

Nota Técnica 4776

Data de criação: 16/07/2020 09:11:13

Data de conclusão: 16/07/2020 09:15:52

Paciente

Idade:

78 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Canoas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

4ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Mielofibrose aguda

CID:

C94.5 - Mielofibrose aguda

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Análise específica de medula óssea (mielograma, anatomopatológico, cariotipagem) e exames laboratoriais hematológicos (hemograma com plaquetas).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Via de administração:

Oral

Posologia:

Jakavi® 20mg (ruxolitinibe) 1 cp via oral de 12/12h, uso contínuo.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

As opções disponíveis no SUS são hidroxiureia, talidomida associada a prednisona, danazol, suporte transfusional, esplenectomia e radioterapia local ([9](#)).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Laboratório:

NOVARTIS BIOCENCIAS S.A

Marca Comercial:

Jakavi®

Apresentação:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

20.935,62

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Dose Diária Recomendada:

40mg/dia (2 cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

20.935,62

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

FOSFATO DE RUXOLITINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo da JAK2. Essa enzima, juntamente com outras quinases, está envolvida na sinalização de citocinas e fatores de crescimento, com efeito importante sobre o sistema imunológico e hematopoético. Esse fármaco é utilizado naquelas condições que cursam com mutações na JAK2, porém seu efeito terapêutico na mielofibrose primária não parece ocorrer exclusivamente na presença desta mutação; indicando que o medicamento pode ter um efeito adicional sobre outras enzimas envolvidas na hematopoese. Apresenta boa absorção via oral, alta ligação a proteínas plasmáticas, eliminação predominantemente renal com meia-vida aproximada de três horas. É metabolizado pelo CYP3A4, razão pela qual não deve ser administrado concomitantemente a um inibidor dessa enzima hepática. Pode aumentar de maneira significativa o risco de infecções e não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa, trombocitopenia ou alteração das funções hepática ou renal. Sua descontinuação deve ser lenta para evitar um efeito rebote dos sintomas apresentados pelos pacientes ([10,11](#)).

A eficácia e segurança do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose foi avaliada em revisão sistemática da literatura que incluiu ensaios clínicos randomizados que compararam o ruxolitinibe contra placebo ou melhor terapia disponível (MTD) ([12](#)). Os desfechos primários foram sobrevida global, sobrevida livre de doença e segurança do medicamento; 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. A possibilidade de viés nos estudos incluídos na análise foi avaliada de maneira independente por três autores e a qualidade da evidência foi graduada de acordo com as recomendações do GRADE. Foi planejada a realização de metanálise que, ao cabo, não foi conduzida devido aos dois únicos estudos incluídos apresentarem grupos controle diferentes.

Os dois estudos incluídos nessa análise foram o COMFORT-1 e COMFORT-2, um deles comparando ruxolitinibe contra placebo e o outro comparando a medicação contra a melhor terapia disponível (MTD), com um total de 528 pacientes avaliados. O risco de viés foi considerado elevado em ambos os estudos; especialmente no COMFORT-2, que avaliou a droga em questão comparativamente à MTD. Como principais limitações destacam-se a avaliação não cegada dos desfechos no COMFORT-2 e a falta de poder para comprovar a hipótese inicial proposta, resultando em uma qualidade de evidência baixa para todos os desfechos avaliados. Houve melhora dos sintomas apresentados e redução da esplenomegalia com o uso da intervenção nos dois estudos e pôde-se observar um aumento de sobrevida global com o ruxolitinibe após 51 semanas de tratamento quando comparado com placebo (ocorreram 13 mortes no grupo ruxolitinibe e 24 no placebo; hazard ratio 0,51, intervalo de confiança [IC] de 95% 0,27-0,98). Entretanto, não houve diferença significativa na sobrevida geral quando a droga foi comparada à MTD, assim como não houve benefício na sobrevida livre de progressão da doença. Em relação à segurança, ocorreu maior incidência de anemia, neutropenia e trombocitopenia com o uso do ruxolitinibe.

Foi publicado este mês (junho de 2020) o Relatório de Recomendação da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) sobre o uso do Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto; exatamente a indicação para o caso do paciente em questão. Esse parecer revisou detalhadamente as evidências científicas disponíveis acerca dos benefícios da medicação na situação clínica especificada a pedido da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). Esse relatório aponta praticamente as mesmas observações feitas anteriormente, nas quais o ruxolitinibe parece fornecer benefícios no alívio dos sintomas da doença (OR 15,3, IC95% 6,9 - 33,7), mas com impacto incerto na sobrevida global.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Até este momento existem evidências que demonstram benefício sintomático e na qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária classificados como de risco intermediário e alto com o uso do ruxolitinibe, porém ainda sem confirmação de impacto real em aumento de sobrevida geral. Essa conclusão é baseada nos estudos anteriormente citados, de qualidade metodológica relativamente baixa, que não foram capazes de comprovar o

benefício em desfecho clínico duro (mortalidade); talvez por ser a patologia de baixa prevalência, acometendo pacientes de faixa etária mais avançada não candidatos a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas. Dessa forma, a força de recomendação para uso deste fármaco é, até este momento, fraca.

