Nota Técnica 312806

Data de conclusão: 14/02/2025 11:32:56

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caçapava do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5000461-65.2025.4.04.7111

Tecnologia 312806

CID: C94.5 - Mielofibrose aguda

Diagnóstico: Mielofibrose aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Via de administração: VO

Posologia: ruxolitinibe 5 mg - tomar 04 comprimidos de 12/12h. Tratamento para 6 meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis para o tratamento de mielofibrose prednisona, hidroxiureia, talidomida, radioterapia, esplenectomia, transplante alogênico de medula óssea, transfusões, terapia de suporte e terapia paliativa. Esclarece-se que para o tratamento de câncer via Sistema Único de Saúde (SUS) não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ruxolitinibe é um inibidor seletivo da janus quinase 1 e 2. Essas enzimas estão envolvidas na sinalização de citocinas e fatores de crescimento, com efeito sobre o sistema imune e hematopoiético. Este medicamento pode aumentar o risco de infecções (em particular por herpes vírus e citomegalovírus) e não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa, trombocitopenia e alteração da função hepática ou renal. A descontinuação deve ser lenta para evitar recidiva dos sintomas/síndrome de liberação de citocinas ou síndrome de lise tumoral (9). Entre outros efeitos adversos comuns estão anemia e trombocitopenia, por vezes, com demanda de transfusões, além de neutropenia.

O estudo COMFORT-1 randomizou pacientes com mielofibrose em estágios intermediário 2 e alto risco para receber ruxolitinibe (155 pacientes) ou placebo (154 pacientes) (10). Foram incluídos no estudo pacientes com mielofibrose primária e secundária (pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com redução no volume do baço de 35% ou mais em 24 semanas, avaliada por meio de ressonância magnética. Os desfechos secundários incluíram a durabilidade da resposta, mudanças nos sintomas e sobrevida global (10).

Na semana 24, 41,9% dos pacientes no grupo ruxolitinibe apresentaram uma redução de 35% ou mais no volume do baço, comparado a 0,7% no grupo placebo (odds ratios [OR] 134,4; Intervalo de confiança 95% [IC95%], 18,0 a 1.004,9; P<0,001). Nos pacientes com dados disponíveis, a redução média no volume do baço foi de 31,6% (mediana de 33,0%) para os 139 pacientes que receberam ruxolitinibe, enquanto houve um aumento médio de 8,1% (mediana de 8,5%) entre os 106 pacientes no grupo placebo. A diminuição do baço foi consistente com o tratamento contínuo; entre aqueles com redução de 35% ou mais, 67,0% (IC95%, 46,4 a 81,1) mantiveram a resposta por 48 semanas ou mais (10).

Para avaliar o impacto dos sintomas na qualidade de vida foi utilizada a Total Symptom Score (TSS). Os pacientes relatam a intensidade dos sintomas em uma escala numérica, geralmente de 0 a 10, onde 0 significa ausência de sintomas e 10 representa o pior nível possível daquele sintoma. A proporção de pacientes com uma redução de 50% ou mais na TSS foi significativamente maior no grupo ruxolitinibe em comparação ao placebo (45,9% vs. 5,3%; OR 15,3; IC95%, 6,9 a 33,7; P<0,001). Entre os pacientes com dados disponíveis, os 129 que receberam ruxolitinibe mostraram uma melhora média de 46,1% (mediana de 56,2%) na pontuação de sintomas, enquanto os 103 pacientes no grupo placebo tiveram uma piora média de 41,8% (mediana de 14,6%; P<0,001). A melhora foi rápida e mantida ao longo das 24 semanas.

Uma análise post hoc revelou que os pacientes tratados com ruxolitinibe tiveram melhora em todos os sintomas individuais avaliados, enquanto no grupo placebo os sintomas pioraram (P < 0,01 para todas as comparações). No grupo ruxolitinibe, 62,7% dos pacientes com redução no volume do baço de 35% ou mais experimentaram uma melhora de 50% ou mais nos sintomas

associados ao baço. Entre os pacientes com redução no baço inferior a 35%, 46,9% tiveram a mesma melhora significativa. A melhora em sintomas não abdominais, como sudorese noturna, dores ósseas e prurido, foi observada em 58,6% dos pacientes com redução no baço de 35% ou mais e em 54,1% dos com reduções menores (10).

