Nota Técnica 435223

Data de conclusão: 24/11/2025 11:20:16

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Igrejinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 435223

CID: D47.1 - Doença mieloproliferativa crônica

Diagnóstico: doença mieloproliferativa crônica (D47.1)

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 - tomar 2 comprimidos de 10 mg, por via oral, de 12/12 horas.

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 primária prednisona, hidroxiureia, talidomida, radioterapia, esplenectomia, transplante alogênico de medula óssea, transfusões, terapia de suporte e terapia paliativa.

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 (5). Entre outros efeitos adversos comuns estão anemia e trombocitopenia, por vezes, com demanda de transfusões, além de neutropenia.

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose (6). Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados de pacientes com mielofibrose que tivessem comparado o ruxolitinibe contra placebo ou melhor terapia disponível. Os desfechos primários foram sobrevida global, sobrevida livre de doença e segurança; os secundários foram qualidade de vida, sobrevida livre de leucemia, redução no tamanho do baço e melhora da anemia. Foi realizada uma ampla busca na literatura que incluiu, além das bases de dados mais usuais, os sites das principais sociedades médicas internacionais de oncologia e hematologia. O risco de viés dos estudos foi avaliado de maneira independente por três autores e a qualidade da evidência foi graduada de acordo com as recomendações do GRADE. Foram incluídos dois estudos (COMFORT-1 e COMFORT-2), um deles comparando ruxolitinibe contra placebo e o outro contra a melhor terapia disponível (MTD), totalizando 528 pacientes.

A confiança nas estimativas de resultados desses ensaios foi considerada baixa, devido aos vieses de desenho de estudo (destaca-se a avaliação não cega de diversos desfechos, resultando em um alto risco de viés de aferição) e aos seus tamanhos de amostra limitados, que resultaram em resultados potencialmente imprecisos. Nestes dois estudos, mais pacientes alocados para receber ruxolitinibe apresentaram reduções significativas em escores de intensidade de sintomas (RR 8,8; IC95% 4,4 a 17,69). Um dos estudos incluídos demonstrou um aumento significativo no escore de qualidade de vida, EORTC QLQ-C30 (5). Quanto ao efeito em sobrevida geral, ruxolitinibe apresenta benefício, quando comparado com placebo em 51 semanas de acompanhamento (HR 0,51; IC95% de 0,27 a 0,98); todavia, quando comparado a MTD (ou seja, excluídos pacientes tratados com placebo) a análise não foi estatisticamente significativa, (HR em 48 semanas de acompanhamento de 0,70; IC95% 0,20 a 2,47). Da mesma forma, não houve diferença estatisticamente significativa para o efeito de ruxolitinibe na sobrevida livre de progressão em comparação com MTD (HR 0,81; IC95% 0,47 a 1,39). Houve redução do tamanho do baço com uso de ruxolitinibe nos dois estudos. Em relação à segurança, ocorreu maior incidência de anemia, neutropenia e trombocitopenia com o uso de ruxolitinibe.

Na sua última avaliação desta tecnologia, a CONITEC descreveu uma ampla revisão da literatura científica (4). Foram consideradas 10 publicações referentes aos dois ensaios clínicos citados acima e uma revisão sistemática. Novamente foram destacados os estudos COMFORT:

