

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

JAKAVI (RUXOLITINIB)

Tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/12/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ruxolitinib

Nome do medicamento: Jakavi

Apresentação(ões):

Ruxolitinib - 56 Unidades, Comprimido, 5 mg, registo n.º 5554431

Ruxolitinib - 56 Unidades, Comprimido, 10 mg, registo n.º 5624523

Ruxolitinib - 56 Unidades, Comprimido, 15 mg, registo n.º 5554449

Ruxolitinib - 56 Unidades, Comprimido, 20 mg, registo n.º 5554456

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Jakavi (Ruxolitinib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia.

Face ao melhor tratamento disponível o medicamento apresentou resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica do medicamento Jakavi (ruxolitinib), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Jakavi (Ruxolitinib)

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, 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) ocorre em cerca de duas em cada 100.000 pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 60 anos, embora possa também ocorrer em pessoas com menos de 40 anos.

A PV é atualmente classificada pela World Health Organization (WHO) na categoria das neoplasias mieloproliferativas (NMP). As NMP geralmente referem-se a 3 entidades clinicopatológicas: PV, Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MFP). A PV e as outras 2 entidades constituem a mieloproliferação clonal derivada da célula estaminal que se caracteriza por três mutações driver: JAK2, CALR e MPL com uma frequência respetiva na sua distribuição de ~99, 0 e 0% na PV, 55, 22 e 3% na TE e 65,20 e 7% na MFP. A mutação JAK2 mais frequente associada às NMP é no exão 14 JAK2V617F, o qual é responsável por quase todas as mutações JAK2 na TE e MFP e 97% na PV. As restantes 3% das mutações JAK2 na PV estão distribuídas através dos exões 12, 13 e 14.

O diagnóstico de PV requer frequentemente a presença da mutação JAK2 para além do aumento documentado da hemoglobina/hematócrito para níveis estabelecidos pelos critérios revistos da WHO, >16.5 g/dL/49% nos homens e >16 g/dL/48% nas mulheres.

O quadro clínico na PV caracteriza-se por sintomas constitucionais, incluindo fadiga e prurido, sintomas de hiperviscosidade, esplenomegalia ligeira a moderada, leucocitose, trombocitose, sintomas microvasculares (por ex. cefaleias, alterações visuais, dor torácica atípica, eritromelalgia, parestesias), complicações trombóticas e hemorrágicas e ainda o risco de transformação leucémica ou progressão fibrótica.

Na PV a produção exagerada de eritrócitos é independente da eritropoietina e, contrariamente às eritrocitoses secundárias, o aumento da massa eritrocitária pode ser mascarado inicialmente pelo aumento do volume plasmático que mantém o hematócrito na faixa da normalidade. Esta situação ocorre particularmente nas mulheres, que mais frequentemente apresentam trombose da veia hepática, com hematócrito normal.

As principais complicações da policitemia vera são:

Jakavi (Ruxolitinib)

- Trombose

- Hemorragia

Na PV, o volume de sangue expande-se e o aumento do número de eritrócitos pode causar hiperviscosidade. A hiperviscosidade predispõe à trombose macrovascular, resultando em acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, oclusão da artéria ou veia da retina, enfarte esplênico ou, particularmente nas mulheres, síndrome de Budd-Chiari. Também podem ocorrer eventos microvasculares (p. ex., acidente isquémico transitório, eritromelalgia e dor peri-ocular).

As plaquetas podem ter anomalias funcionais se a contagem plaquetária for $\geq 1.500.000/\text{mm}^3$, por causa de deficiência adquirida do fator de von Willebrand pela adsorção e proteólise pelas plaquetas dos multímeros de von Willebrand de alto peso molecular. A doença de von Willebrand predispõe ao aumento de hemorragia.

O aumento do índice proliferativo celular pode produzir hiperuricemia, aumentando o risco de gota e cálculos renais. Os doentes com PV são mais suscetíveis à doença péptica com acidez decorrente da infecção por *Helicobacter pylori*.

A PV habitualmente é assintomática, mas com o tempo, o aumento do volume eritrocitário e da viscosidade sanguínea pode causar adinamia, cefaleias, distúrbios visuais, fadiga e dispneia. Com frequência ocorre prurido, em particular após o banho quente (prurido aquagénico) e este pode ser o sintoma mais precoce. A face pode ficar vermelha e as veias da retina ingurgitadas. Palmas e pés podem ficar vermelhos, quentes e dolorosos, algumas vezes com isquemia digital (eritromelalgia). Mais de 30% dos doentes apresentam esplenomegalia (ligeira ou moderada).

A trombose pode causar sintomas no local envolvido (p. ex., déficits neurológicos com acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório, dor nas pernas, edema ou ambos, com trombose nas extremidades inferiores, perda da visão unilateral com obstrução vascular retiniana).

A hemorragia gastrointestinal surge em 10% dos pacientes.

O hipermetabolismo pode causar febre baixa e perda de peso e sugere progressão para mielofibrose secundária (mielofibrose pós-policitemia), que é clinicamente indiferenciável da mielofibrose primária.

