

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



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Ruxolitinibe para tratamento de
pacientes com mielofibrose primária,
mielofibrose pós policitemia vera ou
mielofibrose pós trombocitemia
essencial, de risco intermediário-2 ou alto



2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto dos Santos



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido da associação brasileira de hematologia, hemoterapia e terapia celular – ABHH (2019)	22
figura 2. Estrutura do modelo	45
figura 3. Diagrama de tornado (custo por AVAQ). Reproduzida do dossiê do demandante. Pág. 149 do dossiê.....	50
figura 4. Diagrama de tornado (custo por AVAQ). Dados complementares.	51
figura 5. Resultado da análise de sensibilidade probabilística - avaq. Reproduzida do dossiê do demandante. Pág. 150 do dossiê.	52
figura 6. Contribuições de opinião ou experiência de acordo com a origem geográfica (n= 1.063).....	63
figura 7. Contribuições de opinião ou experiência de acordo com a origem categórica	64
figura 8. Principais motivos relatados nas contribuições de experiência e opinião para discordarem totalmente com a recomendação preliminar da conitec.....	65
figura 9. Contribuições técnico-científicas de acordo com a origem geográfica (n = 284).....	70
figura 10. Contribuições técnico-científicas de acordo com a origem categórica.....	71
figura 11. Principais motivos relatados nas contribuições técnico-científicas para discordarem totalmente com a recomendação preliminar da conitec	72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	19
Quadro 2. Avaliação dos estudos incluídos na revisão da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH	24
Quadro 3 - Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	43
Quadro 4. Características da análise de impacto orçamentário.....	52
Quadro 5– Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mielofibrose	58
Quadro 6. Características dos estudos incluídos	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	20
Tabela 2. Descrição dos estudos incluídos pelo demandante.....	22
Tabela 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	24
Tabela 4. Qualidade da evidência do ruxolitinibe comparado ao placebo no tratamento da mielofibrose	26
Tabela 5. Qualidade da evidência do ruxolitinibe comparado a melhor terapia disponível no tratamento da mielofibrose	27
Tabela 6. Resultados das alterações no tamanho do baço apresentados nos estudos COMFORT	35
Tabela 7. Resumo dos resultados para a comparação ruxolitinibe com placebo no tratamento da mielofibrose	39
Tabela 8. Resumo dos resultados para a comparação ruxolitinibe com a melhor terapia disponível no tratamento da mielofibrose.....	40
Tabela 9. Dados de custo-efetividade do cenário 1.....	48
Tabela 10. Dados de custo-utilidade do cenário alternativo.....	49



Tabela 11. Parâmetros de maior impacto nas análises (Análise de sensibilidade univariada)	51
Tabela 12. População elegível ao tratamento. REPRODUZIDA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE. PÁG. 152 e 153 DO DOSSIÊ.	53
Tabela 13. Impacto orçamentário (Cenário 1)	55
Tabela 14. Impacto orçamentário (Cenário 2)	55
Tabela 15. Análise de impacto orçamentário (análise de sensibilidade)	56



SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	1
LISTA DE QUADROS	1
LISTA DE TABELAS	1
SUMÁRIO	1
1. CONTEXTO.....	3
2. APRESENTAÇÃO	5
3. RESUMO EXECUTIVO.....	6
4. CONDIÇÃO CLÍNICA	9
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
4.2 Tratamento recomendado	13
5. A TECNOLOGIA	17
5.1 Descrição	17
5.2 Ficha técnica	17
5.3 Preço proposto para incorporação.....	19
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	20
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	20
6.2 Avaliação crítica da demanda	23
6.3 Evidência Clínica	25
6.4 Avaliação Econômica.....	43
6.4.1 Resultados	47
6.5 Análise de Impacto Orçamentário	52
6.5.1 População elegível.....	53
6.5.2 Perspectiva	54
6.5.3 Comparadores	54
6.5.4 Horizonte temporal.....	54
6.5.5 Custos	54
6.5.6 Pressupostos.....	54
6.5.7 Cenários	55
6.6 Avaliação por outras agências de ATS	57
6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico	58
6.8 Considerações gerais	59
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	61
8. CONSULTA PÚBLICA	62



Contribuições sobre experiência ou opinião	62
Contribuições técnico-científicas.....	70
Avaliação geral das contribuições	78
9. RECOMENDAÇÃO FINAL	78
10. REFERÊNCIAS	80
11. ANEXOS	90
Anexo I: Estratégias de Busca.....	90
Anexo II: características dos estudos incluídos	93
Anexo III: Avaliação do risco de viés.....	97



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto Federal nº 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 27/08/2019, pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ruxolitinibe, para tratamento de pacientes com mielofibrose primária (MFP), mielofibrose pós policitemia vera (Pós- PVMF) ou mielofibrose pós trombocitemia essencial (Pós- TEMF) de risco intermediário-2 ou alto, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ruxolitinibe (Jakavi®)

Indicação: tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto e com contagem de plaquetas superior a 50.000/mm³.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH

Introdução: A mielofibrose é um distúrbio mieloproliferativo clonal, caracterizado por hematopoiese ineficiente e fibrose da medula óssea. A doença pode apresentar de novo (mielofibrose primária) ou após uma policitemia vera previamente conhecida ou trombocitemia essencial. As manifestações clínicas incluem anemia, esplenomegalia e caquexia. O distúrbio ocorre quando as células-tronco do sangue desenvolvem mutações somáticas nos genes JAK2, MPL, CALR e TET2. Outros genes também podem estar envolvidos. Embora a mielofibrose possa ocorrer em qualquer idade, ela geralmente se desenvolve após os 50 anos. O tratamento visa aliviar sinais e sintomas e pode incluir medicamentos, transfusões de sangue, quimioterapia, radioterapia e cirurgia. O transplante de medula óssea ou de células-tronco pode melhorar os sintomas e curar a doença.

Pergunta: O uso de ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, classificada de acordo com a avaliação pelo Sistema de Pontuação de Prognóstico Internacional (IPSS - *International Prognostic Scoring System*), é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

Evidências científicas: ruxolitinibe parece fornecer benefícios no alívio dos sintomas da doença (OR 15,3 (IC95% 6,9 - 33,7)). Dados de longo prazo do estudo COMFORT-I e II demonstraram diferença estatisticamente significativa na sobrevida global, favorecendo o ruxolitinibe (essa diferença durou cerca de cinco anos). Os benefícios do ruxolitinibe na redução do tamanho do baço em $\geq 35\%$ foram observados em todos os subtipos de MF e em pacientes com risco intermediário 2 ou doença de alto risco. A anemia foi o evento adverso (EA) de grau 3 ou 4 mais frequentemente relatado em ambos os ensaios de fase 3, seguido de trombocitopenia. Esses EAs raramente levavam à descontinuação e eram geralmente gerenciados por modificações de dose ou transfusões sanguíneas.

Avaliação econômica: no cenário onde o custo do comparador é a média das APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0, o tratamento com ruxolitinibe apresentou uma Razão de Custo Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 298.767 por anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ) salvo. Considerando apenas os dados de sobrevida global de cinco anos do estudo



COMFORT-II ajustado pelo cruzamento, o tratamento resultaria em uma RCUI de R\$ 308.394 por AVAQ salvo. O demandante não incluiu os custos da leucemia visto que progressão da mielofibrose primária para leucemia pode ser frequente. Não foi incluído na análise de sensibilidade a variação do custo do tratamento, sendo este, o segundo fator mais impactante.

Avaliação de impacto orçamentário: a análise apresentou o valor incremental de cerca de R\$ 44 milhões no primeiro ano após a incorporação, e um total acumulado de R\$ 300 milhões em cinco anos. A principal limitação dos dados é a população elegível. Não há dados epidemiológicos publicados no Brasil e algumas suposições, como os dados de prevalência do Distrito Federal ser representativo para todo o território brasileiro, foram assumidas pelo demandante. Na literatura internacional a prevalência de qualquer MF variou 0,51/ 100.000 a 2,7/100.000 pacientes. O impacto da incorporação de ruxolitinibe no SUS é incerto.

Experiência internacional: A *National Institute for Health and Care Excellence - NICE* (Inglaterra), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH* (Canadá), a agência de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) da Austrália, e a INFARMED (Portugal) recomendaram o ruxolitinibe como opção no tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em adultos com MFP, Pós- PVMF ou Pós- TEMF com doença intermediária-2 ou de alto risco, condicionado à melhoria da relação de custo-efetividade do fármaco comparado ao placebo .

Monitoramento do horizonte tecnológico: foi identificado o medicamento oral momelotinibe, um Inibidor de JAK-1 e JAK-2. Na pesquisa também foi detectado o medicamento fedratinibe, um inibidor de JAK 2 que tem como alvo a mutação JAK2V617F e FLT3ITD, que obteve o registro no FDA em 2019, indicado para pacientes com MFP, Pós- PVMF ou Pós- TEMF, previamente tratados com ruxolitinibe.

Considerações: evidências de baixa qualidade mostraram que o ruxolitinibe apresentou superioridade em comparação com o placebo ou a melhor terapia disponível no tratamento de MFP, Pós- PVMF ou Pós- TEMF, com taxas mais altas de controle da esplenomegalia, melhora dos sintomas e qualidade de vida. Existe uma incerteza acerca da sobrevida global, mas em geral, pacientes tratados com ruxolitinibe apresentaram maior sobrevida que o controle. As respostas foram mantidas por um período médio inferior a cinco anos e o benefício ocorreu independentemente do subtipo de mielofibrose, faixa etária, presença ou ausência da mutação JAK2 V617F, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas.

Recomendação preliminar da Conitec: após análise das evidências o plenário considerou que o ruxolitinibe é paliativo e não substitutivo, além de apresentar eventos adversos que necessitam de intervenções como transfusões sanguíneas. Apesar de ter apresentado benefícios na



melhoria dos sintomas constitucionais da doença, qualidade de vida e redução do baço, o medicamento não pode ser considerado como custo-efetivo em comparação com a MTD. Pelo exposto, a Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do ruxolitinibe para o tratamento da mielofibrose em pacientes com risco intermediário-2 a alto com contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta Pública: o Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 04/2020 entre os dias 21/02/2020 e 17/03/2020. Foram recebidas 1.347 contribuições, sendo 284 técnico-científicas e 1.063 contribuições de experiência ou opinião. Não foram adicionadas na CP referências que alterassem as análises da evidência apresentada neste relatório. Foram acrescentadas informações de diretrizes internacionais que indicaram o ruxolitinibe como tratamento de 1ª linha em pacientes com mielofibrose. Tanto nas contribuições de experiência e opinião, quanto as técnico-científicas apontaram a melhora na qualidade de vida e nos sintomas constitucionais da doença.

Recomendação Final: Os membros da Conitec presentes na 87ª reunião ordinária, no dia 04 de junho de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto e com contagem de plaquetas superior a $50.000/\text{mm}^3$. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 523/2020.

Decisão: não incorporar o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 20, publicada no Diário Oficial da União nº 113, seção 1, página 35, em 16 de junho de 2020.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) são um grupo de doenças que são caracterizadas pela proliferação aumentada das séries mieloides com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária ou trombocitose (1,2). Nesse grupo de doenças está contido as NMPs clássicas que são a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV) Trombocitemia Essencial (TE) e a Mielofibrose Primária (MFP) e as NMPs menos frequentes que são a Leucemia Neutrofilia Crônica (LNC), Síndrome Hipereosinofílica/Leucemia Eosinofílica Crônica (SHE/LEC). Outro grupo seria as NMP não classificadas que apresentam características intermediárias entre as NMPs e síndromes mielodisplásicas, no qual estão inclusas a Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), a Doença Sistêmica dos Mastócitos (DSM) e a Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCA) (1).

A mielofibrose (MF) tem como principal característica a fibrose medular, além de esplenomegalia, leucoeritroblatose, pancitopenia, hematopoese extramedular, aumento da densidade microvascular da medula e mobilização de células progenitoras hematopoiéticas. A mielofibrose mieloproliferativa pode apresentar-se como um transtorno novo (mielofibrose primária - MFP) ou evoluir secundariamente a partir de policitemia vera anterior, ou trombocitemia essencial (Pós- PVMF ou Pós- TEMF) (3,4).

A MFP, também designada por mielofibrose idiopática crônica ou mielofibrose com metaplasia mioeloides, é caracterizada por uma acumulação de tecido fibroso na medula óssea, resultante da proliferação excessiva de megacariócitos e granulócitos. A deposição de reticulina e colágeno nos espaços extracelulares da medula óssea (mielofibrose) impede a proliferação normal de células hematopoiéticas, levando à entrada das células hematopoiéticas indiferenciadas na circulação e uma consequente hematopoiese extramedular que ocorre preferencialmente no baço e fígado. Um quarto dos pacientes é assintomático e o diagnóstico é feito pela esplenomegalia ou outros achados. Os demais apresentam sintomas secundários à anemia (fraqueza, cansaço, palpitação e dispneia), esplenomegalia (saciedade, desconforto ou dor em quadrante superior esquerdo do abdômen), estado hipermetabólico (perda de peso, sudorese noturna ou febre), eritropoese extramedular, sangramentos (petéquias, hemorragia em trato gastrointestinal), alterações ósseas (dor nas juntas ou ósseas por osteoesclerose), hipertensão portal (ascite, varizes de esôfago ou gástricas, sangramento no trato gastrointestinal (TGI), encefalopatia hepática, trombose de veia porta ou hepática) e



anormalidades imunológicas (imunocomplexos circulantes ou autoanticorpos). A doença tem duas fases: fase pré-fibrótica, inicial, com medula óssea hiperclular que evolui até a quase substituição do tecido hematopoiético por fibras reticulínicas (fase fibrótica). O tempo médio de sobrevida para pacientes com mielofibrose primária é de 3,5 a 5,5 anos. As causas de óbito são: transformação leucêmica (em 5% a 10% dos casos), infecção, sangramento, trombose, falência cardíaca, hepática e/ou respiratória, aparecimento de outra neoplasia e hipertensão portal (5–8).

Mutações na quinase Janus 2 (JAK2) respondem por uma alta proporção de casos de mielofibrose primária. A JAK2 faz parte da família das enzimas da tirosina quinase e participa da transdução de sinal para eritropoietina, trombopoietina e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) entre outras entidades. Mutações do gene do receptor de trombopoietina (MPL) ou do gene da calreticulina (CALR) também podem causar mielofibrose primária (9). Dos pacientes com MF, 45% a 68% apresentam a mutação JAK2 V617F e 5% a 10% apresentam a mutação MPL, já a CALR, ocorre em 25% a 35% dos pacientes (10,11).

A caracterização molecular de pacientes com mielofibrose primária pode representar uma parte substancial da estratificação de risco e estabelecimento do prognóstico da doença, permitindo a definição da melhor estratégia terapêutica. Mutações verificadas no gene da calreticulina (CALR), em particular do tipo 1, estão associadas a maior sobrevida e menos eventos trombóticos quando comparadas à mutação JAK-2 V617F. Pacientes com alto risco (ASXL1, EZH2) e mutações triplas negativas têm menores taxas de sobrevida. No entanto, decisões terapêuticas baseadas no perfil mutacional de pacientes com mielofibrose ainda não foram bem definidas ou padronizadas até o momento (12).

Dados da literatura estimaram uma taxa de incidência de MFP em torno de 0,3 por 100.000 por ano. Todas as estimativas mostraram uma incidência mais alta para homens (variação = 0,32 por 100.000 por ano a 0,9 por 100.000 por ano) do que para mulheres (variação = 0,2 por 100.000 por ano a 0,7 por 100.000 por ano). A idade média do diagnóstico foi entre 69 anos e 76 anos (13). A Orphanet relatou uma prevalência para qualquer MF de 2,7 por 100 000 (período não especificado), enquanto o RARECARE relatou uma prevalência de 15 anos de apenas 0,51 por 100.000 (13). Dois estudos relataram prevalência de MFP de 1,76 e 4,05 por 100.000 (14,15). Pesquisadores da Clínica Mayo, da Escola de Saúde Pública da Universidade de Boston e do departamento de *Evidence Global & Value* da empresa farmacêutica Sanofi, concluíram um estudo sobre a prevalência de neoplasias mieloproliferativas nos EUA. Os



resultados mostraram que para qualquer MF a prevalência foi de 4,16/100.000 pacientes em 2016, para pós-PV, 0,29/100.000 pacientes, pós-ET foi de 0,55/100.000 pacientes e para MFP a prevalência foi de 1,72/100.000 pacientes (15).

Não foram encontrados estudos brasileiros que estimassem a incidência/prevalência da MF. Um estudo realizado em pacientes de três centros brasileiros de hematologia avaliou as características clínicas, diagnóstico e intervenções terapêuticas destes pacientes. A idade média foi de 69 anos e a maior prevalência foi no sexo masculino (58%). Dois pacientes de duas instituições diferentes relataram a mesma doença em um irmão. O motivo mais frequente (63,1%) para a busca da avaliação médica foi fadiga que ocorreu em 67% deles. O tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico confirmado teve uma mediana de 9,7 meses. A mutação para JAK V617F foi encontrada em 82,5%, PCR para BCR-ABL em 71,8% e cariótipo da medula óssea em 64,1%. Segundo a classificação IPSS, 8,5% apresentavam baixo risco, 63,4% intermediário-1, 63,4%, intermediário-2 28,1% e nenhum alto risco (16).

Com base nos critérios de diagnóstico da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016, para o diagnóstico de MFP, exige-se os três principais critérios a seguir e pelo menos um critério menor:

Critérios principais:

- Proliferação megacariocítica e atipia, acompanhadas de fibrose reticulina e / ou fibrose colágena graus 2 ou 3.
- Critérios da OMS para policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE), leucemia mieloide crônica (LMC), síndrome mielodisplásica (SMD) ou outra neoplasia mieloide não atendida.
- Demonstração de uma mutação *JAK2*, *CALR* ou *MPL* **ou** outro marcador clonal (mutação *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1* / *IDH2*, *SRSF2* ou *SR3B1*) **ou** nenhuma causa identificável de fibrose reativa (por exemplo, infecção, distúrbio autoimune, distúrbio inflamatório crônico), leucemia de células cabeludas ou outra neoplasia linfoide, malignidade metastática ou mielopatia tóxica crônica).

Critérios menores (devem ser confirmados em duas medições consecutivas):

- Anemia não atribuível a uma condição comórbida
- Leucocitose $\geq 11 \times 10^9 / L$ ($> 11.000 / \text{microL}$)
- Esplenomegalia palpável
- LDH acima do limite superior do normal



Já para diagnóstico da mielofibrose secundária, um grupo de trabalho internacional para pesquisa e tratamento de mielofibrose propôs os seguintes critérios para o diagnóstico (17):

Critérios principais (ambos necessários):

- Documentação de um diagnóstico anterior de PV ou ET conforme definido pelos critérios da OMS

Fibrose medular grau 2–3 em uma escala de 0–3 ou grau 3–4 em uma escala de 0–4

Critérios menores (são necessários pelo menos dois):

- Anemia (abaixo do valor de referência padrão em relação à idade, sexo e altura) ou perda sustentada da necessidade de flebotomia e / ou terapia citorrredutora
- Leucoeritroblastose
- Grau crescente de esplenomegalia
- Aumento da lactato desidrogenase (acima do valor de referência)
- Desenvolvimento de qualquer um dos 2 sintomas constitucionais a seguir (perda de > 10% do peso corporal nos últimos 6 meses, suores noturnos, febre inexplicável (> 37,5 °C))

Dado o fenótipo clínico heterogêneo, é essencial estratificar os pacientes para facilitar o processo de escolha de uma terapia apropriada, particularmente para determinar a elegibilidade ao transplante. Não há consenso sobre a ferramenta ideal para avaliar o prognóstico da MFP, e o modelo preferido pode variar de acordo com o clínico e/ou instituição. De acordo com o Comitê Britânico de Normas em Hematologia (tradução livre do inglês *British Committee for Standards in Haematology*), as decisões terapêuticas no MFP, especialmente em relação ao transplante alogênico de células-tronco, devem basear-se no prognóstico do paciente, conforme determinado pelo Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica Dinâmico modificado- DIPSS Plus, pois é validado para qualquer ponto no tempo da doença e é mais discriminante na predição mediana de sobrevida do que no escore do IPSS (3). A pontuação do Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica Dinâmica (DIPSS) para mielofibrose primária (MFP) atribui pontos para as seguintes cinco variáveis para prever a sobrevida: idade acima de 65 anos (1 ponto), hemoglobina menor que 10 g/dl, leucócitos maiores que $25 \times 10^9/L$ (2 pontos), blastos circulantes $\geq 1\%$ (1 ponto), contagem de leucócitos $> 25.000 / \text{microl.}$ ($> 25 \times 10^9/L$) (1 ponto) e sintomas constitucionais (1 ponto). DIPSS-Plus difere do DIPSS por adicionar três características prognósticas adicionais, ou seja, anemia que requer transfusão, cariótipo desfavorável e contagem de plaquetas $< 100.000 / \text{microl.}$ A pontuação resultante é interpretada da seguinte maneira: 0 pontos - baixo risco; 1 ponto - risco intermediário-1, 2 a 3 pontos - risco



intermediário-2, 4 a 6 pontos - alto risco (18). O IPSS utiliza cinco fatores de risco adversos medidos no momento do diagnóstico: idade acima de 65 anos, hemoglobina menor que 10 g/dl, contagem de leucócitos maior que $25 \times 10^9/L$, blastos circulantes $\geq 1\%$ e sintomas constitucionais. Cada um desses fatores de risco recebe 1 ponto. A presença de 0, 1, 2 e ≥ 3 pontos adversos define a doença de baixo, intermediário 1, intermediário 2 e alto risco com sobrevida média correspondente de 11,3, 7,9, 4 e 2,3 anos (19).

4.2 Tratamento recomendado

Até a presente data não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a conduta de pacientes com mielofibrose publicado pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil. Uma diretriz para o diagnóstico e tratamento da mielofibrose foi elaborada pelo Comitê Britânico de Normas em Hematologia, foi publicada em 2012 (3) e atualizada em 2014 (20). Nesta diretriz os autores apresentam os seguintes tratamentos:

Recomendações: tratamento médico da esplenomegalia

– Primeira linha:

Hidroxicarbamida (na ausência de citopenias).

Talidomida e prednisolona (na presença de citopenias) - considere a lenalidomida (se anêmica com contagem de plaquetas $> 100 \times 10^9 / l$).

– Segunda linha:

Deve-se considerar o uso de inibidores de JAK (ex. ruxolitinibe).

Recomendações para esplenectomia

– Indicações:

Esplenomegalia sintomática refratária a medicamentos.

Anemia refratária a medicamentos.

Hipertensão portal sintomática (por exemplo, ascite, varizes hemorrágicas).

Sintomas catabólicos graves, incluindo caquexia (Nível de evidência 2, Grau C).

– Mieloproliferação pós esplenectomia

Terapia citorrredutora (hidroxicarbamida). A cladribina pode ser considerada em pacientes selecionados.

Radioterapia



- Pacientes com esplenomegalia sintomática, com contagem plaquetária adequada ($> 50 \times 10^9 / l$) e que não são considerados adequados para intervenção cirúrgica. As transfusões de plaquetas podem ser necessárias após o tratamento.
- EMH envolvendo órgãos vitais.
- Dor óssea grave (Nível de evidência 2, Grau C).

Tratamento de anemia

- **Transfusão de sangue:** as transfusões de hemácias são recomendadas em pacientes com MFP com anemia sintomática.
- **Eritropoietina:** um estudo de terapia com eritropoietina recombinante deve ser considerado em pacientes com FPM anêmicos com níveis inadequadamente baixos de eritropoietina ($<125 u / l$). A eritropoietina humana recombinante deve ser iniciada com uma dose de 10.000 unidades três vezes por semana (ou darbepoietina 150 μg semanal), dobrando para 20.000 três vezes por semana (darbepoietina 300 μg semanal) após 1-2 meses na ausência de resposta precoce. O tratamento deve ser descontinuado após 3-4 meses, se não ocorrer resposta.
- **Andrógenos:** danazol deve ser considerado como uma opção terapêutica para melhorar a concentração de hemoglobina em pacientes com mielofibrose e anemia dependente de transfusão. Os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de 6 meses. Os pacientes que responderam devem ser mantidos por mais 6 meses. Pacientes do sexo masculino devem ser rastreados quanto ao câncer de próstata antes e durante a terapia.

Manejo dos sintomas

- **Terapia mielossupressora:** hidroxicarbamida é a primeira opção de linha para o controle das manifestações de hiperproliferação da mielofibrose. Cloridrato de anagrelida deve ser usado com cautela em pacientes com MF estabelecida. O uso de IFN - α em pacientes com MFP deve ser restrito a casos com doença em fase inicial com características mais proliferativas.

Transplante de medula óssea: único tratamento curativo

- **Definição:** Um paciente elegível para transplante é definido como considerado adequado o suficiente para ser submetido ao procedimento com comorbidades



administráveis e ter um irmão compatível com HLA ou doador não relacionado disponível.

- Pacientes elegíveis para transplante <45 anos de idade, com risco IPSS de Intermediário 2 ou alto, especialmente com dependência transfusional e/ou anormalidades citogenéticas adversas, devem ser considerados para o transplante alogênico de células-tronco hemopoiéticas.
- Pacientes elegíveis para transplante com risco IPSS de Intermediário-2 ou alto, especialmente com dependência transfusional e/ou anormalidades citogenéticas adversas, juntamente com um índice de comorbidade no TCTH ≥ 3 , ou com idade superior a 45 anos, devem ser considerados para transplante.

Recomendações para MFP na fase blástica

- A fase blástica da mielofibrose é sinônimo de leucemia mieloide aguda (LMA). Esta fase tem um prognóstico ruim e deve-se considerar cuidados estritamente de suporte. A azacitidina (75 mg / m² por 7 dias a cada 28 dias) como agente único pode levar a respostas de natureza paliativa ou, possivelmente, prolongadora da vida para pacientes que não são candidatos ao transplante. Uma abordagem curativa para MFP na fase blástica requer o sucesso da quimioterapia de indução, com um retorno a uma doença em fase crônica e um transplante imediato de células-tronco alogênicas.

