

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

REVOLADE (ELTROMBOPAG)

Eltrombopag para o tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, não esplenectomizados, refratários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia

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

27/10/2023

DATA DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA E RESPETIVO ARQUIVAMENTO DO PROCESSO: 07/12/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Eltrombopag

Nome do medicamento: Revolade

Apresentações: Blister – 28 unidades, comprimidos revestidos por película, 25 mg, n.º de registo 5280904;
blister - 28 Unidades, comprimidos revestidos por película, 50 mg, n.º de registo 5280920.

Titular da AIM: Novartis Europharm Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Revolade (Eltrombopag)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, não esplenectomizados, refratários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia.

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que não foi demonstrado o valor terapêutico acrescentado do eltrombopag face a rituximab, e face à esplenectomia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Revolade (Eltrombopag) não 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 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A PTI é uma doença autoimune dirigida a plaquetas e megacariócitos com aumento da destruição, produção não otimizada e consequente diminuição do número de plaquetas circulantes. Tem uma distribuição bimodal com um pico de incidência entre os 1 e 5 anos e outro depois dos 75. As principais complicações da doença são hemorragias possivelmente fatais e infecções¹.

A terminologia da PTI proposta pelo grupo de trabalho da PTI da Associação Europeia de Hematologia é a seguinte: Recém diagnosticada (<3 Meses); Persistente (3-12 Meses); Crónica (>12 Meses); Grave (hemorragia que obriga a tratamento, intervenções adicionais ou aumento de dose); Refratária (PTI grave após esplenectomia)¹.

Não existem dados nacionais quanto à prevalência de PTI. É estimada uma incidência de PTI com necessidade de cuidados de saúde em França de cerca de 2,92/100,000 pessoas-ano (Moulis, 2014). Assumindo uma incidência semelhante em Portugal, podemos calcular que em cada ano cerca de 300 pessoas necessitarão de cuidados de saúde devido a PTI. Cerca de 36% das crianças e 67% dos adultos evoluirão para a forma persistente ou crónica. A prevalência estimada de 9.5/100,000 adultos (Lambert, 2017) resultaria num total de cerca de 800 adultos com PTI em Portugal¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A primeira opção no tratamento da PTI manteve-se durante décadas a Prednisolona 1 mg/kg/d de 2 a 4 semanas (*Blood 2017, Clinical updates in adult immune thrombocytopenia*), embora ensaios recentes tenham colocado dúvidas sobre a melhor opção para a corticoterapia - terapêutica com alta dose de dexametasona (40mg/d durante 4 dias), ou ainda altas doses de dexametasona combinada com rituximab, oferecem resultados promissores¹.

Aquando da publicação das guidelines mais recentes (2011) eram ainda poucos os dados conhecidos para os agonistas do receptor da trombopoietina, sendo que a segunda linha recomendada foi a esplenectomia (Guidelines da Sociedade Americana). Apesar das respostas globais de 60-70%, dados de vida real revelam que apenas <25% dos doentes é submetido a esplenectomia, dado o risco aumentado de infecção (5-30 vezes nos primeiros 3 meses), trombose (>30 vezes aumentado do que população geral) e risco de hipertensão pulmonar e complicações peri-operatórias¹.

Revolade (Eltrombopag)

O grupo de Consenso para a PTI lista também outras alternativas possíveis. O rituximab usado na dose 375mg/m² em 4 doses resulta em taxas de resposta global de 40-60%. Infelizmente, a taxa de respostas a longo prazo não é promissora, com taxas de resposta a 5 anos de apenas 20% (Patel et al, 2012), tendo sido realizado um ensaio comparado com placebo, que não mostrou diferenças entre os dois aos 1.5 anos. O desenvolvimento mais notório nesta indicação da PTI refractária à corticoterapia foi o desenvolvimento dos agonistas dos receptores da trombopoietina (TPO-RA) – romiplostim e eltrombopag, aprovados ambos pela FDA no tratamento de PTI no adulto, sendo que o romiplostim está apenas aprovado para os doentes não candidatos a esplenectomia¹.

O Eltrombopag é uma molécula pequena, oral, não-peptídica, agonista do receptor da trombopoietina aprovada para doentes com PTI crónica, para doentes com idade superior a 1 ano, doentes com Hepatite C trombocitopenia para permitir terapêutica baseada no interferão, e doentes com anemia aplásica severa. O fármaco aumenta a produção de plaquetas ligando-se ao domínio transmembranar de TPO-R, activando a proliferação de megacariócitos nos progenitores medulares¹.

Com menor grau de evidência, mas também usados com menor expressão na prática clínica, são opções também a dapsona (1-2 mg/kg/d PO), o micofonato mofetil (400 mg/m² bid, max 1g bid) e o sirolimus (dose de carga 3 mg/m², depois 1-2 mg/d de manutenção), bem como o danazol (400–600 mg/d) A dapsona mostrou taxas de resposta entre 40-60%, em alguns estudos retrospectivos e não controlados (Godeau et al, 1997; Zaja et al, 2012; Rodrigo & Gooneratne, 2013). O danazol mostrou taxas de resposta imediatas de 57–67% e 40% de longo termo (Maloisel et al, 2004), com efeitos adversos importantes (toxicidade hepática e trombótica)¹.

Pelo exposto, são poucas as opções terapêuticas na PTI refractária à corticoterapia, sendo que a esplenectomia, a que apresenta melhores taxas de resposta, apresenta-se com efeitos secundários importantes. Assim o fármaco em apreciação poderá preencher uma necessidade no armamentário terapêutico¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão analisou o benefício adicional do burosumab no “no tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, não esplenectomizados, refractários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação eltrombopag.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) (PTI) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha candidatos a esplenectomia	<ul style="list-style-type: none">▪ Eltrombopag	<ul style="list-style-type: none">▪ Rituximab▪ Esplenectomia

Para esta avaliação foram propostos como comparadores algumas das opções disponíveis para o tratamento da PTI crónica, refractária a uma linha de tratamento, nomeadamente a esplenectomia e o rituximab. Os critérios para a seleção do comparador tiveram em conta a experiência clínica no tratamento desta doença e o facto de os medicamentos terem decisão de financiamento. De referir que apesar do rituximab não ter formalmente esta indicação no RCM é usado comumente na prática clínica.