A sobrevivência na PV é inferior à TE mas superior à MFP, com medianas estimadas em 14, 20 e 6 anos, respectivamente. As complicações mais graves na PV são a transformação leucêmica, progressão fibrótica e trombose com taxas de incidência de 5.5-18.7, 6-14 e 6-17%, respectivamente, ao longo de 15, 15 e 3 anos.

Em termos internacionais, estima-se que existam entre 30 e 57 casos em cada 100.000 indivíduos.

O tratamento atual na PV não modificou a história natural da doença no que respeita à sobrevivência global, sobrevivência livre de leucemia ou sobrevivência livre de mielofibrose. No entanto, a sobrevivência livre de trombose melhorou com a utilização de flebotomia, ácido acetilsalicílico e medicamentos citoredutores.

Num estudo observacional, que incluiu mais de 4.000 doentes com PV, a proporção de doentes de elevado risco, isto é, elegíveis para tratamento com hidroxiureia, foi de 64%. Dos doentes de elevado risco tratados com hidroxiureia, estima-se que até 40% acabe por se tornar resistente ou intolerante à terapêutica, necessitando de uma alternativa terapêutica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Ruxolitinib é um inibidor seletivo das *Janus Associated Kinases* (JAK), JAK1 e JAK2. Estas cinases medeiam a sinalização de um número de citocinas e fatores de crescimento que são importantes na hematopoiese e na função imunitária.

O ruxolitinib inibe a sinalização JAK-STAT e a proliferação de células de modelos celulares citocina-dependentes das neoplasias malignas hematológicas, bem como das células Ba/F3 que adquiram independência de citocinas através da expressão da proteína mutada JAK2V617F.

Ruxolitinib inibe a fosforilação de STAT3 induzida por citocinas em doentes com policitemia vera e mielofibrose.

Nos doentes com policitemia vera de baixo risco mas com necessidade de terapêutica citoredutora e nos de alto risco a terapêutica de primeira linha a ser considerada deve ser a hidroxiureia que é o

fármaco o qual existe maior evidência disponível e que as diversas guidelines consideram como o mais adequado à grande maioria dos doentes.

Nos doentes resistentes ou intolerantes à hidroxiureia são utilizados vários agentes terapêuticos em off-label. As diversas alternativas incluem o interferão, nomeadamente interferão-alfa (IFN- α) ou o peginterferão (PegIFN- α), outros fármacos imunomoduladores como o anagrelide, a lenalidomida e a talidomida, agentes citotóxicos alquilantes como o pipobromano, o clorambucilo, o bussulfano e o fósforo-32.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

| | Indicação/subpopulação | Intervenção | Comparador |
|---|---|---|---|
| 1 | Doentes resistentes ou intolerantes à hidroxiureia. | <ul style="list-style-type: none"> Ruxolitinib | <ul style="list-style-type: none"> Melhor terapêutica disponível |

Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

| | | |
|---|--------------------------|--|
| Termos de comparação | Medicamento em avaliação | Ruxolitinib Dose: 10 mg 2x/dia – ajustada de acordo com eficácia e segurança. Duração: Manter enquanto for eficaz |
| | Medicamento comparador | Melhor Terapêutica disponível De acordo com o RCM |
| Outros elementos a considerar na comparação | Medicamento em avaliação | Nada a referir |
| | Medicamento comparador | Nada a referir |

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

| Medidas de avaliação | Pontuação Atribuída | Classificação da importância das medidas |
|--|----------------------------|---|
| <i>Medidas de eficácia</i> | | |
| Taxa de eventos tromboembólicos | 9 | Crítico |
| Tempo até à mielofibrose por PV | 8 | Crítica |
| Sintomas relacionados com a PV | 7 | Crítica |
| Taxa da resposta hematológica completa | 6 | Importante |
| Duração da resposta hematológica completa | 6 | Importante |
| Taxa de resposta do hematócrito | 6 | Importante |
| Duração de resposta do hematócrito | 6 | Importante |
| Qualidade de vida | 9 | Crítica |
| <i>Medidas de Segurança</i> | | |
| Taxa de eventos adversos G3-4 | 7 | Crítica |
| Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade | 8 | Crítica |
| Mortalidade relacionada com o medicamento | 9 | Crítica |
| Eventos adversos | 6 | Importante |

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo RESPONSE ⁽¹⁾
- Estudo RESPONSE 2 ⁽²⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação:

- RELIEF ⁽³⁾

A população do estudo não corresponde à população em avaliação, uma vez que não estamos perante doentes resistentes ou intolerantes à hidroxiureia.

Estudos incluídos na análise

- **Estudo RESPONSE** ⁽¹⁾

O estudo RESPONSE foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou o ruxolitinib com os melhores tratamentos disponíveis em doentes com PV resistentes ou intolerantes à hidroxiureia.