Na atualização de 2014 o Comitê Britânico recomendou o uso de inibidores da JAK (ruxolitinibe) para tratamento de esplenomegalia sintomática, sintomas relacionados à mielofibrose que afetam a qualidade de vida e hepatomegalia e a hipertensão portal devido à mielofibrose. Os sintomas da doença e a esplenomegalia reaparecem com a retirada do medicamento, às vezes rapidamente, para tanto o Comitê recomenda uma redução gradual da dose entre 7 e 10 dias e evitar interrupções repentinas (20).

Quanto a disponibilização dos medicamentos acima descritos, o danazol, eritropoietina e hidroxiureia são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para outras doenças específicas e regulamentadas por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A talidomida encontra-se no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e aprovada também no CEAF para o tratamento da Síndrome mielodisplásica (CID D.46).



Os procedimentos disponíveis para Mielofibrose – CID C94.5 e D47.1 no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) são:

- 02.01.01.027-5 biopsia de medula ossea
- 03.02.02.001-2 atendimento fisioterapêutico de paciente com cuidados paliativos
- 03.02.02.002-0 atendimento fisioterapêutico em paciente oncológico clínico
- 03.02.02.003-9 atendimento fisioterapêutico em paciente no pré e pós cirurgia oncológica
- 03.03.13.006-7 tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades
- 03.04.01.009-0 cobaltoterapia (por campo)
- 03.04.01.011-1 internacao p/ radioterapia externa (cobaltoterapia / acelerador linear)
- 03.04.01.012-0 irradiacao de corpo inteiro pré-transplante de medula óssea
- 03.04.01.028-6 radioterapia com acelerador linear só de fótons (por campo)
- 03.04.01.029-4 radioterapia com acelerador linear de fótons e elétrons (por campo)
- 03.04.08.001-2 fator estimulante do crescimento de colônias de granulócitos /
- 03.04.08.002-0 internação p/ quimioterapia de administração contínua
- 03.04.08.003-9 internação p/ quimioterapia de leucemias agudas / crônicas agudizadas
- 03.04.10.001-3 tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico
- 03.04.10.002-1 tratamento clínico de paciente oncológico
- 04.06.02.007-8 implantação de cateter de longa permanência semi ou totalmente
- 04.06.02.062-0 retirada de cateter de longa permanência semi ou totalmente implantável
- 05.01.02.001-2 identificacao de receptor de celulas-tronco hematopoeticas 1a fase
- 05.01.02.002-0 identificacao de receptor de celulas-tronco hematopoeticas 2a fase
- 05.01.02.003-9 confirmação de tipificação de receptor de medula ossea ou de outros
- 05.05.01.001-1 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de medula ossea aparentado
- 05.05.01.002-0 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de medula ossea não aparentado
- 05.05.01.003-8 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de sangue de cordao umbilical aparentado
- 05.05.01.004-6 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de sangue de cordao umbilical não aparentado
- 05.05.01.005-4 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de sangue periferico aparentado
- 05.05.01.006-2 transplante alogenico de celulas-tronco hematopoeticas de sangue periferico não aparentado
- 0304030031 - quimioterapia de doença mieloproliferativa rara - 1ª linha



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O ruxolitinibe é um inibidor de quinase seletivo para as *Janus Associated Kinases* (JAK) 1 e 2. Essas quinases são responsáveis pela mediação da citocina e sinalização do fator de crescimento que, no que lhe concerne, afetam a função imunológica e a hematopoiese. O processo de sinalização envolve transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT) que modulam a expressão gênica. Pacientes com mielofibrose têm atividade anormal de JAK1 e JAK2, portanto, o ruxolitinibe trabalha para regulá-la (21).

5.2 Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio Ativo: ruxolitinibe

Nome comercial: Jakavi®

Apresentação: 5 mg, 15 mg ou 20 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.

Detentor do registro: Novartis AG, Basileia, Suíça.

Fabricante: Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial.

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de adultos com mielofibrose, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial que satisfaçam os seguintes critérios: (a) pacientes adultos, (b) risco intermediário-2 ou alto, de acordo com o escore IPSS, e (c) contagem de plaquetas superior a 50.000/mm³.

Posologia e Forma de Administração: 5 mg administrados por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg duas vezes por dia em pacientes com contagem de plaquetas > 200.000/mm³. Para pacientes com policitemia vera: dose inicial recomendada de ruxolitinibe em PV é de 10 mg (2 comprimidos de 5 mg) administrados por via oral duas vezes por dia, dependendo da sua contagem de células sanguíneas. Contagens de células sanguíneas (hemograma completo): uma contagem de células sanguíneas deve ser realizada antes do início da terapia com ruxolitinibe. Os hemogramas



completos devem ser monitorados a cada 2 a 4 semanas até que as doses se estabilizem e, então, conforme for clinicamente indicado.

Patente: PI 0812563-5 A2, PI 0814254-8 A2, PI 0619817-1 A8, BR 11 2012 020693 1 A2 (ano provável de expiração 2028)

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes.

Precauções: redução na contagem de células sanguíneas: pode causar reações adversas hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Um hemograma completo deve ser realizado antes de se iniciar a terapia O tratamento deve ser descontinuado em pacientes com contagem de plaquetas menor que $50.000/\text{mm}^3$ ou contagem absoluta de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$. Infecções: infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e outras infecções oportunistas graves ocorreram em pacientes tratados com ruxolitinibe. A terapia não deve ser iniciada até que as infecções graves estejam resolvidas. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados com relação à tuberculose ativa e inativa (“latente”), de acordo com as recomendações locais. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) foi relatada com o tratamento com ruxolitinibe. Os médicos devem estar particularmente atentos aos sintomas sugestivos de LMP que os pacientes possam não perceber. O tratamento foi associado com aumento nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides. São recomendados o monitoramento lipídico e o tratamento de dislipidemia de acordo com as diretrizes clínicas. A dose inicial de ruxolitinibe deve ser reduzida em doentes com insuficiência renal grave e ser reduzida em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática. Caso ruxolitinibe tenha que ser administrado concomitantemente com potentes inibidores da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (ex. fluconazol), a dose deve ser reduzida em aproximadamente 50%, a ser administrada duas vezes ao dia. O uso de MF durante a gravidez não é recomendado. Mulheres que estão tomando MF não devem amamentar.

Eventos adversos: Reações adversas hematológicas (qualquer grau de CTCAE), incluiu anemia (40,8%) e trombocitopenia (16,8%). A anemia ou trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 1,1% ou 3,3%, respectivamente. As três reações adversas não hematológicas mais frequentes foram tonturas (9,2%), constipação (8,7%) e hipertensão (6,5%). As três alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes (qualquer grau de CTCAE) identificadas como reações adversas foram aumento de aspartato aminotransferase (26,1%) e aumento de alanina



aminotransferase (22,3%) e hipercolesterolemia (20,7%). Todos com Grau 1a 2, com exceção de um Grau 3 de elevação da alanina aminotransferase. Com uma exposição mais longa, a frequência cumulativa de eventos adversos aumentou, mas nenhum novo achado de segurança surgiu.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 1: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação* (R\$)	PMVG/PF 18% ** (R\$)	Preço praticado em compras públicas
5 MG com 60 comprimidos	10.978,93*	13.944,6	10.522,8 ^a
15 mg com 60 comprimidos	19.791,90*	25.138,17	19.791,6 ^b
20 mg com 60 comprimidos	19.791,90*	25.138,17	18.970,2 ^c

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, [14/11/2019 - data da planilha consultada]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

a Fonte: Banco de Preços em Saúde (menor preço praticado em 2019). 11/04/2019 (DLOG/MS).

b Fonte: Banco de Preços em Saúde (menor preço praticado em 2019). 15/05/2019 (DLOG/MS).

c Fonte: Banco de Preços em Saúde (menor preço praticado em 2019). 16/05/2019 (DLOG/MS).



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ruxolitinibe, para tratamento de adultos com mielofibrose, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial que satisfaçam os seguintes critérios: (a) pacientes adultos, (b) risco intermediário-2 ou alto, de acordo com o escore IPSS, e (c) contagem de plaquetas superior a 50.000/mm³, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos com mielofibrose, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial que satisfaçam os seguintes critérios: (a) pacientes adultos, (b) risco intermediário-2 ou alto, de acordo com o escore IPSS, e (c) contagem de plaquetas superior a 50.000/mm ³
Intervenção (tecnologia)	Ruxolitinibe
Comparação	Placebo ou qualquer comparador ativo (melhor terapia disponível)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança: <u>sem restrição de desfechos clínicos</u> Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou de mundo real e avaliações econômicas

Pergunta: O uso de ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, classificada de acordo com a avaliação por IPSS, é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

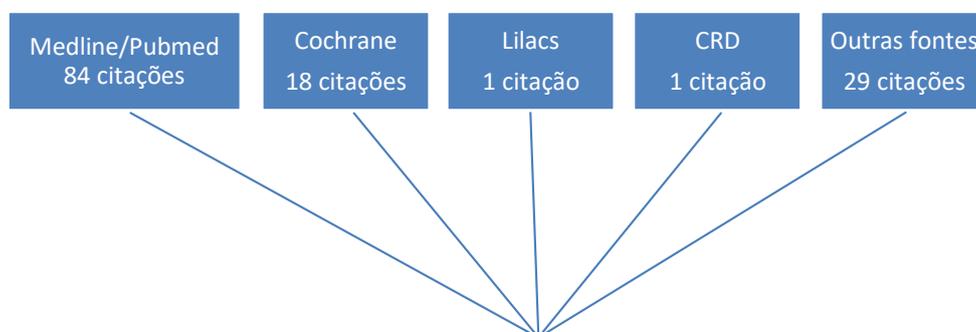
Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante conduziu uma revisão de literatura até 13 de maio de 2019 nas bases de dados MEDLINE, via Pubmed, *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no [Anexo I](#).



Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente o Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

A seleção do demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Foram incluídas publicações que atenderam às seguintes características: meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais de mundo real prospectivos ou retrospectivos e avaliações econômicas; pacientes com mielofibrose classificada como risco intermediário-2 ou alto, mensurado pelo IPSS; sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas. Foram excluídas revisões narrativas, estudos de biologia molecular, ensaios pré-clínicos, estudos de farmacodinâmica e farmacocinética. A qualidade do corpo das evidências foi avaliada de acordo com o Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (22).

O demandante incluiu 26 estudos na análise da evidência clínica, sendo uma revisão sistemática (23), dois ensaios clínicos randomizados (ECR) (24,25) com 11 publicações derivadas (26–36) e sete estudos observacionais (37–43) com três publicações derivadas do estudo observacional JUMP. Adicionalmente, duas análises que agruparam os dados dos pacientes dos dois ECR (*pooled analyses*) foram identificadas referentes a três e cinco anos de seguimento (44,45). O fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Os estudos incluídos pelo demandante estão apresentados na Tabela 2.



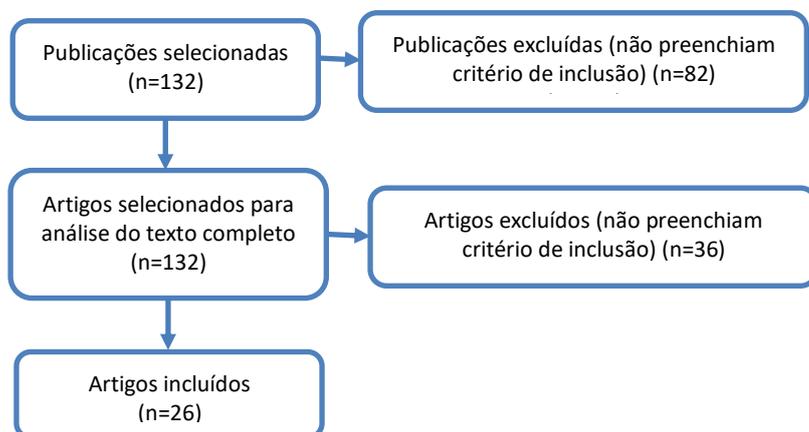


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. REPRODUZIDO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH (2019)

TABELA 2. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE

Estudos incluídos pelo demandante	Descrição geral
1. Martí-Carvajal 2015 (Cochrane) (23)	Revisão sistemática do uso de inibidores JAK-1 e JAK-2 no tratamento da mielofibrose. Inclusão dos dois estudos (COMFORT-I e COMFORT-II) envolvendo 528 participantes.
COMFORT-I	
2. Verstovsek 2012 (24)	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, de fase III com 309 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial de risco intermediário-2 ou alto risco, classificado por IPSS
3. Verstovsek 2013 (27)	Análises complementares do estudo COMFORT-I
4. Verstovsek 2013 (2 anos de seguimento) (26)	Acompanhamento em longo prazo (2 anos) do estudo COMFORT-I
5. Verstovsek 2015 (3 anos de seguimento) (29)	Análise do COMFORT-I: avaliou a eficácia e segurança de ruxolitinibe em um seguimento com mediana de 149 semanas
6. Verstovsek 2017 (5 anos de seguimento) (30)	Análise final de 5 anos do estudo COMFORT-I
7. Mesa 2013 (31)	Avaliaram os desfechos de sintomas relatados pelos pacientes tratados no estudo COMFORT-I
8. Mesa 2015 (32)	Análise post hoc do COMFORT-I avaliando os efeitos do tratamento com ruxolitinibe no estado metabólico e nutricional dos pacientes.
9. Miller 2017 (33)	Análise exploratória post hoc do estudo COMFORT-I, avaliando dados de eficácia com medidas práticas e orientadas para os pacientes, em cinco anos de análise
COMFORT-II	
10. Harrison 2012 (25)	Ensaio clínico randomizado
11. Cervantes 2013 (3 anos de seguimento) (34)	Relavaliaram os dados de sobrevida global em longo prazo do COMFORT-II
12. Harrison 2016 (5 anos de seguimento) (28)	Análise em longo prazo do estudo COMFORT-II
13. Guglielmelli 2014 (35)	Análise abrangente de 14 mutações dos pacientes com mielofibrose
14. Harrison 2013 (36)	Relataram os dados de qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo COMFORT-II
POOL COMFORT-I e II	



15. Vannucchi 2015 (3 anos) (44)	Uma análise combinada (<i>pooled analysis</i>) dos estudos COMFORT dos dados de seguimento de três anos
16. Verstovsek 2017 (5 anos) (45)	Análise exploratória combinada da sobrevida global dos estudos COMFORT dos dados de seguimento de cinco anos
ESTUDOS OBSERVACIONAIS	
17. Geyer 2013 (42)	28 pacientes em uso de ruxolitinibe com mielofibrose primária e secundária, com classificação de risco DIPSS intermediário-1 e 2 e alto risco.
18. Passamonti 2014 (37)	Compararam a sobrevida global de pacientes com mielofibrose primária que receberam ruxolitinibe (COMFORT-II) com pacientes tratados convencionalmente
19. Ellis 2015 (43)	Estudo de mundo real com dados retrospectivos de 93 pacientes
20. Palandri 2018 (38)	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico, com 291 pacientes. Compararam o impacto da idade e do genótipo molecular na resposta esplênica, toxicidade, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de evento
21. Al-Ali 2016 – estudo JUMP (39)	Estudo fase 3b, aberto, multicêntrico e de braço único
22. Tavares 2015 (46)	Uma atualização de análise do estudo JUMP
23. Foltz 2016 (47)	Atualização dos desfechos de eficácia e segurança do estudo JUMP
24. Tavares 2019 (48)	Análises dos 104 pacientes brasileiros que foram recrutados no estudo JUMP
25. Breccia 2018 (40)	Estudo observacional retrospectivo para avaliar o impacto das comorbidades e do Índice de Massa Corporal (IMC) em respostas clínicas, sobrevida global e manutenção dose de ruxolitinibe
26. Mead 2015 (41)	Estudo ROBUST: observacional de braço único conduzido, aberto, multicêntrico, exploratório, de fase II, que avaliou a segurança e eficácia do ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose primária e secundária, de riscos intermediário-1 e 2 e alto risco.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A evidência de eficácia clínica e segurança do ruxolitinibe é oriunda principalmente de dois ensaios clínicos randomizados, um comparando ruxolitinibe com melhor terapia disponível (COMFORT-II (25)) e outro com placebo (COMFORT-I (24)), cujos pacientes apresentavam mielofibrose intermediária-2 ou alto risco e uma contagem de plaquetas de pelo menos $100 \times 10^9/L$. O desfecho primário para os dois ensaios foram a proporção de pacientes que obtiveram uma redução no volume do baço de 35% ou mais a partir da linha de base e os desfechos secundários do estudo COMFORT-I incluíram manutenção da redução do baço, redução no comprimento palpável do baço, alteração no escore total de sintomas medido por formulário de avaliação de sintomas da mielofibrose modificado (*Symptom Assessment Form MFSAF*), sobrevida global e medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde. Os resultados secundários do estudo COMFORT-II incluíram os mesmos do COMFORT-I, bem como o tempo para atingir uma redução no volume do baço de 35% ou mais, sobrevida livre de progressão,



sobrevida livre de leucemia e dependência transfusional. Assim, para esta análise, mesmo que o demandante não tenha restringido os desfechos clínicos, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou como medidas de resultado a serem avaliadas, o alívio dos sintomas da doença, sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), conforme o guia do *Food Drug Administration* (FDA) de desfechos para ensaios clínicos na avaliação de drogas contra o câncer e produtos biológicos (49), alterações no tamanho do baço, efeitos adversos do tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde.

Não foram considerados os ensaios clínicos e estudos observacionais sem grupo controle. Visto que o demandante não localizou estudos econômicos brasileiros, os apresentados no dossiê também não foram considerados pois foram realizados na perspectiva de outros países, não refletindo a realidade do Brasil.

Portanto, considerando como critério de inclusão dos estudos os desfechos clínicos acima descritos foram excluídos da avaliação crítica das evidências os estudos abaixo descritos:

QUADRO 2. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC
	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Martí-Carvajal 2015 (Cochrane)	Incluiu estudos que não atendem os critérios de inclusão desta análise
Mesa 2015 (14)	Não avaliou os desfechos de interesse
Miller 2017 (33)	Não avaliou os desfechos de interesse
Geyer 2013 (24)	População pequena para análise, sem grupo controle
Passamonti 2014 (37)	Estudo sem grupo controle; comparou com coorte histórica
Ellis 2015 (43)	Estudo sem grupo controle
Breccia 2018 (22)	Não avaliou os desfechos de interesse
Palandri 2018 (20)	Observacional, sem grupo controle
Al-Ali 2016 – estudo JUMP (39)	Ensaio clínico sem grupo controle
Tavares 2019 (48)	Ensaio clínico sem grupo controle
Foltz 2016 (47)	Ensaio clínico sem grupo controle
Breccia 2018 (22)	Observacional, sem grupo controle
Mead 2015 (41)	Ensaio clínico sem grupo controle

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, complementando com uma base de dados adicional (Embase) com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Para isso, foi elaborada nova pergunta estruturada (PICO), considerando os desfechos descritos anteriormente, apresentada na tabela 3.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)



População	Adultos com mielofibrose, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial que satisfaçam os seguintes critérios: (a) pacientes adultos, (b) risco intermediário-2 ou alto, de acordo com o escore IPSS, e (c) contagem de plaquetas superior a 50.000/mm ³
Intervenção (tecnologia)	Ruxolitinibe
Comparação	Placebo ou qualquer comparador ativo (melhor terapia disponível)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança: <u>alívio dos sintomas da doença (incluindo coceira, dor e fadiga), sobrevida global, sobrevida livre de progressão, alterações no tamanho do baço, efeitos adversos do tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde</u>
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou de mundo real

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca ([Anexo 2](#)) e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Conclui-se que a estratégia de busca foi adequada e nenhum ECR relevante que avaliou o ruxolitinibe parece ter sido perdido. Quanto à apresentação dos resultados, foram percorridos todos os dados relevantes dos ECRs incluídos. A avaliação da qualidade dos ECRs foi apropriada e os ensaios foram de boa qualidade, no entanto não foi apresentada a tabela de evidências do GRADE. Apesar de o demandante considerar os estudos observacionais como evidências complementares, seus dados foram apresentados e incluídos nas evidências, conforme mostra a Figura 1, entretanto, nenhuma avaliação de qualidade foi realizada para os estudos não-ECR.

6.3 Evidência Clínica

Após as devidas exclusões foram incluídos 12 estudos, dos quais, dois ECR (COMFORT-I e II) (6,7) com oito publicações derivadas (26–31,34,36). Duas análises que agruparam os dados dos pacientes dos dois ECR (*pooled analyses*) referentes à 3 anos e 5 anos de seguimento foram incluídas (26,27). As características e o resumo dos resultados dos estudos incluídos estão dispostos no [Anexo II](#).

COMFORT-I é um ensaio clínico multicêntrico, fase III, randomizado, duplo-cego, que comparou a eficácia e segurança do ruxolitinibe (15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia, n = 155) com placebo (n = 154) em pessoas com mielofibrose primária, mielofibrose secundária à policitemia vera ou trombocitopenia essencial. Os pacientes que se inscreveram no estudo, tiveram mielofibrose resistente ou refratária, ou a terapia disponível foi contraindicada ou não tolerada. Todos os pacientes do estudo tinham mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto



risco, contagem de plaquetas de pelo menos $100 \times 10^9/L$ e comprimento médio palpável do baço de 16 cm. A duração do estudo foi de 24 semanas, após as quais os pacientes poderiam entrar em uma fase de extensão de rótulo aberto. Para o crossover antes da semana 24, era necessário que os pacientes tratados com placebo apresentassem piora dos sintomas e aumento do volume baço $\geq 25\%$ desde o início (24). Após a conclusão do COMFORT-I, foram realizadas análises a longo prazo de dois, três e cinco anos (9,11,12).

A avaliação dos efeitos do ruxolitinibe na carga dos sintomas da doença e na qualidade de vida relacionada à saúde, avaliadas pelo Formulário de Avaliação de Sintomas de Mielofibrose modificado (MFSAF) v2.0, foram realizadas por Mesa et al. 2015 foi (31).

COMFORT-II é um estudo randomizado, aberto e randomizado, de fase III, multicêntrico (Europa) que comparou o ruxolitinibe (15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia, $n = 146$) com a melhor terapia disponível (MTD) ($n = 73$), que incluía quaisquer agentes comercialmente disponíveis, como monoterapia ou em combinação, em pessoas com MFP, pós-PVMF ou pós-TEMF. Todos os pacientes do estudo tinham mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco, contagem de plaquetas de pelo menos $100 \times 10^9/L$ e comprimento médio palpável do baço de 16 cm. A duração do estudo foi de 48 semanas, após as quais os pacientes poderiam entrar em uma fase de extensão de rótulo aberto. Pacientes em MTD cuja doença progrediu, definida como aumento de 25% ou mais no volume do baço, poderiam cruzar para receber ruxolitinibe a qualquer momento (25).

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: o alívio dos sintomas da doença (incluindo coceira, dor e fadiga), sobrevida global, sobrevida livre de progressão, alterações no tamanho do baço, efeitos adversos do tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde. A avaliação da qualidade da evidência por desfecho avaliado está apresentada nas tabelas 4 e 5, a partir do sistema GRADE (22), e o sumário dos resultados está disponível nas tabelas 7 e 8. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane para estudos randomizados (Rob 2.0). Os resultados desta avaliação encontram-se no [Anexo III](#).

TABELA 4. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO RUXOLITINIBE COMPARADO AO PLACEBO NO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE

Avaliação da certeza da evidência						
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência



Avaliação da certeza da evidência						
Nº de participantes						
Sobrevida Global (seguimento: média 51 semanas)						
309 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Alterações no tamanho do baço (seguimento: média 24 semanas)						
309 (1 ECR)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Alívio dos sintomas da doença (redução de ≥50% no Total Symptom Score (TSS) da linha de base à semana 24, usando o diário modificado de MFDMF)						
309 (1 ECR)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança (trombocitopenia) (seguimento: média 52 semanas)						
309 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança (neutropenia) (seguimento: média 52 semanas)						
309 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança (anemia)						
309 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida relacionada à saúde (avaliada pela European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30 Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (seguimento: média 24 semanas)						
240 (1 ECR)	grave ^e	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Explicações

- a. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito; benefício de 75% a 2%).
- b. Viés devido à falta de dados de resultados. O estudo avaliou a redução no tamanho do baço como uma variável contínua usando 79% dos participantes originais. No entanto, os autores do estudo usaram todos os participantes quando mediram a redução no tamanho do baço como uma variável binária. Usaram apenas 79,2% (245/309) dos participantes inicialmente randomizados (grupo ruxolitinibe (89,6% (139/155)) versus grupo placebo (68,8% (106/154)), apresentando um desequilíbrio de 20,8% entre os grupos.
- c. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito (intervalo de confiança muito amplo)
- d. Viés devido à falta de resultados. Não havia dados publicados disponíveis para os escores individuais de sintomas.
- e. Viés devido à falta de resultados
- f. Falta de dados para realizara análises estatísticas

TABELA 5. QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO RUXOLITINIBE COMPARADO A MELHOR TERAPIA DISPONÍVEL NO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE

Certeza da evidência					
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	



Certeza da evidência						
Nº de participantes					Viés de publicação	Avaliação da certeza da evidência
Sobrevida Global (seguimento: média 61 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão (seguimento: média 48 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Alterações no tamanho do baço (seguimento: média 48 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança (anemia): (seguimento: média 48 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Segurança (trombocitopenia): (seguimento: média 48 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Qualidade de vida relacionada à saúde pelo EORTC QLQ-C30 (seguimento: média 48 semanas)						
219 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explicações

a. Viés decorrente do processo de randomização: O estudo é aberto e não foram fornecidas informações acerca da randomização. O grupo controle tinha tratamentos variados, portanto o paciente poderia saber que não estava tomando o ruxolitinibe. Viés na medição do resultado: Não avaliaram o efeito do tratamento corrigido pelo crossover. O estudo não foi projetado para avaliar a sobrevida global. Além disso, eos pacientes foram autorizados a passar do braço de melhor terapia disponível para ruxolitinibe. Os possíveis benefícios de sobrevida do ruxolitinibe provavelmente serão subestimados, pois a maioria dos pacientes nos grupos controle interromperam a terapia ou passaram para receber ruxolitinibe.

b. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito e intervalo de confiança largo).

c. Viés decorrente do processo de randomização: O estudo é aberto e não foram fornecidas informações acerca da randomização. O grupo controle tinha tratamentos variados, portanto o paciente poderia saber que não estava tomando o ruxolitinibe.

