



**Ruxolitinibe no tratamento da
mielofibrose, de risco intermediário-2
ou alto, com plaquetas acima de
100.000/mm³, inelegíveis ao transplante
de células-tronco hematopoéticas**

Novembro 2021

Parecer técnico-científico: Ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Resumo executivo

A mielofibrose é uma neoplasia maligna rara, que pode, especificamente, se desenvolver como uma doença primária, ou de maneira secundária à outras neoplasias, como a policitemia vera (PV) ou à trombocitemia essencial. A mielofibrose primária (MFP) é uma das doenças mieloproliferativas crônicas que são caracterizadas coletivamente pela proliferação clonal de células mieloides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis.

Os pacientes com mielofibrose apresentam um quadro clínico que pode evoluir para uma sintomatologia exuberante, como esplenomegalia, anemia, fadiga, desconforto abdominal, sensação de saciedade precoce, dores ósseas, prurido, sudorese noturna, que estão associados aos níveis elevados de citocinas inflamatórias presentes nos pacientes com mielofibrose, e que afetam todas as atividades rotineiras dos indivíduos e interferem gravemente com a qualidade de vida. A esplenomegalia é um sinal marcante da doença, presente em cerca de 90% dos pacientes, e conhecida por manifestar complicações como dor, saciedade precoce e sensação de peso no hipocôndrio esquerdo.

Em termos epidemiológicos, a mielofibrose é uma doença rara. Dados brasileiros de prevalência descrevem uma estimativa de 0,69 casos de mielofibrose por 100.000 habitantes na população brasileira dependente do SUS, anualmente.

Dependendo do estágio evolutivo da doença, a expectativa de vida é impactada de maneira relevante. Os sistemas de escores de prognóstico permitem individualizar o tratamento da mielofibrose a partir da categorização dos pacientes em grupos de risco, tendo como base a presença de fatores adversos relacionados à doença. Os níveis de risco da doença são determinados pelo número de fatores adversos que o paciente possui no momento do diagnóstico, medidos pelo IPSS (*International Prognostic Scoring System*). Dependendo da classificação do paciente, a mediana de sobrevida pode variar de 2,3 anos para grupos de maior risco, a 11,3 anos para grupos de risco mais baixo. Entretanto, vale destacar que enquanto os dados internacionais descrevem pacientes com mielofibrose com sobrevida entre 4 a 2,3 anos, respectivamente para os subgrupos intermediário-2 e alto risco, os pacientes brasileiros atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal, dependentes do SUS, apresentam uma mediana de sobrevida inferior, de aproximadamente 1,5 anos para os pacientes com as mesmas classificações de IPSS.

Além da sobrevida reduzida, a qualidade de vida dos pacientes com mielofibrose também apresenta impacto representativo, principalmente devido a sintomatologia da doença. Estudos revelam que a qualidade de vida de pacientes com MF é semelhante a de pacientes com tumores sólidos avançados e outras malignidades hematológicas. Em termos de custos e perda de produtividade, alguns estudos revelaram o impacto econômico que a mielofibrose provoca a sociedade. Em uma revisão sistemática de 2019, foi descrito a associação de mielofibrose a uma carga econômica relevante para o sistema de saúde.

Por esse motivo, o objetivo terapêutico primário para pacientes com mielofibrose é melhorar a esplenomegalia e/ou sintomas constitucionais, além da sobrevida global. Entretanto, o tratamento farmacológico convencional não é capaz de prolongar a sobrevida, nem melhorar a qualidade de vida dos pacientes de maneira significativa. Desta maneira, observa-se que, atualmente, os pacientes do SUS não apresentam qualquer terapia eficaz e segura para o manejo da doença. A escassez de informações e resultados de ensaios clínicos que permitem determinar o exato papel dessas alternativas terapêuticas, agrava ainda mais o cenário de incerteza da eficácia desses medicamentos. Além disso, estes medicamentos não apresentam aprovação regulatória para o tratamento de mielofibrose.

Adicionalmente, é importante destacar que uma representatividade dos pacientes não apresenta elegibilidade para realizarem o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), por indisponibilidade de doador compatível, idade avançada ou presença de comorbidades. Apesar do TCTH ser a única opção curativa, o procedimento apresenta altos riscos de morbidade e mortalidade, e mesmo em condições favoráveis, os riscos podem ser maiores que os próprios benefícios.

Portanto, a especificidade limitada e baixo desempenho dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS, destacam esta importante necessidade não atendida dentro do contexto do tratamento da mielofibrose.

Uma revisão sistemática foi desenvolvida com o objetivo de analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e o custo-efetividade do uso de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, com contagem plaquetária acima de $100.000/\text{mm}^3$. A questão estruturada no formato PICO foi definida como: O uso de ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto (classificada de acordo com a avaliação IPSS), em adultos,

com contagem plaquetária superior a 100.000/mm³ é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE. 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.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Os estudos elegíveis foram avaliados em relação ao risco de viés utilizando ferramentas específicas por tipo de estudo. As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* – AMSTAR-2. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta da Cochrane Risk of Bias RoB 2.0. Além disso, foi definido que na presença de ECR com baixo risco de viés, os estudos observacionais atuariam como evidências complementares, não sendo formalmente avaliados em relação ao seu risco de viés. A certeza do corpo das evidências foi avaliada de acordo com o Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Como principais resultados, 734 publicações foram selecionadas, com a exclusão de 694 publicações que não preencheram o critério de inclusão, e não tinham relação com o tema da revisão. Dos 40 artigos com a leitura do texto completo, 24 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Ao final da busca, 16 artigos foram incluídos na revisão sistemática.

Todos os estudos foram referentes aos estudos COMFORT-I e COMFORT-II, com suas respectivas publicações de maior seguimento.

Os estudos pivotais COMFORT-I e COMFORT-II avaliaram a eficácia e a segurança de ruxolitinibe *versus* placebo e melhor terapia disponível (BAT), respectivamente. No estudo COMFORT-I, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 24, além de avaliar desfechos como sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia,

redução de pelo menos 50% nos sintomas e alteração na pontuação total de sintomas (MFSAF). No estudo COMFORT-II, os principais desfechos avaliados foram a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 48, sobrevida global (SG), duração de redução de esplenomegalia, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, em ambos os casos, o perfil de segurança foi avaliado para verificar a tolerabilidade de ruxolitinibe na população estudada, incluindo os estudos de acompanhamento de longo prazo (2, 3 e 5 anos).

Em termos de redução de volume de baço, o ruxolitinibe apresentou diferenças significativas, com maior proporção de pacientes alcançando redução de $\geq 35\%$ no volume do baço quando comparado tanto ao placebo, quanto a melhor terapia disponível. No estudo COMFORT-I, 41,9% versus 0,7% de pacientes em uso de ruxolitinibe e placebo, respectivamente, apresentaram redução de $\geq 35\%$ do volume de baço na semana 24. O estudo COMFORT-II apresentou uma proporção maior de 28,1% dos pacientes com ruxolitinibe versus 0% de pacientes com BAT alcançando a redução de pelo menos 35% do volume de baço na semana 48. Os estudos de maior seguimento demonstraram que o tratamento com ruxolitinibe em longo prazo em pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco, foi associado a reduções duráveis no tamanho do baço e aumento significativo na SG em comparação ao placebo ou melhor terapia disponível, mantendo uma tolerabilidade aceitável e manejável.

O benefício de SG foi comprovado em ambos os estudos COMFORT, em diversas análises de maior seguimento e análises combinadas com ajustes estatísticos. Em praticamente todas as publicações de maior seguimento, sugeriu-se o benefício clínico de melhora em SG de ruxolitinibe em comparação aos braços comparadores. Como o *crossover* foi permitido do grupo placebo/melhor terapia disponível para o grupo ruxolitinibe (mantendo os critérios de ética do estudo), isso limitou a análise de sobrevida comparativa entre os grupos. Na análise por ITT (*intention-to-treat*), grande parte dos resultados favoráveis para o grupo inicialmente randomizado para o placebo ou melhor terapia disponível pode ser consequente do cruzamento destes para o braço ruxolitinibe, o que subestimou o real efeito de ruxolitinibe na SG.

No que tange a análise agrupada dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II para um período de acompanhamento de cinco anos, observou-se aumento na sobrevida dos pacientes tratados com ruxolitinibe em relação ao braço controle (melhor terapia disponível ou placebo), com redução de 30% no risco de morte para a população ITT ($p=0,0065$). Adicionalmente, a sobrevida mediana dos pacientes tratados com

ruxolitinibe foi mais do que o dobro quando comparada ao grupo controle no modelo *Rank-preserving structural failure time model* (RPSFT) (5,3 versus 2,3 anos) ou censurando os pacientes no momento do *crossover* (5,3 versus 2,4 anos; $p=0,0013$). O método RPSFT fornece o ajuste dos grupos comparativos para minimizar o efeito do *crossover* de tratamento durante o ensaio clínico. Vale destacar que a validade da análise é suportada pelo NICE, que recomenda o método pra correção de dados que sofrem efeito de *crossover*, como foi o caso dos estudos COMFORT, principalmente para o uso em modelos econômicos para diminuir o viés do cruzamento de braços de tratamento.

Estudos observacionais complementam e suportam o efeito da sobrevida global em pacientes com mielofibrose em uso de ruxolitinibe. O estudo de Verstovsek e cols revela que ao analisar as bases de dados comparando o histórico de pacientes com mielofibrose antes e após a aprovação do ruxolitinibe no mercado, se observou que os pacientes em uso de ruxolitinibe no período pós-aprovação regulatória do medicamento apresentaram sobrevida global superior ao período de pré-aprovação de ruxolitinibe, com diferença estatisticamente significativa. Adicionalmente, no estudo observacional apresentado recentemente no congresso *European Hematology Association* (EHA) de 2021, Guglielmelli e cols descrevem resultados do estudo ERNEST, que comprovam os resultados de SG de ruxolitinibe. O ERNEST é considerado o maior estudo prospectivo de banco de dados de pacientes com mielofibrose primária e secundária, incluindo cinco países europeus. Em termos de sobrevida global, os pacientes com categorias DIPSS mais elevadas apresentaram a mediana de sobrevida de 6,4 anos para pacientes com ruxolitinibe em comparação a 3,0 anos em pacientes em uso de hidroxiureia ($p=0,003$). Adicionalmente, após a análise de *propensity score matching* (PS), a mediana de sobrevida foi de 7,7 anos para pacientes em uso de ruxolitinibe versus 3,4 anos em pacientes com hidroxiureia ($p=0,002$). Este estudo revelou que mesmo estudando diferentes características dos pacientes selecionados, o ruxolitinibe apresentou vantagem em sobrevida global estatisticamente significante para a maioria dos casos, principalmente considerando os pacientes com a doença mais grave em comparação ao uso de hidroxiureia.

No contexto econômico, as presentes análises de custo-utilidade e impacto orçamentário demonstraram viabilidade econômica da incorporação de ruxolitinibe no SUS. A análise de custo-utilidade demonstrou que ruxolitinibe apresentou uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de aproximadamente R\$ 319 mil por AVAQ ganho, com um incremental de 2,41 AVAQ. A análise de impacto orçamentário resultou em um

incremento de aproximadamente R\$ 40 milhões no primeiro ano após a incorporação, e de R\$ 72 milhões ao final do quinto ano. O investimento adicional para a incorporação de ruxolitinibe no SUS apresentou-se previsível e limitado, considerando a previsibilidade do número de pacientes que serão tratados e a importância de explorar novas alternativas para uma população sem opções terapêuticas eficazes no SUS.

Portanto, o ruxolitinibe é o primeiro e único tratamento com indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento da mielofibrose no Brasil, com dados de eficácia evidenciados e comprovados por ensaios clínicos fase III e estudos observacionais que demonstram ganho de sobrevida em favor do ruxolitinibe. Adicionalmente, é importante destacar que o ruxolitinibe já é indicado e recomendado para tratamento de mielofibrose pelas principais diretrizes internacionais, como o *British Committee for Standards in Haematology*, a *American Society of Hematology (ASH)*, a *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, além de já ser descrito e recomendado pela principal diretriz nacional, desenvolvida pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH). O ruxolitinibe já é recomendado para reembolso e incorporação pelas principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) internacionais, incluindo NICE, CADTH e PBAC, desde 2016, 2013 e 2016, respectivamente.

Até o presente momento, o ruxolitinibe é a única terapia para a mielofibrose que promoveu benefícios significativos de sobrevida e qualidade de vida, mostrando-se como uma opção terapêutica eficaz e segura para uma população limitada de pacientes, com previsibilidade orçamentária.

Sumário

Lista de siglas e abreviações.....	13
Lista de tabelas.....	15
Lista de figuras	17
1 CONTEXTO.....	20
1.1 Objetivo do parecer.....	20
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	20
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA.....	22
2.1 Aspectos fisiopatológicos e quadro clínico.....	22
2.2 Aspectos epidemiológicos.....	23
2.3 Diagnóstico da mielofibrose	24
2.4 Prognóstico da mielofibrose	25
2.5 Impacto da mielofibrose.....	29
2.6 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais	31
2.6.1 British Committee for Standards in Haematology (2014).....	31
2.6.2 American Society of Hematology (ASH).....	32
2.6.3 European Society of Medical Oncology (ESMO).....	33
2.6.4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	34
2.6.5 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (7) 35	
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	36
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	38
3.1 Indicação	38
3.2 Posologia e modo de administração.....	38

3.3	Mecanismo de ação	39
3.4	Propriedades farmacocinéticas	39
3.5	Contraindicações	40
4	DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	41
4.1	Transplante alogênico de células hematopoéticas	41
4.2	Terapia farmacológica	42
5	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	44
5.1	Revisão sistemática da literatura	44
5.1.1	Intervenção	44
5.1.2	População	45
5.1.3	Comparação	45
5.2	Estratégia de busca	45
5.2.1	Fontes de dados	45
5.2.2	Vocabulário controlado	45
5.3	Critérios de inclusão	52
5.4	Critérios de exclusão	53
5.5	Critérios de qualidade	53
5.6	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	54
5.6.1	Seleção dos artigos	54
5.6.2	Descrição dos estudos selecionados	56
5.6.3	Análise da qualidade da evidência	78
5.6.4	Resumo dos estudos selecionados.	80
5.7	Resultados da busca realizada (dados econômicos)	85
5.7.1	Seleção dos artigos	85

5.7.2	Descrição dos estudos.....	86
5.8	Evidências complementares.....	92
	Al-Ali 2016 – estudo JUMP (81)	92
	Al-Ali 2020 – estudo JUMP (96 semanas de acompanhamento) (82)	96
	Tavares 2020 – estudo JUMP, subanálise da população brasileira (83)	101
	Passamonti 2014 (84) – estudo observacional	105
	Verstovsek, 2020 (85) – estudo observacional	106
	Guglielmelli, 2021 (86) – estudo observacional	109
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS).....	112
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	115
	Caso base – Análise combinada COMFORT-I e II (5 anos, com correção de crossover): Comparação com APAC	130
	Caso base - Análise combinada COMFORT-I e II (5 anos, com correção de crossover): Comparação com BAT	132
	Análise de sensibilidade	133
	Análise de sensibilidade univariada	133
	Análise de sensibilidade probabilística	134
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	136
	Custos de tratamento	139
	Resultados da análise de impacto orçamentário	140
	Análise de impacto orçamentário	140
9	DISCUSSÃO.....	143
10	CONCLUSÃO.....	151
11	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	152

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO JAKAVI® ...	166
ANEXO 2. PREÇO CMED- RUXOLITINIBE.....	167
ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	168
ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA UTILIZADA PELA ANÁLISE DE EFICÁCIA PELO AMSTAR-2	169
ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	173
ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS	179
ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	181
COMFORT-I	181
COMFORT-II	183
ANEXO 8. ANÁLISES ESTATÍSTICAS - PARAMETRIZAÇÃO.....	185
ANEXO 9. USO DE RECURSOS E CUSTOS	195

Lista de siglas e abreviações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
BAT	Melhor terapêutica disponível
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DHL	Desidrogenase láctica
DIPSS	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
DUT	Diretrizes de Utilização
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FACIT-FS	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i>
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HLA	Antígeno leucocitário humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IETSI	<i>Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación</i>
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>
ITT	Intenção de tratar
IWG-MRT	<i>International Working Group for Myelofibrosis Treatment Research</i>
JAK	Janus quinase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMA	Leucemia mieloide aguda

LMC	Leucemia mieloide crônica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAS	<i>Patient Access Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PSS	<i>Personal Social Services</i>
PV	Policitemia vera
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RPSFT	<i>Rank-preserving structural failure time model</i>
RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
STAT	Transdutores de sinal e ativadores da transcrição
TE	Trombocitemia essencial
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TFG-β	Fator de transformação de crescimento β
TSS	Escore total de sintomas

Lista de tabelas

Tabela 1. Critérios diagnósticos para mielofibrose primária pré-fibrótica (precoce) e mielofibrose primária fibrótica (evidente). OMS, 2016 (29).....	24
Tabela 2. Sistema de escore IPSS. Adaptado de Cervantes, 2009 (34).....	26
Tabela 3. Escore IPSS - sobrevida mediana de acordo com o número de fatores de risco. Adaptado de Cervantes, 2009 (34).	26
Tabela 4. Sistema DIPSS de escore de risco. Adaptado de Passamonti, 2010 (35)...	27
Tabela 5. Critérios prognósticos para mielofibrose - escore DIPSS-Plus. Adaptado de Gangat, 2011 (33).....	27
Tabela 6. Ferramentas de classificação de risco da mielofibrose. NCCN, 2021 (6). ...	28
Tabela 7. Recomendações do <i>British Committee for Standards in Haematology</i> para o tratamento da mielofibrose. Adaptado de Reilly, 2012 (42).	31
Tabela 8. Terapia convencional recomendada pela ASH para o tratamento da mielofibrose primária. Adaptado de Komrokji, 2012 (4).	33
Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.....	44
Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.	46
Tabela 11. Estratégias de busca.....	50
Tabela 12. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	54
Tabela 13. Resumo das medidas de efeito e certeza da evidência dos desfechos – estudo COMFORT-I.....	79
Tabela 14. Resumo das medidas de efeito e certeza da evidência dos desfechos – estudo COMFORT-II.....	79
Tabela 15. Estudos incluídos para análise.	80
Tabela 16. Estudos incluídos para análise – continuação.	84
Tabela 17. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	85
Tabela 18. Análise de custo-utilidade do uso de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose. Marchetti, 2017. (78)	91
Tabela 19. Eventos adversos hematológicos e não hematológicos. Al-Ali, 2020. (82) 97	

Tabela 20. Eventos adversos frequentes ($\geq 15\%$ dos pacientes). Tavares, 2020. (83)	103
Tabela 21. Dados de sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de leucemia e sobrevida global. Tavares, 2020. (83)	104
Tabela 22. Resumo das curvas com melhor ajuste para os dados de sobrevida global de acordo com o AIC e BIC	119
Tabela 23. Resumo das curvas com melhor ajuste para os dados de descontinuação de acordo com o AIC e BIC	120
Tabela 24. Valores de utility MF-8D calculados	123
Tabela 25. Incidência de eventos adversos	125
Tabela 26. Custo unitários: medicamentos	126
Tabela 27. Custo de Ruxolitinibe	126
Tabela 28. Custos dos esquemas terapêuticos do BAT	127
Tabela 29. Custos por ciclo dos esquemas terapêuticos do BAT	127
Tabela 30. Custo de eventos adversos	128
Tabela 31. Custo ponderado de evento adverso	128
Tabela 32. Custo dos recursos utilizados no monitoramento	129
Tabela 33. Utilização de recursos	129
Tabela 34. Custo ponderado pela porcentagem de utilização	129
Tabela 35. Custo de fim da vida e LMA	130
Tabela 36. Dados de custo-efetividade do caso base	131
Tabela 37. Dados de custo-utilidade do cenário alternativo	132
Tabela 38. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível	137
Tabela 39. Custo de tratamento de ruxolitinibe e APAC	140
Tabela 40. Análise de impacto orçamentário (cenário base)	140

Lista de figuras

Figura 1. ASH - Algoritmo de tratamento para a terapia adaptada ao risco em mielofibrose primária. Adaptado de Komrokji, 2012 (4).	32
Figura 2. Algoritmo para tratamento da mielofibrose. ESMO, 2015 (5).	34
Figura 3. Algoritmo para tratamento da mielofibrose. NCCN, 2021 (6).....	35
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.	54
Figura 5. Proporção de pacientes com diminuição do volume do baço $\geq 35\%$ na semana 24. Adaptado de Verstovsek, 2012. (60)	57
Figura 6. Mudanças nos escores de sintomas. Adaptado de Verstovsek, 2012. (60)..	57
Figura 7. Estudo COMFORT-I - Sobrevida mediana em 102 semanas. Adaptado de Verstovsek, 2013. (62)	59
Figura 8. Duração da redução $\geq 35\%$ no volume do baço, em relação à linha de base. Adaptado de Verstovsek, 2017. (64)	61
Figura 9. Sobrevida global. Adaptado de Verstovsek, 2017. (64)	62
Figura 10. Eventos adversos de acordo com o mês de seguimento do estudo.....	63
Figura 11. Percentual médio de alteração no comprimento e no volume do baço na semana 12, em relação à linha de base. Adaptado de Miller, 2017. (67)	66
Figura 12. Proporção de pacientes com diminuição do volume do baço $\geq 35\%$ na semana 48. Adaptado de Harrison, 2012. (68)	68
Figura 13. Melhora na qualidade de vida geral. Adaptado de Harrison, 2012. (68)	69
Figura 14. Análise de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier para (A) análise por intenção de tratar (HR: 0,65; IC 95%: 0,46 a 0,90; $p=0,01$), (B) <i>International Prognostic Scoring System risk status</i> (HR: 0,47; IC 95%: 0,33 a 0,67; $p<0,0001$) e (C) análise corrigida para o cruzamento a partir dos braços de controle (HR: 0,29; IC 95%: 0,13 a 0,63; $p=0,01$). Adaptado de Vanucchi, 2015. (74)	74
Figura 15. Análise combinada da SG em cinco anos dos estudos COMFORT-I e -II para (A) população ITT, (B) população corrigida para o cruzamento com um modelo RPSFT, (C) pacientes censurados no momento do cruzamento e (D) para a população estratificada de acordo com o risco IPSS. Adaptado de Verstovsek, 2017. (75)	77
Figura 16. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	85
Figura 17. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Adaptado de Vandewalle, 2016. (76)	87

Figura 18. Níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas ao longo do tempo. Adaptado de Al-Ali, 2016. (81).....	94
Figura 19. Pacientes passíveis de avaliação, com redução $\geq 25\%$ no comprimento palpável de baço ao longo do tempo em relação ao <i>baseline</i> . Adaptado de Al-Ali, 2016. (81)	95
Figura 20. Variação no comprimento do baço. (A) pacientes com diminuição $\geq 25\%$ e $\geq 50\%$ a partir do <i>baseline</i> (B) Melhor variação percentual a partir do <i>baseline</i> no comprimento do baço na população total (C) Melhor variação percentual a partir do <i>baseline</i> no comprimento do baço na coorte de pacientes com baixo número de plaquetas. Al-Ali, 2020. (82)	99
Figura 21. Proporção de pacientes que obtiveram resposta nas escalas (A) FACT-LYM e (B) FACIT-FS. Al-Ali, 2020. (82).....	100
Figura 22. Proporção de pacientes com e sem esplenomegalia palpável que obtiveram resposta nas escalas (A) FACT-LYM e (B) FACIT-FS. Al-Ali, 2020. (82)	101
Figura 23. Níveis de hemoglobina (A) e plaquetários (B) ao longo do tempo. Tavares, 2020. (83).....	102
Figura 24. Pacientes avaliados com diminuição no comprimento palpável do baço, a partir do <i>baseline</i> . Tavares, 2020. (83).....	104
Figura 25. Sobrevida estimada desde o diagnóstico de mielofibrose primária, riscos intermediário-2 e alto, das coortes COMFORT-II e DIPSS. Adaptado de Passamonti, 2014. (84).....	106
Figura 26. Sobrevida global de novos pacientes diagnosticados com mielofibrose intermediário e alto risco. Um ano de sobrevida e risco de mortalidade estimada por Kaplan-Meier e análise de regressão de hazards proporcionais Cox. Adaptado de Verstovsek, 2021 (85).....	108
Figura 27. Sobrevida global de ruxolitinibe versus hidrixureia após análise de <i>propensity score matching</i> (PS) (86).....	111
Figura 28. Modelo proposto para avaliação econômica de pacientes com mielofibrose.	117
Figura 29. Extrapolação das curvas para grupo controle – sobrevida global da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (<i>crossover</i> ajustado)	119
Figura 30. Extrapolação das curvas para ruxolitinibe – sobrevida global da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (<i>crossover</i> ajustado)	120
Figura 31. Extrapolação das curvas para grupo controle – descontinuação do tratamento da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (<i>crossover</i> ajustado).....	121

Figura 32. Extrapolação das curvas para ruxolitinibe – descontinuação do tratamento da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (crossover ajustado)	121
Figura 33. Diagrama de tornado (custo por AVAQ).....	133
Figura 34. Resultado da análise de sensibilidade probabilística - AVAQ.....	135
Figura 35. Análise SWOT do Ruxolitinibe.....	138
Figura 36. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (59)	173

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Ruxolitinibe está sendo proposto para a seguinte indicação:

Mielofibrose:

Tratamento de adultos com mielofibrose, que satisfaçam os seguintes critérios: (a) risco intermediário-2 ou alto, de acordo com o escore IPSS, e (b) contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Atualmente, os tratamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil permanecem inadequados para o manejo dos pacientes com mielofibrose (MF), principalmente por atuarem em apenas um ou dois sintomas relacionados à doença, além de serem associados a eventos adversos graves, e não apresentarem comprovação de eficácia clínica nesta população de pacientes (1).

O ruxolitinibe é o primeiro e único tratamento com indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento da mielofibrose no Brasil, com dados de eficácia evidenciados e comprovados por ensaios clínicos fase III e estudos observacionais que demonstram ganho de sobrevida em favor do ruxolitinibe (2). Adicionalmente, é importante destacar que o ruxolitinibe já é indicado e recomendado para tratamento de mielofibrose pelas principais diretrizes internacionais, como o *British Committee for Standards in Haematology*, a *American Society of Hematology (ASH)*, a *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, além de já ser descrito e recomendado pela principal diretriz nacional, desenvolvida pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) (3-7). O ruxolitinibe já é recomendado para reembolso e incorporação pelas principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) internacionais, incluindo o NICE, CADTH e PBAC (8-10), desde 2016, 2013 e 2016, respectivamente.

Em 2019, uma submissão à CONITEC foi realizada para avaliação de ruxolitinibe para a população total elegível de pacientes com mielofibrose primária ou secundária IPSS intermediário-2 ou alto risco. O atual documento tem o intuito de fornecer as evidências necessárias para suportar a incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de uma

população específica de pacientes com mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto risco, com plaquetas acima de 100.000/mm³, e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) no SUS. Além da população proposta específica, principalmente para elegibilidade do paciente para uso de ruxolitinibe, o seguinte documento apresenta a revisão sistemática com o PICO atualizado com a população proposta, juntamente com a avaliação da qualidade de evidência de acordo com o desfecho estudado; adição da última publicação do estudo fase 3b JUMP; inclusão de dados de mundo real de sobrevida global (dados de mundo real americanos e europeus) publicados em formato de artigo; adição de mais informações referentes aos relatórios de avaliação das principais agências de ATS internacionais; e atualização dos modelos econômicos (análise de custo-utilidade e impacto orçamentário) de acordo com novas premissas e custos. Dentre as principais atualizações dos modelos econômicos, vale destacar a utilização dos dados de *utility* do questionário de qualidade de vida validado especificamente para mielofibrose, adição do evento de leucemia mieloide aguda (LMA) em *utility* e custos, inclusão de novo preço de ruxolitinibe para essa proposta, e atualização dos custos no modelo de custo-utilidade. Já o impacto orçamentário apresenta a atualização do racional epidemiológico de acordo com a população proposta, juntamente com a publicação dos dados brasileiros de prevalência de mielofibrose, além da estimativa de market-share baseada em um racional conservador para as premissas de crescimento de utilização de ruxolitinibe no sistema de saúde pública projetados para os próximos cinco anos.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA

2.1 Aspectos fisiopatológicos e quadro clínico

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) são doenças clonais de célula-tronco hematopoética, em que a proliferação aumentada das séries mieloides com maturação eficaz ocasiona em leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária ou trombocitose. Adicionalmente, algumas doenças progridem para fibrose medular ou transformação leucêmica. As NMP incluem a mielofibrose, policitemia vera (PV), trombocitemia essencial, leucemia mieloide crônica (LMC), entre outras doenças não categorizadas de outra maneira (11,12).

A mielofibrose, especificamente, pode se desenvolver como uma doença primária, ou de maneira secundária à outras neoplasias, como a policitemia vera (PV) ou à trombocitemia essencial (13). A mielofibrose primária (MFP) é uma das doenças mieloproliferativas crônicas que são caracterizadas coletivamente pela proliferação clonal de células mieloides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis (14).

A etiologia subjacente comum envolve a desregulação da via de sinalização Janus quinase (JAK)/transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), que é essencial para a produção normal de células sanguíneas em pessoas saudáveis (15). A desregulação da via JAK/STAT promove um quadro anormal da proliferação e sobrevivência das células nos pacientes com mielofibrose. A atividade constitutiva da JAK em pacientes com mielofibrose está associada a uma série de mutações genéticas (16,17).

Com o decorrer do tempo, os pacientes com mielofibrose apresentam manifestações órgão-específicas, como fibrose medular e produção anormal de células sanguíneas em locais extra medulares como o baço e o fígado (18,19).

Além do aumento das células progenitoras sanguíneas, também se observa o aumento dos níveis de citocinas sanguíneas, que participam do processo de fibrose, no qual o tecido sadio da medula óssea é progressivamente substituído por tecido fibrótico (20).

No decorrer da progressão da doença, a sintomatologia do paciente pode incluir diversos sintomas marcantes que impactam, principalmente, sua qualidade de vida. A esplenomegalia é um sintoma marcante da doença, presente em cerca de 90% dos

pacientes (21), e pode manifestar outras complicações como dor, saciedade precoce, sensação de peso no hipocôndrio esquerdo e hiperesplenismo.

Os sintomas constitucionais incluem esplenomegalia, anemia, fadiga, desconforto abdominal, dor sob o gradil costal, sensação de saciedade, dores ósseas e musculares, prurido e suores noturnos, e estão associados aos níveis elevados de citocinas inflamatórias presentes nos pacientes com mielofibrose, que afetam todas as atividades rotineiras dos indivíduos e interferem gravemente com a qualidade de vida dos pacientes (22).

2.2 Aspectos epidemiológicos

De acordo com dados internacionais, a mielofibrose é uma doença rara, com uma incidência anual de 0,5 a cada 100.000 habitantes (23). Os dados de prevalência internacionais, apresentam valores estimados de 0,51 a 0,92 casos de mielofibrose por 100.000 habitantes (24), e uma mediana de idade de diagnóstico aos 65 anos, apesar de mielofibrose ser diagnosticada em pacientes de todas as idades (25).

Já dados epidemiológicos de mielofibrose no Brasil são desafiadores pela condição rara da doença. Apesar da existência da base de dados do DATASUS, os dados específicos ao diagnóstico de mielofibrose não podem ser separados de outras doenças mieloproliferativas crônicas, devido a limitação do CID-10 da doença, que corresponde ao código geral D47.1. Por esse motivo, a busca por número de casos exclusivos de mielofibrose não pode ser contabilizada pelos critérios atuais de CID-10, uma vez que a busca resultaria em um valor superestimado, com a inclusão de outras doenças mieloproliferativas como: leucemia mieloide crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial, leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica não especificada, mastocitose e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (26).

Apesar das dificuldades relacionadas na busca de dados epidemiológicos de mielofibrose, vale destacar a publicação de um estudo no Brasil que permitiu o cálculo da prevalência desta doença na população brasileira dependente exclusivamente do SUS, através dos dados obtidos pelo Hospital de Base do Distrito Federal (27). O cálculo epidemiológico foi realizado por meio do número de pacientes com diagnóstico de mielofibrose e a população total do Distrito Federal + RIDE (região integrada) nos anos de 2014 a 2018. Como principal resultado, a taxa de prevalência foi estimada em 0,69 casos por 100.000 habitantes/ano (27), que reflete a realidade epidemiológica local brasileira.

2.3 Diagnóstico da mielofibrose

A mielofibrose apresenta uma heterogenidade da sintomatologia, e a maioria dos pacientes são diagnosticados pelos sintomas constitucionais, juntamente por meio de achados sanguíneos anormais, como a presença de esplenomegalia (28). A doença apresenta critérios para sua classificação, como mielofibrose primária pré-fibrótica e mielofibrose primária fibrótica, de acordo com publicação da OMS em 2016 (29). Ainda, a doença pode se originar de maneira secundária (pós policitemia vera e pós trombocitemia essencial), e o diagnóstico se baseia nos critérios propostos pelo grupo de trabalho internacional *International Working Group for Myelofibrosis Treatment Research (IWG-MRT)*(30).

Para o diagnóstico de pacientes com mielofibrose primária, os pacientes devem apresentar três critérios diagnósticos maiores e pelo menos um menor para confirmação da doença.

Os critérios para diagnóstico de pré-mielofibrose e de mielofibrose primária estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para mielofibrose primária pré-fibrótica (precoce) e mielofibrose primária fibrótica (evidente). OMS, 2016 (29).

	Mielofibrose primária pré fibrótica (precoce)	Mielofibrose primária fibrótica (evidente)
Critérios maiores	<p>Proliferação megacariocítica e atipia sem fibrose reticulínica > grau 1, acompanhadas pelo aumento da celularidade da medula óssea ajustada por idade, proliferação granulocítica e, muitas vezes, diminuição da eritropoese.</p> <p>Não atender aos critérios da OMS para policitemia vera, LMC BCR-ABL 1-positivo, síndrome mielodisplásica ou outras desordens mieloides.</p> <p>3. Presença de mutação em JAK2, CALR ou MPL ou, na ausência destas mutações, presença de outro marcador clonal*, ou ausência de fibrose reticulínica de menor grau reativa na medula óssea**.</p>	<p>Proliferação megacariocítica e atipia acompanhada por fibrose reticulínica e/ou colagênica graus 2 ou 3.</p> <p>Não preencher os critérios da OMS para trombocitemia essencial, policitemia vera, LMC BCR-ABL 1-positivo, síndrome mielodisplásica ou outras desordens mieloides.</p> <p>3. Presença de mutação em JAK2, CALR ou MPL ou, na ausência destas mutações, presença de outro marcador clonal*, ou ausência de mielofibrose reativa***.</p>
Critérios menores	<p>Anemia não atribuível a condições de comorbidade.</p> <p>Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$.</p>	<p>Anemia não atribuível a condições de comorbidade.</p> <p>Leucocitose $\geq 11 \times 10^9/L$.</p>

Esplenomegalia palpável.
Aumento da DHL sérica.

Esplenomegalia palpável.
Aumento da DHL sérica.
5. Leucoeritroblastose.

O diagnóstico de pré-mielofibrose requer a presença dos 3 critérios maiores e de pelo menos 1 critério menor.

O diagnóstico de mielofibrose primária requer a presença dos 3 critérios maiores e de pelo menos 1 critério menor.

LMC: leucemia mieloide crônica; DHL: desidrogenase láctica.

*Na ausência de uma das três mutações clonais maiores, a busca pelas mutações mais frequentes que acompanham (ex: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) são uma ajuda na determinação da natureza clonal da doença;

**Fibrose reticulínica de menor grau (grau 1) secundária a infecção, doença autoimune ou outras condições inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outras neoplasias linfoides, malignidade metastática ou mielopatias tóxicas crônicas;

***Fibrose em medula óssea secundária a infecção, doença autoimune ou outras condições inflamatórias crônicas, leucemia de células pilosas ou outras neoplasias linfoides, malignidade metastática ou mielopatias tóxicas crônicas.

2.4 Prognóstico da mielofibrose

Os pacientes com mielofibrose já apresentam a sobrevida global significativamente reduzida em comparação aos indivíduos sem a doença (31). Dependendo da gravidade da doença, a expectativa de vida é impactada de maneira relevante (32). Assim, os sistemas de escores de prognóstico permitem individualizar o tratamento da mielofibrose a partir da categorização dos pacientes em grupos de risco, tendo como base a presença de fatores adversos relacionados à doença. Na prática clínica corrente, os escores prognósticos são mais comumente usados para pacientes que são candidatos ao transplante de células tronco com o intuito de revisar a sua elegibilidade para tal procedimento. No entanto, para pacientes que não são candidatos ao transplante, a terapia apropriada é tipicamente determinada levando-se em consideração a apresentação dos sintomas isolados (33).

O sistema de escore *International Prognostic Scoring System* (IPSS) foi desenvolvido pelo grupo IWG-MRT tendo como base uma análise retrospectiva de sobrevida de 1.054 pacientes com mielofibrose entre os anos de 1980 e 2007 (34). Esse modelo classifica os pacientes em quatro categorias usando cinco fatores prognósticos ao diagnóstico da doença (Tabela 2).

Tabela 2. Sistema de escore IPSS. Adaptado de Cervantes, 2009 (34).

Idade >65 anos
Leucócitos >25 x 10⁹/L
Hemoglobina <10 g/dL
Blastos circulantes ≥1%
Sintomas constitucionais presentes

IPSS: *International Prognostic Scoring System*.

Os níveis de risco da doença são determinados pelo número de fatores adversos que o paciente possui no momento do diagnóstico (i.e., 0, 1, 2 ou >3). Dependendo da classificação do paciente, a mediana de sobrevida pode variar de 2,3 anos para grupos de maior risco, a 11,3 anos para grupos de risco mais baixo, como demonstrados na tabela a seguir.

Tabela 3. Escore IPSS - sobrevida mediana de acordo com o número de fatores de risco. Adaptado de Cervantes, 2009 (34).

Nível	Número de fatores de risco	Estimativa de sobrevida mediana (anos)
Baixo	0	11,3
Intermediário-1	1	7,9
Intermediário-2	2	4
Alto	>3	2,3

IPSS: *International Prognostic Scoring System*.

Apesar de o sistema de escore IPSS ser uma valiosa ferramenta para a determinação do prognóstico dos pacientes com mielofibrose, ele não leva em consideração que o desenvolvimento de fatores de riscos adicionais pode modificar os desfechos clínicos dos pacientes. O reconhecimento dessa deficiência do sistema IPSS levou ao desenvolvimento do sistema de escore *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS), uma versão modificada do IPSS que permite a avaliação do prognóstico do paciente em qualquer momento do seu curso clínico (35). No sistema DIPSS, os cinco fatores prognósticos são classificados com diferentes pesos de acordo com o seu impacto na sobrevida ao longo do tempo (Tabela 4). A categoria de risco do paciente é dada pela soma dos valores (pesos) de cada uma das variáveis prognósticas. As quatro categorias de risco do sistema DIPSS foram redefinidas da seguinte maneira:

risco baixo (escore 0); risco intermediário-1 (escore 1 ou 2); risco intermediário-2 (escore 3 ou 4) e risco alto (escore 5 ou 6) (35).

Tabela 4. Sistema DIPSS de escore de risco. Adaptado de Passamonti, 2010 (35).

Variável prognóstica	Valor (peso)		
	0	1	2
Idade	≤65	>65	-
Contagem de células brancas (x10⁹)	≤25	>25	-
Hemoglobina (g/dL)	≥10	-	<10
Células blásticas periféricas (%)	<1	≥1	-
Sintomas constitucionais (Sim/Não)	N	S	-

DIPSS: *Dynamic International Prognostic Scoring System*.

Gangat *et al.*, 2011 (33), atualizaram o sistema de escore DIPSS para o DIPSS-Plus tendo como base dados de sobrevida de 793 pacientes com mielofibrose primária. Esse novo modelo combinou os cinco critérios prognósticos do sistema DIPSS com três fatores de risco adicionais independentes dos sistemas IPSS/DIPSS: (1) um cariótipo desfavorável; (2) contagem de plaquetas <100 x 10⁹/L e (3) necessidade de transfusão de hemácias (

Tabela 5). Juntos, esses oito fatores de risco definem os grupos de risco e estimam a sobrevida dos pacientes com mielofibrose primária (33).

Tabela 5. Critérios prognósticos para mielofibrose - escore DIPSS-Plus. Adaptado de Gangat, 2011 (33).

Idade > 65 anos
Leucócitos >25 x 10⁹/L
Hemoglobina <10 g/dL
Blastos circulantes ≥1%
Sintomas constitucionais presentes
Plaquetas <100 x 10⁹/L
Necessidade de transfusão de hemácias

Cariótipo desfavorável [cariótipo complexo ou uma ou mais anormalidades, incluindo: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), ou rearranjo de 11q23]

DIPSS: *Dynamic International Prognostic Scoring System*.

Ainda, mais recentemente, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendou a inclusão de duas ferramentas de classificação de risco da mielofibrose, o *Mutation-enhanced IPSS* para pacientes com ≤ 70 anos (MIPSS-70) e o *Mutation and Karotype-enhanced IPSS* (MIPSS-70+ *version 2.0*) (Tabela 6) (6).

Tabela 6. Ferramentas de classificação de risco da mielofibrose. NCCN, 2021 (6).

Variável prognóstica (MIPSS-70)	Pontuação
Hemoglobina < 10 g/dL	1
Leucócitos > 25 x 10 ⁹ /L	2
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	2
Células blásticas circulantes $\geq 2\%$	1
Fibrose da medula óssea de grau ≥ 2	1
Sintomas constitucionais	1
Genótipo não mutado <i>CALR</i> tipo-1	1
Mutações de alto risco molecular ^a	1
≥ 2 Mutações de alto risco molecular	2
Variável prognóstica (MIPSS-70+ <i>version 2.0</i>)	Pontuação
Anemia severa (Hemoglobina < 8 g/dL em mulheres e <9 g/dL em homens)	2
Anemia moderada (Hemoglobina <8 a 9,9 g/dL em mulheres e <9 a 10,9 g/dL em homens)	1
Células blásticas circulantes $\geq 2\%$	1
Sintomas constitucionais	2
Ausência de mutação <i>CALR</i> tipo-1	2
Mutações de alto risco molecular ^a	2
≥ 2 Mutações de alto risco molecular	3
Cariótipo desfavorável	3

MIPSS-70: *Mutation-enhanced IPSS* para pacientes com ≤ 70 anos; MIPSS-70+ *version 2.0: Mutation and Karotype-enhanced IPSS*. *Presença de mutação em qualquer um desses genes: *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* ou *IDH1/2*; Escala de risco do MIPSS-70: 0 a 1 baixo; 2 a 4 intermediário; ≥ 5 alto; Escala de risco do MIPSS-70+ *version 2.0*: 0 muito baixo; 1 a 2 baixo; 3 a 4 intermediário; 5 a 8 alto; ≥ 9 muito alto.

2.5 Impacto da mielofibrose

Como descrito anteriormente, os pacientes com mielofibrose apresentam sobrevida global reduzida em comparação aos indivíduos sem a doença (31).

Ao considerar especificamente a população brasileira do SUS, relatou-se que a sobrevida destes pacientes foi inferior aos identificados na literatura internacional. Enquanto os dados internacionais descrevem pacientes com mielofibrose com sobrevida entre 4 e 2,3 anos, respectivamente para os subgrupos intermediário-2 e alto risco (34), os pacientes brasileiros do SUS apresentam a mediana de sobrevida inferior, de aproximadamente 1,5 anos para os pacientes com as mesmas classificações de IPSS (31).

Além da sobrevida reduzida, a qualidade de vida dos pacientes com mielofibrose também apresenta impacto representativo, principalmente devido a sintomatologia da mielofibrose. Estudos revelam que a qualidade de vida de pacientes com MF é semelhante a de pacientes com tumores sólidos avançados e outras malignidades hematológicas (35,36). Estudo de Mesa et al (35), utilizaram instrumentos validados¹ de avaliação de fadiga e de atividade física para realizar uma pesquisa de sintomas via Internet entre 1.179 pacientes portadores de distúrbios mieloproliferativos (mediana de idade: 56 anos; 41,4% do sexo masculino), no qual demonstrou uma frequência maior de fadiga (80,7%), em comparação a outros sintomas como prurido (52,2%), suores noturnos (49,2%), dor óssea (43,9%), febre (13,7%) e para perda de peso (13,1%) (35). Na maioria dos pacientes, esses sintomas restringiam a convivência social e as atividades físicas. Além disso, 34,5% dos pacientes necessitavam de assistência em

¹ *Brief Fatigue Inventory* (BFI): Questionário com 9 perguntas com escores variando de 0 a 10, no qual 0 é nenhuma fadiga e 10 é o nível mais alto de fadiga;
Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia (FACT-An): Questionário com 20 perguntas específicas para com anemias relacionadas ao câncer, com escala de 0 a 4, onde 0 é não e 4 é muitíssimo;
Godin Leisure Time Activity Score (LAS): Escala composta de 4 itens que avalia barreiras a atividade física, na qual intensidade e frequência da atividade física são reportadas. Durante um período de 7 dias, os pacientes são solicitados a estimar o número de exercícios extenuantes, moderados e leves que duraram mais do que 15 minutos. A frequência de cada nível de intensidade é multiplicada pelo respectivo gasto energético estimado em equivalentes metabólicos para as atividades (9 para extenuante, 5 para moderada, 3 para leve) para obter 3 escores de atividade física.

atividades da vida diária e 11,2% relataram incapacidade médica relacionada ao distúrbio mieloproliferativo (35). Como era esperado, a presença de mielofibrose, anemia, esplenomegalia ou outros achados associados à doença avançada provocavam um grau mais elevado de fadiga (35). Entretanto, a fadiga permaneceu como a maior queixa também entre os pacientes com policitemia vera (84,9%) e entre aqueles com trombocitemia essencial (72,4%), números esses significativamente mais altos do que aqueles observados em pacientes controles de artigos publicados na literatura ($p < 0,0001$) (35).