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- doentes adultos (≥ 18 anos de idade);
- com policitemia vera;
- com necessidade de flebotomias para controle do Ht (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);
- com volume esplênico ≥ 450 cm³, medido por ressonância magnética ou tomografia computadorizada;
- resistentes ou intolerantes à HU, de acordo com os critérios ELN modificados;

Desenho do estudo

O desenho do estudo está representado na Figura 1, sendo composto por várias fases.

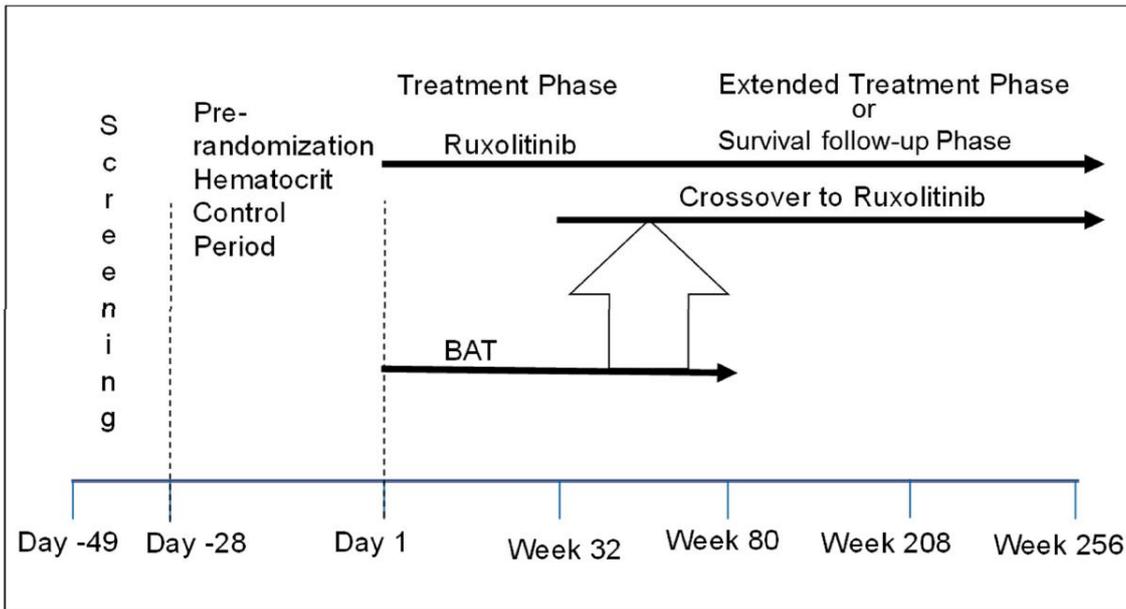


Figura 1 – Desenho do estudo.

Outcomes do estudo

O objetivo primário do estudo é a comparação da eficácia do ruxolitinib com o melhor tratamento disponível, definido através do controlo do hematócrito e redução do volume do baço, na semana 32.

Variáveis de eficácia secundárias:

- Proporção de doentes com ausência de elegibilidade para flebotomia e redução durável do tamanho do baço, na semana 48;
- Resposta hematológica completa na semana 48;
- Redução durável do tamanho do baço à semana 48;
- Estimativa da resposta hematológica total durável 48 semanas após a resposta inicial;
- Proporção de doentes com uma independência durável de flebotomia à semana 48;
- Duração da elegibilidade para flebotomias e da redução do volume de baço;
- Avaliação da resposta clinicohematológica;
- Proporção de doentes com uma resposta clinicohemetológica parcial ou completa durável;
- Duração da resposta clinicohematológica.

Variáveis exploratórias:

- Proporção de doentes que atingem a contagem de glóbulos brancos alvo;
- Proporção de doentes a atingir a contagem de plaquetas alvo;
- Proporção de doentes a terem uma trombose
- Sobrevivência livre de transformação na semana 208
- Sobrevivência global
- Outcomes relacionados com os doentes à semana 48;
- Farmacocinética

Avaliação da segurança.

Análise estatística

O outcome primário será avaliado à semana 48, não estando prevista qualquer análise interina.

Foi definido que seriam necessários 200 doentes serem randomizados numa razão de 1:1 para se obter um poder de 96%, assumindo um erro tipo I de 5%.

Fluxo de doentes no estudo

Foram randomizados 222 doentes, 110 para o grupo do ruxolitinib e 112 para o grupo da melhor terapêutica disponível (MTD).

No braço do ruxolitinib todos os doentes completaram a fase de randomização, enquanto no grupo do melhor tratamento disponível completaram a fase de randomização 99,1% dos doentes.

Características basais dos doentes do estudo

Na Tabela 4 estão presentes as características basais dos doentes incluídos.

As características estão bem equilibradas entre os grupos.

