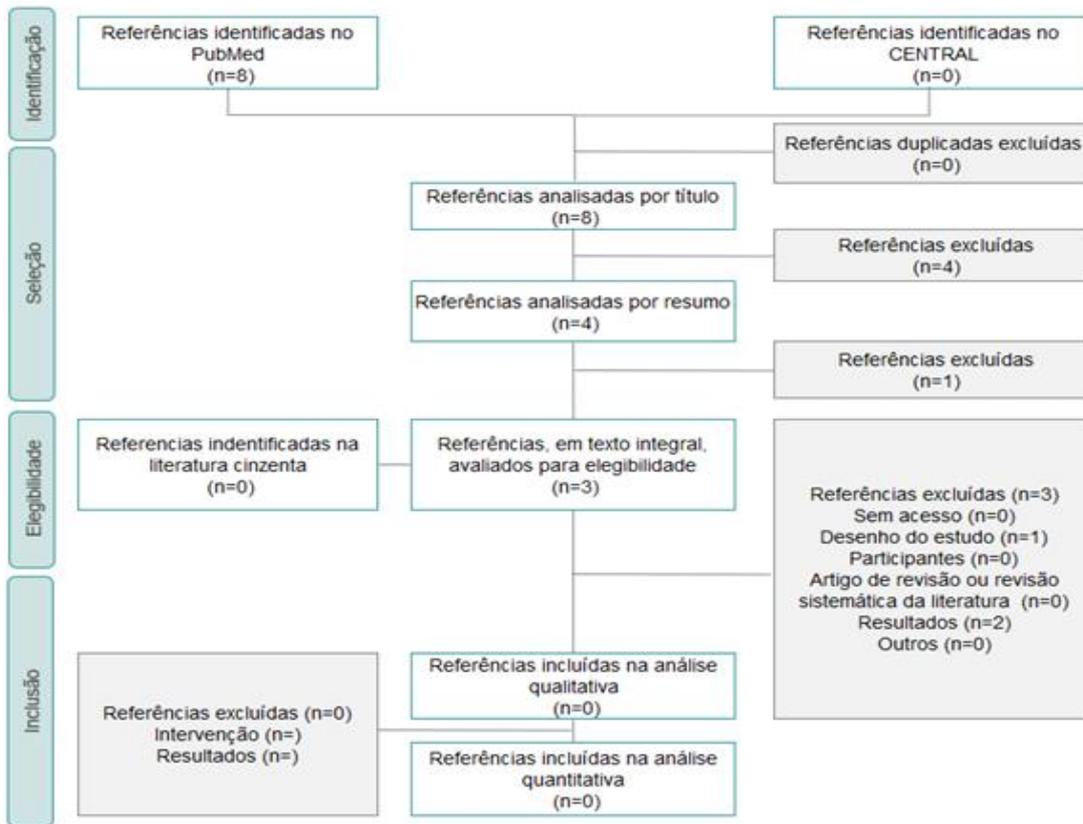


Figura 3. Diagrama PRISMA de seleção dos estudos incluídos na RSL

Fonte: Extraído de referência 4

Foram identificadas oito referências, após exclusão de estudos duplicados. Após a leitura dos títulos, foram selecionadas quatro referências, e a triagem dos resumos permitiu identificar três referências como elegíveis para leitura do texto integral.

Análise de exequibilidade da ITC

A aplicação dos critérios de elegibilidade durante a avaliação do texto integral levou à exclusão de três publicações. Dessas três, duas foram excluídas devido ao não cumprimento dos critérios relativos à população, uma vez que os estudos incluíam doentes com esplenomegalia como característica de base. A terceira foi excluída devido ao desenho do estudo, uma vez que tinha como objetivo avaliar as respostas histomorfológicas após a terapêutica com interferão alfa-peguilado.

Nos três estudos, os dados específicos para a subpopulação de doentes previamente tratados não estavam disponíveis de forma desagregada dos restantes elementos da população em análise.