Outro estudo de qualidade de vida de pacientes com doenças mieloproliferativas demonstrou que pacientes com mielofibrose, policitemia vera e trombocitemia essencial apresentavam qualidade de vida similar aos de pacientes com artrite reumatóide moderada a grave, com relevantes impactos na produtividade e qualidade de vida nas atividades diárias destes indivíduos (37).

Em termos de custos e perda de produtividade, alguns estudos revelaram o impacto econômico que a mielofibrose ocasiona a sociedade. Em uma revisão sistemática de 2019, foi descrito a associação de mielofibrose a carga econômica para o sistema de saúde e perda de produtividade dos pacientes (38). Um estudo de coorte canadense (39) avaliou a utilização dos recursos para o manejo de neoplasias mieloproliferativas, e para pacientes com mielofibrose ($n=1031$) especificamente. A duração de hospitalizações foi de 9,8 versus 1,8 dias de pacientes com mielofibrose e pacientes sem a doença. Os custos médicos diretos por paciente com mielofibrose/por ano foram em média de 25.863 USD *versus* 7.386 USD dos pacientes do grupo controle. Dos custos totais para pacientes com mielofibrose, a maior despesa foi em cuidados hospitalares de caráter agudo (66%) (39). Ainda, um estudo realizado na Espanha, no ano de 2013, relatou que os custos indiretos e não médicos estimados da doença foram em torno de 86.315 EUR por paciente para aquele ano, dos quais 17,5% desses custos foram associados à área de trabalho e 72,5% associados a cuidados informais. Estes custos, multiplicados por 1400 pacientes, implicaram em um custo total de 120 milhões de euros (40).

Outro estudo de registro de dados americanos descreveu como pacientes com mielofibrose utilizavam mais recursos de saúde em comparação aos pacientes com as mesmas características sem a doença. Nesta análise, verificou-se que os pacientes com mielofibrose apresentaram permanência hospitalar seis vezes maior e um custo anual total cinco vezes maior do que os pacientes do grupo controle, revelando o grande

impacto econômico que a mielofibrose promove ao sistema de saúde, principalmente do ponto de vista de hospitalizações (41).

2.6 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

2.6.1 British Committee for Standards in Haematology (2014)

O *British Committee for Standards in Haematology* promoveu uma revisão sistemática da literatura publicada em 2012, considerando dados coletados entre os anos 1966 e 2011, sobre o diagnóstico e o tratamento da mielofibrose e fez as recomendações de tratamentos farmacológico e não-farmacológico mostradas a seguir (Tabela 7) de acordo com o aspecto da doença a ser abordado (42).

Tabela 7. Recomendações do *British Committee for Standards in Haematology* para o tratamento da mielofibrose. Adaptado de Reilly, 2012 (42).

Condição	Manejo
Esplenomegalia e eritropoiese extramedular	Hidroxycarbamida, agentes imunomoduladores (lenalidomida e talidomida), interferon- α , cladribina, ruxolitinibe, esplenectomia e radioterapia.
Anemia	Transfusão sanguínea, eritropoietina, andrógenos e danazol.
Sintomas constitucionais (fadiga, fraqueza, dor abdominal, caquexia, perda de peso, prurido, suores noturnos, dor óssea)	O controle desses sintomas é desafiador e não há evidência de benefício de terapias convencionais com essa finalidade; os pacientes com sintomas graves pertencem à categoria de pior risco e devem receber ruxolitinibe
Supressão da medula óssea	Hidroxycarbamida, anagrelida, interferon- α .
Pacientes selecionados	Transplante alogênico de medula óssea

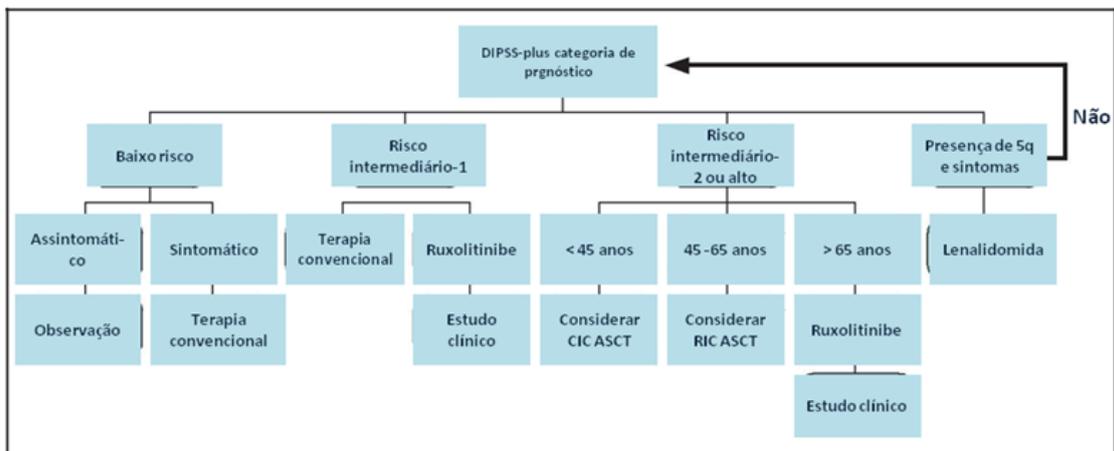
Entretanto, vale destacar que posteriormente, em 2014, o *British Committee for Standards in Haematology* revisou as recomendações de 2012, devido à aprovação do uso de ruxolitinibe na União Europeia (3). Na diretriz de 2012, o uso de inibidor de JAK era indicado para pacientes pós falha à terapia com hidroxycarbamida, e não elegíveis ao transplante de medula óssea, ou para pacientes com sintomas constitucionais graves. Já com a revisão do mesmo grupo em 2014, principalmente devido as novas evidências que comprovam a eficácia de ruxolitinibe, inclusive na sobrevida dos

pacientes, o ruxolitinibe passou a ser recomendado como primeira linha de tratamento para esplenomegalia sintomática e/ou sintomas constitucionais relacionados à mielofibrose, independente do estado de mutação JAK2 V617F. Por meio desta atualização, ruxolitinibe está indicado nas seguintes situações (3):

1. Esplenomegalia sintomática - evidências grau 1A;
2. Sintomas relacionados à mielofibrose que impactam na qualidade de vida - evidências grau 1B;
3. Hepatomegalia e hipertensão portal devido a mielofibrose são reduzidos por ruxolitinibe e, portanto, pode ser considerado para estas indicações - grau de evidência 2B.

2.6.2 American Society of Hematology (ASH)

O ASH (4), através de seu *guideline* publicado em 2012, propõe a abordagem terapêutica apresentada na Figura 1.



DIPSS-plus=Dynamic International Prognostic Scoring System Plus model for primary myelofibrosis; ASCT=allogeneic stem cell transplant; CIC=conventional intensity conditioning; RIC=reduced intensity conditioning.

DIPSS: *Dynamic International Prognostic Scoring System*; ASCT: transplante alogênico de células tronco; CIC: Condicionamento de intensidade convencional; RIC: Condicionamento de intensidade reduzida

Figura 1. ASH - Algoritmo de tratamento para a terapia adaptada ao risco em mielofibrose primária. Adaptado de Komrokji, 2012 (4).

A terapia convencional mencionada no fluxograma proposto pelo ASH é direcionada para os aspectos da doença descritos na Tabela 8.

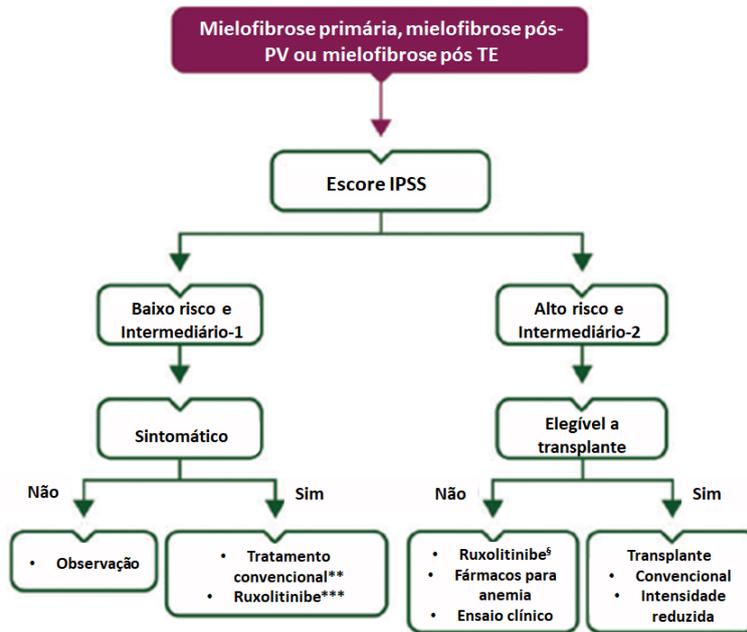
Tabela 8. Terapia convencional recomendada pela ASH para o tratamento da mielofibrose primária. Adaptado de Komrokji, 2012 (4).

Condição	Manejo
Anemia	Andrógenos, corticoides, danazol, fatores de estimulação da eritropoiese, lenalidomida e talidomida
Esplenomegalia sintomática	Azacitidina, bussulfano, cladribina, decitabina, hidroxiureia, agentes imunomoduladores (lenalidomida, talidomida e pomalidomida), interferon- α , melfalano, radioterapia, ruxolitinibe e esplenectomia
Hematopoiese extramedular	Radioterapia
Supressão da medula óssea	Hidroxicarbamida, anagrelida, interferon- α .
Trombose	Aspirina e hidroxiureia

No algoritmo de tratamento proposto pelo ASH, ruxolitinibe encontra-se indicado para o tratamento de pacientes com risco intermediário-1 e para pacientes com risco intermediário-2 ou alto na faixa etária dos 45 aos 65 anos de idade (4). No entanto, como ruxolitinibe é um inibidor não específico para a mutação *JAK V617F*, ele poderia, teoricamente, trazer benefícios clínicos para todos os pacientes com mielofibrose para os quais não existem terapias aprovadas (43).

2.6.3 European Society of Medical Oncology (ESMO)

As diretrizes da ESMO, publicadas em 2015, recomendam o seguinte algoritmo representado na Figura 2 abaixo (5).



** Hidroxiureia para esplenomegalia sintomática em países onde o ruxolitinibe não é aprovado para pacientes de baixo risco. Se o problema for anemia, eritropoietina, corticosteróides, danazol, imunomoduladores ou esplenectomia. *** Para pacientes que apresentam esplenomegalia sintomática e/ou sintomas constitucionais, se permitido pela bula aprovada. §Para pacientes que apresentam esplenomegalia sintomática e/ou sintomas constitucionais. PV: policitemia vera; TE: trombocitemia essencial; IPSS: *International Prognostic Score System*.

Figura 2. Algoritmo para tratamento da mielofibrose. ESMO, 2015 (5).

2.6.4 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

As diretrizes do NCCN, versão 1.2021, recomendam que o tratamento da mielofibrose seja realizado de acordo com o risco, conforme Figura 3 (6).

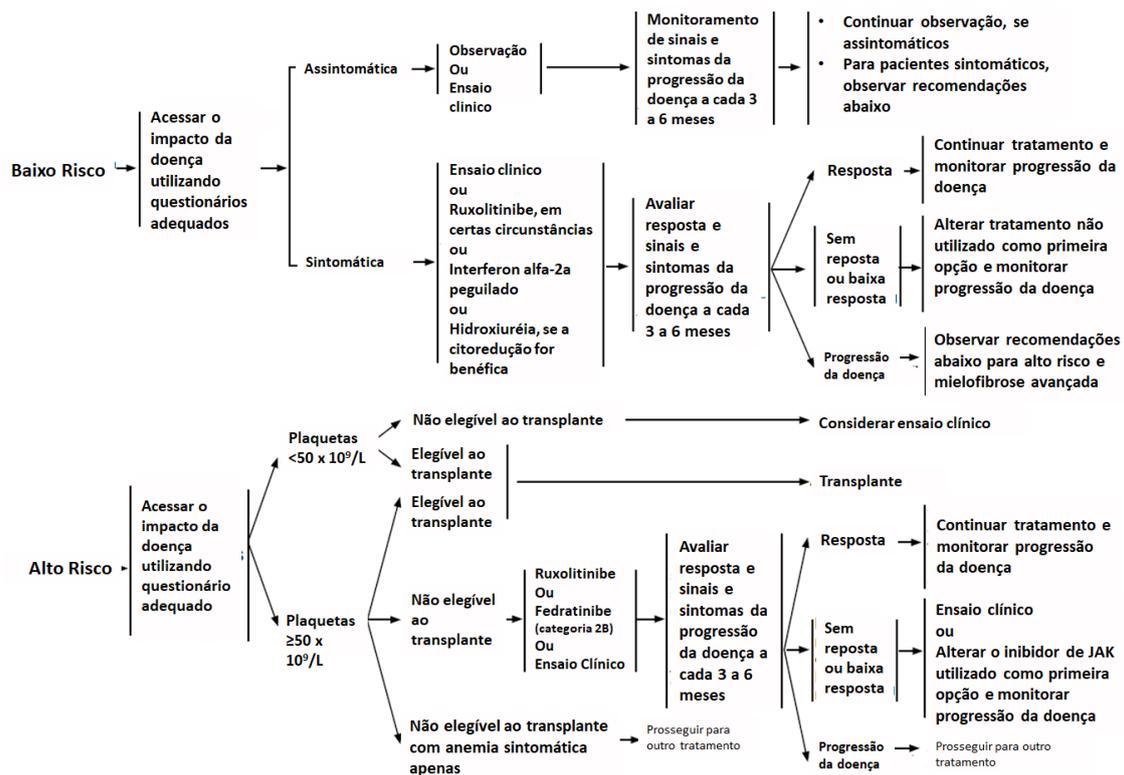


Figura 3. Algoritmo para tratamento da mielofibrose. NCCN, 2021 (6).

2.6.5 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (7)

A ABHH em seu *guideline* publicado em 2019 recomenda o uso de hidroxiureia, bussulfano, interferon (convencional ou peguilado) e ruxolitinibe no manejo da mielofibrose e condições associadas, objetivando maiores taxas de remissão hematológica, redução do volume do baço e, em alguns pacientes, remissão molecular (7).

As recomendações do uso de ruxolitinibe para os pacientes com mielofibrose IPSS intermediário-2 e alto risco são baseadas nos benefícios clínicos, evidenciados pelos estudos COMFORT (60,68). É descrito que o ruxolitinibe demonstrou superioridade clínica comparado ao placebo ou melhor terapia disponível no tratamento de mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera e mielofibrose pós trombocitemia essencial, com maiores taxas de controle de esplenomegalia, melhora nos sintomas, qualidade de vida e aumento de sobrevida global. As respostas foram sustentadas por uma mediana de três anos, e os benefícios foram independentes de

características de subgrupos como idade, presença de mutação, contagem de hemoglobina e plaquetas (7). Por esse motivo, os autores recomendam o uso de ruxolitinibe para primeira linha de tratamento em pacientes com mielofibrose primária ou pós policitemia vera ou trombocitemia essencial, com IPSS intermediário-2 ou alto risco. Adicionalmente, o medicamento é descrito como uma terapia alternativa para pacientes com IPSS intermediário-1, com significante esplenomegalia e/ou sintomatologia (7).

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A mielofibrose apresenta o pior prognóstico, tanto em sobrevida, quanto em qualidade de vida, em comparação as outras neoplasias mieloproliferativas. Além de uma doença rara incapacitante, apresenta alta morbidade e mortalidade, principalmente nos pacientes dependentes exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS), evidenciado pela baixa mediana de sobrevida nestes pacientes (31).

Do ponto de vista de tratamento, o objetivo terapêutico primário para pacientes com mielofibrose é melhorar a esplenomegalia e/ou sintomas constitucionais e sobrevida global. Entretanto, o tratamento farmacológico convencional não é capaz de prologar a sobrevida, nem melhorar a qualidade de vida dos pacientes de maneira significativa (2). Desta maneira, observa-se que, atualmente, os pacientes do SUS não apresentam nenhuma terapia eficaz e segura para o manejo da doença (38,44). A escassez de informações e resultados de ensaios clínicos que permitem determinar o exato papel dessas alternativas terapêuticas, agrava ainda mais o cenário de incerteza da eficácia desses medicamentos. Além disso, esses medicamentos não apresentam aprovação regulatória para o tratamento de mielofibrose.

Em um painel de especialistas conduzido em 2019, sinalizou-se que os pacientes com mielofibrose atendidos no SUS apresentam acesso limitado a medicamentos capazes de promover melhora nos sintomas e sobrevida global da doença. Os inibidores de JAK1/JAK2 são um exemplo de tratamentos aprovados, mas sem disponibilidade no sistema de saúde público. Ainda, os resultados deste painel apontam a disponibilidade destes tratamentos para mielofibrose no sistema de saúde privado, representada por 24% da população total brasileira, o que agrava a disparidade e inequidade dos sistemas de saúde no país (45).

Devido ao perfil dos pacientes com mielofibrose, é importante destacar que uma representatividade dos pacientes não apresentam elegibilidade para realizarem o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), por indisponibilidade de doador compatível, idade avançada ou presença de comorbidades. Entretanto, apesar do TCTH ser a única opção curativa da mielofibrose, o procedimento apresenta altos riscos de morbidade e mortalidade (46), e mesmo em condições favoráveis, os riscos de TCTH podem ser maiores que os próprios benefícios.

Portanto, a especificidade limitada e baixo desempenho dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS, destacam esta importante necessidade não atendida dentro do contexto do tratamento da mielofibrose.

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O ruxolitinibe é um potente inibidor seletivo das JAK1 e JAK2. Ele foi o primeiro e é o único medicamento aprovado para tratamento de mielofibrose pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2015 (2).

Jakavi® (ruxolitinibe) foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em novembro de 2011 para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera e mielofibrose pós trombocitemia essencial (47)

Pelo *European Medicines Agency* (EMA), Jakavi® (ruxolitinibe) foi aprovado em agosto de 2012 para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados em pacientes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial (48).

Adicionalmente, o TGA na Austrália também aprovou o Jakavi® (ruxolitinibe) para o tratamento de esplenomegalia relacionada à doença ou sintomas causados por mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial (49).

3.1 Indicação

O ruxolitinibe é indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial (2).

3.2 Posologia e modo de administração

O ruxolitinibe é disponibilizado nas apresentações de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20mg – embalagens contendo 60 comprimidos. A dose inicial recomendada de Jakavi® (ruxolitinibe) em mielofibrose é de 5 mg administrados por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³, 15 mg duas vezes por dia em 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 (2). As doses podem ser ajustadas com base na segurança e na eficácia. O tratamento deve ser suspenso para contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm³ ou contagens absolutas de neutrófilos inferiores a 500/mm³. Após recuperação das plaquetas e dos neutrófilos para níveis acima desses valores, o tratamento pode ser reiniciado com 5

mg duas vezes por dia e aumentado gradualmente com base na monitorização cuidadosa do hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos leucócitos. Devem ser consideradas reduções da dose se a contagem das plaquetas cair para valores abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ com o objetivo de evitar interrupções do tratamento em função de trombocitopenia (2).

Se a eficácia for considerada insuficiente e a contagem de plaquetas e de neutrófilos for adequada, as doses podem ser aumentadas até 5 mg duas vezes por dia, com dose máxima de 25 mg duas vezes por dia. A dose inicial não deve ser aumentada durante as primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais frequentemente do que em intervalos de 2 semanas (2).

3.3 Mecanismo de ação

Jakavi® (ruxolitinibe) é um inibidor seletivo das JAK1 e JAK2 (valores de IC50 de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respectivamente). Essas quinases medem a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e função imune. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de STATs para receptores da citocina, ativação e localização subsequente de STATs para o núcleo, levando à modulação da expressão do gene. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada a vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevivência de células malignas. A mielofibrose é uma neoplasia mieloproliferativa conhecida por estar associada à sinalização desregulada de JAK1 e JAK2. Acredita-se que a base para a desregulação inclua níveis altos de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações de ganho de função, tais como *JAK2 V617F* e silenciamento dos mecanismos regulatórios negativos. Pacientes com mielofibrose exibem sinalização de JAK desregulada, independente do status mutacional de *JAK2 V617F* (2).

Ruxolitinibe inibe a sinalização de JAK-STAT e a proliferação celular de modelos celulares dependentes de citocina de malignidades hematológicas, bem como de células Ba/F3 para aumento independente de citocina pela expressão da proteína *JAK2 V617F* mutada, com IC50 variando de 80 a 320 nM (2).

3.4 Propriedades farmacocinéticas

Ruxolitinibe é uma molécula de classe 1 de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, com alta permeabilidade, alta solubilidade e rápidas características de dissolução. É rapidamente absorvido após a administração oral, com uma concentração

plasmática máxima atingida aproximadamente uma hora após a dose. Com base no estudo de equilíbrio de massa em humanos, a absorção oral do ruxolitinibe foi 95% ou mais. Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do ruxolitinibe (2).

3.5 Contraindicações

O ruxolitinibe é contraindicado nos casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes (lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hiprolose, povidona, dióxido de silício e estearato de magnésio) (2).

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

No Brasil, ainda não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo de pacientes com mielofibrose. Atualmente, o manejo terapêutico destes pacientes é feito com base no escore IPSS e nas condições clínicas do paciente. A melhor terapia disponível se resume ao tratamento de sintomas e de suporte clínico necessário com medicamentos como andrógenos, danazol ou talidomida, com ou sem prednisona para controle da anemia. Em alguns casos, a lenalidomida também pode ser usada principalmente em pacientes que não respondem às opções anteriores. Para o controle dos sintomas de esplenomegalia, a hidroxiureia é o principal medicamento utilizado; e raramente, esses pacientes são recomendados de serem submetidos a esplenectomia ou irradiação esplênica. Adicionalmente, as transfusões sanguíneas são utilizadas para controle de anemia (14). Entretanto, essas opções terapêuticas não são aprovadas para uso específico de tratamento de mielofibrose, e não apresentam estudos clínicos fase III que comprovem os seus benefícios clínicos para essa população.

A única opção curativa é o TCTH, porém, como descrito anteriormente, este procedimento não é aplicável para grande parcela dos pacientes, além de apresentarem altos riscos de morbidade e mortalidade (50,51).

4.1 Transplante alogênico de células hematopoéticas

O transplante de células tronco hematopoéticas está indicado para pacientes <75 anos no SUS (52), com doador com antígeno leucocitário humano (HLA) compatível, IPSS intermediário-2 ou alto risco (53).

O transplante alogênico de células tronco oferece a única chance de cura para mielofibrose, entretanto, a taxa de cura é descrita em 30% a 60% (54), com uma sobrevida de longo prazo estimada em 30% a 70% (54).

Por outro lado, o procedimento está associado a morbidade e mortalidade substanciais. Entre as morbidades, destaca-se a alta taxa de doença do enxerto contra o hospedeiro (10% a 60%), que pode contribuir para as altas taxas de mortalidade (10% a 45%) (55). Dados indicam a ocorrência de falência primária do enxerto em 10 a 20% dos casos, falência secundária em mais de 10% dos pacientes, mortalidade em 100 dias de 10% a 30% e recaídas não fatais de 30% a 50% (54).

Em vista dos riscos, o transplante tem sido tradicionalmente limitado para pacientes elegíveis com prognóstico ruim. Os dados de DATASUS revelam que nos anos de 2016, 2017, 2018 e 2019, apenas 1, 2, 0, 2 pacientes com doenças mieloproliferativas crônicas, respectivamente, foram submetidos ao transplante alogênico (52), demonstrando que mesmo na conduta médica do SUS, não existem muitos pacientes que são submetidos ao procedimento. A maioria dos pacientes com mielofibrose não é elegível para o transplante em função da sua idade avançada, seu estado clínico debilitado no momento do diagnóstico, ou e pela dificuldade relacionada à disponibilidade de doador (1). Adicionalmente, a própria diretriz nacional da ABHH determina que apesar do transplante alogênico permanecer a única opção terapêutica curativa, outros medicamentos podem trazer avanços significativos no controle de sintomas e aumento de sobrevida, como os inibidores de JAK-STAT (7).

4.2 Terapia farmacológica

A hidroxiureia, também conhecida como hidroxycarbamida, é recomendada para esplenomegalia sintomática, trombocitose, prurido, leucocitose e dor óssea, apesar de não apresentar indicação regulatória aprovada para o tratamento de mielofibrose. Na fase celular pré fibrótica, indica-se dose de 15mg a 20mg/kg/dia, ajustando dose na manutenção (53). No estudo de Martínez-Trillos *et al*, 2010 (56), a hidroxiureia apresentou taxa de resposta de 40% para trombocitose, 28% para leucocitose, 10% para prurido e 8% para dor óssea. No entanto, 45% dos pacientes apresentaram toxicidade hematológica, com piora da anemia ou pancitopenia (56). No geral, respostas completas são raras e doses de mais de 1,5 g/dia podem ser necessárias para obtenção de efeito clínico. Os benefícios são geralmente observados em 8-10 semanas de tratamento, apesar de eventos adversos, especialmente citopenias, em doses efetivas (42).

O interferon é indicado na dose de 3 a 5 milhões unidades/dia, nos casos de mielofibrose hiperproliferativa refratária a hidroxiureia (53).

Talidomida e lenalidomida apresentam taxa de resposta à anemia de aproximadamente 20% com talidomida como agente único (50 a 200 mg/d), enquanto que a adição de prednisona a doses baixas de talidomida (50 mg/d) pareceu atenuar os eventos adversos associados à talidomida e aumentar a taxa de resposta. No entanto, o evento adverso habitual da neuropatia periférica permanece inalterado. Tanto a talidomida

quanto a lenalidomida melhoram a trombocitopenia e a esplenomegalia em aproximadamente 10% dos pacientes (51).

Segundo a ABHH (2019), o bussulfano é uma opção de terapia para pacientes mais velhos, com baixa expectativa de vida (7).

A esplenectomia é indicada nos casos de esplenomegalia sintomática refratária a medicamentos, episódios recorrentes de infarto esplênico e hipertensão portal, além de anemia refratária a medicamentos e sintomas catabólicos graves, incluindo caquexia. Entretanto, é considerado um procedimento de risco substancial por complicações pós-operatórias, com taxa de mortalidade de 10%. As principais complicações são: sangramento intra-abdominal, abscessos subfrênico e sepse, trombocitose extrema e risco de trombose e hepatomegalia progressiva (metaplasia mieloide hepática) (53).

A radioterapia é recomendada para pacientes com contagem plaquetária $> 50 \times 10^9/L$ e que não são elegíveis a intervenções cirúrgicas. Também pode ser recomendada em casos de dor óssea grave (57).

O tratamento da anemia pode ser feito com danazol, 200 a 800mg/dia, variando de acordo com a resposta, por pelo menos 6 meses. Eritropoetina pode ser utilizada se a dosagem de eritropoetina estiver baixa (<125 U/L) e Hb < 10 g/dl. Transfusões de hemácias também podem ajudar no manejo da anemia da doença de base (53).

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Revisão sistemática da literatura

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e o custo-efetividade do uso de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, com contagem plaquetária acima de 100.000/mm³.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 9).

Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com contagem plaquetária acima de 100.000/mm ³
I - Intervenção	ruxolitinibe
C – Comparação	Placebo ou qualquer comparador ativo (melhor terapia disponível)
O – Desfechos	Eficácia e segurança: alívio de sintomas da doença (incluindo coceira, dor e fadiga), sobrevida global, sobrevida livre de progressão, alterações no tamanho de baço, efeitos adversos do tratamento e qualidade de vida relacionada à saúde Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Desenho de Estudo	de Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, 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), em adultos, com contagem plaquetária superior a 100.000/mm³ é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

5.1.1 Intervenção

Ruxolitinibe.

5.1.2 População

Consideraram-se os pacientes com mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com contagem plaquetária superior a 100.000/mm³.

5.1.3 Comparação

Placebo ou qualquer comparador ativo (melhor terapia disponível).

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até abril de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE (Anexo 3).

Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 10). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que essa fosse mais sensível. As estratégias de busca encontram-se na Tabela 11.

Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro ECR + RS	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE	(myelofibrosis)	(Ruxolitinib)	-	-
PUBMED	<p> ("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis" 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 </p>	<p> ("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib") </p>	<p> (((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])) </p>	<p> (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])) </p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

"Myeloid Metaplasias,
Agnogenic" OR "Myelofibrosis
With Myeloid Metaplasia")

((("animals"[Mesh]) NOT
("humans"[Mesh])))

LILACS

("Mielofibrose Primária" OR
"Primary Myelofibrosis" OR
"Mielofibrosis Primaria" OR
"Myelofibrosis" OR
"Mielofibrose" OR
"Mielofibrosis")

("ruxolitinib" OR "ruxolitinibe"
OR "INCB018424" OR
"jakavi" OR "jakafi")

-

(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
Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR
mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles
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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem
o consentimento expresso dos autores

“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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")				
CDR	(myelofibrosis)	(ruxolitinib)	-	-
EMBASE	('myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasia' OR 'idiopathic myelofibrosis' OR 'metaplasia, myeloid' OR 'myelofibrosis, idiopathic' OR 'myelofibrosis, primary' OR 'myeloid metaplasia' OR 'primary myelofibrosis' OR 'myelofibrosis'/exp)	('ruxolitinib'/exp OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile' OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile phosphate' OR '3 cyclopentyl 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] propanenitrile' OR 'beta cyclopentyl 4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazole 1 propanenitrile' OR 'inc 424' OR 'inc424' OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb018424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR 'jakafi' OR 'jakavi' OR 'ruxolitinib' OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics')

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Tabela 11. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis" 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 ("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib")) 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: 465 títulos.

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – Filtro econômico**

((("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis" 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 ("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib")) 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: 12 títulos

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

("Mielofibrose Primária" OR "Primary Myelofibrosis" OR "Mielofibrosis Primaria" OR "Myelofibrosis" OR "Mielofibrose" OR "Mielofibrosis") AND ("ruxolitinib" OR "ruxolitinibe" OR "INCB018424" OR "jakavi" OR "jakafi")

Resultado: 1 título.

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – Filtro econômico**

("Mielofibrose Primária" OR "Primary Myelofibrosis" OR "Mielofibrosis Primaria" OR "Myelofibrosis" OR "Mielofibrose" OR "Mielofibrosis") AND ("ruxolitinib" OR "ruxolitinibe" OR "INCB018424" OR "jakavi" OR "jakafi") 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 Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" 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 Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles 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: 0 títulos.

CRD

▪ **BUSCA SIMPLES**

(myelofibrosis) AND (ruxolitinib)

Resultados: 6 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(myelofibrosis) AND (ruxolitinib)

Resultados: 1 título (revisão sistemática).

EMBASE

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

('myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasia' OR 'idiopathic myelofibrosis' OR 'metaplasia, myeloid' OR 'myelofibrosis, idiopathic' OR 'myelofibrosis, primary' OR 'myeloid metaplasia' OR 'primary myelofibrosis' OR 'myelofibrosis'/exp) AND ('ruxolitinib'/exp OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile' OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 **cyclopentylpropanenitrile phosphate**' OR '3 **cyclopentyl 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] propanenitrile**' OR 'beta cyclopentyl 4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazole 1 propanenitrile' OR 'inc 424' OR 'inc424' OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb018424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR 'jakafi' OR 'jakavi' OR 'ruxolitinib' OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')

Resultados: 260 títulos.

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – Filtro econômico

#1 ('myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasia' OR 'idiopathic myelofibrosis' OR 'metaplasia, myeloid' OR 'myelofibrosis, idiopathic' OR 'myelofibrosis, primary' OR 'myeloid metaplasia' OR 'primary myelofibrosis' OR 'myelofibrosis'/exp) AND ('ruxolitinib'/exp OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile' OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile phosphate' OR '3 cyclopentyl 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] propanenitrile' OR 'beta cyclopentyl 4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazole 1 propanenitrile' OR 'inc 424' OR 'inc424' OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb018424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR 'jakafi' OR 'jakavi' OR 'ruxolitinib' OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate')

#2 ('cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics')

#3 #1 AND #2

Resultados: 171 títulos.

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

5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes em uso de ruxolitinibe no tratamento de mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³;
- Sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

5.4 Critérios de exclusão

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos de biologia molecular, ensaios pré-clínicos, estudos de farmacodinâmica e farmacocinética, estudos clínicos fase I e fase II, estudos clínicos envolvendo pacientes com mielofibrose de risco baixo ou intermediário-1, relatos ou séries de casos, estudos observacionais e tamanho amostral menor que 50 participantes.

5.5 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

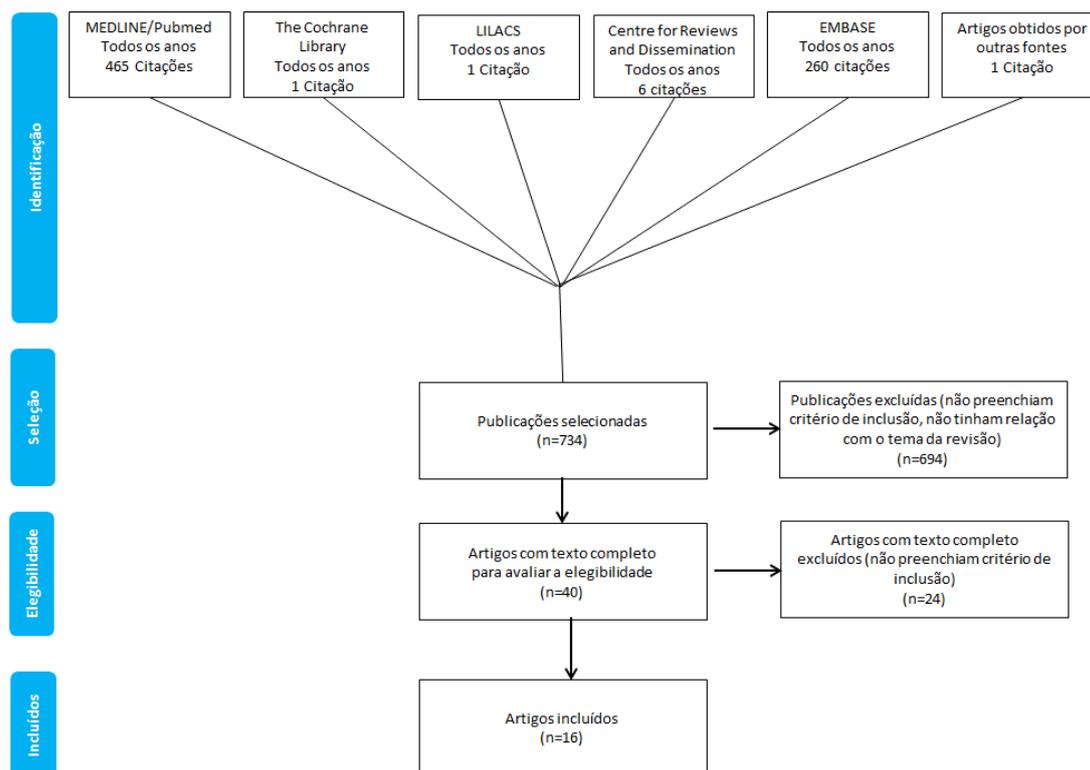
Os estudos elegíveis foram avaliados em relação ao risco de viés utilizando ferramentas específicas por tipo de estudo. As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews – AMSTAR-2* (58). Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta da Cochrane Risk of Bias RoB 2.0. Foi definido que na presença de ECR com baixo risco de viés, os estudos observacionais atuariam como evidências complementares, não sendo formalmente avaliados em relação ao seu risco de viés. A certeza do corpo das evidências foi avaliada de acordo com o Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)(59).

5.6 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.6.1 Seleção dos artigos

O fluxograma e resultados da seleção dos artigos para análises de segurança e eficácia estão demonstradas na Figura 4, e descritas nas tabelas seguintes.

Os estudos excluídos com suas respectivas justificativas estão apresentados no Anexo 6.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.

Tabela 12. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano
Verstovsek <i>et al.</i> (60)	<i>N Engl J Med</i>	2012
Verstovsek <i>et al.</i> (61)	<i>Br J Haematol</i>	2013
Verstovsek <i>et al.</i> (62)	<i>Haematologica</i>	2013
Verstovsek <i>et al.</i> (63)	<i>Haematologica</i>	2015
Verstovsek <i>et al.</i> (64)	<i>J Hematol Oncol</i>	2017

Mesa et al. (65)	<i>J Clin Oncol</i>	2013
Mesa et al. (66)	<i>Clin Lymphoma, Myeloma Leuk</i>	2015
Miller et al. (67)	<i>Clin Lymphoma, Myeloma Leuk</i>	2017
Harrison et al. (68)	<i>N Engl J Med</i>	2012
Cervantes et al. (69)	<i>Blood</i>	2013
Harrison et al. (70)	<i>Leukemia</i>	2016
Guglielmelli et al. (71)	<i>Blood</i>	2014
Harrison et al. (72)	<i>Br J Haematol</i>	2013
Martí-Carvajal et al. (73)	<i>Cochrane</i>	2015
Vannucchi et al. (74)	<i>Haematologica</i>	2015
Verstovsek et al. (75)	<i>J Hematol Oncol</i>	2017

5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Descrição dos estudos pivotais COMFORT-I e COMFORT-II

COMFORT-I

Verstovsek 2012 (60)

O estudo COMFORT-I consistiu em um ensaio clínico randomizado, fase III, duplo cego, paralelo, com mediana de 32 semanas, que avaliou 309 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou pós trombocitemia essencial de IPSS intermediário-2 ou alto risco. 309 pacientes foram randomizados para receber tratamento com a intervenção com ruxolitinibe (15 ou 20 mg duas vezes ao dia) (n=155), ou para o braço comparador de placebo (n=154). Dentre os desfechos, foram avaliados a proporção de pacientes que alcançaram redução de $\geq 35\%$ do volume de baço em relação ao baseline, sobrevida global, melhora de sintomas e sobrevida livre de leucemia.

Os pacientes apresentavam características basais semelhantes entre os dois grupos do estudo. No seguimento mediano de 32 semanas, 134 pacientes do grupo ruxolitinibe e 78 pacientes do grupo placebo permaneceram com o tratamento após a randomização.

O objetivo primário de redução de pelo menos 35% do volume de baço foi alcançado por 41,9% pacientes do braço com ruxolitinibe, em comparação a 0,7% do braço placebo ([OR]: 134,3; IC 95%: 18,0 a 1004,9; $p < 0,001$; como demonstrado na Figura 5). Na semana 24, dentre os pacientes que receberam ruxolitinibe, 139 tiveram uma redução média no volume do baço de 31,6% (mediana de 33%) em comparação com 106 participantes do grupo placebo que tiveram um aumento médio de 8,1% (mediana de 8,5%) (P = não relatado).

67,0% dos pacientes que apresentaram redução do baço mantiveram a resposta por 48 ou mais semanas.

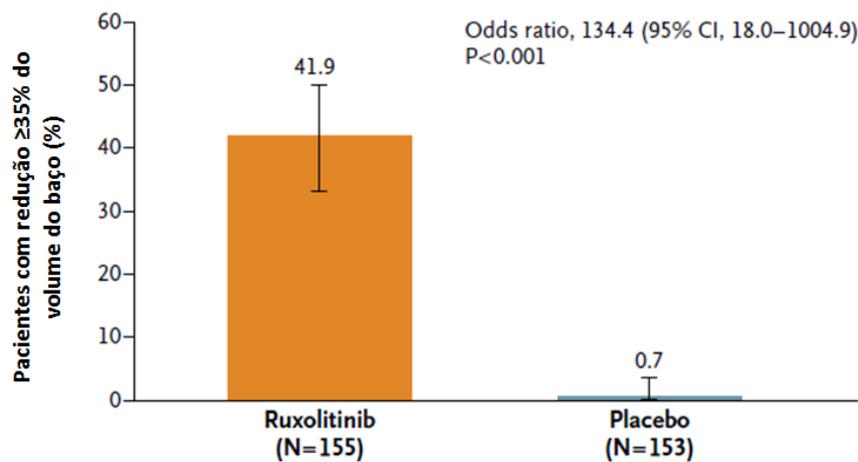


Figura 5. Proporção de pacientes com diminuição do volume do baço ≥35% na semana 24. Adaptado de Verstovsek, 2012. (60)

Em termos de sintomas, os pacientes recebendo ruxolitinibe apresentaram uma proporção significativamente maior (45,9%) com redução de 50% ou mais no escore total de sintomas de mielofibrose até a semana 24 de acompanhamento, em comparação a 5,3% de pacientes com placebo (OR: 15,3; IC 95%: 6,9 a 33,7; p<0,001).

A melhora dos sintomas promovida pelo ruxolitinibe foi rápida e se manteve ao longo das 24 semanas, tempo no qual os dados sobre sintomas foram coletados (Figura 6).

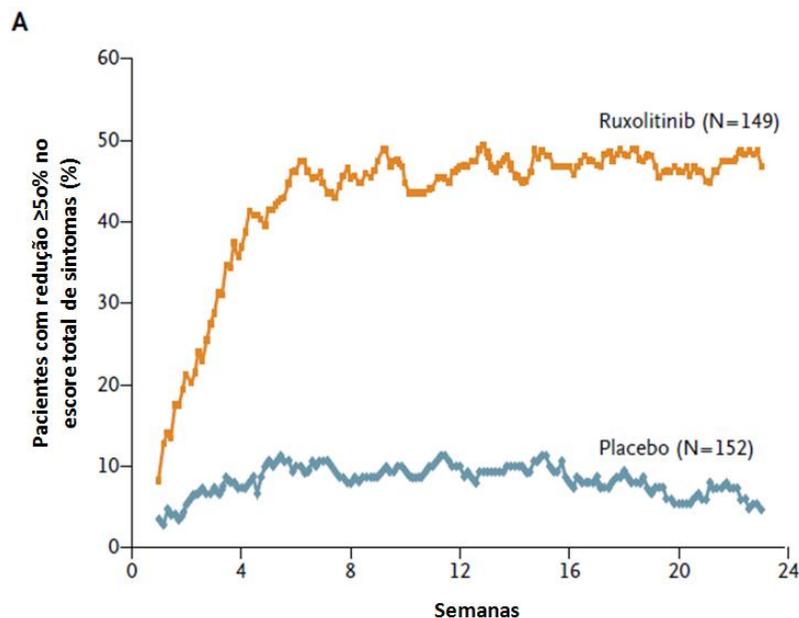


Figura 6. Mudanças nos escores de sintomas. Adaptado de Verstovsek, 2012. (60)

Os pacientes que receberam ruxolitinibe demonstraram uma melhora média de 46,1% (mediana 56,2%), enquanto os pacientes que receberam placebo tiveram uma piora média de 41,8% (mediana 14,6%) no escore total de sintomas da doença ($p < 0,001$).

Para a sobrevida global, ruxolitinibe apresentou melhora significativa em sobrevida global em 51 semanas de acompanhamento, quando comparado ao grupo placebo. Foram reportados 13 mortes no grupo tratado com ruxolitinibe, e 24 no grupo com placebo (HR: 0,50; IC 95%: 0,25 a 0,98; $p = 0,04$).

Considerando aspectos de segurança, os eventos adversos mais comuns reportados no braço de ruxolitinibe foram a anemia e a trombocitopenia.

Como conclusões, o estudo descreve que em comparação ao placebo, ruxolitinibe apresentou benefícios clínicos significativos, com a redução do volume de baço, acompanhados de melhora de sintomas e sobrevida global nos pacientes estudados com mielofibrose.

Verstovsek 2013 (61)

O estudo Verstovsek, 2013 (61) apresentou análises complementares do ensaio COMFORT-I (60) com o objetivo de avaliar a consistência da eficácia de ruxolitinibe em diferentes subgrupos de pacientes. Os subgrupos analisados incluíram subtipos de mielofibrose (mielofibrose primária ou secundária), idade (abaixo ou igual a 65 anos, ou acima de 65 anos), status de IPSS, mutação *JAK2 V617F*, nível de hemoglobina no baseline, contagem de plaquetas no baseline, tamanho do baço palpável no baseline e volume do baço no quartil no baseline e o *Total Symptom Score* (TSS).