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

Tabela 3: Outcomes e classificação da sua importância

Outcome	Pontuação	Importância
Taxa de respostas globais (contagem de plaquetas)	6	importante
Incidência e gravidade de sintomas hemorrágicos associados à PTI	8	crítico
Taxa de esplenectomia	7	crítico
Tempo até ao próximo tratamento	6	importante
Qualidade de vida	9	crítico
Reações adversas	6	importante
Reações adversas grau 3 e 4 (CTCAE)	8	crítico
Taxa de abandono do estudo por efeitos adversos	7	crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação

1. Comparação indireta entre eltrombopag e rituximab (STC)
2. Comparação indireta entre eltrombopag e esplenectomia (STC)
3. Estudo RAISE (comparação entre eltrombopag e placebo)

1. Comparações indiretas entre eltrombopag e rituximab e esplenectomia

Revisão sistemática da literatura

O titular de AIM submeteu uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a viabilidade de uma comparação indireta entre eltrombopag e rituximab e eltrombopag e esplenectomia, no tratamento de doentes adultos com PTI refractária a outros tratamentos, candidatos a esplenectomia.

Realizaram uma pesquisa que incluiu a CENTRAL e PubMed até 03 de agosto 2018. Não foram feitas pesquisas manuais em bases de dados biomédicas para procurar resumos de conferências relevantes. Foram pesquisadas as referências dos artigos de revisão sistemática ou meta-análises encontrados na primeira fase de pesquisa. Não foi descrito número de investigadores neste processo. Não foi descrita avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos.

A população analisada na revisão sistemática da literatura incluiu doentes que apresentavam cumulativamente as seguintes características:

- idade igual ou superior a 18 anos;
- PTI diagnosticada há pelo menos 6 meses;
- terapêutica de segunda-linha ou doentes previamente tratados com terapêuticas de primeira-linha (por exemplo: corticosteroides ou imunoglobulinas);
- ausência de esplenectomia

Revolade (Eltrombopag)

Todos os estudos que reportaram resultados de pelo menos um dos indicadores de interesse apresentados abaixo foram incluídos na análise:

- Eficácia
- Resposta global, avaliada através da contagem de plaquetas;
- Incidência e gravidade de sintomas hemorrágicos associados à PTI;
- Proporção de doentes com esplenectomia após tratamento;
- Tempo até próximo tratamento.
- Segurança
- Incidência de reações adversas;
- Proporção de doentes com reações adversas grau 3 e 4, de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*;
- Proporção de doentes que abandonaram o estudo por eventos adversos.
- Taxa de mortalidade
- Qualidade de vida: Avaliada através do *Short-Form Health Survey 36 Item* versão 2 (SF-36v2).

Foram excluídos da análise todos os estudos com resultados de interesse exclusivamente em subpopulações de doentes que apresentassem simultaneamente PTI e comorbilidades.

Resultados

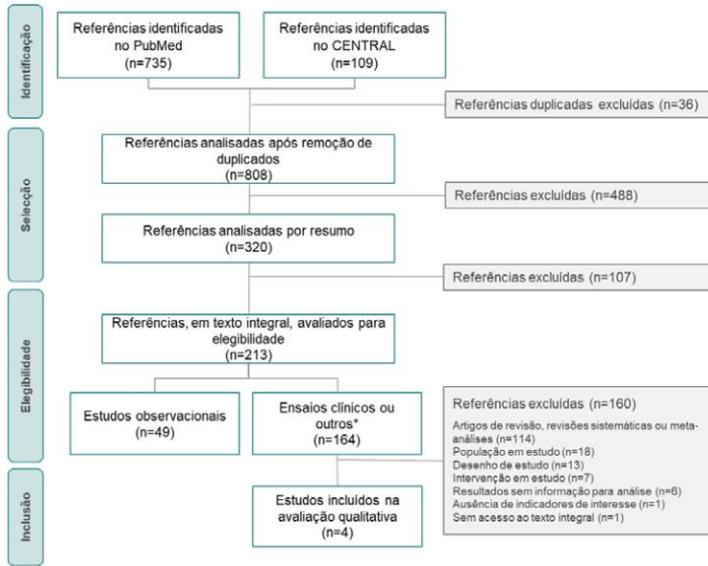
Foram identificados 4 ensaios aleatorizados e controlados que avaliaram a eficácia e segurança do eltrombopag comparado com placebo.

Foram identificados 4 ensaios clínicos com critérios de elegibilidade cumpridos, com o objetivo de avaliar a viabilidade de uma comparação indireta entre os ensaios clínicos de rituximab e eltrombopag.

Em relação à esplenectomia, não foram encontrados ensaios clínicos aleatorizados e controlados. A escassa evidência disponível provem de estudos retrospectivos, dos quais se destaca o estudo de Vianelli e colegas [25] pela dimensão (n=233) e longo período de seguimento (10 anos).

O fluxo de estudos com rituximab na população de interesse está representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de estudos com rituximab



fonte: referência 5

Características dos estudos com rituximab

As características dos estudos com rituximab na população de interesse identificados na revisão sistemática da literatura encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: Estudos com rituximab que cumprem critérios de inclusão

Identificação do estudo	Desenho	População	Dimensão (n)	Rituximab	Endpoint
Garcia-Chavez et al. 2007	Mal definido, estudo observacional, multicêntrico (México)	Diagnóstico de PTIC (≥ 6 meses), ≥ 1 tratamento prévio e contagem de plaquetas <30 000 µL	3*	375 mg/m ² /semana, durante 4 semanas	Apenas definição de resposta (contagem de plaquetas): RC > 100 000µL; RP > 50 000µL; RM > 30 000µL e < 50 000µL
Godeau et al. 2008	Fase 2, aberto, braço único, prospectivo e multicêntrico (França)	Idade >18 anos, diagnóstico de PTIC (≥ 6 meses), ≥ 1 tratamento prévio e contagem de plaquetas <30 000 µL	60	375 mg/m ² /semana, durante 4 semanas	Taxa de resposta 1 ano: contagem de plaquetas ≥30 000 µL e pelo menos o dobro do valor face ao baseline
Miyakawa et al. 2015	Fase 3, aberto, braço único, prospectivo e multicêntrico (Japão)	Idade >20 anos, diagnóstico de PTIC (≥ 12 meses), ≥ 1 tratamento prévio e contagem de plaquetas <30 000 µL, não-candidatos a esplenectomia, sem resposta ou contraindicados para agonistas do receptor da trombopoietina	26	375 mg/m ² /semana, durante 4 semanas	Taxa de resposta 24 semanas: contagem de plaquetas >50 000 µL
Zaja et al. 2003	Mal definido, serie de casos num único centro (Itália)	Idade >16 anos, diagnóstico de PTIC activa ou sintomática, ≥ 1 tratamento prévio	12*	375 mg/m ² /semana, durante 4 semanas	Apenas definição de resposta (contagem de plaquetas): RC ≥ 100 000µL; RP ≥ 50 000µL; RM ≥ 30 000µL e ainda descontinuação da terapia com esteroides em todas as classes de resposta

*Número de doentes que cumprem os critérios de elegibilidade

fonte: referência 5

Revolade (Eltrombopag)

A Tabela 5 apresenta as características dos estudos com rituximab potencialmente elegíveis para a comparação indireta entre eltrombopag e rituximab, e as características do estudo RAISE (eltrombopag).