Tabela 4 – Características basais dos doentes do estudo

| Characteristic | Ruxolitinib (N=110) | Standard Therapy (N=112) |
|--|------------------------|-----------------------------|
| Age — yr | | |
| Median | 62.0 | 60.0 |
| Range | 34–90 | 33–84 |
| Sex — no. of patients (%) | | |
| Male | 66 (60.0) | 80 (71.4) |
| Female | 44 (40.0) | 32 (28.6) |
| Time since diagnosis of polycythemia vera — yr | | |
| Median | 8.2 | 9.3 |
| Range | 0.5–36 | 0.5–23 |
| Duration of previous hydroxyurea therapy — yr | | |
| Median | 3.1 | 2.8 |
| Range | <0.1–20.9 | <0.1–20.9 |
| ECOG performance status — no. of patients (%)† | | |
| 0 | 76 (69.1) | 77 (68.8) |
| 1 | 31 (28.2) | 34 (30.4) |
| 2 | 3 (2.7) | 1 (0.9) |
| Status with regard to previous hydroxyurea therapy — no. of patients (%) | | |
| Unacceptable side effects | 59 (53.6) | 61 (54.5) |
| Inadequate response | 51 (46.4) | 51 (45.5) |
| Previous thromboembolic event — no. of patients (%) | 39 (35.5) | 33 (29.5) |
| Positive status for JAK2 V617F mutation — no. of patients (%) | 104 (94.5) | 107 (95.5) |
| Allele burden — % | 76.2±17.8 | 75.0±22.6 |
| Spleen length | | |
| Below costal margin — cm | | |
| Median | 7.0 | 7.0 |
| Range | 0.0–24.0 | 0.0–25.0 |
| <10 cm — no. of patients (%) | 71 (64.5) | 67 (59.8) |
| >20 cm — no. of patients (%) | 2 (1.8) | 4 (3.6) |
| Spleen volume — cm ³ | | |
| Median | 1195 | 1322 |
| Range | 396–4631 | 254–5147 |
| Hematocrit — %‡ | | |
| Mean | 43.6±2.2 | 43.9±2.2 |
| Median | 43.3 | 44.0 |
| Range | 39.2–50.5 | 37.6–50.5 |
| Hematocrit category — no. of patients (%) | | |
| 40–45% | 79 (71.8) | 83 (74.1) |
| >45% | 28 (25.5) | 25 (22.3) |
| White-cell count — ×10 ⁹ /liter | 17.6±9.6 | 19.0±12.2 |
| Platelet count — ×10 ⁹ /liter | 484.5±323.3 | 499.4±318.6 |
| No. of phlebotomies within 24 wk before screening | | |
| Median | 2.0 | 2.0 |
| Range | 1–8 | 0–16 |

Os fármacos incluídos na MTD inicial foram HU (58.9%), interferão (11.6%), anagrelide (7.1%), imunomoduladores (4.5%) e pipobromano (1.8%) e não foi administrada qualquer medicação em 15.2% dos doentes.

Resultados de eficácia

O endpoint primário – proporção de doentes com controlo do Ht e uma redução de $\geq 35\%$ no volume esplénico à semana 32, foi atingido numa proporção significativamente superior de doentes no braço ruxolitinib comparativamente com o braço MTD (22.7% vs. 0.9%; $p < 0.001$).

A manutenção de resposta primária obtida à semana 32 até à semana 48 foi também estatisticamente superior com ruxolitinib (19.1% vs. 0.9%; $p < 0.001$).

O controlo do Ht foi atingido em 60% do braço ruxolitinib e 18.8% no MTD ($p < 0.001$).

A redução de volume esplénico de pelo menos 35% foi de 40,0% no braço do ruxolitinib e 0,9% no braço do MTD, $p < 0.001$.

A resposta hematológica completa no braço ruxolitinib foi atingida em 23.6% e 8.0% no braço MTD à semana 32 ($p = 0.0016$).

À semana 32, um total de 36/74 doentes no braço ruxolitinib (49%) e 4/81 no braço MTD (5%) tiveram pelo menos uma redução de 50% no score total da tabela MPN-SAF.

A qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-C30 apresentou uma variação média de + 10,86 pontos no Estado de Saúde Global enquanto que no grupo dos MTD ocorreu uma variação de -4,82 pontos, $p < 0,001$.

Avaliação de segurança

A taxa de eventos adversos e de eventos adversos grau 3 ou 4 foi semelhante nos 2 grupos.

A taxa de abandono por eventos adversos às 32 semanas foi de 3,6% no grupo do ruxolitinib e 1,8% no braço MTD.

Não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.

Estudo RESPONSE 2 ⁽²⁾

Ensaio fase 3b multicêntrico, randomizado, sem ocultação com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com ruxolitinib em comparação com a MTD em doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia.

Critérios de Inclusão

Os principais critérios de inclusão para participação no estudo foram:

- doentes adultos (≥ 18 anos de idade);
- com policitemia vera;
- com necessidade de flebotomias para controle do Ht;
- sem esplenomegalia;
- resistentes ou intolerantes à HU, de acordo com os critérios ELN modificados;

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.

A MTD era selecionada pelo investigador e podia incluir hidroxiureia (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 aspirina em baixa dose se medicamento não contraindicado.

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.