A randomização dos pacientes no COMFORT-I não foi estratificada pelo IPSS. Assim, os grupos de tratamento pareciam ser mais equilibrados em relação ao IPSS no COMFORT-II do que no COMFORT-I; uma porcentagem maior no controle do COMFORT-I teve uma pontuação IPSS alta em comparação aos pacientes tratados com ruxolitinibe.

ALÍVIO DOS SINTOMAS DA DOENÇA

As melhorias nos sintomas foram medidas com o uso do Formulário de Avaliação de Sintomas de Mielofibrose modificado (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form-MFSAF v2.0 diary*) modificado, versão 2.0, uma ferramenta projetada especificamente para avaliar a



mielofibrose. O MFSAF é um instrumento autoadministrado de 19 itens, previamente validados para uso em um único momento. Os escores variaram de 0 (sintomas “ausentes”) a 10 (“piores que se possa imaginar”), e a pontuação total dos sintomas foi a soma das pontuações individuais, excluindo a inatividade. O formulário capta dados relatados de dor abdominal (e desconforto), inatividade (capacidade de se mover e andar), tosse, suor noturno, prurido, febre, mudança no apetite/perda de peso não intencional (ou ganho) nos últimos seis meses, qualidade de vida geral, capacidade de curvar-se, incluindo amarrar sapatos, movimento intestinal alterado e/ou micção difícil ou dolorosa, imagem corporal e impedimento para realizar atividades diárias, dificuldade em dormir e inchaço das extremidades (braços e pernas) (50).

Ruxolitinibe comparado com placebo (COMFORT-I)

Os efeitos nos sintomas relacionados à doença utilizando o MFSAF foram avaliados apenas no COMFORT-I. Os sintomas individuais de MF estavam presentes em mais de 70% dos pacientes no início do estudo. No total, 45,9% dos tratados com ruxolitinibe alcançaram uma melhoria de 50% ou mais no escore total de MFSAF (ETSM) em 24 semanas em comparação com 5,3% dos pacientes no grupo placebo (*odds ratio*: OR, 15,3; IC95% 6,9–33,7; $p < 0,001$). Em 24 semanas, os pacientes tratados com ruxolitinibe tiveram uma melhora média de 46,1% (mediana, 56,2%) no escore total de sintomas, enquanto os tratados com placebo tiveram uma piora média de 41,8% (mediana, 14,6%) na pontuação ($p < 0,001$). A maioria das respostas ocorreu dentro de quatro semanas após o início do tratamento e a porcentagem de pacientes que alcançaram uma redução de 50% ou mais no ETSM foi mantida a partir da semana seis (24). Após cinco anos, embora o MFSAF versão 2.0 tenha sido avaliado apenas até a semana 24, as melhorias nas medidas na qualidade de vida (QV), avaliada pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Questionário de Qualidade de Vida no Câncer - Núcleo 30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30*), foram mantidas com a terapia a longo prazo, incluindo melhorias no estado de saúde global, fadiga, função funcional e escalas de funcionamento físico (29).

A escala Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC) avalia as percepções dos pacientes sobre mudanças nos sintomas da mielofibrose ao longo do tempo. Nesta escala os pacientes relatavam os sintomas desde o início do tratamento e classificavam com: (1) muito melhorados (2) melhorados, (3) minimamente melhorado, (4) nenhuma mudança, (5) minimamente pior, (6) muito pior, (7) muito pior. Sessenta e dois (91,2%) dos pacientes tratados ruxolitinibe que alcançaram uma redução de 50% ou mais no ETSM caracterizaram sua condição



como “Muito melhorada” ou “melhorada”. Além disso, 67 (73,7%) do grupo placebo caracterizaram sua condição como “inalterada” ou “piorando”(31).

A avaliação do alívio dos sintomas da mielofibrose com ruxolitinibe foi avaliada por questionário específico da doença e os dados mostraram que o medicamento parece fornecer benefícios no alívio destes sintomas, OR 15,3 (IC95% 6,9-33,7). A cada 1000 pacientes, ruxolitinibe promove o alívio dos sintomas da MF em 404 mais pacientes em do que placebo (variando de 222 a mais para 597 a mais) (Tabela 7). Evidência foi considerada de baixa qualidade (Tabela 4).

SOBREVIDA GLOBAL

Tanto os estudos COMFORT-I e II quanto seus acompanhamentos de extensão a longo prazo avaliaram a sobrevida global. Uma análise conjunta dos dados do COMFORT-I e COMFORT-II forneceu dados sobre a sobrevida em cinco anos, ajustados pelas características basais e pelo cruzamento.

Ruxolitinibe comparado com placebo (COMFORT-I)

No COMFORT-I, foram relatadas menos mortes no grupo ruxolitinibe (n = 10; 6,5%) do que no placebo (n = 14; 9,1%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa (HR, 0,67; IC95% 0,30 a 1,50; p = 0,33) em 24 semanas. Posteriormente, em uma análise realizada em um acompanhamento médio de 51 semanas, o tratamento com ruxolitinibe mostrou uma vantagem significativa de sobrevida comparado ao placebo (HR, 0,5; IC95% 0,25 a 0,98; p = 0,04) (24). A cada 1.000 pacientes, 75 mortes a menos são observadas com o tratamento com ruxolitinibe (variando de 114 menos para 3 menos) (Tabela 7). A evidência foi considerada como moderada (Tabela 4).

Em um seguimento médio de 3 anos, 42 pacientes no grupo ruxolitinibe e 54 pacientes no grupo placebo haviam morrido e a diferença na sobrevida global não foi estatisticamente significativa (HR 0,69, IC 95% 0,46 a 1,03). Embora a taxa de risco continuasse favorecendo o ruxolitinibe, o valor p não atingiu significância nominal de p=0,05 (29).

Resultados de acompanhamento dos pacientes do COMFORT-I em cinco anos mostraram que os pacientes randomizados para ruxolitinibe apresentaram SG prolongada em comparação com os do placebo. A SG mediana não foi alcançada no grupo randomizado para ruxolitinibe e entre os pacientes do placebo, a SG mediana foi de 108 semanas para pacientes censurados no cruzamento e de 200 semanas para todos os pacientes (HR, 0,69; IC95%, 0,50-



0,96; P = 0,025). Houve um total de 69 mortes no grupo randomizado para ruxolitinibe e 82 mortes entre aqueles randomizados para receber placebo (30).

Ruxolitinibe comparado à melhor terapia disponível (COMFORT-II)

A SG não foi estatisticamente diferente entre ruxolitinibe e a MTD com um acompanhamento médio de 61 semanas, embora tenha alcançado significância estatística limítrofe com uma média de 112 semanas de acompanhamento; 86% versus 78% (HR 0,52, IC 95% 0,27 a 1,00) (25). A cada 1.000 pacientes, 1 morte a menos é observada com o tratamento com ruxolitinibe (37 menos para 112 mais) (Tabela 8). A evidência foi considerada como de baixa qualidade (Tabela 4).

No seguimento médio de três anos, 19,9% (29/146 pacientes) no grupo ruxolitinibe e 30% (22/73) no grupo MTD morreram e o ruxolitinibe foi associado a uma redução de 52% no risco de morte em comparação com a MTD (*hazard ratio*-HR: 0,48; IC95% 0,28-0,85). A probabilidade de sobrevivência em 144 semanas foi de 81% no grupo ruxolitinibe e 61% no MTD (34). No seguimento de cinco anos, 59 (40,4%) e 35 (47,9%) mortes foram relatadas nos braços ruxolitinibe e MTD, respectivamente. A sobrevida global mediana não foi atingida no braço do ruxolitinibe e foi de 4,1 anos no da MTD. Na análise de intenção de tratar (ITT), os pacientes randomizados para o ruxolitinibe apresentaram maior SG comparados aos da MTD, com uma redução de 33% no risco de morte (HR, 0,67 (IC 95%, 0,44-1,02); P = 0,06). A probabilidade estimada de sobrevivência por Kaplan–Meier aos cinco anos foi de 56% com ruxolitinibe e 44% com MTD, no entanto, os fatores de confusão com o cruzamento do MTD para o ruxolitinibe tornou-se aparente nesse acompanhamento.

Os autores realizaram um modelo de tempo de falha estrutural com preservação de classificação (do inglês *rank-preserving structural failure time*-RPSFT) para estimar o efeito do tratamento corrigido pelo cruzamento. A análise RPSFT é um método usado para ajustar a troca de tratamento em estudos com resultados de sobrevivência. O efeito do tratamento, é estimado pelo equilíbrio dos tempos dos eventos contrafactuais (isto é, o tempo que seria observado se nenhum tratamento fosse recebido) entre os grupos de tratamento (51) . Após o ajuste ter sido recensurado no modelo RPSFT, o número de mortes no grupo MTD foi 32, com sobrevida mediana de 2,7 anos, e a razão de risco corrigida pelo crossover para SG foi de 0,44 (IC 95% 0,18-1,04) a favor de ruxolitinibe, porém sem significância estatística (p = 0,06) (28).



Uma análise combinada dos dados de acompanhamento de três anos para ambos os estudos (COMFORT-I e COMFORT-II) constatou que o ruxolitinibe estava associado com uma redução de 35% no risco de morte em comparação com o controle (HR 0,65; IC 95% 0,46 a 0,90; $p = 0,01$). Usando RPSFT para corrigir o cruzamento, o ruxolitinibe comparado ao controle a razão de risco foi de 0,29 (IC 95% 0,13 a 0,63; $p = 0,01$), sugerindo uma redução de 71% no risco de morte para o ruxolitinibe em comparação com o controle (44).

Na análise combinada de cinco anos, 128 pacientes (42,5%) no grupo ruxolitinibe morreram em comparação com 117 (51,5%) no grupo controle. O risco de morte foi reduzido em 30% entre os pacientes tratados com ruxolitinibe em comparação com os do grupo controle (SG mediana, 5,3 v.s. 3,8 anos, respectivamente; taxa de risco (HR 0,70; IC95%, 0,54– 0,91; $P = 0,0065$). Após a correção do cruzamento por RPSFT, a SG do grupo controle foi menor passando para 2,3 anos, enquanto no grupo do ruxolitinibe manteve a mediana de SG de 5,3 anos (HR 0,35; 95 % IC, 0,23–0,59). Entre os pacientes randomizados para ruxolitinibe, aqueles com MF intermediário-2 tinham SG mediana mais longa do que aqueles com MF de alto risco (SG mediana, int-2 não atingida, estimada em 8,5 anos; alto risco, 4,2 anos; HR (alta v.s. int. -2) 2,86 (IC 95%, 1,95–4,20)); $p < 0,0001$) (45).

Não houve diferença significativa na sobrevida entre as populações de pacientes COMFORT-I e COMFORT-II (HR:1,1; IC95%: 0,8-1,6; $P = 0,54$).

Apesar de ambos os estudos não terem sido desenvolvidos para detectar diferenças na SG entre o ruxolitinibe e o grupo controle, ambos demonstraram benefícios da SG para o ruxolitinibe em relação ao MTD ou ao placebo. Dados de longo prazo do estudo COMFORT-II demonstraram diferença estatisticamente significativa na SG, favorecendo o ruxolitinibe, o que foi confirmado após a análise ajustada considerando os pacientes que passaram do MTD para o ruxolitinibe. Dados de longo prazo do estudo COMFORT-I também demonstraram um benefício de sobrevida com o ruxolitinibe em comparação com o placebo. No entanto, usando os dados de três anos, a diferença não alcançou diferença estatisticamente significante.

Em ambos os estudos, os possíveis benefícios de sobrevivência do ruxolitinibe provavelmente estão subestimados, pois em todos os pacientes nos grupos controle interromperam a terapia ou passaram a receber ruxolitinibe nos três anos seguintes. No entanto, os autores utilizaram o modelo RPSFT para estimar o verdadeiro efeito do ruxolitinibe na sobrevida global, ajustando-a para o cruzamento. A sobrevida mediana não foi alcançada, portanto a duração de qualquer benefício de sobrevivência devido ao ruxolitinibe não pode ser



confirmada a partir dos dados do estudo. Os resultados da análise agrupada dos estudos COMFORT-I e II devem ser interpretados com cautela pois há diferenças consideráveis entre os estudos como desenho do estudo, duração e intervenção.

SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Ruxolitinibe comparado à melhor terapia disponível (COMFORT-II)

Na semana 48, haviam 44 pacientes no grupo ruxolitinibe (30%) com eventos de progressão, em comparação com 19 (26%) no grupo que recebeu a MTD (HR 0,81; IC 95%, 0,47 a 1,39). A cada 1.000 pacientes, 44 pacientes (variando de 128 menos para 82 mais) a menos não tem progressão da doença quando tratados com ruxolitinibe em comparação com a MTD (Tabela 8). A qualidade da evidência foi baixa (Tabela 5).

Nas análises de sobrevida livre de leucemia houve 10 eventos no total (todos os quais foram óbitos): seis eventos (4%) com ruxolitinibe, em comparação com quatro eventos (5%) com a MTD (HR 0,65; IC95% 0,18 a 2,31 (25)).

ALTERAÇÕES NO TAMANHO DO BAÇO

Ruxolitinibe comparado com placebo (COMFORT-I)

O objetivo primário do COMFORT-I foi atingido, com mais pacientes recebendo ruxolitinibe obtendo uma redução significativa de 35% ou mais no volume do baço em 24 semanas (41,9%) comparado com placebo (0,7%) (OR, 134,4; IC95% 18,0 a 1004,9; $p < 0,001$). A cada 1.000 pacientes, o ruxolitinibe proporcionou uma redução de 35% ou mais no volume do baço em 461 a mais que o placebo, podendo variar entre 99 a 861 pacientes a mais (Tabela 7). Os 139 indivíduos que receberam o medicamento tiveram uma redução média no volume do baço de 31,6% (mediana, 33,0%) na semana 24, enquanto os 106 pacientes que receberam placebo tiveram um aumento médio de 8,1% (mediana, 8,5%) (24).

Reduções na esplenomegalia foram demonstradas durante o período de acompanhamento de três anos, sendo que 91 pacientes (59%) randomizados para ruxolitinibe alcançaram uma redução de 35% ou mais no volume do baço a qualquer momento do estudo. A probabilidade de manter essa resposta por mais de 132 semanas a partir do momento da resposta inicial foi de 53%. A variação percentual média da linha de base no volume do baço foi de -31,6% na semana 24 (mediana -33,0%) e -34,1% na semana 144 (mediana -38,4%). Variação



percentual média da linha de base no comprimento palpável do baço foi de -43,4% na semana 24 (mediana de 41,2%) e -49,4% na 144 (mediana de 50,0%) (29).

Entre os pacientes inicialmente randomizados para o ruxolitinibe, 59,4% (92/155) alcançaram uma redução $\geq 35\%$ no volume do baço a qualquer momento do estudo, com uma duração média de 168,3 semanas. As alterações percentuais medianas (variação) da linha de base foram de -40,8% (-95,9 a 73,3%) em 240 semanas; as alterações percentuais medianas da linha de base do cruzamento foram de -37,3% (-64,8 a 26), embora o número de pacientes tenha sido limitado em 240 semanas ($n = 9$). A proporção de pacientes no grupo ruxolitinibe que teve uma redução de $\geq 35\%$ em relação ao valor basal no volume do baço (incluindo pacientes que se retiraram como não respondedores) foi de 41,9% (65/ 155) na semana 24, 36,6% (52/142) na 48, 34,9% (52/149) na 96, 28,5% (41/144) na 144, 22,6% (33/146) na 192, 20,1% (30/149) na 240 e 18,5% (27/146) na semana 264 (30).

Ruxolitinibe comparado à melhor terapia disponível (COMFORT-II)

No COMFORT-II, o desfecho primário foi atingido, com significativamente mais pacientes tratados com ruxolitinibe obtendo uma redução de 35% ou mais no volume do baço na semana 48 do que os tratados com MTD. Em 48 semanas, essa resposta foi alcançada por 28% dos pacientes no grupo ruxolitinibe e em 0% no grupo MTD (risco relativo: RR 41,78 IC95% 2,61 a 669,75) (Tabela 8).

A variação percentual média no volume do baço com ruxolitinibe foi de -30,1% comparado a +7,3% no grupo MTD ($p < 0,001$). Os pacientes que receberam o medicamento apresentaram uma diminuição média do comprimento do baço em relação aos valores basais de 56%, em comparação com um aumento médio de 4% nos pacientes que receberam a MTD (25).

Durante o seguimento de três anos do COMFORT-II, 51% dos pacientes (75/146) que receberam ruxolitinibe alcançaram uma redução de 35% ou mais no volume do baço a qualquer momento do estudo. As probabilidades estimadas de Kaplan-Meier de manter a resposta do baço nas semanas 48 e 144 foram de 73% (IC95%, 61-82) e 50% (IC95%, 36-63), respectivamente (34). Na conclusão do estudo, 39 pacientes (26,7%) no braço ruxolitinibe e 11/45 (24,4%) que cruzaram do braço MTD para receber o medicamento completaram 5 anos de tratamento. Reduções no baço de $\geq 35\%$ entre pacientes randomizados com ruxolitinibe foram mantidas com a terapia de longo prazo (duração média de 3,2 anos). A probabilidade de manter uma



resposta do baço foi de 0,51 (IC 95%, 0,38-0,62) em 3 anos e 0,48 (IC 95%, 0,35-0,60) em 5 anos para pacientes inicialmente randomizados para ruxolitinibe (28).

Um resumo dos resultados dos ensaios COMFORT são apresentados na tabela abaixo.

TABELA 6. RESULTADOS DAS ALTERAÇÕES NO TAMANHO DO BAÇO APRESENTADOS NOS ESTUDOS COMFORT

Desfechos	COMFORT-I Ruxolitinibe vs. placebo	COMFORT-II Ruxolitinibe vs. Melhor terapia disponível (MTD)
Alterações no tamanho do baço		
Pacientes com redução de volume baço \geq 35%		
na semana 12	39,4% vs. 0% (n=155/155 ruxolitinibe, n=153/154 placebo)	29,5% vs. 1,4% (n=144/146 ruxolitinibe, n=72/73 MTD)
na semana 24	41,9% vs. 0,7% (p < 0,001) (n=155/155 ruxolitinibe, n=153/154 placebos)	32% vs. 0%, p < 0,001 (n=144/146 ruxolitinibe, n=72/73 MTD)
na semana 48		28% vs. 0%, p < 0,001 (n=144/146 ruxolitinibe, n=72/73 MTD)
Alteração média do volume do baço		
na semana 24	-31,6% Vs. +8,1% (n=139/155 ruxolitinibe, n=106/154 placebo)	-29,2% Vs. +2,7%, p < 0,001 (n=125/146 ruxolitinibe, n=45/73 MTD)
na semana 48		-30,1% Vs. +7,3%, p < 0,001 (n= 98/146 ruxolitinibe, n=34/73 BAT)
na semana 156		Aproximadamente -35% em respondedores ao ruxolitinibe (n=16)

Os dados apresentados nos estudos COMFORT demonstram que significativamente mais pacientes recebendo ruxolitinibe alcançam uma redução de 35% ou mais no volume do baço em comparação com placebo (24 semanas) ou MTD (48 semanas), com a maioria atingindo esse nível de resposta na semana 12, embora os resultados apresentem grandes intervalos de confiança. As reduções no volume e comprimento palpável do baço parecem ser mantidas entre os respondentes que permanecem em tratamento. No COMFORT-II, a duração média da manutenção da resposta do baço ao ruxolitinibe foi de 3,2 anos. No COMFORT-I, apenas metade de todos os pacientes tratados com ruxolitinibe que alcançaram uma redução \geq 35% no volume do baço também alcançou uma redução > 50% no escore total de sintomas.

Os benefícios do ruxolitinibe foram observados em todos os subtipos de MF e em pacientes com risco intermediário-2 ou doença de alto risco. Além disso, o tratamento foi eficaz, independentemente do status mutacional do JAK. Em resumo, os resultados dos estudos COMFORT-I e II mostraram que é provável que o ruxolitinibe promove a redução de esplenomegalia, embora uma grande proporção de pacientes tenha descontinuado tratamento a longo prazo, reduzindo a confiabilidade dos resultados. A qualidade da evidência dos estudos foi considerada baixa.



EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

No estudo COMFORT-I, em uma análise de longo prazo, no geral, 18,1% pacientes no grupo randomizado com ruxolitinibe e 25,8% no grupo randomizado com placebo apresentaram um evento adverso em consequência do tratamento que resultou em morte durante o estudo ou dentro de 28 dias após a última dose do medicamento. Entre os pacientes randomizados para placebo, um evento adverso procedente do tratamento levou à morte em 11/151 (7,3%) pacientes durante o tratamento com placebo e 28/111 (25,2%) pacientes após o cruzamento com o ruxolitinibe. Sepse, progressão da doença, pneumonia, Leucemia mieloide aguda, hemorragia cerebral e choque térmico foram os eventos mais comuns do tratamento com ruxolitinibe resultando em morte. No grupo placebo os eventos mais comuns foram progressão da doença, sepsis, pneumonia e hemorragia cerebral (30).

Eventos adversos graves ocorreram a qualquer momento durante o tratamento com ruxolitinibe em 66,5% pacientes e 66,7% no grupo cruzado para ruxolitinibe. Anemia (RR 2,35 IC95% 1,62 para 3,41) ocorreu na maioria dos pacientes do grupo randomizado para ruxolitinibe (Tabela 7).

Ao longo do estudo, os EAs resultaram em uma diminuição da dose de ruxolitinibe. A trombocitopenia foi a causa mais frequentes de diminuição da dose, ocorrendo em 48,4% e 32,4% dos pacientes nos grupos randomizado e cruzado para ruxolitinibe, respectivamente. Os EA mais comuns que resultaram na descontinuação do tratamento foram progressão da doença (3,2%), leucemia mieloide aguda (LMA; 2,6%) e anemia (2,6%) no grupo randomizado com ruxolitinibe e trombocitopenia (3,6%) e LMA (3,6%) no grupo cruzado para ruxolitinibe (30).

No COMFORT-II, os EAs não hematológicos mais comumente relatados em pacientes que receberam ruxolitinibe a qualquer momento do estudo foram diarreia (35,6%) e edema periférico (33,0%). As infecções entre os pacientes tratados com ruxolitinibe incluíram infecção do trato urinário (24,6%), pneumonia (13,1%), infecção por herpes zoster (11,5%), sepsis e choque séptico (7,9%) e tuberculose (1,0%).

Anemia (RR 1,41; IC95% 0,95 para 2,10) e trombocitopenia (RR 1,20; IC95% 0,44 para 3,28) ocorreram na maioria dos pacientes do grupo randomizado para ruxolitinibe do que naqueles que receberam a melhor terapia disponível (Tabela x).

Aproximadamente metade dos pacientes (55,0%) apresentaram EA grave, sendo os mais comuns: anemia (6,3%), pneumonia (6,3%), dor abdominal (3,7%), trombocitopenia (3,1%) e insuficiência cardíaca (3,1%). EAs que levaram a descontinuação do tratamento foram relatados



em aproximadamente 25% dos pacientes. Estes incluíram trombocitopenia (3,7%) e anemia, esplenomegalia, pneumonia e câncer de próstata (1,0% cada). Entre todos os pacientes que receberam ruxolitinibe, 21 mortes (11%) ocorreram nos 28 dias após a interrupção do tratamento (17 no ruxolitinibe randomizado mais a fase de extensão e 4 no ruxolitinibe após a fase de cruzamento) (28).

A taxa desses eventos geralmente diminuiu com a exposição mais longa ao tratamento com ruxolitinibe, com as taxas mais altas ocorrendo nos primeiros 6 meses de tratamento. Um resumo dos EAs está disponível no Quadro 4 do [Anexo II](#).

O perfil de segurança do ruxolitinibe na MF indica que o ruxolitinibe é geralmente tolerado. A anemia foi o EA de grau 3 ou 4 mais frequentemente relatado em ambos os ensaios de fase 3 (45% no COMFORT-I e 42% no COMFORT-II), seguido de trombocitopenia (13% no COMFORT-I e 8% no COMFORT-II). Esses EAs raramente levavam à descontinuação e eram geralmente gerenciados por modificações de dose ou transfusões sanguíneas. Os EA não hematológicos de grau 3 ou 4 geralmente foram mais comuns nos grupos controle do que nos grupos tratados com ruxolitinibe. Os dados de segurança de dois, três e cinco anos também estavam disponíveis no COMFORT-I, fornecendo informações sobre o perfil de segurança a longo prazo do ruxolitinibe.

QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

A qualidade de vida (QV) foi estudada como desfecho secundário no COMFORT-I e II, utilizando EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) e o questionário FACT-Lyn. O EORTC QLQ-C30 consiste em cinco subescalas em função (isto é, físico, emocional, cognitivo, social), um escore composto global do estado de saúde e qualidade de vida e subescalas de sintomas individuais (por exemplo, fadiga, dor, náusea). O FACT - Lym contém um questionário genérico básico (FACT - G; 27 itens) e um questionário específico para câncer (LymS; 15 itens). O FACT-G é uma compilação de perguntas gerais divididas em quatro domínios principais de QV: bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar emocional e bem-estar funcional. O LymS inclui perguntas sobre sintomas (dor, inchaço, febre, suores noturnos, coceira, insônia, fadiga, perda de peso e perda de apetite) e preocupações adicionais dos pacientes. O LymS foi desenvolvido especificamente para linfoma não-Hodgkin, a fim de avaliar a resposta ao tratamento (36).