Tabela 5: Características dos estudos potencialmente elegíveis para a comparação indirecta ajustada entre eltrombopag e rituximab

	N	Elegíveis esplenectomia	Desenho	Medidas de eficácia					Segurança				
				Taxa de resposta (contagem plaquetas)	Incidência e gravidade de sintomas hemorrágicos	Taxa de esplenectomia	Tempo até próximo tratamento	QoL	RA (global)	RA 3-4	Descont. EA	Mortalidade	
Garcia-Chavez 2007	3												
Godeau 2008	60	Sim	prospective Phase 2	Sim	Não	Sim	Não	Não	Mal definido	Não	Mal definido	Não	
Miyakawa 2015	26	Não	phase 2 study	Sim	WHO ≥1	Sim	Não	Não	Mal definido	Mal definido	Sim	Sim	
Zaja 2003	14	86%	ND	Sim	Não	Não	Não	Não	Mal definido	Não	Não	Não	
RAISE	84	Sim	RCT phase 3	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

fonte: referência 5

Seleção dos estudos a incluir na comparação eltrombopag vs rituximab

De forma a possibilitar a comparação indireta via STC, procedeu-se à identificação de dois ensaios clínicos de eltrombopag e rituximab comparáveis entre si, um dos quais teria de apresentar dados individualizados de doentes.

Considerando a evidência clínica existente de eltrombopag, foi selecionado para a comparação indireta, via STC, o ensaio clínico RAISE, para o qual houve acesso aos dados individuais dos doentes.

Considerando os quatro ensaios clínicos de rituximab que cumpriram os critérios de elegibilidade da revisão sistemática da literatura, procedeu-se à seleção do ensaio clínico que permitisse uma comparação mais fidedigna e robusta com o ensaio clínico RAISE, tendo sido selecionado o ensaio clínico reportado por Godeau et al. 2008.

O estudo de Godeau et al. 2008 foi selecionado para a comparação uma vez que se tratava do ensaio clínico com o número mais elevado de doentes tratados com rituximab que cumpriram os critérios de elegibilidade (n=60) e por apresentar critérios de inclusão no estudo e características demográficas da população avaliada semelhantes ao ensaio clínico RAISE. Adicionalmente, era critério de inclusão de Godeau et al. 2008 os doentes serem elegíveis para esplenectomia por avaliação do investigador e critério de exclusão terem realizado esplenectomia prévia.

A exclusão dos restantes três estudos é apontada pelas seguintes razões:

- No estudo de Garcia-Chavez et al. 2007 apenas três doentes não realizaram esplenectomia, cumprindo assim os critérios de elegibilidade para esta comparação STC;

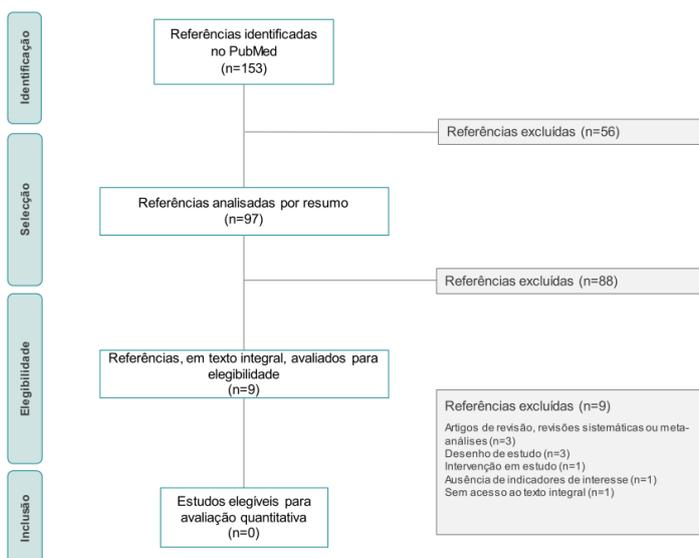
- O estudo de Miyakawa et al. 2015 tinha como critério de inclusão doentes não serem elegíveis para esplenectomia, logo, uma população diferente da população de interesse;
- O estudo de Zaja et al. 2003 inclui doentes com PTI (n=14) associada a outras doenças, nomeadamente leucemia linfocítica crónica, dos quais 14% já tinha realizado esplenectomia prévia e 86% era elegível para esplenectomia. O desenho do estudo está mal definido e apresenta resultados apenas para taxa de resposta (contagem de plaquetas) e os resultados de segurança ou não são reportados ou não são imputáveis à população elegível para esplenectomia.

Após seleção do ensaio clínico Godeau et al. 2008, verificou-se a comparabilidade dos seus indicadores analisados em relação aos indicadores apresentados nos dados individualizados do ensaio clínico RAISE. Foi assim identificado um único indicador comparável, a "resposta global, avaliada através da contagem de plaquetas", avaliada como: *Good response (GR)* - plaquetas igual ou superior a $50 \times 10^9/L$ e que tenha pelo menos duplicado a contagem de plaquetas baseline; *Intermediate response (IR)* - plaquetas entre $30 \times 10^9/L$ e $50 \times 10^9/L$ e que tenha pelo menos duplicado a contagem de plaquetas baseline; *Non-responder (NR)* - plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/L$ ou não ter duplicado a contagem de plaquetas baseline.

Fluxo de estudos com esplenectomia

O fluxo de estudos com rituximab na população de interesse está representado na Figura 2.

Figura 2: Estudos com esplenectomia que cumprem critérios de inclusão



(fonte: referência 5).

Características dos estudos com esplenectomia

A Tabela 6 apresenta as características dos estudos com esplenectomia potencialmente elegíveis para a comparação indireta entre eltrombopag e esplenectomia, e as características do estudo RAISE (eltrombopag).