A descontinuação do tratamento foi de 11 e 2 no braço MTD e no braço ruxolitinib respetivamente. Este parâmetro pode ter sido afetado pela natureza de não ocultação do estudo e a opção de crossover do MTD para ruxolitinib à semana 28 ou subsequentes.

Outcomes do estudo

O Endpoint primário foi a proporção de doentes que obtiveram controle do Ht à semana 28. O controle do hematócrito foi 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:

- Remissão hematológica completa à semana 28
- Duração do controle do Ht e da Remissão Completa à semana 52 e 80
- Variação ao longo do estudo dos seguintes parâmetros
 - Elegibilidade de flebotomia
 - Hematócrito
 - Volume do baço
 - ECOG
- Sobrevivência livre de transformação
- Sobrevivência global
- Segurança
- Qualidade de vida

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no outcome primário (proporção do controle composto primário) do ensaio RESPONSE¹. Na hipótese de uma taxa de controle do hematócrito de 20% no braço MTD e 50% no braço ruxolitinib (correspondente OR 4.0) foram necessários 116 doentes para detetar uma diferença significativa com teste-t e nível de significância de 0.05 e 90%.

A análise de eficácia para os endpoints primários e secundários foi efetuada de acordo com o princípio ITT.

O outcome primário será avaliado à semana 48, não estando prevista qualquer análise interina.

Fluxo de doentes no estudo

O estudo incluiu 149 doentes e 74 foram randomizados para receber ruxolitinib e 75 receberam MTD (Figura 2).

Descontinuaram o tratamento 2 (3%) e 11 (15%) dos doentes no braço ruxolitinib e MTD respetivamente. No braço MTD, 37 (49%) de 75 doentes receberam HU, interferão ou interferão peguilado 10 (13%), pipobroman 5 (7%), lenalidomida 1 (1%), nenhum tratamento 21 (28%) e outros tratamentos 1 (1%).

A mediana da duração de exposição do tratamento foi de 42.2 semanas no grupo ruxolitinib e 28.4 semanas no grupo MTD.