Para o desfecho secundário de sobrevida global, no corte inicial de dados, ocorreram 10 mortes no grupo ruxolitinibe (6,5%) e 14 no grupo placebo (9,1%) (razão de risco [RR], 0,67; IC95%, 0,30 a 1,50; P=0,33). Em uma análise posterior com 4 meses adicionais de acompanhamento (mediana de 51 semanas), observou-se uma sobrevida para o grupo ruxolitinibe, com 13 mortes (8,4%) em comparação a 24 mortes (15,6%) no grupo placebo (RR, 0,50; IC95%, 0,25 a 0,98; P=0,04) (10).

Já o estudo COMFORT-2 foi um estudo multicêntrico, aberto e de fase 3 comparou o ruxolitinibe com a melhor terapêutica disponível em 219 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, classificados como risco intermediário 2 ou alto pelo IPSS (11). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber ruxolitinibe ou a melhor terapia disponível melhor terapia disponível (MTD), que incluía terapias comercialmente disponíveis, combinadas ou isoladas, ou apenas observação. A troca da MTD para ruxolitinibe - desenho cruzado - foi permitida em casos de esplenomegalia progressiva (aumento de ?25% no volume do baço).

No total, foram relatadas 59 mortes (40,4%) no grupo ruxolitinibe e 35 (47,9%) no grupo de MTD. Como exemplo de MTD, temos a hidroxiureia, corticoides, sangrias e cuidados paliativos. Na análise por intenção de tratar, os pacientes no grupo ruxolitinibe apresentaram sobrevida global superior, com uma redução de 33% no risco de morte em comparação ao grupo MTD (RR, 0,67; IC95%, 0,44 a 1,02; P=0,06), e uma probabilidade estimada de sobrevivência de 56% em 5 anos com ruxolitinibe versus 44% com MTD. Cabe destacar que essa tendência de redução não apresentou um valor estatisticamente significativo. Os autores destacaram que as comparações de longo prazo nos ensaios COMFORT são limitadas pelo desenho cruzado, no qual os pacientes foram autorizados a receber ruxolitinibe após um período de tempo relativamente curto no tratamento comparador (6 meses no COMFORT-I e 12 meses no COMFORT-II).

Apesar dos resultados positivos do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose mostrados pelos estudos, não foi possível demonstrar que o ruxolitinibe fosse capaz de prolongar a sobrevida nos pacientes com mielofibrose, sobretudo pelos resultados do COMFORT-II. Oito pacientes (5,5%) no braço ruxolitinibe e cinco pacientes (6,8%) no braço melhor terapêutica disponível desenvolveram leucemia. Ou seja, o uso de ruxolitinibe não reduz o risco de transformação leucêmica. Cabe instar que não houve análise de subgrupos para mielofibrose primária e secundária, o que limita a avaliação do resultado para esses casos específicos, assim como não houve avaliação do impacto do medicamento no hematócrito (6).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
RUXOLITINIBE	20 MG COM CT13 BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 60		R$ 26.492,61	R$ 344.403,93