Como principais conclusões, a redução do volume de baço, TSS e evidência de melhora em sobrevida dos pacientes recebendo ruxolitinibe em relação ao grupo placebo foi consistente nos subgrupos estudados, confirmando que ruxolitinibe é uma terapia eficaz para o espectro de pacientes estudados no ensaio clínico COMFORT-I.

Verstovsek 2013 (2 anos de seguimento) (62)

Na análise de acompanhamento de dois anos de seguimento, descreve-se que 100 pacientes randomizados no braço ruxolitinibe ainda permaneciam em tratamento. Todos os pacientes randomizados no braço de placebo realizaram *crossover* para o braço de ruxolitinibe ou descontinuaram o tratamento dentro de 3 meses da análise primária.

A mediana de redução do volume de baço e a melhora na qualidade de vida dos pacientes recebendo ruxolitinibe se mantiveram. Adicionalmente, o estudo descreve que a melhora na sobrevida foi observada no braço ruxolitinibe, versus o braço placebo (HR=0,58; IC 95%: 0,36 – 0,95; p=0,03), como demonstrado na Figura 7.

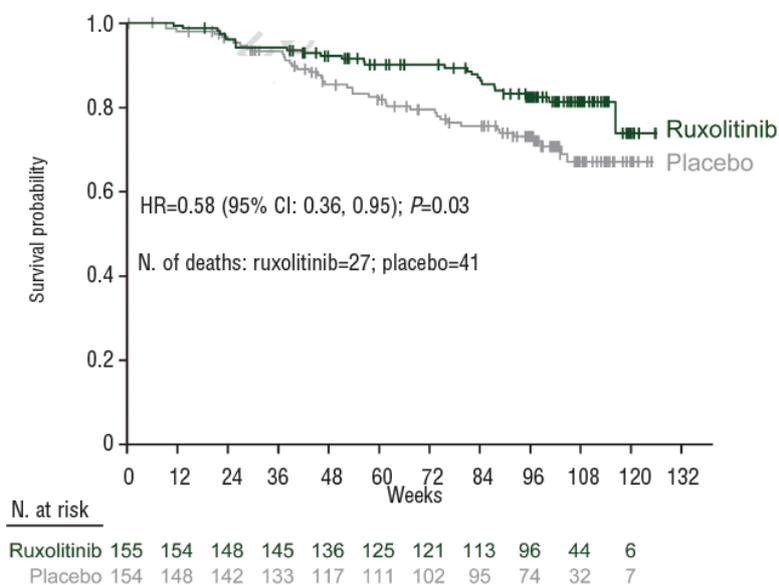


Figura 7. Estudo COMFORT-I - Sobrevida mediana em 102 semanas. Adaptado de Verstovsek, 2013. (62)

A incidência de novos eventos grau 3 e 4 de anemia e trombocitopenia diminuíram no decorrer do tempo para níveis observados em pacientes que receberam placebo. A contagem de plaquetas se permaneceu estável ao longo do período de acompanhamento.

Finalmente, os autores concluem que os dados indicam que o tratamento de ruxolitinibe promove reduções de volume de baço e melhora na qualidade de vida duradouros, e sugere a vantagem de sobrevida continuada de ruxolitinibe em comparação ao placebo.

Verstovsek 2015 (3 anos de seguimento) (63)

Na análise de três anos de seguimento do estudo COMFORT-I (60), a eficácia e segurança de ruxolitinibe foram avaliadas em uma mediana de 149 semanas de acompanhamento. Aproximadamente 50% dos pacientes originalmente randomizados para o braço ruxolitinibe, permaneceram no tratamento, enquanto os pacientes alocados no braço placebo descontinuaram ou realizaram *crossover* para ruxolitinibe. Dentre os

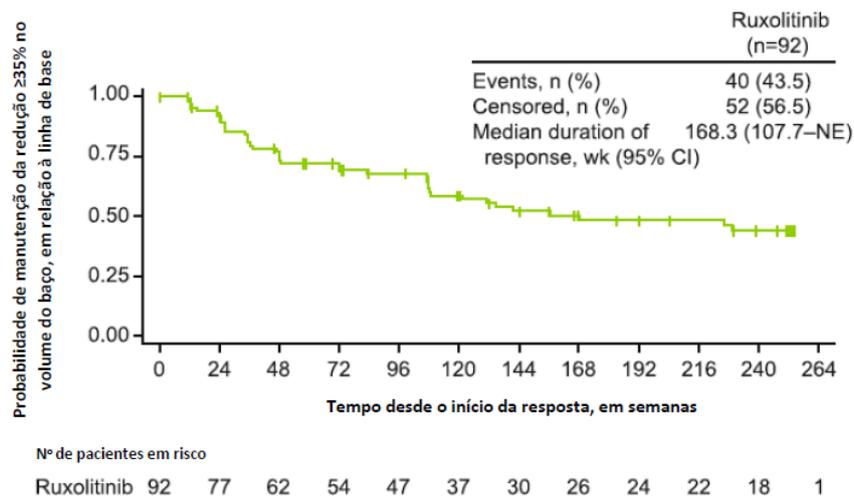
principais resultados, descreve-se a média de redução de volume de baço de 34% com o uso de ruxolitinibe na semana 144. Em termos de qualidade vida, a melhora observada anteriormente foi sustentada a longo prazo com o uso de ruxolitinibe. A sobrevida global ainda favoreceu o braço ruxolitinibe, apesar do *crossover* de pacientes do braço placebo (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,03; p=0,067). O ruxolitinibe permaneceu bem tolerado, sem nenhum padrão de piora nos eventos graus 3 e 4 de anemia e trombocitopenia pela exposição de longo prazo a ruxolitinibe.

Verstovsek 2017 (5 anos de seguimento) (64)

A análise de 5 anos de seguimento do estudo apresentou os resultados de eficácia e segurança finais de longo prazo do estudo COMFORT-I (60).

A mediana de tempo de *crossover* foi de 39,9 (5,0-65,3) semanas. Ao final do estudo, 27,77% dos pacientes randomizados originalmente para o braço de ruxolitinibe, e 25,2% dos pacientes que realizaram *crossover* para ruxolitinibe permaneciam em tratamento com o medicamento.

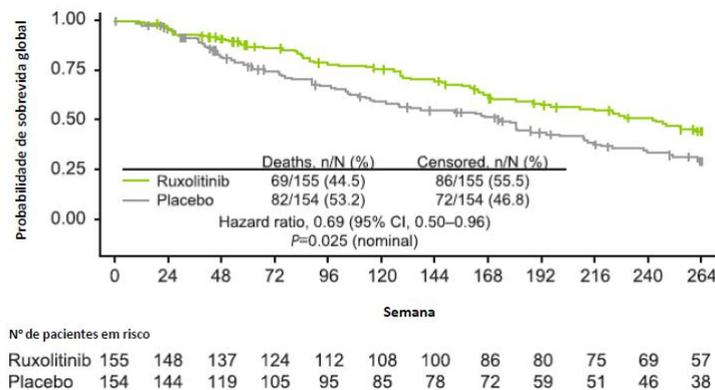
Resposta de baço: 59,4% dos pacientes que foram originalmente randomizados para receberem ruxolitinibe alcançaram redução de pelo menos $\geq 35\%$ de volume de baço em algum momento do estudo, com uma duração mediana de resposta de 168,3 semanas. Dentre os pacientes que continuaram o tratamento com ruxolitinibe, a mediana de redução do baseline de volume de baço foi rápido e duradouro. No grupo de ruxolitinibe, a mediana de mudanças em porcentagem do baseline foram -33,0% (-75,9 a 25,1%), e -40,8% (-95,9-73,3%) na semanas 24 e 240, respectivamente.



A duração da resposta do baço foi avaliada para os 92 pacientes no grupo ruxolitinibe que obtiveram uma redução de $\geq 35\%$ em relação ao valor basal no volume do baço. NE: não avaliável.

Figura 8. Duração da redução $\geq 35\%$ no volume do baço, em relação à linha de base. Adaptado de Verstovsek, 2017. (64)

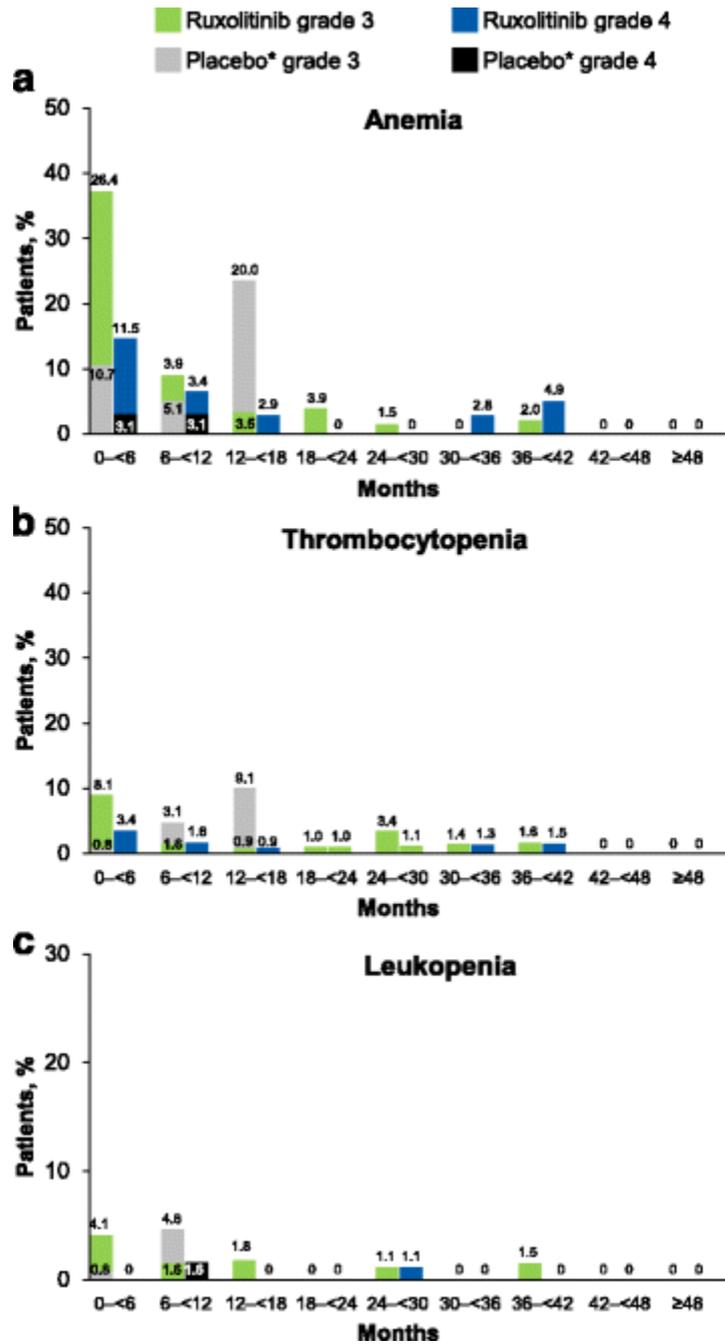
Sobrevida global: Os pacientes randomizados no grupo ruxolitinibe apresentaram sobrevida global mais prolongada em comparação ao grupo placebo. A mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo de pacientes randomizados no braço de ruxolitinibe. Entre os pacientes randomizados para placebo, a mediana de SG foi de 108 semanas para pacientes censurados no cruzamento de grupos e 200 semanas para todos os pacientes (HR: 0,69; IC 95%: 0,50-0,96; $p=0,025$; Figura 9).



A análise de sobrevida global incluiu todos os pacientes que morreram durante o estudo ou durante o seguimento de longo prazo após a interrupção do tratamento do estudo. HR: *hazard ratio*.

Figura 9. Sobrevida global. Adaptado de Verstovsek, 2017. (64)

Segurança: A incidência de novos eventos adversos não hematológicos foram geralmente estabilizados ou minimizados com o tratamento de longo prazo no grupo de pacientes com ruxolitinibe. Os novos eventos adversos não hematológicos mais comuns de todos os graus foram a fadiga (33,3%), pneumonia (16,4%), constipação (16,0%), tosse (15,4%) e dor de cabeça (15,4%). A anemia e a trombocitopenia foram os eventos comuns na maioria dos pacientes randomizados no grupo de ruxolitinibe. As taxas de novos ou piora de eventos graus 3 e 4 de anemia, trombocitopenia e leucopenia foram maiores nos primeiros seis meses de tratamento, diminuindo no decorrer do tratamento. Nenhum paciente em uso de ruxolitinibe apresentou novo ou piora nos eventos graus 3 e 4 de anemia, trombocitopenia e leucopenia depois do mês 42. De acordo com as anormalidades laboratoriais hematológicas no grupo randomizado para ruxolitinibe, os níveis médios de hemoglobina diminuíram nas primeiras 12 semanas de tratamento em ambos os grupos em uso de ruxolitinibe, mas aumentaram em relação aos níveis basais, com posterior estabilização. Da mesma forma, a contagem média de plaquetas e leucócitos também diminuiu durante as primeiras 12 semanas de tratamento com ruxolitinibe, e permaneceu estável após isso. O número médio (desvio padrão) de transfusões por mês no grupo ruxolitinibe atingiu o pico entre as semanas 4 e 8 (1,2 [1,75]) e, em seguida, diminuiu de forma constante até as semanas 36 a 48 (0,7 [1,35]), estabilizando depois disso.



Incidência de novos casos ou piora de grau 3 e 4 (a) anemia, (b) trombocitopenia, e (c) leucopenia durante o tempo. Anemia, trombocitopenia, e leucopenia foram baseados em anormalidades hematológicas laboratoriais. Os dados do braço placebo são apenas demonstrados até os 6 meses, uma vez que todos os pacientes randomizados para o placebo realizaram crossover ou descontinuaram o tratamento dentro e 3 meses da análise primária.

Figura 10. Eventos adversos de acordo com o mês de seguimento do estudo.

Os eventos adversos resultaram na descontinuação do tratamento em 50/155 (32,3%) pacientes originalmente randomizados para ruxolitinibe, 39/111 (35,1%) no grupo que cruzou para ruxolitinibe e 19/151 (12,6%) durante o tratamento com placebo. Os motivos mais comuns, que ocorreram em $\geq 2,0\%$ dos pacientes tratados com ruxolitinibe, foram a progressão da doença (3,2%), LMA (2,6%) e anemia (2,6%) no grupo randomizado para ruxolitinibe e trombocitopenia (3,6%) e LMA (3,6%) no grupo que cruzou para ruxolitinibe.

A taxa de transformação leucêmica foi de 0,01 por paciente-ano para pacientes randomizados para ruxolitinibe e 0,02 por paciente-ano para os pacientes que cruzaram do placebo para ruxolitinibe.

Em geral, 28/155 (18,1%) pacientes no grupo randomizado para ruxolitinibe e 39/151 (25,8%) no grupo randomizado para placebo apresentaram um evento adverso relacionado ao tratamento que resultou em morte durante o estudo ou no prazo de 28 dias após a última dose. Entre os pacientes randomizados para placebo, um evento adverso relacionado ao tratamento levou à morte em 11/151 (7,3%) pacientes durante o tratamento com placebo e em 28/111 (25,2%) pacientes após cruzamento para ruxolitinibe. As causas mais comuns no grupo randomizado para ruxolitinibe foram sepse (2,6%), progressão da doença (1,9%) e pneumonia (1,9%).

A análise final do estudo COMFORT-I demonstrou que o tratamento de longo prazo com ruxolitinibe de pacientes com mielofibrose intermediário-2 ou alto risco foram associados a reduções de tamanho de baço duradouros e aumento significativo de sobrevida global (SG) em comparação ao placebo. O perfil de segurança foi consistente com as análises anteriores dos estudos COMFORT-I (79) e COMFORT-II (87), sem eventos adversos novos ou inesperados identificados com tratamento em longo prazo.

Mesa 2013 (65)

Os autores avaliaram os efeitos de ruxolitinibe na carga dos sintomas e qualidade de vida para avaliar a habilidade de mensurar o formulário *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) v2.0 para medir mudanças significativas de sintomas relacionados a mielofibrose. Dentre os principais resultados, foi relatado que os pacientes que receberam ruxolitinibe experimentaram melhoras nos sintomas relacionados a mielofibrose, enquanto os pacientes com placebo apresentaram piora em seus resultados ($p < 0,001$). O nível de redução de volume de baço foi correlacionado a melhora em TSS, *Patient Global Impression of Change* (PGIC), *Patient Reported*

Outcomes Measurement Information System (PROMIS), Fatigue Scale, e European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC). Os pacientes que alcançaram redução de $\geq 35\%$ do volume de baço apresentaram os maiores níveis de melhora nos questionários de qualidade de vida.

Mesa 2015 (66)

Nesta análise *post hoc* do COMFORT-I (60), foram avaliados os efeitos do tratamento com ruxolitinibe sobre o estado metabólico e nutricional dos pacientes. Peso, colesterol e albumina foram medidos em pontos de tempo específicos ao longo do estudo. Como principais resultados, o tratamento de ruxolitinibe foi associado ao aumento de peso (alteração média: 3,9 kg vs. -1,9 kg), colesterol total (média de variação percentual: 26,4% vs. -3,3%) e níveis de albumina (média de variação percentual: 5,8% vs. -1,7%), em comparação ao placebo, na semana 24. Melhoras sustentadas foram observadas com ruxolitinibe em longo prazo. O estudo conclui que o tratamento com ruxolitinibe melhorou as medidas de estado metabólico e nutricional em pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto.

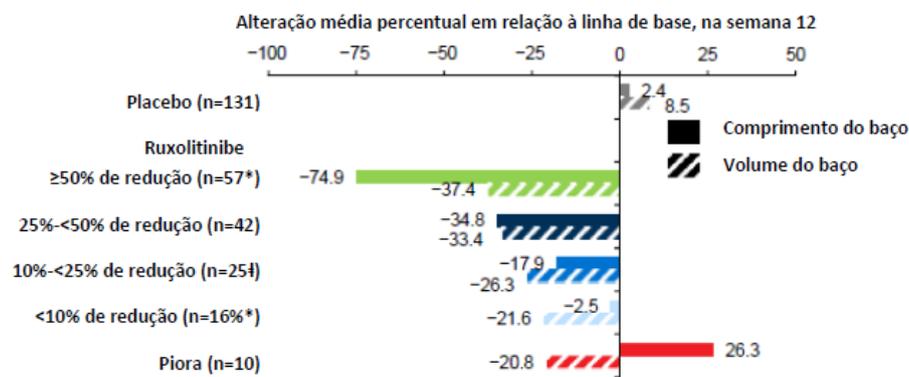
Miller 2017 (67)

Nesta análise exploratória *post hoc* do estudo COMFORT-I (60), são apresentados dados de eficácia com medidas práticas e orientadas para os pacientes, no corte feito com cinco anos de análise.

As mudanças do tamanho do baço na semana 12, ao invés da semana 24 (desfecho primário original para este estudo) foram avaliadas para determinar se alterações precoces no tamanho do baço estão associadas a desfechos em longo prazo.

Para a avaliação da SG, os pacientes no braço de ruxolitinibe foram estratificados em 3 subgrupos mutuamente exclusivos com base na redução $\geq 50\%$, 25% a $<50\%$ ou $<25\%$ (incluindo piora) no comprimento do baço na semana 12. Para a avaliação de todos os outros desfechos incluídos nesta análise (desfechos relatados pelos pacientes, peso corporal e níveis de albumina sérica), os pacientes do grupo ruxolitinibe foram avaliados em 5 subgrupos mutuamente exclusivos com base no estado do seu baço na semana 12: (1-4) $\geq 50\%$, 25% a $<50\%$, 10% a $<25\%$, ou $<10\%$ de redução na linha de base, e (5) pacientes com piora no comprimento do baço.

Na semana 12, 38,0% dos pacientes passíveis de avaliação (57 de 150) alcançaram redução $\geq 50\%$ no comprimento do baço (medida por palpação), 28,0% (42 de 150) obtiveram uma redução de 25% a $<50\%$, 16,7% (25 de 150) de 10% a $<25\%$ de redução e 10,7% (16 de 150) uma redução $<10\%$. Ocorreu piora no comprimento do baço em 6,7% (10 de 150). Em seguida, foi analisado se houve associação entre a redução do comprimento do baço utilizando a palpação (avaliada pelos médicos) e o volume do baço de acordo com a ressonância/tomografia computadorizada. Subgrupos de pacientes que tiveram redução no comprimento do baço com uso de ruxolitinibe na semana 12 também apresentaram reduções correspondentes no volume do baço (Figura 11). No entanto, os pacientes tratados com ruxolitinibe que mostraram piora no comprimento do baço avaliados com palpação na semana 12 apresentaram redução na esplenomegalia com base na medida do volume do baço (Figura 11).



*Um paciente não teve uma avaliação de volume de baço possível e foi excluído do cálculo.

† Dois pacientes não tiveram avaliações de volume do baço possíveis e foram excluídos do cálculo.

Figura 11. Percentual médio de alteração no comprimento e no volume do baço na semana 12, em relação à linha de base. Adaptado de Miller, 2017. (67)

Em todos os subgrupos, incluindo pacientes com piora do comprimento do baço na semana 12, ruxolitinibe (n=150) foi associado com melhora no volume do baço, carga de sintomas, peso corporal e níveis séricos de albumina. O peso corporal médio e os níveis de albumina sérica melhoraram em todos os subgrupos em uso de ruxolitinibe da linha de base até a semana 12, enquanto os pacientes no grupo placebo sofreram piora durante este período.

Em termos de sobrevida global (SG), o grupo randomizado para ruxolitinibe no corte de dados de 5 anos revelou uma tendência para a sobrevida prolongada em pacientes com maiores reduções a partir da linha de base no comprimento do baço na semana 12.

Como conclusão, descreve-se a importância de métodos de avaliação adicionais, que são práticos e facilmente acessíveis na comunidade, como a gravidade dos sintomas relatados pelo paciente, o peso corporal e os níveis séricos de albumina, que podem ser úteis na avaliação e monitoramento do benefício clínico de ruxolitinibe ao longo do tempo. Essas descobertas ressaltam a importância de se usar uma variedade de métodos de avaliação ao monitorar a resposta ao tratamento em pacientes com mielofibrose.

COMFORT-II

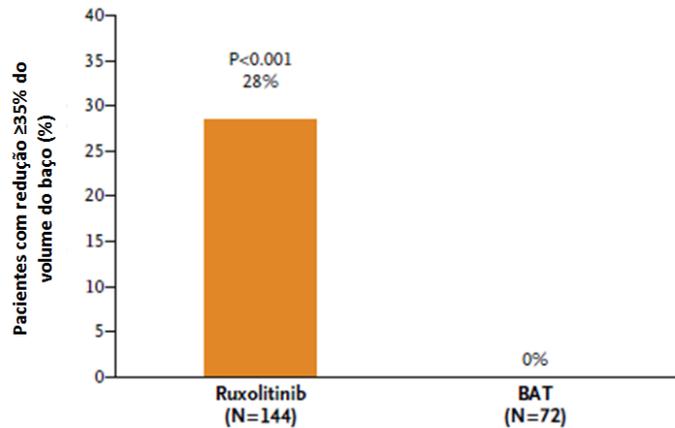
Harrison 2012 (68)

O estudo COMFORT-II consistiu em um ensaio clínico randomizado, fase III, paralelo, aberto, que avaliou a eficácia e segurança de ruxolitinibe em comparação a melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto risco. 146 pacientes foram randomizados para receber 15 mg ou 20 mg de ruxolitinibe, duas vezes ao dia, e 73 pacientes no braço BAT, de acordo com abordagem terapêutica adotada. Os pacientes do braço BAT poderiam receber hidroxiureia (47%), corticoides (16%) ou não receber nenhuma terapia ativa (33%).

O estudo apresentou como objetivo primário, a avaliação da proporção de pacientes que alcançaram redução de $\geq 35\%$ do volume do baço em relação ao volume inicial na semana 48 de tratamento. Dentre os desfechos secundários, foram avaliados a sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA).

Na semana 48, 28% dos pacientes tratados com ruxolitinibe atingiram uma diminuição $\geq 35\%$ do volume do baço em relação a 0% dos pacientes que receberam BAT ($p < 0,001$;

Figura 12). A duração mediana da resposta não foi atingida no grupo ruxolitinibe, com 80% dos pacientes apresentando resposta após um acompanhamento mediano de 12 meses.

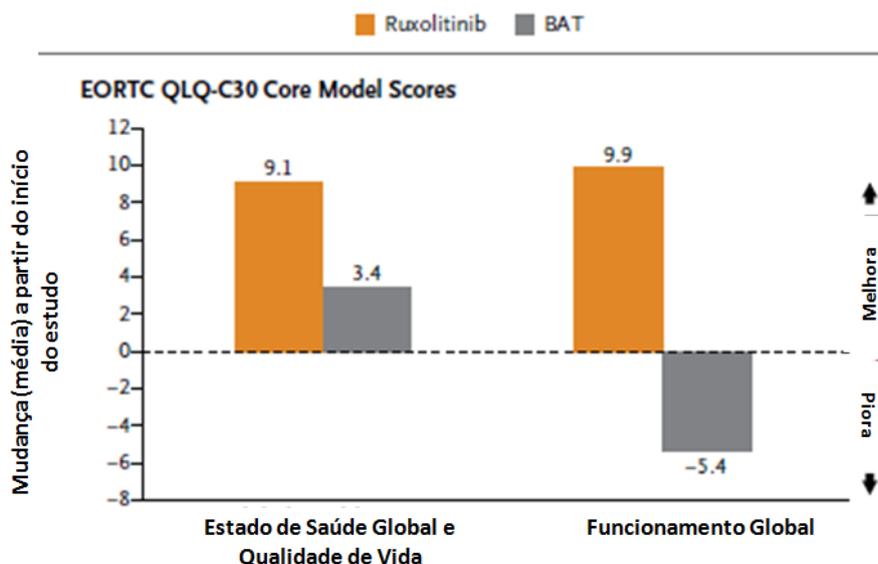


BAT: melhor terapêutica disponível.

Figura 12. Proporção de pacientes com diminuição do volume do baço $\geq 35\%$ na semana 48. Adaptado de Harrison, 2012. (68)

Em termos de sobrevida, com uma mediana de acompanhamento de 12 meses, 120 pacientes que foram randomizados para receber ruxolitinibe e 50 para receber BAT estavam vivos e sendo acompanhados depois de 48 semanas de estudo. Em uma análise de tempo-para-o-evento realizada na semana 48 do estudo, 44 pacientes (30%) no grupo ruxolitinibe e 19 (26%) no grupo BAT haviam apresentado eventos relacionados à progressão da doença (HR para progressão com ruxolitinibe: 0,81; IC 95%: 0,47 a 1,39). O tempo de sobrevida mediana não havia sido atingido na época da análise.

Os pacientes tratados com ruxolitinibe apresentaram melhora na qualidade de vida geral e redução dos sintomas associados à mielofibrose (Figura 13).



BAT: melhor terapia disponível. EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire core 30 items*.

Figura 13. Melhora na qualidade de vida geral. Adaptado de Harrison, 2012. (68)

Os principais eventos adversos hematológicos (grau 3 ou mais) em cada um dos grupos foram trombocitopenia e anemia, as quais foram manejadas com redução de dose, interrupção do tratamento ou transfusão sanguínea. Dois casos de LMA foram relatados no grupo tratado com a melhor terapia disponível.

Cervantes 2013 (3 anos de seguimento) (69)

Cervantes e colaboradores relataram os dados de SG em longo prazo do estudo COMFORT-II (68). No momento da análise, 45% dos pacientes randomizados para receber ruxolitinibe permaneciam em tratamento. No período de acompanhamento até a semana 144, a taxa de mortalidade no grupo tratado com ruxolitinibe foi de 19,9% (29 de 146 pacientes) e de 30,1% (22 de 73 pacientes) no grupo tratado com BAT, respectivamente. O tempo de sobrevida mediana não havia ainda sido atingido em nenhum dos dois braços do estudo.

Os pacientes tratados com ruxolitinibe atingiram uma SG mais longa do que aquela atingida pelos pacientes tratados com BAT. Houve uma redução de 52% no risco de morte no braço ruxolitinibe em comparação com o braço de BAT (HR: 0,48; IC 95%: 0,28-0,85; p=0,009). A probabilidade de sobrevida estimada em 144 semanas foi de 81% para o grupo tratado com ruxolitinibe e de 61% para o grupo tratado com BAT.

Harrison 2016 (5 anos de seguimento) (70)

Uma análise em longo prazo do estudo COMFORT-II (68) foi conduzida em horizonte temporal de 5 anos.

Na semana 48, 28% (41/146) dos pacientes randomizados para ruxolitinibe haviam alcançado diminuição $\geq 35\%$ no volume do baço (desfecho primário), *versus* nenhum paciente no grupo BAT ($p < 0,001$). Entre os 78 pacientes (53,4%) no braço ruxolitinibe que atingiram $\geq 35\%$ de redução no volume do baço a qualquer momento, a probabilidade de manutenção da resposta foi de 0,48 (IC 95%: 0,35 a 0,60) aos 5 anos (mediana: 3,2 anos).

SG mediana não foi atingida no braço ruxolitinibe e, no grupo BAT, foi de 4,1 anos. Houve uma redução de 33% no risco de morte com ruxolitinibe em comparação com BAT por análise por intenção de tratar (ITT) (HR: 0,67; IC 95%: 0,44 a 1,02; $p = 0,06$); o HR corrigido pelo cruzamento entre os grupos foi de 0,44 (IC 95%: 0,18-1,04; $p = 0,06$).

Em termos de perfil de segurança, não foi observado aumento da incidência inesperada dos eventos adversos com a exposição de longo prazo.

O estudo conclui que a redução de volume do baço com ruxolitinibe se manteve com terapia continuada, e que este benefício pode ser associado ao benefício de sobrevida global para os pacientes tratados com a intervenção.

Guglielmelli 2014 (71)

Ruxolitinibe produziu reduções significativas na esplenomegalia e nos sintomas, e melhora na sobrevida em pacientes com mielofibrose, independentemente do seu status mutacional JAK2 nos estudos COMFORT-I (60) (*versus* placebo) e COMFORT-II (68) (*versus* melhor terapia disponível). Este estudo realizou uma análise de mutação abrangente para avaliar o impacto das 14 mutações associadas à mielofibrose sobre os resultados clínicos em 166 pacientes incluídos no ensaio clínico COMFORT-II.

As respostas para esplenomegalia e sintomas, além do risco de desenvolver anemia e trombocitopenia associadas ao ruxolitinibe, ocorreram com frequências semelhantes em diferentes perfis de mutação.

Ruxolitinibe melhorou a sobrevida independente do perfil de mutação e reduziu o risco de morte em pacientes que abrigam um conjunto de mutações prejudiciais ao prognóstico (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2), com uma taxa de risco de 0,57 (IC 95%:

0,30 a 1,08) *versus* BAT. Estes dados indicam que a eficácia clínica e melhora da sobrevida podem ocorrer em diferentes subgrupos moleculares de pacientes com mielofibrose tratados com ruxolitinibe.

Harrison 2013 (72)

Harrison e colaboradores relataram os dados de qualidade de vida dos pacientes incluídos no estudo COMFORT-II (68). Com base no questionário EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire core 30 items*), as diferenças produzidas pelo tratamento no desempenho físico geral, na fadiga e na perda de apetite favoreceram o uso de ruxolitinibe *versus* o melhor tratamento disponível da semana 8 ($p < 0,05$) até a semana 48 ($p < 0,05$). O uso de ruxolitinibe resultou em taxas de resposta significativamente mais altas em termos de status de saúde/qualidade de vida relacionada com a melhora dos sintomas de dor, febre, prurido, fadiga, perda de peso, perda de apetite e outras preocupações dos pacientes segundo análises feitas com diferentes escalas de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde.

Martí-Carvajal 2015 (Cochrane) (73)

Uma revisão sistemática elaborada pela Colaboração Cochrane apresentou o objetivo de determinar os benefícios e riscos clínicos dos inibidores Janus quinase-1 (JAK-1) e Janus quinase-2 (JAK-2), para o tratamento de mielofibrose. Foram analisados ensaios clínicos randomizados, cuja população avaliada foram pacientes com diagnóstico confirmado de mielofibrose de origem hematológica ou não hematológica, independente de idade, sexo, ou etnia, comparando inibidores JAK-1 e JAK-2 com placebo ou melhor terapia disponível (mais comuns: hidroxiureia - 47%, sem medicamento – 33%, corticoides – 12%). Os desfechos avaliados foram:

Primários: sobrevida global; sobrevida livre de progressão; eventos adversos; reação adversa ao medicamento.

Secundários: qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose (MFSAF do *inglês The Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) ou qualquer outra escala validada; sobrevida livre de leucemia; redução do tamanho do baço; resposta de anemia definida como um aumento ≥ 1 g/L no final do período de acompanhamento.

Um total de dois ensaios clínicos (COMFORT-I (60) e II (68)) foram incluídos na síntese qualitativa (n=528 participantes). Uma metanálise não foi realizada, uma vez que os estudos incluídos apresentavam diferentes comparadores.

Para a sobrevida global, os autores apresentaram os dados de ruxolitinibe quando comparado ao placebo em 51 semanas (HR: 0,51; IC 95%: 0,27 a 0,98), e quando comparado ao BAT em 48 semanas de seguimento (HR: 0,70; IC 95%: 0,20 a 2,47). Da mesma maneira, em comparação ao BAT, a sobrevida livre de progressão foi de HR: 0,81; IC 95%: 0,47 a 1,39.

Em termos de qualidade de vida, o ruxolitinibe apresentou maior proporção de pacientes com redução significativa das pontuações de sintomas (RR: 8,82; IC 95%: 4,40 a 17,69), e pacientes tratados com ruxolitinibe obtiveram maiores pontuações MF-SAF no final do seguimento (diferença média: -87,90; IC 95%: -139,58 a -36,22), em comparação ao placebo. Já em comparação ao BAT, ruxolitinibe apresentou diferenças significativas no escores EORTC QLQ-C30 (diferença média: 7,60; IC 95%: 0,35 a 14,85). O ruxolitinibe se apresentou superior aos comparadores (placebo ou BAT) na redução do volume de baço (versus placebo: RR: 64,58; IC 95%: 9,08 a 459,56; versus BAT: RR: 41,78; IC 95%: 2,61 a 669,75).

No perfil de segurança, o ruxolitinibe, em comparação com o placebo, apresenta maior risco para a ocorrência de anemia (RR: 2,35; IC 95%: 1,62 a 3,41), neutropenia (RR: 3,57; IC 95%: 1,02 a 12,55) e trombocitopenia (RR: 9,74; IC 95%: 2,32 a 40,96). Já em comparação ao BAT, o ruxolitinibe não resultou em diferenças significativas no risco de anemia (RR: 1,35; IC 95%: 0,91 a 1,99) ou trombocitopenia (RR: 1,20; IC 95%: 0,44 a 3,28). O risco de eventos adversos não hematológicos graus 3 ou 4, como fadiga, artralgia, náuseas, diarreia, dor em extremidade e pirexia, foi semelhante quando ruxolitinibe foi comparado com placebo ou BAT.

De maneira geral, alguns desfechos das evidências apresentaram rebaixamento na qualidade para o domínio de imprecisão. Entretanto, vale ressaltar que as publicações de mais longo seguimento dos estudos COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68) não foram incluídas nesta revisão devido a data de suas publicações, e, desta forma, apesar de ser uma revisão sistemática, esta apresentou pouca importância para a composição do corpo das evidências, devido a existência de estudos de seguimentos mais longos dos estudos pivotais que contribuem para aumentar a validade interna e externa dos achados. Diante dessa importante limitação, os estudos pivotais, incluindo as publicações que representam seguimentos de mais longo prazo, além das demais

evidências identificadas, devem ser consideradas na avaliação de eficácia e segurança a longo prazo de ruxolitinibe em comparação ao placebo ou BAT.

A qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada como alta pela ferramenta AMSTAR 2 (descrito no Anexo 4). No entanto, como descrito anteriormente, apesar das conclusões descritas pelos autores, a revisão sistemática foi desenvolvida em 2015, sem considerar as análises de maior seguimento dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II, que permitem a avaliação da validade de determinados desfechos que dependeriam de maior tempo de acompanhamento, como por exemplo, a sobrevida global.

Análise combinada COMFORT-I e COMFORT-II

Vannucchi 2015 (3 anos) (74)

Uma análise combinada (*pooled analysis*) dos estudos COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68) foi realizada para avaliação dos dados de SG com acompanhamento de três anos, utilizando uma análise por ITT e uma análise com correção de cruzamento entre os grupos. Na análise, 301 pacientes receberam ruxolitinibe (COMFORT-I, n=155; COMFORT-II, n=146) e 227 receberam placebo (n=154) ou BAT (n=73).

Após uma mediana de 3 anos de acompanhamento, a análise por ITT mostrou que os pacientes que receberam ruxolitinibe mostravam um aumento da sobrevida, em comparação com pacientes que receberam placebo ou BAT (HR: 0,65; IC 95%: 0,46 a 0,90; p=0,01; Figura 14). O HR corrigido para o cruzamento entre os grupos foi de 0,29 (IC 95%: 0,13 a 0,63; Figura 14).

Os pacientes com doença de risco intermediário-2 ou alto risco mostraram sobrevida prolongada, e pacientes com doença de alto risco no grupo ruxolitinibe apresentaram sobrevida semelhante àquela dos pacientes com doença de risco intermediário-2 no grupo controle (Figura 14).

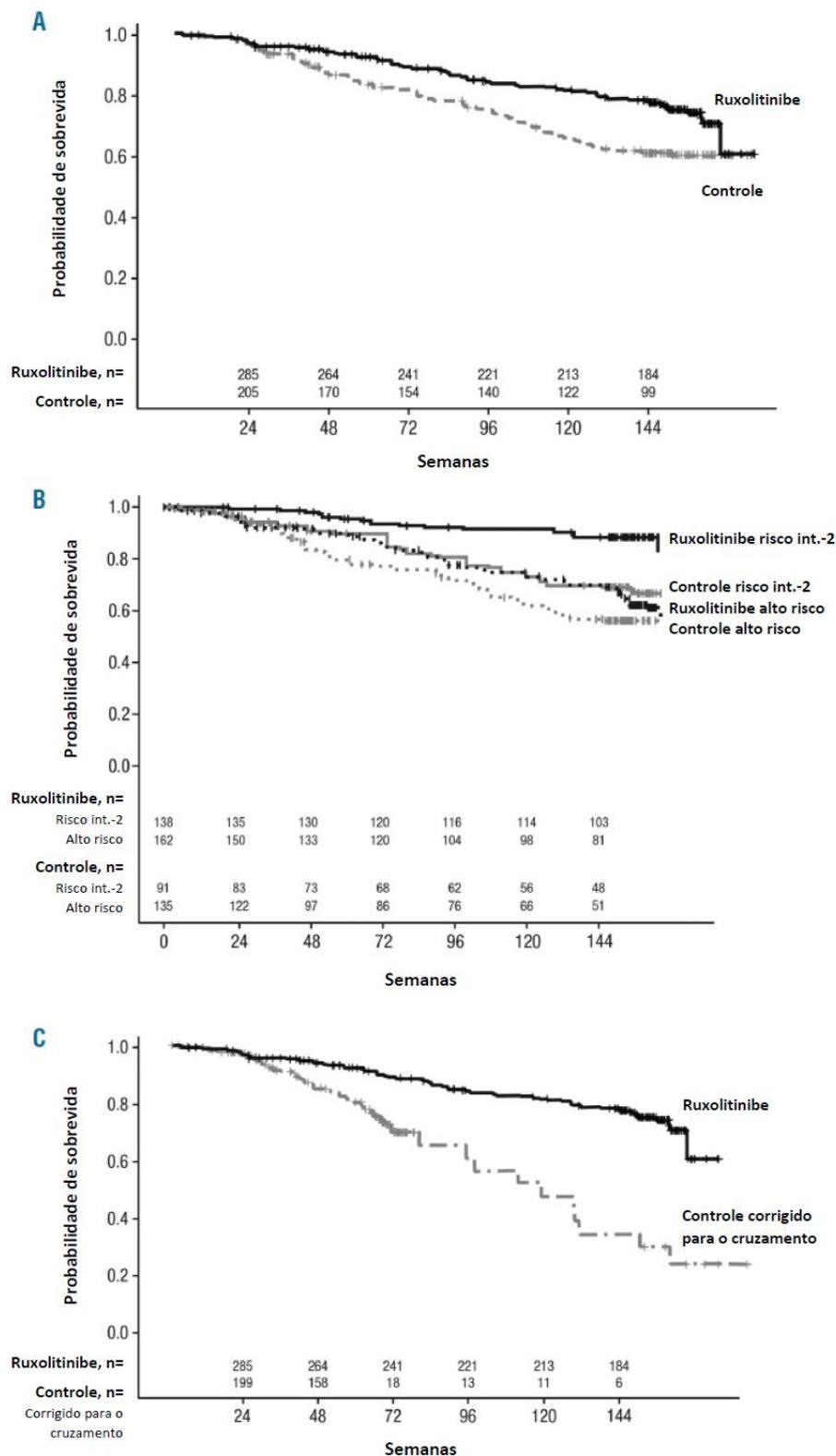


Figura 14. Análise de sobrevida global pelo método de Kaplan-Meier para (A) análise por intenção de tratar (HR: 0,65; IC 95%: 0,46 a 0,90; p=0,01), (B)

International Prognostic Scoring System risk status (HR: 0,47; IC 95%: 0,33 a 0,67; p<0,0001) e (C) análise corrigida para o cruzamento a partir dos braços de controle (HR: 0,29; IC 95%: 0,13 a 0,63; p=0,01). Adaptado de Vanucchi, 2015. (74)

A estimativa de Kaplan-Meier para SG em 144 semanas foi de 78% no braço ruxolitinibe, 61% no grupo controle por ITT, e 31% no grupo controle ajustado para o cruzamento.

Uma vez que maior tamanho do baço no início do estudo é considerado um fator prognóstico para a sobrevida reduzida, as reduções no tamanho do baço com o tratamento com ruxolitinibe foram correlacionadas com maior sobrevida global.

O estudo concluiu que os resultados foram consistentes com os estudos pivotais e apoiam que ruxolitinibe oferece um benefício de sobrevida para pacientes com mielofibrose em comparação com as terapias convencionais.

Verstovsek 2017 (5 anos) (75)

Este estudo consistiu em um análise exploratória combinada (*pooled analysis*) da SG dos estudos COMFORT (60,68) a partir de dados agrupados de cinco anos de acompanhamento, utilizando uma análise por ITT. A SG também foi avaliada em subgrupos estratificados de acordo com os *status* de anemia no *baseline* e de transfusão sanguínea na semana 24.