Ruxolitinibe comparado com placebo



Na semana 24, o grupo ruxolitinibe mostrou melhora significativa no estado de saúde global e nas subescalas funcionais do EORTC QLQ-C30 em comparação com o placebo, com um valor de $p < 0,0001$ relatado para todas as subescalas, exceto o funcionamento emocional ($p = 0,0009$) e cognitivo ($p = 0,06$). Para cada subescala, os pacientes tratados com ruxolitinibe apresentaram melhora em relação à linha de base, enquanto os pacientes tratados com placebo mostraram piora. Exceto pelo funcionamento cognitivo, todas as alterações quando comparadas com o placebo (status global de saúde e escore composto de qualidade de vida; funcionamento físico, emocional e social) excederam seis pontos, que é o limiar para melhora clínica mínima (52,53). Não havia dados publicados disponíveis para os escores individuais de sintomas (24).

Ao longo de três anos, as melhorias nas subescalas funcionais e de sintomas do EORTC QLQ-C30 observadas na semana 24 foram mantidas com terapia a longo prazo com ruxolitinibe (26,29).

Ruxolitinibe comparado à melhor terapia disponível

As pontuações do estado de saúde global/QV foram significativamente mais altas para os pacientes tratados com ruxolitinibe do que com a MTD nas semanas 8, 16 e 48. A diferença média ajustada do tratamento foi 8,8 (IC95%, 3,9–13,7 $p = 0,0005$), com uma pontuação acima do limiar de seis pontos para melhora clínica mínima. Para o funcionamento físico as diferenças de tratamento foram significativamente favoráveis ao ruxolitinibe ($p < 0,05$). Nenhuma diferença significativa de tratamento foi observada para escores de funcionamento emocional ou funcionamento cognitivo. Dos nove escores de sintomas avaliados no EORTC QLQ-C30, seis foram significativamente melhorados no grupo ruxolitinibe em comparação com o grupo controle: perda de apetite (diferença média ajustada do tratamento, -16,3; IC95%, -21,5 a -11,2), dispneia (-11,6; IC 95%, -17,6 a -5,7), fadiga (-10,2; IC 95%, -15,8 a -4,5), insônia (-9,5; IC95%, -16,4 a -2,7), dor (-9,0; IC95%, 14,9 a -3,1) e diarreia (- 8,4; IC95%, -14,0 a -2,8). Apenas as diferenças de tratamento na fadiga e perda de apetite foram significativas ($P < 0,05$) em todas as avaliações da semana 8 à semana 48 (36).

O total de FACT-G, LymS, FACT-Lym TOI e FACT- Lym foi significativamente melhor no grupo ruxolitinibe a partir da semana 8 e persistindo a partir de então. As diferenças médias estimadas de tratamento a favor do ruxolitinibe foram 6,4 (IC 95%, 3,9-8,8, FACT-G), 5,7 (IC 95%, 3,9-7,5, LymS), 10,1 (IC95%, 6,7-13,6, FACT-Lym TOI) e 12,0 (IC 95%, 7,2-216,7, FACT-Lym total). A magnitude foi próxima ao limite superior da diferença minimamente importante (36).



Em geral, os pacientes que receberam ruxolitinibe apresentaram uma taxa de resposta mais alta nos escores resumidos do estado de saúde global e FACT-Lym do que aqueles que receberam MTD, o que foi significativo na maioria dos resultados (Tabela 8).

Apesar dos benefícios apresentados, os resultados de qualidade de vida relacionada à saúde devem ser interpretados com cautela. No COMFORT-II houve uma perda grande de pacientes com apenas 69/146 restantes no grupo ruxolitinibe e 27/73 no grupo da MTD a longo prazo. No COMFORT-I o número de pacientes incluídos na análise de 96 e 144 semanas de qualidade de vida relacionada à saúde não foi relatado. Mudança média em relação à linha de base no escore total do FACT-Lym foi favorável ao ruxolitinibe, embora houvesse dados ausentes para pacientes na análise, com apenas 70/146 pacientes no grupo ruxolitinibe e 29/73 pacientes no grupo da MTD incluídos, reduzindo novamente a confiabilidade dos resultados. As evidências dos estudos incluídos foram consideradas de baixa qualidade (Tabela 5).

TABELA 7. RESUMO DOS RESULTADOS PARA A COMPARAÇÃO RUXOLITINIBE COM PLACEBO NO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE

Ruxolitinibe comparado a placebo para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto					
Desfechos	Nº de participantes	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com Ruxolitinibe
Sobrevida Global (SG) seguimento: média 51 semanas	309 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	HR 0.50 (0.25 para 0.98)	156 por 1.000	75 menos por 1.000 (114 menos para 3 menos)
Alterações no tamanho do baço seguimento: média 24 semanas	309 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	OR 134.4 (18.0 para 1004.9)	6 por 1.000	461 mais por 1.000 (99 mais para 861 mais)
Alívio dos sintomas da doença (redução de ≥50% no Total Symptom Score (TSS) da linha de base à semana 24, usando o diário modificado de MFDMF)	309 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{c,d}	OR 15.3 (6.9 para 33.7)	52 por 1.000	404 mais por 1.000 (222 mais para 597 mais)
Segurança (trombocitopenia) seguimento: média 52 semanas	309 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	RR 9.74 (2.32 para 40.96)	13 por 1.000	114 mais por 1.000 (17 mais para 519 mais)
Segurança (neutropenia) seguimento: média 52 semanas	309 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	RR 3.57 (1.02 para 12.55)	19 por 1.000	50 mais por 1.000 (0 menos para 225 mais)



Ruxolitinibe comparado a placebo para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto

Desfechos	Nº de participantes	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com Ruxolitinibe
Segurança (anemia)	309 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	RR 2.35 (1.62 para 3.41)	188 por 1.000	254 mais por 1.000 (117 mais para 454 mais)
Qualidade de vida relacionada à saúde (avaliada pela EORTC QLQ-C30 seguimento: média 24 semanas)	240 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{e,f}	Na semana 24: +12,3 vs -3,4, p <0,001 (n = 136/155 ruxolitinibe, n = 104/154 placebo). O estudo não foi projetado para avaliar a qualidade de vida		

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Alta: Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.

Moderada: Há confiança moderada no efeito estimado.

Baixa: A confiança no efeito é limitada

Muito baixa: A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.

Explicações

- a. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito; benefício de 75% a 2%).
- b. Viés devido à falta de dados de resultados. O estudo avaliou a redução no tamanho do baço como uma variável contínua usando 79% dos participantes originais. No entanto, os autores do estudo usaram todos os participantes quando mediram a redução no tamanho do baço como uma variável binária (grupo ruxolitinibe (89,6% (139/155)) versus grupo placebo (68,8% (106/154))), apresentando um desequilíbrio de 20,8% entre os grupos.
- c. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito (intervalo de confiança muito amplo)
- d. Viés devido à falta de resultados. Não havia dados publicados disponíveis para os escores individuais de sintomas.
- e. Viés devido à falta de resultados
- f. Falta de dados para realizara análises estatísticas

TABELA 8. RESUMO DOS RESULTADOS PARA A COMPARAÇÃO RUXOLITINIBE COM A MELHOR TERAPIA DISPONÍVEL NO TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE

Ruxolitinibe comparado a melhor terapia disponível para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto

Desfechos	Nº de participantes	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com melhor terapia disponível	Diferença de risco com ruxolitinibe
Sobrevida Global seguimento: média 61 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	HR 1.01 (0.32 para 3.24)	55 por 1.000	1 mais por 1.000 (37 menos para 112 mais)
Sobrevida livre de progressão seguimento: média 48 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	HR 0.81 (0.47 para 1.39)	260 por 1.000	44 menos por 1.000 (128 menos para 82 mais)



Ruxolitinibe comparado a melhor terapia disponível para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto

Desfechos	Nº de participantes	Certeza da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com melhor terapia disponível	Diferença de risco com ruxolitinibe
Alterações no tamanho do baço seguimento: média 48 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	RR 41.78 (2.61 para 669.75)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (0 menos para 0 menos)
Segurança (anemia): seguimento: média 48 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	RR 1.41 (0.95 para 2.10)	301 por 1.000	124 mais por 1.000 (15 menos para 332 mais)
Segurança (trombocitopenia): seguimento: média 48 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	RR 1.20 (0.44 para 3.28)	68 por 1.000	14 mais por 1.000 (38 menos para 156 mais)
Qualidade de vida relacionada à saúde pelo EORTC QLQ-C30 seguimento: média 48 semanas	219 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{b,c}	-	A média qualidade de vida relacionada à saúde pelo EORTC QLQ-C30 foi 7,6 (0,35-14,85) maior	7.6 mais alto (0.35 mais alto para 14.85 mais alto)

* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Alta: Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.
Moderada: Há confiança moderada no efeito estimado.
Baixa: A confiança no efeito é limitada
Muito baixa: A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.

Explicações

a. Viés decorrente do processo de randomização: O estudo é aberto e não foram fornecidas informações acerca da randomização. O grupo controle tinha tratamentos variados, portanto o paciente poderia saber que não estava tomando o ruxolitinibe. Viés na medição do resultado: Não avaliaram o efeito do tratamento corrigido pelo crossover. O estudo não foi projetado para avaliar a sobrevida global. Além disso, e os pacientes foram autorizados a passar do braço de melhor terapia disponível para ruxolitinibe. Os possíveis benefícios de sobrevida do ruxolitinibe provavelmente serão subestimados, pois a maioria dos pacientes nos grupos controle interromperam a terapia ou passaram para receber ruxolitinibe.

b. Desclassificado um nível devido à imprecisão (baixa amostra e número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito e intervalo de confiança largo).

c. Viés decorrente do processo de randomização: O estudo é aberto e não foram fornecidas informações acerca da randomização. O grupo controle tinha tratamentos variados, portanto o paciente poderia saber que não estava tomando o ruxolitinibe.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Três estudos foram incluídos como informações adicionais para complementação das evidências apresentadas, não sendo considerados no julgamento de efetividade e segurança do fármaco avaliado:

Com os dados do COMFORT-I também foram analisados os seguintes subgrupos de pacientes, considerando: subtipo MF (MFP, PPV-MF, PET-MF), idade (≤ 65 , > 65 anos), grupo de risco IPSS, status basal de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG) (0, 1, ≥ 2), presença/ausência de mutação JAK2 V617F, hemoglobina basal (≥ 100 , < 100 g / l), contagem plaquetária basal ($100-200 \times 10^9 / l$, $> 200 \times 10^9 / l$) e tamanho do baço palpável



basal (≤ 10 , > 10 cm). Nas análises de subgrupos de sobrevida global, HRs favoreceram o ruxolitinibe em relação ao placebo, com a exceção do subgrupo Pós-TEMF que provavelmente o resultado foi influenciado pela baixa frequência de eventos (três no total) em um pequeno subgrupo. Em pacientes intermediários-2 e de alto risco com base no IPSS, bem como em subgrupos definidos por fatores incluídos na estratificação de risco do IPSS (por exemplo, idade, hemoglobina), o ruxolitinibe foi associado a uma vantagem de sobrevida sobre o placebo. O ruxolitinibe também demonstrou benefício em relação ao volume do baço e nos sintomas da doença em todos os subgrupos avaliados (27).

O JUMP é um estudo de fase 3b, de acesso expandido, desenvolvido para avaliar a segurança e eficácia de ruxolitinibe em pacientes com doença de alto risco, risco intermediário-2 ou risco 1. Em 2014, 2233 pacientes foram inscritos em 26 países e os dados foram relatados para uma análise de 1144 pacientes que receberam ruxolitinibe por uma mediana de 11,1 meses (21).

Para informações adicionais, as evidências apresentadas foram aquelas que avaliaram apenas os pacientes brasileiros deste estudo. A probabilidade estimada de SG em 48 semanas foi de 93% (IC 95%, 89% a 98%). A probabilidade estimada de SLP em 48 semanas foi de 91% (IC95%, 85% -97%). A MF se transformou em leucemia em três pacientes durante o estudo. Resultados deste estudo nesta população mostraram que a proporção de pacientes em uso de ruxolitinibe com redução $\geq 50\%$ da linha de base no comprimento palpável do baço nas semanas 24 e 48 foi de 62,7% e 69,2%, respectivamente, enquanto 10,7% dos pacientes na semana 24 e 13,8% na semana 48 mostraram 25% a $< 50\%$ reduções. O tempo médio para a primeira redução de $\geq 50\%$ foi de 4,3 semanas (variação de 2,9 a 160,3 semanas). No geral, 78,3% dos pacientes apresentaram redução $\geq 50\%$ no comprimento do baço em qualquer momento do estudo. A estimativa de Kaplan-Meier para a duração da primeira resposta (redução $\geq 50\%$) em 24 e 48 semanas foi de 89% (IC95% 78% -94%) e 86% (IC95%, 74% -92%), respectivamente (48).

As melhorias clinicamente significativas nos sintomas foram observadas quatro semanas após o início do tratamento e foram mantidas ao longo do tempo, conforme avaliado pelo TS FACT-Lym (a alteração média da linha de base foi de 12,2 [14,3%] na semana 48) e na escala FACIT-Fatigue (a variação média da linha de base foi de 4,7 [28%] na semana 48). No geral, 64,5% e 64,6% dos pacientes obtiveram uma resposta, isto é, diferença minimamente importante, no FACT-Lym TS e 55,8% na escala FACIT-Fatigue em 48 semanas, respectivamente (48).



Guglielmelli e colaboradores avaliaram o impacto das mutações associadas à MF na resposta clínica, toxicidade hematológica e sobrevida em um subconjunto de pacientes recebendo ruxolitinibe no COMFORT-II. As respostas na esplenomegalia e sintomas, bem como o risco de desenvolver anemia e trombocitopenia associadas ao ruxolitinibe, ocorreram em frequências semelhantes em diferentes perfis de mutação. O ruxolitinibe melhorou a sobrevida independente do perfil de mutação e reduziu o risco de morte em pacientes portadores de um conjunto de mutações prognósticas prejudiciais com uma taxa de risco de 0,57 (IC95%: 0,30-1,08) comparado a melhor terapia disponível. Esses dados indicam que a eficácia clínica e a melhora da sobrevida podem ocorrer em diferentes subconjuntos moleculares de pacientes com MF tratados com ruxolitinibe (17).

6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) com o objetivo de avaliar a relação de custo-utilidade de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, incluindo mielofibrose primária, pós policitemia vera ou pós trombocitemia essencial, na perspectiva do SUS. A ACU foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (54) (Quadro 3).

QUADRO 3 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ruxolitinibe X Autorizações de Procedimento de Alta Complexidade (APACs) para o tratamento de doença mieloproliferativa rara - 1ª e 2ª linhas, com os respectivos códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0 Comparação complementar foi realizada utilizando o mesmo esquema terapêutico do comparador de melhor terapia disponível (COMFORT-II)	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos (maiores de 18 anos) acometidos por mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial.	Adequado
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado
5. Horizonte temporal	20 anos (<i>lifetime</i>). Ciclos de 28 dias.	Suficiente para captação de diferenças de custos e resultados
6. Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
7. Perspectiva da análise	SUS (fonte pagadora de serviços de saúde)	Adequado
8. Medidas da efetividade	Sobrevida global: COMFORT-I e II após 5 anos; todos os eventos adversos de grau maior ou igual a 3 com	Parcialmente adequado. O estudo de análise combinada de COMFORT-I e II



	incidência superior a 2% em qualquer um dos braços do modelo (COMFORT-II); mortalidade; progressão da doença para LMA	possui limitações. Foram agrupados dois estudos com comparadores, desenho do estudo e duração diferentes. O ideal seria considerar apenas um estudo com os dados corrigido pelo cruzamento.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<i>utility</i> : valores calculados do instrumento Quality of Life Questionnaire for Cancer (QLQ-C30) do estudo COMFORT-II pelo algoritmo EORTC-8D. Os dados de baseline de <i>utility</i> foram baseados no estudo Mukuria et al., 2015 (55)	Adequado
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos associados aos medicamentos, hospitalizações, procedimentos e custos relacionados a eventos adversos. Custo de ruxolitinibe: preço da lista CMED – PMVG 17%. Comparador: média ponderada do valor da APAC de 1ª e 2ª linhas para o tratamento de doenças proliferativas raras (DATASUS, 2018). <u>MTD: Hidroxiuréia, Glicocorticoide, Imunomoduladores, Interferons e Análogos de purina.</u> Custos de eventos adversos: opinião de especialistas e custeados por tabela SIGTAP e Fernandes et al. 2011 (56). Custos de monitoramento: opinião de especialistas e custeados por meio da tabela. Custo de fim da vida: 03.03.13.006-7 (Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas) no ano de 2018	Parcialmente adequado. Poderiam ter incluído os custos da leucemia visto que progressão da mielofibrose primária para leucemia pode ser frequente (19). Não foi possível verificar quais valores laboratoriais foram incluídos no monitoramento. O custo proposto pelo demandante está superior ao custo praticado em compras públicas.
11. Método de modelagem	<u>Árvore de decisão e coorte simulada de Markov</u>	Modelo simples para complexidade da doença.
12. Pressupostos do modelo	APACs foram selecionadas por representarem o valor de reembolso do SUS para o tratamento do perfil de pacientes incluídos nos estudos COMFORT-I e II. As transições no modelo econômico foram definidas a partir das curvas de sobrevida global e descontinuação do tratamento obtidas da combinação de dados (<i>pooled result analysis</i>) dos estudos COMFORT-I e II, com 5 anos de acompanhamento. Adotou-se a premissa de utilização da curva de melhor ajuste ao braço placebo, o que torna a modelagem mais conservadora. O custo de fim da vida foi aplicado uma vez aos pacientes que passam ao estado de saúde “Morte”.	Parcialmente adequado. O estudo de análise combinada de COMFORT-I e II possui limitações. Foram agrupados dois estudos com comparadores, desenho do estudo e duração diferentes. O ideal seria considerar apenas um estudo com os dados corrigido pelo cruzamento.
13. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Sensibilidade univariada e probabilística. Os dados de custo foram parametrizados por meio de uma distribuição gama, já os dados dicotômicos (representados por percentual como, por exemplo, os <i>utilities</i>) foram parametrizados por meio da distribuição beta. Para a sobrevida global e descontinuação do tratamento foram utilizados a matriz de decomposição de Cholesky para variar os parâmetros λ e gama juntos, usando sua matriz de variância / covariância correspondente.	Parcialmente adequado. Poderia ter inserido a variação do custo do tratamento com ruxolitinibe (esta análise foi realizada posteriormente pela Secretaria Executiva da Conitec)

A ACU foi realizada na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 20 anos (*lifetime*) e ciclos de 28 dias. Como comparador, o demandante utilizou o controle da análise combinada de cinco anos dos estudos COMFORT-I e II (45). Em uma análise complementar foi realizada a comparação do ruxolitinibe com a MTD, que incluía terapias convencionais ou nenhum tratamento, de acordo com os dados do estudo COMFORT-II (25). O desfecho primário



de efetividade da análise foi anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Como desfechos econômicos, foram considerados os custos médicos diretos: custos de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente e eventos adversos.

Não está explícito no dossiê do demandante qual o modelo econômico utilizado na ACU; pelas características apresentadas no texto supõe-se que se trata de uma árvore de decisão acoplada a um modelo de Markov, este, amplamente utilizado em modelagens econômicas em avaliações de tecnologias para câncer. A árvore de decisão atribui metade da coorte ao tratamento com ruxolitinibe e a outra ao tratamento com MTD (do inglês *Best Available Therapy*- BAT. No modelo apresentado (Figura 2), uma coorte hipotética de pacientes com mielofibrose transitariam por diferentes estados de saúde: em tratamento, descontinuação do tratamento ou para a morte a partir de qualquer estado de saúde. O modelo representa de modo simplificado o curso da doença ainda que esteja adequado para esta análise.

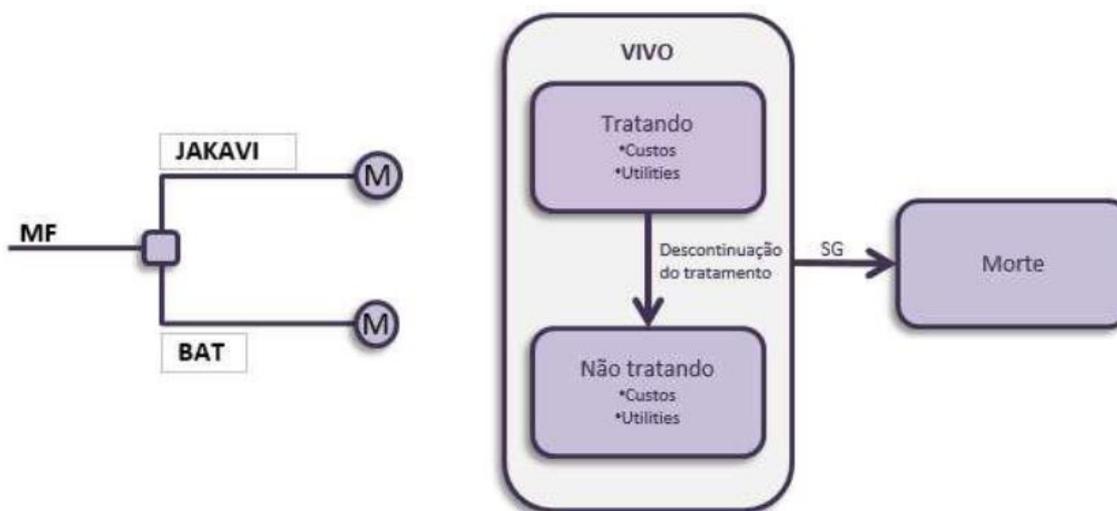


FIGURA 2. ESTRUTURA DO MODELO

Fonte: Dossiê da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH, página 136.

As transições no modelo econômico foram definidas a partir das curvas de sobrevivência global e descontinuação do tratamento, obtidas da combinação de dados dos estudos COMFORT-I e II, com 5 anos de acompanhamento (45). Apesar da análise incluir mais participantes com a junção dos dois estudos, os resultados destas análises devem ser interpretados com cautela, pois são bastante diferentes em população, desenho e comparadores. As análises poderiam ter sido realizadas considerando apenas dados ajustados por cruzamento de apenas um dos dois estudos para minimizar as incertezas. Ressalta-se que a maioria dos dados utilizados no modelo foram oriundos do COMFORT-II. Também poderiam



apresentar cenários com os resultados dos estudos agrupados e isolados. O modelo não considerou aspectos importantes do curso e a natureza da doença, incluindo esplenomegalia e sintomas e não incluiu complicações, como a transformação em leucemia, estas informações estavam subentendidas na curva de sobrevida global.

A curva de sobrevida foi usada na definição do percentual de pacientes vivos ao final de cada ciclo, enquanto a curva de descontinuação é usada para definir os em tratamento. A diferença entre às duas curvas determinou o percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento. Para sobrevida global foram utilizados os dados ajustados pelo cruzamento. Os dados de parametrização das curvas de SG e descontinuação do tratamento estão detalhados nas páginas 136-137 do dossiê do demandante.

Os *utilities* utilizados no modelo econômico foram obtidos com base nos valores calculados do instrumento *Quality of Life Questionnaire for Cancer (QLQ-C30)* do estudo COMFORT-II pelo algoritmo EORTC-8D (57). Dados de linha de base foram baseados no estudo Mukuria et al., 2015 (55). Pacientes em utilização de MTD foram assumidos de manterem o *utility* de linha de base no estado de saúde em tratamento, enquanto os tratados com ruxolitinibe em estado de tratamento receberam o incremento de *utility* por melhoria de qualidade de vida baseado nas porcentagens de respondedores e não respondedores. O decréscimo de *utility* por cuidados de suporte foi aplicado nos estados de saúde para ambos os braços. Uma limitação em usar os dados de qualidade de vida do COMFORT-II é que tanto o I quanto o II avaliaram a QVRS como análise exploratória, e no COMFORT-II as informações estavam disponíveis para um número limitado de pacientes (36).

Para cálculo do custo de tratamento com ruxolitinibe, o demandante considerou o valor da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – PMVG 17%) e a posologia preconizada em bula. Ressalta-se aqui que dados de compras públicas mostraram um valor inferior ao PMVG 17% (Quadro 1). A posologia consiste em uma dose inicial recomendada de 15 mg administrados por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg duas vezes por dia em pacientes com contagem de plaquetas >200.000/mm³. As duas apresentações possuem custos iguais por comprimido. Em bula, ainda existe a dose inicial máxima recomendada de 5 mg duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 50.000/mm³ e 100.000/mm³ (apresentação de custo inferior às dosagens de 15 e 20 mg), no entanto, os pacientes dos estudos incluídos nas análises incluíam apenas aqueles com plaquetas acima de entre 100.000/mm³.



Para custos do comparador, em um primeiro cenário, assumiu-se a média ponderada das APACs de 1ª e 2ª linhas para o tratamento de doenças proliferativas raras (códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0) de acordo com a proporção de utilização em 2018 (dados do DATASUS). Já o cenário alternativo, o custo de tratamento foi baseado na proporção de utilização das terapias utilizadas no braço MTD do COMFORT-II. Os medicamentos utilizados pelos pacientes do grupo MTD incluíram: hidroxiureia, cloridrato de anagrelida, glicocorticoides (prednisona/prednisolona, metilprednisolona), alfaepoetina, agentes imunomoduladores (talidomida, lenalidomida), análogos de purina (mercaptopurina, tioguanina), danazol, alfainterferona, alfapeginterferon 2ª, melfalana, e citarabina, no entanto só foram computados os custos de hidroxiureia, dos glicocorticoides, imunomoduladores, alfainterferona-2B e mercaptopurina (*Tabela 24. Custos por ciclo dos esquemas terapêuticos do BAT. Pág. 142 do dossiê do demandante*). De acordo com os dados disponíveis no modelo econômico, os custos dos medicamentos incluídos na análise foram baseados no preço médio das apresentações dos fármacos disponíveis na lista CMED. Para alfainterferona-2B foi computado apenas o custo da tabela CMED (PMVG 0%).