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um

desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Com base na prescrição médica fornecida e pelo preço do medicamento conforme consulta ao índice PMVG da tabela CMED em fevereiro de 2025, foi elaborada a tabela acima estimando-se o custo de um ano de tratamento.
Uma revisão sistemática para estudos econômicos de inibidores de quinase em neoplasias hematológicas encontrou quatro estudos sobre ruxolitinibe em mielofibrose, três levando em consideração a realidade de países europeus e um quarto levando em consideração a realidade do Chile (12). Com a ressalva de que os resultados de eficácia foram oriundos de estudos de baixa qualidade metodológica (apresentados na seção anterior), a estimativa do ganho em anos de vida ajustados para qualidade (QALY) com o uso da intervenção variou entre 1,04 e 2,51. As razões de custo efetividade incremental (RCEI) variaram de US$ 40.000 a US$ 54.000 por QALY ganho.
Em análise de custo-efetividade apresentado à CONITEC para realidade nacional, levando-se em conta o preço médio das APAC para tratamento da mielofibrose, foi estimado RCEI de R$ 298.767,00 por QALY ganho (7). A análise de impacto orçamentário estimado com incertezas foi de R$ 44.000.000,00 no primeiro ano e de R$ 300.000.000,00 em cinco anos (7).
Na segunda avaliação, a CONITEC descreveu nova avaliação econômica apresentada pela empresa produtora do medicamento (8). Na análise do cenário base em que se comparou o custo de ruxolitinibe com as médias de valor das APACs, em um horizonte temporal de 25 anos, desconto de 5% em custos e desfechos, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R$ 319.169,00 por QALY salvo. No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de 2,41 anos de QALY, resultando em uma RCUI de R$ 320.505,00 por QALY salvo. A principal limitação do modelo foram os dados de sobrevida global utilizados, pois foi obtido a partir de uma análise combinada de dois ensaios clínicos conduzidos com comparadores diferentes. Outro ponto considerado foi em relação à porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia que embasou o cenário de comparação com MTD. A análise de impacto orçamentário, com desconto de 30% oferecido pela empresa fabricante do medicamento, estimou que a incorporação de ruxolitinibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R$ 80 milhões em cinco anos. A principal limitação da análise foi o uso de dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal e que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizariam o medicamento e afetando o resultado apresentado (8).
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico inicialmente rejeitou o pedido de incorporação do ruxolitinibe devido a incertezas em relação ao modelo de custo-efetividade apresentado pelo fabricante (13). Posteriormente, reviu sua posição e decidiu incorporar esse medicamento para pacientes com mielofibrose sintomáticos ou com esplenomegalia em risco intermediário a alto, condicionando a acordo comercial (14). A RCEI inicialmente apresentada foi de £ 45.000,00, porém a fabricante concedeu desconto para atingir uma RCEI £ 32.000,00, considerado aceitável frente aos limiares de disponibilidade a pagar usual do Reino Unido.
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? recomenda o

uso nas mesmas condições que o NICE, porém apenas após redução do preço. No modelo apresentado pelo CADTH o ganho de QALY foi entre 0,06 e 0,07 e a RCEI foi ao redor de CAN$ 300.000,00 (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle de sintomas constitucionais e esplenomegalia, incerto para o desfecho sobrevida geral.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de paciente com diagnóstico de mielofibrose secundária a trombocitemia essencial com esplenomegalia sintomática. Os estudos disponíveis demonstraram que a avaliação a longo prazo do uso de ruxolitinibe não demonstrou capacidade de aumentar a sobrevida nos pacientes com mielofibrose e o uso do medicamento pleiteado não reduz o risco de transformação para leucemia.
Devido a falta de benefícios em desfechos como sobrevida global o perfil de custo-efetividade do medicamento não é promissor e, mesmo que nossa apreciação da qualidade da evidência fosse menos criteriosa, a questão da custo-efetividade da intervenção é basilar para a formação da conclusão técnica aqui apresentada. Ainda, salienta-se a presença de dois relatórios da CONITEC, onde o comitê deliberou em ambos os casos pela não incorporação do medicamento ao SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Tefferi A. UpToDate, Inc. 2023. Clinical manifestations, pathogenesis, and diagnosis of essential thrombocythemia - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathogenesis-and-diagnosis-of-essential-thrombocythemia?search=trombocitemia%20essencial&source=search_result&selectedTitle=2%7E57&usage_type=default&display_rank=2
2. Tefferi A. Essential thrombocythemia: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. 2025 [citado 7 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/essential-thrombocythemia-treatment-and-prognosis
3. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talarn C, Gómez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. Br J Haematol. setembro de 2002;118(3):786–90.
4. Loscocco GG, Guglielmelli P, Gangat N, Rossi E, Mannarelli C, Betti S, et al. Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients. Am J Hematol. 1o de novembro de 2021;96(11):1472–80.
5. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. agosto de 2012;158(4):453–71.
6. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. Blood. 20 de abril de 2023;141(16):1954–70.