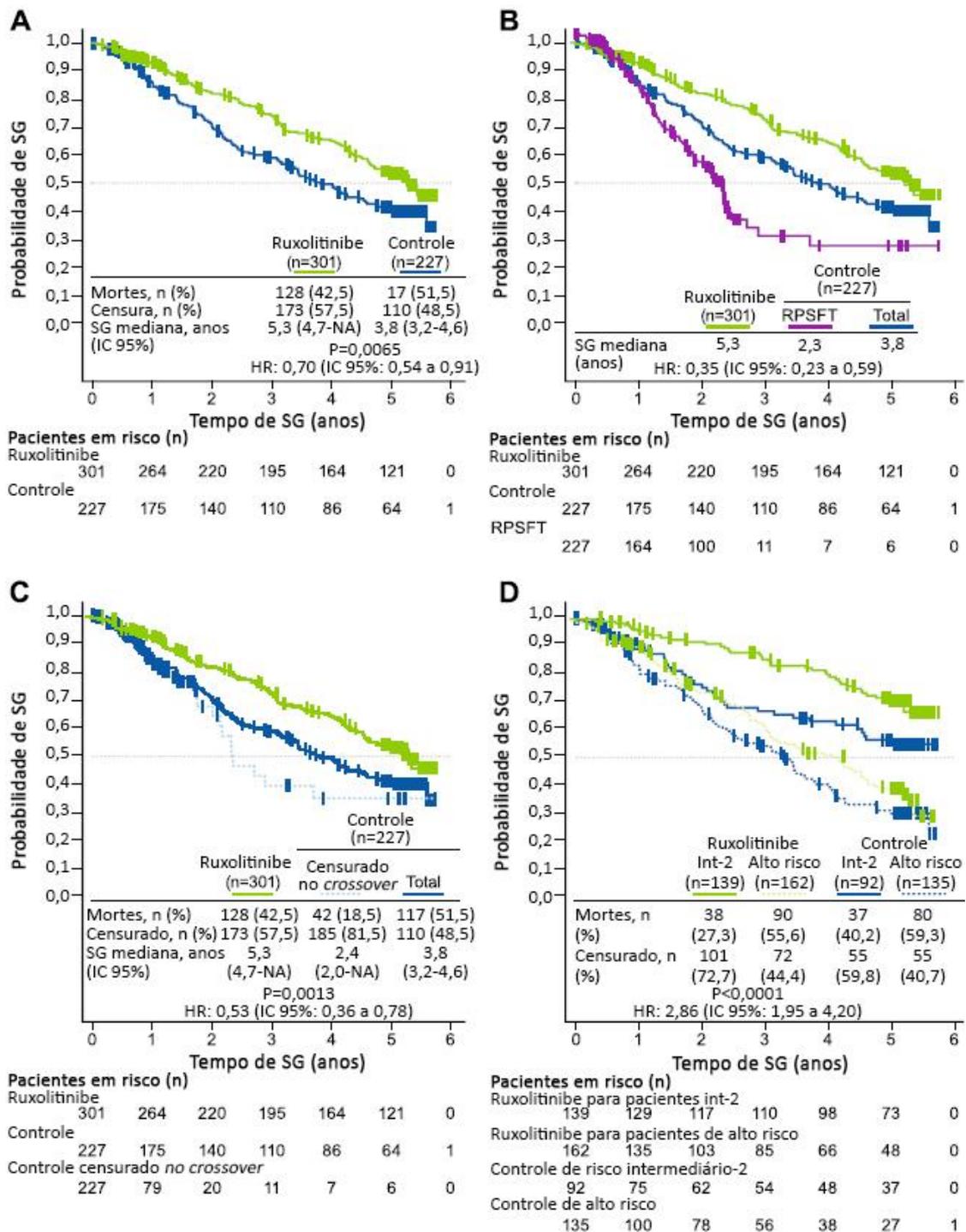
Dos 528 pacientes incluídos na análise combinada, 301 foram originalmente randomizados para receber ruxolitinibe (COMFORT-I: n=155; COMFORT-II: n=146) e 227 foram randomizados para o grupo placebo ou BAT (n=154 e n=73, respectivamente). A maioria dos pacientes do grupo controle fizeram o cruzamento para ruxolitinibe durante o estudo (69,6%). Cerca de 27,2% dos pacientes do grupo ruxolitinibe *versus* 0 no grupo controle estavam recebendo tratamento no momento do *cutoff*. Proporções similares de pacientes em cada braço de tratamento apresentaram anemia no *baseline* (ruxolitinibe: 45,8%; controle: 49,8%) e 39,3% e 67,5% dos indivíduos em cada braço, respectivamente, receberam pelo menos uma transfusão em 28 dias antes do *baseline*.

No ano cinco da análise da população ITT, 42,5% (n=128) dos pacientes do grupo ruxolitinibe haviam morrido *versus* 51,5% (n=117) do grupo controle, representando redução do risco de morte em 30% para os pacientes tratados com ruxolitinibe (SG mediana: 5,3 *versus* 3,8 anos, respectivamente; HR: 0,70; IC 95%: 0,54 a 0,91; p=0,0065) (Figura 15A). O benefício da SG para ruxolitinibe também foi avaliado com a

correção do cruzamento, conforme apresentado na Figura 15B (SG mediana: 5,3 *versus* 2,3 anos, respectivamente; HR: 0,35; IC 95%: 0,23 a 0,59).

Uma análise da SG censurando pacientes no momento do cruzamento também demonstrou resultados similares (Figura 15C), com ruxolitinibe aumentando a sobrevida quando comparado ao grupo controle (SG mediana: 5,3 *versus* 2,4 anos, respectivamente; HR: 0,53; IC 95%: 0,36 a 0,78; $p=0,0013$).

Em relação à SG entre pacientes randomizados para receber ruxolitinibe, indivíduos com mielofibrose de risco intermediário-2 apresentaram uma mediana maior em relação aos participantes classificados como alto risco (SG mediana: não atingida, estimada, 8,5 anos para intermediário 2 e 4,2 anos para alto risco; HR [alto risco *versus* intermediário-2]: 2,86; IC 95%: 1,95 a 4,20; $p<0,0001$) (Figura 15D).



SG: sobrevida global; NA: não avaliável; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; RPSFT: *rank-preserving structural failure time model*; int-2: intermediário-2.

Figura 15. Análise combinada da SG em cinco anos dos estudos COMFORT-I e -II para (A) população ITT, (B) população corrigida para o cruzamento com um modelo RPSFT, (C) pacientes censurados no momento do cruzamento e (D) para a população estratificada de acordo com o risco IPSS. Adaptado de Verstovsek, 2017. (75)

A análise agrupada de cinco anos dos estudos COMFORT demonstrou que o tratamento com ruxolitinibe em longo prazo aumenta a sobrevida quando comparado ao BAT ou placebo. O uso de ruxolitinibe também foi associado a melhoras significativas na SG, independentemente do *status* de anemia no *baseline* ou necessidade de transfusão na semana 24.

Os resultados demonstrados nos estudos COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68), incluindo as subanálises e análises exploratórias, dados de acompanhamento (61-72) e análises agrupadas (74,75), indicam que o tratamento com ruxolitinibe para pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto foi eficaz, com redução do risco de morte em aproximadamente 30%. O aumento mediano da SG em relação ao grupo BAT foi observado tanto nas análises gerais (5,3 *versus* 3,8 anos) quanto para correção do *crossover* (5,3 *versus* 2,3 anos). No geral, os benefícios clínicos surgiram rapidamente após o início do tratamento e foram duradouros. Além disso, o tratamento com ruxolitinibe foi associado a ganhos significativos de *status* de saúde, qualidade de vida e redução dos sintomas, além de melhorar as medidas de estado metabólico e nutricional dos pacientes.

Em suma, os estudos indicaram que o tratamento com ruxolitinibe para pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto apresentou eficácia clínica superior ao tratamento com BAT e promoveu melhoras significativas em qualidade de vida.

5.6.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e ensaio clínico conforme apresentado na tabela abaixo (Tabela 13). A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 7.

De maneira geral, a maioria dos desfechos avaliados nos estudos COMFORT-I e COMFORT-II foram classificados com níveis de evidência alta a moderada. O maior domínio da avaliação GRADE que apresentou impacto na qualidade de evidência foi a imprecisão para alguns desfechos, uma vez que o número de eventos apresentou um impacto na precisão das estimativas de efeitos.

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés, o estudo COMFORT-I apresentou baixo risco de viés para praticamente todos os desfechos avaliados, e o estudo COMFORT-II apresentou alguns pontos de atenção em alguns domínios, uma

vez que o ensaio clínico foi aberto, sem cegamento, o que influenciou na avaliação de alguns desfechos como qualidade de vida relacionada à saúde.

Tabela 13. Resumo das medidas de efeito e certeza da evidência dos desfechos – estudo COMFORT-I

Desfecho	Classificação
Redução do volume do baço	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Trombocitopenia grau 3 e 4	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Neutropenia grau 3 e 4	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Anemia grau 3 e 4	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Tabela 14. Resumo das medidas de efeito e certeza da evidência dos desfechos – estudo COMFORT-II

Desfecho	Classificação
Redução do volume do baço	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Anemia grau 3 e 4	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Trombocitopenia grau 3 e 4	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	() Alta () Moderada (x) Baixa () Muito baixa

5.6.4 Resumo dos estudos selecionados.

Tabela 15. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	COMFORT-I (60-67)	COMFORT-II (68-72)	POOL COMFORT-I e II (74,75)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália e Canadá.	Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido.	-
Desenho	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, de fase III.	Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo cego, de fase III.	Análise combinada dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II (3 e 5 anos).
População	309 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial refratários à terapia disponível ou com EAs relacionados ao tratamento, ou não candidatos à terapia disponível.	219 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.	528 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.
Intervenção e comparadores	Ruxolitinibe 15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia inicialmente, e posteriormente ajustada pela eficácia e segurança (n=155), ou placebo (n=154).	Ruxolitinibe 15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia inicialmente, e posteriormente ajustada pela eficácia e segurança (n=146) ou melhor terapia disponível (n=73).	301 pacientes receberam ruxolitinibe (COMFORT-I, n=155; COMFORT-II, n=146) e 227 receberam placebo (n=154) ou melhor terapia disponível (n=73).
Desfechos	% de pacientes com redução $\geq 35\%$ no volume do baço na semana 24 avaliada por RM ou TC; SG; QV; PRO; análises em longo prazo (3 e 5 anos); estado metabólico e nutricional.	% de pacientes com redução $\geq 35\%$ no volume do baço na semana 48; duração mediana da resposta; QV; segurança; análises em longo prazo (3 e 5 anos).	SG.
Resultados	% de pacientes com redução $\geq 35\%$ no baço: <u>3 anos</u> : ruxolitinibe: 41,9%; placebo: 0,7% (OR: 134,4; IC 95%: 18,0-1.004,9; p<0,001). <u>5 anos</u> : 59,4% para os pacientes originalmente randomizados para placebo.	% de pacientes com redução $\geq 35\%$ no baço: ruxolitinibe: 28%; melhor terapia disponível: 0% (p<0,001). No grupo ruxolitinibe 80% dos pacientes apresentaram resposta após um	Após mediana de <u>3 anos</u> de acompanhamento: análise por ITT mostrou aumento da sobrevida para ruxolitinibe em comparação com placebo ou melhor terapia

Autor, data	COMFORT-I (60-67)	COMFORT-II (68-72)	POOL COMFORT-I e II (74,75)
	<p>SG:</p> <p><u>3 anos:</u> 13 mortes no grupo ruxolitinibe (8,4%) <i>versus</i> 24 no grupo placebo (15,6%) [HR: 0,50, IC 95%: 0,25-0,98; p=0,04].</p> <p><u>5 anos:</u> 69 óbitos (independente da causa) no grupo randomizado para ruxolitinibe e 82 entre aqueles randomizados para placebo.</p> <p>% de pacientes com redução $\geq 50\%$ no escore total de sintomas do início até a semana 24: ruxolitinibe: 45,9%; placebo: 5,3%; OR: 15,5; IC95%: 6,9-33,7; p<0,001.</p> <p>Baço em 3 anos: redução média do volume do baço foi de 34% com ruxolitinibe.</p> <p>SG em <u>3 anos:</u> continuou a favorecer ruxolitinibe apesar da maioria dos pacientes tratados com placebo migrar para ruxolitinibe (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,03; p=0,067).</p> <p><u>5 anos:</u> Em uma análise de subgrupo pelo status de risco IPSS, houve uma tendência não significativa em relação à SG mais longa entre os pacientes do grupo ruxolitinibe em comparação com o grupo placebo tanto para pacientes com risco intermediário-2 quanto para pacientes de alto risco.</p> <p><u>Análise post-hoc:</u> Em todos os subgrupos, incluindo pacientes com piora do comprimento do baço na semana 12, ruxolitinibe (n = 150) foi associado com melhora no volume do baço, carga de sintomas, peso corporal e níveis séricos de albumina. O peso corporal médio e os níveis de albumina sérica melhoraram em todos os</p>	<p>acompanhamento mediano de 12 meses.</p> <p>Os pacientes tratados com ruxolitinibe apresentaram melhora na qualidade de vida geral e redução dos sintomas associados à mielofibrose.</p> <p>As anormalidades hematológicas (grau 3 ou maior) em cada um dos grupos foram trombocitopenia e anemia, manejadas com redução de dose, interrupção do tratamento ou transfusão sanguínea. Dois casos de LMA foram relatados no grupo tratado com a melhor terapia disponível.</p> <p>Análise em longo prazo mostrou que a redução de volume do baço com ruxolitinib foi mantida com terapia continuada e que este pode ser associado a benefícios de sobrevida.</p> <p>Ruxolitinibe resultou em taxas de resposta significativamente mais altas em termos de status de saúde/QV relacionada com a melhora dos sintomas de dor, febre, prurido, fadiga, perda de peso, perda de apetite e outras preocupações dos pacientes segundo análises feitas com diferentes escalas de avaliação de QV relacionada à saúde.</p>	<p>disponível (HR: 0,65; IC 95%: 0,46 a 0,90; p=0,01). O HR corrigido para o cruzamento entre os grupos foi de 0,29 (IC 95%: 0,13 a 0,63).</p> <p><u>Em 5 anos,</u> 42,5% (n=128) dos pacientes do grupo ruxolitinibe haviam morrido <i>versus</i> 51,5% (n=117) do grupo controle, representando redução do risco de morte em 30% para os pacientes tratados (SG mediana: 5,3 <i>versus</i> 3,8 anos, respectivamente; HR: 0,70; IC 95%: 0,54 a 0,91; p=0,0065). O HR corrigido para o cruzamento entre os grupos foi de 0,35 (IC 95%: 0,23 a 0,59).</p> <p><u>Em 3 anos:</u> pacientes com doença de risco intermediário-2 ou alto risco mostraram sobrevida prolongada, e pacientes com doença de alto risco no grupo ruxolitinibe apresentaram sobrevida semelhante àquela dos pacientes com doença risco intermediário-2 no grupo controle.</p> <p><u>Em 5 anos:</u> pacientes com risco intermediário-2 apresentaram SG mediana superior em relação aos participantes classificados como alto risco.</p>

subgrupos em uso de ruxolitinibe da linha de base até a semana 12, enquanto os pacientes no grupo placebo sofreram piora durante este período.

A SG no grupo randomizado para ruxolitinibe no corte de dados de 5 anos revelou uma tendência para a sobrevida prolongada em pacientes com maiores reduções a partir da linha de base no comprimento do baço na semana 12

Segurança:

3 anos: Ruxolitinibe continuou a ser bem tolerado, sem padrão de agravamento para anemia ou trombocitopenia grau ≥ 3 com a exposição em longo prazo.

Ruxolitinibe melhorou as medidas de estado metabólico e nutricional em pacientes com mielofibrose de risco intermediário -2 ou alto.

5 anos: os EAs não hematológicos de primeiro grau mais comuns iniciados ≥ 48 meses após o início do ruxolitinibe foram fadiga (33,3%), pneumonia (16,4%), constipação (16,0%), tosse (15,4%) e cefaleia (15,4%). EAs mais frequentes de grau 3 ou 4 foram pneumonia (15,6%), insuficiência cardíaca congestiva (6,2%), sepse (6,2%) e carcinoma escamoso (6,2%).

Respondedores TSS $\geq 50\%$: 91% no grupo ruxolitinibe com condição “muito melhorada” ou “muito mais melhorada” ($p \leq 0,0135$).

Autor, data	COMFORT-I (60-67)	COMFORT-II (68-72)	POOL COMFORT-I e II (74,75)
Limitações	<p>Tamanho amostral limitado pela própria baixa prevalência da doença.</p> <p>Cruzamento permitido entre os grupos, que pode ter subestimado as vantagens de ruxolitinibe pelo grande número de cruzamentos do grupo placebo para ruxolitinibe.</p>	<p>Tamanho amostral limitado pela própria baixa prevalência da doença.</p> <p>Cruzamento permitido entre os grupos, que pode ter subestimado as vantagens de ruxolitinibe pelo grande número de cruzamentos do grupo placebo para ruxolitinibe.</p>	<p>Tamanho amostral limitado pela própria baixa prevalência da doença.</p> <p>Cruzamento permitido entre os grupos, que pode ter subestimado as vantagens de ruxolitinibe pelo grande número de cruzamentos do grupo placebo para ruxolitinibe.</p>

EAs: eventos adversos; SLP: sobrevida livre de progressão; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TSS: escore total de sintomas; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; QV: qualidade de vida; PRO: desfechos relatados pelos pacientes; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Tabela 16. Estudos incluídos para análise – continuação.

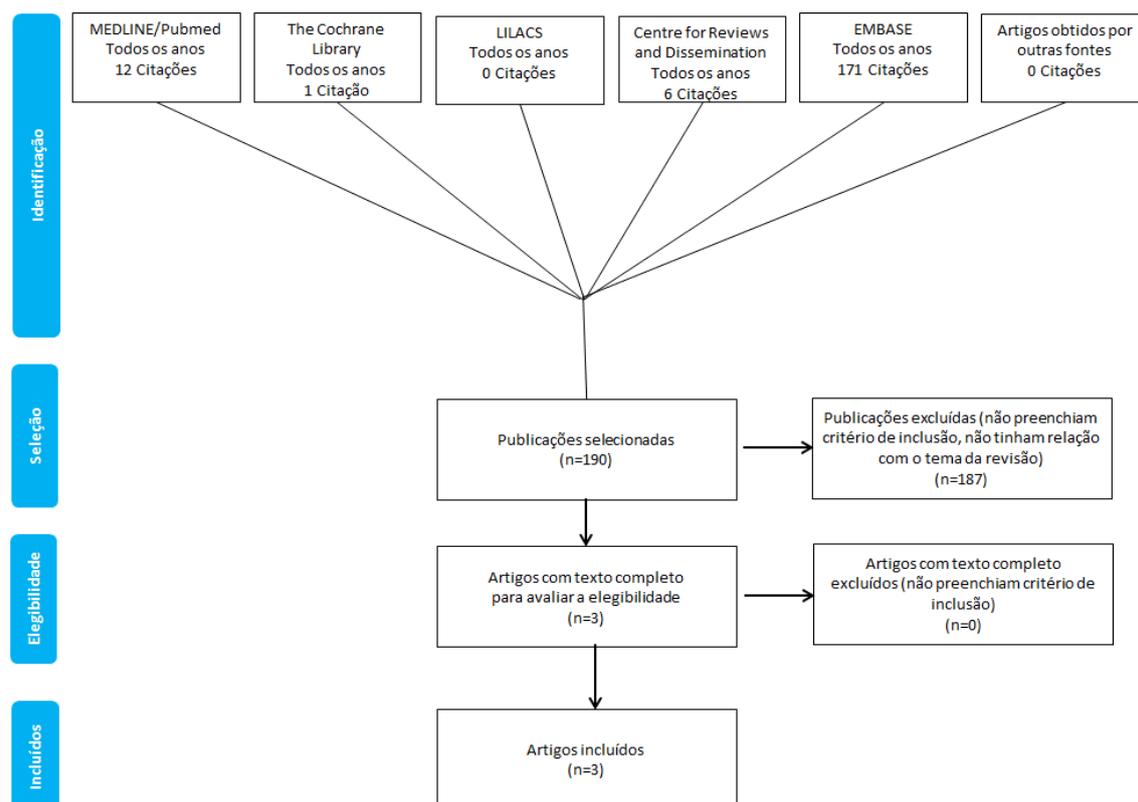
Autor, data	Martí-Caravajal 2015 (73)
País onde estudo foi realizado	-
Desenho	Revisão sistemática da literatura.
População	528 pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.
Intervenção e comparadores	Ruxolitinibe 15 mg ou 20 mg duas vezes ao dia inicialmente, e posteriormente ajustada pela eficácia e segurança, <i>versus</i> melhor terapia disponível ou placebo.
Desfechos	SG, SLP, QV, redução baixo.
Resultados	<p>SG: Há evidências de superioridade de ruxolitinibe quando comparado ao placebo em 51 semanas de seguimento (HR: 0,51; IC 95%: 0,27 a 0,98) e comparado com melhor terapia disponível às 48 semanas (HR: 0,70; IC 95%: 0,20 a 2,47).</p> <p>SLP: Evidência de superioridade de ruxolitinibe em comparação com melhor terapia disponível (HR: 0,81; IC 95%: 0,47 a 1,39).</p> <p>QV: Há evidência sobre o efeito de ruxolitinibe. <i>Versus</i> placebo, maior proporção de pacientes com redução significativa das pontuações de sintomas (RR: 8,82; IC 95%: 4,40 a 17,69), e maiores pontuações MFSAF no final do seguimento (Diferença média: -87,90; IC 95%: -139,58 a -36,22).</p>
Limitações	<p>Tamanho amostral limitado pela própria baixa prevalência da doença.</p> <p>Cruzamento permitido entre os grupos, que pode ter subestimado as vantagens de ruxolitinibe pelo grande número de cruzamentos do grupo placebo para ruxolitinibe.</p>

EAs: eventos adversos; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TSS: escore total de sintomas; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; QV: qualidade de vida; PRO: desfechos relatados pelos pacientes; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

5.7 Resultados da busca realizada (dados econômicos)

5.7.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca e utilizando as buscas simples e com filtros nas bases de dados, 190 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 3 citações para leitura na íntegra. Todas publicações selecionadas foram incluídas nesta revisão. (Tabela 17 e Figura 16).



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 16. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Tabela 17. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano
Vandewalle B <i>et al.</i> (76)	<i>J Med Econ</i>	2016
Wade R <i>et al.</i> (77)	<i>Pharmacoeconomics</i>	2017
Marchetti M (78)	<i>Exp Rev of Phar and Out Res</i>	2017

5.7.2 Descrição dos estudos

Vandewalle 2016 (76)

Considerando evidências favoráveis ao uso prolongado de ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto risco, foi realizada uma análise de custo-efetividade para avaliar os benefícios de sobrevida e estimar os custos em longo prazo associados ao manejo da doença.

Foram utilizados dados de seguimento de 144 semanas do ensaio COMFORT-II (68) para avaliar o efeito do tratamento na SG. Os benefícios e custos de tratamento em horizonte temporal *lifetime* foram estimados considerando padrões detalhados de ajustes de dose de ruxolitinibe e necessidades de transfusão de sangue.

Foi estimado um incremento de 3,3 anos na expectativa de vida (HR: 0,30; IC 95%: 0,17 - 0,55; $p < 0,001$) e uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de 40.000 € por ano de vida ganho com o uso de ruxolitinibe.

Uma análise de sensibilidade probabilística avaliou as incertezas nos resultados e revelou que uma disposição a pagar de até 50.000 € por ano de vida ganho foi associada a uma probabilidade maior que 95% de que o ruxolitinibe seja custo-efetivo, quando comparado a BAT (Figura 17).

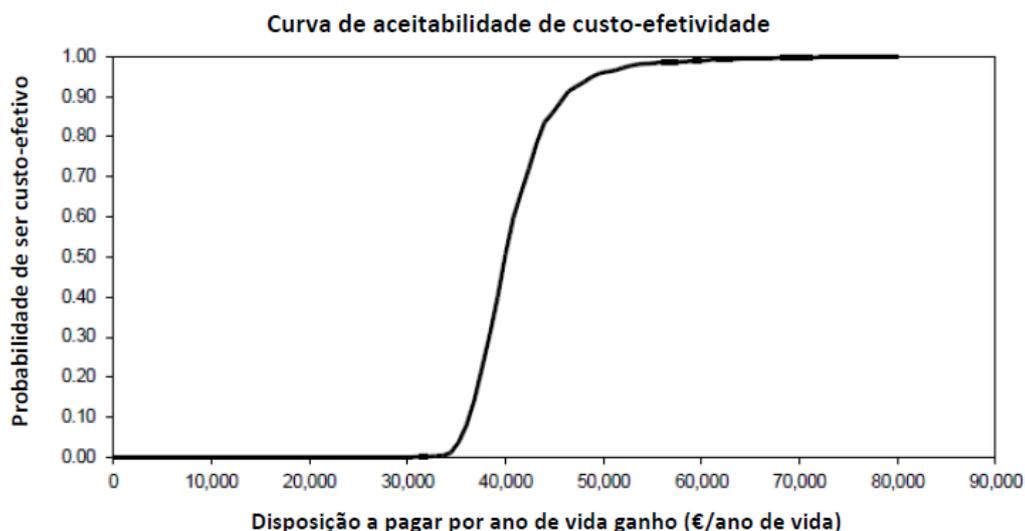


Figura 17. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. Adaptado de Vandewalle, 2016. (76)

O estudo mostrou que espera-se que ruxolitinibe seja capaz de oferecer benefícios relevantes em termos de ganho de SG para pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto risco, mantendo uma RCEI aceitável, quando comparada a outros tratamentos utilizados para malignidades oncológicas.

Wade 2017 (77)

Este artigo apresenta um resumo da submissão feita pelo fabricante de ruxolitinibe ao NICE, que resultou nas novas recomendações emitidas em março de 2016. Ruxolitinibe já havia sido avaliado pelo NICE e não foi recomendado nas orientações emitidas em junho de 2013. Uma revisão foi encomendada na sequência da disponibilidade de novos dados de SG em longo prazo. Também foi introduzido um esquema de acesso ao paciente com desconto de preços.

A análise apresentada, além da revisão da literatura, trazia um modelo de simulação de eventos discretos. O uso desta abordagem foi justificado com base no fato deste tipo de modelo permitir maior flexibilidade e que a natureza progressiva da mielofibrose fosse modelada de forma mais transparente do que em um modelo de Markov.

O modelo comparou ruxolitinibe com BAT, definido como a cesta de terapias utilizadas no braço comparador do ensaio COMFORT-II (68). A população consistia de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco, consistente com o estudo

COMFORT-II. Os principais resultados do modelo foram os anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e os custos. O horizonte temporal do modelo foi de 35 anos, projetado para simular um horizonte de tempo *lifetime*. Tanto os custos quanto os benefícios foram descontados em 3,5% ao ano, de acordo com as recomendações do NICE.

Foi adotada a perspectiva do *National Health Service* (NHS) e *Personal Social Services* (PSS). Os custos foram segmentados em custos de aquisição de medicamentos, custos associados ao gerenciamento de mielofibrose, custos de eventos adversos, custos associados à transformação leucêmica e custos de fim de vida. O modelo econômico rastreou mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de acordo com as diferentes fases de tratamento, com valores de utilidade baseados em uma análise de *time-trade-off* para preferências específicas em condições desenvolvidas para a mielofibrose. A nova medida específica da mielofibrose baseou-se em duas medidas existentes, o MF-SAF e o EORTC QLQ-C30, dos quais os itens foram selecionados para capturar os fatores que determinam a gravidade da doença.

O modelo continha quatro estados de saúde mutuamente exclusivos, sendo os estados "vivos" definidos pela fase de terapia: em ruxolitinibe (os pacientes apresentavam alguma melhora moderada nos sintomas, esplenomegalia e QVRS); em BAT (controle limitado de sintomas com impacto mínimo na QVRS); em cuidados de suporte (associado ao piora progressiva dos sintomas até a morte); e morte. Foi aplicada uma regra de parada de 24 semanas, onde o tratamento com ruxolitinibe só seria continuado se os pacientes fossem considerados como respondedores ao tratamento. Esta regra de parada baseou-se nas definições de resposta estabelecidas nas diretrizes europeias e inclui tanto a resposta sintomática como a resposta de tamanho do baço. O tempo em cada estado de saúde dependeu da decisão de tratamento inicial e da resposta ao tratamento, e foi modelado com base nos dados de SG e nos tempos de tratamento observados nos estudos COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68).

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística para demonstrar a robustez da RCEI, juntamente com uma extensa análise de cenários que examinou o impacto de uma série de premissas estruturais utilizadas no caso base.

O caso base mostrou uma RCEI, incluindo o desconto, de £ 44.905 por QALY ganho na análise determinística e £ 44.625 por QALY ganho na análise de sensibilidade probabilística. As probabilidades de ruxolitinibe ser uma estratégia custo-efetiva para limiares de £ 30.000, £ 40.000 e £ 50.000 por QALY ganho foram de 0,33, 4,32 e

95,02%, respectivamente. As análises de sensibilidade e cenários apresentadas pela empresa mostraram que a RCEI raramente ultrapassou £ 50.000 por QALY ganho. As exceções incluíram a redução do horizonte temporal para 5 anos, o uso de função paramétrica alternativa para estimar a SG em pacientes em BAT e uso de análise ITT (em vez de ajuste cruzado) para estimar a SG na BAT. Nenhum desses cenários foi considerado particularmente plausível.

Após algumas críticas do comitê revisor, a empresa apresentou um caso base revisado para os seguintes questionamentos: (a) erros identificados sobre a inclusão da transformação leucêmica no modelo econômico; (b) ajustar a utilidade de linha de base por um fator de 10%; (c) alterar o fluxo de tratamento para os respondedores ao ruxolitinibe, assumindo que respondedores passam tempo em BAT após a interrupção do ruxolitinibe; e (d) a exclusão da lenalidomida. Um desconto revisado também foi oferecido pela empresa. Essas mudanças resultaram em uma RCEI no caso de base revisado de £ 31.222 por QALY ganho.

A partir destes dados, aliados aos dados clínicos, o comitê de avaliação do NICE recomendou ruxolitinibe para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2, bem como pacientes de alto risco.

Marchetti 2017 (78)

Marchetti, 2017 (78), realizou uma revisão sistemática para analisar a custo-efetividade e custo-utilidade de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose.²

As buscas foram realizadas no PubMed, Cochrane e EMBASE em abril de 2017, englobando artigos publicados após janeiro de 2013 ou *abstracts* (ASH, *American Society of Clinical Oncology* e *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) após janeiro de 2015. Quatro estudos (95,96,98,99) avaliaram a custo-efetividade de ruxolitinibe em comparação à BAT, a partir dos resultados do ensaio clínico COMFORT-II (68).

Uma análise preliminar realizada em 2012 acerca do uso de ruxolitinibe, a partir da perspectiva canadense, estimou uma RCEI de C\$ 61.444/ QALY para mais de um ano, e mais de C\$ 20.000 em economias indiretas. A análise de sensibilidade identificou que

² O estudo avaliou outros medicamentos inibidores de quinases no tratamento de malignidades hematológicas além da mielofibrose, como leucemia crônica mieloide ou linfóide. Estes resultados não foram incluídos neste dossiê por não se adequarem nos parâmetros delimitados na busca.

o benefício de sobrevida para pacientes de risco intermediário-2 e os custos de saúde para pacientes não-responsivos foram os principais determinantes dos resultados.

Três estudos econômicos completos sobre o uso de ruxolitinibe descreveram análises de custo-efetividade desenvolvidas para o sistema de saúde de Portugal e duas análises de custo-utilidade elaboradas para o Reino Unido. No geral, todos os estudos relataram eficácia incremental similar de ruxolitinibe de 2,4 a 2,8 anos de vida, e 1,04 a 2,51 QALYs. O custo incremental por QALY foi similar entre os estudos, estimado entre \$ 40.000 a \$ 54.000 por QALY ganho. O benefício de sobrevida e custos gerais associados à saúde foram os principais determinantes dos resultados.

As análises econômicas encontram-se sintetizada na Tabela 18.

Tabela 18. Análise de custo-utilidade do uso de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose. Marchetti, 2017. (78)

Referência	Vanderwalle (76)	Wade (77)	Rojas (79)	Hahl (80)
Publicação	Estudo completo	Estudo completo	<i>Abstract</i>	<i>Abstract</i>
Ano	2017	2017	2016	2015
País	Portugal	Reino Unido	Chile	Finlândia
Modelo	<i>Discrete state cohort model</i>	<i>Discrete state cohort model</i>	Markov	"Modelo de decisão baseado em sobrevida: três estados"
Ciclo/horizonte	4 semanas/ <i>lifetime</i>	12 semanas/35 anos	<i>NA/lifetime</i>	NA/NA
Crossover	Corrigido	Corrigido	-	-
Utilidades	Não utilizado	MF-8	EORTC Q-30 → EQ5D	NA
Perspectiva	Sistema de saúde	NHS, <i>Personal Social Services</i>	NA	Serviço de saúde (fonte: <i>Auria Biobank</i>)
Desconto	5%	3,5%	3%	3%
Anos de vida/QALY incrementais	Anos de vida: 6,5 vs. 3,2 → +2,43	Anos de vida: 5,96 vs. 2,15 (+3,81) QALY: 3,99 vs. 1,47 (+2,51)	QALYs: 5,03 vs. 3,99 (+1,04)	QALYs: +2,43
Custo incremental	+€ 97.052 Medicamento: € 87.267	£ 149.114 vs. £ 36.271 (+£112.843)	\$ 101.926 vs. \$ 47.070	+€ 102.802
RCEI/RCUI	€ 40.000/ano de vida	£ 44.905 → £31.229 por QALY (desconto PAS)	\$ 54.500/QALY	€ 42.367/QALY
Fatores determinantes	Não foram realizadas análises de sensibilidade, exceto simulação de Monte Carlo	-	-	HR para SG; custos associados à doença.

QALY: ano de vida ajustado à qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; NHS: *National Health Service*; PAS: *Patient Access Scheme*; NA: não aplicável; HS: *hazard ratio*; SG: sobrevida global.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

5.8 Evidências complementares

Outras evidências com informações complementares aos estudos pivotais estão descritas a seguir. Apesar de não terem sido contemplados na busca de revisão sistemática por diferentes motivos, devido a grande relevância em termos de dados observacionais e dados de mundo real, esses estudos foram adicionados neste dossiê para complementarem e confirmarem os resultados clínicos de ruxolitinibe. Dentre elas, destacam-se o estudo fase 3b, JUMP (81-83) - estudo com maior representatividade de pacientes com mielofibrose, e, com publicação e análise separada do subgrupo de pacientes brasileiros Além de publicações de mundo real, com dados de longo prazo do impacto de ruxolitinibe no tratamento de mielofibrose em termos de sobrevida global.

ESTUDO JUMP

Al-Ali 2016 – estudo JUMP (81)

Al-Ali *et al.*, 2016 (81), realizaram um estudo aberto, multicêntrico, de braço único e fase 3b, com acesso expandido para pacientes sem acesso a ruxolitinibe fora de ensaios clínicos. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe no tratamento de 1.144 pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto. Também foi realizada uma análise separada de 163 pacientes com mielofibrose de risco intermediário-1, população não incluída nos estudos pivotais COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68). Foram incluídos pacientes de 26 países da Europa (83,6%), América do Sul (8,5%), América do Norte (4,6%) e outras regiões (3,5%).

O desfecho primário do estudo foi a segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe. Desfechos adicionais incluíram a proporção de pacientes que atingiram redução de $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço, desfechos reportados pelos pacientes (avaliados por dois questionários de qualidade de vida: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* [FACT-Lym] e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* [FACIT-FS]), SLP, sobrevida sem transformação para LMA e sobrevida global.

O tempo mediano de exposição ao tratamento foi de 11,1 meses. A mediana da dose diária foi de 37,2 mg para pacientes que começaram com 20 mg duas vezes ao dia (63,3%), 23,4 mg para pacientes que começaram com dose de 15 mg duas vezes

(32,7%) ao dia e 13,3 mg para os que começaram com 5 mg duas vezes ao dia (1,0%). O motivo mais comum de descontinuação do estudo foi o desenvolvimento de eventos adversos (13,8%), seguido por progressão da doença determinada pelo investigador (7,1%), morte (3,8%), retirada do consentimento (3,8%) e decisão médica (1,4%).

Na análise geral, os eventos adversos hematológicos mais frequentes foram anemia (todos os graus: 56,3%; graus 3 e 4: 33,0%) e trombocitopenia (todos os graus: 42,2%; graus 3 e 4: 12,5%). Porém, apenas 2,6% (n=30) e 3,2% (n=37) dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento, indicando que estes eventos eram manejáveis na maioria dos casos. Os níveis médios de hemoglobina apresentaram queda em relação ao *baseline* (108 g/L) durante as primeiras 8 a 12 semanas do estudo, mas aumentaram a níveis próximos ao *baseline* após a semana 12. O nível médio de plaquetas caiu em relação ao *baseline* ($319 \times 10^9/L$) durante as primeiras quatro semanas e depois permaneceu estável ao longo do tempo (Figura 18).

Eventos adversos sérios foram reportados em 32,3% dos pacientes (n=369). Os eventos que ocorreram em >1% dos pacientes incluíram anemia (4,5%), pneumonia (3,9%), pirexia (3,2%), insuficiência cardíaca (1,8%), dispneia (1,7%), dor abdominal (1,6%), hemorragia gastrointestinal (1,4%), trombocitopenia (1,0%), fibrilação atrial (1,0%) e deterioração do estado geral de saúde (1,0%).

Os eventos adversos não hematológicos mais comuns ($\geq 5\%$) foram principalmente de graus 1/2 e incluíram diarreia, pirexia, fadiga e astenia. As taxas de infecções foram baixas e principalmente de graus 1/2, e não foram observadas novas ou inesperadas infecções.

O perfil de segurança e eficácia em doentes de risco intermediário-1 foi consistente com aquele da população em geral do estudo e com os anteriormente relatados em pacientes de riscos intermediário-2 e alto-1.

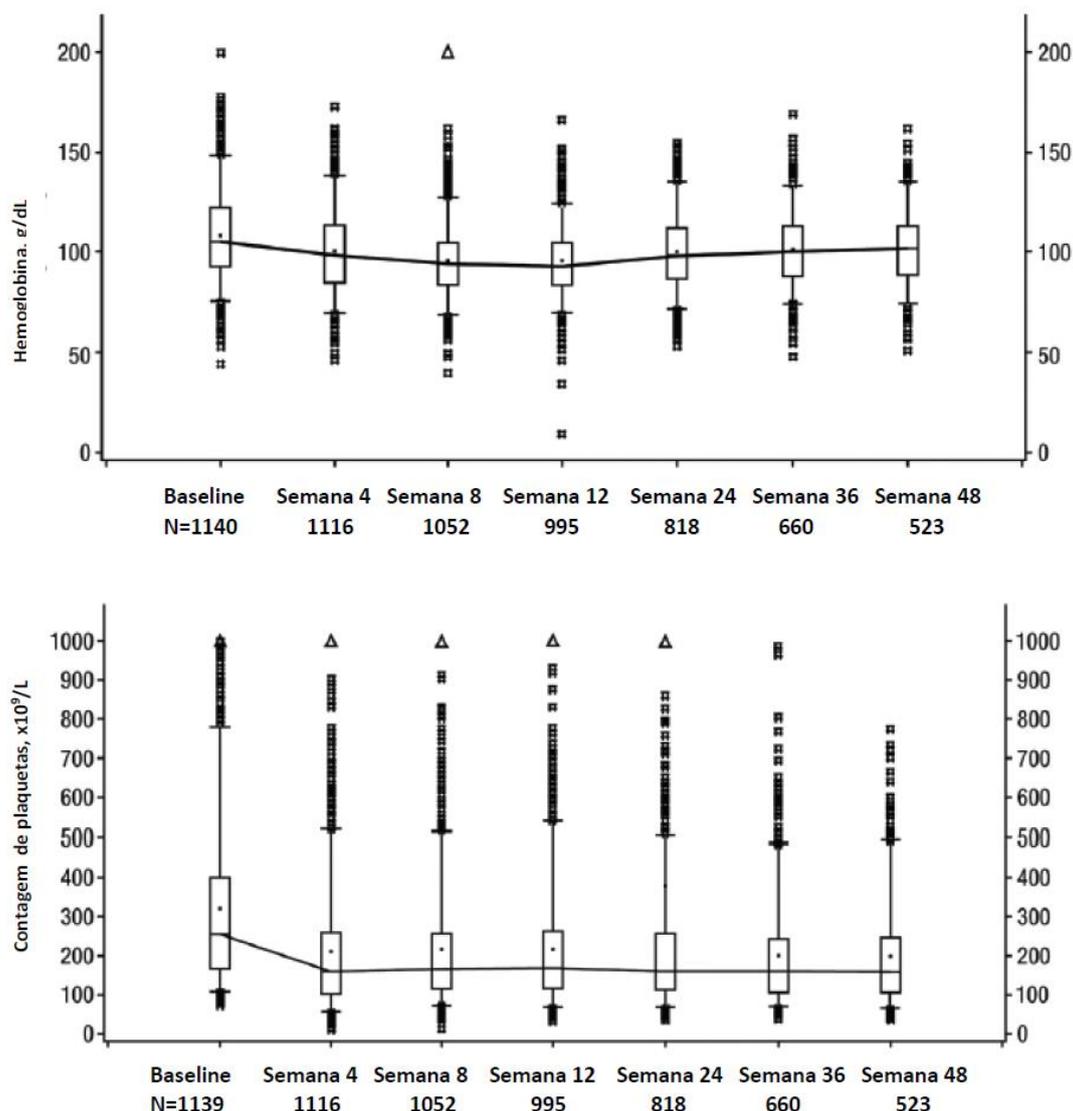


Figura 18. Níveis de hemoglobina e contagem de plaquetas ao longo do tempo. Adaptado de Al-Ali, 2016. (81)

A maioria dos pacientes atingiu uma redução $\geq 50\%$ do valor basal no comprimento palpável do baço (Figura 19). O tempo mediano para a primeira redução de $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço foi de 5,1 semanas (intervalo: 0,1 a 53,1 semanas). A estimativa Kaplan-Meier para a probabilidade de manutenção da resposta do baço em 24 e 48 semanas foi de 93% (IC 95%: 91 a 95%) e 72% (IC 95%: 54 a 84%), respectivamente.

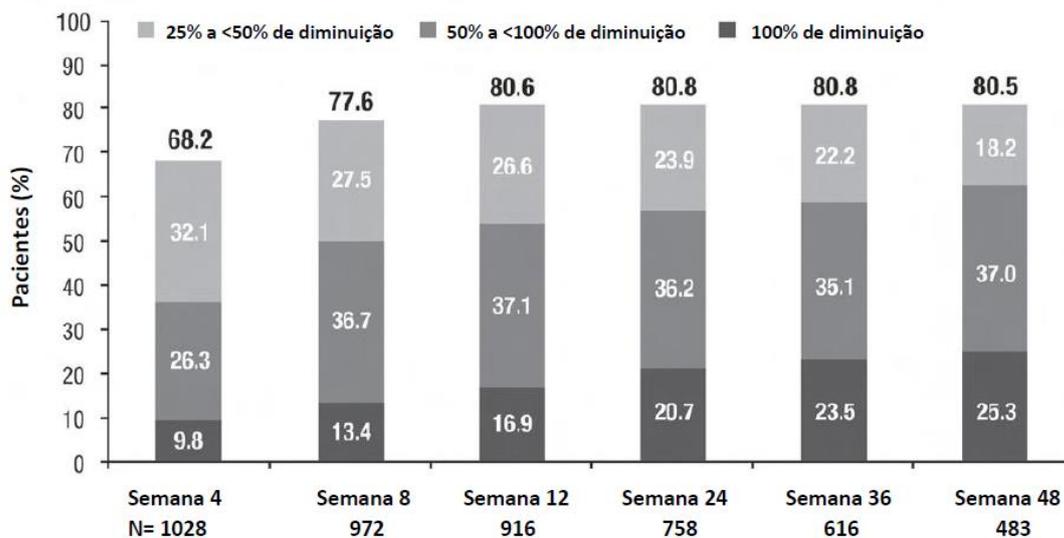


Figura 19. Pacientes passíveis de avaliação, com redução $\geq 25\%$ no comprimento palpável de baço ao longo do tempo em relação ao *baseline*. Adaptado de Al-Ali, 2016. (81)

Houve melhoras rápidas e significativas dos sintomas, observadas a partir da semana 4 após o início do tratamento. As mudanças médias a partir do *baseline* observadas no FACT-Lym foram de 11,0 na semana 4 e 9,4 na semana 48 (FACT-LYM); e de 3,8 na semana 4 e 3,0 na semana 48 no FACIT-FS. Cerca de 44-46% e 46-52% dos pacientes atingiram a resposta (isto é, diferença minimamente importante em cada período).

Um total de 13 pacientes desenvolveram LMA durante o estudo ou em até 28 dias a descontinuação do tratamento. A probabilidade de sobrevida sem LMA na semana 48 foi de 94% (IC 95%: 92 a 95%). Para a mesma semana, as probabilidades estimadas de SLP e de SG foram de 91% (IC 95%: 89 a 93%) e 94% (IC 95%: 93 a 96%), respectivamente. Foram registradas 86 mortes.

A análise de eficácia para a população de risco intermediário-1 demonstrou melhoras significativas para redução de volume do baço e melhora dos sintomas relacionados à doença em comparação ao *baseline*, de forma semelhante aos pacientes com mielofibrose de alto risco. Diferenças foram observadas apenas na redução de $\geq 50\%$ do volume palpável do baço na semana, levemente superior no grupo de risco intermediário-1 em relação à população geral (63,8% *versus* 59,9%); no entanto, as taxas foram similares na semana 48 (60,5% *versus* 62,3%).

O estudo concluiu que os resultados confirmaram a eficácia e segurança de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose, conforme observados nos estudos anteriores. Ruxolitinibe foi considerado bem tolerado e as taxas de descontinuação foram baixas. A eficácia clínica e o perfil de segurança no tratamento de indivíduos com risco intermediário-1 também foram consistentes com o observado nos estudos COMFORT, nos quais os participantes apresentavam risco mais elevado da doença.

Al-Ali 2020 – estudo JUMP (96 semanas de acompanhamento) (82)

Al-Ali *et al.*, 2020 (82), realizaram um estudo de extensão do estudo JUMP, conduzido por Al-Ali *et al.*, 2016 (81), com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do tratamento com ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose em até 96 semanas. Destaca-se que o estudo JUMP incluiu pacientes com risco intermediário-1, risco intermediário-2 ou alto risco. Este relato, destaca a população total do estudo.