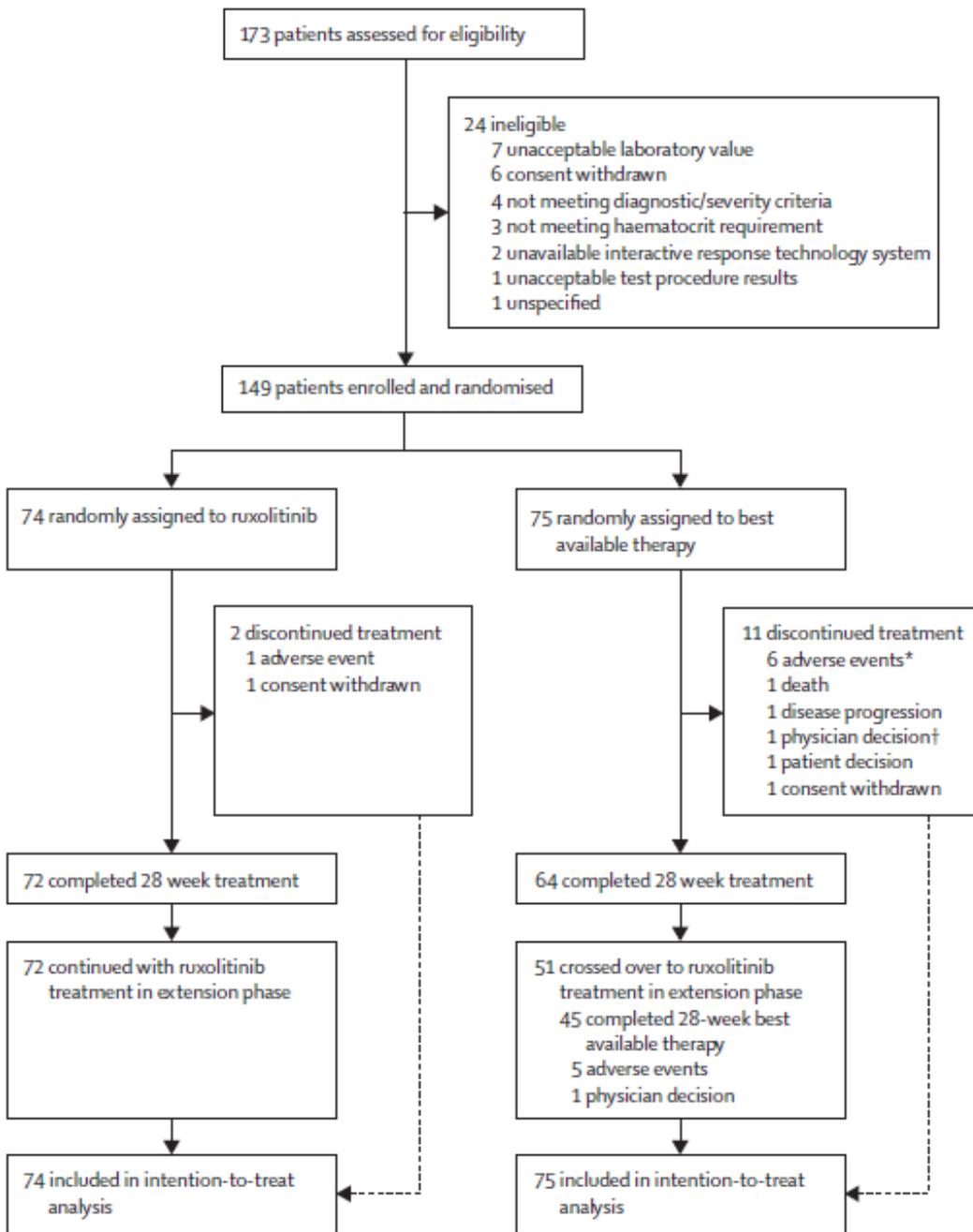


Figura 2 – Fluxo dos doentes no estudo

Características basais dos doentes do estudo

A tabela 5 apresenta as características basais dos doentes incluídos no estudo.

As características estão bem equilibradas entre os grupos.

Tabela 5 – Características basais dos doentes do estudo

| | Ruxolitinib group (n=74) | Best available therapy group (n=75) |
|--|-----------------------------|---|
| Age (years) | | |
| Median (IQR) | 63 (54-71) | 67 (61-74) |
| Age >60 years | 46 (62%) | 57 (76%) |
| Sex | | |
| Men | 39 (53%) | 47 (63%) |
| Women | 35 (47%) | 28 (37%) |
| Median time since diagnosis (years) | 6.5 (2.9-10.7) | 6.7 (3.2-10.6) |
| Previous lines of antineoplastic therapies | | |
| One | 53 (72%) | 52 (69%) |
| More than one | 21 (28%) | 23 (31%) |
| Median duration of previous hydroxyurea therapy (months) | 33-95 (6-80-79-31) | 42-61 (6-86-84-30) |
| Previous hydroxyurea treatment status | | |
| Inadequate response | 30 (41%) | 30 (40%) |
| Unacceptable side-effects | 44 (59%) | 45 (60%) |
| Positive for JAK2 Val617Phe mutation* | 72 (97%) | 69 (92%) |
| History of previous thromboembolic event | 21 (28%) | 18 (24%) |
| Percentage haematocrit level | | |
| Mean (SD)† | 42.8% (1.46) | 42.7% (1.44) |
| Median (IQR)† | 43.0% (41.7-44.0) | 42.7% (41.7-44.0) |
| White blood cell count, × 10 ⁹ cells per L | 12.0 (8-19) | 13.0 (8-06) |
| Mean platelet count, × 10 ⁹ platelets per L | 469.5 (295-96) | 471.5 (350-38) |
| Two or more phlebotomies within 24 weeks before screening | 58 (78%) | 57 (76%) |

Resultados de eficácia

O controle do Ht à semana 28 foi atingido em 46 (62%) de 74 doentes no braço ruxolitinib comparativamente com 14 (19%) dos doentes no braço MTD, (odds ratio [OR] 7.28 [95% CI 3.43-14.45], $p < 0.0001$).

A remissão hematológica completa foi de 17 (23%) dos 74 doentes no grupo ruxolitinib comparado com 4 (5%) dos 75 doentes no grupo MTD (OR 5.58 [95% CI 1.73-17.99]; $p = 0.0019$).

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.

Avaliação de segurança

Até à semana 28, 59 (80%) dos 74 doentes no grupo ruxolitinib tiveram um ou mais eventos adversos e 60 (80%) dos 75 doentes no grupo MTD.

A taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 13% no grupo do ruxolitinib e 20% no grupo do MTD.

A taxa de abandono por eventos adversos às 28 semanas foi de 1,4% no grupo do ruxolitinib e 8% no braço MTD.

Ocorreu uma morte no grupo MTD.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

- **Taxa de eventos tromboembólicos (Crítico 9)**
 - O número de eventos tromboembólicos existentes nos estudos foi muito reduzido, não permitindo retirar conclusões para este *outcome*.

- **Tempo até à mielofibrose por PV (Crítico 8)**
 - Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

- **Sintomas relacionados com a PV (Crítico 7)**
 - À semana 32 no estudo RESPONSE, um total de 36/74 doentes no braço ruxolitinib (49%) e 4/81 no braço MTD (5%) tiveram pelo menos uma redução de 50% no score total da tabela MPN-SAF.
 - No estudo RESPONSE 2 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.
 - Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do ruxolitinib comparativamente ao melhor tratamento médico no *outcome* sintomas relacionados com a Policitemia Vera.

- **Taxa de Resposta Hematológica completa (Importante 6)**
 - No estudo RESPONSE, a resposta hematológica completa no braço ruxolitinib foi atingida em 23.6% e 8.0% no braço MTD à semana 32 ($p=0.0016$).
 - No estudo RESPONSE 2, a remissão hematológica completa foi de 17 (23%) dos 74 doentes no grupo ruxolitinib comparado com 4 (5%) dos 75 doentes no grupo MTD (OR 5.58 [95% CI 1.73-17.99]; $p=0.0019$).
 - Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do ruxolitinib comparativamente ao melhor tratamento médico no *outcome* taxa de resposta hematológica completa.