Tabela 6: Estudos para a comparação indireta ajustada entre eltrombopag e esplenectomia

	N	Elegíveis esplenectomia	Desenho	Medidas de eficácia					Segurança			
				Taxa de resposta (contagem plaquetas)	Incidência e gravidade de sintomas hemorrágicos	Taxa de esplenectomia	Tempo até próximo tratamento	QoL	RA (global)	RA 3-4	Descont. EA	Mortalidade
Vianelli 2008	233	Sim	Estudo de coorte	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
RAISE	84	Sim	RCT phase 3	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

(fonte: referência 5)

Eficácia

Comparação indireta entre eltrombopag e rituximab

A ausência de ensaios clínicos elegíveis com um braço comparador comum entre rituximab e eltrombopag inviabiliza, segundo a empresa, uma comparação indireta através de meta-análise em rede, restando a opção de proceder com uma comparação indireta não ancorada pela via dos dados individualizados.

Realizou-se uma *Simulated Treatment Comparison* (STC) de acordo com as 4 fases descritas na Tabela 7.

Tabela 7: Fases da STC

Fase	Descrição
1	Estimação da equação de predição para o indicador do tratamento A no estudo índice
2	Calibração da equação índice para prever o indicador do tratamento comparador
3	Estimação do parâmetro adicional no modelo estatístico (estimado no passo 1) que permite o melhor ajuste aos dados observados do tratamento B do estudo comparador
4	Simulação do braço aleatorizado do tratamento B no estudo índice

(fonte: referência 5).

Para realizar a STC, na fase 1, adotou-se um modelo de regressão logística multivariada.

Revolade (Eltrombopag)

Na fase 2, utilizaram-se os dados publicados do tratamento B (rituximab) na equação do modelo para verificar a resposta dos doentes do estudo comparador caso estes tivessem tomado o tratamento A (eltrombopag). Foi realizada a imputação direta das medidas de tendência central das covariáveis do estudo comparador (rituximab) ao modelo estimado inicialmente.

Na fase 3, estimou-se o parâmetro adicional no modelo de regressão estimado na fase 1, e calibrado na fase 2, que indica a diferença entre os tratamentos A (eltrombopag) e B (rituximab). Extraíram-se as proporções de respostas para o tratamento B da publicação original do estudo comparador 2. Estimou-se o parâmetro adicional do modelo de regressão calibrado na fase 2 através do método dos mínimos quadrados não lineares. Calculou-se uma estimativa pontual e de precisão para o parâmetro adicional do preditor linear, que neste caso dá origem a medida de efeito denominada razão de chances (Odds Ratio (OR)).

Na fase 4, realizou-se a simulação da resposta ao tratamento do braço aleatorizado do tratamento B (rituximab) no estudo índice (RAISE) através da estimativa pontual do parâmetro adicional estimado na fase anterior. A comparação indireta através do STC foi elaborada com recurso ao software R, incluindo modelos estatísticos e manuseamento dos dados.

A Tabela 8 apresenta as características baseline dos estudos RAISE e de Godeau et al. 2008 que foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada aquando da estimação para os dados individuais do RAISE. Para o estudo RAISE foram considerados nesta análise apenas os doentes aleatorizados para o braço do eltrombopag não esplenectomizados previamente, selecionados através dos dados individuais dos doentes. Logo, esta é uma subpopulação do total dos doentes incluídos no estudo RAISE.

Tabela 8: Características basais dos doentes incluídos no estudo RAISE e Godeau que foram incluídos nesta análise

Características	RAISE	Godeau et al. 2008
Tratamento	Eltrombopag 50mg	Rituximab 375 mg/m ²
Número de doentes	84	60
Sexo masculino, n (%)	24 (28,6)	20 (33,3)
Idade no tratamento, média (mínimo-máximo)	46 (18-85)	48 (18-84)
Plaqueta <i>baseline</i> * (x10 ⁹ /L, mediana (IQR))	16,5 (8,9-23)	14,0 (7,0-19,5)
Tratamentos prévios		
Corticosteróides	81 (96,4)	57 (95,0)
IVIGs	24 (28,5)	35 (58,3)

*Contagem de plaquetas nadir durante os primeiros 15 dias de inclusão no caso do estudo de Godeau et al. 2008 [13].
IQR: Variação interquartil; IVIGs: Imunoglobulina intravenosa

(fonte: referência 5)

Revolade (Eltrombopag)

Como se pode verificar os 84 doentes incluídos no ensaio clínico RAISE, não esplenectomizados previamente, apresentam uma idade média no início do tratamento equivalente e tinham sido sujeitos a uma proporção mais baixa de tratamentos prévios com IVIgs, por comparação com a coorte do estudo de Godeau et al. 2008. Relativamente a contagem de plaquetas baseline, os doentes analisados do estudo RAISE apresentam valores ligeiramente superiores. Não obstante, é de ressaltar que os valores reportados para a coorte do estudo de Godeau et al. 2008 na Tabela XXX representam o valor nadir da contagem das plaquetas durante os primeiros 15 dias de inclusão dos doentes no estudo. De acordo com o esquema de tratamento do estudo Godeau et al. 2008, os doentes poderiam já ter tomado no máximo duas doses de rituximab (375 mg/m²) durante este período. Ainda assim, optou-se por considerar esta informação como proxy das plaquetas baseline para este estudo.

O resultado do modelo de regressão múltipla estimado na fase 1 do STC para a comparação rituximab vs eltrombopag é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9: *Modelo de regressão múltipla da STC (rituximab vs eltrombopag)*

	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor
Intercepto	-0,32	1,64	0,845
Sexo^a Masculino	-0,74	0,63	0,244
Idade no tratamento	0,00	0,02	0,861
Corticosteróide prévio^b	1,04	1,32	0,431
IVIg prévio^b	-1,11	0,61	0,066
ln(plaquetas <i>baseline</i>)	0,50	0,31	0,103

(fonte: referência 5)

Nenhuma das covariáveis incluída no modelo apresentaram significado estatístico na associação (valor-p <0,05) com a resposta ao tratamento seguindo as definições do estudo Godeau et al. 2008.

Na comparação indireta ajustada (Tabela 10), o tratamento da PTI com eltrombopag demonstrou maior probabilidade de resposta quando comparado com a rituximab (81,3% versus 49,5%), com uma taxa de doentes sem resposta ajustada menor com eltrombopag (18,7% eltrombopag versus 50,5% rituximab).