Nesta estudo foram avaliados todos os pacientes incluídos previamente (n=2.233) e estes foram divididos em dois grupos, com baixa contagem de plaquetas (<100 x 10⁹/L; n=138) e alta contagem de plaquetas (≥100 x 10⁹/L; n=2087), além disso, foram avaliados pacientes sem esplenomegalia palpável no *baseline* (n=117). O tempo máximo de acompanhamento dos pacientes foi de 96 semanas.

Conforme representado na Tabela 19, os eventos adversos hematológicos mais comuns foram anemia e trombocitopenia, mas raramente levaram à descontinuação do tratamento (5,4% para os pacientes em geral e 12,3% dos pacientes da coorte com número de plaquetas baixas). No entanto, as taxas de agravamento da trombocitopenia foram maiores na segunda coorte de pacientes, sendo eles de todos os graus, 73,2% *versus* 53,5% para os pacientes em geral; as taxas de anemia foram semelhantes; todos os graus, 52,9% *versus* 59 5%, para as coortes dos pacientes em geral e de baixo número de plaquetas, respectivamente. Já os eventos adversos não hematológicos, incluindo infecções, foram principalmente de grau 1/2.

Tabela 19. Eventos adversos hematológicos e não hematológicos. Al-Ali, 2020. (82)

N (%)	Todos os pacientes (n=2233)		Contagem de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L (n=138)		Contagem de plaquetas ≥100 x 10 ⁹ /L (n=2087)	
	Todos	Grau 3/4	Todos	Grau 3/4	Todos	Grau 3/4
Eventos adversos hematológicos						
Anemia	1328 (59,5)	776 (34,8)	73 (52,9)	49 (35,5)	1251 (59,9)	724 (34,7)
Trombocitopenia	1194 (53,5)	432 (19,3)	101 (73,2)	75 (54,3)	1089 (52,2)	356 (17,1)
Neutropenia	148 (6,6)	103 (4,6)	12 (8,7)	10 (7,3)	136 (6,5)	93 (4,5)
Leucopenia	106 (4,8)	59 (2,6)	7 (5,1)	4 (2,9)	99 (4,7)	55 (2,6)
Eventos adversos não-hematológicos						
Pirexia	358 (16,0)	53 (2,4)	24 (17,4)	5 (3,6)	333 (16,0)	48 (2,3)
Astenia	343 (15,4)	48 (2,1)	18 (13,0)	2 (1,5)	323 (15,5)	46 (2,2)
Diarreia	279 (12,5)	24 (1,1)	14 (10,1)	0	262 (12,6)	24 (1,2)
Fadiga	223 (10,0)	23 (1,0)	7 (5,1)	1 (0,7)	215 (10,3)	22 (1,1)
Cefaleia	193 (8,6)	7 (0,3)	8 (5,8)	0	184 (8,8)	7 (0,3)
Edema periférico	191 (8,6)	11 (0,5)	9 (6,5)	0	181 (8,7)	11 (0,5)
Tosse	190 (8,5)	6 (0,3)	11 (8,0)	0	179 (8,6)	6 (0,3)
Dispneia	181 (8,1)	45 (2,0)	11 (8,0)	5 (3,6)	170 (8,2)	40 (1,9)
Artralgia	178 (8,0)	16 (0,7)	11 (8,0)	3 (2,2)	166 (8,0)	13 (0,6)
Dor abdominal	169 (7,6)	29 (1,3)	8 (5,8)	2 (1,5)	161 (7,7)	27 (1,3)
Pneumonia	162 (7,3)	104 (4,7)	13 (9,4)	8 (5,8)	149 (7,1)	96 (4,6)
Dor nas extremidades	148 (6,6)	11 (0,5)	7 (5,1)	0	141 (6,8)	11 (0,5)
Aumento de peso	140 (6,3)	12 (0,5)	3 (2,2)	0	137 (6,6)	12 (0,6)
Aumento de ALT	134 (6,0)	25 (1,1)	4 (2,9)	0	130 (6,2)	25 (1,2)
Náusea	132 (5,9)	3 (0,1)	4 (2,9)	0	128 (6,1)	3 (0,1)
Infecção do trato urinário	132 (5,9)	27 (1,2)	4 (2,9)	2 (1,5)	128 (6,1)	25 (1,2)

Prurido	131 (5,9)	4 (0,2)	9 (6,5)	0	121 (5,8)	4 (0,2)
Constipação	122 (5,5)	2 (0,1)	6 (4,4)	0	114 (5,5)	2 (0,1)
Dor nas costas	121 (5,4)	13 (0,6)	7 (5,1)	1 (0,7)	114 (5,5)	12 (0,6)
Tontura	116 (5,2)	6 (0,3)	1 (0,7)	0	115 (5,5)	6 (0,3)
Herpes zoster	116 (5,2)	11 (0,5)	6 (4,4)	0	110 (5,3)	11 (0,5)
Nasofaringite	115 (5,2)	0	4 (2,9)	0	111 (5,3)	0
Epistaxe	113 (5,1)	10 (0,4)	8 (5,8)	0	105 (5,0)	10 (0,5)
Perda de apetite	71 (3,2)	3 (0,1)	8 (5,8)	0	63 (3,0)	3 (0,1)
Dor no abdômen superior	108 (4,8)	5 (0,2)	4 (2,9)	0	104 (5,0)	5 (0,2)

ALT: alanina aminotransferase.

No geral, o ruxolitinibe levou a reduções significativas no comprimento do baço e nos sintomas, incluindo em pacientes com baixa contagem de plaquetas. Na semana 24, 56,5% dos pacientes com esplenomegalia obtiveram uma redução $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço a partir do *baseline*; 61,4% e 66,5% obtiveram resposta nas semanas 48 e 96, respectivamente. Além disso, reduções de 25% a $< 50\%$ no comprimento palpável do baço, a partir do *baseline*, foram observadas em 23,3% dos pacientes na semana 24, 18,9% (202 de 1068) na semana 48 e 14,3% na semana 96. Em cada avaliação, pelo menos dois terços dos pacientes tiveram uma redução $\geq 25\%$ no comprimento palpável do baço a partir do *baseline*. Na semana 24, entre os pacientes avaliáveis da coorte de baixo número de plaquetas (n=86), 38,4% alcançaram reduções a partir do *baseline* no comprimento palpável do baço $\geq 50\%$ e 64,0% alcançaram reduções de $\geq 25\%$, com valores semelhantes para as semanas 48 e 96 (Figura 20A).

A maioria dos pacientes [71,7%] vivenciou uma redução $\geq 50\%$ a partir do *baseline* no comprimento do baço em qualquer momento durante o estudo (Figura 20B); 43,8% dos pacientes na coorte com baixas plaquetas obtiveram uma resposta correspondente (Figura 20C).

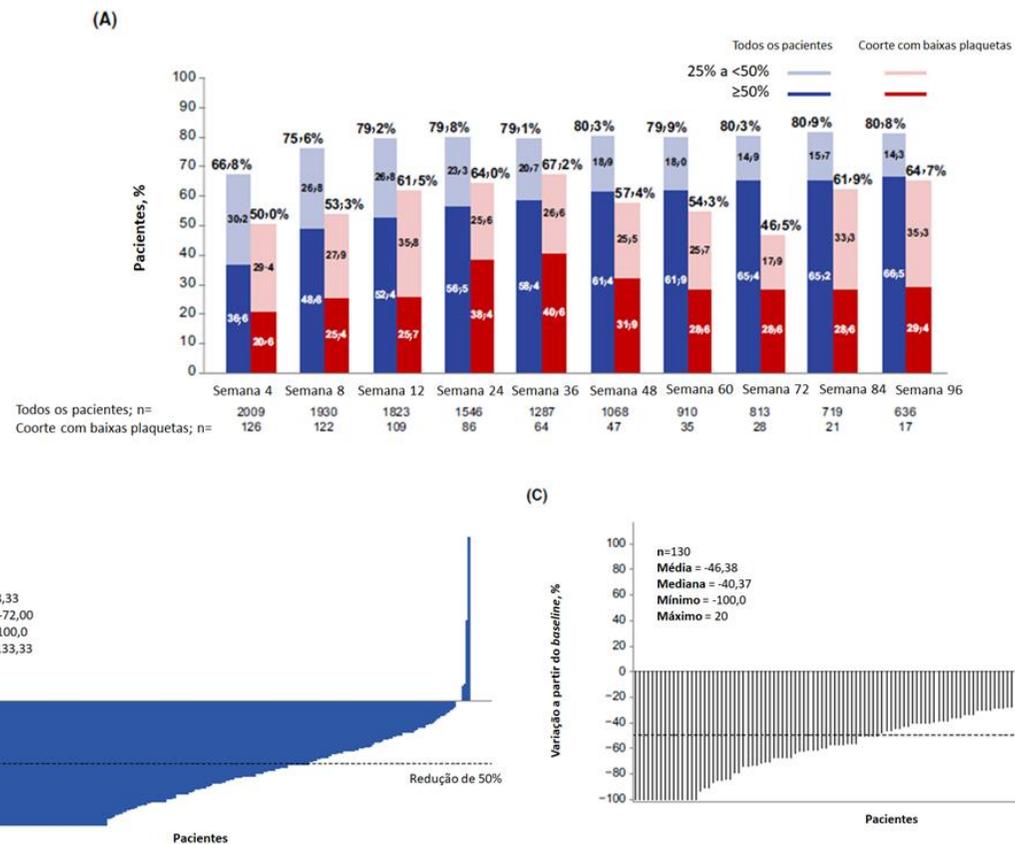


Figura 20. Variação no comprimento do baço. (A) pacientes com diminuição $\geq 25\%$ e $\geq 50\%$ a partir do *baseline* (B) Melhor variação percentual a partir do *baseline* no comprimento do baço na população total (C) Melhor variação percentual a partir do *baseline* no comprimento do baço na coorte de pacientes com baixo número de plaquetas. Al-Ali, 2020. (82)

Além disso, melhoras clínicas importantes nos sintomas foram observadas nas quatro semanas após o início do tratamento e foram mantidas ao longo do tempo, conforme avaliado pela pontuação total do FACT-Lym e FACIT-FS, demonstrado nas Figura 21A e B.

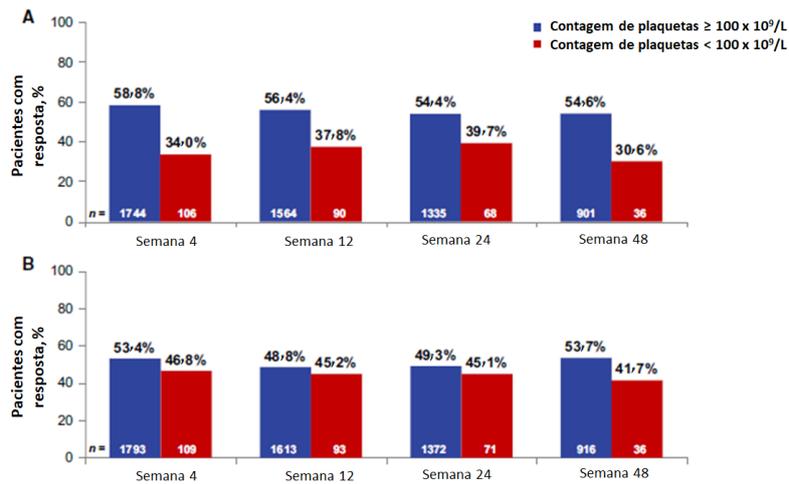


Figura 21. Proporção de pacientes que obtiveram resposta nas escalas (A) FACT-LYM e (B) FACIT-FS. Al-Ali, 2020. (82)

Resultados semelhantes foram observados em pacientes sem esplenomegalia palpável no *baseline* quando em comparação com aqueles com esplenomegalia palpável no *baseline* (Figura 22).

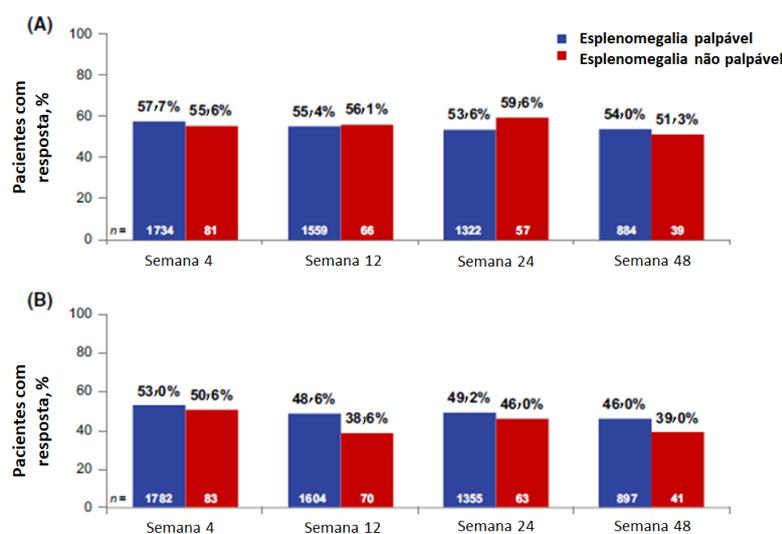


Figura 22. Proporção de pacientes com e sem esplenomegalia palpável que obtiveram resposta nas escalas (A) FACT-LYM e (B) FACIT-FS. Al-Ali, 2020. (82)

A probabilidade estimada de SG foi de 94% (IC 95%: 92 a 95%) em 48 semanas e 87% (IC 95%: 85 a 89%) em 96 semanas. Especificamente na coorte com baixo número de plaquetas, quatro pacientes desenvolveram LMA durante o estudo. A probabilidade estimada de sobrevida livre de LMA em 96 semanas foi de 85% (IC 95%: 83 a 87). Um total de 45 pacientes desenvolveram LMA durante o estudo ou nos 28 dias após a descontinuação do tratamento (mediana de acompanhamento: 60 semanas). A probabilidade estimada de SLP em 96 semanas foi de 81% (IC 95%: 78 a 83%); a mediana de acompanhamento foi de 55 semanas.

No geral, os pacientes com doença de alto risco (por critério DIPSS) tiveram pior sobrevida e menor probabilidade de SLP e sobrevida livre de LMA.

Sendo assim, este estudo confirma os resultados dos estudos COMFORT, comprovando a eficácia e segurança do tratamento de ruxolitinibe para pacientes com mielofibrose, inclusive para aqueles com número baixo de plaquetas.

Tavares 2020 – estudo JUMP, subanálise da população brasileira (83)

Tavares *et al.*, 2020 (83), realizaram uma análise de subgrupo do estudo JUMP (81) com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com ruxolitinibe em uma coorte de pacientes brasileiros com mielofibrose.

Ao todo foram incluídos 104 pacientes que foram acompanhados por uma mediana de 35,8 meses.

Quanto aos desfechos de segurança, na Figura 23, é possível observar que o nível de hemoglobina (A) diminuiu durante as primeiras 12 semanas de tratamento, mas aumentou para níveis próximos aos basais após a semana 12. Uma tendência semelhante foi observada para contagens de plaquetas, em que os valores diminuíram durante as primeiras 4 semanas e, em seguida, permaneceram estáveis ao longo do tempo (B).

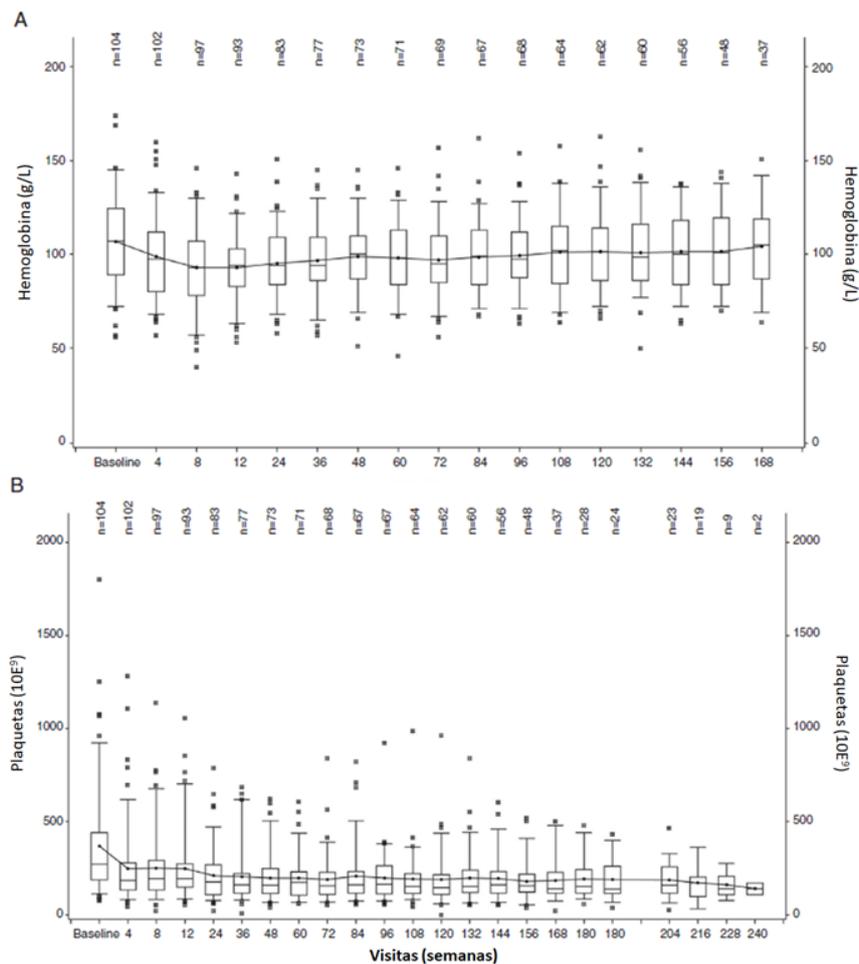


Figura 23. Níveis de hemoglobina (A) e plaquetários (B) ao longo do tempo. Tavares, 2020. (83)

Conforme descrito na Tabela 20, os eventos adversos hematológicos mais comuns foram anemia (57,7%), trombocitopenia (38,5%), neutropenia (11,5%) e leucopenia (9,6%). Segundas neoplasias (todos os graus) ocorreram em 19,2% dos pacientes (n=20). Além disso, eventos adversos graves foram relatados em 62,5% dos pacientes (n=65).

Tabela 20. Eventos adversos frequentes ($\geq 15\%$ dos pacientes). Tavares, 2020. (83)

n (%)	n=104	
	Todos	Graus 3/4
EAs hematológicos		
Anemia	60 (57,7)	50 (48,1)
Trombocitopenia	40 (38,5)	13 (12,5)
EAs não hematológicos		
Pneumonia	26 (25,0)	20 (19,2)
Diarreia	24 (23,1)	5 (4,80)
Infecção no trato respiratório superior	24 (23,1)	1 (1,00)
Tosse	22 (21,2)	0
Fadiga	19 (18,3)	4 (3,9)
Cefaleia	19 (18,3)	2 (1,9)
Infecção do trato urinário	19 (18,3)	5 (4,8)
Dor abdominal	18 (17,3)	3 (2,9)
Edema periférico	16 (15,4)	2 (1,9)
Pirexia	16 (15,4)	4 (3,9)
Sepse em todos os graus foi de 7,7%		

Em relação aos desfechos de eficácia considerados, as proporções de pacientes com redução $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço, a partir do *baseline*, nas semanas 24 e 48 foram 62,7% e 69,2%, respectivamente (Figura 24).

A variação média a partir do *baseline* na pontuação do FACT-Lym foi de 15,6% na semana 4, 14,1% na semana 24 e 14,3% na semana 48. A variação média a partir do

baseline para a escala FACIT - FS foi de 42,8% na semana 4, 29,9% na semana 24 e 28% na semana 48.

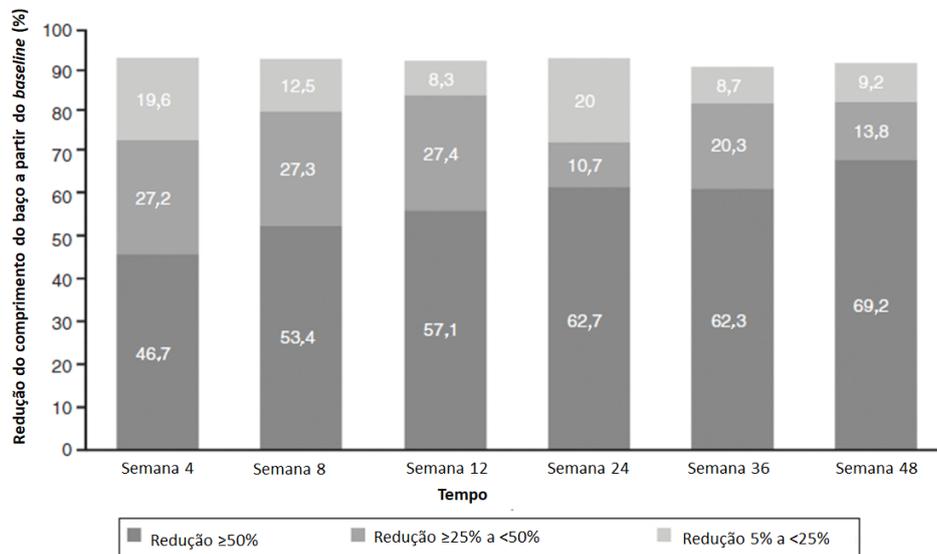


Figura 24. Pacientes avaliados com diminuição no comprimento palpável do baço, a partir do *baseline*. Tavares, 2020. (83)

Ainda, na semana 48, a SLP estimada, a sobrevida livre de LMA e as probabilidades de SG foram de 91%, 91% e 93%, respectivamente (Tabela 21).

Tabela 21. Dados de sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de leucemia e sobrevida global. Tavares, 2020. (83)

Primeiro evento, n (%)	Pacientes, n=104	Probabilidade estimada na semana 24 (IC 95%); %	Probabilidade estimada na semana 48 (IC 95%); %
SLP			
Número total de eventos	29 (27,9)	93	91
Doença progressiva	9	(89 a 98)	(85 a 97)
Morte	20		
Sobrevida livre de LMA			
Número total de eventos	24 (23,1)	94	91%
Transformação para leucemia	3	(89 a 98)	(86 a 97)
Morte	21		

SG**Número total de mortes**

95 (0,90 a 0,99)

93 (0,89 a 0,98)

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; LMA: leucemia mieloide aguda.

Sendo assim, os resultados deste estudo corroboram com os resultados prévios e sugerem que o ruxolitinibe é eficaz e pode se tornar um tratamento padrão para a população brasileira com mielofibrose.

Passamonti 2014 (84) – estudo observacional

Neste estudo, a sobrevida de pacientes com mielofibrose primária, desde o diagnóstico da doença, foi comparada entre uma coorte de 100 pacientes em uso de ruxolitinibe (estudo COMFORT-II (68)) e um grupo comparável de 350 pacientes tratados convencionalmente (coorte DIPSS). Os indivíduos foram devidamente pareados.

A base de dados multicêntrica do DIPSS inclui 519 pacientes que não receberam qualquer medicamento experimental na data de corte e que foram censurados no momento do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Todos os pacientes tinham fatores IPSS coletados no momento do diagnóstico e posteriormente.

Foram observados 30 (30%) óbitos na coorte COMFORT-II e 258 (86%) na coorte DIPSS. A sobrevida a partir do diagnóstico dos pacientes que receberam ruxolitinibe foi melhor do que a dos pacientes que receberam apenas a terapia convencional, com um HR de 0,61 (IC 95%: 0,41 a 0,91; p=0,0148; Figura 25). A sobrevida mediana foi de 3,5 anos (IC 95%: 3,0 a 3,9) para a coorte DIPSS e 5 anos (IC 95%: 2,9 a 7,8) para a coorte COMFORT-II.

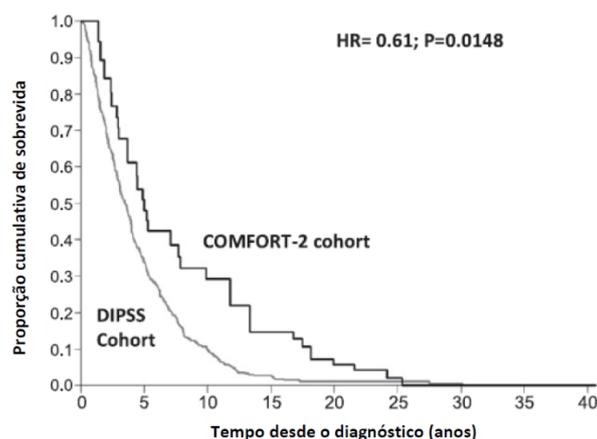


Figura 25. Sobrevida estimada desde o diagnóstico de mielofibrose primária, riscos intermediário-2 e alto, das coortes COMFORT-II e DIPSS. Adaptado de Passamonti, 2014. (84)

A probabilidade de sobrevida em 8 anos desde o diagnóstico inicial foi de 32,2% (IC 95%: 16,5 a 49,1) para o COMFORT-II e de 15,9% (IC 95%: 11,6 a 20,8) para a coorte DIPSS. Após o ajuste para idade ao diagnóstico e risco IPSS no momento de entrar na análise, regressão multivariada de Cox indicou que ruxolitinibe ainda manteve um efeito sobre a sobrevida (HR 0,64; IC 95%: 0,4 a 0,96, $p=0,034$).

Os autores concluíram que esta análise sugere que ruxolitinibe pode modificar a história natural da mielofibrose primária.

Verstovsek, 2021 (85) – estudo observacional

A aprovação regulatória de ruxolitinibe pelo FDA em novembro de 2011 para o tratamento de pacientes com mielofibrose risco intermediário e alto risco, foi baseada nos resultados dos ensaios clínicos fase III, COMFORT, que demonstraram melhora em benefício clínico, sobretudo em sobrevida, para os pacientes que receberam ruxolitinibe. Por esse motivo, este estudo teve como principal objetivo analisar o benefício clínico de ruxolitinibe, com dados de mundo real, nas mudanças de desfecho dos pacientes expostos ao ruxolitinibe, comparado aos pacientes que nunca receberam o tratamento, em ambos os cenários, antes e depois de sua aprovação regulatória. Especificamente, a análise consistiu em avaliar a sobrevida global de novos pacientes diagnosticados com mielofibrose intermediário ou alto risco antes da aprovação de ruxolitinibe, e aqueles pacientes que não receberam ruxolitinibe versus pacientes que receberam ruxolitinibe no período pós aprovação regulatória.

Uma análise retrospectiva foi realizada por meio de dados obtidos dos bancos de dados *Medicare Fee-for-Service*. O período de janeiro de 2010 a dezembro de 2017 foram utilizados para identificar os pacientes de interesse (pacientes com diagnóstico de mielofibrose intermediário ou alto risco). Os pacientes com mielofibrose com mais de 65 anos, intermediário-1 ou mais, com o mínimo de 12 meses de acompanhamento médico e farmacêutico foram considerados elegíveis. Pacientes com menos de 12 meses de dados foram excluídos, assim como pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica, e outras malignidades hematológicas ou tumores sólidos, com menos de 12 meses de acompanhamento.

A amostra do estudo foi classificada em 3 grupos: pacientes diagnosticados com mielofibrose pré aprovação de ruxolitinibe (2010-2011), pacientes diagnosticados com mielofibrose pós aprovação de ruxolitinibe sem exposição ao ruxolitinibe (2012-2017), e pacientes diagnosticados com mielofibrose pós aprovação de ruxolitinibe e tratados com ruxolitinibe (2012-2017). A exposição ao ruxolitinibe durante o períodos pós aprovação foi determinada baseada em histórico de prescrição. Pacientes categorizados como não expostos ao ruxolitinibe não receberam ruxolitinibe em nenhum momento do tempo de acompanhamento.

As características demográficas e clínicas foram sumarizadas utilizando-se estatística descritiva. A taxa de sobrevida de um ano, dois anos e o risco de mortalidade foram estimados por Kaplan-Meier e análise de regressão de riscos proporcionais Cox, ajustados pelas características demográficas e clínicas de baseline. A sobrevida global foi mensurada da data de início até a morte ou acompanhamento final. Os pacientes sem data de morte foram censurados no recrutamento ou no final do período do estudo, o que ocorresse primeiro.

Como resultados, os pacientes elegíveis com diagnóstico de mielofibrose (n=1.677) apresentaram as seguintes características: idade mediana de 78 anos, 39,8% consistiram em homens e 84,1% caucasianos. A análise incluiu 278 pacientes diagnosticados na pré-aprovação de ruxolitinibe (todos os pacientes não expostos a ruxolitinibe) e 1.399 foram diagnosticados com mielofibrose no período pós aprovação de ruxolitinibe (sem exposição ao ruxolitinibe, n=1.127, exposição ao ruxolitinibe, n=272).

A taxa de sobrevida de um ano (IC 95%) foi de 55,6% (49,4%-61,3%) para o grupo pré-aprovação de ruxolitinibe, 72,5% (69,5%-75,2%) para o grupo pós-aprovação de

ruxolitinibe sem exposição ao tratamento, e 82,3% (76,7%-86,7%) para o grupo pós-aprovação de ruxolitinibe com exposição ao tratamento. O risco de mortalidade foi a mais baixa nos pacientes expostos ao ruxolitinibe (HR: 0,36; IC95%: 0,26-0,50; $p < 0,0001$ versus o grupo pré aprovação de ruxolitinibe). Pacientes no grupo pós-aprovação de ruxolitinibe que não foram expostos ao ruxolitinibe também apresentaram menor risco de mortalidade, apesar de ser menos evidente do que nos pacientes com tratamento de ruxolitinibe, quando comparado ao grupo de pré aprovação regulatória (HR: 0,67; IC95%: 0,56-0,80; $p < 0,0001$).

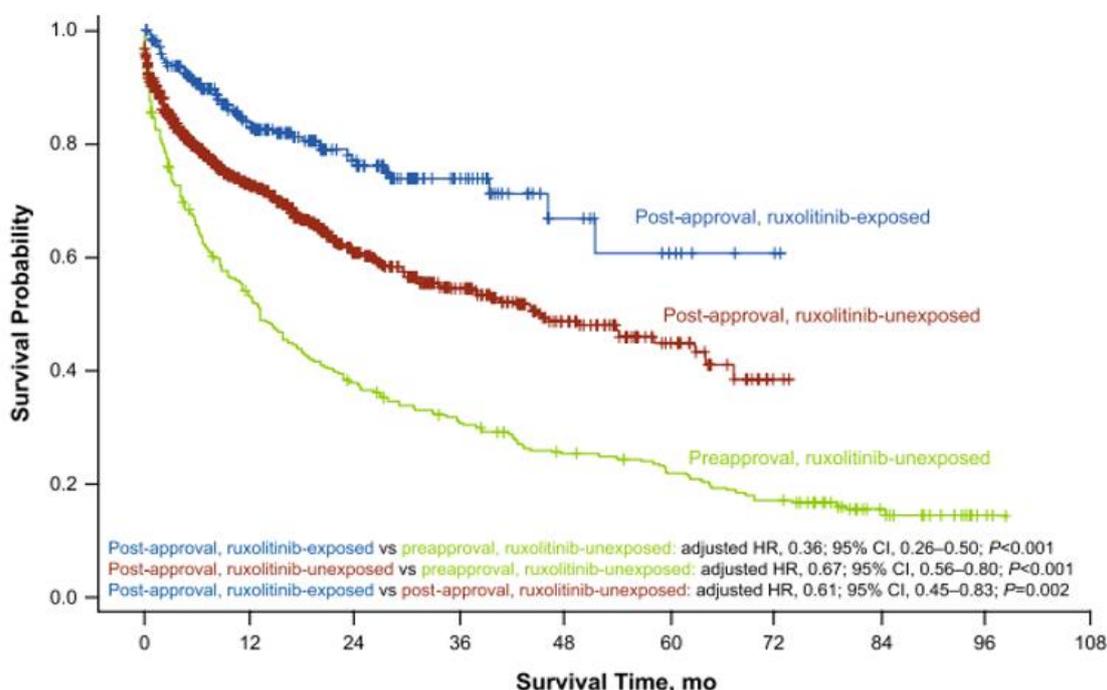


Figura 26. Sobrevida global de novos pacientes diagnosticados com mielofibrose intermediário e alto risco. Um ano de sobrevida e risco de mortalidade estimada por Kaplan-Meier e análise de regressão de hazards proporcionais Cox. Adaptado de Verstovsek, 2021 (85)

Como principais conclusões, os autores descrevem que nos dados de mundo real de pacientes americanos com mielofibrose, a taxa de sobrevida de um ano apresentou melhora nos pacientes diagnosticados após aprovação de ruxolitinibe, em comparação ao período pré aprovação de ruxolitinibe. Notavelmente, a taxa de sobrevida foi superior em pacientes recebendo ruxolitinibe comparado aos pacientes sem o tratamento. Adicionalmente, é descrito que esses achados complementam os benefícios de sobrevida demonstrados nos estudos COMFORT, através de dados de mundo real.

Guglielmelli, 2021 (86) – estudo observacional

Este estudo apresentou os principais resultados do registro ERNEST, que em 2013 foi ativado para coletar de maneira prospectiva dados epidemiológicos e resultados de desfechos clínicos de pacientes com mielofibrose em cenários de mundo real.

O registro ERNEST incluiu pacientes de países europeus, como Itália, Espanha e Suécia. O estudo descreveu as atualizações com a data de corte de 31 de dezembro de 2018 de pacientes vivos ou ativos em novembro de 2014. O teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e teste-t ou teste Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis contínuas) foram utilizadas. A análise de Kaplan Meier foi utilizada para a sobrevida global, e analisada de acordo com diagnóstico de mielofibrose, risco de prognóstico, exposição de tratamento, com teste de log rank. Para evitar viés de tempo de imortalidade, apenas os pacientes expostos a terapia citorrredutora foram incluídos e acompanhados do início do tratamento até a morte ou censura (último contato/final do estudo fixado em 31 de dezembro de 2018), o que ocorresse primeiro. Um modelo multivariável de riscos proporcionais Cox foi utilizado para investigar os preditivos de mortalidade. A associação de sobrevida global foi avaliada de acordo com as seguintes variáveis: idade, gênero, diagnóstico de mielofibrose, ano de diagnóstico, riscos prognóstico e terapia citorrredutora. Uma análise de *propensity score* (PS) foi realizada para balancear os pacientes que foram ou não foram tratados com ruxolitinibe, através da formação de conjuntos correspondentes de 1 paciente tratado com 1 randomizado da amostra, sem tratamento, que compartilhasse PS similar. O PS foi estimado pela regressão logística de exposição de ruxolitinibe nas covariáveis de baseline no tempo do início do tratamento. Para todas as hipóteses testadas, os valores p bicaudais <0,05 foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o *software* STATA, lançamento 16 (*StataCorp LP, College Station TX, USA*).

Na data de corte, 1.010 pacientes foram analisados para avaliar o impacto de ruxolitinibe em sobrevida global, por meio de dados de mundo real, coletados prospectivamente. Do número total de pacientes, 57,8% corresponderam em pacientes com mielofibrose primária, 20,5% com mielofibrose pós trombocitemia essencial e 21,7% com mielofibrose pós policitemia vera, com uma mediana no diagnóstico de 63,7 anos, e 59,9% dos pacientes classificados como gênero masculino.

Após uma mediana de acompanhamento de 5,2 anos (2,3-8,2), 625 mortes ocorreram com uma taxa de mortalidade (por 100 paciente-anos) de 10,9 (IC 95% 10,1-11,8). A

mediana de sobrevida global foi de 6,2 anos (IC 95% 2,8-12.6), sem diferença significativa entre as categorias de diagnóstico. A sobrevida global foi significativamente mais longa em pacientes tratados com ruxolitinibe em comparação aos pacientes com hidroxiureia (6,7 anos versus 5,1 anos; $p=0,001$). A análise multivariada identificou os seguintes fatores que afetavam negativamente a sobrevida global: idade (covariante linear, HR: 1,03, $p<0,001$), gênero masculino (HR: 1,58, $p<0,001$), e alta categoria de DIPSS (HR: 2,96, $p<0,001$). Por outro lado, variáveis protetoras identificadas foram o diagnóstico mais precoce (2009-2001 versus 2011-2004; HR: 0,47, $p<0,01$) e exposição de ruxolitinibe (HR: 0,62, $p=0,029$).

Para garantir a compatibilidade entre os pacientes tratados com hidroxiureia e ruxolitinibe, a análise de PS foi conduzida. Após o PS, a média de sobrevida foi de 7,7 anos para pacientes em uso de ruxolitinibe versus 3,4 anos para pacientes com hidroxiureia, respectivamente ($p=0,002$) (Figura 27). Adicionalmente, não foram identificadas diferenças na mediana de sobrevida global dependendo do uso de ruxolitinibe como primeira linha de tratamento ou após o uso de hidorixureia: 6,4 versus 7,8 anos, respectivamente ($p=1,00$).

Como principais conclusões, esse estudo de mundo real ofereceu dados de suporte para os benefícios identificado em sobrevida global de ruxolitinibe quando comparado a hidroxiureia isolada em pacientes com mielofibrose.

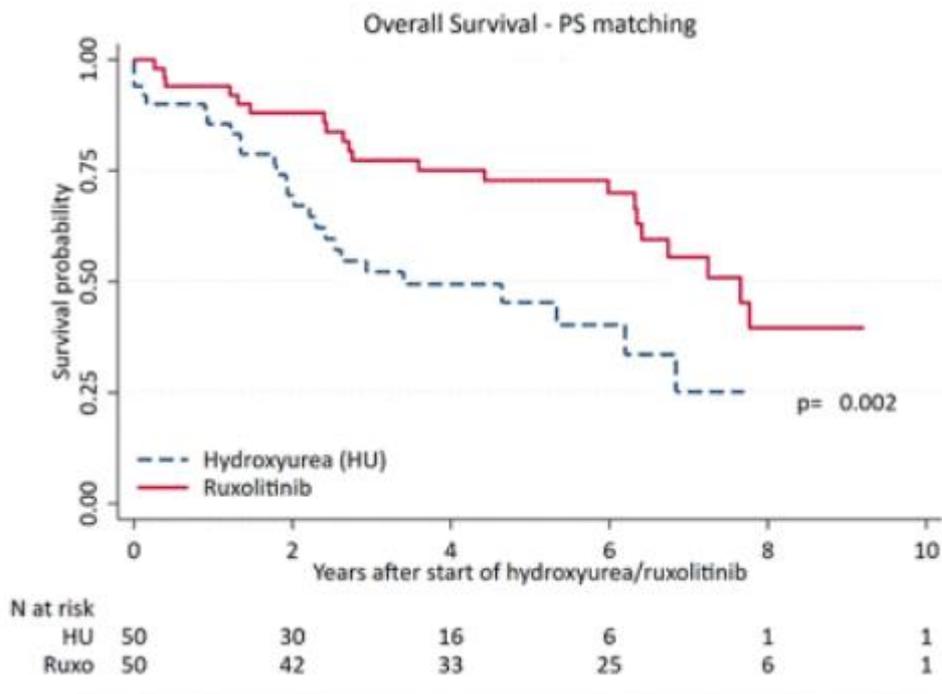


Figura 27. Sobrevida global de ruxolitinibe versus hidrixureia após análise de *propensity score matching* (PS) (86).

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)

Jakavi® (ruxolitinibe) foi aprovado pela ANVISA, em 26 de outubro de 2015, sob o número de registro 1006811210019 para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial (2).

No Brasil, ruxolitinibe é oferecido apenas no sistema de saúde suplementar. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) avaliou o ruxolitinibe no processo do rol de procedimentos e eventos em saúde e decidiu pela incorporação de ruxolitinibe em 2018 (87) para o tratamento pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto. Atualmente, o medicamento está incluído nas Diretrizes de Utilização (DUT) de terapias antineoplásicas orais para o tratamento de câncer (87,88).

No contexto internacional, as principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o NICE (8), CADTH (10) e PBAC (9) já reconheceram a necessidade não atendida da mielofibrose, as evidências clínicas e os benefícios clínicos de ruxolitinibe, com a inclusão e recomendação positiva de reembolso da tecnologia em seus respectivos países.

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde, seguem as descrições dos principais detalhes dos relatórios de avaliação que investigaram o ruxolitinibe:

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (10):

A recomendação de financiamento de ruxolitinibe foi aprovada para os pacientes com mielofibrose intermediário e alto risco sintomático por meio do DIPSS Plus ou pacientes com esplenomegalia sintomáticos. O comitê realizou a recomendação por estar satisfeito com os benefícios clínicos de ruxolitinibe baseado na melhora da qualidade de vida e sintomas, considerados importantes desfechos para os pacientes com mielofibrose, principalmente em um contexto em que esses pacientes apresentam limitadas opções de tratamento. Inicialmente, o ruxolitinibe não foi considerado custo-efetivo, entretanto, a recomendação inicial foi reconsiderada com base na resposta do fabricante, no qual o horizonte temporal do modelo foi rediscutido.

Adicionalmente, no relatório canadense, foi discutido que as terapias disponíveis até então apresentavam efeito mínimo ou marginal em apenas alguns sintomas dos pacientes com mielofibrose, afirmando a necessidade médica não atendida e a necessidade um tratamento mais eficaz, como o ruxolitinibe, para essa população.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC (Austrália) (9):

O PBAC na Austrália recomendou a adição de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose, uma vez que o comitê estava satisfeito com o avanço do medicamento no cuidado de pacientes com prognóstico ruim e/ou sintomático.

No relatório final, ainda é mencionado que o ruxolitinibe não deveria ser tratado como intercambiável com nenhum outro medicamento pelos seus efeitos no tratamento do paciente com mielofibrose.

National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Reino Unido) (8):

Em 2016, o NICE aprovou a incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de pacientes adultos com esplenomegalia relacionada à doença ou sintomas causados por mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, somente para doença de risco intermediário-2 ou alto. Essa aprovação foi realizada após uma primeira negativa do produto no ano de 2013.

A avaliação considerou diversos tópicos para decisão positiva, considerando principalmente o impacto da esplenomegalia e da própria doença no bem-estar dos pacientes e seus familiares, além do reconhecimento da necessidade médica não atendida da mielofibrose.

Para a avaliação econômica, foi avaliado um modelo de simulação de eventos discretos que avaliou ruxolitinibe *versus* BAT. O horizonte de tempo considerado na análise foi de 35 anos e os dados clínicos foram derivados principalmente do estudo COMFORT-II (68). Dados adicionais do estudo COMFORT-I (60) também foram utilizados. A RCEI apresentada no caso base com o *patient access scheme* (PAS) original para ruxolitinibe *versus* BAT foi estimada em £ 44.905 por QALY ganho (custo incremental: £112.843; QALY incremental: 2,51). A RCEI não ultrapassou £50.000 em nenhuma das análises de sensibilidade (8).

Especificamente para o ruxolitinibe, o comitê considerou a tecnologia inovadora, pois ela apresentou mudança significativa no tamanho do baço e nos sintomas dos pacientes

com mielofibrose, com forte relação para o benefícios da sobrevida. Adicionalmente, o próprio relatório final do NICE consta que mesmo que a diretriz britânica (*British Committe for Standars in Haematology guidelines*) recomende tratamentos como hidroxiureia como alternativa para pacientes com esplenomegalia sintomática, o comitê do NICE afirmou que qualquer benefício relacionado a terapia citorrredutora é temporário, e os especialistas médicos entraram em consenso de que o ruxolitinibe apresenta benefícios clínicos superiores e efetivos em comparação qualquer medicamento utilizado como melhora terapia disponível, principalmente para o controle dos sintomas da doença.

Sobre o perfil de segurança, menciona-se que o ruxolitinibe apresenta boa tolerabilidade e os seus eventos adversos mais comuns são reconhecidos e manejáveis, uma vez que a anemia, por exemplo, pode ser controlada por meio de transfusões, sem a necessidade de procedimentos adicionais ao comparado aos já utilizados no manejo da própria mielofibrose.

Como avaliação final, os comentários do grupo de revisão de evidência concluem estar satisfeitos com os estudos submetidos, e que os ensaios clínicos COMFORT apresentavam boa qualidade e foram apropriados para endereçar o problema da decisão de incorporação.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. Metodologia

Um modelo de custo-utilidade foi desenvolvido para avaliar a relação de custo-utilidade de ruxolitinibe em comparação a melhor terapia disponível no tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao TCTH.

A intervenção e o comparador foram avaliados por meio de uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI), calculada pela relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade dos tratamentos avaliados.

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{CUSTO_{Ruxolitinibe} - CUSTO_{BAT}}{Utilidade_{Ruxolitinibe} - Utilidade_{BAT}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Utilidade (em AVAQ); BAT: melhor terapia disponível, equivalente ao comparador selecionado.

Objetivo: avaliar a relação de custo-utilidade de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

População alvo: Pacientes adultos com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH).

Perspectiva: o Sistema Único de Saúde (SUS) foi adotado como a perspectiva da avaliação econômica.