Uma importante limitação do levantamento dos custos que pode influenciar o resultado é a não inclusão de custos do tratamento de pacientes com leucemia. De acordo com o demandante *“A progressão da doença para leucemia é uma consequência importante para mielofibrose, porém a inclusão da transformação para LMA no modelo foi desconsiderada, já que os dados de efetividade (dados de SG) já incluíam os pacientes com LMA. Desta maneira, optou-se em retirar a influência da LMA, uma vez que inclusão de um estado de saúde separado para LMA poderia ocasionar problemas de efeito duplicado da sobrevida* (página 135 do dossiê do demandante). Como os dados incluíram pacientes com LMA, os custos de tratamento desta enfermidade deveriam ter sido levantados.

Foram incluídos na análise os custos dos eventos adversos: trombocitopenia, anemia, dispneia, pirexia, dor abdominal, aumento de peso, dor nas costas e astenia. No estudo de Fernantes, 2011 (56), fonte também utilizada para custeio dos EAs não fornece em detalhe os custos dos eventos incluídos na análise.

6.4.1 Resultados

No cenário base de análise, onde o custo do comparador é a média das APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0, o tratamento com ruxolitinibe apresentou um custo



incremental de R\$ 785.691 com ganhos de aproximadamente 2,63 anos de AVAQ quando comparado ao braço de melhor terapia disponível, resultando em uma Razão de Custo Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 298.767 por AVAQ salvo (Tabela 9).

TABELA 9. DADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO CENÁRIO 1.

Ruxolitinibe versus APAC (Horizonte de Tempo: 20 anos)	Ruxolitinibe	APAC	Incremental
Custo			
Em tratamento	R\$ 790.174	R\$ 4.504	R\$ 785.670
Aquisição de medicamentos	R\$ 786.775	R\$ 3.797	R\$ 782.978
Acompanhamento	R\$ 2.705	R\$ 603	R\$ 2.102
Eventos adversos	R\$ 693	R\$ 103	R\$ 590
Sem tratamento	R\$ 1.823	R\$ 1.630	R\$ 193
Aquisição de medicamentos	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Acompanhamento	R\$ 1.557	R\$ 1.392	R\$ 165
Eventos adversos	R\$ 266	R\$ 238	R\$ 28
Fim da vida	R\$ 913	R\$ 1.084	-R\$ 172
Custo total	R\$ 792.909	R\$ 7.219	R\$ 785.691
AVAQ	2,86	0,23	2,63
RCUI (R\$/AVAQ salvo)	R\$ 298.767 por AVAQ salvo		

BAT: sigla em inglês para *best available therapy*/Melhor terapia disponível.

Fonte: Dossiê da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – ABHH, página 146.

No cenário alternativo, onde se assumiu que o braço comparador foi custeado a partir dos esquemas terapêuticos do estudo COMFORT-II, o tratamento com ruxolitinibe apresentou um custo incremental de R\$ 762.655 com ganhos de aproximadamente 2,63 anos de AVAQ quando comparado ao braço de MTD, resultando em uma RCUI de R\$ 290.008 por AVAQ salvo. Este resultado deve ser visto com cuidado, pois algumas terapias do grupo MTD não foram incluídas nos custos, além disso, não representa a realidade do SUS, onde alguns medicamentos são dispensados via APACs. Além disso, mesmo com a inclusão dos custos dos medicamentos em separado, estes deveriam ser baseados em compras públicas, não na tabela CMED.



TABELA 10. DADOS DE CUSTO-UTILIDADE DO CENÁRIO ALTERNATIVO.

Ruxolitinibe versus BAT (Horizonte de Tempo: 20 anos)	Ruxolitinibe	BAT	Incremental
Custo			
Em tratamento	R\$ 790.174	R\$ 27.540	R\$ 762.634
Aquisição de medicamentos	R\$ 786.775	R\$ 26.833	R\$ 759.942
Acompanhamento	R\$ 2.705	R\$ 603	R\$ 2.102
Eventos adversos	R\$ 693	R\$ 103	R\$ 590
Sem tratamento	R\$ 1.823	R\$ 1.630	R\$ 193
Aquisição de medicamentos	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Acompanhamento	R\$ 1.557	R\$ 1.392	R\$ 165
Eventos adversos	R\$ 266	R\$ 238	R\$ 28
Fim da vida	R\$ 913	R\$ 1.084	-R\$ 172
Custo total	R\$ 792.909	R\$ 30.254	R\$ 762.655
AVAQ	2,86	0,23	2,63
RCUI (R\$/AVAQ salvo)	R\$ 290.008 por AVAQ salvo		

BAT: sigla em inglês para *best available therapy*/Melhor terapia disponível.

Para complementar os resultados do demandante, a Secretaria Executiva da Conitec realizou, a partir do modelo econômico disponibilizado, uma análise considerando apenas os dados de SG de cinco anos do estudo COMFORT-II ajustado pelo cruzamento, considerada a mais plausível e sem influência de agrupamento dos ensaios clínicos. Neste cenário, o tratamento com ruxolitinibe apresentou um custo incremental de R\$ 740.936 com ganhos de 2,40 anos de AVAQ quando comparado ao braço de MTD, resultando em uma RCUI de R\$ 308.394 por AVAQ salvo.

A fim de avaliar as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo, o demandante realizou análises de sensibilidade univariada e probabilística. Estes parâmetros foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis na literatura. Na ausência de dados referenciados, os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$ em relação aos valores do cenário base.

Na análise univariada, representada pelo diagrama de Tornado, as variáveis de maior impacto nos resultados do modelo foram os dados de baseline de utility para pacientes com mielofibrose e as taxas de desconto em efeitos e custos (Figura 3).



Diagrama de tornado

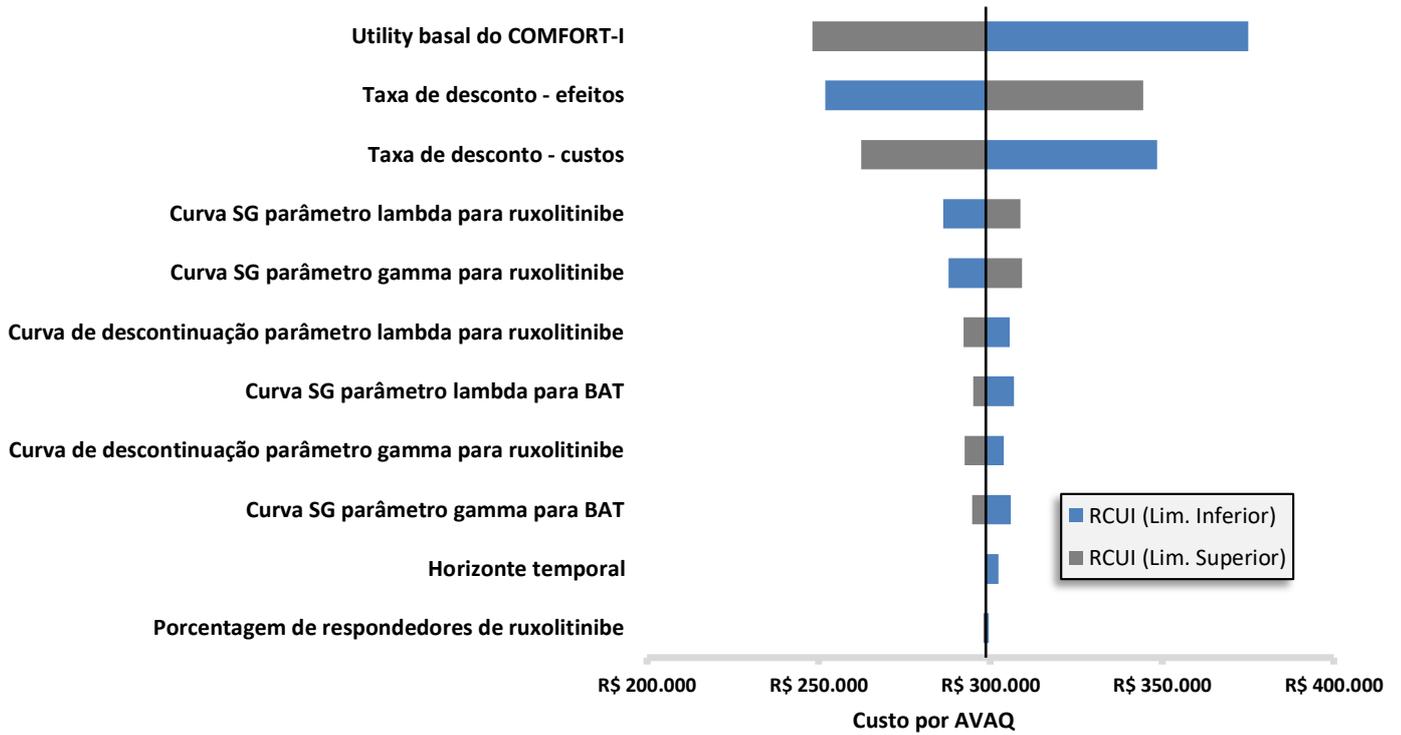


FIGURA 3. DIAGRAMA DE TORNADO (CUSTO POR AVAQ). REPRODUZIDA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE. PÁG. 149 DO DOSSIÊ.

O demandante não incluiu os custos do tratamento com ruxolitinibe na análise de sensibilidade, sendo assim a Secretaria Executiva da Conitec, a fim de complementar as informações do dossiê, reproduziu a análise incluindo os custos do ruxolitinibe. Os resultados e mostraram que as variáveis de maior impacto nos resultados do modelo foram a *utility* basal para pacientes com mielofibrose e o custo do tratamento com ruxolitinibe (Figura 4).

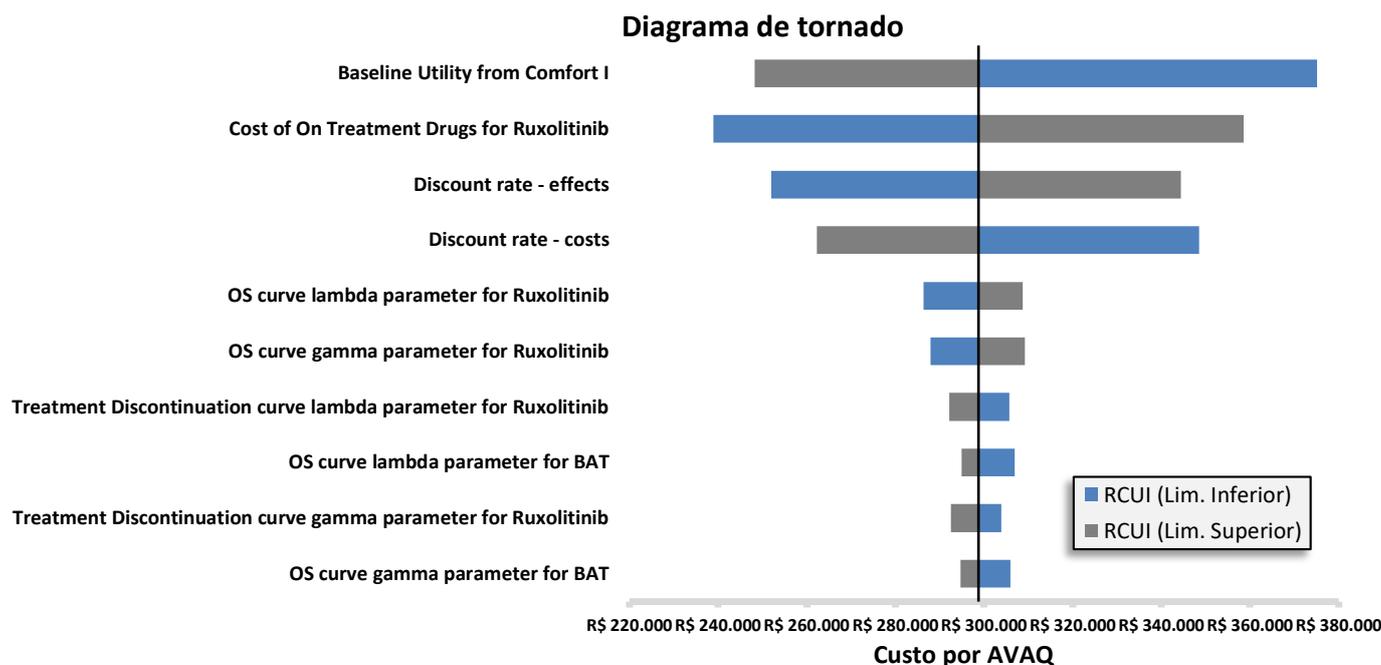


FIGURA 4. DIAGRAMA DE TORNADO (CUSTO POR AVAQ). DADOS COMPLEMENTARES.

Os valores da RCUI podem variar de \pm R\$ 119.672 se consideramos uma variação arbitrária de \pm 20% o custo do tratamento com ruxolitinibe.

TABELA 11. PARÂMETROS DE MAIOR IMPACTO NAS ANÁLISES (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA)

Descrição	RCUI (Lim. Inferior)	RCUI (Lim. Superior)	Incremental
Utilidade de linha de base da Comfort I	R\$ 375.156	R\$ 248.224	R\$ 126.932
Custo do tratamento com ruxolitinibe	R\$ 238.931	R\$ 358.603	R\$ 119.672

Na análise de sensibilidade probabilística, para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição gama, para as taxas de eventos clínicos foi utilizado a distribuição beta e lognormal aos HR e parâmetros das curvas de sobrevida. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicam maior eficácia em 100% das simulações realizadas, confirmando, assim, os resultados do cenário base da análise. A probabilidade do ruxolitinibe ser mais custo-efetivo que a MTD é maior a partir de um limiar de R\$ 299.500,00 (Figura 6).

Ambas análises de sensibilidade (univariada e probabilística) demonstraram a robustez e consistência dos resultados do caso base.

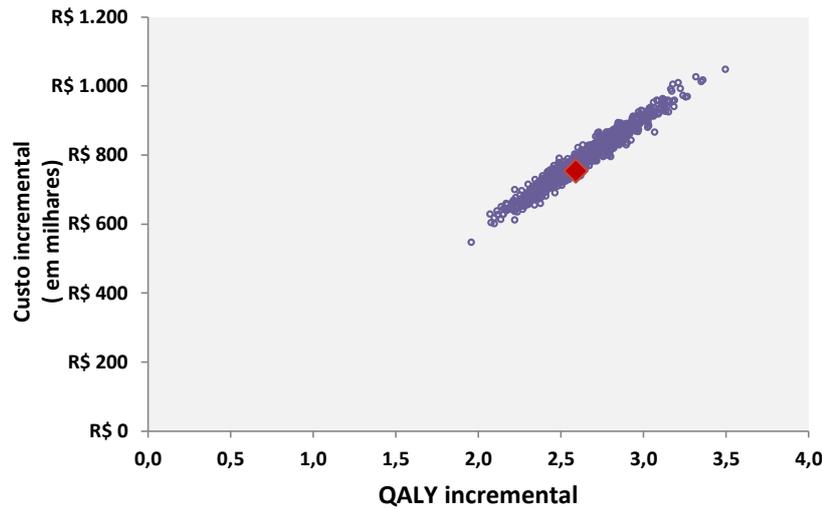


FIGURA 5. RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA - AVAQ. REPRODUZIDA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE. PÁG. 150 DO DOSSIÊ.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, o demandante elaborou um modelo de impacto orçamentário (IO) na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 até 2024). No quadro abaixo estão descritas as características do modelo.

QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

População-alvo	Pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Cenário de referência: APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0 Cenários alternativos:
Horizonte temporal	5 anos (2020-2024)
Taxa de desconto	0%
Resultados	Impacto orçamentário total para população elegível
Estimativa de custos	Custos médicos
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Planilha eletrônica determinística
População elegível	Abordagem epidemiológica: calculada utilizando-se o número de pacientes entre 2014 a 2018 e o número total da população de DF e RIDE (dados do IBGE). Média dos últimos cinco anos (0,69 por 100.000 habitantes) ajustada pelo valor de prevalência adicionando a proporção



	da população do mercado privado: 0,84 por 100.000. Proporção de pacientes por escore IPSS: dados de estudo Cervantes, 2009 (19). Posteriormente, aplicação dos seguintes filtros: prevalência da doença calculada e taxa de pacientes com escore IPSS, exclusão de pacientes com contagem de plaquetas abaixo de 50 a $10^9/L$ (11%: dados da literatura).
Participação de mercado	Inicial de 30%, com crescimento de até 50% no quinto ano após a incorporação
Análise de Sensibilidade	Variação das porcentagens de participação de mercado: de 30% no primeiro ano com crescimento anual de 10% de participação até alcançar 70% no quinto ano

6.5.1 População elegível

A população elegível foi estimada por dados epidemiológicos calculados a partir do número de pacientes com mielofibrose do Núcleo de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal nos anos de 2013 a 2018. A prevalência de mielofibrose foi calculada utilizando-se o número de pacientes entre 2014 a 2018 e o número total da população de DF e Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal (RIDE) (dados do IBGE). A média dos últimos cinco anos de prevalência foi utilizada como base de cálculo para projeção de pacientes elegíveis (0,69 por 100.000 habitantes). Após o ajuste considerando a população do mercado privado (o demandante considerou que 22% é dependente da saúde suplementar), foi obtida uma prevalência de 0,84 por 100.000 habitantes. Foi considerado que a prevalência se manteve durante os cinco anos da análise. Para a proporção de pacientes com escore IPSS intermediário 2 e alto risco, utilizou-se os dados obtidos do estudo Cervantes, 2009 (19), similares a séries de casos brasileiros (descrição detalhada da população elegível no dossiê nas pág. 151-153). Foram aplicados os seguintes filtros na projeção da população do IBGE de 2020-2024: prevalência da doença previamente calculada e taxa de pacientes com escore IPSS intermediário-2 ou alto risco e exclusão daqueles com contagem de plaquetas abaixo de 50 a $10^9/L$ (Tabela 12).

TABELA 12. POPULAÇÃO ELEGÍVEL AO TRATAMENTO. REPRODUZIDA DO DOSSIÊ DO DEMANDANTE. PÁG. 152 E 153 DO DOSSIÊ.

População elegível para tratamento com ruxolitinibe					
	2014	2015	2016	2017	2018
População DF+RIDE	4118154	4204866	4291577	4341733	4560505
Número de pacientes	23	28	37	33	27
Prevalência do público (por 100.000)	0,56	0,67	0,86	0,76	0,59
	2020	2021	2022	2023	2024
População Brasil	211755692	213317639	214828540	216284269	217684462
Prevalência de mielofibrose (público)	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
Número de pacientes	1457	1467	1478	1488	1497



% IPSS intermediário 2 ou alto	49%	49%	49%	49%	49%
População MF IPSS intermediário 2 ou alto	714	719	724	729	734
% pacientes com plaquetas <50 a 10 ⁹ /L	11%	11%	11%	11%	11%
Pacientes elegíveis ao tratamento	635	640	644	649	653

6.5.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do SUS

6.5.3 Comparadores

Para os custos do comparador foi considerado o equivalente à média ponderada dos valores reembolsados pelas APACs de 1L e 2L (03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0) de acordo com a proporção de utilização baseada no ano de 2018.

Ressalta-se aqui que até a presente data não há um PCDT para a mielofibrose publicado pelo Ministério da Saúde no Brasil ou um tratamento padronizado pelo MS para ser utilizado como comparador.

6.5.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos, como preconizado pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (58).

6.5.5 Custos

Foram considerados os mesmos custos utilizados na análise econômica.

6.5.6 Pressupostos

- Um mês consistiu em 30 dias;
- O custo mensal do comparador foi considerado ao equivalente à média ponderada dos valores reembolsados pelas APACs de 1L e 2L (03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0);
- A elegibilidade de uso de ruxolitinibe restrita a adultos não foi adicionada como filtro nos cálculos, uma vez que os dados oriundos do DF não foram estratificados em idade. Com o intuito de ajustar o número de pacientes elegíveis ao tratamento, o *market-share* do cenário de incorporação foi adaptado para refletir a retirada de uma parcela da população que não receberia o tratamento;



- Para o cenário atual, na ausência de uma terapia específica para mielofibrose no SUS, adotou-se o *market-share* de 100% para utilização de APAC.

6.5.7 Cenários

Foi realizado um cenário considerando participação de mercado inicial de 30%, com crescimento de até 50% no quinto ano após a incorporação (Cenário 1). Outro cenário realizado foi utilizando o valor médio de custo de tratamento do esquema MTD como comparador, adotando o mesmo racional do modelo de custo-utilidade. (Cenário 2).

A análise de impacto orçamentário apresentou o valor incremental de cerca de R\$ 44 milhões no primeiro ano após a incorporação, e um total acumulado de R\$ 300 milhões em cinco anos (Tabela 13). Considerando um cenário alternativo, em que o comparador é o esquema MTD do estudo COMFORT-II, o impacto orçamentário apresentou um incremento de R\$ 38 milhões no primeiro ano, e cerca de R\$ 260 milhões em cinco anos acumulados (Tabela 14). Ressalta-se aqui, que o demandante não estimou todos os custos dos tratamentos da população MTD do COMFORT-II conforme discutido na seção da avaliação econômica, portanto esses dados não apresentam o real impacto no sistema de saúde.

TABELA 13. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 1)

	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL
Cenário atual	R\$ 3.046.631,37	R\$ 3.069.103,86	R\$ 3.090.841,92	R\$ 3.111.786,20	R\$ 3.131.931,45	R\$ 15.450.294,80
Cenário incorporação	R\$ 47.390.553,00	R\$ 55.185.282,36	R\$ 63.074.054,02	R\$ 71.050.167,80	R\$ 79.107.714,60	R\$ 315.807.771,77
Incremental	R\$ 44.343.921,62	R\$ 52.116.178,50	R\$ 59.983.212,10	R\$ 67.938.381,60	R\$ 75.975.783,15	R\$ 300.357.476,97

TABELA 14. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (CENÁRIO 2)

	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL
Cenário atual	R\$ 23.067.356,73	R\$ 23.237.505,58	R\$ 23.402.093,80	R\$ 23.560.671,93	R\$ 23.713.200,30	R\$ 116.980.828,34
Cenário incorporação	R\$ 61.405.060,74	R\$ 68.294.743,48	R\$ 75.260.805,15	R\$ 82.297.054,95	R\$ 89.398.349,02	R\$ 376.656.013,35
Incremental	R\$ 38.337.704,02	R\$ 45.057.237,89	R\$ 51.858.711,35	R\$ 58.736.383,02	R\$ 65.685.148,72	R\$ 259.675.185,01

O demandante realizou uma análise de sensibilidade aumentando a participação no mercado do ruxolitinibe, iniciando com um *market-share* de 30% no primeiro ano com crescimento anual de 10% de participação até alcançar 70% no quinto ano. Assim, no primeiro



ano o impacto orçamentário apresentou um incremento de R\$ 44 milhões, e aproximadamente R\$ 375 milhões em cinco anos acumulados (Tabela 15).

TABELA 15. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ANÁLISE DE SENSIBILIDADE)

	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL
Cenário atual	R\$ 3.046.631,37	R\$ 3.069.103,86	R\$ 3.090.841,92	R\$ 3.111.786,20	R\$ 3.131.931,45	R\$ 15.450.294,80
Cenário incorporação	R\$ 47.390.553,00	R\$ 62.630.450,71	R\$ 78.069.857,05	R\$ 93.696.295,00	R\$ 109.498.027,86	R\$ 391.285.183,61
Incremental	R\$ 44.343.921,62	R\$ 59.561.346,85	R\$ 74.979.015,13	R\$ 90.584.508,80	R\$ 106.366.096,41	R\$ 375.834.888,82

A principal limitação do impacto orçamentário é a população elegível. Devido à ausência de dados publicados, algumas suposições foram assumidas pelo demandante, como os fatos dos dados de prevalência do DF ser representativo para todo o território brasileiro. O demandante justifica que *“Distrito Federal apresenta fatores favoráveis estruturalmente para diagnóstico e atendimento onco-hematológico, quando comparado a outras regiões brasileiras, o que permite assumir que o número de pacientes do DF refletiria os valores epidemiológicos no contexto nacional de maneira conservadora, uma vez que o IDH do DF é o maior do Brasil”*. Na literatura internacional a prevalência de qualquer MF variou amplamente. A Orphanet relatou uma prevalência para qualquer MF de 2,7 por 100.000 (período não especificado), enquanto a apresentada pelo RARECARE foi de 0,51 por 100.000 em 1º de janeiro de 2003 para qualquer MF (13). Como o ruxolitinibe seria o único tratamento disponível para esta população um *market-share* mais agressivo como cenário alternativo poderia ter sido elaborado, portanto, o impacto da incorporação de ruxolitinibe no SUS é incerto, mas os custos podem estar próximos ao valor calculado pelo demandante.