Tabela 10: *Comparação indireta ajustada entre eltrombopag e rituximab*

Tratamento	R	NR
Eltrombopag	81,3%	18,7%
Rituximab (simulado no RAISE)	49,5%	50,5%

R: resposta considerada em doentes com good response ou intermediate response; NR: Non-responder; (fonte: referência 5).

Na fase 3 do método STC, foi calculada a estimativa pontual e seu respetivo intervalo de confiança de 95% do *odds ratio* entre o eltrombopag e rituximab (Tabela 11).

Tabela 11: *Odds Ratio da taxa de resposta entre eltrombopag e rituximab*

	Estimativa	IC 95%
OR	4,55	(1,92 – 10,00)

(fonte: referência 5).

Comparação indireta entre eltrombopag e esplenectomia

Para a comparação indireta com a esplenectomia foi utilizado o estudo prospetivo de coorte de Vianelli et al.

A Tabela 12 apresenta as características baseline dos estudos RAISE e de Vianelli et al. 2008 que foram incluídas no modelo de regressão logística descrito na fase 2.

Tabela 12: *Características basais dos doentes incluídos no estudo RAISE e de Vianelli et al*

Características	RAISE eltrombopag (Eltrombopag 50mg)	Vianelli et al esplenectomia
Tratamento		
Número de doentes	84	233
Sexo masculino, n(%)	24 (28,57)	79 (34)
Idade no tratamento, mediana (min-max)	47 (31-85)	33 (6-74,3)
Plaqueta <i>baseline</i> ($\times 10^9$ /L, mediana (min-max))	16,5 (0-78)	30 (1-416)
Número de tratamentos prévios		
0	0	8 (3,5)
1	40 (47,6)	123 (53)
2+	44 (52,4)	102 (43,5)

(fonte: referência 5).

Revolade (Eltrombopag)

O resultado do modelo de regressão logística estimado na fase 1 do STC para a comparação eltrombopag vs esplenectomia é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13: *Modelo de regressão logística da STC (eltrombopag vs esplenectomia)*

	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor
Intercepto	1,40	1,38	0,308
Sexo ^a Masculino	-1,12	0,72	0,121
Idade no tratamento	-0,02	0,02	0,222
ln(plaquetas baseline)	0,79	0,37	0,035
Tratamentos prévios ^b (2+)	0,24	0,73	0,746

(fonte: referência 5).

A contagem de plaquetas no baseline está significativamente associada (valor-p= 0,009) à contagem de plaquetas após tratamento (resposta).

Na comparação indireta ajustada (Tabela 14), o tratamento da PTI com eltrombopag demonstra maior probabilidade de resposta quando comparado com a esplenectomia (88,3% vs 73,2%), com uma taxa de doentes sem resposta ajustada 56% inferior com eltrombopag (11,7% eltrombopag vs 26,8% esplenectomia).

Tabela 14: *Comparação indireta ajustada entre eltrombopag e esplenectomia*

Tratamento	CR+R	NR
Eltrombopag	88,3%	11,7%
Esplenectomia (simulado no RAISE)	73,2%	26,8%

(fonte: referência 5).

Na fase 3 do método STC, foi calculada a estimativa pontual e seu respetivo intervalo de confiança de 95% do *odds ratio* entre o eltrombopag e esplenectomia (Tabela 15).

Tabela 15: *Taxa de resposta ao tratamento entre eltrombopag e esplenectomia*

	Estimativa	IC 95%
OR	2,78	(0,71 – 11,11)

(fonte: referência 5).

Ensaio RAISE

Desenho do estudo

Ensaio de fase 3 controlado com placebo, duplamente cego, que avaliou a eficácia do eltrombopag no tratamento de PTI previamente tratada (com plaquetas $< 30\,000/\mu\text{L}$).

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes ≥ 18 anos, com PTI primária com mais de 6 meses de duração, contagem de plaquetas $< 30.000/\mu\text{L}$, e que responderam a um ou mais tratamentos prévios. Eram permitidos tratamentos concomitantes para a PTI, desde que a dose estivesse estabilizada pelo menos 4 semanas antes da aleatorização (≥ 3 meses para ciclosporina, micofenolato de mofetil e danazol) e permanecesse inalterada nas primeiras 6 semanas do estudo.

Os critérios de exclusão eram seropositividade para VIH, hepatite B ou C, doença cardiovascular ou arritmia, história de doença maligna, quimioterapia ou radioterapia, trombose venosa ou arterial mais dois ou mais fatores de risco para trombose e participação prévia em estudo de eltrombopag.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram alocados num rácio 2:1 para receber tratamento com eltrombopag 50mg (mais cuidados *standard*) ou placebo (mais cuidados *standard*).

A aleatorização foi centralizada, gerada por computador por um membro da empresa, e estratificada por contagem de plaquetas ($\leq 15\,000/\mu\text{L}$), tratamentos para PTI e *status* esplenectomia.

Os doentes, investigadores e avaliadores de dados estavam ocultados para a alocação.

Outcomes

O *outcome* primário era a probabilidade (odds) de responder (contagem plaquetas $50\,000\text{--}400\,00/\mu\text{L}$) a eltrombopag face a placebo durante os 6 meses do estudo. Esta resposta tinha de ocorrer fora de um período de terapêutica de resgate.

Revolade (Eltrombopag)

Os *outcomes* secundários eram a contagem mediana de plaquetas, a proporção de doentes que responderam em 75% ou mais das avaliações, semanas cumulativas de resposta, média de semanas de resposta contínua máxima, sintomas hemorrágicos, redução do tratamento basal para a PTI, uso de terapêuticas de resgate, qualidade de vida (medida pelo questionário SF-36v2) e eventos adversos.

Análise estatística

Foi estimado que 60% dos doentes responderiam a eltrombopag e 25% ao placebo, pelo que seriam necessários 120 doentes (80:40) para ter um poder estatístico de 90% a um nível de significância de 0,01. Para aumentar o poder das análises secundárias e compensar possíveis dados em falta, foram recrutados 189 doentes.

As análises de eficácia foram realizadas na população ITT.

Foi comparada a probabilidade (odds) de uma resposta ao tratamento em qualquer período durante os 6 meses de estudo entre os grupos de tratamento e controlo, usando um modelo de medidas repetidas para dados binários, ajustado para as variáveis de estratificação da aleatorização.