Horizonte temporal: Considerando uma mediana de diagnóstico de 65 anos, foi adotado um horizonte temporal de 25 anos para avaliar o período de vida (*lifetime*) de todos os pacientes com mielofibrose do diagnóstico até o óbito no modelo econômico. Esse horizonte temporal foi adotado para garantir um período suficientemente longo para garantir todos os eventos de morte no modelo. Algumas variações no horizonte temporal foram consideradas na análise de sensibilidade para analisar diferentes impactos dessa variável no resultado final de RCUI.

Intervenção: ruxolitinibe

Comparador: Como o modelo econômico visa refletir os cenários mais próximos da perspectiva analisada, o principal comparador utilizado nas análises foram os valores disponíveis de autorizações de procedimento de alta complexidade (APACs) reembolsados para doenças mieloproliferativas. Neste caso, o valor mensal utilizado nas estimativas de custos foi resultado da média das APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0, e a quantidade de procedimentos emitidos nos últimos quatro anos, 2017 a 2020.

Como os pacientes de interesse são pacientes com mielofibrose inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH), este procedimento não foi considerado como potencial comparador, já que se trata de um critério de exclusão para a população estudada.

Adicionalmente, para analisar outro cenário de comparação, foram utilizados os valores individuais de possíveis opções terapêuticas utilizadas como melhor terapia disponível, como a hidroxiureia e corticoides. As porcentagens de uso de cada opção terapêutica foram baseadas nos dados do estudo COMFORT-II (68).

Taxa de desconto: De acordo com recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (110), foram aplicadas taxas de desconto de 5% tanto para os custos quanto para os desfechos da avaliação econômica.

Desfechos considerados: Ano de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foi o desfecho de efetividade avaliado nesta avaliação econômica. Já os desfechos econômicos consistiram em custos médicos diretos, incluindo recursos médicos, custos com aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento e manejo de eventos adversos.

Modelo econômico: Um modelo de custo-utilidade foi desenvolvido para acompanhar e simular a jornada de tratamento dos pacientes com mielofibrose. O modelo foi estruturado como uma análise de decisão com duas alternativas de tratamento (ruxolitinibe ou melhor terapia disponível), pareado com um modelo, incluindo três estados de saúde distintos: “em tratamento”, “sem tratamento” e “morte”. Cada ciclo do modelo correspondeu a 28 dias.

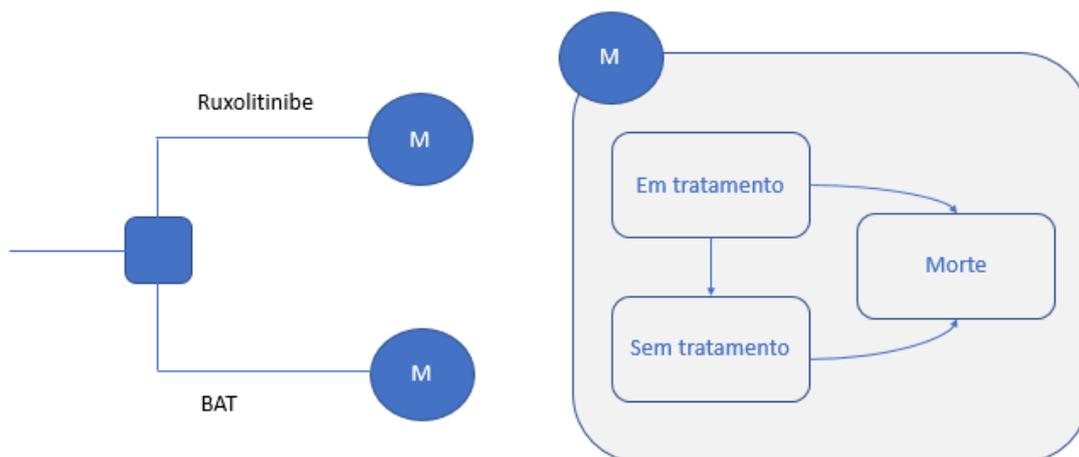


Figura 28. Modelo proposto para avaliação econômica de pacientes com mielofibrose.

Os diferentes estados de saúde consistiram em:

- “em tratamento”: pacientes vivos, recebendo o tratamento primário (ruxolitinibe ou melhor terapia disponível)
- “sem tratamento”: pacientes vivos, mas que descontinuaram o tratamento primário. O modelo permitia que os pacientes recebessem terapias subsequentes, como outras terapias de suporte
- “morte”: pacientes que foram a óbito por qualquer causa (estado absorvivo).

As transições dos pacientes nos estados de saúde do modelo foram baseadas nos dados de sobrevida global e descontinuação de tratamento dos ensaios clínicos COMFORT (60,68). No início do modelo, todos os pacientes iniciaram no estado “em tratamento”. Ao final de cada ciclo do modelo, os pacientes poderiam permanecer no mesmo estado ou transitar para o “sem tratamento” ou “morte”. As curvas individuais de sobrevida global e descontinuação foram utilizadas para as estimativas de proporção de pacientes vivos em cada ciclo para cada opção terapêutica, em uso do tratamento primário ou não.

A progressão de mielofibrose para transformação leucêmica para leucemia mieloide aguda (LMA) é uma complicação relevante na jornada de tratamento destes pacientes, entretanto, não foi adicionado como um estado de transição, pois o impacto da progressão para LMA já foi capturada nos dados de sobrevida global. Para evitar o efeito

duplicado de dados de progressão de LMA com as informações de sobrevida global, as consequências da LMA foram refletidas nos dados de *utility* e de custos do modelo.

Dados de eficácia: Os dados de eficácia foram baseados nos ensaios clínicos COMFORT (60,68). As curvas individuais foram utilizadas para estimar a sobrevida global e a taxa de descontinuação dos pacientes em tratamento no decorrer do tempo do modelo econômico.

Sobrevida global & Descontinuação

Como as curvas de eficácia foram utilizadas individualmente, as curvas de sobrevida global e descontinuação foram parametrizadas separadamente. Ao utilizar essa metodologia, foi possível minimizar os graus de incerteza com dados de correlação de um desfecho para outro. Adicionalmente, foi possível manter a integridade dos dados disponíveis e estimar as projeções com maior reflexo dos ensaios clínicos.

Diante de dois estudos clínicos com dados de seguimento de 3 e 5 anos, optou-se em utilizar os dados de maior seguimento (5 anos) de ambos os estudos COMFORT-I e II:

- (1) Dados da análise combinada dos estudos COMFORT-I e II de 5 anos (75), com ajuste estatístico do efeito de *crossover*

O ajuste estatístico do efeito de *crossover* foi realizado, pois o estudo COMFORT apresentou alta taxa de cruzamento do braço comparador para o braço ruxolitinibe no decorrer do acompanhamento dos ensaios clínicos. A análise estatística das curvas de sobrevida global permitiu a obtenção desses dados com o objetivo de minimizar os vieses, principalmente relacionados a subestimação do efeito incremental entre as diferentes opções terapêuticas analisadas. A análise RFPST permitia o ajuste a partir da censura dos dados dos pacientes que falharam ao tratamento no braço comparador, e passaram para o braço de uso com ruxolitinibe.

A melhor parametrização das curvas foi escolhida de acordo com as seguintes avaliações:

- a) Avaliação da função paramétrica com melhor ajuste do ponto de vista de análise estatística (AIC, BIC)
- b) Avaliação da validade clínica das curvas extrapoladas para garantir a plausibilidade clínica da população de pacientes estudada.

Como as extrapolações são variáveis e passíveis de incertezas, as diferentes parametrizações das curvas também foram exploradas nas análises de sensibilidade para entender a influência desses dados no resultado final da avaliação econômica.

A parte estatística do ajuste de curva foi calculado no pacote R, e as melhores curvas baseadas nas análises estatísticas (AIC e BIC) (Anexo 8) estão descritas a seguir:

Tabela 22. Resumo das curvas com melhor ajuste para os dados de sobrevida global de acordo com o AIC e BIC

	Melhor curva ajustada*	
	BAT	Ruxolitinibe
Análise combinada COMFORT I e II – 5 anos (ajuste de cross over)	Log-logística	Weibull

*para cada fonte de dados, a melhor curva ajustada para os tratamentos foi baseada em todas as análises estatísticas (AIC, BIC).

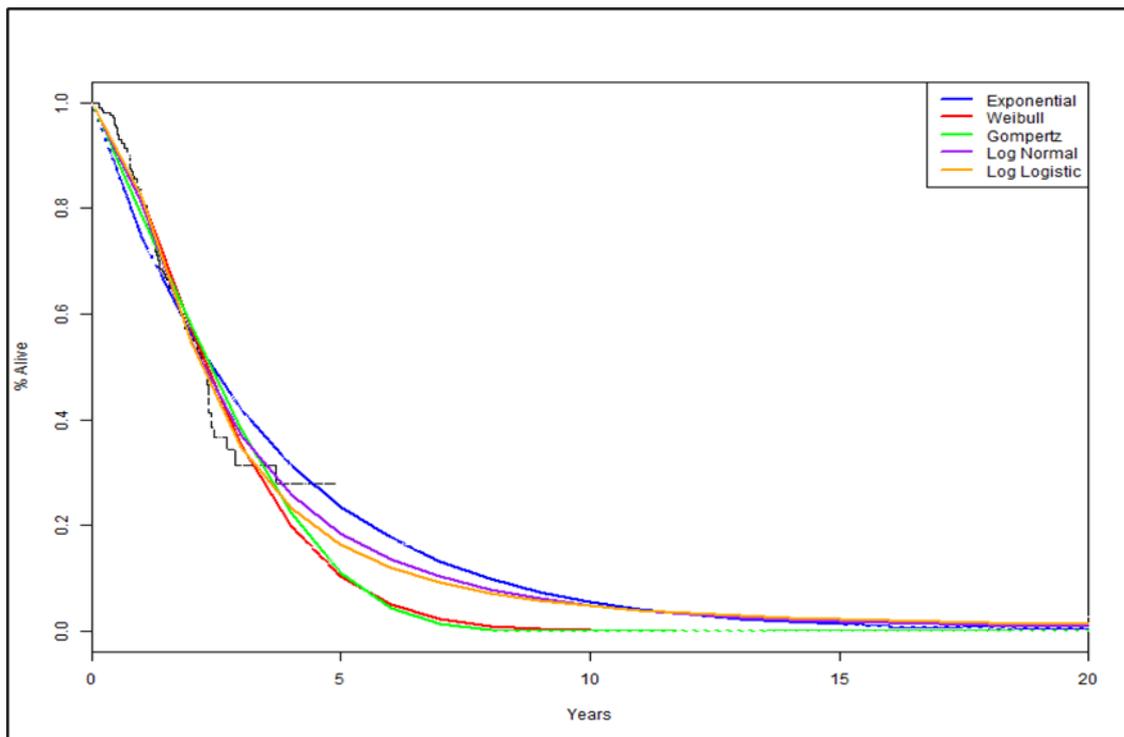


Figura 29. Extrapolação das curvas para grupo controle – sobrevida global da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (crossover ajustado)

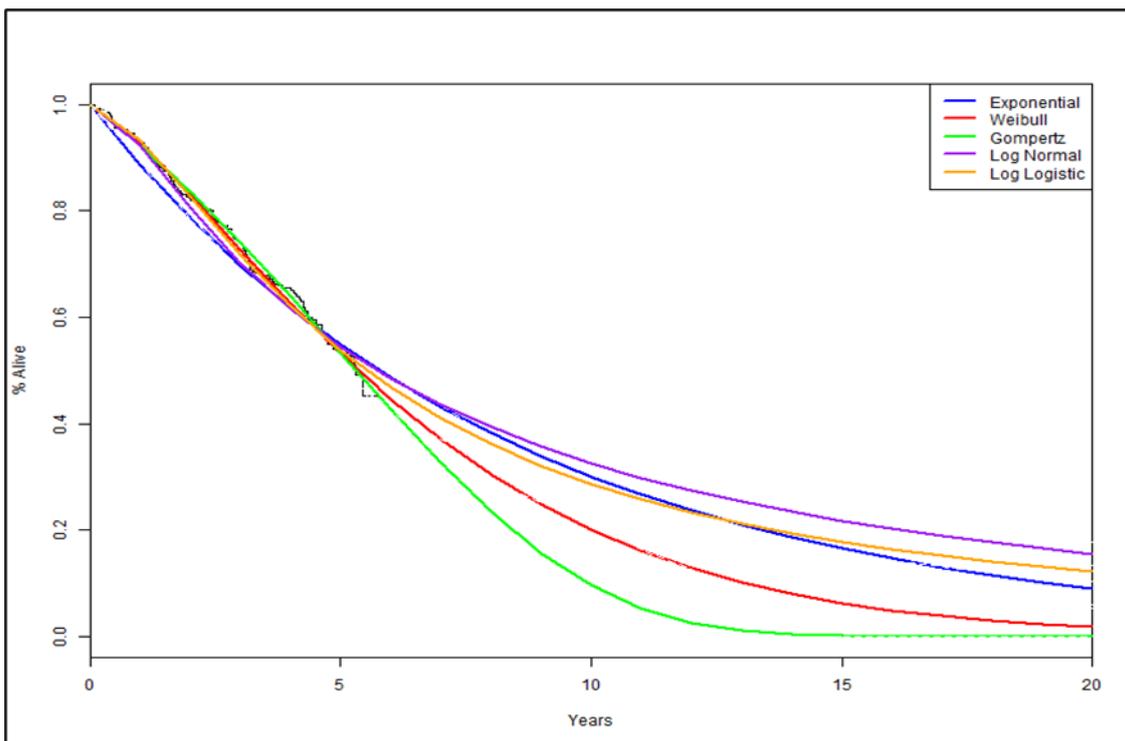


Figura 30. Extrapolação das curvas para ruxolitinibe – sobrevida global da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (*crossover ajustado*)

Tabela 23 Resumo das curvas com melhor ajuste para os dados de descontinuação de acordo com o AIC e BIC

	Melhor curva ajustada	
	BAT	Ruxolitinibe
Análise combinada COMFORT I e II - 5 anos	Gompertz	Log-normal

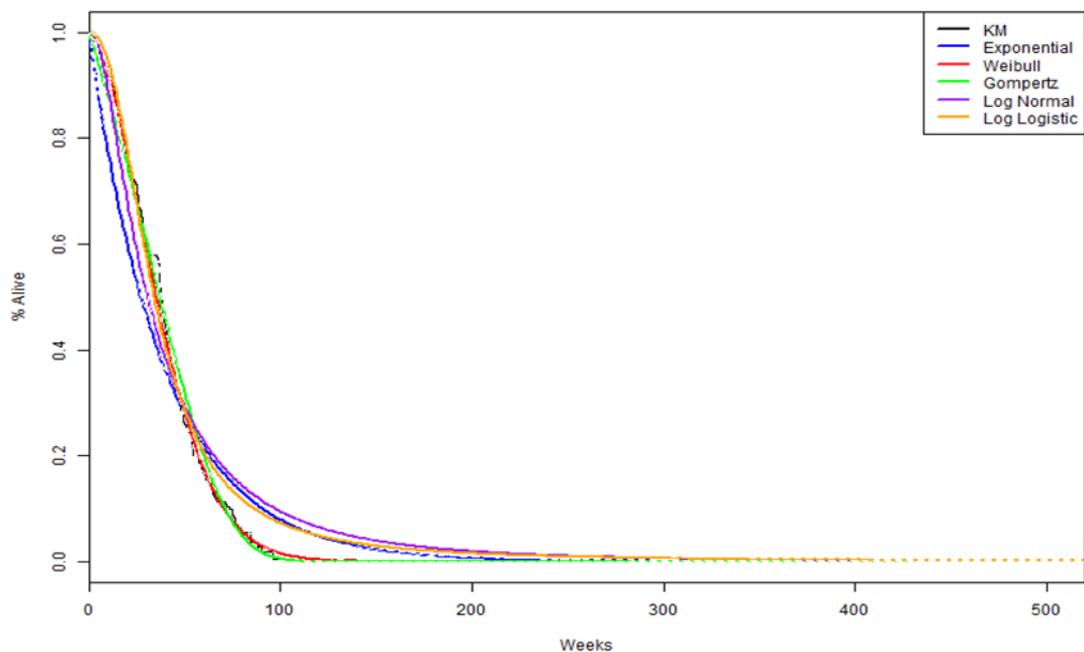


Figura 31. Extrapolação das curvas para grupo controle – descontinuação do tratamento da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (crossover ajustado)

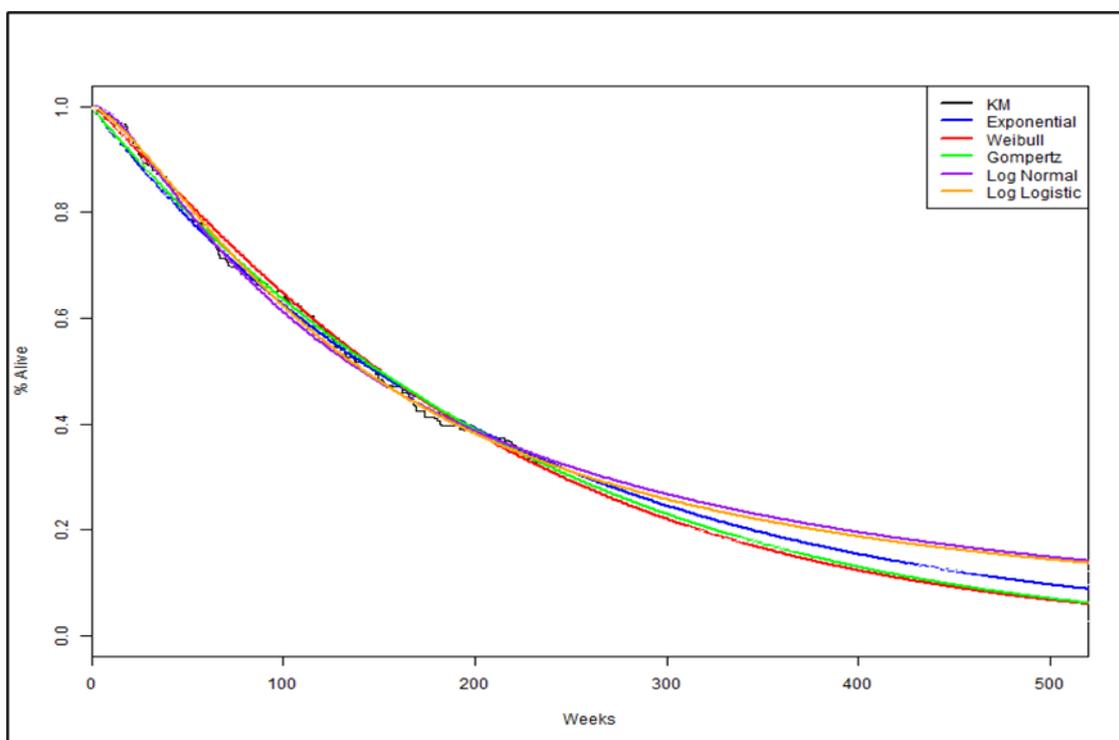


Figura 32. Extrapolação das curvas para ruxolitinibe – descontinuação do tratamento da análise combinada COMFORT-I e II, 5 anos (crossover ajustado)

Quanto menor o valor de AIC ou BIC, melhor o ajuste de curva dos dados da Kaplan Meier original.

Ao considerar esses cenários e os dados do caso base (análise combinada COMFORT I e II em 5 anos), a Log-Logística e o Weibull apresentaram os melhores resultados estatísticos para a curva de sobrevida global de BAT e ruxolitinibe, respectivamente. Já a curva de descontinuação apresentou o Gompertz e a Log-Normal com os melhores valores em termos de ajuste estatístico para BAT e o ruxolitinibe, respectivamente. Entretanto, ao considerar a plausibilidade clínica das extrapolações, vale destacar que a curva de Log-logística apresentou um comportamento fora da realidade de sobrevida global, principalmente considerando o contexto da mielofibrose dos pacientes com melhor terapia disponível. Considerando a mediana de idade de diagnóstico da doença e o objetivo de simular o modelo econômico em um horizonte temporal de *lifetime* (até o fim da vida), a curva extrapolada deveria refletir esse mesmo comportamento no modelo econômico. Por esse motivo, optou-se em utilizar a curva de Weibull para ambos os braços estudados (ruxolitinibe e BAT) na avaliação econômica, uma vez que a Weibull apresentou o segundo melhor ajuste dos critérios estatísticos (AIC e BIC).

Utilities

Para o caso de mielofibrose, aplicou-se a ferramenta MF-8D (medidas baseadas em preferências da mielofibrose). Essa medida foi desenvolvida utilizando ferramentas apropriadas, como o MF-SAF e EORTC QLQ-C30. O MF-8D inclui oito dimensões para capturar os principais sintomas de qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com mielofibrose (3 dimensões do EORTC QLQ-C30 e cinco dimensões do MF-SAF). Os dados de EORTC QLQ-C30 e MF-SAF do estudo COMFORT-I foram utilizados para calcular os valores de *utility* de MF-8D. O valor basal de *utility* de pacientes com mielofibrose utilizado no modelo foi referenciado da publicação de Mukuria et al. (2015) (111). Os valores incrementais e decrementais foram derivados de análise dos dados obtidos do estudo COMFORT-I (60).

Tabela 24. Valores de utility MF-8D calculados

Estado	Utility	SE
Valor basal	0,732	0,011
Incremento para respondedores	0,153	0,008
Incremento para não respondedores	0,039	0,013
Decremento de utility (sem tratamento) – a cada 24 semanas*	0,023	0,006

**No modelo, o decremento é aplicado a cada 24 semanas para a duração da média de anos de vida salvos do BAT, sem tratamento. SE = standard error. Referência: NICE (2016) (8).*

Apesar do MF-SAF não ter sido utilizado no ensaio COMFORT-II, pode-se assumir que os desfechos dos braços comparadores foram similares em termos de redução de baço e qualidade de vida. Mesa et al., (2013) (65) descreveram os desfechos similares de pacientes no grupo controle de melhor terapia disponível (BAT) e o grupo placebo do estudo COMFORT-I, de acordo com os escores EORTC-C30 e resposta de baço. A ausência de diferença entre a melhor terapia disponível e o placebo pode ser atribuído a inabilidade de o EORTC QLQ-C30 capturar mudanças nos sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde para ambos os comparadores.

Os pacientes não respondedores em termos de definições de resposta de baço e sintomas, utilizados no modelo, também experimentaram melhoras em qualidade de vida relacionada à saúde. O incremento de MF-8D de 0,039 foi calculado para pacientes com ruxolitinibe do estudo COMFORT-I (60) que não alcançaram resposta de baço ou resposta de sintomas na semana 24. Apesar destes pacientes não se enquadrarem como respondedores, já que não alcançaram a definição de limiar mínimo de melhora, eles ainda apresentaram melhora em qualidade de vida relacionada à saúde, e por esse motivo, a aplicação deste incremento foi adequado nestes casos.

Os pacientes que passavam para o estado “sem tratamento” foram assumidos de apresentarem uma piora progressiva da doença e qualidade de vida até o óbito. A mudança média em *utility* de MF-8D foi calculada em 0,023. O modelo assume o decréscimo de 0,023 associado a progressão da doença a cada 24 semanas no estado “sem tratamento”. O cálculo ocorre de maneira dinâmica e varia dependendo da origem

do dado e o tipo de curva de extrapolação utilizada para sobrevida global e descontinuação de tratamento.

Para o caso de decremento ocasionado pela progressão da doença para leucemia mieloide aguda (LMA), é sugerido em evidência que esses pacientes já apresentam sobrevida e qualidade de vida reduzidas. No modelo, a *utility* de 0,257 de LMA descrita por Tolley et al. (2010) (112) foi subtraído da *utility* de baseline para se obter o decremento de *utility* associado a LMA. Já que o modelo foi construído para utilizar o decremento de LMA apenas uma vez, o cálculo foi ajustado para duração média da LMA. O estudo conduzido por Mesa et al. (2005) (113) descreve que a mediana de sobrevida de um paciente que sofreu uma transformação para LMA por mielofibrose foi de 2,6 meses. Por esse motivo, o *utility* obtido por referência foi ajustado para 2,6 meses, resultando em um decréscimo de 0,103 por evento de LMA.

Outra variável utilizada no modelo econômico é a taxa de resposta dos pacientes acompanhados com mielofibrose. Como na prática clínica não existe apenas uma definição clara de resposta, esta análise econômica utilizou uma adaptação da definição de resposta do ensaio clínico desenvolvido pelo IWG-MRT (68). As definições de resposta que foram usadas para determinar o incremento de *utility* por respondedor foram:

- (a) Resposta de baço: sem baço palpável em paciente que, no baseline, apresentaram esplenomegalia palpável a 5-10 cm abaixo da margem costal esquerda, ou diminuição do baço por mais de 50% em pacientes com esplenomegalia no baseline com baço palpável >10 cm abaixo da margem costal esquerda
- (b) Resposta de sintomas: redução de pelo menos 50% do escore de sintomas (TSS) do MF-SAF, em comparação ao baseline.

Por esse motivo, a porcentagem de respondedores de ruxolitinibe no modelo consistiu na soma da proporção de pacientes que alcançaram resposta de baço e a proporção de pacientes que alcançaram a resposta de sintomas, obtidos dos estudos COMFORT (60,68).

Dados de eventos adversos

Os eventos adversos considerados no modelo econômico foram todos os eventos graus maior ou igual a 3, e com incidência superior a 2% em ambos os braços de tratamentos analisados (ruxolitinibe e melhor terapia disponível). Os dados foram baseados nos

resultados do estudo COMFORT-II (68) após o primeiro ano de seguimento. Os eventos adversos analisados em 48 semanas foram convertidos e ajustados para o ciclo do modelo, de 28 dias, por meio de um modelo de riscos proporcionais (*Cox proportional hazards*).

Tabela 25. Incidência de eventos adversos.

Evento adverso	Ruxolitinibe	BAT
Trombocitopenia	7,5%	4,1%
Anemia	11,0%	4,1%
Dispneia	0,7%	4,1%
Pirexia	2,1%	0,0%
Dor Abdominal	3,4%	2,7%
Aumento de peso	2,1%	0,0%
Dor nas costas	2,1%	0,0%
Pneumonia	1,4%	4,1%
Astenia	1,4%	2,7%

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

Custos e uso de recursos

Os recursos utilizados foram associados a aquisição de medicamentos, hospitalizações, procedimentos, manejo de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes.

Custo de aquisição de medicamentos

Para o custo unitário de ruxolitinibe, considerou-se uma nova proposta de preço para essa solicitação validado pelo fabricante de ruxolitinibe (Novartis Brasil SA). O preço oferecido nesta simulação é de R\$ 19.585 para apresentação de ruxolitinibe 15 mg ou 20 mg x 60 comprimidos. Este valor corresponde a um valor de 30% do PF 18% de ruxolitinibe presente na lista CMED atualizado em 2021 (118).

A posologia de ruxolitinibe foi baseada na bula do produto. Para pacientes com mielofibrose, a bula aprovada pela ANVISA preconiza uma dose inicial de ruxolitinibe 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 ao dia em pacientes com contagem de plaquetas >200.000/mm³. Apesar de alguns casos, os ajustes de doses serem necessários para adaptação ao tratamento, adotou-se, de maneira conservadora, apenas as posologias de 15 mg e 20 mg para o cálculo de custo de tratamento (ambas as apresentações apresentam o mesmo preço/unidade) por apresentarem o custo de tratamento/dia superior à posologia de 5 mg duas vezes por dia. Os custos por apresentação e unidade de ruxolitinibe estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Custo unitários: medicamentos.

Medicamento	Apresentação	Preço da apresentação (PF 18%)	Preço proposto	Desconto	Preço por unidade
Ruxolitinibe	20 mg/15 mg com 60 comprimidos	R\$ 27.978	R\$ 19.585	30%	R\$ 326,41

A Tabela 27 apresenta a composição de custos por ciclo de ruxolitinibe, bem como, custos diários e anuais.

Tabela 27. Custo de Ruxolitinibe.

Tratamento	Posologia (2)	Custo por comprimido	Custo diário **	Custo por ciclo ***
Ruxolitinibe	20 mg/15 mg – 2x ao dia*	R\$ 326,41	R\$ 652,82	R\$ 18.278,90

* De acordo com a dose mediana (30 mg/dia), na semana 48, dos pacientes tratados no estudo COMFORT-II.

**Custo diário = 2 comprimidos/dia

*** Custo por ciclo = (custo diário*28)

O comparador foi custeado de acordo com dois cenários de comparação: média de valores de APACs (R\$ 422,59 por mês) e média de custo de tratamento considerados melhor terapia disponível (média ponderada de uso hidroxiureia e corticoide do estudo COMFORT-II (68)).

Como descrito anteriormente, para o cenário com a comparação baseada no valor da APAC, assumiu-se a média ponderada das APACs de 1ª e 2ª linhas para o tratamento de doenças mieloproliferativas raras, de acordo com a proporção de utilização de ambas nos últimos quatro anos – 2017 a 2020 (de acordo com os dados DATASUS (52)). A

média ponderada resultou em um valor correspondente a R\$ 422,59 por mês. Já o cenário alternativo, o custo de tratamento foi baseado na proporção de utilização das terapias utilizadas no estudo COMFORT-II (braço BAT) (68).

As Tabela 28 e

Tabela 29 apresentam os custos dos medicamentos considerados no esquema terapêutico BAT utilizado na análise de cenário alternativo.

Tabela 28. Custos dos esquemas terapêuticos do BAT.

Tratamento	Posologia	Custo diário **
Hidroxiuréia	2100 mg – 1x dia	R\$ 4,56
Glicocorticóide	35 mg – 1x dia	R\$ 5,37

Tabela 29. Custos por ciclo dos esquemas terapêuticos do BAT.

Tratamento	Custo por ciclo	% Pacientes	Custo por ciclo (% de pacientes)
Hidroxiuréia	R\$ 127,67	47%	R\$ 60,00
Glicocorticóide	R\$ 150,46	16%	R\$ 24,07
BAT	-	100%	-

Custo de manejo de eventos adversos

Alguns custos relacionados ao manejo dos eventos adversos foram extraídos de dados publicados por Fernandes RA e colaboradores (120), que dispõem sobre custos associados ao manejo de EAs ajustados pela inflação para valoração dos mesmos para o presente. Os outros EAs foram obtidos através da opinião de especialistas, sendo posteriormente custeados através da tabela de gerenciamento de procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP)(52) e banco de preços em saúde (BPS)(119). Os detalhes dos eventos adversos podem ser vistos no Anexo 9.

A Tabela 30 apresenta os custos totais por evento considerado no modelo.

Tabela 30. Custo de eventos adversos.

Eventos	Custo por evento	Fonte
Trombocitopenia	R\$ 877,47	Calculado
Anemia	R\$ 606,78	Calculado
Dispneia	R\$ 171,79	(120)
Pirexia	R\$ 171,78	Calculado
Dor abdominal	R\$ 721,19	(120)
Aumento de peso	R\$ 171,79	(120)
Dor nas costas	R\$ 721,19	(120)
Pneumonia	R\$ 1.051,13	Calculado

O custo de cada evento adverso foi ponderado por meio de seus respectivos riscos e ajustados para o ciclo do modelo. Esta ponderação foi necessária para que se possa incluir o custo dos eventos adversos relacionados ao tratamento a cada ciclo.

A Tabela 31 apresenta o custo médio de EAs por comparador.

Tabela 31. Custo ponderado de evento adverso.

Eventos adversos	Ruxolitinibe	BAT
Trombocitopenia	R\$ 5,48	R\$ 3,00
Anemia	R\$ 5,56	R\$ 2,07
Dispneia	R\$ 0,10	R\$ 0,59
Pirexia	R\$ 0,30	R\$ 0,00
Dor Abdominal	R\$ 2,04	R\$ 1,62
Aumento de peso	R\$ 0,30	R\$ 0,00
Dor nas costas	R\$ 1,26	R\$ 0,00
Pneumonia	R\$ 1,23	R\$ 3,59
Custo total	R\$ 16,28	R\$ 10,87

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

Custos de monitoramento

Os custos de monitoramento utilizados no modelo, foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados por meio da tabela SIGTAP (Tabela 32) (52). Os dados sobre a utilização de recursos por ciclo estão demonstrados na Tabela 33 e os custos ponderados por ciclos na Tabela 34.

Tabela 32. Custo dos recursos utilizados no monitoramento.

Recursos	Custo unitário (52)
Visita médica (hematologista)	R\$ 10
Monitorização dos valores laboratoriais	R\$ 4,11
Atendimento na emergência	R\$ 12,47
Visitas com internação	R\$ 700,55
Consultas externas	R\$ 0,00

Tabela 33. Utilização de recursos.

Recursos	Ruxolitinibe	BAT
Visita hematologista	33%	33%
Monitorização dos valores laboratoriais	50%	50%
Atendimento na emergência	17%	17%
Visitas com internação	8%	8%
Consultas externas	0%	0%

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

Tabela 34. Custo ponderado pela porcentagem de utilização.

Recursos	Ruxolitinibe	BAT
Visita hematologista	R\$ 3,30	R\$ 3,30

Monitorização dos valores laboratoriais	R\$ 2,06	R\$ 2,06
Atendimento na emergência	R\$ 2,12	R\$ 2,12
Visitas com internação	R\$ 56,04	R\$ 56,04
Consultas externas	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Custo total	R\$ 63,52	R\$ 63,52

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

Custo de fim da vida e LMA

O custo de fim da vida é aplicado uma vez aos pacientes que passam ao estado de saúde “Morte”. Este custo foi definido através da do valor médio reembolsado pela APAC de código 03.03.13.006-7 (Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas) no ano de 2020 (último ano fechado disponível na base do DATASUS)(52) (Tabela 35). Já para o manejo de leucemia mieloide aguda (LMA), foi considerado o custo do código 03.04.06.007-0 para o tratamento deste evento (52).

Tabela 35. Custo de fim da vida e LMA.

Evento	Custo unitário
Fim da vida	R\$ 1.456,51
Leucemia mieloide aguda	R\$ 2.300,00

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram apresentados pela razão de custo-utilidade incremental (RCUI), como descrito a seguir.

Caso base – Análise combinada COMFORT-I e II (5 anos, com correção de crossover): Comparação com APAC

No cenário base de análise, assumiu-se a realidade em que o custo do tratamento ativo é reembolsado via as APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0. Os resultados de um horizonte temporal de 25 anos, considerando o desconto de 5% em custos e desfechos estão demonstrados na Tabela 36.

Tabela 36. Dados de custo-efetividade do caso base

Ruxolitinibe <i>versus</i> APAC	Ruxolitinibe	APAC	Incremental
Custo			
Em tratamento	R\$ 782.061	R\$ 4.721	R\$ 777.340
Aquisição de medicamentos	R\$ 778.662	R\$ 4.015	R\$ 774.647
Acompanhamento	R\$ 2.706	R\$ 603	R\$ 2.102
Eventos adversos	R\$ 693	R\$ 103	R\$ 590
Sem tratamento	R\$ 1.838	R\$ 10.893	-R\$ 9.054
Aquisição de medicamentos	R\$ 0	R\$ 9.262	-R\$ 9.262
Acompanhamento	R\$ 1.570	R\$ 1.392	R\$ 178
Eventos adversos	R\$ 269	R\$ 238	R\$ 30
Fim da vida	R\$ 1.236	R\$ 1.420	-R\$ 184
Custo total	R\$ 785.136	R\$ 17.034	R\$ 768.101
AVAQ	4,14	1,73	2,41
RCUI (R\$/AVAQ salvo)	R\$ 319.169 por AVAQ salvo		

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

O tratamento com ruxolitinibe apresentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de AVAQ quando comparado ao braço de melhor terapia disponível (custeados pelas APACs). Estes resultados demonstram como ruxolitinibe necessita de um investimento adicional justificável, principalmente pelos ganhos clínicos significativos em termos de sobrevida e qualidade de vida.

Caso alternativo - Análise combinada COMFORT-I e II (5 anos, com correção de crossover): Comparação com BAT

No cenário alternativo, assumiu-se que o braço comp,dor BAT foi custeado a partir dos esquemas terapêuticos (hidroxiureia e corticoides) obtidos do estudo COMFORT-II. Os resultados estão demonstrados na Tabela 37.

Tabela 37. Dados de custo-utilidade do cenário alternativo.

Ruxolitinibe <i>versus</i> BAT	Ruxolitinibe	BAT	Incremental
Custo			
Em tratamento	R\$ 782.061	R\$ 1.505	R\$ 780.556
Aquisição de medicamentos	R\$ 778.662	R\$ 799	R\$ 777.863
Acompanhamento	R\$ 2.706	R\$ 603	R\$ 2.102
Eventos adversos	R\$ 693	R\$ 103	R\$ 590
Sem tratamento	R\$ 1.838	R\$ 10.893	-R\$ 9.054
Aquisição de medicamentos	R\$ 0	R\$ 9.262	-R\$ 9.262
Acompanhamento	R\$ 1.570	R\$ 1.392	R\$ 178
Eventos adversos	R\$ 269	R\$ 238	R\$ 30
Fim da vida	R\$ 1.236	R\$ 1.420	-R\$ 184
Custo total	R\$ 785.136	R\$ 13.818	R\$ 771.317
AVAQ	4,14	1,73	2,41
RCUI (R\$/AVAQ salvo)	R\$ 320.505 por AVAQ salvo		

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

Por meio destes resultados, pode-se observar que independente do racional utilizado para o custo de tratamento do braço comparador (baseados em valores das APACs ou braço BAT do estudo COMFORT-II), as razões de custo-utilidade não apresentaram diferenças relevantes, demonstrando a consistência nos valores e premissas utilizados no modelo econômico.

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade univariada.

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação das incertezas envolvidas nas análises e a identificação das variáveis que mais impactam os resultados.

As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite (inferior e superior), e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre o desfecho “Anos de vida ajustado por qualidade (AVAQ)”.

Os parâmetros da análise foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis na literatura, como intervalos de confiança e desvio padrão publicados. Na ausência de dados referenciados, os parâmetros foram variados em mais ou menos 20% em relação aos valores do cenário base. As taxas de descontos de custos e efeitos foram variadas no intervalo de 0% a 10%, e o horizonte temporal foi variado de 10 a 30 anos. Os resultados da análise de sensibilidade univariada seguem apresentados na Figura 33. Apenas os resultados com maior influência na análise estão demonstrados no diagrama de tornado.

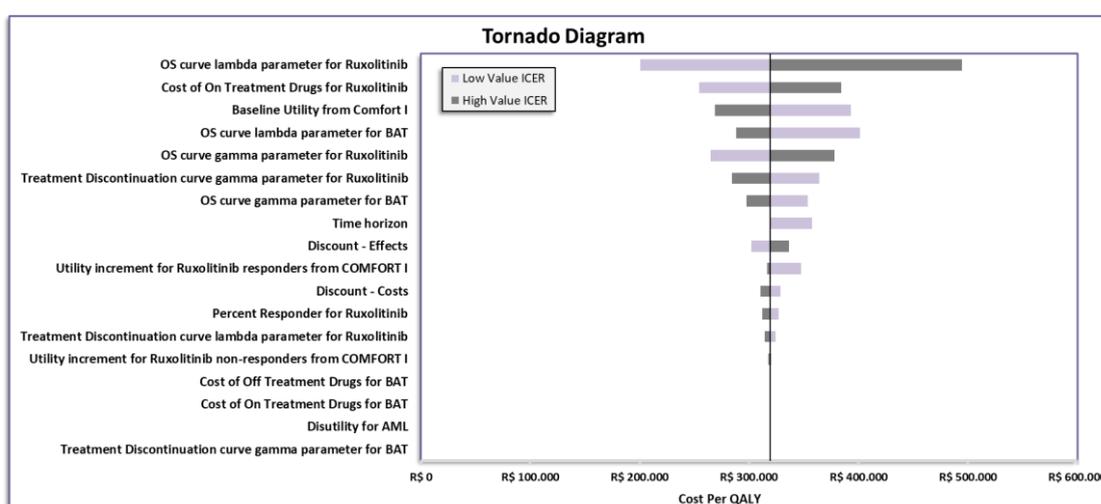


Figura 33. Diagrama de tornado (custo por AVAQ)

Os parâmetros de maior impacto nos resultados do modelo foram as alterações das curvas de sobrevida, custo de ruxolitinibe e utility no baseline de mielofibrose. Entretanto, vale destacar que apesar do parâmetro lambda da curva de sobrevida ser o que mais influenciou o resultado final, as distribuições devem ser baseadas em critérios estatísticos (BIC e AIC) além da plausibilidade clínica da doença, e esses parâmetros foram apenas variados na análise de sensibilidade univariada de maneira informativa. Por isso, tanto o limite inferior quanto o superior não podem ser considerados como projeções adequadas em termos de critérios clínicos e de distribuição para o contexto da mielofibrose. A escolha mais apropriada de distribuição para cada curva de desfecho clínico já foram descritas e destacadas nos itens anteriores.

É importante ressaltar que a variação de diferentes parâmetros do modelo não foi capaz de alterar os resultados do cenário base da análise (maior custo com maior efetividade/utilidade).

Análise de sensibilidade probabilística.

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos HR e parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 34 para AVAQ.

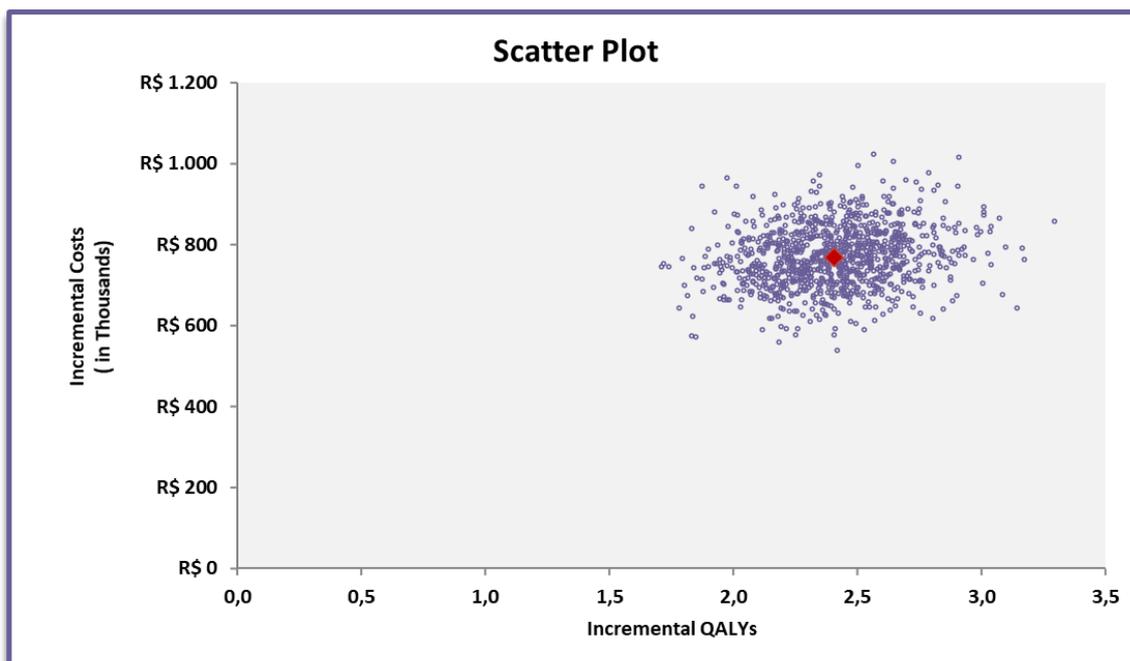


Figura 34. Resultado da análise de sensibilidade probabilística - AVAQ.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicam maior eficácia entre ruxolitinibe versus BAT em 100% das simulações realizadas. O ruxolitinibe apresentou custo superior ao do tratamento com BAT, confirmando, assim, os resultados do cenário base da análise.

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

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida com o intuito de simular o impacto financeiro da introdução de ruxoltinibe como opção de tratamento de pacientes adultos com mielofibrose, IPSS intermediário-2 ou alto risco, com plaquetas acima de 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoéticas.

Para essa análise, foi adotado um horizonte temporal de cinco anos.

População elegível

Como descrito na sessão de epidemiologia deste documento, devido à ausência de um CID-10 para estimativa da população elegível pelo DATASUS, uma abordagem epidemiológica foi adotada. No DATASUS, existe uma importante limitação na busca de pacientes com mielofibrose, uma vez que esses pacientes só podem ser identificados pelo CID-10 D47.1, correspondente a “doenças mieloproliferativas crônicas”, e por esse motivo, o resultado da busca pode, conseqüentemente, superestimar o número de pacientes com mielofibrose tratados no SUS.

Na busca por referências por dados epidemiológicos para população da análise, foram identificadas publicações internacionais e uma publicação local com dados de prevalência da mielofibrose na realidade brasileira. Em uma revisão da literatura, Moulard e cols (121) identificaram alguns estudos com reporte de prevalência de doenças mieloproliferativas, entretanto, mencionam que não foi possível comparar os dados obtidos, principalmente para mielofibrose, devido as diversas metodologias utilizadas para os cálculos, e pelas diferentes padronizações em diferentes populações. Por esse motivo, a melhor opção de dado de prevalência para a estimativa desta análise foi a referência local de prevalência anual padronizada pela população brasileira.