O estudo COMFORT-I foi um ensaio clínico de fase 3, duplo cego, controlado por placebo. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe comparado com placebo. Foram incluídos 309 participantes (ruxolitinibe n=155; placebo n=154). Na análise de sobrevida global (5 anos), com mediana de seguimento de 268,4 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 269 semanas no grupo placebo, a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo ruxolitinibe. No grupo placebo, a mediana de sobrevida global foi de 108 semanas para os pacientes censurados no cruzamento dos grupos e 200 semanas para todos os pacientes (HR 0,69; IC95% 0,50 a 0,96; P=0,025). Os eventos adversos mais comuns (todos os graus) relatados no grupo que recebeu ruxolitinibe foram: fadiga (25,2%), diarreia (23,2%), edema periférico (18,7%), equimose (18,7%) e dispneia (17,4%). Os eventos adversos graves que ocorreram mais frequentemente no grupo ruxolitinibe, ao longo dos 5 anos de seguimento, foram: pneumonia (15,5%), anemia (11,0%), sepse (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,2%).
O estudo COMFORT-II foi um ECR de fase 3, aberto, com randomização na razão de 2:1 para receber ruxolitinibe ou melhor terapia disponível (MTD). A mediana de sobrevida global aos 5 anos de seguimento não foi alcançada no grupo ruxolitinibe, já no grupo MTD foi de 4,1 anos. A sobrevida global com HR corrigida pelo cruzamento foi 0,44 (IC95% 0,18 a 1,04; P=0,06) em favor de ruxolitinibe. Eventos adversos graus 3 ou 4 foram observados em 42% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e 25% dos pacientes que receberam MTD. Ao término de 5 anos de tratamento/seguimento, 73,3% dos participantes do grupo ruxolitinibe haviam descontinuado o tratamento. Anemia e trombocitopenia foram os eventos hematológicos mais frequentes no estudo COMFORT-I e -II.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
RUXOLITINIBE	10 MG COM CT24 BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 60		R$ 21.029,41	R$ 504.705,84

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) de Santa Catarina (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 novembro 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 (7). 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 (3). 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 (3).
Na segunda avaliação, a CONITEC descreveu a nova avaliação econômica apresentada pela empresa produtora do medicamento (4). 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.
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 (8). 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 (9). 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 agência canadense Canada´s Drug Agency (CDA-AMC) recomenda o uso nas mesmas condições que o NICE, porém apenas após redução do preço. No modelo apresentado pelo CDA-AMC o ganho de QALY foi entre 0,06 e 0,07 e a RCEI foi ao redor de CAN$ 300.000,00 (10).

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: Existe evidência que demonstra benefício com o uso de ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose sintomática, com sugestão de aumento de sobrevida em análise combinada