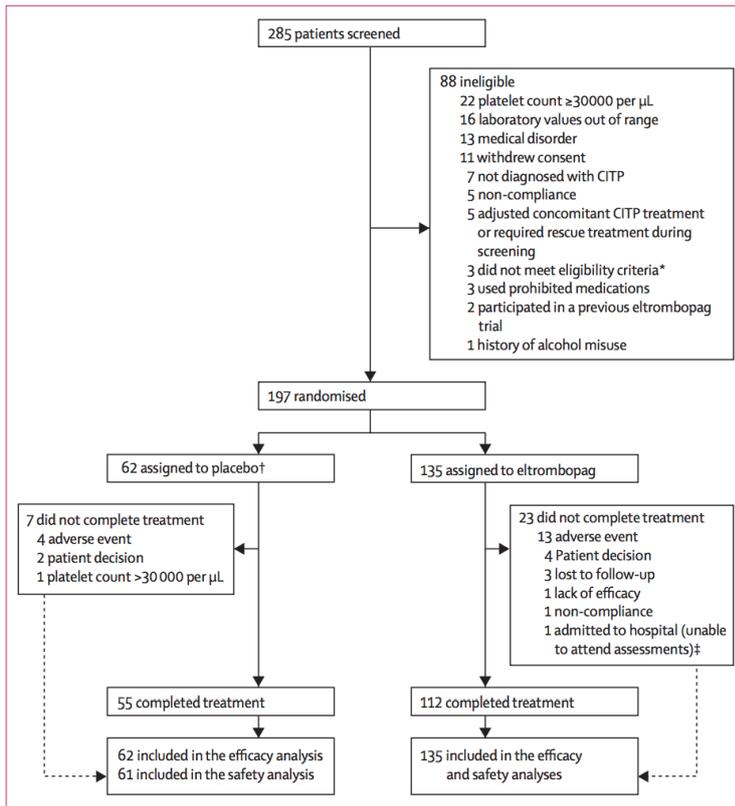
Foram pré-especificadas as seguintes análises de subgrupos: status de esplenectomia, contagem basal de plaquetas e tratamento basal da PTI.

Resultados

Foram aleatorizados 197 doentes (62 para placebo, 135 para eltrombopag). 17 doentes descontinuaram o tratamento precocemente devido a eventos adversos.

Figura 3: Fluxograma do estudo (fonte: referência 3).

Revolade (Eltrombopag)



As características basais dos participantes estavam equilibradas nos dois grupos.

Tabela 16: Características basais dos participantes (fonte: referência 3).

	Placebo (n=62)	Eltrombopag (n=135)
Median age (years)	52.5 (43–63)	47.0 (34–56)
Sex (female)	43 (69%)	93 (69%)
Ethnic origin		
White	44 (71%)	101 (75%)
Asian	13 (21%)	21 (16%)
Other	5 (8%)	13 (10%)
Stratification variables		
Platelet count $\leq 15,000$ per μL *	30 (49%)	67 (50%)
Splenectomy	21 (34%)	50 (37%)
Concomitant CITP treatment	31 (50%)	63 (47%)
Median platelet count (platelets per μL)	16 000 (9000–24 000)	16 000 (8000–22 000)
Bleeding symptoms†	47 (77%)	98 (73%)
Clinically significant bleeding symptoms‡	17 (28%)	30 (22%)
Number of previous CITP treatments‡		
Two or more	50 (81%)	105 (78%)
Three or more	32 (52%)	75 (56%)
Four or more	20 (32%)	51 (38%)
Five or more	11 (18%)	35 (26%)

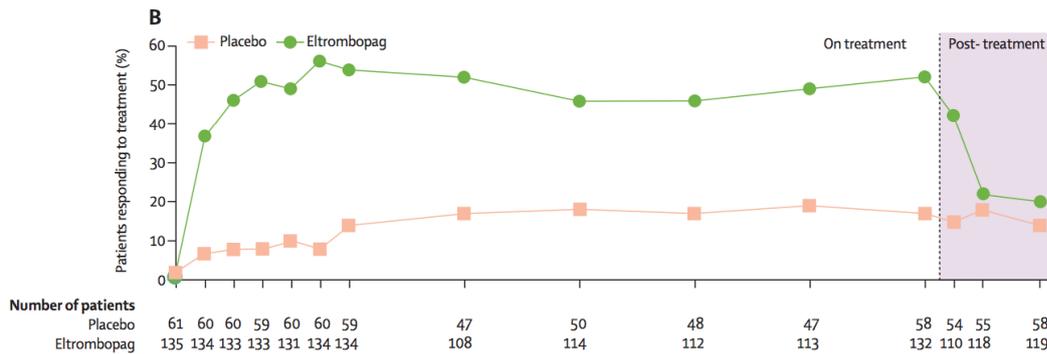
Data are number (%) or median (IQR). Bleeding symptoms included WHO bleeding scale grades 1–4; clinically significant bleeding symptoms included grades 2–4. CITP=chronic immune thrombocytopenia. *Placebo, n=61; one patient had a missing baseline platelet count. †Placebo, n=61; one patient did not have a baseline bleeding assessment. ‡Corticosteroids were the most frequently reported previous CITP treatment (eltrombopag, n=119, 88%; placebo, n=56, 90%).

Revolade (Eltrombopag)

Relativamente ao *outcome* primário, a odds de responder ao tratamento com eltrombopag vs. placebo foi de 8,2 (99% CI 3,59–18,73).

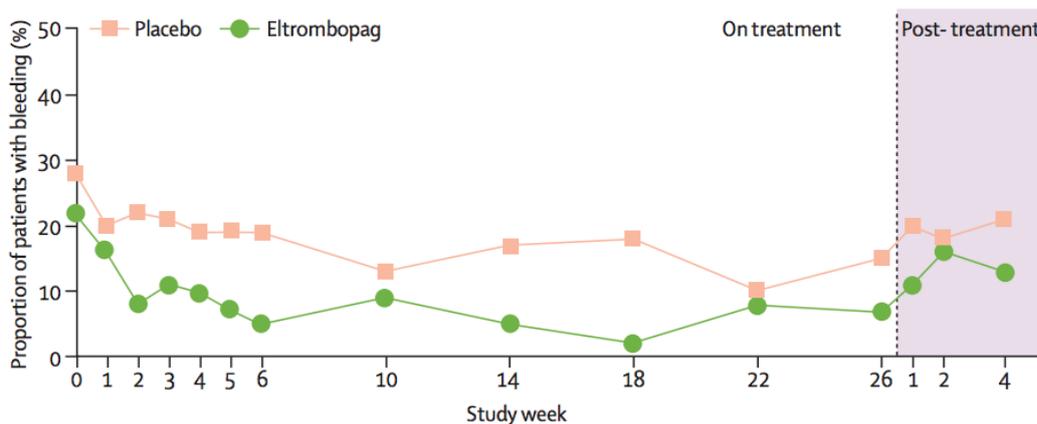
Não se verificaram interações do efeito do tratamento nas análises de subgrupos pré-especificadas (status de esplenectomia, contagem de plaquetas basal, terapêutica basal para PTI).