Resultados de um estudo brasileiro que avaliou o uso de recursos e os custos associados à policitemia vera (PV), mielofibrose (MF) e trombocitemia essencial (ET) no SUS, de acordo com os dados do Datasus, mostraram que o número de pacientes identificados com o diagnóstico de PV, MF e ET foi 1533, 2130 e 2413, respectivamente. Considerando apenas os com mielofibrose, alvo deste relatório, o número está acima do estipulado pelo demandante. A média de idade dos foi de 65, 63 e 63 anos, e o percentual de mulheres foi de 55%, 55% e 66%, respectivamente. A maioria dos custos ambulatoriais está associada ao tratamento quimioterápico de primeira e segunda linha (21,9% e 77,5% para PV; 12,6% e 86,9% para MF; 12,6% e 87,2% para ET, respectivamente)(59). Considerando o cenário 1 e mantendo um número anual de pacientes de 2130, aplicamos todos os filtros posteriores, como classificação IPSS e contagem de plaquetas,



o custo incremental no primeiro ano seria de R\$ 64.847.804, ou seja, cerca de 20,5 milhões a mais que o estimado pelo demandante.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A Agência de Avaliação de tecnologias em Saúde (ATS) da Inglaterra, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendou em 2016 o ruxolitinibe como opção no tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em adultos com MFP, pós-PVMF ou pós-TEMF, com risco intermediário-2 ou alto, condicionado ao fornecimento pelo fabricante, de desconto acordado no esquema de acesso ao pacienteⁱ.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH, agência de ATS do Canadá, recomendou em 2013 que o financiamento do ruxolitinibe seja condicionado à melhoria da relação custo-efetividade para um nível aceitável, em pacientes com mielofibrose sintomática de risco intermediário-2 a alto de acordo com a classificação de prognóstico de mielofibrose *Dynamic International Prognostic Scoring System Plus* (DIPSS-plus) ou com hepatoesplenomegalia sintomática, com capacidade funcional de <3 avaliada por meio da escala *Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group* - PS-ECOG) virgens ou refratários a outro tratamento. O Comitê que avaliou a tecnologia considerou que o medicamento apresenta benefícios na qualidade de vida e sintomas da mielofibrose, no entanto, não pode ser considerado custo-efetivo em comparação com a MTDⁱⁱ.

O ruxolitinibe foi listado no *The Pharmaceutical Benefits Scheme* – PBS da Austrália, para mielofibrose em 2016. É restrito para uso em pacientes com a doença de risco intermediário-2, 1 e alto. Os pacientes com risco Int-1 têm o critério clínico adicional de que devem apresentar sintomas graves relacionados à doença, resistentes, refratários ou intolerantes à terapia disponívelⁱⁱⁱ. A Escócia também disponibiliza o ruxolitinibe para tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em pacientes adultos com mielofibrose primária, pós-

ⁱ Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Technology appraisal guidance [TA386]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/chapter/1-Recommendations>. Published date: 23 March 2016.

ⁱⁱ Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis - pERC Final Recommendation <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-rec.pdf>

ⁱⁱⁱ Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: 24 month predicted versus actual analysis. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/2018-09/ruxolitinib-for-myelofibrosis>



policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial condicionado à melhoria da relação de custo-efetividade do fármaco comparado ao placebo^{iv}.

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED, órgão que regula e supervisiona os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde de Portugal, recomendou o ruxolitinibe para tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em pacientes adultos com MFP, pós-PVMF ou pós-TEMF em doentes com risco intermédio-2 e alto (escore IPSS). Foi apresentado que o medicamento apresenta Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), por maior eficácia sobre o placebo ou a MTD.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com mielofibrose primária ou secundária (pós policitemia vera ou trombocitemia essencial). Utilizaram-se os termos “myelofibrosis”, “myeloid metaplasia”, “MOS” e “bone marrow fibroses”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o medicamento ruxolitinibe, avaliado neste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectou-se **uma** tecnologia potencial para o tratamento de pacientes com mielofibrose (Quadro 5).

QUADRO 5– MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOFIBROSE				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Momelotinibe	Inibidor de JAK-1 e JAK-2; Antagonista do receptor de activina; Modulador de TBK1.	Oral	Fase 3 ^a	ANVISA Sem registro EMA Sem registro Designação de droga órfã (2012) FDA

^{iv} ruxolitinib (as phosphate), 5mg, 15mg, & 20mg tablets (Jakavi®) SMC No. (867/13) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2277/ruxolitinib_jakavi_final_february_2015_for_website.pdf



				Sem registro Designação de droga órfã (2010)
--	--	--	--	--

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 20/12/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; JAK – Janus kinase; TBK – serina treonina quinase.

^a Ativo, não recrutando.

Na pesquisa, também foi detectado o medicamento fedratinibe, um inibidor de JAK 2 que tem como alvo a mutação *JAK2V617F* e *FLT3ITD*, que obteve o registro no FDA em 2019, indicado para pacientes com mielofibrose primária ou secundária (pós policitemia vera ou trombocitemia essencial), previamente tratados com ruxolitinibe.

É importante informar que a patente do medicamento ruxolitinibe foi depositada em 12/12/2006, se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão (PI 0619817-1).

6.8 Considerações gerais

A MF é uma doença rara, grave, debilitante e progressiva, com um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e na capacidade de desempenhar funções diárias. A única terapia curativa atualmente é o transplante alogênico de células-tronco que não está disponível para a maioria dos indivíduos devido à idade, comorbidade ou disponibilidade de doador.

Existe uma necessidade não atendida de tratamentos eficazes para MF. O ruxolitinibe é o único medicamento aprovado para tratamento da doença. Os resultados de dois ensaios clínicos multicêntricos, demonstram que o medicamento podem oferecer benefícios significativos na redução do tamanho do baço, melhora na carga de sintomas e consequentemente, melhora na qualidade de vida.

O desfecho primário foi o mesmo nos dois estudos COMFORT onde foi avaliado a proporção de pacientes que atingiram 35% ou mais na redução do volume do baço. Esse desfecho foi atingido em significativamente mais pacientes no grupo ruxolitinibe do que no controle em ambos os ensaios, sendo essas repostas obtidas em um período de três meses de tratamento, mantendo-a por um ano ou mais. No entanto, mais da metade dos pacientes interromperam o tratamento ao longo dos três anos de acompanhamento no estudo COMFORT-I e II, principalmente por causa da progressão da doença. Modificações de dose foram comuns em ambos os ensaios COMFORT.

O estudo COMFORT-I também avaliou a redução de sintomas usando formulário padronizado, que demonstrou melhoras em pacientes tratados com ruxolitinibe, em



comparação com agravamento dos sintomas em pacientes tratados com placebo. A qualidade de vida em ambos estudos clínicos foi avaliada com objetivo exploratório e, apesar dos resultados apresentarem aparente melhoria, a falta de dados de muitos pacientes, prejudicou a confiabilidade dos resultados. No COMFORT-I os dados foram relatados para a maioria dos pacientes (136/155) e mostrou uma melhoria em relação à linha de base avaliada pelo EORTC QLQ-C30. Após a interrupção da terapia com ruxolitinibe, os sintomas relacionados à mielofibrose retornaram gradualmente aos níveis basais.

Nenhum dos ensaios COMFORT foi projetado para detectar diferenças na SG entre o ruxolitinibe e o grupo controle. Nestes estudos era permitido que os pacientes cruzassem do controle para medicamento e, para avaliar o efeito ajustado por cruzamento, os autores utilizaram estatísticas específicas (RPSFT) para estimar seu verdadeiro efeito na sobrevida global. As análises combinadas entre os estudos mostraram diferenças estatisticamente significativas a favor do ruxolitinibe na sobrevida global quando comparado ao controle.

A incidência de EAs de grau 3 ou 4 foi maior no grupo ruxolitinibe do que no grupo MTD no estudo COMFORT-II. As reações adversas mais frequentes foram anemia e trombocitopenia e eram geralmente controlados por modificações de dose e/ou transfusões e melhoraram com o tempo. No entanto, os dados apresentados foram para os pacientes que permaneceram em tratamento, excluindo aqueles que desistiram devido a EAs. Eventos adversos hematológicos foram comum com ruxolitinibe.

O modelo econômico foi simples, porém adequado para a análise. O uso de dados dos estudos combinados pode trazer incerteza nas análises, com isso foi realizado uma nova análise com os dados apenas do COMFORT-II alterando o RCUI de R\$ 298.767 por AVAQ salvo para R\$ 308.394 por AVAQ salvo. Os custos da transformação em leucemia poderiam ter sido incluídos. O custo proposto para incorporação do medicamento foi superior aos praticados em compras públicas.

Outro ponto importante é a população especificada pelo demandante que deveriam ter contagem de plaquetas superior a $50.000/\text{mm}^3$, no entanto os principais ensaios clínicos incluíram pacientes com contagem de plaquetas superior a $100.000/\text{mm}^3$.

Em resumo, evidências de baixa qualidade mostraram que o ruxolitinibe apresentou superioridade em comparação com o placebo ou a MTD no tratamento da mielofibrose, com taxas mais altas de controle da esplenomegalia, melhora dos sintomas e qualidade de vida. Existe uma maior incerteza acerca da SG, mas, em geral, pacientes tratados com ruxolitinibe apresentaram maior sobrevida que o controle. As respostas foram mantidas por um período



médio inferior a três anos e o benefício ocorreu independentemente do subtipo de mielofibrose, faixa etária, presença ou ausência da mutação JAK2 V617F, níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas. Deve-se considerar que a doença é grave, progressiva, incapacitante e o medicamento é o único com registro para tratamento da MF registrado no Brasil.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Após análise das evidências o plenário considerou que existe grande incerteza nos benefícios do ruxolitinibe na sobrevida global. A SG mediana não foi atingida em cinco anos, portanto não foi possível avaliar o real efeito do medicamento neste desfecho. A SG não foi estatisticamente diferente entre ruxolitinibe e a melhor terapia disponível com um acompanhamento médio de 61 semanas e apresentou significância estatística limítrofe com uma média de 112 semanas de acompanhamento. Os dados de três anos podem ter sido influenciados pelo cruzamento e em cinco anos, não houve diferença estatisticamente significativa entre o medicamento avaliado e a MTD.

Evidências de baixa qualidade mostraram benefício do ruxolitinibe na melhoria nos sintomas da doença e na qualidade de vida, e, apesar de esse benefício ter se mantido em média por três anos, houve perda de pacientes nesta análise, diminuindo a confiabilidade nos resultados.

Outro ponto abordado foi a população de interesse do demandante, que incluiu pacientes com contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³. Os principais estudos que avaliaram a eficácia e segurança do ruxolitinibe incluíram pacientes com contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³. Mesmo o estudo global de acesso expandido, o JUMP, incluiu um número muito pequeno de pacientes com contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³ (1,4%). De acordo com a bula, a dose inicial máxima recomendada nestes pacientes é de 5 mg duas vezes por dia e devem ser titulados com cautela. Quanto aos eventos adversos, o plenário da Conitec considerou os eventos hematológicos importantes, visto que alguns pacientes necessitariam de transfusões.

O plenário da Conitec pontuou que o ruxolitinibe é um medicamento paliativo, não substitutivo, visto que o paciente irá utilizar outros medicamentos em conjunto para controle dos sintomas da doença. Além disso, apresenta eventos adversos que necessitam de intervenções como transfusões sanguíneas. Apesar de ter apresentado benefícios na melhoria dos sintomas constitucionais da doença, qualidade de vida e redução do baço, o medicamento



não pode ser considerado como custo-efetivo em comparação com a MTD, devido ao custo elevado.

Pelo exposto, a Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou a não incorporação no SUS do ruxolitinibe para o tratamento da mielofibrose em pacientes com risco intermediário-2 a alto com contagem de plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 04/2020 entre os dias 21/02/2020 e 17/03/2020. Foram recebidas 1.347 contribuições, sendo 284 técnico-científicas e 1.063 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://Conitec.gov.br>).

Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes



Das 1.063 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 347 contribuições), Mato Grosso do Sul (n= 141) e Minas Gerais (n= 136) contemplaram as principais origens geográficas, conforme ilustrado na Figura 6.

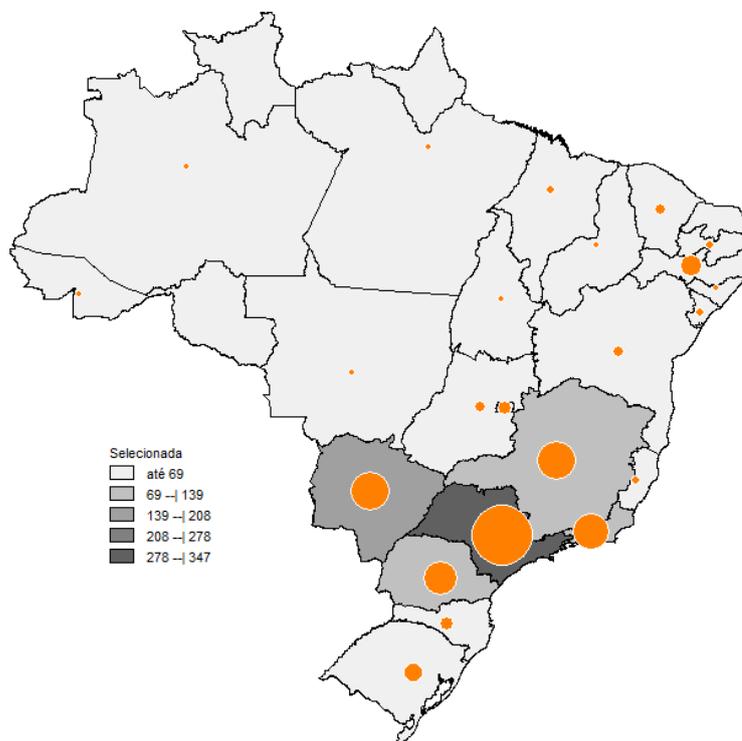


FIGURA 6. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N= 1.063)

Ainda em relação à origem das contribuições, interessados no tema (n = 461); familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 291) e profissionais de saúde (n= 260) contemplaram a maioria das contribuições, conforme ilustrado na Figura 7.

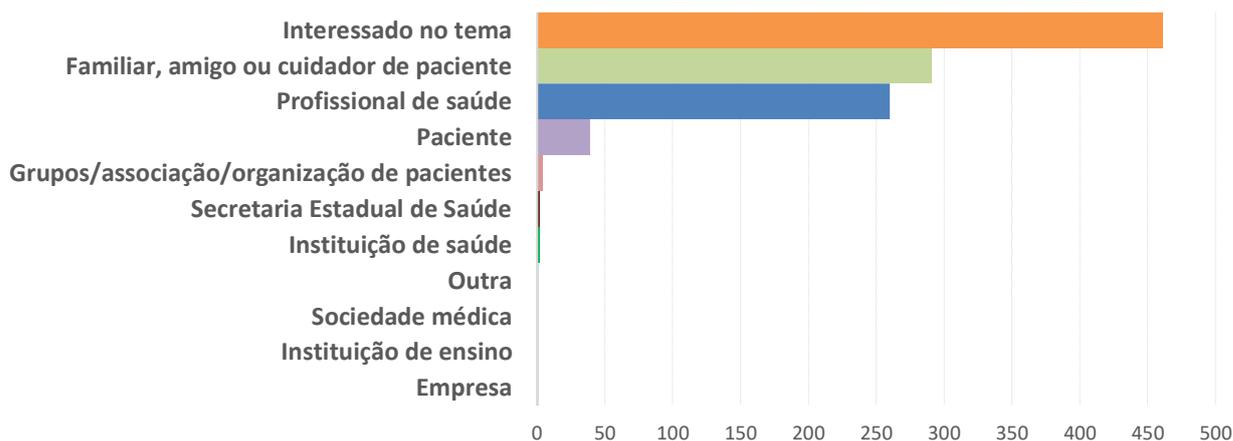




FIGURA 7. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

– Opiniões sobre a decisão preliminar da Conitec

Das 1.063 contribuições, 3% concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 3% não concordava nem discordava e 94% discordaram.

Dos 33 pacientes que concordaram, 12 apontaram argumentos, dois se referiram a outra doença e apenas dois de fato, concordaram com a recomendação da Conitec sendo suas opiniões abaixo descritas. As transcrições de todas as contribuições estão apresentadas em itálico e com recuo.

Se é somente um medicamento paliativo não obtendo a cura da doença não concordo com a incorporação dele, além de que também geraria muitos gastos. E tem seus efeitos adversos que acabam gerando outras doenças ao paciente.

O tratamento é paliativo e alto custo. Penso que custo-benefício não compensa

Os 31 pacientes que não concordavam nem discordavam, apresentaram argumentos que indicavam que não estavam satisfeitos com a recomendação preliminar da Conitec. O custo do tratamento e a possibilidade de indicação em uma população específica foram os argumentos apresentados.

A Figura 8 elenca os principais motivos para as pessoas que contribuíram na consulta pública discordarem da recomendação preliminar da Conitec. As principais justificativas para discordarem foram: o ruxolitinibe é o único medicamento registrado no Brasil para mielofibrose; o tratamento proporciona qualidade de vida aos pacientes, aumento da sobrevida e melhora dos sintomas constitucionais. A melhora dos sintomas e redução do baço foram associados à qualidade de vida.

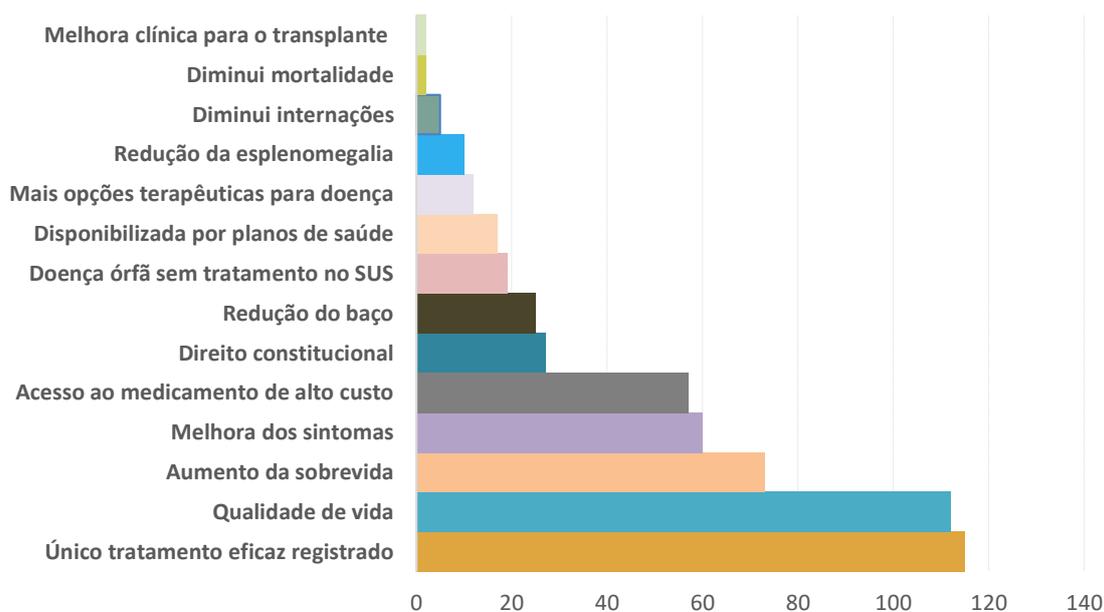


FIGURA 8. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS NAS CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO PARA DISCORDAREM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Algumas argumentações que descrevem estes motivos estão transcritas abaixo:

Acompanhei diversos pacientes de mielofibrose ao longo dos últimos 5 anos e todos me relataram os benefícios que o Ruxolitinibe trouxe para a vida deles. ...houve a diminuição do baço inchado, além de cessar a sudorese noturna e diminuição do cansaço. Pude constatar, ao conviver com tais pacientes, que houve uma SIGNIFICATIVA MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA deles. Quando ficavam sem o Ruxolitinibe, imediatamente já relatavam que os sintomas da doença voltavam. O Ruxolitinibe é o único tratamento atualmente disponível no Brasil para tratar especificamente a Mielofibrose. A média de sobrevida geral de um paciente com esta doença, sem tratamento, é de 5 a 6 anos, caindo para 1,3 ano em pacientes classificados como de alto risco. Além disso, pacientes podem progredir para complicações mais graves, como a leucemia mieloide aguda. ...A mielofibrose foi abordada, recentemente, em Campanhas de Conscientização pela ...ABRALE... Pelas postagens da campanha, nos comentários, era possível perceber quantos pacientes de mielofibrose estão tendo uma experiência positiva ao tomar Ruxolitinibe...

A melhora de qualidade de vida faz reduzir o número de idas a unidades de saúde, internações em pronto atendimento, reduz necessidade transfusional e gasto com outras medicações.

Doença neoplásica progressiva sem tratamento curativo além do transplante alogênico de medula óssea. O tratamento de primeira linha com Hidroxiuréia pode ser eficaz por breve período. O uso de Ruxolitinibe, como segunda linha, pode propiciar redução da esplenomegalia e melhora da qualidade de vida do paciente, com aumento da sobrevida livre de progressão.

O ruxolitinibe tem eficácia no controle dos sintomas e na melhora na qualidade de vida dos pacientes. Não há como demonstrar aumento na sobre



vida global desses doentes pois não há tempo para avaliar o impacto dessa droga no tratamento de pacientes com mielofibrose. Poucos pacientes no Brasil tiveram acesso a ela. Sou hematologista e tenho 9 paciente em uso de Ruxolitinibe no SUS, que conseguiram por via judicial o acesso à droga. Todos tiveram benefício com seu uso: ganharam peso, melhoraram da fadiga, estão se alimentando melhor e tiveram redução do tamanho do baço. Apenas 2 tiveram anemia nos primeiros 3 meses, sendo controlada com transfusão de sangue, mas já se encontram livres de transfusão.

A possibilidade de acesso ao tratamento pelo SUS, visto que o medicamento é de alto custo, e o direito constitucional à saúde também foram assuntos amplamente abordados:

O ruxolitinibe é a única molécula disponível no Brasil para o tratamento de pacientes com mielofibrose, e ser incorporado ao SUS é uma forma de trazer acesso aos pacientes que precisam do medicamento/tratamento, bem como impactar no aumento do seu tempo de vida e qualidade de vida. Os pacientes do SUS precisam ter acesso ao medicamento, da mesma forma que os pacientes que podem arcar com planos de saúde tem.

Ainda em relação à eficácia do tratamento, a redução do baço e da esplenomegalia, além de diminuição da internação e mortalidade, foram apontados como benefício da medicação avaliada conforme exemplos abaixo:

Todos os tratamentos para mielofibrose com exceção do transplante de medula óssea são paliativos, porém este grupo de pacientes tem qualidade de vida muito comprometida. O ruxolitinibe é o único tratamento com estudos de fase 3 e inclusive prolonga sobrevida pelo controle da esplenomegalia e sintomas constitucionais.

O ruxolitinibe diminui a mortalidade em 33%, melhora a sintomatologia com grande melhora na qualidade de vida.

Medicação essencial aos cuidados desse grupo de pacientes removendo significativa melhora na qualidade de vida, reduzindo internações, reduzindo número de vezes que precisa frequentar o hospital.

A melhora clínica do paciente durante o tratamento para que pudesse realizar o transplante de medula óssea foi retratado também como um benefício do ruxolitinibe:

Discordo porque essa população tem poucas opções para controle de sintomas e a medicação permite que o paciente possa receber transplante alogênico em melhores condições.

Sou portador de mielofibrose primária, e quando do diagnóstico tinha expectativa de sobrevida de 1,5 anos. Depois que comecei a fazer uso do ruxolitinibe voltei a ganhar peso, chegando quase ao normal. O medicamento também melhorou meu quadro geral, hoje estou às vésperas do transplante



de medula, e o ruxolitinibe foi FUNDAMENTAL para que conseguisse esperar os doadores e propiciou uma melhora EXTREMAMENTE SIGNIFICATIVA como preparação para o transplante alogênico.

Três associações de pacientes apresentaram considerações a cerca da recomendação da Conitec:

O Instituto VIDAS RARAS ...A Anvisa aprovou, em 2015, o primeiro medicamento específico para o tratamento de pacientes com Mielofibrose... O medicamento está disponível para quem tem planos de saúde, porém não integra a cobertura do SUS... Ademais, além da esplenomegalia, a Mielofibrose também causa sintomas debilitantes como emagrecimento, febre, sudorese noturna, prurido e cansaço extremo, que acabam por comprometer a qualidade de vida do paciente. A média de sobrevida geral de um paciente com MF sem tratamento é de 5 a 6 anos, caindo para 1,3 ano em pacientes classificados como de alto risco. Além disso, pacientes podem progredir para complicações mais graves, como a leucemia mieloide aguda. Com o tratamento, houve melhora significativa da sobrevida desses pacientes, com redução de até 42% do risco de morte pela doença. Ruxolitinibe, um medicamento alvo-molecular, foi associado a importante redução do volume do baço, melhora da qualidade de vida e dos sintomas debilitantes da doença e vantagem em sobrevida.

*O medicamento Ruxolitinibe, comprovadamente, alivia os sintomas da doença, aumenta a sobrevida global e a qualidade de vida... Considerando que os benefícios desse medicamento trazem uma melhora na qualidade de vida do paciente referente à anos (em média, 3 anos), ..apresenta melhora e/ou alivia os sintomas da mielofibrose, além da literatura descrever poucos eventos adversos que precisam de intervenções - não sendo estas mais graves do que as de outros tratamentos contra outros tipos de câncer... **O Projeto Camaleão**, como associação sem fins lucrativos da sociedade civil...*

Grupo de Apoio ao Paciente Onco-hematológico do estado do Ceará:
Discordo por achar que todo paciente merece a oportunidade de ser tratado, quantos aos efeitos colaterais cada organismo reage de forma diferente, dependendo do estágio da doença, idade e outras complicações recorrentes durante o tempo da doença.

A Sociedade Brasileira de Transplantes de Medula Óssea relatou que a droga é extremamente útil em pacientes com esplenomegalia e com muitos sintomas.

Hospitais de ensino também apresentaram seus argumentos discordando da recomendação da Conitec:

No Hospital Universitário ... temos 9 pacientes em uso de Ruxolitinibe. Todos tiveram benefício com a medicação... não é possível avaliar o impacto quanto a sobrevida global nesses paciente pois já iniciamos a medicação quando está em fase avançada. Talvez se a introdução da medicação fosse mais precoce, o impacto pudesse ser melhor percebido. Além disso, observo que os pacientes



tem já nas primeiras semanas um ganho na melhora do estado geral: sentem mais fome, melhoram da fadiga crônica, diminuem a dor muscular, ocorre redução do tamanho do baço o que faz com que todos consigam se alimentar melhor. Os pacientes que tem sudorese noturna também melhoram desse sintoma. O impacto mais importante no uso dessa medicação está na qualidade de vida que eles conseguem ter novamente, mesmo em uso de doses menores que as recomendadas. Relato o caso de um paciente masculino de 57 anos, baço há 22cm do rebordo costal esquerdo, iniciou o uso em dezembro de 2013. Na ocasião ele mantinha leucocitose e plaquetose, mas teve uma importante redução do tamanho do baço e melhorou as dores ósseas, ao ponto de poder retornar ao trabalho. Fazia uso de 40mg/dia. Mantive a medicação na dose plena e ao longo de 24 meses houve normalização da leucometria, da contagem de plaquetas também e o baço não é mais palpável (traube livre) e o paciente permanece trabalhando e sem queixas.

