Nota Técnica 100209

Data de conclusão: 11/10/2022 19:02:48

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Itaara/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 100209

CID: C94.5 - Mielofibrose aguda

Diagnóstico: Mielofibrose Aguda e Doença mieloproliferativa crônica.

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 10 mg 60 comprimidos ao mês. Tomar 1 comprimido 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? Não

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. Está indicado para o tratamento da mielofibrose de risco intermediário à alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial (4). Esta medicação 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 (4). 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 (5). 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 no estudo 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.
Com base na prescrição médica fornecida e pelo preço do medicamento conforme consulta ao índice PMVG da tabela CMED em setembro de 2022, 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 (6). 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 variatam de US$ 40.000 a US$ 54.000.
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 uma razão de custo efetividade incremental 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).
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 (7). Posteriormente, reviu sua posição e decidiu incorporar esse medicamento para pacientes com mielofibrose sintomáticos e/ou com esplenomegalia em risco intermediário a alto, condicionando a acordo comercial (8). A custo-efetividade 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 Canadá 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 razão incremental de custo-efetividade foi ao redor de CAN$ 300.000,00 (9).

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 sintomático com o uso de ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose e sugestão de aumento de sobrevida em análise combinada de dois estudos conduzidos pela fabricante. Entretanto, essas afirmações são baseadas em estudos de qualidade metodológica baixa, parte deles avaliado contra placebo, não cegado, viés de atrito e viés 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 basilar para a formação da conclusão técnica aqui apresentada. Agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram à mesma conclusão e 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, decidiu em reunião

plenária de forma contrária a inclusão deste medicamento no arsenal terapêutico do nosso sistema de saúde.

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 [Internet]. [citado 21 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=primary%20myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~64&usage_type=default&display_rank=1
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. janeiro de 2021;96(1):145–62.
3. Ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_FINAL.pdf [Internet]. [citado 21 de novembro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_FINAL.pdf
4. Ruxolitinib (systemic): Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ruxolitinib-systemic-drug-information?search=ruxolitinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=panel&display_rank=1&showDrugLabel=true
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf [Internet]. [citado 21 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme informações reunidas a partir do processo, a médica assistente atesta que a parte autora apresentou evolução de uma doença mieloproliferativa para mielofibrose com escore DIPSS alto risco em dezembro de 2021. Ainda descreve como achado principal esplenomegalia volumosa com aumento progressivo apesar do uso do medicamento hidroxiuréia. Relata também que o paciente apresenta sintomas como astenia, inapetência e emagrecimento. No processo, a médica anexou exames laboratoriais que demonstram anemia e leucocitose, além de alterações em mielograma e biópsia de medula óssea. Nesse contexto é pleiteado o tratamento com o medicamento ruxolitinibe para o tratamento da mielofibrose.
A mielofibrose primária é um 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 e 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, ainda assim 15-30% 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 aos 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.