Figura 4: Resposta ao tratamento (fonte: referência 3).



Os OR de hemorragia e hemorragia clinicamente significativa durante os 6 meses de tratamento em doentes tratados com eltrombopag vs. placebo foram de OR 0,24, (IC 95% 0,16–0,38) e OR 0,35 (IC 95% 0,19–0,64), respetivamente.

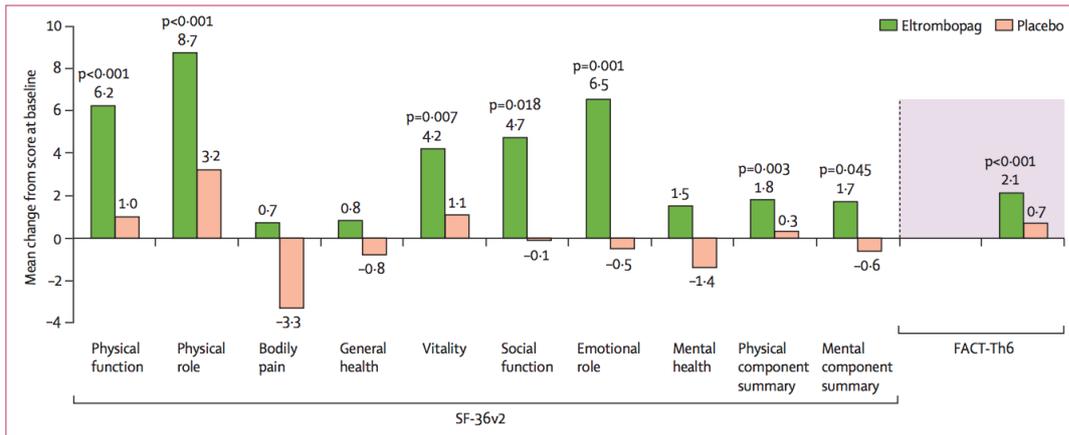
Figura 5: Ocorrência de hemorragias (fonte: referência 3).



O grupo sob eltrombopag apresentou melhorias estatisticamente significativas desde a *baseline* em mais domínios do questionário SF-36v2 do que o grupo sob placebo.

Figura 6: Qualidade de vida (fonte: referência 3).

Revolade (Eltrombopag)



Verificou-se descontinuação do tratamento em 59% dos doentes no grupo do eltrombopag e de 32% no grupo placebo (OR 3,10; IC 95% 1,24-7,75).

Foram verificadas taxas semelhantes de eventos adversos nos dois grupos. Ocorreram eventos adversos com mais de 5% de incidência em 87% dos doentes sob eltrombopag e em 92% dos doentes sob placebo. Ocorreram eventos adversos de grau 3 ou 4 em 15% dos doentes sob eltrombopag e em 11% dos doentes sob placebo. Não ocorreu nenhuma morte tóxica no grupo sob eltrombopag e ocorreu uma morte no grupo placebo.

As náuseas e vômitos foram reportadas por pelo menos mais 5% dos doentes sob eltrombopag do que placebo.

Dois doentes sob eltrombopag apresentaram eventos tromboembólicos durante o tratamento: tromboembolia pulmonar de grau 4 e trombose venosa profunda de grau 3.

Tabela 17: Eventos adversos de especial interesse (fonte: referência 3).

	Placebo (n=61)†	Eltrombopag (n=135)
Bleeding adverse event*		
On-treatment bleeding event	19 (31%)	26 (19%)
On-treatment serious bleeding event‡	4 (7%)	1 (<1%)
Post-treatment bleeding event	6 (10%)	6 (4%)
Post-treatment serious bleeding event§	1 (2%)	2 (1%)
Thromboembolic event	0	3 (2%)
ALT ≥3 times the upper limit of normal	2 (3%)	9 (7%)
Total bilirubin >1.5 times the upper limit of normal	0	5 (4%)
Cataract¶**	6 (10%)	11 (8%)
Malignant disease	1 (2%)	1 (<1%)
Hyperglycaemia ≥7.22 mmol/L***††	30 (50%)	42 (31%)
Reoccurrence of thrombocytopenia‡‡	4 (7%)	9 (7%)

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O único *outcome* avaliado foi a taxa de resposta (contagem de plaquetas) que havia sido classificado como *importante*.

O eltrombopag esteve associado a uma maior probabilidade de resposta do que o rituximab (*odds ratio* 4,55; IC95% 1,92 a 10,00). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de resposta entre eltrombopag e esplenectomia (*odds ratio* 2,78; IC95% 0,71 a 11,11).

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa.

Em relação à comparação indireta eltrombopag vs rituximab (utilizada uma *Simulated Indirect Comparison*), o valor basal no número de plaquetas, foi o valor nadir da contagem de plaquetas durante os primeiros 15 dias de inclusão dos doentes no estudo. Neste estudo os doentes poderiam já ter tomado no máximo duas doses de rituximab (375 mg/m²) durante este período. A utilização deste pressuposto pode enviesar os resultados a favor do eltrombopag.

Em relação à comparação indireta eltrombopag vs rituximab (utilizada uma *Simulated Indirect Comparison*), os dados sobre o efeito da esplenectomia (estudo de Vianelli e colaboradores) tiveram origem numa análise retrospectiva, de uma população heterogénea que não coincide com a população de interesse, e que incluiu dados ao longo de um período de 42 anos (desde 1959). Baixa probabilidade de as populações em comparação serem minimamente comparáveis. Comparação “indireta”, por a população do estudo de Vianelli e colaboradores não coincidir com a população de interesse.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa.

Em relação à comparação indireta eltrombopag vs rituximab (utilizada uma *Simulated Indirect Comparison*), o valor basal no número de plaquetas, foi o valor nadir da contagem de plaquetas durante os primeiros 15 dias de inclusão dos doentes no estudo. Neste estudo os doentes poderiam já ter tomado no máximo duas doses de rituximab (375 mg/m²) durante este período. A utilização deste pressuposto pode enviesar os resultados a favor do eltrombopag.