- **Duração da Resposta Hematológica completa (Importante 6)**

- Nos estudos realizados, apesar de existirem dados do prolongamento dos estudos que apontam para uma manutenção da resposta hematológica completa, a médio prazo, estes dados não são comparativos com os MTD.
- Assim, não existem dados disponíveis que permitam retirar conclusões relativamente a este outcome.

- **Taxa de resposta do hematócrito (Importante 6)**

- No estudo RESPONSE, o controle do hematócrito foi atingido em 60% do braço ruxolitinib e 18.8% no MTD ($p < 0.001$).
- No estudo RESPONSE 2, o controle do hematócrito à semana 28 foi atingido em 46 (62%) de 74 doentes no braço ruxolitinib comparativamente com 14 (19%) dos doentes no braço MTD, (odds ratio [OR] 7.28 [95% CI 3.43-14.45], $p < 0.0001$).
- Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do ruxolitinib comparativamente ao melhor tratamento médico no outcome taxa de resposta do hematócrito.

- **Duração da resposta do hematócrito (Importante 6)**

- Nos estudos realizados, apesar de existirem dados do prolongamento dos estudos que apontam para uma manutenção da resposta do hematócrito, a médio prazo, estes dados não são comparativos com os MTD.
- Assim, não existem dados disponíveis que permitam retirar conclusões relativamente a este outcome.

- **Qualidade de Vida (Crítica 9)**

- No estudo RESPONSE, a qualidade de vida avaliada pelo EORTC QLQ-C30 apresentou um variação média de + 10,86 pontos no Estado de Saúde Global enquanto que no grupo dos MTD ocorreu uma variação de -4,82 pontos, $p < 0,001$.
- Assim, existe evidencia de valor terapêutico acrescentado do ruxolitinib comparativamente ao melhor tratamento médico no outcome qualidade de vida.

- **Taxa de Eventos Adversos (Importante 6)**
 - A taxa de eventos adversos é sobreponível nos 2 braços dos estudos RESPONSE e RESPONSE 2.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do ruxolitinib relativamente ao melhor tratamento médico no outcome taxa de eventos adversos.

- **Taxa de Eventos Adversos de grau 3-4 (Crítico 7)**
 - No estudo RESPONSE a taxa de eventos adversos e de eventos adversos grau 3 ou 4 foi semelhante nos 2 grupos.
 - No estudo RESPONSE 2, a taxa de eventos adversos grau 3 ou 4 foi de 13% no grupo do ruxolitinib e 20% no grupo do MTD.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do ruxolitinib relativamente ao melhor tratamento médico no outcome taxa de eventos adversos grau 3 ou 4.

- **Taxa de Abandono da Terapêutica por Toxicidade (Crítica 8)**
 - No estudo RESPONSE, a taxa de abandono por eventos adversos às 32 semanas foi de 3,6% no grupo do ruxolitinib e 1,8% no braço MTD.
 - No estudo RESPONSE 2, a taxa de abandono por eventos adversos às 28 semanas foi de 1,4% no grupo do ruxolitinib e 8% no braço MTD.
 - Assim, não existe evidência de dano adicional do ruxolitinib relativamente ao melhor tratamento médico no outcome taxa de abandono da terapêutica por toxicidade.

- **Mortalidade Relacionada com o Tratamento**
 - Não existem dados disponíveis para avaliar adequadamente este outcome.

7. Qualidade da evidência submetida

O estudo RESPONSE e RESPONSE 2 apresentam uma qualidade de evidência baixa para as variáveis sintomas relacionados com a policitemia vera e qualidade de vida, dado ser um estudo aberto.

Para as variáveis taxa de resposta hematológica completa e taxa de resposta do hematócrito a qualidade da evidência é classificada como moderada, dada a influência de se tratar de um estudo aberto ser mais reduzida.

Para a taxa de eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4 e taxa de abandono da terapêutica por toxicidade a qualidade da evidência é também classificada como moderada, dado os estudos serem abertos.

Para o restantes outcomes não existem dados que permitam a sua avaliação, pelo que não é avaliável a qualidade da evidência.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado da ruxolitinib na indicação “Tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia”.

A empresa submeteu o estudo RESPONSE foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou o ruxolitinib com os melhores tratamentos disponíveis em doentes com PV resistentes ou intolerantes à hidroxiureia.

A empresa submeteu ainda o estudo RESPONSE 2, ensaio fase 3b multicêntrico, randomizado, sem ocultação com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com ruxolitinib em comparação com a MTD em doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia.