Assim, em nenhum dos estudos avaliados estavam disponíveis resultados apenas para a subpopulação de doentes previamente tratados. Consequentemente, todos os estudos selecionados pelo algoritmo de pesquisa foram excluídos na fase de leitura integral da RSL.

Desta forma, não foi possível realizar a comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e interferão alfa-peguilado, na população de interesse, com base em métodos formais.

Comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e ruxolitinib

Análise de exequibilidade de comparação indireta⁵

Face à ausência de estudos que comparassem diretamente ropeginterferão alfa-2b e ruxolitinib, foi necessário proceder a uma comparação indireta. Para esse efeito o TAIM conduziu um estudo de viabilidade que envolveu o levantamento da evidência disponível nos ensaios clínicos de interesse.

Foi realizada uma revisão orientada da literatura com o objetivo de apurar a melhor evidência disponível para ruxolitinib, em que se identificou dois ensaios clínicos, o RESPONSE e RESPONSE II. Seguidamente foi elaborada uma comparação indireta através de um estudo de comparação indireta, ajustada (usando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC).

O estudo pivotal de ruxolitinib, estudo RESPONSE, teve como critério de inclusão a esplenomegalia, o que não está de acordo com as subpopulações definidas no PICO, “doentes sem esplenomegalia sintomática.” O ensaio clínico RESPONSE II incluiu uma população de doentes, mais aproximada da população definida na proposta inicial de avaliação definida, uma vez que incluiu doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia. Por conseguinte, foram selecionados os seguintes estudos: PROUD-PV e CONTINUATION-PV (ropeginterferão alfa-2b) na subpopulação de doentes previamente expostos a tratamento de 1ª linha e RESPONSE II (ruxolitinib).

No entanto, a subpopulação em análise corresponde a doentes intolerantes ou refratários a hidroxycarbamida, o que não se verificou no estudo PROUD-PV, em que um dos critérios de inclusão era “doentes sem tratamento prévio e com critérios para tratamento citoreduzidor (por ex. um evento prévio tromboembólico ou cardiovascular relacionado com PV, esplenomegalia progressiva, contagem de plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$, leucócitos $> 10\ 000 \times 10^9/l$) e doentes pré-tratados com HU durante menos

de 3 anos, sem resposta completa e sem resistência ou intolerância à HU, de acordo com os critérios da *European Leukemia Net* (ELN), não sendo por isso adequada para avaliar a comparação de interesse.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ropeginterferão alfa-2b foi depois analisado para cada medida de resultado. Contudo não foi submetida evidência direta ou indireta que permitisse avaliar o benefício adicional na subpopulação 2.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A evidência comparativa submetida pelo TAIM foi considerada não informativa para a tomada de decisão.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de ropeginterferão alfa-2b na indicação *para o tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ropeginterferão alfa-2b no tratamento da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos na população de: Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, não previamente tratados, em que a intervenção era ropeginterferão alfa-2b e os comparadores hidroxycarbamida e interferão alfa-peguilado (subpopulação 1); e de doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha, em que a

intervenção era ropeginterferão alfa-2b e os comparadores interferão alfa-peguilado e ruxolitinib (subpopulação 2).

O TAIM submeteu para avaliação o *Clinical study report* do: estudo PROUD-PV (EudraCT, 2012-005259-18)¹, ensaio de fase 3, aleatorizado, multicêntrico, aberto, realizado em 48 centros de 13 países na Europa (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida (HU) no tratamento de doentes com policitemia vera, com o objetivo principal de obter resposta hematológica completa, que incluiu 257 participantes. Este estudo incluiu doentes não previamente tratados, o que corresponde á subpopulação 1 considerada no PICO desta avaliação.

Submeteu também o *Clinical study report* do estudo CONTINUATION-PV (EudraCT, 2014-001357-17)², ensaio de extensão de 72 meses, aberto, multicêntrico, fase 3b, realizado em 41 centros de 12 países europeus (Portugal não participou) que avaliou a eficácia e segurança de ropeginterferão alfa-2b comparativamente com hidroxycarbamida ou melhor terapêutica disponível (MTD) em primeira linha de tratamento em doentes com policitemia vera que participaram no estudo PROUD-PV. Foram incluídos 171 participantes e analisados 169. Este estudo incluiu doentes não previamente tratados, o que corresponde á subpopulação 1 considerada no PICO desta avaliação.