Único tratamento que mostrou aumento de sobrevida, além do Transplante Alogênico de Medula óssea. A maioria dos pacientes não é candidata à Transplante...pela idade, e aqueles poucos que conseguem ser submetidos a ele experimentam alta morbidade e alta mortalidade...É um tratamento que conta da maioria dos guidelines de impacto atuais: NCCN, European LeukemiaNet, e Diretrizes Brasileiras de Hematologia da AMB. Trata-se de doença RARA, e portanto o impacto orçamentário é pequeno, e muito menor do que muitas outras medicações para doenças raras Aprovadas recentemente.

Uma destas instituições colaborou com a apresentação de vários títulos científicos. Ao todo foram apresentados 30 títulos, destes três foram excluídos por avaliarem pacientes com contagem de plaquetas inferior à população avaliada neste relatório (39,60,61). Vinte e dois estudos não contemplavam os critérios de inclusão da análise de evidências (12,13,20,62–78). Os outros cinco estudos encaminhados já haviam sido contemplados no relatório (25,45,79–81).

Para ilustrar a experiência dos participantes da consulta pública com o ruxolitinibe, utilizamos nuvens de palavras dos termos mais citados como pontos positivos e negativos da tecnologia avaliada. Na nuvem aparecem em maior proeminência os termos relacionados aos assuntos que ocorreram com maior repetição, na qual o tamanho da fonte representa esta frequência das palavras na coleção de textos.

Pontos positivos



*há pacientes sem resposta adequada ao tratamento e outros que precisam aumentar transfusões de hemácias nos primeiros meses de tratamento
Não há efeito negativo O ruxolitinibe apresenta apenas toxicidade hematológica (redução de plaquetas e do hematócrito) que são facilmente manuseado com o ajuste da dose*

Citopenias, mas controláveis; Náuseas, infecção, cefaléia; Necessidade de controle laboratorial

Alguns pacientes em uso de doses plenas (40mg/dia) podem ter anemia nos primeiros meses, mas normalmente melhoram depois de 3 meses de tratamento. Algumas infecções podem ocorrer com mais severidade, pois de fato há inibição da cadeia de citocinas envolvidas na inflamação e na resposta imune.

Aumento transitório da necessidade transfusional nos três a seis primeiros meses, com retorno dos níveis de hemoglobina ao valor basal pré-tratamento após os seis meses

Contribuições técnico-científicas

– Perfil dos participantes

Das 284 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 70 contribuições), Pernambuco (n= 57) e Bahia (n= 24) contemplaram as principais origens geográficas, conforme ilustrado na Figura 9.

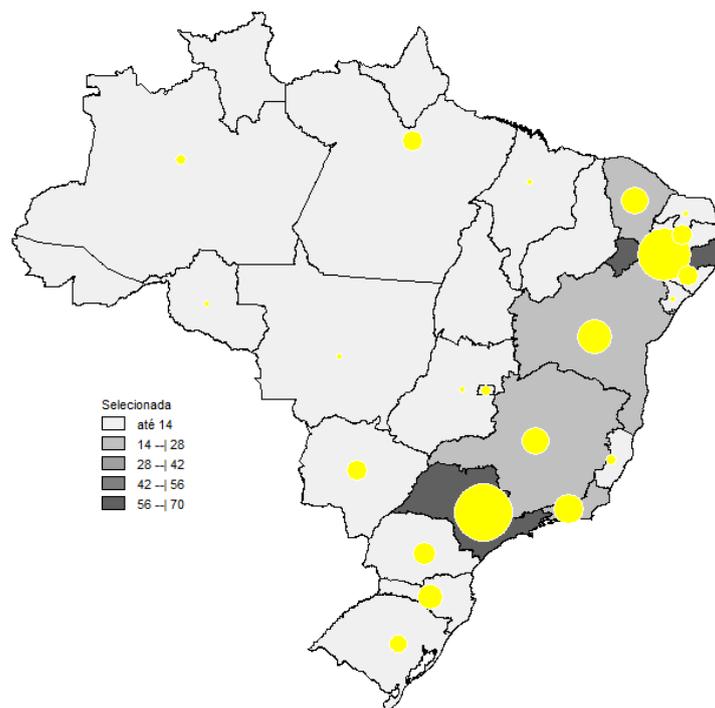


FIGURA 9. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 284)



Das contribuições técnicas, os profissionais de saúde (n= 201), contemplaram a maioria das contribuições, seguido de interessados no tema (n= 47) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=21), conforme ilustrado na Figura 10.

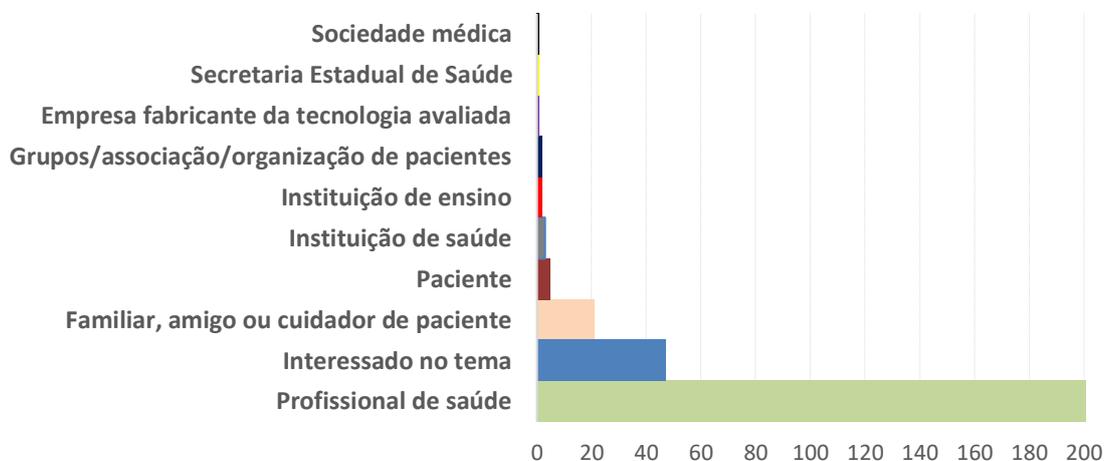


FIGURA 10. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

Das 284 contribuições, 4% concordaram com a recomendação preliminar, 5% não concordaram nem discordaram e 91% discordaram. Dos que concordaram quatro apresentaram justificativas, sendo que apenas uma de fato concordava com a recomendação preliminar da Conitec:

Alto custo e impacto limitado desta terapia neste contexto

Os indivíduos que declararam não concordar nem discordar da recomendação apresentaram comentários que indicavam não estarem satisfeitos:

A medicação em questão é para uso em doença orfã e com dificuldade de elaboração de estudos randomizados e prospectivos, com uma melhora nos sintomas constitucionais da doença que é uma doença muito heterogênea na apresentação clínica dos pacientes, onde uma grande parcela desses pacientes são inelegíveis ao transplante e para os quais mesmo com os tratamentos disponíveis uma parcela dessa população apresentará fadiga, perda de peso refratário aos tratamentos convencionais, apesar de ser um endpoint secundário a sobrevida global foi superior em relação a placebo ou melhor terapia disponível, várias agências regulatórias analisaram e incorporaram a nova tecnologia após redução de valores, porém a razão de custo efetividade incremental por ano de vida ganho se mostra inviável para incorporação no nosso cenário, talvez o caminho fosse uma redução dos valores para que ficasse mais próximo a um ICER factível para incorporação.



O uso de ruxolitinibe está indicado para pacientes com intolerância/resistência a hidroxiureia ou naqueles cuja enfermidade progride para uma fase de mielofibrose pós-PV. Não havendo outra alternativa para esses pacientes refratarios ou intolerantes.

A figura 11 elenca os principais motivos apresentados nas contribuições técnicas para discordarem da recomendação preliminar da Conitec. As principais justificativas para discordarem foram: o medicamento melhora substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, os sintomas constitucionais; proporciona aumento da sobrevida e é o único registrado no Brasil para tratamento da mielofibrose.

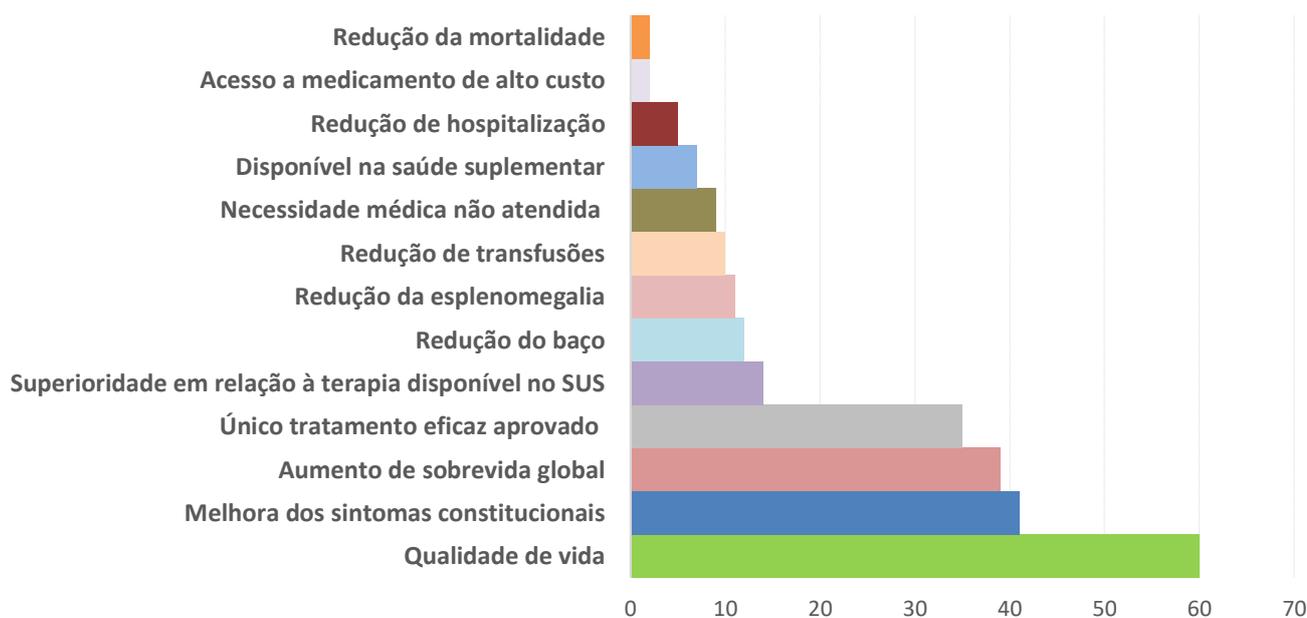


FIGURA 11. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS NAS CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS PARA DISCORDAREM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Algumas opiniões para ilustrar os temas mais abordados foram transcritas e apresentadas abaixo:

Sou médico hematologista e um os responsáveis pelo ambulatório de doenças mieloproliferativas crônicas de um hospital oncologico publico estadual. Tenho experiencia considerável com paciente portadores de mielofibrose primária e secundária...tratar pelo menos 10 pacientes com ruxolitinibe e...apesar do ganho de sobrevida global não estar robustamente definido na literatura o GANHO EM QUALIDADE DE VIDA com diminuição dos sintomas é bem respaldado na literatura e facilmente identificável na pratica clinica. É impressionante a melhora dos sintomas constitucionais e apesar de algumas vezes precisarmos de terapia de suporte esta ocorre em menor quantidade



que a MTD... O ganho em melhora dos sintomas tanto na literatura (Confort 1 como no 2) e na vida real é SUBSTANCIALMENTE MAIOR que a melhor terapia disponível.

Sou hematologista e tenho alguns pacientes com diagnóstico de MF. Os pacientes...tiveram melhora significativa da qualidade de vida. Houve redução das necessidades transfusionais...Melhorar a qualidade de vida e tornar essa pessoa, de alguma forma produtiva é o principal objetivo... Atualmente o tratamento da mielofibrose no SUS é ineficaz. Há mais de 30 anos a melhor terapia disponível é a hidroxiureia, o qual tem seu uso off label e nunca foi provada a eficácia em teste clínico para sua aprovação, um medicamento que nos estudos COMFORT foi o principal usado no braço no controle como melhor terapia disponível e a maioria dos pacientes continuaram com aumento da esplenomegalia, que é um marcador da evolução da doença e tiveram a qualidade de vida piorada pelos sintomas relacionado as citocinas, pois a hidroxiureia não consegue diminuir as citocinas inflamatórias. Ruxolitinibe é o unico medicamento que de fato trata a mielofibrose por ser um inibidor de JAK, gene que esta diretamente envolvido no processo de mieloproliferação, apresentando importante redução da esplenomegalia (e redução da esplenomegalia é um surrogate endpoint para maior sobrevida) além da reduzir a sintomatologia devolvendo qualidade de vida para o paciente...

O uso do ruxolitinibe reduz o número de transfusões de concentrado de hemácias, reduz a necessidade do uso de quelantes orais e aumenta o intervalo entre as consultas, não necessitando ser realizadas consultas semanais, podendo ser mensais. Quando o paciente é aloimunizado são necessários realização de busca em mais concentrados de hemácias e por vezes é necessário a convocação de doadores de sangue específicos para o paciente, chamado de doador fenotipado.

necessidade transfusional...ocorre transitoriamente e depois o paciente volta aos níveis iniciais de hemoglobina. E mais frequente em quem ja tem anemia pela doença. O beneficio de sobrevida, além de ser observado na pratica clinica vem sendo ratificado na literatura internacional

Segundo relatado na consulta pública: a mielofibrose é uma doença órfã e o único tratamento disponível com registro na Anvisa é o ruxolitinibe; o medicamento é superior em eficácia aos medicamentos disponíveis no SUS e estes não possuem autorização para tratamento da doença; promove a redução do baço, da esplenomegalia, de hospitalização e também o *número de transfusões de concentrado de hemácias, reduz a necessidade do uso de quelantes orais e aumenta o intervalo entre as consultas, não necessitando ser realizadas consultas semanais, podendo ser mensais* (trecho de uma contribuição na CP).

Ainda, foi apontado que a mielofibrose é uma doença rara com pequeno número de pacientes acometidos, sendo que uma parcela destes são idosos, não elegíveis ao transplante de medula óssea ou de células-tronco, atualmente tratados com medicamentos não efetivos, sem



indicação específica para tratamento da doença, tornando assim esta situação uma necessidade de saúde atualmente não atendida no SUS que seria suprida com a incorporação do ruxolitinibe.

A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) apresentou suas considerações desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec. Foi encaminhado um documento onde a Associação apresenta os dados dos estudos COMFORT-I e II e afirmam que *foi comprovado em experimentos conduzidos por vários autores que o ruxolitinibe conferiu de modo estaticamente significativa melhor qualidade de vida e maior sobrevida, com amenização dos sinais e sintomas, quando comparados com o placebo e melhor terapia disponível respectivamente. As pesquisas trouxeram evidências significativas de que o ruxolitinibe apresentou uma tolerabilidade e segurança maior que os medicamentos utilizados na melhor terapia disponível.*

O demandante, ABHH, também apresentou suas considerações sobre o tema em um parecer encaminhado na Consulta Pública. A Associação apresentou algumas diretrizes internacionais que recomendaram o ruxolitinibe para tratamento da MF.

A diretriz da Associação Médica Brasileira (AMB) e ABHH recomendam o ruxolitinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com mielofibrose primária ou pós-PV/TE com IPSS Intermediário-2 e Alto Risco (12). Em sua última atualização, de setembro de 2019, o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* também recomenda o medicamento como tratamento de primeira linha entre os vários grupos de risco: risco baixo e intermediário-1; risco alto e intermediário-2; e doença progressiva (82). Diretrizes britânicas, *British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis*, recomendam o ruxolitinibe como terapia de primeira linha para pacientes com esplenomegalia sintomática e/ou sintomas constitucionais relacionados à mielofibrose, independentemente do status da mutação JAK2 V617F, onde o equilíbrio entre a necessidade de resolver esse problema supera o risco de efeitos colaterais (20). Diretrizes austríacas também recomendaram como terapia de primeira linha para pacientes com sintomas constitucionais e/ou esplenomegalia, independentemente do status da mutação JAK2 V617F (83).

Sobre a estimativa da população brasileira elegível para o tratamento com ruxolitinibe no SUS para os próximos cinco anos, a ABHH acrescenta que a escassez de dados locais não permite uma avaliação mais realista do contexto nacional. Além da mielofibrose se tratar de uma doença com pouca informação disponível, a condição rara dificulta ainda o registro desses dados. Ainda reforça que como o Hospital de Base do Distrito Federal é responsável pelo tratamento de todos os pacientes com o diagnóstico de mielofibrose da região da DF e RIDE, a confiabilidade dos dados pode ser determinada para essa região, refletindo a realidade de um



cenário com as melhores condições de diagnóstico e tratamento no contexto do sistema público de saúde. De acordo com a Associação, considerando um cenário em que o ruxolitinibe já é listado no rol de medicamentos oncológicos da saúde suplementar desde 2018 (ANS 2018), a análise de população elegível ainda se torna mais realista para o cenário do SUS, uma vez que adicionando-se a população brasileira inteira, a estimativa de prevalência torna-se 0,84 casos por 100.000 habitantes, dado semelhante com estimativas internacionais (0,92 por 100.000 habitantes).

Contribuições da empresa fabricante

A NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A. apresentou contribuições referentes às análises de qualidade de evidência, benefícios clínicos e avaliação econômica. Alguns argumentos são apresentados abaixo.

A empresa apresenta que as evidências das melhores terapias disponíveis para mielofibrose são escassas e limitadas, sem comprovação de eficácia através de estudos clínicos fase III com braço comparador, de segurança ou efetividade em relação à melhora de sintomas, qualidade de vida e aumento de sobrevida, ressaltando que nenhum desses medicamentos apresentam indicação de bula para tratamento específico da doença.

Na página 61 deste relatório encontra-se a seguinte afirmativa: “SG mediana não foi atingida em cinco anos, portanto não foi possível avaliar o real efeito do medicamento neste desfecho”, a partir dela o fabricante aponta que *“tanto no estudo COMFORT-I quanto no COMFORT-II a sobrevida mediana dos pacientes que utilizaram respectivamente placebo ou melhor terapia disponível (MTD) foi de 4,1 anos, ou seja, após este intervalo de tempo, a probabilidade é de que 50% dos pacientes em uso de placebo ou MTD tenham ido à óbito. Assim, o fato dos pacientes do grupo ruxolitinibe não terem alcançado a mediana de sobrevida aos 5 anos, confirma-se que, em 5 anos, mais de 50% dos pacientes estarão vivos, dado que por si só demonstra que pacientes em uso desta medicação viverão mais que os que não a utilizaram”*.

Com relação ao desfecho de qualidade de vida, a empresa apresenta que esta foi avaliada na maioria dos pacientes em ambos os braços, tanto no estudo COMFORT-I quanto no COMFORT-II e que a taxa de resposta do questionário no COMFORT-I foi de 96% no braço ruxolitinibe e 98,7% no placebo. Ressalta-se aqui, que na avaliação da qualidade de vida a longo prazo que houve perdas de participantes para as respostas dos questionários, assim, no tempo



de avaliação dos *endpoints* do estudo (24 semanas) a maioria dos participantes contribuíram para avaliação da qualidade de vida.

Quanto à população especificada pelo demandante, pacientes com contagem de plaquetas superior a 50.000/mm³, o fabricante alega que a segurança do uso de ruxolitinibe na dose de 5 mg, 2 vezes ao dia, conforme descrito em bula, para indivíduos com plaquetas acima de 50.000/dL e abaixo de 100.000/dL está bem estabelecida, tendo sido aprovada pelas agências regulatórias de diversos países, inclusive Anvisa. Uma análise da eficácia e segurança em 50 pacientes com contagem baixa de plaquetas mostrou que 62% atingiram doses estáveis de ruxolitinibe ≥ 10 mg duas vezes por dia. Reduções medianas no volume do baço foram de 24,2%. Quanto aos eventos adversos, 12 pacientes com trombocitopenia necessitou de reduções dose e oito interromperam o uso do medicamento, sendo este evento ocorrendo principalmente em pacientes com contagem basal de plaquetas $\leq 75 \times 10^9 / L$. Os níveis médios de hemoglobina permaneceram estáveis durante o período de tratamento e dois foram descontinuados por eventos adversos: um por hemorragia retroperitoneal secundária de grau 4 e um por trombocitopenia também de grau 4. Os autores concluíram que uma dose inicial baixa de ruxolitinibe com escalonamento para 10 mg duas vezes ao dia pode ser apropriada em pacientes com mielofibrose com baixa contagem de plaquetas (61).

Em sua recomendação preliminar, os membros do plenário da Conitec consideraram importantes os eventos adversos hematológicos do medicamento. Quanto à essa observação o fabricante relata que:

A necessidade de transfusões sanguíneas é uma realidade para muitos dos pacientes portadores de mielofibrose (MF), especialmente dos portadores de doença avançada. A MF é uma doença progressiva, rara, na qual a substituição da medula óssea por tecido fibrótico apresenta como consequência a hematopoiese ineficaz e, com o avançar da doença, dependência transfusional. Segundo Tefferi (84), cerca de 24% dos pacientes atendidos na Clínica Mayo entre 1977 e 2011 (ou seja, antes da comercialização de ruxolitinibe), já apresentavam dependência transfusional ao diagnóstico de MF, e esse percentual aumentou para 38% um ano depois. A terapia com ruxolitinibe pode levar à anemia e plaquetopenia transitórias, que ocorrem sobretudo nas primeiras 12 semanas de tratamento e depois tendem a retornar a níveis basais.

O fabricante chamou atenção para dados internacionais que relatam uma sobrevida média de 3,5 a 5,5 anos para indivíduos com mielofibrose primária, conforme descrito no relatório, no entanto, segundo o estudo de Nonino, 2019 (85) que avaliou o perfil clínico e genômico de pacientes com mielofibrose, de 2013 a 2018, no Distrito Federal, a Sobrevida Total (ST) mediana desta coorte foi próxima a 3 anos e reflete, em parte, a maior prevalência de



pacientes com alto risco. Pacientes com IPSS alto tiveram ST mediana de apenas 14 meses, em contraste com ST não atingida nos demais grupos ($p=0,0046$). Com isso o fabricante retrata que conforme resultados do estudo JUMP, o ruxolitinibe proporcionaria uma maior sobrevida aos pacientes.

– Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário

Como foi apresentado neste relatório que uma das limitações do modelo econômico era a não inclusão dos custos de tratamento de LMA, o fabricante realizou uma nova simulação do modelo econômico com a adição de custo da progressão para leucemia. *Este valor foi obtido a partir de um levantamento de possíveis custos relacionados ao manejo de LMA, e segundo a tabela SIGTAP31, apenas um custo se enquadraria neste cenário, sendo este, os custos relacionados com quimioterapia de primeira linha (código 03.04.06.007-0), equivalente ao valor de R\$ 2.300,00. Portanto, a partir dessas informações, a nova simulação resultou em um custo incremental de R\$ 785.670, com QALY incremental de 2,62, resultando em uma RCUI de ruxolitinibe versus APAC de R\$ 300.145/QALY. Este dado demonstra que mesmo com a adição do custo de LMA ao modelo econômico, os resultados do modelo econômico não apresentaram discrepâncias em ordem de grandeza, sendo esta nova RCUI equivalente a apenas 0,5% a mais do valor obtido no caso base do modelo submetido pelo demandante.*

Com relação aos custos do medicamento o fabricante alega que *alguns levantamentos realizados no texto do relatório da CONITEC estão desatualizados por se tratarem de compras realizadas antes do reajuste anual de preços pela CMED (efetivas no mês de abril de cada ano). Observa-se ainda que a utilização do PMVG 17% foi um preço considerado adequado para refletir as compras públicas de acordo com o ICMS do DF.* Também reiteraram que a Novartis compreende a situação do SUS e está aberta a discutir com os órgãos responsáveis uma negociação que viabilize a incorporação de ruxolitinibe para todos os pacientes com mielofibrose do país.

Quanto à razão de custo-efetividade incremental, o demandante afirma que atualmente, não existe um limiar de custo-efetividade no contexto brasileiro para avaliar a incorporação de uma nova tecnologia e que é sabidamente descrita em publicações, que a razão de custo-efetividade incremental de doenças raras não pode ser avaliada de maneira equivalente a outras doenças crônicas ou com maiores taxas de prevalência. Também citam algumas incorporações anteriores para doença rara realizadas pela Conitec apontando que o ruxolitinibe apresenta uma RCUI muito inferior aos valores avaliados anteriormente (exemplos



de incorporações de tecnologias anteriores apresentadas pela empresa: tafamidis para PAF, com um RCU de R\$ 974 mil/QALY, galsulfase em MPS VI e alfaelosulfase em MPS VIa, com RCU de aproximadamente R\$ 2,5 milhões/QALY e R\$ 4,9 milhões/QALY, e alfa-*glucosidase* para doença de Pompe, com RCEI de R\$ 1,5 milhões/ano de vida livre de ventilação), e portanto não pode-se concluir que o ruxolitnibe não é custo-efetivo.