Assim, os dados da publicação de Nonino e col (2021)(27) foram utilizados para estimativa da prevalência de pacientes diagnosticados com mielofibrose no Brasil. Este valor foi calculado a partir de uma base de dados de cinco anos de pacientes com mielofibrose do Hospital de Base do Distrito Federal. Por meio do número de pacientes aplicados ao número total da população brasileira da região estudada, a estimativa de prevalência final foi de 0,69 casos de mielofibrose por 100.000 habitantes por ano.

Neste modelo, a prevalência foi utilizada com a premissa de que a taxa de diagnóstico de novos pacientes e a taxa de mortalidade sejam semelhantes, o que acarreta que a

estimativa do número de pacientes por ano seja constante, uma vez que a entrada de novos pacientes é compensada pela saída de pacientes que vão ao óbito no mesmo ano. Essa premissa acaba se tornando conservadora, uma vez que a sobrevivência de pacientes com mielofibrose em uso de melhor terapia disponível no SUS é inferior a de dados internacionais, o que acarretaria em uma saída de mais pacientes ano a ano do que entrada de novos pacientes para essa condição rara.

Para a proporção de pacientes com escore IPSS intermediário-2 e alto risco, utilizou-se os dados obtidos do estudo Cervantes, 2009 (114), que corroboram e refletem as distribuições relatadas em três séries de casos brasileiros, que descrevem uma proporção de pacientes com escore IPSS intermediário-2 e alto risco, de aproximadamente 50% de todo o universo de pacientes diagnosticados com mielofibrose (115-117).

Assim, o fluxo de pacientes foi determinado partindo-se da projeção populacional do IBGE para os anos de 2022 a 2026, com a aplicação dos seguintes filtros: prevalência da doença da publicação de Nonino e col (2021)(27) e taxa de pacientes com escore IPSS intermediário-2 ou alto risco (114). Como os pacientes de interesse são restritos aos que apresentam contagem de plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, um filtro adicional de 20%, baseado em dados da literatura (122), foi aplicado para exclusão dos pacientes com plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ do número final. Adicionalmente, foi considerado a premissa de porcentagem de pacientes inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (75%), obtida da pesquisa de 160 pacientes com mielofibrose no Brasil, realizada pela ABRALE em 2020 (revista ABRALE, edição 55) (125) (Tabela 38).

Tabela 38. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível

	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasil	214828 540	216284 269	217684 462	219029 093	220316 530
Prevalência de mielofibrose (público)	0,001 %	0,001 %	0,001 %	0,001 %	0,001 %
Número de pacientes	1478	1488	1497	1507	1515
% IPSS intermediário 2 ou alto	49%	49%	49%	49%	49%
População MF IPSS intermediário 2 ou alto	724	729	734	738	743

% pacientes com plaquetas <100.000/mm ³	20%	20%	20%	20%	20%
Pacientes com plaquetas acima de 100.000/mm ³	579	583	587	591	594
Pacientes inelegíveis ao transplante de células tronco hematopoéticas	75%	75%	75%	75%	75%
Pacientes elegíveis ao tratamento	434	437	440	443	446

É importante mencionar que a elegibilidade de uso de ruxolitinibe restrita a adultos não foi adicionada como filtro nos cálculos, uma vez que o número de pacientes com mielofibrose não foi estratificada em idade resultando em uma estimativa de prevalência baseada na população total da região. 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 (pacientes abaixo de 18 anos).

Market Share

Para estimativa do *market share*, a plataforma Cortellis foi utilizada como base. Na Figura 35, estão resumidos os principais pontos identificados.

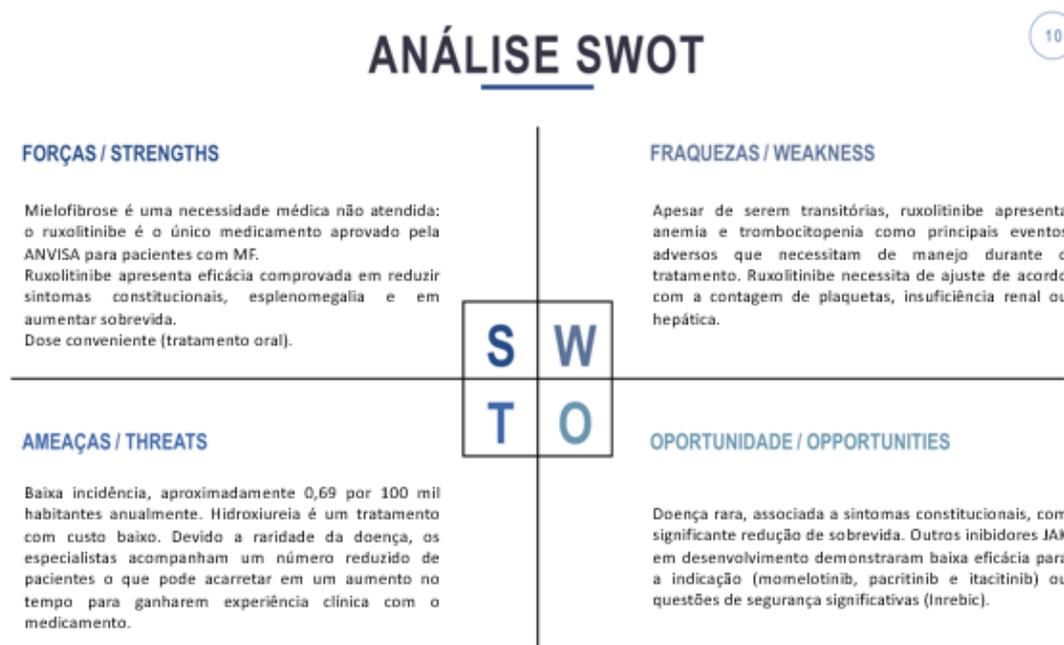


Figura 35. Análise SWOT do Ruxolitinibe

Alguns fatores sugerem que, após a incorporação do ruxolitinibe, este medicamento obteria uma grande fatia do *market share*. A mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco representa uma enfermidade com impacto negativo na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. O ruxolitinibe, medicamento com comodidade posológica (oral), é mais eficaz do que os tratamentos disponibilizados no SUS na redução dos sintomas constitucionais, esplenomegalia e comprovou benefícios em ganhos em sobrevida.

Porém, como destacado na plataforma Cortellis, devido à raridade da doença, os especialistas geralmente acompanham um número reduzido de pacientes, o que poderia acarretar em um período mais longo até obterem experiência com o medicamento. Os médicos podem não prescrever para pacientes sem esplenomegalia significativa ou sem sintomas, e esse número não foi descontado na estimativa populacional. Adicionalmente, não foram descontados os pacientes que teriam dificuldades no diagnóstico ou no acesso ao medicamento, sendo o tamanho populacional calculado com base no método epidemiológico, provavelmente superestimando a prevalência de pacientes que seriam tratados em todo território brasileiro. Adicionalmente, não foram descontados os pacientes que se recusariam ao tratamento ou que abandonariam pelos eventos adversos.

Por esse motivo, ponderando os dados acima, o *market share* do ruxolitinibe foi estimado em 40% no primeiro ano, 50% no segundo ano, 60% no terceiro ano, 65% no quarto ano, alcançando 70% no quinto ano da análise.

Custos de tratamento

O custo de tratamento anual com ruxolitinibe pode ser observado na Tabela 39, considerando o preço proposto com desconto de 30% do PF 18% de ruxolitinibe da lista CMED. Um mês consistiu em 30 dias. Para ruxolitinibe, a mesma premissa de posologia utilizada no modelo de custo-utilidade foi adotada neste caso. Assim, de maneira conservadora, adotou-se apenas as posologias de 15 mg e 20 mg para o cálculo de custo de tratamento. 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) de acordo com a proporção de utilização baseadas nos últimos quatro anos. Os dados de utilização foram obtidos por meio do DATASUS (52).

Tabela 39. Custo de tratamento de ruxolitinibe e APAC.

Tratamento	Posologia (2)	Custo por comprimido	Custo mensal
Ruxolitinibe	20 mg/15 mg – 2x ao dia*	R\$ 326,41	R\$ 19.584,54
APAC (1L e 2L)*	1x mês	-	R\$ 422,59

*Média ponderada das APACs 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0 de acordo com a utilização nos últimos quatro anos (DATASUS) (52).

Resultados da análise de impacto orçamentário

Análise de impacto orçamentário

Por meio da estimativa da população elegível, a participação de mercado e custos de tratamento, o valor incremental da incorporação de ruxolitinibe foi calculado para o tratamento de pacientes com mielofibrose, IPSS intermediário-2 ou alto risco, inelegíveis ao transplante de células tronco-hematopoéticas na perspectiva do SUS (Tabela 40).

Tabela 40. Análise de impacto orçamentário (cenário base).

	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual	R\$ 2.203.044	R\$ 2.217.972	R\$ 2.232.331	R\$ 2.246.120	R\$ 2.259.322
Cenário Incorporação	R\$ 42.161.023	R\$ 52.503.902	R\$ 62.966.099	R\$ 68.447.449	R\$ 73.972.121
Incremental	R\$ 39.957.979	R\$ 50.285.930	R\$ 60.733.768	R\$ 66.201.329	R\$ 71.712.798
Total acumulado em 5 anos				R\$ 288.891.805	

A análise de impacto orçamentário apresentou o valor incremental de cerca de R\$ 40 milhões no primeiro ano após a incorporação, e um total acumulado de aproximadamente R\$ 289 milhões em cinco anos. É importante ressaltar que o incremento acumulado é um valor justificável e limitado para uma condição rara e com alta necessidade médica não atendida no SUS.

Informações complementares de custos totais de tratamento de mielofibrose no Sistema Único de Saúde (SUS)

É importante destacar que, atualmente, os custos para tratamento de mielofibrose apresentam alto impacto orçamentário no Sistema de Único de Saúde (SUS), revelado pelo aumento de aquisição de ruxolitinibe pelos estados nos últimos anos.

Por meio de uma análise retrospectiva de dados obtidos por endereços eletrônicos oficiais como portais de transparência, compras estaduais de diários oficiais e dados de auditoria de vendas, foi possível estimar os gastos dos estados brasileiros para o tratamento de mielofibrose, além do reembolsado por meio dos procedimentos (APAC) disponíveis para o tratamento de doenças mieloproliferativas crônicas (APAC 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0) considerados nos modelos econômicos deste documento.

De 2019 a 2020, observou-se um aumento de 44% em aquisições de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose pelos estados brasileiros, e custo total de R\$ 31,2 milhões e R\$ 44,9 milhões, respectivamente para os anos de 2019 e 2020.

Caso as simulações de análise de impacto orçamentário considerem o custo total do SUS, juntamente com os custos com reembolso e aquisições estaduais (principalmente por ações judiciais), o ruxolitinibe apresentaria uma economia de aproximadamente R\$ 2,8 milhões no primeiro ano, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação de ruxolitinibe.

Os gastos totais para o tratamento de mielofibrose no SUS foram considerados no “cenário atual” da análise de impacto orçamentário e, de maneira conservadora, os custos do primeiro ano da análise foram baseados nos gastos do ano de 2020 (ajustados ao número de pacientes com ruxolitinibe no cenário incorporação), com uma premissa de 5% de crescimento a cada ano para os próximos cinco anos.

Tabela 41. Análise de impacto orçamentário (cenário com gastos totais de tratamento de mielofibrose no SUS)

	2022	2023	2024	2025	2026
Cenário Atual	R\$ 44.959.358	R\$ 47.112.102	R\$ 49.371.167	R\$ 51.741.898	R\$ 54.229.889
Cenário Incorporação	R\$ 42.161.023	R\$ 52.503.902	R\$ 62.966.099	R\$ 68.447.449	R\$ 73.972.121
Incremental	-R\$ 2.798.335	R\$ 5.391.800	R\$ 13.594.932	R\$ 16.705.551	R\$ 19.742.231
			Total acumulado em 5 anos	R\$	52.636.180

Adicionalmente, é importante enfatizar que considerando o preço proposto neste documento e os gastos já realizados no SUS, o principal desfecho da incorporação de ruxolitinibe para o tratamento da população elegível é a disponibilização da nova tecnologia para toda a base da população brasileira elegível, dependente exclusivamente do sistema público de saúde brasileira. No horizonte temporal analisado, é possível alcançar a maioria dos pacientes tratados com ruxolitinibe no SUS, com impacto previsível e limitado, principalmente para o contexto de único tratamento disponível no mercado para uma doença rara, com necessidade médica não atendida, de uma tecnologia já incluída na lista de rol de procedimentos da ANS.

9 DISCUSSÃO

Os pacientes com mielofibrose apresentam grande comprometimento de qualidade de vida, e prognóstico desfavorável de acordo com a classificação IPSS do paciente. Em pacientes com IPSS intermediário-2 e alto risco, a mediana de sobrevida é reportada entre 4 a 2,3 anos, respectivamente (32). Entretanto, no Brasil, a realidade dos pacientes do SUS ainda é mais grave, abaixo das expectativas de dados internacionais, com a queda de mediana de sobrevida para 1,5 anos (31). Ainda, neste mesmo estudo observacional nacional, é sugerido que a maior identificação de pacientes com maiores risco de IPSS se deve a falta de acessibilidade e ao diagnóstico tardio da mielofibrose (31).

Com a ausência de um PCDT para guiar uma conduta uniforme no tratamento da mielofibrose no SUS, os pacientes apresentam diferentes realidades de opções terapêuticas dentro do contexto do sistema de saúde. As alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS, como a hidroxiureia, danazol e eritropetina não são aprovados pela ANVISA para o tratamento de mielofibrose, além de apresentarem evidências escassas e limitadas para a indicação (42). Esses medicamentos apresentam estudos com baixa representatividade de pacientes ou inexistência de estudos que comprovem melhora significativa em algum parâmetro do quadro clínico do paciente com mielofibrose. Eles são utilizados para melhorar alguns sintomas de maneira transitória, sem impacto em qualidade de vida e sobrevida global, como evidenciado pelo próprio braço de melhor terapia disponível do estudo comparativo COMFORT-II (68).

Apesar de o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ser a única opção curativa, os riscos de morbidade e mortalidade (54) se tornam fatores determinantes para desconsiderar o procedimento em pacientes mais idosos e com perfil mais grave da mielofibrose. Pacientes com idade mais avançada, incompatibilidade de doador e presença de comorbidades não apresentam indicação de seguirem para o procedimento (1), e por esse motivo, o grande foco de tratamento se torna em melhorar da sintomas, qualidade de vida e sobrevida (7).

Por esse motivo, no Brasil, os pacientes com mielofibrose apresentam uma necessidade médica não atendida, principalmente considerando aqueles pacientes com o perfil mais grave da doença (IPSS intermediário-2 e alto risco), e que são inelegíveis ao transplante

de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Os tratamentos atualmente disponíveis não são específicos para o tratamento de mielofibrose, além de não apresentarem comprovação clínica e aprovação regulatória para a indicação.

Neste contexto, a eficácia clínica, a segurança e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Como principais resultados, foram incluídos e descritos 19 artigos completos, sendo 16 evidências clínicas (60-75) e três evidências econômicas (76-78).

Entre as publicações localizadas, foram explorados os estudos pivotais COMFORT-I (60) e COMFORT-II (68), que avaliaram a eficácia e a segurança de ruxolitinibe *versus* placebo e melhor terapia disponível (BAT), respectivamente. No estudo COMFORT-I, o desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 24, além de avaliar desfechos como sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia, redução de pelo menos 50% nos sintomas e alteração na pontuação total de sintomas (MFSAF). No estudo COMFORT-II, os principais desfechos avaliados foram a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 48, sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, em ambos os casos, o perfil de segurança foi avaliado para verificar a tolerabilidade de ruxolitinibe na população estudada, incluindo estudos de acompanhamento de longo prazo (2, 3 e 5 anos) (60-75).

Em termos de redução de volume de baço, o ruxolitinibe apresentou diferenças significativas, com maior proporção de pacientes alcançando redução de $\geq 35\%$ no volume do baço quando comparado, tanto ao placebo, quanto a melhor terapia disponível. No estudo COMFORT-I (60), 41,9% versus 0,7% de pacientes em uso de ruxolitinibe e placebo, respectivamente, apresentaram redução de $\geq 35\%$ do volume de baço na semana 24. O estudo COMFORT-II apresentou uma proporção maior de 28,1% dos pacientes com ruxolitinibe versus 0% de pacientes com BAT alcançando a redução de pelo menos 35% do volume de baço na semana 48 (68). Os estudos de maior seguimento demonstraram que o tratamento com ruxolitinibe em longo prazo em pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco foi associado a reduções duráveis no tamanho do baço e aumento significativo na SG em comparação

ao placebo ou melhor terapia disponível, mantendo uma tolerabilidade aceitável e manejável (64).

Adicionalmente, a redução do baço foi correlacionada a melhora na sobrevida global em análises de pacientes que receberam o tratamento com ruxolitinibe na Universidade de Texas, *MD Anderson Cancer Center* em estudos de fase I/II (n=107). Foi observado que os pacientes que alcançavam redução de comprimento de baço de 50% ou mais em relação a análise basal, apresentaram sobrevida significativamente prolongada em comparação aos pacientes que alcançavam redução menor de 25%. Essa correlação positiva de redução de tamanho de baço e redução de risco de morte foi observado com o tratamento com ruxolitinibe, mas não foi observado em pacientes do grupo controle, o que pode indicar o uso de redução do tamanho de baço como um marcador geral substituto para sobrevida, independentemente da terapia utilizada (89).

Mesmo com a correlação de tamanho de baço e sobrevida, ainda foi possível analisar a sobrevida global em ambos os estudos COMFORT, em diversas análises de maior seguimento e análises combinadas com ajustes estatísticos (74,75). Em praticamente todas as publicações de maior seguimento, sugeriu-se o benefício clínico de melhora em SG de ruxolitinibe em comparação aos braços comparadores (74,75). Como o *crossover* foi permitido do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe (mantendo os critérios de ética do estudo), isso limitou a análise de sobrevida comparativa entre os grupos. Na análise por ITT, grande parte dos resultados favoráveis para o grupo inicialmente randomizado para o placebo ou melhor terapia disponível pode ter sido devido ao cruzamento destes para o grupo em uso de ruxolitinibe, minimizando a diferença entre os resultados dos grupos, e subestimando o real efeito de ruxolitinibe na SG (64).

No que tange a análise agrupada dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II para um período de acompanhamento de cinco anos (75), observou-se aumento na sobrevida dos pacientes tratados com ruxolitinibe em relação ao braço controle (melhor terapia disponível ou placebo), com redução de 30% no risco de morte para a população ITT (p=0,0065). Adicionalmente, a sobrevida mediana dos pacientes tratados com ruxolitinibe foi mais do que o dobro quando comparada ao grupo controle no modelo *Rank-preserving structural failure time model* (RPSFT) (5,3 versus 2,3 anos) ou censurando os pacientes no momento do *crossover* (5,3 versus 2,4 anos; p=0,0013). O método RPSFT fornece o ajuste dos grupos comparativos para minimizar o efeito do *crossover* de tratamento durante o ensaio clínico. A validade da análise é suportada pelo NICE, que recomenda o método para correção de dados que sofrem efeito de *crossover*,

como foi o caso dos estudos COMFORT, principalmente para o uso em modelos econômicos para diminuir o viés do cruzamento de braços de tratamento (90).

Estudos observacionais complementam e suportam o efeito da sobrevida global em pacientes com mielofibrose em uso de ruxolitinibe. O estudo de Verstovsek e cols revela que ao analisar as bases de dados comparando o histórico de pacientes com mielofibrose antes e após a aprovação do ruxolitinibe no mercado, se observou que os pacientes em uso de ruxolitinibe no período pós-aprovação regulatória do medicamento apresentaram sobrevida global superior ao período pré-aprovação de ruxolitinibe, com diferença estatisticamente significativa (85). Adicionalmente, no estudo observacional, recentemente publicado de 2021, Guglielmelli e cols descrevem resultados do estudo ERNEST em sobrevida global. O estudo ERNEST é considerado o maior estudo prospectivo de banco de dados de pacientes com mielofibrose primária e secundária, incluindo cinco países europeus. Em termos de sobrevida global, os pacientes com categorias DIPSS mais elevadas apresentaram a mediana de sobrevida de 6,4 anos para pacientes com ruxolitinibe em comparação a 3,0 anos em pacientes em uso de hidroxirureia ($p=0,003$). Adicionalmente, após a análise de *propensity score matching* (PS), a mediana de sobrevida foi de 7,7 anos para pacientes em uso de ruxolitinibe versus 3,4 anos em pacientes com hidroxirureia ($p=0,002$). Este estudo revelou que mesmo estudando diferentes características dos pacientes selecionados, o ruxolitinibe apresentou vantagem em sobrevida global estatisticamente significativa para a maioria dos casos, principalmente considerando os pacientes com a doença mais grave em comparação ao uso de hidroxirureia (86).

Ainda, um estudo observacional retrospectivo conduzido por Passamonti *et al.*, 2014 (84), foi incluído com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de tratamentos convencionais, quando em comparação com os resultados observados em pacientes tratados com ruxolitinibe do estudo COMFORT-II. Os autores observaram que os pacientes que receberam ruxolitinibe tiveram sobrevida prolongada (5 anos, IC 95%: 2,9 a 7,8 versus 3,5 anos, IC 95%: 3,0 a 3,9) com uma HR de 0,61 (IC 95%: 0,41 a 0,91; $p:0,0148$), e concluem, conseqüentemente, que o ruxolitinibe foi capaz de alterar a história natural da doença (84).

O estudo mais representativo com dados de mundo do real atualmente disponível é o estudo JUMP (81-83), que analisou os dados de 2.233 pacientes incluídos no programa de acesso expandido para pacientes sem acesso a ruxolitinibe fora de ensaios clínicos. O desfecho primário do estudo foi a segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe.

Desfechos adicionais incluíram a proporção de pacientes que atingiram redução de $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço, desfechos reportados pelos pacientes (avaliados por dois questionários de qualidade de vida: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* [FACT-Lym] e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* [FACIT-FS]), SLP, sobrevida sem transformação para LMA e SG. O Brasil também participou desse programa (83), e contribuiu com a inclusão de 104 pacientes, que tiveram seus dados analisados exclusivamente, como o objetivo de se comparar os achados locais em relação aos achados globais do estudo (83). Como resultados, o estudo JUMP confirmou a eficácia e segurança de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose, com resultados que beneficiaram o tratamento em todos os desfechos de eficácia avaliados, com o mesmo perfil de segurança evidenciado pelos estudos controlados. Na análise dos dados da coorte de pacientes brasileiros, os autores encontraram um número ligeiramente maior de pacientes alcançando uma redução de mais de 50% em relação ao período basal no comprimento do baço palpável quando comparado aos resultados do estudo JUMP na semana 24 (62,7% vs 56,5%, respectivamente). Além disso, a mediana do tempo para uma redução de pelo menos 50% no comprimento do baço foi menor (4,3 semanas) em comparação com a população geral (5,8 semanas). O tratamento com ruxolitinibe mostrou uma melhora significativa na QVRS na coorte brasileira, e essa melhora foi claramente maior, comparada com a da população geral do estudo JUMP. Comentam, ainda, que o ruxolitinibe também demonstrou prolongar a SG (93% na semana 48), de magnitude igual aos resultados na população JUMP geral (93% na semana 48). Concluem que os achados foram observados em população com diferenças de etnia e fatores socioeconômicos, sugerindo que esses fatores não afetaram a segurança ou a eficácia do ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose (83).

Adicionalmente, uma subanálise de um estudo retrospectivo e observacional apresentou resultados de um total de 219 pacientes que descontinuaram o tratamento com ruxolitinibe, no qual foram comparados 60 pacientes que reiniciaram o tratamento com o medicamento por mais de 14 dias, com 159 pacientes que descontinuaram o ruxolitinibe permanentemente. As características de baseline dos dois grupos foram comparáveis. Em termos de sobrevida global, a mediana foi de 27,9 meses para os pacientes que reiniciaram o tratamento com o ruxolitinibe em comparação aos pacientes que descontinuaram o tratamento permanentemente ($p=0,004$), evidenciando que mesmo em pacientes que reiniciam o tratamento com ruxolitinibe, o benefício sobrevida global pode ser identificado (123).

No contexto do perfil de segurança de ruxolitinibe, os estudos pivotais COMFORT (60,68) e suas respectivas publicações de maior seguimento demonstraram a tolerabilidade, e o fácil manejo dos eventos adversos de ruxolitinibe. Anemia e trombocitopenia são os eventos adversos reportados mais comuns em todos os estudos, e são condizentes com o mecanismo de ação do medicamento. Observou-se que apesar dos eventos adversos hematológicos aumentarem durante os primeiros meses de terapia, sua frequência diminuía nos estudos de maior seguimento, como evidenciado no acompanhamento de dois, três e cinco anos dos estudos COMFORT (60-75). A partir dessas avaliações de longo prazo, foi reportado que os eventos adversos são transitórios, pois além de serem facilmente manejáveis, tendem a retornar ao seus níveis basais (60-75).

Adicionalmente, a taxa de descontinuação secundária à ocorrência de eventos adversos foi baixa no estudo COMFORT II, e foram manejáveis por redução de dose e transfusão de células vermelhas (68-70). No próprio relatório final de avaliação do NICE, é descrito que o comitê de avaliação concordou e aceitou a boa tolerabilidade de ruxolitinibe, e os eventos adversos foram considerados manejáveis, sem necessidade de transfusões adicionais além do esperado na conduta do controle da própria mielofibrose (8). A necessidade de transfusões sanguíneas já é uma realidade para muitos pacientes de mielofibrose, principalmente para aqueles com a doença mais avançada. De acordo com Tefferi e cols (91), cerca de 24% dos pacientes em um horizonte temporal de cerca de 40 anos, apresentavam dependência transfusional ao diagnóstico da mielofibrose, e em um ano, essa proporção aumentou para 38%. Vale destacar que mesmo pela diretriz do Comitê Britânico de Normas de Hematologia de 2014 (3) o uso de ruxolitinibe é recomendado para o tratamento de pacientes com mielofibrose com esplenomegalia sintomática e/ou sintomas constitucionais, afirmando que a necessidade do medicamento supera o risco dos eventos adversos.

Além disso, vale destacar os resultados de um estudo de casos de pacientes brasileiros diagnosticados com mielofibrose em uso de ruxolitinibe de um hospital de referência oncológica de rede pública do estado de Maranhão, que corroboraram com os resultados clínicos obtidos dos estudos pivotais COMFORT. Nessa análise de casos, cinco pacientes em uso de ruxolitinibe foram avaliados, retrospectivamente, por meio prontuários e históricos clínicos. A maioria dos pacientes apresentavam idade superior a 65 anos, e foram diagnosticados com riscos prognósticos mais altos (intermediário-2 e alto risco). Em todos os pacientes tratados, se observou redução do tamanho de baço

e melhora em sintomas constitucionais após o início da medicação, principalmente para o sintoma de astenia. O perfil de segurança dos pacientes em uso de ruxolitinibe foi de acordo com o esperado nos estudos pivotais. Esses achados foram descritos como embasados pela literatura, e demonstraram a importância de ruxolitinibe como uma opção terapêutica, principalmente em um cenário com ausência de outra terapia eficaz, além do procedimento de transplante de medula óssea (124).

Em termos de qualidade, as evidências oriundas dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II e suas análises agrupadas foram consideradas de qualidade moderada a alta, de acordo com o desfecho avaliado. A qualidade foi reduzida principalmente por imprecisão, determinada por amplo intervalo de confiança. Além disso, destaca-se que mesmo que o estudos apresentem risco de viés incerto em determinados desfechos, de maneira geral, a gravidade do risco de viés nos desfechos individuais foram consideradas baixas. Entretanto, é importante destacar que mesmo que o estudo COMFORT-II apresentava um desenho de estudo aberto, devido a dificuldade de cegamento pelo braço comparador (BAT), a maioria dos desfechos não poderiam ser passíveis de viés, principalmente para mensuração dos desfechos, pois apresentavam critérios descritos e objetivos, especialmente para avaliação de sobrevida global e redução de volume de baço em $\geq 35\%$ do valor basal. Vale destacar que as avaliações de outras agências de ATS (8-10) avaliaram os estudos clínicos como adequados e de boa qualidade para serem considerados para a tomada de decisão de incorporação de ruxolitinibe em seus respectivos países.

É importante destacar como ruxolitinibe para tratamento de mielofibrose já foi aprovado para reembolso e incorporação pelas principais agências de ATS no Reino Unido (8), Canadá (10) e Austrália (9). Todos esses comitês e agências justificaram as recomendações positivas baseados no reconhecimento da necessidade médica não atendida de mielofibrose e os benefícios clínicos de ruxolitinibe evidenciados em estudos de boa qualidade de fase III (COMFORT) (60,68). Mesmo em situações de reavaliação, como foi o caso do NICE, o comitê aprovou o uso de ruxolitinibe após reanalisar os dados clínicos e mediante alterações no modelo econômico apresentados na primeira submissão. Adicionalmente, dentro da própria realidade brasileira, o ruxolitinibe foi avaliado e incluído no rol de procedimentos e eventos da ANS desde 2018, baseados nos dados clínicos e econômicos da tecnologia (87,88).

Considerando os dados econômicos, o ruxolitinibe apresenta dados consistentes em termos de valores incrementais de QALY avaliados no modelo econômico descrito neste

parecer e os modelos econômicos internacionais publicados. Os valores incrementais de QALY permaneceram em torno de 2,43 a 2,51 nos estudos analisados, incluindo a análise reportada e utilizada pelo NICE (2,51 QALY incremental de ruxolitinibe versus BAT) para reavaliação que, conseqüentemente, ocasionou na aprovação de ruxolitinibe pelo comitê de avaliação (76-78).

As estimativas de população elegível de mielofibrose ainda são um desafio, principalmente considerando as limitações na coleta desses dados locais. Como mencionado anteriormente, o DATASUS apresenta importantes limitações de uso para o caso específico de mielofibrose, justamente pela ausência de um CID-10 específico para doença, que atualmente o enquadra no CID geral D47.1, juntamente com outras doenças mieloproliferativas crônicas. As estimativas de um dado local, como o utilizado no Hospital de Base do Distrito Federal (27) promove uma visão mais robusta da realidade brasileira de um centro específico da região para estimativa da população SUS elegível para o tratamento com ruxolitinibe. Mesmo ao considerar as diferentes estimativas internacionais, o impacto orçamentário da inclusão de ruxolitinibe apresentou resultados limitados e previsíveis, condizentes para uma condição rara como a mielofibrose. As simulações apresentadas neste parecer minimizam as incertezas, principalmente, em termos de valores incrementais de ruxolitinibe ao sistema.

Adicionalmente, ao utilizar os dados de gastos gerais de tratamento de mielofibrose no SUS, incluindo as aquisições estaduais com ações de judiciais, observa-se uma redução no impacto orçamentário ano a ano, e no valor acumulado de cinco anos, para R\$ 52,6 milhões para a incorporação de ruxolitinibe no SUS. Esse valor é relevante de ser destacado, uma vez que o tratamento de mielofibrose já apresenta impacto significativo no sistema, e a inclusão da nova tecnologia permitiria que todos os pacientes elegíveis apresentassem essa opção terapêutica disponível.

Até o presente momento, o ruxolitinibe é a única terapia para a mielofibrose que promoveu benefícios significativos de sobrevivência e qualidade de vida, mostrando-se como uma opção terapêutica eficaz e segura para essa população de pacientes (60-75).

10 CONCLUSÃO

A mielofibrose é uma doença debilitante em que o paciente apresenta grande comprometimento de sobrevida global e qualidade de vida. Os medicamentos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) são insuficientes e não apresentam comprovações clínicas para alcançar os principais objetivos no tratamento de mielofibrose (1), que incluem o bem-estar do paciente e o aumento de sobrevida. Neste contexto, o ruxolitinibe é o único tratamento farmacológico disponível no Brasil para pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$ e inelegíveis ao procedimento de transplante de células-tronco hematopoéticas, com comprovação de promover mais benefícios clínicos (1), principalmente na melhora da qualidade de vida e aumento de sobrevida global em comparação as opções terapêuticas utilizadas atualmente (60-75).

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mesa RA. The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(2):242–51.
2. Novartis Biociências SA. Jakavi® (ruxolitinibe) [Bula]. 2020. p. 1–28.
3. 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. *Br J Haematol*. 2014;167(3):418–20.
4. Komrokji R, Verstovsek S, Padron E, List A. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control*. 2012;19(Suppl. 4):4–15.
5. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v85–99.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2021. 2021. p. 1–103.
7. 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*. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; 2019;41(S 1):1–73.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis, 2016.
9. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ruxolitinib tablets 5 mg, 15 mg and 20 mg; Jakavi®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited. 2015.
10. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Ruxolitinib. 2013;1–20.

11. Kyle R.A., Rajkumar S.V., Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., 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.
12. Tefferi A. Overview of the myeloproliferative neoplasms. UpToDate (last updated Oct 09, 2019). Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-myeloproliferative-neoplasms?search=Myeloproliferative%20neoplasms%20\(MPN\)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-myeloproliferative-neoplasms?search=Myeloproliferative%20neoplasms%20(MPN)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) . Acesso em 20 de abril de 2021.
13. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(1):33–40.
14. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. UpToDate (last updated Aug 13, 2020). Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?search=myelofibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=default&display_rank=1 . Acesso em 20 de abril de 2021.
15. Ghoreschi K, Laurence A, Shea JJO. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Revie*. 2009;228(1):273–87.
16. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *Hematology*. 2009;59(3):171–91.
17. Smith CA, Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Hum Pathol*. 2008;39(6):795–810.
18. Thiele J. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disease. *Am J Clin Pathol*. 2009;132(2):261–80.
19. Ahmed A, Chang C. Chronic Idiopathic Myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis arsalan. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1133–43.

20. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Eng J Med*. 2000;342(17):1255–65.
21. Cervantes F. How i treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2011;1:e37.
22. 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*. 2011;29(10):1356–63.
23. Orphanet. Primary myelofibrosis. 2019;(0):1–4.
24. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289-97.
25. National Organization for Rare Disorders (NORD). *The Physician’s Guide to Myelofibrosis*. 2012.
26. Chauffaille MLLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev Bras. Hematol. Hemoter*. 2010; 32(4).
27. Nonino A, Kim H, Flora APADS. PCN87 Budget impact analysis (BIA) of ruxolitinib for treatment of intermediate-2 or high risk IPSS myelofibrosis in the Brazilian Public healthcare system (SUS). *Value in Health*. 202; 24(1):S35-S36.
28. Ahmed A, Chang C. Chronic Idiopathic Myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis arsalan. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1133–43.
29. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):blood-2016-03-643544.
30. 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*. 2008;22:437–8.

31. Nonino A. Perfil clínico e genômico de pacientes com Mielofibrose Tese de doutorado – Universidade Católica de Brasília. 2019. Disponível em: <https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/handle/tede/2584>. Acesso 03/03/2020.
32. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 2008;22:905–14.
33. 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*. 2011;29(4):392–7.
34. 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*. 2009;113(13):2895–901.
35. 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*. 2007;109(1):68–76.
36. Kiladjian J-J. Health-related quality of life (HRQoL) and symptom burden in patients (Pts) with myelofibrosis (MF) in the COMFORT-II study. *J Clin Oncol (ASCO Annu Meet Proceedings)*. 2012;30:6626.
37. Yu J, Parasuraman S, Paranagama D, et al. Impact of myeloproliferative neoplasms on patients' employment status and work productivity in the United States: results from the living with MPNs survey. *BMC Cancer*. 2018; 18:420
38. Tang D, Taneja A, Rajora P, Patel R. Systematic Literature Review of the Economic Burden and Cost of Illness in Patients with Myelofibrosis. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2184–2184.
39. Bankar A, Zhao H, Iqbal J, Coxford R, Cheung MC, Mozessohn L, et al. Healthcare resource utilization in myeloproliferative neoplasms: a population-based study from Ontario, Canada. *Leuk Lymphoma*. Taylor & Francis; 2020;61(8):1908–19.

40. Gimenez E, Besses C, Boque C, Velez P, Kerguelen A, Cervantes F, et al. Indirect and non-medical economic burden, quality-of-life, and disabilities of the myelofibrosis disease in Spain. *J Med Econ*. 2014;17(6):435–41.
41. Mehta J, Wang H, Fryzek JP, et al. Health resource utilization and cost associated with myeloproliferative neoplasms in a large United States health plan. *Leuk Lymphoma*. 2014 Oct;55(10):2368-743.
42. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012;158(4):453–71.
43. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1117–27
44. Vannucchi A. Management of myelofibrosis. *Am Soc Hematol*. 2011;222–30.
45. Fogliatto LM, Solza C, Apa AG, Magalhaes GH, Delamain MT, Tavares R, et al. The Scenario of Myelofibrosis in Brazil in the View of a Panel of Experts: Challenges and Proposals. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):5851–5851.
46. Tiribelli M, Palandri D, SantAntonio E, et al. The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case-based review. *Bone Marrow Transplantation*. 2020; 55:708-716.
47. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Jakavi (ruxolitinib) [Bula]. 2011;1–23.
48. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). Jakavi (ruxolitinib) [Bula]. 2017. p. 1–66.
49. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). JAKAVI ruxolitinib. 2015. p. 31–2.
50. Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Exp Opin Pharmacother*. 2013;14(7):873–84.
51. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: Molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573–82.

52. Ministério da Saúde. DATASUS: SIGTAP. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0505010011/07/2021>
53. Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco. Protocolo de tratamento de doenças hematológicas. 2015;1–20.
54. Gergis U, Kuriakose E, Shore T, Mayer S, Mark T, Pearse R, et al. Allogeneic Transplantation for Patients with Advanced Myelofibrosis: Splenomegaly and High Serum LDH are Adverse Risk Factors for Successful Engraftment. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* Elsevier Inc.; 2016;16(5):297–303.
55. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(3):358–67.
56. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: Results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233–7.
57. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2009;113(22):5394–400.
58. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
59. 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.
60. 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.
61. 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.* 2013;161(4):508–16.

62. 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 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013;98(12):1865–71.
63. 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.
64. 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. Journal of Hematology & Oncology*; 2017;10(1):1–14.
65. 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*. 2013;31(10):1285–92.
66. 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*. Elsevier Inc.; 2015;15(4):214–221.e1.
67. 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*. Elsevier Inc.; 2017;([Epub ahead of print]).
68. Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali H, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New Engl J Med*. 2012;366(9):787–98.
69. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian 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*. 2013;122(25):4047–53.

70. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2016;30(8):1701–7. 72)
71. 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*. 2014;123(14):2157–60.
72. 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*. 2013;162(2):229–39.
73. Martín-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;4(4):CD010298.
74. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, 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*. 2015;100(9):1139–45.
75. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, 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):1–6.
76. Vandewalle B, Andreozzi V, Almeida J, Felix J. Pharmacoeconomics of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis. *J Med Econ*. 2016;19(4):424–31.
77. Wade R, Hodgson R, Biswas M, Harden M, Wade R. A Review of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics*. Springer International Publishing; 2017;35(2):203–13.
78. Marchetti M. Cost-effectiveness of kinase inhibitors for hematologic malignancies: a systematic and critical review. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2017;17(5):469–80
79. Rojas R, Balmaceda C, Vargas C EM. Cost Effectiveness of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy For The Treatment of Myelofibrosis From Public Health Perspective In Chile. *Value Heal*. 2016;19:A590.

80. Hahl J, Kurki S, Miettinen T, Snicker K. Cost-Effectiveness of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis in Finland Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. *Value Heal.* 2015;18:A669.
81. Al-Ali HK, Grieshammer 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.* 2016;haematol.2016.143677.
82. Al-Ali HK, Grieshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020;189(5):888–903.
83. Tavares R, Souza CA De, 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.*
84. 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.* 2014;123(12):1833–5.
85. Verstovsek S, Parasraman S, Yu J, et al. Real-world survival among patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis in the United States: Impact of ruxolitinib approval. *Annals of Hematology.* 2021. doi: 10.1007/s00277-021-04682-x.
86. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in real world – update of ERNEST (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms) study. *Blood Adv.* 2021; bloodadvances.2021006006.
87. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde - Lista completa de incorporações. 2018;1–2.
88. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde - Anexo II: Proposta de diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde. 2018;

89. Verstovsek S, Kantarjin HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*, 2012; 120 (6):1202-1209.
90. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING - REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2014. at http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD16_Treatment_Switching.pdf
91. Tefferi A et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jan;87(1):25-33
92. McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, Demuyneck H, Jäkel N, Gopalakrishna P, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. *Exp Hematol Oncol. BioMed Central*; 2015;4(1):26.
93. Deininger M, Radich J, Burn TC, Huber R, Paranagama D, Verstovsek S. The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2 p . V617F allele burden in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2015;126(13):1551–5.
94. 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*. 2015;170(1):29–39.
95. Mesa RA, Shields A, Hare T, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sarlis NJ, et al. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: Assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leuk Res. Elsevier Ltd*; 2013;37(8):911–6.
96. 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*. 2013;6(1):81.
97. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, Abruzzese E, Buccisano F, Cedrone M, et al. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol. Annals of Hematology*; 2016;96(3):387–91.

98. Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol*. Springer Japan; 2016;105(3):309–17.
99. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):42.
100. Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, Kirito K, Komatsu N, Tauchi T, et al. Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):531–7.
101. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, Al Ali N, Sweet K, Padron E, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018;97(3):435–41.
102. Kirito K, Okamoto S, Ohishi K, Tauchi T, Handa H, Saito S, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol*. 2018;107(1):92–7.
103. Mori Y, Ikeda K, Inomata T, Yoshimoto G, Fujii N, Ago H, et al. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(12):1584–7.
104. Caocci G, Greco M, Delogu G, Secchi C, Perra A, Ghiani S, et al. Ruxolitinib therapy and telomere length in myelo fibrosis. *Blood Cancer J*. 2016;6:e479.
105. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI. Eficacia Y Seguridad Del Uso De Ruxolitinib En Pacientes Con Mielofibrosis Primaria Con Respuesta Inadecuada A Terapia Estándar Inicial. 2016. p. 44.
106. Al-Ali HK, Stalbovskaya V, Gopalakrishna P, Perez-Ronco J, Foltz L. Impact of ruxolitinib treatment on the hemoglobin dynamics and the negative prognosis of anemia in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(10):2464–7.
107. Verstovsek S, Atallah E, Mascarenhas J, Sun H, Montgomery M, Gupta V, et al. Efficacy of ruxolitinib on hepatomegaly in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(6):1413–5.
108. 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*. 2016;128(22):3107.

109. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, Foltz L, Tavares R, Al-Ali HK, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma*. Taylor & Francis; 2021;62(4):918–26

110. Ministério da Saúde . Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos E. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

111. Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B (2015b) Deriving a Preference-Based Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value in Health* 18 (6): 846-855.

112. Tolley K, Oliver N, Miranda E, Migliaccio-Walle K, Bozkaya D et al. (2010) Cost effectiveness of deferasirox compared to desferrioxamine in the treatment of iron overload in lower-risk, transfusion-dependent myelodysplastic syndrome patients. *J Med Econ* 13 (3): 559-570.

113. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA et al. (2005) Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 105 (3): 973–977.

114. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901.

115. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, 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* 2008;22:437-8.

116. Souza MC RC, Silva MRR, Ribeiro J, Tognon R, Castro FA, Simões BP, Souto EX, Chauffaille ML. Application of five prognostic survival scores to primary myelofibrosis in 62 Brazilian patients. *Medical Oncology* 2013;30:555.