Contudo, posteriormente à definição do PICO, o TAIM informou o INFARMED sobre a sua intenção de restringir a avaliação a “doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha” (subpopulação 2), e os estudos PROUD-PV e CONTINUATION-PV foram considerados não adequados para esta avaliação.

O TAIM submeteu também uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ para identificar a melhor evidência disponível relativa ao comparador interferão alfa-peguilado na subpopulação de “Doentes adultos com Policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha”, subpopulação 2, definida no PICO desta avaliação, e uma análise de exequibilidade de realização de uma comparação indireta de tratamentos entre ropeginterferão alfa-2b e esse comparador. Em nenhum dos estudos avaliados estavam disponíveis resultados apenas para a subpopulação de doentes previamente tratados. Consequentemente, todos os estudos selecionados pelo algoritmo de pesquisa foram excluídos na fase de leitura integral da RSL. Desta forma, não foi possível realizar a comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e interferão-alfa peguilado, na população de interesse.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e o comparador ruxolitinib, foi considerada a possibilidade de proceder a uma comparação indireta (ITC). O TAIM apresentou uma revisão orientada da literatura com o objetivo de apurar a melhor evidência disponível para ruxolitinib e a análise de viabilidade de realização de comparação indireta entre ropeginterferão alfa-2b e ruxolitinib. Seguidamente foi elaborada uma comparação indireta através de um estudo de comparação indireta, ajustada (usando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - *matching adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC).

Na revisão orientada da literatura identificaram-se dois ensaios clínicos de ruxolitinib, o RESPONSE e RESPONSE II. O estudo pivotal de ruxolitinib, estudo RESPONSE, teve como critério de inclusão a esplenomegalia, o que não está de acordo com as subpopulações definidas no PICO, “doentes sem esplenomegalia sintomática.” O ensaio clínico RESPONSE II incluiu uma população de doentes, mais aproximada da população definida na proposta inicial de avaliação definida, uma vez que incluiu doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia. Por conseguinte, foram selecionados os seguintes estudos: PROUD-PV/CONTINUATION-PV (ropeginterferão alfa-2b) na subpopulação de doentes previamente expostos a tratamento de 1ª linha e RESPONSE II (ruxolitinib).

No entanto, **a subpopulação em análise corresponde a doentes intolerantes ou refratários a hidroxycarbamida**, o que não se verificou no estudo PROUD-PV, em que um dos critérios de inclusão era “doentes sem tratamento prévio e com critérios para tratamento citoreductor (por ex. um evento prévio tromboembólico ou cardiovascular relacionado com PV, esplenomegalia progressiva, contagem de plaquetas $> 1000 \times 10^9/l$, leucócitos $> 10\ 000 \times 10^9/l$) e doentes pré-tratados com HU durante menos de 3 anos, sem resposta completa e **sem resistência ou intolerância à HU**, de acordo com os critérios da *European Leukemia Net* (ELN), não sendo por isso adequada para avaliar a comparação de interesse.

No que se refere à análise ropeginterferão alfa-2b vs. interferão alfa-peguilado, não foi submetida evidência comparativa, uma vez que a utilização de Interferão alfa-peguilado é *off-label* nesta indicação, não existindo estudos comparativos diretos. No entanto, e atendendo à utilização do interferão alfa-peguilado em regime *off-label* na prática clínica, que a sua utilização implica administrações mais frequentes (semanais) e que o seu perfil de segurança não é muito favorável, considera-se existir benefício na administração de ropeginterferão alfa-2b, nos doentes com resistência ou intolerância aos tratamentos de 1ª linha, nomeadamente a hidroxycarbamida, como alternativa ao ruxolitinib.