Finalmente, com relação à população estimada para cálculo do impacto orçamentário a empresa relata que *para a realidade de uma condição rara, os dados obtidos localmente apresentaram mais valor epidemiológico quando comparado a realidade da literatura internacional, principalmente em comparação a dados de prevalência sem informações temporais de outros países, o que impossibilita ainda mais uma assertividade nas estimativas. Portanto, o racional epidemiológico adotado para o cálculo da população elegível enviado pelo demandante foi o mais adequado do ponto de vista metodológico, principalmente por se tratar de uma forma conservadora de obter o número máximo de pacientes ao ano, para a projeção dos próximos anos de impacto orçamentário.*

Avaliação geral das contribuições

Em conclusão, não foram adicionadas na CP referências que alterassem as análises da evidência apresentada neste relatório. Foram acrescentadas informações de diretrizes internacionais que indicaram o ruxolitnibe como tratamento de primeira linha em pacientes com mielofibrose com sintomas constitucionais e/ou esplenomegalia. Quanto aos relatos de benefício do medicamento, tanto nas contribuições de experiência e opinião, quanto as técnico-científicas apontaram a melhora na qualidade de vida e nos sintomas constitucionais da doença. Alguns relatos descreveram que esta melhora se estende ao longo de três anos. Os eventos adversos devido ao tratamento com ruxolitnibe se solucionavam ao longo do tratamento.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 87ª reunião ordinária, no dia 04 de junho de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do ruxolitnibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto e com contagem de plaquetas superior a 50.000/mm³, por entender que as evidências trazidas pela CP não foram suficientes para alterar a deliberação inicial. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 523/2020.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 20, DE 12 DE JUNHO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.140889/2019-14, 0015282599.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



11. REFERÊNCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV, Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. março de 2008;117(6):2962–72.
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. dezembro de 2016;91(12):1262–71.
3. 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.
4. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. Vol. 110, *Blood*. 2007. p. 1092–7.
5. Chauffaille M de LLF. Neoplasias mieloproliferativas: Revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. Vol. 32, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010. p. 308–16.
6. 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(1):10–5.
7. Varki A, Lottenberg R, Griffith R, Reinhard E. The syndrome of idiopathic myelofibrosis: A clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. *Med (United States)*. 1983;62(6):353–71.
8. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4–9.
9. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment



- (IWG-MRT). *Leuk Res.* junho de 2007;31(6):737–40.
10. O’Sullivan JM, Harrison CN. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clin Adv Hematol Oncol.* fevereiro de 2018;16(2):121–31.
 11. MPN By Numbers- 2013 | MPNRF.
 12. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKV do, Conchon M, Fogliatto LM, et al. Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2019. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 1 de julho de 2019 [citado 23 de março de 2020];41:1–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31248788>
 13. 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* [Internet]. abril de 2014 [citado 23 de março de 2020];92(4):289–97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372927>
 14. Jensen MK, De Nully Brown P, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol.* 2000;65(2):132–9.
 15. MPN Research Foundation. MPN prevalence by the numbers. 2013. p. 1.
 16. Conchon M, Tavares RS, Pagnano KB, Datoguia TS, Bendit I, Leão D, et al. Primary Myelofibrosis Brazilian Patient Journey: From Initial Symptoms to Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* setembro de 2015;15:S57–8.
 17. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia.* fevereiro de 2008;22(2):437–8.
 18. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* fevereiro de 2011;29(4):392–7.
 19. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International working



- group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. março de 2009;113(13):2895–901.
20. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: A revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012 [Internet]. Vol. 167, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [citado 23 de março de 2020]. p. 418–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961987>
 21. Yang LPH, Keating GM. Ruxolitinib: In the treatment of myelofibrosis. *Drugs*. 2012;72(16):2117–27.
 22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
 23. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
 24. 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* [Internet]. 1 de março de 2012 [citado 24 de março de 2020];366(9):799–807. Available at: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110557>
 25. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787–98.
 26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with smyelofibrosis: Results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. dezembro de 2013;98(12):1865–71.
 27. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: Analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. maio de 2013;161(4):508–16.
 28. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop 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.
29. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: Results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;100(4):479–88.
 30. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano J V., et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. fevereiro de 2017;10(1):1–14.
 31. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano J V., Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. abril de 2013;31(10):1285–92.
 32. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with Myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. abril de 2015;15(4):214-221.e1.
 33. Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, Sun W, Montgomery M, Verstovsek S. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. agosto de 2017;17(8):479–87.
 34. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. dezembro de 2013;122(25):4047–53.
 35. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood*. abril de 2014;123(14):2157–60.
 36. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. julho de 2013;162(2):229–39.



37. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. março de 2014;123(12):1833–5.
38. Palandri F, Catani L, Bonifacio M, Benevolo G, Heidel F, Palumbo GA, et al. Ruxolitinib in elderly patients with myelofibrosis: impact of age and genotype. A multicentre study on 291 elderly patients. *Br J Haematol*. outubro de 2018;183(1):35–46.
39. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: A snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica* [Internet]. 2016 [citado 23 de março de 2020];101(9):1065–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247324>
40. Breccia M, Bartoletti D, Bonifacio M, Palumbo GA, Polverelli N, Abruzzese E, et al. Impact of comorbidities and body mass index in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. *Ann Hematol*. abril de 2019;98(4):889–96.
41. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: Results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol*. julho de 2015;170(1):29–39.
42. Geyer H, Cannon K, Knight E, Fauble V, Camoriano J, Emanuel R, et al. Ruxolitinib in clinical practice for therapy of myelofibrosis: Single USA center experience following Food and Drug Administration approval. Vol. 55, *Leukemia and Lymphoma*. 2014. p. 195–7.
43. Ellis MH, Lavi N, Mishchenko E, Dally N, Lavie D, Courevitch A, et al. Ruxolitinib treatment for myelofibrosis: Efficacy and tolerability in routine practice. *Leuk Res*. abril de 2015;39(11):1154–8.
44. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian J-J, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. setembro de 2015;100(9):1139–45.
45. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and-II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):156.



46. Tavares R, Palumbo GA, Le Coutre P, Palandri F, Al-Ali HK, Martino B, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an 1869-Patient Cohort of JUMP: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis. *Blood*. dezembro de 2015;126(23):2799–2799.
47. Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Al-Ali HK, Liberati AM, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib for the Final Enrollment of JUMP: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis (N = 2233). *Blood*. dezembro de 2016;128(22):3107–3107.
48. Tavares R, De Souza CA, Paley C, Bouard C, Tiwari R, Pasquini R. A subgroup analysis of JUMP, a phase IIIb, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis in a Brazilian cohort. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;
49. Food Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics | FDA. 2018. p. 19.
50. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, Dueck A, Levy R, Vaddi K, et al. Evaluating the serial use of the myelofibrosis symptom assessment form for measuring symptomatic improvement: Performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. novembro de 2011;117(21):4869–77.
51. Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, et al. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stat*. novembro de 2012;22(6):1258–71.
52. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*. abril de 2010;84(4):345–53.
53. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of- life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
54. Brasil. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília Ministério da Saúde. 2009;
55. Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B. Deriving a Preference-Based



- Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value Heal.* setembro de 2015;18(6):846–55.
56. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value Heal.* novembro de 2011;14(7):A439.
 57. Roskell NS, Mendelson ET, Whalley D, Knight C. PCN95 Using a Condition-Specific Measure of Patient-Reported Outcomes to Derive Utilities in Myelofibrosis. *Value Heal.* junho de 2012;15(4):A224–5.
 58. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 59. Alves MR, Teich V, Fahham L. Resource use patterns and costs associated with the treatment of myelofibrosis, polycythemia vera and essential thrombocythemia in the brazilian public health care system. *Value Heal.* maio de 2013;16(3):A190.
 60. Vannucchi AM, Gisslinger H, Harrison CN, Al-Ali HK, Pungolino E, Kiladjian J-J, et al. EXPAND: A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study of Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis (MF) and Low Platelet Counts ($50 \times 10^9/L$ to $99 \times 10^9/L$) at Baseline. *Blood.* 3 de dezembro de 2015;126(23):2817–2817.
 61. Talpaz M, Paquette R, Afrin L, Hamburg SI, Prchal JT, Jamieson K, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol* [Internet]. 29 de outubro de 2013 [citado 23 de março de 2020];6(1):81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24283202>
 62. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): An international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* 1 de janeiro de 2007;109(1):68–76.
 63. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 23 de outubro de 2014;124(17):2635–42.
 64. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Pierce S, Cortes J, Verstovsek S. Prognostic model to identify patients with myelofibrosis at the highest risk of transformation to acute myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2013;13(3).
 65. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic



- BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders [Internet]. Vol. 22, Leukemia. Nature Publishing Group; 2008 [citado 23 de março de 2020]. p. 905–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385755>
66. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, Vannucchi AM, Morra E, Reilly JT, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: An international study. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de agosto de 2012 [citado 23 de março de 2020];30(24):2981–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22826273>
67. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. março de 2010 [citado 23 de março de 2020];16(3):358–67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879949>
68. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Vol. 120, *Blood*. The American Society of Hematology; 2012. p. 1367–79.
69. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de maio de 2009 [citado 23 de março de 2020];59(3):171–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369682>
70. Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms | ESMO [Internet]. [citado 23 de março de 2020]. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/philadelphia-chromosome-negative-chronic-myeloproliferative-neoplasms>
71. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4–9.
72. Myelofibrosis - NORD (National Organization for Rare Disorders) [Internet]. [citado 23 de março de 2020]. Available at: <https://rarediseases.org/physician-guide/myelofibrosis/>
73. Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* [Internet]. março de 2009 [citado 23 de março de 2020];228(1):273–87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19290934>



74. Ahmed A, Chang C-CJ. Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. agosto de 2006 [citado 23 de março de 2020];130(8):1133–43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879014>
75. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille M de LLF, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento ACK, et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012;34(2):140–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049404>
76. Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary Myelofibrosis: Update on Definition, Pathogenesis, and Treatment. *Annu Rev Med* [Internet]. fevereiro de 2009 [citado 23 de março de 2020];60(1):233–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947294>
77. Gielchinsky Y, Elstein D, Hadas-Halpern I, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism? A study of 218 patients with Gaucher disease. *Br J Haematol* [Internet]. 1 de setembro de 1999 [citado 23 de março de 2020];106(3):812–6. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.1999.01616.x>
78. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 23 de março de 2020];29(10):1356–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300928>
79. 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*. 2012;366(9):799–807.
80. Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Al-Ali HK, Liberati AM, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib for the final enrollment of JUMP: an open-label, multicenter, single-arm, expanded-access study in patients with myelofibrosis (n= 2233). *American Society of Hematology Washington, DC*; 2016.
81. Al-Ali HK, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, Liberati AM, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis (N= 2233). *Blood*. 2017;130(Supplement



- 1):4204.
82. Mesa RA. NCCN debuts new guidelines for myeloproliferative neoplasms. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017;15(5S):720–2.
 83. Sliwa T, Beham-Schmid C, Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Gastl G, Geissler K, et al. Austrian recommendations for the management of primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: an expert statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129(9–10):293–302.
 84. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573–82.
 85. Nonino A. Perfil clínico e genômico de pacientes com Mielofibrose. 2019;



12. ANEXOS

Anexo I: Estratégias de Busca

PUBMED

• BUSCA SENSIBILIZADA (RS+ECR)

("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib") AND ("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Myelofibroses, Primary" OR "Myelofibrosis, Primary" OR "Primary Myelofibroses" OR "Bone Marrow Fibrosis" OR "Bone Marrow Fibroses" OR "Fibroses, Bone Marrow" OR "Fibrosis, Bone Marrow" OR "Myelofibrosis" OR "Myelofibroses" OR "Idiopathic Myelofibrosis" OR "Myeloid Metaplasia" OR "Metaplasia, Myeloid" OR "Metaplasias, Myeloid" OR "Myeloid Metaplasias" OR "Myelosclerosis" OR "Myeloscleroses" OR "Myelosis, Nonleukemic" OR "Myeloses, Nonleukemic" OR "Nonleukemic Myeloses" OR "Nonleukemic Myelosis" OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasias" OR "Metaplasia, Agnogenic Myeloid" OR "Metaplasias, Agnogenic Myeloid" OR "Myeloid Metaplasia, Agnogenic" OR "Myeloid Metaplasias, Agnogenic" OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia") AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))

Resultados: 347 títulos.

• BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos observacionais)

("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib") AND ("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Myelofibroses, Primary" OR "Myelofibrosis, Primary" OR "Primary Myelofibroses" OR "Bone Marrow Fibrosis" OR "Bone Marrow Fibroses" OR "Fibroses, Bone Marrow" OR "Fibrosis, Bone Marrow" OR "Myelofibrosis" OR "Myelofibroses" OR "Idiopathic Myelofibrosis" OR "Myeloid Metaplasia" OR "Metaplasia, Myeloid" OR "Metaplasias, Myeloid" OR "Myeloid Metaplasias" OR "Myelosclerosis" OR "Myeloscleroses" OR "Myelosis, Nonleukemic" OR "Myeloses, Nonleukemic" OR "Nonleukemic Myeloses" OR "Nonleukemic Myelosis" OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasias" OR "Metaplasia, Agnogenic Myeloid" OR "Metaplasias, Agnogenic Myeloid" OR "Myeloid Metaplasia, Agnogenic" OR "Myeloid Metaplasias, Agnogenic" OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia") AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR



"Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Crosssectional studies/" OR "Or/1-12" OR "Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase 4")

Resultados: 43 títulos.

- BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)

("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib") AND ("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Myelofibroses, Primary" OR "Myelofibrosis, Primary" OR "Primary Myelofibroses" OR "Bone Marrow Fibrosis" OR "Bone Marrow Fibroses" OR "Fibroses, Bone Marrow" OR "Fibrosis, Bone Marrow" OR "Myelofibrosis" OR "Myelofibroses" OR "Idiopathic Myelofibrosis" OR "Myeloid Metaplasia" OR "Metaplasia, Myeloid" OR "Metaplasias, Myeloid" OR "Myeloid Metaplasias" OR "Myelosclerosis" OR "Myeloscleroses" OR "Myelosis, Nonleukemic" OR "Myeloses, Nonleukemic" OR "Nonleukemic Myeloses" OR "Nonleukemic Myelosis" OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasias" OR "Metaplasia, Agnogenic Myeloid" OR "Metaplasias, Agnogenic Myeloid" OR "Myeloid Metaplasia, Agnogenic" OR "Myeloid Metaplasias, Agnogenic" OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia") AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 10 títulos

LILACS

- BUSCA SIMPLES

(tw:(myelofibrosis)) AND (tw:(ruxolitinib))

Resultado: 1 título.

- BUSCA SENSIBILIZADA (Estudos econômicos)

(tw:(myelofibrosis)) AND (tw:(ruxolitinib)) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos")



OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 11 títulos.

CRD

• BUSCA SIMPLES

(myelofibrosis) AND (ruxolitinib)

Resultados: 6 títulos.

COCHRANE

• BUSCA SIMPLES (Revisões)

myelofibrosis and ruxolitinib

Resultados: 1 título.

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde;
RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.



Anexo II: características dos estudos incluídos

QUADRO 6. Características dos estudos incluídos

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
COMFORT-I Verstovsek 2012 (6) Verstovsek 2013 (9) Verstovsek 2013 (2 anos de seguimento) (8) Verstovsek 2015 (3 anos de seguimento) (11) Verstovsek 2017 (5 anos de seguimento) (12) Mesa 2013 (13) Ensaio clínico multicêntrico (EUA, Canada e Austrália), duplo cego de fase III	<ul style="list-style-type: none"> • Idade \geq 18 anos • Diagnóstico de mielofibrose primária, pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial resistentes ou terapia disponível contraindicada ou não tolerada • Expectativa de vida de 6 meses ou mais. • Pontuação IPSS de 2 (nível de risco intermediário 2) ou \geq 3 (alto risco): (8,2% risco intermediário 2 da IPSS e 61,2% apresentavam doença de alto risco) 	Ruxolitinibe (15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia, n = 155) com placebo (n = 154) Critérios para cruzamento do controle para o ruxolitinibe Até a semana 24: necessário agravamento dos sintomas e \geq 25% Aumento do volume do baço desde o início Após a semana 24: aumento \geq 25% do volume do baço necessário a partir da linha de base	Redução do volume do baço de 35% ou mais a partir da linha de base, avaliada por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC). Duração da redução no volume do baço; Redução no escore total de sintomas de 50% ou mais, avaliada com o Formulário de Avaliação de Sintomas de Mielofibrose modificado (MFSAF), versão 2.0;	Pacientes com redução de volume baço \geq 35% Na semana 24: ruxolitinibe vs. Placebo 41,9% vs. 0,7% (p < 0,001) Alteração média do volume do baço Na semana 24: ruxolitinibe vs. Placebo -31,6% Vs. +8,1% Mudança média em relação à linha de base no Status Global de Saúde / QV (EORTC QLQ-C30) Na semana 24: ruxolitinibe vs. Placebo +12,3 v.s. -3,4, p < 0,001 Sintomas: ruxolitinibe vs. Placebo



	<ul style="list-style-type: none"> • Contagem de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$; comprimento palpável do baço de pelo menos 5 cm. • A duração do estudo foi de 24 semanas, após, os pacientes poderiam entrar na fase de extensão de rótulo aberto. <p>Distribuição dos pacientes por grupos de tratamento: mielofibrose primária (45,2% do grupo ruxolitinibe; 54,5% do grupo placebo) ou mielofibrose secundária à policitemia vera (32,3% do grupo de tratamento com ruxolitinibe; 30,5% do grupo de tratamento com placebo) ou trombocitopenia essencial (22,6% do grupo de ruxolitinibe; 14,3% do grupo de placebo).</p>		<p>Mudança no escore total de sintomas da linha de base;</p> <p>Sobrevida global.</p>	<p>Pacientes que atingiram $\geq 50\%$ de redução no TSS na semana 24: 45,9% v.s. 5,3%, $p < 0.001$</p> <p>Alteração média da linha de base no TSS na semana 24: 46,1% v.s. -41,8%, $p < 0,001$</p> <p>PGIC: condição de classificação dos pacientes muito / muito melhorada na semana 24, %: 66,9% v.s. 11,2%</p> <p>Sobrevida: ruxolitinibe vs. Placebo</p> <p>Sobrevida global:</p> <p>No seguimento médio de 51 semanas: 91,6% v.s. 84,4% (HR 0,50; IC95% 0,25 a 0,98; $p = 0,04$)</p> <p>No seguimento médio de 102 semanas: 27 pacientes com ruxolitinibe morreram contra 41 pacientes com placebo (HR 0,58; IC95% 0,36 a 0,95; $p = 0,028$)</p> <p>No seguimento médio de 3 anos: 42 pacientes com ruxolitinibe morreram contra 54 pacientes com placebo (HR 0,69, IC 95% 0,46 a 1,03)</p>
<p>COMFORT-II</p> <p>Harrison 2012 (7)</p> <p>Cervantes 2013 (3 anos de seguimento) (16)</p> <p>Harrison 2016 (5 anos de seguimento) (10)</p> <p>Harrison 2013 (18)</p> <p>Ensaio clínico aberto, multicêntrico (Europa, incluindo pontos no Reino Unido), randomizado de fase III</p>	<p>Idade ≥ 18 anos</p> <p>Diagnóstico de mielofibrose primária, pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial.</p> <p>Expectativa de vida de 6 meses ou mais.</p> <p>Pontuação IPSS de 2 (nível de risco intermediário 2) ou ≥ 3 (alto risco)</p> <p>Contagem de plaquetas de $\geq 100 \times 10^9/L$ e comprimento palpável do baço de pelo menos 5 cm. A duração do estudo foi de 48 semanas.</p>	<p>Ruxolitinibe (15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia, $n = 146$) com a melhor terapia disponível- MTD ($n = 73$)</p> <p>Critérios para cruzamento do controle para o ruxolitinibe: A qualquer momento, se ocorrer progressão definida como aumento de $\geq 25\%$ no volume do baço do nadir em estudo (incluindo a linha de base) ou esplenectomia</p>	<p>Redução de 35% ou mais no volume do baço em relação à linha de base na semana 48, avaliada por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).</p> <p>Redução de 35% ou mais no volume do baço em relação à linha de base na semana 24.</p> <p>Duração da redução no volume do baço;</p> <p>Sobrevida livre de progressão,</p>	<p>Pacientes com redução de volume baço $\geq 35\%$</p> <p>Na semana 48: ruxolitinibe vs. MTD 28% v.s. 0%, $p < 0,001$)</p> <p>Alteração média do volume do baço</p> <p>Na semana 48: ruxolitinibe vs. MTD -30,1% v.s. +7,3%, $p < 0,001$</p> <p>Mudança média em relação à linha de base no Status Global de Saúde / QV (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Na semana 48: ruxolitinibe vs. MTD +9,1 v.s. +3,4</p> <p>Alteração média da linha de base na pontuação total do FACT-Lym</p> <p>Na semana 48: ruxolitinibe vs. MTD</p>



	<p>Distribuição dos pacientes por grupos de tratamento: mielofibrose primária (53% do grupo ruxolitinibe, 53% da melhor terapia disponível, ou mielofibrose secundária à policitemia vera (33% do grupo ruxolitinibe; 27% do grupo MTD) ou trombocitemia essencial (14% do grupo ruxolitinibe; 19% do grupo MTD)</p>		<p>Sobrevida livre de leucemia, Sobrevida global e Alteração nas características histomorfológicas da medula óssea.</p>	<p>+ 11,3 v.s. -0,9 Sobrevida: ruxolitinibe vs. MTD Sobrevida global: No seguimento médio de 61 semanas: 92,0% v.s. 95,0% (HR 1,01; IC95% 0,32 a 3,24) No acompanhamento médio de 112 semanas: 86% v.s. 78% (HR, 0,52; IC95% 0,27 a 1,00) No seguimento médio de 3 anos: 29 pacientes com ruxolitinibe morreram contra 22 pacientes com BAT (HR 0,48; IC 95% 0,28 a 0,85) No seguimento médio de 5 anos: HR 0,44 (IC 95%, 0,18-1,04) Sobrevida livre de progressão: Na semana 48: 69,9% v.s. 74,0%, (HR, 0,81; IC95% 0,47 a 1,39)</p>
--	---	--	---	---

COMFORT-I (24 semanas)			COMFORT-II (48 semanas)		
	Ruxolitinibe % (n = 155)	Placebo % (n = 151)		Ruxolitinibe % (n = 146)	MTD % (n = 73)
Mortes n (%)	9 (5,8)	11 (7,3)	Mortes	6 (4,1)	4 (5,5)
Eventos adversos graves n (%)	43 (27,7)	53 (35,1)	Eventos adversos graves n (%)	44 (30,1)	21 (28,8)
Grau 3 ou 4 EAs n (%)	73 (47,1)	67 (44,4)	Grade 3 ou 4 EAs n (%)	61 (41,8)	18 (24,7)
Descontinuação por EAs n (%)	17 (11)	16 (10,6)	Descontinuação por EAs n (%)	12 (8,2)	4 (5,5)
Qualquer EA n (%)	151 (97,4)	148 (98,0)	Qualquer EA n (%)	145 (99,3)	66 (90,4)
Eventos adversos não hematológicos (≥ 10% dos pacientes tratados com ruxolitinibe), % qualquer grau / grau 3 ou 4					
Fadiga	25,2/5,2	33,8/6,6	Diarreia	23/1	12/0
Diarreia	23,2/1,9	21,2/0	Edema periférico	22/0	26/0
Edema periférico	18,7/0	22,5/1,3	Astenia	18/1	10/1
Equimose	18,7/0	9,3/0	Dispneia	16/1	18/4
Dispneia	17,4/1,3	17,2/4	Nasofaringite	16/0	14/0



Tontura	14,8/0,6	6,6/0	Pirexia	14/2	10/0
Náusea	14,8/0	19,2/0,7	Tosse	14/0	15/1
Dor de cabeça	14,8/0	5,3/0	Náusea	13/1	7/0
Constipação	12,9/0	11,9/0	Artralgia	12/1	7/0
Vômito	12,3/0,6	9,9/0,7	Fadiga	12/1	8/0
Dor nas extremidades	12,3/1,3	9,9/0	Dor nas extremidades	12/1	4/0
Insônia	11,6/0	9,9/0	Dor abdominal	11/3	14/3
Artralgia	11/1,9	8,7/0,7	Dor nas costas	10/2	11/0
Pirexia	11/0,6	7,3/0,7	Dor de cabeça	10/1	4/0
Dor abdominal	10,3/2,6	41,1/11,3	Prurido	5/0	12/0
Valores laboratoriais de hematologia					
Anemia grau 3 ou 4	45,2	19,2	Hemoglobina grau 3 ou 4	42	31
Trombocitopenia grau 3 ou 4	12,9	1,3	Plaquetas grau 3 ou 4	8	7
Neutropenia	7,1	2			



Anexo III: Avaliação do risco de viés

ID único	ID Estudo	Experimental	Comparador	Resultados	Peso	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	
1	COMFORT I	ruxolitinibe	placebo	ALÍVIO DOS SINTOMAS DA DOENÇA	1	+	+	+	+	+	+	+
2	COMFORT I	ruxolitinibe	placebo	SOBREVIDA GLOBAL	1	+	+	+	+	+	+	+
3	COMFORT I	ruxolitinibe	placebo	ALTERAÇÕES NO TAMANHO DO BAÇO	1	+	+	-	+	+	-	-
4	COMFORT I	ruxolitinibe	placebo	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	1	+	+	-	+	+	-	-
5	COMFORT I	ruxolitinibe	placebo	EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO	1	+	+	+	+	+	+	+
6	COMFORT II	ruxolitinibe	melhor terapia disponível	SOBREVIDA GLOBAL 48 semanas	1	-	?	+	-	+	-	-
7	COMFORT II	ruxolitinibe	melhor terapia disponível	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	2	-	?	+	+	+	-	-
8	COMFORT II	ruxolitinibe	melhor terapia disponível	ALTERAÇÕES NO TAMANHO DO BAÇO	1	-	?	+	+	+	+	+
9	COMFORT II	ruxolitinibe	melhor terapia disponível	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	1	-	?	?	?	+	-	-
10	COMFORT II	ruxolitinibe	melhor terapia disponível	EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO	1	-	?	+	?	+	-	-

Low risk
 Some concerns
 High risk

Fonte: ROB 2.0. Disponível em <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>