Observou-se que nos estudos RESPONSE e RESPONSE 2 o ruxolitinib apresentou evidência de valor terapêutico acrescentado nos outcomes de eficácia sintomas relacionados com a policitemia vera, taxa

de resposta hematológica completa, taxa de resposta do hematócrito e qualidade de vida. Não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados relativos à taxa de eventos tromboembólicos, tempo até à mielofibrose por policitemia vera, duração da resposta hematológica completa ou duração da resposta do hematócrito.

Constatou-se ainda que não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização do ruxolitinib.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do ruxolitinib na indicação “Tratamento de doentes adultos com policitemia vera, que são resistentes ou intolerantes a hidroxiureia”.

Concluiu-se que o ruxolitinib, no tratamento de doentes adultos com policitemia vera, resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, apresenta resultados sugestivos de valor terapêutico acrescentado não quantificável em relação ao melhor tratamento disponível.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Estudo RESPONSE foi um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, aberto, que comparou o ruxolitinib com os melhores tratamentos disponíveis em doentes com PV resistentes ou intolerantes à hidroxiureia.
- Estudo RESPONSE 2, ensaio fase 3b multicêntrico, randomizado, sem ocultação com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com ruxolitinib em comparação com a MTD em doentes com PV resistentes ou intolerantes à HU, sem esplenomegalia.
- Nos estudos RESPONSE e RESPONSE 2 o ruxolitinib apresentou evidencia de valor terapêutico acrescentado nos outcomes de eficácia sintomas relacionados com a policitemia vera, taxa de resposta hematológica completa, taxa de resposta do hematócrito e qualidade de vida. Não existe evidencia de valor terapêutico acrescentado ou não existem dados relativos à taxa de eventos tromboembólicos,

tempo até à mielofibrose por policitemia vera, duração da resposta hematológica completa ou duração da resposta do hematócrito.

- Não foram identificados problemas significativos de segurança com a utilização do ruxolitinib.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do ruxolitinib no tratamento de doentes com policitemia vera (PV) com resistência ou intolerantes à hidroxiureia (HU). O comparador foi a melhor terapêutica disponível (MTD).

Foi desenvolvido um modelo constituído por 3 estádios de saúde distintos: em tratamento (“ON”), após descontinuação de tratamento (“OFF”) e Morte. Foi usado um *partitioned survival model*, sendo o número de indivíduos em cada estágio de saúde num dado momento resultante da proporção de doentes estimada através das funções de sobrevivência paramétricas e respetiva área debaixo da curva. Foi utilizado como horizonte temporal o tempo de vida do doente.

Os doentes entram no modelo aquando do início do tratamento com ruxolitinib ou MTD. No caso do tratamento com ruxolitinib, o modelo permite que os doentes permaneçam em tratamento até ocorrência de descontinuação ou morte. Aquando da descontinuação do tratamento com ruxolitinib, o modelo assume a impossibilidade de retratamento com ruxolitinib, e considera MTD como tratamento subsequente. Para os doentes que iniciam o modelo com o tratamento com MTD, e dada a ausência de alternativas terapêuticas, o modelo não considera qualquer tratamento subsequente ao MTD, sendo que para estes doentes apenas a transição para a morte é permitida.

A eficácia do tratamento foi medida a partir dos doentes dos ensaios clínicos RESPONSE, de acordo com a duração da resposta dos vários parâmetros hematológicos, redução da sintomatologia associada à PV, e melhoria da qualidade de vida. Devido à falta de dados relativos à MTD nos ensaios RESPONSE e RESPONSE II (a maioria dos doentes do braço MTD transitou para o braço ruxolitinib às 32 semanas no estudo RESPONSE e às 28 no estudo RESPONSE II), foi realizada uma comparação indireta com o registo espanhol GEM-FIN para estimar a sobrevivência global. A proporção de doentes em cada estágio de saúde foi obtida através da modelação do tempo até à ocorrência de determinado evento, através de métodos de análise de sobrevivência.

A qualidade de vida foi medida através do EQ-5D-5L avaliada no ensaio RESPONSE II, aplicando as tarifas portuguesas. Foram testadas outras medições (EORTC QLQ-C30 e MPN-SAF, mapeadas para EQ-5D) em análises de cenário. A perda de qualidade de vida por evento tromboembólico foi obtida a partir da literatura.

Foram considerados os seguintes custos diretos: custos da terapêutica em avaliação e dos comparadores; custos dos eventos tromboembólicos; custos de monitorização; custos de tratamento dos eventos adversos; custos da medicação concomitante e outras intervenções. Os custos unitários dos eventos tromboembólicos foram obtidos com base em dados oficiais (GDH) e os dos eventos adversos com base na literatura (as taxas de eventos foram retiradas dos ensaios); os recursos utilizados na monitorização foram retirados da literatura e custos unitários de fontes oficiais.

Foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, e que o resultado em termos de custo-efetividade é marcado por uma forte incerteza. Assim, considerou-se que o medicamento apenas poderá ser financiado mediante uma redução substancial do seu preço.

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 orçamental.

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. CSR do estudo RESPONSE.
2. CSR do estudo RESPONSE 2.