Tabela 9. Resumo da avaliação global de benefício

Pergunta de investigação	População	Intervenção	Comparador	Valor Terapêutico Acrescentado
1	Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, não previamente tratados	- Ropeginterferão alfa-2b	- Hidroxicarbamida - Interferão alfa-peguilado	Não provado
2	Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha	- Ropeginterferão alfa-2b	- Ruxolitinib - Interferão alfa-peguilado	Não provado

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Besremi (ropeginterferão alfa-2b) na indicação “tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos”.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ropeginterferão alfa-2b em relação aos comparadores (interferão alfa-peguilado e ruxolitinib). Contudo foi reconhecida a utilidade do fármaco, pelo que recomenda que ropeginterferão alfa-2b seja financiado de acordo com a legislação em vigor.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ropeginterferão alfa-2b no tratamento da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática na população de: Doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, não previamente tratados, em que a intervenção era ropeginterferão alfa-2b e os comparadores, hidroxicarbamida e interferão alfa-peguilado (subpopulação 1); e de, doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de

1ª linha, em que a intervenção era ropeginterferão alfa-2b e os comparadores interferão alfa-peguilado e ruxolitinib (subpopulação 2).

- Posteriormente à definição do PICO, o TAIM informou o INFARMED sobre a sua intenção de restringir a avaliação a “doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha” (subpopulação 2), sendo esta o alvo da análise.
- Relativamente à subpopulação 2 (doentes adultos com policitemia vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha), não foi possível comparar ropeginterferão alfa-2b com os comparadores de interesse interferão alfa-peguilado e ruxolitinib), por não ter sido submetida nenhuma evidência que permitisse avaliar de forma adequada essas comparações.
- Para a comparação de ropeginterferão alfa-2b com ruxolitinib, foi submetida uma comparação indireta ajustada por correspondência - *matching adjusted indirect comparison*, MAIC) e uma comparação de tratamentos simulados (*simulated treatment comparisons*, STC). Foram selecionados os estudos PROUD-PV e CONTINUATION-PV (ropeginterferão alfa-2b) e RESPONSE II (ruxolitinib). No entanto, a subpopulação em análise corresponde a doentes intolerantes ou refratários a hidroxycarbamida, o que não se verificou no estudo PROUD-PV, em que um dos critérios de inclusão era “doentes sem tratamento prévio; com critérios para tratamento citoreduzidor e doentes pré-tratados com hidroxycarbamida (HU) durante menos de 3 anos, sem resposta completa e sem resistência ou intolerância à HU”, não sendo por isso adequada para avaliar a comparação de interesse.
- No que se refere à análise de ropeginterferão alfa-2b vs. interferão alfa-peguilado, o TAIM procedeu a uma RSL, com o objetivo de realizar uma comparação indireta e face aos critérios de pesquisa utilizados, foram excluídos todos os estudos selecionados, o que inviabilizou a realização de comparação indireta. No entanto, e atendendo à utilização do interferão alfa-peguilado em regime *off-label* na prática clínica, que a sua utilização implica administrações mais frequentes (semanais) e que o seu perfil de segurança não é muito favorável, considera-se existir benefício na administração de ropeginterferão alfa-2b, nos doentes com resistência ou intolerância aos tratamentos de 1ª linha, nomeadamente a hidroxycarbamida, como alternativa ao ruxolitinib.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Besremi (ropeginterferão alfa-2b) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera (PROUD-PV Study) AOP Orphan Pharmaceuticals AG, 24 January 2017 (Version 1.1)
2. Clinical Study Report on the Longitudinal Evaluation of AOP2014 in Comparison to a Control Group (Standard First Line Treatment) through 72 Months of Treatment, AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH, 22 December 2021, Version 1.0
3. Passamonti F., *et al*, Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study, *Lancet Oncol* 2017; 18: 88–99
4. Revisão Sistemática da Literatura, Peginterferão alfa-2a no tratamento de doentes adultos com Policitemia Vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha, EXIGO, junho 2024
5. Resultados MAIC e STC, Besremi® (Ropeginterferão alfa-2b), no tratamento de doentes adultos com Policitemia Vera sem esplenomegalia sintomática, resistentes ou intolerantes à terapêutica de 1ª linha: Comparação indireta de tratamentos, EXIGO, junho 2024