7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_final.pdf
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm3, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas [Internet]. 2022 [citado 7 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220704_Relatorio_735_ruxolitinibe_mielofibrose.pdf
9. Uptodate. Ruxolitinib (systemic): Drug information - UpToDate [Internet]. 2025 [citado 7 de fevereiro de 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-systemic-drug-information?topicRef=17096&source=see_link
10. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 1o de março de 2012;366(9):799–807.
11. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. agosto de 2016;30(8):1701–7.
12. Marchetti M. Cost-effectiveness of kinase inhibitors for hematologic malignancies: a systematic and critical review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. outubro de 2017;17(5):469–80.
13. Wade R, Rose M, Neilson AR, Stirk L, Rodriguez-Lopez R, Bowen D, et al. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: a NICE single technology appraisal. PharmacoEconomics. outubro de 2013;31(10):841–52.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta386
15. Canada's Drug Agency. Jakavi for myelofibrosis | CDA-AMC [Internet]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/jakavi-myelofibrosis

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO3) descrevendo ser portadora de trombocitose essencial (TE), para a qual esteve em tratamento com hidroxicarbamida desde 2015. A parte autora evoluiu para mielofibrose com escore de risco (DIPSS) intermediário, com estimativa de sobrevida de 35 meses e sem possibilidade de transplante de medula óssea (TMO) devido ao estado funcional e a idade (Evento 1 - LAUDO3). É reportado importante comprometimento funcional e de qualidade de vida - aumento de tamanho do baço (esplenomegalia) com sintomatologia dolorosa, perda ponderal e fraqueza (Evento 1 - LAUDO3 e LAUDO4). Nesse contexto, o tratamento com ruxolitinibe foi pleiteado com objetivo de melhora na qualidade de vida e sobrevida global (Evento 1 - LAUDO4).
A trombocitemia essencial (TE, também chamada de trombocitose essencial e trombocitose primária) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica que se caracteriza pela proliferação clonal

de plaquetas com tendência a trombose e hemorragia. Até metade dos pacientes com TE são diagnosticados acidentalmente quando a trombocitose é observada em um hemograma obtido por algum outro motivo. Outros apresentam sintomas relacionados à doença (por exemplo, dor de cabeça, tontura, alterações visuais) ou complicações (por exemplo, trombose, sangramento, perda fetal no primeiro trimestre). Aproximadamente 90% dos pacientes têm uma mutação genética em alguns dos seguintes genes: JAK2, CALR ou MPL (1).

O objetivo do tratamento do TE é prevenir complicações trombóticas e hemorrágicas e aliviar os sintomas. As opções de tratamento disponíveis não são curativas e não mostraram prolongar a sobrevivência nem prevenir a transformação da doença em leucemia mieloide aguda (LMA) ou mielofibrose pós-TE (ou mielofibrose secundária). Dentre os tratamentos que podem ser utilizados estão a aspirina, a hidroxiureia, a anticoagulação, o interferon e a anagrelida. A seleção de qual (ou quais medicamentos) serão utilizados no tratamento depende de características da doença e do paciente (2).

A taxa de transformação da TE em mielofibrose ao longo do tempo é de aproximadamente 2,7% em 5 anos, 8,3% em 10 anos e 15,3% em 15 anos após o diagnóstico (3). A mielofibrose pós-TE representa a evolução da TE para um estágio mais avançado, marcado por fibrose da medula óssea e alterações hematológicas significativas. Entre os principais fatores associados a essa progressão estão idade acima de 60 anos, sexo masculino, esplenomegalia palpável, mutações CALR tipo 1/1-like ou MPL e uma frequência alélica da variante JAK2V617F superior a 35% (4).

A mielofibrose secundária pode se manifestar com anemia progressiva, alterações nos níveis de leucócitos (diminuição ou aumento) e plaquetas (redução ou elevação), além de hematopoiese extramedular, frequentemente resultando em esplenomegalia e hepatomegalia (5). Os pacientes também podem apresentar sintomas constitucionais graves, hipertensão pulmonar, evolução para leucemia e risco aumentado de morte precoce (5). O tratamento envolve controle da anemia, uso de hidroxiureia e inibidores de JAK, como ruxolitinibe, fedratinibe e pacritinibe, que ajudam a reduzir o volume do baço e alívio dos sintomas (6). O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção curativa, embora esteja associado com desafios consideráveis (6).