de dois estudos conduzidos pela empresa fabricante do medicamento. Entretanto, essas afirmações são baseadas em estudos de qualidade metodológica baixa, parte deles avaliando contra placebo, sem cegamento, com potenciais vieses de aferição, de atrito e corporativo. Por conta disso, a certeza em relação às afirmações previamente enunciadas é baixa e a força de recomendação, fraca. Ressalta-se também que o tratamento com ruxolitinibe não evita progressão da doença para leucemia aguda.
Mesmo que nossa apreciação da qualidade da evidência fosse menos criteriosa, a questão da custo-efetividade da intervenção é outro aspecto importante acerca do uso deste medicamento no cenário clínico pleiteado. Agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, só aprovaram seu uso mediante acordo comercial de redução de preço. As razões incrementais de custo-efetividade calculadas para realidade brasileira excedem muito o limiar de disponibilidade a pagar da sociedade e, por isso, o parecer da agência encarregada de avaliar a incorporação de tecnologias de saúde ao SUS, a CONITEC, recomendou a sua não incorporação em duas avaliações. Na sua última avaliação a CONITEC ressalta os aspectos econômicos para sua tomada de decisão: “cientes de que se trata de uma doença rara e satisfeitos com os dados científicos acrescentados na consulta pública, para a decisão foram considerados os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário”.
Por fim, compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença que traz redução da expectativa de vida e prejuízos à qualidade de vida. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à avaliação desfavorável emitida pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. janeiro de 2021;96(1):145–62.
3. Conitec. Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto. Relatório nº 531. Junho/2020. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_final.pdf
4. 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. Relatório nº 735. Junho/2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220704_Relatorio_735_ruxolitinibe_mielofibrose.pdf
5. Ruxolitinib (systemic): Drug information - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-systemic-drug-information
6. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 10 de abril de 2015;(4):CD010298.
7. 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.
8. 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.
9. Wade R, Hodgson R, Biswas M, Harden M, Woolacott N. A Review of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis: A Critique of the Evidence. PharmacoEconomics. fevereiro de 2017;35(2):203–13.
10. Canadian Drug Agency. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Ruxolitinib (Jakavi) for Myelofibrosis. Disponível em https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com o laudo médico (Evento 20, LAUDO2, Página 1), a parte autora, 48 anos, é portadora de mielofibrose primária e encontra-se em acompanhamento regular no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O diagnóstico inicial, em 2017, foi de policitemia vera de alto risco, confirmado por critérios hematológicos, presença da mutação V617F do gene JAK2 e supressão de eritropoetina sérica. Desde setembro de 2017, utiliza hidroxiureia de forma contínua, apresentando, ao longo do tempo, piora progressiva das citopenias, anemia severa com necessidade de transfusões quinzenais de concentrado de hemácias e esplenomegalia sintomática em expansão, além de intolerância aos efeitos adversos do fármaco. Foi avaliada a possibilidade de esplenectomia, porém este procedimento foi desconsiderado, dada a ausência de impacto em sobrevida global e o elevado risco de complicações trombóticas, hemorrágicas e transformação leucêmica. A biópsia de medula óssea realizada em abril de 2021 demonstrou evolução para mielofibrose com fibrose grau MF-2, classificando a paciente com escore DIPSS intermediário (2 pontos). Atualmente, apresenta sintomas constitucionais graves e incapacitantes, associados à síndrome anêmica. O quadro é compatível com perda de resposta à hidroxiureia. Consta nos autos do processo que a paciente esgotou as alternativas disponíveis no SUS, sem detalhamento específico (Evento 19, LAUDO5, página 1; Evento 1, ATESTMED5, página 14). Não há informações registradas nos laudos analisados quanto à elegibilidade para transplante de células-tronco hematopoéticas. Entre as comorbidades associadas, destacam-se: carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado em dorso da mão direita, trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo (2013), obesidade, diabete melito tipo 2, doença renal crônica, nefrolitíase e doença arterial coronariana. Neste contexto, pleiteia-se o tratamento com o medicamento ruxolitinibe.
A mielofibrose primária é uma enfermidade que cursa com proliferação clonal de células progenitoras mielóides, megacariócitos atípicos e fibrose da medula óssea, com diminuição da hematopoiese medular com o consequente aumento da hematopoiese extramedular (1). O paciente pode apresentar ao hemograma anemia, leucopenia ou leucocitose, trombocitopenia ou trombocitose, além de hepatoesplenomegalia. A principal manifestação clínica é a fadiga intensa, seguida dos sintomas oriundos da esplenomegalia, como dor, saciedade precoce, hipertensão portal, dispneia e infarto esplênico. Outros sintomas sistêmicos comuns à mielofibrose são prurido aquagênico, febre, perda de peso/caquexia; contudo, cerca de 15% a 30% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico (1).
Em estudo americano de base populacional estimou a sua incidência em 1,5 casos para cada 100.000 habitantes ao ano, com mediana de idade ao diagnóstico de 67 anos, sendo muito comum antes dos 40 anos (até 5% dos casos) (1). O quadro clínico pode iniciar-se já como

mielofibrose primária ou ocorrer por evolução clonal após quadro inicial de policitemia vera ou trombocitemia essencial (2). Entre as complicações comuns da doença estão infecções, ascite, infarto esplênico, eventos trombóticos, anemia e trombocitopenia com necessidade de transfusões além de evolução para leucemia mieloide aguda secundária (2).
Trata-se de doença com prognóstico variável e entre as ferramentas atualmente disponíveis para estimá-lo estão a International Prognostic Scoring System, IPSS, (que leva em consideração idade, hemoglobina, leucometria e presença de blastos circulantes) e a Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS (que leva em consideração os mesmos parâmetros, ainda que com pesos diferentes). A sobrevida mediana estimada para classificados como risco baixo, intermediário-1, intermediário-2 e alto risco é de 11,3, 7,9, 4 e 2,3 anos respectivamente (2). Para pacientes com doença de risco baixo ou intermediário-1 preconiza-se tratamento para controle de sintomas e prevenção de trombose, já para pacientes com doença de risco intermediário-2 ou alto, além de medidas para controle sintomático, é possível, em casos selecionados, realizar transplante alogênico de medula óssea com intenção curativa.