Agências reguladoras de países de maior renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram à mesma conclusão e recomendaram a incorporação da tecnologia mediante acordo comercial de redução de preço; em um contexto bem definido para o limiar de custo-efetividade praticado. É razoável ponderar que, em um país de média renda como o Brasil, esse tratamento ainda não seja considerado custo-efetivo com os valores atualmente praticados pela indústria.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. [John Mascarenhas, Vesna Najfeld, Marina Kremyanskaya, Ronald Hoffman. Primary Myelofibrosis. In: Hoffman R, editor. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Saunders; 2013.](#)
2. [Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
3. [Tefferi A. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis. In: Up to Date \[Internet\]. 11 Mar 2020 \[cited 24 Jun 2020\]. Available: \[https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-mechanisms-in-primary-myelofibrosis?sectionName=JAK2%20mutations&search=mielofibrose&topicRef=4531&anchor=H7&source=see_link#H7\]\(https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-mechanisms-in-primary-myelofibrosis?sectionName=JAK2%20mutations&search=mielofibrose&topicRef=4531&anchor=H7&source=see_link#H7\)](#)
4. [Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014;92: 289–297.](#)
5. [Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. 1999;61: 10–15.](#)
6. [Tefferi A. Prognosis of myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
7. [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. 2012;158: 453–471.](#)
8. [Tefferi A. Management of primary myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
9. [CONITEC-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS; 2017.](#)
10. [Post TW, editor. Ruxolitinib: drug information. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
11. [Benralizumab. In: Drugbank \[Internet\]. \[cited 14 Feb 2020\]. Available: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12023>](#)
12. [Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD010298.](#)
13. [CONITEC-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS. Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós](#)

[policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto: Relatório de Recomendação. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS; 06/2020.](#)

14. [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. 2017;35: 203–213.](#)

15. [Ruxolitinib \(Jakavi\) for myelofibrosis: final economic guidance report. In: CADTH \[Internet\]. 14 Jan 2013 \[cited 31 Dec 2019\]. Available: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf>](#)

16. [Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: 24 month predicted versus actual analysis. 2019 \[cited 24 Jun 2020\]. Available: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/2018-09/ruxolitinib-for-myelofibrosis>](#)

17. [RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - Ruxolitinibe. 2015 \[cited 24 Jun 2020\]. Available: \[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ruxolitinib_Jakavi_parecerNET.pdf/de1d88a9-80bf-484d-b6c9-3debc3b5aef4\]\(https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ruxolitinib_Jakavi_parecerNET.pdf/de1d88a9-80bf-484d-b6c9-3debc3b5aef4\)](#)

18. [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. 2013;31: 841–852.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O paciente em questão iniciou com cansaço, fraqueza e anemia no início de 2019. Após consulta médica, deu início à investigação dos sintomas e, após a realização de exames específicos da medula óssea, foi diagnosticado com mielofibrose primária, risco intermediário 2. Segundo relatório médico fornecido, foi inicialmente tratado com hidroxureia e reposição de eritropoetina humana; sem resposta clínica satisfatória. O resultado de demais exames fornecidos confirmaram a presença de anemia significativa e esplenomegalia.

A mielofibrose primária é uma patologia hematológica na qual ocorre um processo de fibrose da medula óssea com conseqüente alteração na produção medular, levando a citopenias diversas e muitas vezes severas, diminuição da hematopoiese medular normal e aumento da hematopoiese extramedular (1,2). Este processo está frequentemente associado a algumas mutações já identificadas nas células progenitoras hematopoéticas, principalmente mutações na Janus quinase 2 (JAK2) (3). Clinicamente o paciente pode apresentar anemia, leucopenia ou leucocitose, trombocitopenia ou trombocitose e hepatoesplenomegalia volumosa. Os principais sintomas apresentados pelos pacientes são fadiga intensa e dor abdominal causada pela presença da esplenomegalia. Demais manifestações comuns são saciedade precoce, hipertensão portal, dispneia e infarto esplênico, além de perda de peso, sudorese noturna, febre e dor óssea (1,2). A mediana da idade de apresentação da mielofibrose é de 67 anos, sendo rara em indivíduos com menos de 40 anos. Sua incidência é estimada entre 0,1 a 1,5 por 100.000 pessoas por ano (4,5).

Com a evolução da doença podem ocorrer diversas complicações, dentre elas quadros infecciosos de repetição, eventos trombo-hemorrágicos e transformação para leucemias agudas (6). A sobrevida varia de acordo com o perfil de risco de cada paciente. Pacientes de baixo risco têm mediana de sobrevida de 15 anos, enquanto que os de alto risco têm uma sobrevida estimada entre 1 a 2 anos (7).

Atualmente não existe um protocolo formal de tratamento para a mielofibrose primária na literatura mundial. O manejo costuma ser orientado e individualizado pela estratificação de risco de cada paciente. Aqueles com alto risco para um pior prognóstico podem ser candidatos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. Aqueles inelegíveis para o transplante, seja pela idade ou pelas comorbidades associadas, ou aqueles com baixo risco, devem receber tratamento sintomático e de suporte, variável conforme cada caso. Para os sintomas secundários à esplenomegalia, como os que a parte autora apresenta, as opções terapêuticas descritas na literatura são hidroxiureia, ruxolitinibe, fedratinibe, esplenectomia ou radioterapia local (7,8).