Em relação à comparação indireta eltrombopag vs rituximab (utilizada uma *Simulated Indirect Comparison*), os dados sobre o efeito da esplenectomia (estudo de Vianelli e colaboradores) tiveram origem numa análise retrospectiva, de uma população heterogénea que não coincide com a população de interesse, e que incluiu dados ao longo de um período de 42 anos (desde 1959). Baixa probabilidade de as populações em comparação serem minimamente comparáveis. Comparação “indireta”, por a população do estudo de Vianelli e colaboradores não coincidir com a população de interesse.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do eltrombopag no tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, não esplenectomizados, refractários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do eltrombopag em numa única população, doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, e candidatos a esplenectomia, em que a intervenção era eltrombopag, e os comparadores eram rituximab e esplenectomia.

A Comissão notou que na comparação indireta ajustada, o tratamento da PTI com eltrombopag demonstrou maior probabilidade de resposta quando comparado com a rituximab (81,3% versus 49,5%), com uma taxa de doentes sem resposta ajustada menor com eltrombopag (18,7% eltrombopag versus 50,5% rituximab). Quando comparado com o rituximab, o eltrombopag esteve associado a uma maior probabilidade de resposta (*odds ratio* 4,55; IC95% 1,92 a 10,00). A Comissão compreendeu que esta é a melhor evidência disponível. Contudo, esta evidência sofre de graves limitações que põem em causa a validade interna do estudo. No estudo RAISE (eltrombopag), a população não previamente esplenectomizada, tinha sido sujeita a uma proporção mais baixa de tratamentos prévios com imunoglobulina endovenosa do que a população tratada com rituximab (28,5% vs 58,3%). O modelo de regressão logística ajustou para o número de tratamentos prévios, mas não para o tipo de tratamentos. Contudo, na perspetiva da Comissão, a limitação mais grave resulta do facto de a população incluída no estudo de Godeau et al. 2008 representarem o valor nadir da contagem das plaquetas durante os primeiros 15 dias de inclusão dos doentes no estudo. No estudo Godeau et al. 2008, os doentes poderiam já ter tomado no máximo duas doses de rituximab (375 mg/m²) durante este período. Ainda assim, a empresa optou por considerar esta informação como proxy das plaquetas baseline para este estudo. Embora a Comissão compreenda que este pressuposto foi indispensável para realizar a comparação, a Comissão considera que a utilização deste pressuposto pode enviesar os resultados a favor do eltrombopag. Assim, a Comissão considerou que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar o benefício adicional do eltrombopag em relação ao rituximab.

A Comissão notou que, em relação à comparação eltrombopag vs esplenectomia, não se observaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de respostas (*odds ratio* 2,78; IC95% 0,71 a 11,11). Também aqui, a evidência apresenta graves limitações que põem em causa a validade das conclusões, uma vez que o pressuposto da comparabilidade nas características basais dos dois grupos é difícil de sustentar, por os dados sobre a esplenectomia (estudo de Vianelli e colaboradores) terem origem numa análise retrospectiva, de uma população

Revolade (Eltrombopag)

heterogénea que não coincide com a população de interesse, e que incluiu dados ao longo de um período de 42 anos (desde 1959). Este facto é reconhecido pela empresa.

Contudo, em relação à comparação entre eltrombopag e rituximab, e entre eltrombopag e esplenectomia, embora não exista demonstração de benefício adicional do eltrombopag, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador (rituximab), devendo ser o seu custo inferior, no mínimo, em 10% face ao comparador.

Por forma a cumprir a legislação em vigor, e uma vez que o preço inicialmente proposto pelo Titular de AIM, era superior ao custo decorrente da análise de minimização de custos referida anteriormente, foi efetuado um pedido de redução de preço. Em resposta a empresa não aceitou reduzir o preço do Revolade (Eltrombopag) e, em sede de audiência prévia após indeferimento inicial o Titular de AIM solicitou o arquivamento deste processo.

11. Conclusões

A Comissão analisou o benefício adicional do eltrombopag no tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, não esplenectomizados, refractários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia.

A Comissão concluiu que não foi demonstrado o benefício adicional do eltrombopag em relação ao rituximab, ou em relação à esplenectomia.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma comparação indireta (STC) entre eltrombopag (estudo RAISE) e rituximab (estudo de Godeau e colaboradores, 2008), em populações não esplenectomizadas, com púrpura trombocitopénica idiopática, refratários a outros tratamentos de primeira linha, sugeriu que o eltrombopag aumentou a taxa de resposta (*odds ratio* 4,55; IC95% 1,92 a 10,00).
- Uma comparação indireta (STC) entre eltrombopag (estudo RAISE) e esplenectomia (estudo de Vianelli e colaboradores), em populações não esplenectomizadas, com púrpura trombocitopénica idiopática, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos na taxa de resposta (*odds ratio* 2,78; IC95% 0,71 a 11,11).
- Os dois estudos apresentam graves limitações, sendo insuficientes para demonstrar o benefício adicional do eltrombopag em relação aos comparadores.
- Contudo, o estudo RAISE demonstrou superioridade do eltrombopag face a placebo em doentes com PTI, relativamente à taxa de resposta (aumento da contagem de plaquetas) e redução de eventos hemorrágicos. Como tal, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do eltrombopag, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art. 14.º, n.º2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

O medicamento Revolade (Eltrombopag), não 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 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual

Tendo em consideração as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica bem como o pedido de Titular de AIM, defere-se o pedido de desistência apresentada, prosseguindo-se para o arquivamento do processo em conformidade com a Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

1. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN e et al, “Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,” *N Engl J Med*, pp. 357(22):2237-2247, 2007;
2. Bussel JB, Provan D, Shamsi T e et al, “Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet*, pp. 373(9664):641-648. doi:10.1016, 2009;
3. Cheng G, Saleh MN, Marcher C e et al, “Eltrombopag for management of chronic imune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study,” *Lancet*, pp. 377(9763):393-402. doi:10.1016/S0140-6736(10)60959-2, 2011;
4. Saleh MN et al, “Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic imune thrombocytopenia : results of the long-term, open-label EXTEND study,” pp. 121(3):537-546, 2013;
5. Revolade® (eltrombopag) no tratamento de doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) (PTI) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia: evidência comparativa. EXIGO. Dezembro de 2018;
6. Phillippo D, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams K, Welton N. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making*. 2018 Feb; 38(2): 200–211.