117. Benites BD, Lima CS, Lorand-Metze I, et al. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:339-43.
118. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Vigilância S. Listas de preços de medicamentos. 2021.
119. Ministério da S. Banco de Preços em Saúde - BPS. 2021.
120. Fernandes RA TM, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer Hoje* 2011;09:18-26.
121. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289-97.
122. Devos T, Zachee P, Bron D, et al. Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics. *Acta Clin Belg* 2015;70:105-11.
123. Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, et al. Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: Frequency, therapeutic effect, and impact on outcome. *Cancer* 2021;127(15):2657-2665.
124. Bringel LAF, Siqueira TAB, Rodrigues CFA, et al. Série de casos de pacientes diagnosticados com mielofibrose primária em uso de ruxolitinibe de um Hospital de referência oncológica da rede pública do estado do Maranhão. *IJDR* 2021;11(1):S1369-1372.
125. ABRALE. Revista da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia; 2020/2021 Ed 55, ano 13. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/wp-content/uploads/2021/02/REVISTA-ABRALE-55-3.pdf>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO JAKAVI®



FIBRA DE TRIGO, TAMARINDO, PSYLLIUM E INULINA EM CÁPSULAS MARACAJÁ/SIC
2504.0137/2007-80 6.2994.0010.001-1
PLÁSTICO 04 Anos(s)
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (02/2018)
ECOFITUS / LIVOLAT / NATURAX BIOHS / FIBERLEV
437 Revalidação de Registro
FIBRA DE TRIGO, TAMARINDO, PSYLLIUM E INULINA EM CÁPSULAS MARACAJÁ/SIC
2504.0137/2007-80 6.2994.0010.001-1
PLÁSTICO 04 Anos(s)
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (02/2018)
ECOFITUS / LIVOLAT / NATURAX BIOHS / FIBERLEV
454 Alteração de Fórmula de Produto
FIBRA DE TRIGO, TAMARINDO, PSYLLIUM E INULINA EM CÁPSULAS MARACAJÁ/SIC
2504.0137/2007-80 6.2994.0010.001-1
PLÁSTICO 04 Anos(s)
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (02/2018)
ECOFITUS / LIVOLAT / NATURAX BIOHS / FIBERLEV
456 Alteração de Rotulagem
EVOMEL INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS NATURAIS E ALIMENTICIOS LTDA 6.07118-3
MAÇA DESIDRATADA EM CÁPSULAS ASSAL/PR
25351.6694/2014-73 6.7118.0007.001-4
PLÁSTICA 02 Anos(s)
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 10/2020
EVOMEL
4024 Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - NACIONAL
GT COMERCIAL IMPORTADORA E EXPORTADORA LTDA 6.0206-6
MÓDULO DE L-GLUTAMINA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL OU ORAL SANTOS/SP
25004.190192/2004-12 6.2166.0046.001-2
PLÁSTICO 04 Anos(s)
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL 08/2019
M-TECH / MTECH / ULTRA-PURE L-GLUTAMINE / ULTRA-PURE M-TECH
GLUTAMINE UNIVERSAL NUTRITION / LABRADA NUTRITION / GT USA / GLUTALEAN
437 Revalidação de Registro
MÓDULO DE L-GLUTAMINA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL OU ORAL SANTOS/SP
25004.190192/2004-12 6.2166.0046.001-2
PLÁSTICO 04 Anos(s)
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL 08/2019
M-TECH / MTECH / ULTRA-PURE L-GLUTAMINE / ULTRA-PURE M-TECH
GLUTAMINE UNIVERSAL NUTRITION / LABRADA NUTRITION / GT USA / GLUTALEAN
457 Inclusão de Marca
HERBAMED LABORATORIO NUTRACEUTICO LTDA ME 6.07134-7
AGAR AGAR EM CÁPSULAS ASSIS/SP
25351.030617/2015-65 6.7154.0005.003-5
METÁLICA 24 Meses
CELULÓSICA 24 Meses
VIDRO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 10/2020
HERBAMED
4045 Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - NACIONAL
PSYLLIUM EM CÁPSULAS ASSIS/SP
25351.030617/2015-65 6.7154.0005.003-5
METÁLICA 24 Meses
CELULÓSICA 24 Meses
VIDRO 24 Meses
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (10/2020)
HERBAMED
4045 Registro de Alimentos com Algações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - NACIONAL
ÓLEO DE PEIXE EM CÁPSULAS ASSIS/SP
25351.031042/2015-25 6.7154.0007.005-2
METÁLICA 24 Meses
PLÁSTICA 24 Meses
VIDRO 24 Meses
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (10/2020)
HERBAMED
4045 Registro de Alimentos com Algações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde - NACIONAL
HERBARIUM LABORATORIO BOTANICO LTDA 6.06282-2
ÓLEO DE PEIXE EM CÁPSULAS COLOMBO/PR
25023.020390/2010-75 4.8697.0099.001-1
PLÁSTICA 24 Meses
METÁLICA 24 Meses
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE (02/2016)
BIOMATER / MATERLIN / MATERLYN / TRIMATER
HERBARIUM / OMEGA MATER / OMEGA 3 / OMEGA 3 DROGARIA VENANCIO
DROGARIA VENANCIO / NATURIS
456 Alteração de Rotulagem
ÓLEO DE CARTAMO EM CÁPSULAS COLOMBO/PR
25023.024390/2008-29 4.8697.0095.001-1
PLÁSTICO 24 Meses
METÁLICA 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 12/2019
ACTIVUS CA / ACTIVUS LA / BIOCARTAMO / CA MAX
CARTALIN / CARTAMAX / CARTHAMUS / EXIMIA
EXIMIA SUAVIZE / FOM / HERBAGE / HERBAGEN
SEVENLIFE / SUAVIZE / VITAMAX CA / VITAMAX LA
BIOREFORM / HERBARIUM / ÓLEO DE CARTAMO DROGARIA VENANCIO / DROGARIA VENANCIO

NATURIS
456 Alteração de Rotulagem
ÓLEO DE CARTAMO EM CÁPSULAS COLOMBO/PR
25023.024390/2008-29 4.8697.0095.001-1
PLÁSTICO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 12/2019
ACTIVUS CA / ACTIVUS LA / BIOCARTAMO / CA MAX
CARTALIN / CARTAMAX / CARTHAMUS / EXIMIA
EXIMIA SUAVIZE / FOM / HERBAGE / HERBAGEN
SEVENLIFE / SUAVIZE / VITAMAX CA / VITAMAX LA
BIOREFORM / HERBARIUM / ÓLEO DE CARTAMO DROGARIA VENANCIO / DROGARIA VENANCIO
NATURIS
456 Alteração de Rotulagem
LABORATORIO TIARAJU ALIMENTOS E COSMETICOS LTDA 6.03204-7
COLAGENO EM COMPRIMIDOS SANTO ANGELOS/R
25025.018220/2008-06 6.5204.0057.001-6
PLÁSTICO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 05/2018
AGE / BOTANIC / CLINICAL / COLAGEN
COLAGENO / COLAGENO - C / COLL - C / COLLAGEN - C
FIT - C / FUTURE / GELATIN / GELATINA
HERBA NEW / LIV - C / MENDO VERDE RESULTS / NUTRA
NUTRILATINA / NUTRILATINA SUPERIOR / NUTRIFLEX / RENNOVEE
RENNOVEE PARIS / SAFE / STONE / TECHLAB
COLADERM / COLAGEN / COLAGENO TIARAJU / COLLAGHEN
RIGEL / SUNSHINE ANDINA / COLLATRIM PLUS VIT C / COLLATRIM PLUS VITAMINA C
457 Inclusão de Marca
L-CARNITINA, ÓLEO DE CARTAMO E PICOLINATO DE CROMO EM CÁPSULAS - *** 01 SANTO ANGELOS/R
25351.147750/2014-25 6.5204.0138.001-6
PLÁSTICA 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 08/2020
JIMP / KANTO VERDE / L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO / L-CARNITINA CR
L-CARNITINA MAIS / L-CARNITINA PLUS / L-CARNITINE / L-CARNITINE + CHROMIUM PICOLINATE
L-CARNITINE EXTREME / L-CARNITINE LA / L-CARNITINE PLUS / LIPO SUPREME
LIVELINESS / MESTS / PEP L-CARNITINE / SANCAPS
SPARE / SPARE ENERGY / SPARE L-CARNITINE / SUNSHINE ANDINA L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO
TIARAJU / ULTRA ENERGY / ULTRA SPARE / BELTYS
SUNSHINE ANDINA / ADMIRAA / ADMIRE
457 Inclusão de Marca
L-CARNITINA, ÓLEO DE CARTAMO E PICOLINATO DE CROMO EM CÁPSULAS - *** 02 SANTO ANGELOS/R
25351.147750/2014-25 6.5204.0138.002-4
PLÁSTICA 24 Meses
METÁLICA 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 08/2020
ADMIRAA / ADMIRE / JIMP / KANTO VERDE
L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO / L-CARNITINA CR / L-CARNITINA MAIS / L-CARNITINA PLUS
L-CARNITINE / L-CARNITINE + CHROMIUM PICOLINATE / L-CARNITINE EXTREME / L-CARNITINE LA
L-CARNITINE PLUS / LIPO SUPREME / LIVELINESS / MESTS
PEP L-CARNITINE / SANCAPS / SPARE / SPARE ENERGY
SPARE L-CARNITINE / SUNSHINE ANDINA L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO / TIARAJU / ULTRA ENERGY
ULTRA SPARE / BELTYS / SUNSHINE ANDINA
457 Inclusão de Marca
L-CARNITINA, ÓLEO DE CARTAMO E PICOLINATO DE CROMO EM CÁPSULAS - *** 03 SANTO ANGELOS/R
25351.147750/2014-25 6.5204.0138.003-2

VIDRO 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 08/2020
ADMIRAA / ADMIRE / JIMP / KANTO VERDE
L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO / L-CARNITINA CR / L-CARNITINA MAIS / L-CARNITINA PLUS
L-CARNITINE / L-CARNITINE + CHROMIUM PICOLINATE / L-CARNITINE EXTREME / L-CARNITINE LA
L-CARNITINE PLUS / LIPO SUPREME / LIVELINESS / MESTS
PEP L-CARNITINE / SANCAPS / SPARE / SPARE ENERGY
SPARE L-CARNITINE / SUNSHINE ANDINA L-CARNITINA + CARTAMO + CROMO / TIARAJU / SUNSHINE ANDINA
ULTRA SPARE / BELTYS / ULTRA ENERGY
457 Inclusão de Marca
TRANSCONTINENTAL TRADING LTDA 6.02255-4
ÓLEO DE PEIXE EM CÁPSULAS CARIACIA/ES
25002.434202/2003-13 6.2238.0013.001-9
PLÁSTICO 26 Meses
ALIMENTOS C/ALGAÇOES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE 06/2019
GOODN NATURAL / EPA FISH OIL WEALTH / NATURAL WEALTH
437 Revalidação de Registro
VITAL NATUS FARMACEUTICA LTDA - ME 6.03801-6
YACON EM CÁPSULAS SALTOS/SP
25351.144757/2014-51 6.3801.0156.001-1
METÁLICA 24 Meses
PLÁSTICA 24 Meses
CELULÓSICA 24 Meses
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES 10/2020
VITAL NATUS
4034 Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes - NACIONAL

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.971, DE 23 DE OUTUBRO DE 2015

O Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no uso das atribuições que lhe confere o Decreto de concessão de 26 de julho de 2013, da Presidência da República, publicado no DOU de 29 de julho de 2013, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 46, de 22 de outubro de 2015, tendo em vista o disposto em seu inciso I do art. 59 e no inciso II do art. 51 do Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, resolve:

Art. 1º Deferir as petições de registro de medicamento novo conforme relação anexa.

Art. 2º Manter as informações devem ser consultadas no site da Anvisa - www.anvisa.gov.br;

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RENATO ALENCAR PORTO

ANEXO

- NOME DA EMPRESA CNPJ
- PRINCÍPIO ATIVO
- NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
- ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
- NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE APRESENTAÇÃO DO PRODUTO COMPLEMENTO DE NOME
- NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A 36.994.502/0001-30
- POSSATO DE RUXOLITINIB
- JAKAVI 25351.156656/2014-31 10/2020
- MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE MEDICAMENTO NOVO 0211966/14-2
- 1.0068.1121.001-9 24 MESES
- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
- 1.0068.1121.002-7 24 MESES
- 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
- 1.0068.1121.003-5 24 MESES
- 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

SUPERINTENDÊNCIA DE TOXICOLOGIA

RESOLUÇÃO - RE Nº 2.967, DE 23 DE OUTUBRO DE 2015

A Superintendência de Toxicologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere a Portaria nº 813, de 07 de julho de 2015, tendo em vista o disposto no inciso I e 3º do Art. 59 Regulamento Interno da ANVISA, aprovado nos termos do anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada nº 29, de 21 de julho de 2015, publicada no D.O.U. de 23 de julho de 2015, considerando o disposto na Resolução RDC nº 90, de 27 de dezembro de 2007, republicada no D.O.U. de 28 de março de 2008, e suas alterações, e considerando decisão judicial proferida pela 7ª Vara Federal do Rio de Janeiro nos autos Mandado de Segurança, Processo nº 0015070-63.2015.4.02.5101 (2015.51.01.015070-6), resolve:

Art.1º Deferir a petição relativa a produto fumígeno derivados do tabaco, conforme anexo.

Art.2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

SÍLVIA DE OLIVEIRA SANTOS CAZENAVE

ANEXO

QUALITY IN TABACOS INDUSTRIA E COMERCIO DE CIGARROS E IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA
CNPJ: 11.816.308/0001-26

Marca	Processo	Expediente	Anexo
DOWNSTOWN SLIMS (algarvo case fibers) - embalagem suave	25351.007901/2013-32	620793-1-1	001 - Solicitação de Registro de Produto Português - Dados Cadastrais

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/visualizar/leilao>, pelo código 10102015102600048

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DA REVISÃO SISTEMÁTICA UTILIZADA PELA ANÁLISE DE EFICÁCIA PELO AMSTAR-2

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Population <input type="checkbox"/> Intervention <input type="checkbox"/> Comparator group <input type="checkbox"/> Outcome 	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<p>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> review question(s) <input type="checkbox"/> a search strategy <input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria <input type="checkbox"/> a risk of bias assessment 	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i> <input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity <input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI 		
<p>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question) <input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy <input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language) 	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies <input type="checkbox"/> searched trial/study registries <input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field <input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature <input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<p>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. 		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</p>		
<p>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</p> <p>For Partial Yes: For Yes, must also have:</p> <p><input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No</p>		
<p>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</p> <p>For Partial Yes (ALL the following): For Yes, should also have ALL the following:</p> <p><input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> Partial Yes</p> <p><input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described study's setting</p> <p><input type="checkbox"/> described research designs <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up</p>		
<p>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</p>		
<p>RCTs For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <p><input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <p><input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI</p>
<p>NRSI For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> from selection bias</p>	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <p><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs</p>
<p>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</p> <p>For Yes</p> <p><input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p>		

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

<p>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</p>	
<p>RCTs For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>For NRSI For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	
<p>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	
<p>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review <input type="checkbox"/> No</p>	
<p>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</p>	
<p>For Yes:</p> <p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>	

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No |

ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (59), que, conforme apresentado na Figura 36, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Assim, considerou-se que os estudos COMFORT-I (60-67) e COMFORT-II (68-72) (inclusive suas análises combinadas (74,75)) apresentaram risco de viés baixo para a maioria dos desfechos avaliados. No caso do estudo COMFORT-II, observou-se que apesar de se tratar de um estudo aberto, não apresentou risco de viés elevado pois as análises dos desfechos principais foram conduzidas por equipes cegas em relação aos tratamentos.

Intention-to-treat	ID único	ID do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral		
A		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
B		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	Alguns considerações
C		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	Alto risco
D		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Eventos Adversos	1	+	+	+	!	+	!	!	
A2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
B2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida livre de progressão	1	+	+	+	+	+	+	+	D2 Desvio das intervenções pretendidas
C2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	D3 Perda de dados do desfecho
D2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	D4 Mensuração do desfecho
E2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Trombocitopenia	1	+	+	+	+	+	+	+	D5 Seleção do resultado reportado
F2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Anemia	1	+	+	+	!	+	!	!	

Figura 36. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (59)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

	Wade 2017 (96)	Vandewalle 2016 (95)
a. Delineamento do estudo		
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos		
Desfechos em saúde		
9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input checked="" type="checkbox"/> Sim

	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deve-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável
Custos		
15. Os custos foram descritos de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
16. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
c. Análise e interpretação dos resultados		
Modelo analítico		
21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
23. A incerteza metodológica foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
24. A incerteza estrutural foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro

	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
Resultados		
27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
d. Informações gerais		
31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

	<input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro	<input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
--	--	--

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (111)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Documentos oriundos de congresso ou outras mídias eletrônicas relacionadas com assuntos gerais da doença também foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. McMullin <i>et al.</i>	2015	(92)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
2. Deininger <i>et al.</i>	2015	(93)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
3. Mead <i>et al.</i>	2015	(94)	Estudo de fase 2.
4. Mesa <i>et al.</i>	2013	(95)	Avalia apenas o braço sem tratamento ativo com ruxolitinibe.
5. Talpaz <i>et al.</i>	2013	(96)	Estudo de fase 2.
6. Ali-Ali <i>et al.</i>	2016	(81)	População não está de acordo com a PICO.
7. Breccia <i>et al.</i>	2016	(97)	População não está de acordo com a PICO.
8. Komatsu <i>et al.</i>	2016	(98)	População não está de acordo com a PICO.
9. Kvasnicka <i>et al.</i>	2018	(99)	Estudo de fase 2.
10. Oritani <i>et al.</i>	2018	(100)	Análise agrupada incluindo um estudo de fase 2.
11. Kuykendall <i>et al.</i>	2018	(101)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
12. Kirito <i>et al.</i>	2018	(102)	Análise agrupada incluindo um estudo de fase 2.
13. Mori <i>et al.</i>	2016	(103)	Relato de caso.
14. Caocci <i>et al.</i>	2016	(104)	Tamanho amostral <50.
15. Gupta <i>et al.</i>	2016	(105)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
16. Al-Ali <i>et al.</i>	2016	(106)	Desfecho não está de acordo com a PICO.
17. Verstovsek <i>et al.</i>	2016	(107)	Desfecho não está de acordo com a PICO.

18. IETSI	2016	(105)	Revisão sistemática – os estudos de interesse foram incluídos individualmente.
19. Foltz	2016	(108)	Mídia não recomendada (<i>abstract</i>); população não está de acordo com a PICO.
20. Passamonti et al.	2014		Estudo observacional.
21. Al-Ali et al.	2020	(82)	População não está de acordo com a PICO.
22. Tavares et al.	2020	(83)	População não está de acordo com a PICO.
23. Gupta et al.	2020	(109)	População não está de acordo com a PICO.

IETSI: *Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.*

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

COMFORT-I

Nº dos estudos ¹	Delimitação do estudo	Risco de viés	Certainty assessment				Certainty
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Redução do volume do baço							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
SG							
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Neutropenia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Trombocitopenia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

<i>Certainty assessment</i>							<i>Certainty</i>
Nº dos estudos ¹	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Desfechos reportados pelo paciente²							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Anemia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

a. número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

COMFORT-II

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos ¹	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Redução do volume do baço							
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
SG							
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Anemia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Trombocitopenia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida relacionada à saúde							

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

<i>Certainty assessment</i>							<i>Certainty</i>
Nº dos estudos ¹	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA

Sobrevida livre de progressão

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------

a. número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito; b. estudo aberto, sem cegamento

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

ANEXO 8. ANÁLISES ESTATÍSTICAS - PARAMETRIZAÇÃO

SOBREVIDA GLOBAL

MELHOR TERAPIA DISPONÍVEL (BAT)

Tabela 1. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control OS Exponential Curve Extrapolation

	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix	
						Rate vs. Rate	Rate vs. Rate
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	0.2892	0.2397	0.3490	0.0277	490.4266	493.8516	0.0092

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 2. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control OS Weibull Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	1.5291	1.3122	1.7819	0.1194	0.1943	0.1487	0.2538	0.0265	468.2240	475.0739	0.0061	-0.0076	-0.0076	0.0186

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Tabela 3. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control OS Gompertz Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Rate	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Rate	Rate vs. Shape	Rate vs. Rate
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	0.2712	0.0916	0.4507	0.0916	0.2069	0.1518	0.2819	0.0326	484.5758	491.4257	0.0084	-0.0115	-0.0115	0.0249

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 4. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control OS LogNormal Curve Extrapolation

	Mlog	L95%	U95%	SE	SDlog	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Mlog vs. Mlog	Mlog vs. SDlog	SDlog vs. Mlog	SDlog vs. SDlog
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	0.7998	0.6515	0.9480	0.0756	0.9040	0.7848	1.0414	0.0652	459.4132	466.2631	0.0057	0.0022	0.0022	0.0052

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 5. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control OS LogLogistic Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	1.9705	1.6822	2.3081	0.1590	2.1870	1.9111	2.5027	0.1505	459.1791	466.0290	0.0065	-0.0016	-0.0016	0.0047

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

RUXOLITINIBE

Tabela 6. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib OS Exponential Curve Extrapolation

	Covariance Matrix						
	Rate vs. Rate						
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	0.1202	0.1013	0.1427	0.0105	819.0573	822.7644	0.0076

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso dos autores

Tabela 7. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib OS Weibull Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	1.3453	1.1532	1.5694	0.1058	0.0724	0.0509	0.1032	0.0131	808.2805	815.6947	0.0062	-0.0124	-0.0124	0.0326

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 8. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib OS Gompertz Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Rate	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Rate	Rate vs. Shape	Rate vs. Rate
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	0.2009	0.0881	0.3136	0.0575	0.0730	0.0514	0.1037	0.0131	808.9136	816.3278	0.0033	-0.0090	-0.0090	0.0320

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 9. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib OS LogNormal Curve Extrapolation

	Mlog	L95%	U95%	SE	SDlog	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Mlog vs. Mlog	Mlog vs. SDlog	SDlog vs. Mlog	SDlog vs. SDlog
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	1.7475	1.5628	1.9322	0.0942	1.2287	1.0779	1.4007	0.0821	818.0805	825.4947	0.0089	0.0031	0.0031	0.0045

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 10. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib OS LogLogistic Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year (Crossover Adjusted)	1.5352	1.3226	1.7820	0.1168	5.5168	4.7251	6.4410	0.4360	811.0647	818.4789	0.0058	-0.0022	-0.0022	0.0062

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

DESCONTINUAÇÃO

BAT

Tabela 11. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control Treatment Discontinuation Exponential Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Rate	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix	
											Shape vs. Shape	Rate vs. Rate
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	0.0254	0.0223	0.0290	0.0017	2086.2959	2089.7209	0.0045					

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 12. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control Treatment Discontinuation Weibull Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	1.7302	1.5585	1.9209	0.0923	0.0015	0.0007	0.0030	0.0005	2006.6857	2013.5356	0.0028	-0.0196	-0.0196	0.1400

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 13. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control Treatment Discontinuation Gompertz Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Rate	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Rate	Rate vs. Shape	Rate vs. Rate

COMFORT I & II Pooled - 5 Year	0.0264	0.0211	0.0317	0.0027	0.0110	0.0086	0.0140	0.0014	2005.3691	2012.2190	0.0000	-0.0003	-0.0003	0.0146
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	-----------	-----------	--------	---------	---------	--------

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 14. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control Treatment Discontinuation LogNormal Curve Extrapolation

	Mlog	L95%	U95%	SE	SDlog	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Mlog vs. Mlog	Mlog vs. SDlog	SDlog vs. Mlog	SDlog vs. SDlog
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	3.4242	3.3068	3.5417	0.0599	0.8998	0.8201	0.9873	0.0426	2116.8016	2123.6515	0.0036	0.0000	0.0000	0.0022

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 15. Statistics of Curve Fit for BAT/Placebo/Control Treatment Discontinuation LogLogistic Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	2.3682	2.1195	2.6460	0.1340	34.0906	31.0399	37.4412	1.6306	2053.1878	2060.0377	0.0032	0.0002	0.0002	0.0023

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

RUXOLITINIBE

Tabela 16. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib Treatment Discontinuation Exponential Curve Extrapolation

								Covariance Matrix	
								Rate vs. Rate	
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	0.0047	0.0041	0.0054	0.0003	2534.7719	2538.4790	0.0050		

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 17. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib Treatment Discontinuation Weibull Curve Extrapolation

											Covariance Matrix			
	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	1.1357	1.0045	1.2841	0.0711	0.0023	0.0011	0.0048	0.0009	2532.8428	2540.2570	0.0039	-0.0231	-0.0231	0.1405

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 18. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib Treatment Discontinuation Gompertz Curve Extrapolation

											Covariance Matrix			
	Shape	L95%	U95%	SE	Rate	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Shape vs. Shape	Shape vs. Rate	Rate vs. Shape	Rate vs. Rate
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	0.0008	-0.0013	0.0029	0.0011	0.0043	0.0034	0.0056	0.0006	2536.2464	2543.6606	0.0000	-0.0001	-0.0001	0.0162

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 19. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib Treatment Discontinuation LogNormal Curve Extrapolation

	Mlog	L95%	U95%	SE	SDlog	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Mlog vs. Mlog	Mlog vs. SDlog	SDlog vs. Mlog	SDlog vs. SDlog
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	4.9507	4.8018	5.0996	0.0760	1.2113	1.0897	1.3463	0.0653	2525.9151	2533.3293	0.0058	0.0010	0.0010	0.0029

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

Tabela 20. Statistics of Curve Fit for Ruxolitinib Treatment Discontinuation LogLogistic Curve Extrapolation

	Shape	L95%	U95%	SE	Scale	L95%	U95%	SE	AIC	BIC	Covariance Matrix			
											Shape vs. Shape	Shape vs. Scale	Scale vs. Shape	Scale vs. Scale
COMFORT I & II Pooled - 5 Year	1.4254	1.2668	1.6038	0.0858	142.6208	123.7610	164.3545	10.3210	2527.9906	2535.4049	0.0036	-0.0005	-0.0005	0.0052

Abbreviations: AIC = Akaike's information criterion; BIC = Bayesian information criterion; L95% = lower 95% confidence limit; Mlog = mean log; SDlog = standard deviation log SE = standard error; U95% = Upper 95% confidence limit

ANEXO 9. USO DE RECURSOS E CUSTOS

Anemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 564,45	R\$ 564,45	Calculado	-
TOTAL				R\$ 606,78		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 07/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de san	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 07/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2021	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.001-3
TOTAL				R\$ 564,45		

Trombocitopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 07/2021	02.02.02.002-9
Concentrados de plaquetas	100%	3	R\$ 277,93	R\$ 833,79	SIGTAP 07/2021	03.06.02.007-6
TOTAL				R\$ 877,47		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22,00	R\$ 22,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10,15	R\$ 10,15	SIGTAP 07/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75,00	R\$ 75,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de san	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13,61	R\$ 13,61	SIGTAP 07/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2021	03.06.02.009-2
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70,00	R\$ 70,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.002-1
TOTAL				R\$ 277,93		

Pneumonia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.011,97	R\$ 1.011,97	Tabnet, 2020	03.03.14.015-1
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2021	02.02.02.014-2
Proteína C reativa	60%	1	R\$ 5,77	R\$ 3,46	SIGTAP 07/2021	02.02.02.013-4
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 07/2021	02.04.03.015-3
CUSTO TOTAL				R\$ 1.051,13		

Pirexia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	40%	1	R\$ 368,40	R\$ 147,36	Tabnet, 2020	03.03.01.006-1
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 07/2021	02.02.03.020-2
Radiografia tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 07/2021	02.04.03.015-3
CUSTO TOTAL				R\$ 171,78		

Jakavi[®]
(ruxolitinibe)

Novartis Biociências SA

Comprimidos

5 mg

10 mg

15 mg

20 mg

Bula Profissional da Saúde

JAKAVI®

ruxolitinibe

APRESENTAÇÕES

Jakavi® 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg – embalagens contendo 60 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Jakavi® 5 mg contém 6,60 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 5 mg de ruxolitinibe).

Cada comprimido de Jakavi® 10 mg contém 13,20 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 10 mg de ruxolitinibe).

Cada comprimido de Jakavi® 15 mg contém 19,80 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 15 mg de ruxolitinibe).

Cada comprimido de Jakavi® 20 mg contém 26,40 mg de fosfato de ruxolitinibe (equivalente a 20 mg de ruxolitinibe).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, hiprolose, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Mielofibrose**

Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial.

Policitemia vera

Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com policitemia vera que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou à terapia citorrredutora de primeira linha.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Mielofibrose**

Dois estudos randomizados de Fase 3 (COMFORT-I e COMFORT-II)^{2,1} foram conduzidos em pacientes com Mielofibrose (MF) (Mielofibrose Primária (MFP), Mielofibrose Pós-Policitemia Vera (MF-PPV) ou Mielofibrose Pós-Trombocitemia Essencial (MF-PTE)). Nos dois estudos, os pacientes apresentaram esplenomegalia palpável pelo menos 5 cm abaixo da margem costal e categoria de risco intermediário 2 (2 fatores prognósticos) ou alto risco (3 ou mais fatores prognósticos) com base nos Critérios de Consenso do Grupo de Trabalho Internacional (IWG). Os fatores prognósticos que compreendem os critérios do IWG consistem em idade > 65 anos, presença de sintomas constitucionais (perda de peso, febre, sudorese noturna), anemia (hemoglobina < 10 g/dL), leucocitose (história de contagem de leucócitos > 25 x 10⁹/L) e blastos circulantes ≥ 1%. A dose inicial de Jakavi® teve como base a contagem de plaquetas. Pacientes com uma contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ iniciaram Jakavi® 15 mg duas vezes ao dia e pacientes com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm³ iniciaram Jakavi® 20 mg duas vezes ao dia. De 301 pacientes, 111 (36,9%) tiveram uma base de contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³, e 190 (63,1%) tiveram uma base de contagem de plaquetas >200.000/mm³. As doses foram, então, individualizadas com base na tolerabilidade e na eficácia com doses máximas de 20 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 100.000 a ≤ 125.000/mm³, de 10 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 75.000 a ≤ 100.000/mm³, e de 5 mg duas vezes ao dia para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000 a ≤ 75.000/mm³.

COMFORT-I² foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 309 pacientes refratários

ou que não eram candidatos para a terapia disponível. Os pacientes receberam doses de Jakavi® ou placebo correspondente. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de indivíduos que atingiram redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal na Semana 24, conforme medição por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).

Os objetivos secundários incluíram a duração da manutenção da redução $\geq 35\%$ desde o basal no volume do baço, proporção de pacientes que tiveram uma redução $\geq 50\%$ na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) v2.0 diário, alteração na pontuação total de sintomas desde o basal até a Semana 24, conforme medição do FASMM v2.0 diário modificado e sobrevida global.

COMFORT-II¹ foi um estudo randomizado e aberto em 219 pacientes. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para Jakavi® versus melhor terapia disponível (MTD). A MTD foi escolhida pelo investigador caso a caso. No braço de MTD, 47% dos pacientes receberam hidroxiureia e 16% dos pacientes receberam glicocorticoides. O objetivo primário de eficácia foi a proporção de pacientes que atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal na Semana 48, conforme medição por RM ou TC.

Um objetivo secundário no COMFORT-II foi a proporção de pacientes que atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço medida por RM ou TC desde o basal até a Semana 24. A duração da manutenção de redução $\geq 35\%$ desde o basal nos pacientes respondedores também foi um objetivo secundário.

No COMFORT-I, os dados demográficos do basal dos pacientes e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 68 anos, com 61% dos pacientes com mais de 65 anos de idade e 54% sendo homens. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes apresentaram MFP, 31% apresentaram MF-PPV e 18% apresentaram MF-PTE. Vinte e um (21%) dos pacientes tiveram transfusões de sangue em até 8 semanas a partir da inclusão no estudo. A contagem mediana de plaquetas foi de 251.000/mm³. Setenta e seis por cento dos pacientes apresentaram a mutação, codificando a substituição V617F presente na proteína JAK. Os pacientes tiveram um comprimento de baço mediano palpável de 16 cm. No basal, 37,4% dos pacientes no braço Jakavi® apresentaram anemia Grau 1, 31,6% Grau 2 e 4,5% Grau 3, enquanto que no braço de placebo, 35,8% apresentaram Grau 1, 35,1% Grau 2, 4,6% Grau 3 e 0,7% Grau 4. Trombocitopenia Grau 1 foi encontrada em 12,9% dos pacientes no braço de Jakavi® e 13,2% no braço de placebo².

No COMFORT-II, os dados demográficos do basal dos pacientes e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos, com 52% dos pacientes com mais de 65 anos de idade e 57% sendo homens. Cinquenta e três por cento (53%) dos pacientes apresentaram MFP, 31% apresentaram MF-PPV e 16% apresentaram MF-PTE. Dezenove por cento (19%) dos pacientes foram considerados dependentes de transfusão no basal. Os pacientes apresentaram um comprimento mediano de baço palpável de 15 cm.

No basal, 34,2% dos pacientes no braço de Jakavi® apresentaram anemia de Grau 1, 28,8% Grau 2, e 7,5% Grau 3, enquanto que no braço de BAT 37% apresentaram Grau 1, 27,4% Grau 2, 13,7% Grau 3, e 1,4% Grau 4. Trombocitopenia de Grau 1 foi encontrada em 8,2% dos pacientes no braço de Jakavi® e 9,6% no braço da MTD¹. As análises de eficácia do objetivo primário no COMFORT-I e COMFORT-II são apresentadas na Tabela 1. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi® atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal nos dois estudos em comparação ao placebo no COMFORT-I e MTD no COMFORT-II.

Tabela 1 Percentual de Pacientes com Redução $\geq 35\%$ desde o Basal no Volume do Baço na Semana 24 no COMFORT-I e na Semana 48 no COMFORT-II (ITT)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi® (n=155)	Placebo (n=153)	Jakavi® (n=144)	MTD (n=72)
Intervalos	Semana 24		Semana 48	

Número (%) de Indivíduos com Volume do Baço Reduzido em $\geq 35\%$	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
Intervalos de Confiança de 95%	34,1; 50,1	0; 3,6	21,3; 36,6	0,0; 5,0
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	

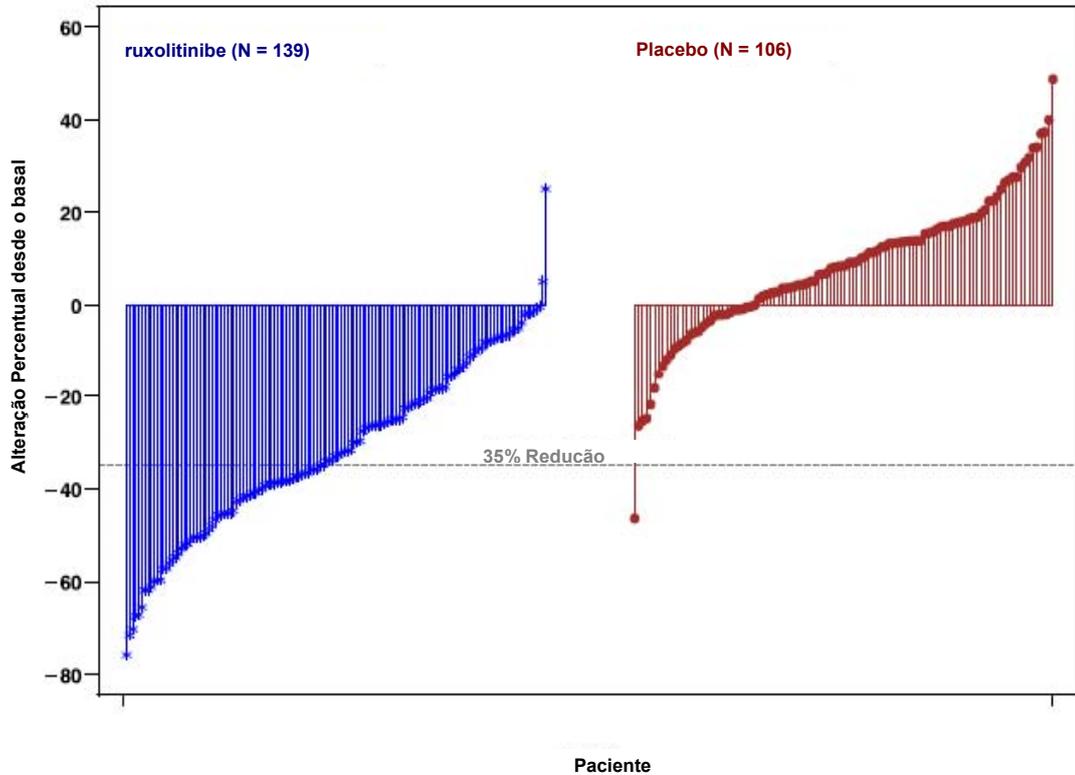
No COMFORT-I, 41,9% dos pacientes no braço de Jakavi[®] atingiram redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal em comparação a 0,7% no braço de placebo na Semana 24. Uma proporção semelhante de pacientes no grupo de Jakavi[®] atingiu redução $\geq 50\%$ no comprimento do baço palpável.

No COMFORT-II, 28,5% dos pacientes no braço de Jakavi[®] atingiram redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) no braço da MTD na Semana 48. Um objetivo secundário foi a proporção de pacientes que atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço na Semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo de Jakavi[®], 46 pacientes (31,9%) atingiu redução $\geq 35\%$ no volume do baço desde o basal em comparação a nenhum (0%) paciente no grupo da melhor terapia disponível (valor p < 0,0001).

Uma proporção significativamente maior de pacientes no braço de Jakavi[®] atingiu redução $\geq 35\%$ desde o basal no volume do baço independente da presença ou ausência da mutação JAK2V617F ou subtipo da doença (MFP, MF-PPV, MF-PTE).

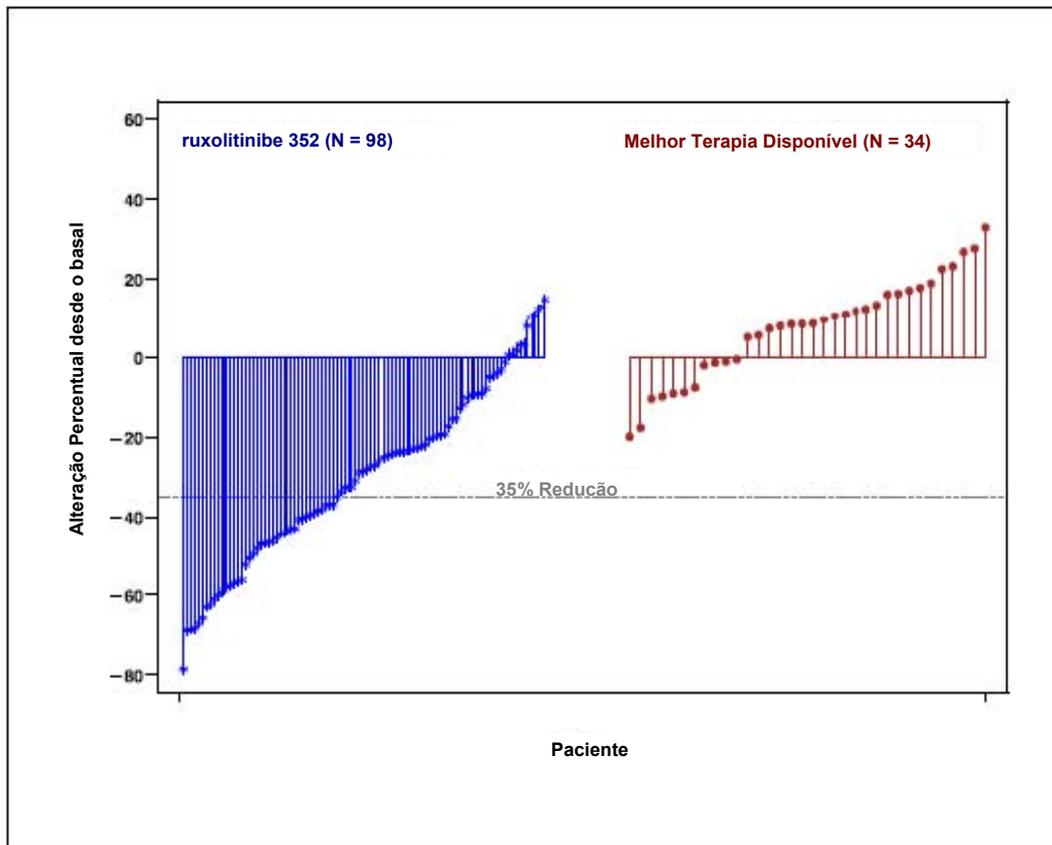
A figura 1 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 24 no COMFORT-I. Entre os 139 pacientes no braço de Jakavi[®] que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, todos exceto dois pacientes tiveram algum nível de redução no volume do baço na Semana 24, com redução mediana de 33%. Entre os 106 pacientes no braço de placebo que apresentaram avaliações do volume do baço no basal e na Semana 24, houve um aumento mediano de 8,5%.

Figura 1 Gráfico em Cascata da Alteração Percentual Desde o Basal no Volume do Baço na Semana 24 (Casos Observados) COMFORT-I



A figura 2 apresenta um gráfico em cascata da alteração percentual desde o basal no volume do baço na Semana 48 no COMFORT-II. Entre os 98 pacientes no braço de Jakavi® que apresentaram as duas avaliações do volume do baço no basal e na Semana 48, a redução mediana no volume do baço na Semana 48 foi de 28%. Entre os 34 pacientes no braço da MTD que apresentaram avaliações do volume do baço no basal e na Semana 48, houve um aumento mediano de 8,5%.

Figura 2 Gráfico em Cascata da Alteração Percentual desde o Basal no Volume do Baço na Semana 48 no COMFORT-II



A probabilidade de duração da 1ª redução $\geq 35\%$ do volume do baço até um aumento de 25% desde o nadir e perda de resposta no COMFORT-I e COMFORT-II é apresentado na Tabela 2. ⁴

Tabela 2 Análise de Kaplan-Meier da Duração da 1ª Redução $\geq 35\%$ do Volume do Baço Até um Aumento de 25% desde o Nadir e Perda de Resposta em Pacientes Recebendo Jakavi[®] (COMFORT-I e II)

Estadística	Jakavi [®] (COMFORT-I)	Jakavi [®] (COMFORT-II)
Probabilidade de duração > 12 semanas (IC de 95%)	0,98 (0,89; 1,00)	0,92 (0,82; 0,97)
Probabilidade de duração > 24 semanas (IC de 95%)	0,89 (0,75; 0,95)	0,87 (0,76; 0,93)
Probabilidade de duração > 36 semanas (IC de 95%)	0,71 (0,41; 0,88)	0,77 (0,63; 0,87)
Probabilidade de duração > 48 semanas (IC de 95%)	não aplicável	0,52 (0,18; 0,78)

Entre os 80 pacientes que apresentaram redução $\geq 35\%$ em qualquer momento no COMFORT-I e os 69 pacientes no COMFORT-II, a probabilidade de um paciente manter uma resposta com Jakavi[®] por pelo menos 24 semanas foi de 89% e 87% no COMFORT-I e COMFORT-II, respectivamente, e a probabilidade de manutenção da resposta por pelo menos 48 semanas foi de 52% no COMFORT-II.

Jakavi® melhora os sintomas relacionados à MF e qualidade de vida (QOL) em pacientes com MFP, MF-PPV e MF-PTE. No COMFORT-I, os sintomas de MF foram capturados utilizando-se o Formulário de Avaliação dos Sintomas de Mielofibrose Modificado (FASMM) diário v2.0 como um diário eletrônico, o qual os pacientes preenchem diariamente. A alteração desde o basal na pontuação total na Semana 24 foi um objetivo secundário neste estudo. Uma proporção significativamente maior de pacientes no braço de Jakavi® atingiu melhora $\geq 50\%$ desde o basal na pontuação total dos sintomas na semana 24 comparado ao braço placebo (45,9% e 5,3%, respectivamente, $p < 0,0001$ usando o teste do Qui-quadrado).

Uma melhora na qualidade de vida global foi medida pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 em ambos COMFORT-I e COMFORT-II. COMFORT-I comparou Jakavi® com placebo por 24 semanas e COMFORT-II comparou Jakavi® com a MTD por 48 semanas. No basal, para os dois estudos, as pontuações da subescala individual de EORTC QLQ-C30 para os braços de Jakavi® e comparador foram similares. Na Semana 24, no COMFORT-I, o braço de Jakavi® demonstrou uma melhora significativa da saúde global / QOL do EORTC QLQ-C30 comparado ao braço de placebo (alteração média de +12,3 e -3,4 para Jakavi® e placebo, respectivamente, $p < 0,0001$). Na semana 24 e na semana 48, o grupo de Jakavi® no COMFORT-II apresentou uma tendência em direção a uma melhora maior da saúde global/ QOL comparada à MTD, um objetivo exploratório, consistente com os achados do COMFORT-II.

No COMFORT-I, após acompanhamento médio de 34,3 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados no braço Jakavi® foi de 27,1% (42 de 155 pacientes) versus 35,1% (54 de 154) dos pacientes randomizados com placebo. Houve uma redução de 31,3% no risco de morte no braço Jakavi® quando comparado ao placebo (HR 0,687; IC 95% 0,459-1,029; $p = 0,0668$)³.

No COMFORT-I, após acompanhamento médio de 61,7 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados no braço Jakavi® foi de 44,5% (69 de 155 pacientes) versus 53,2% (82 de 154) dos pacientes randomizados com placebo. Houve uma redução de 31% no risco de morte no braço Jakavi® quando comparado ao placebo (HR 0,69; IC 95% 0,50-0,96; $p = 0,025$)

No COMFORT-II, após acompanhamento médio de 34,7 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados com Jakavi® foi de 19,9% (29 de 146 pacientes) versus 30,1% (22 de 73 pacientes) em pacientes randomizados com melhor terapia disponível (MTD). Houve uma redução no risco de morte de 52% no braço Jakavi® comparado ao braço MTD (HR 0,48; IC 95% 0,28-0,85; $p = 0,009$)³. Na análise final, após acompanhamento médio de 55,9 meses, a taxa de mortes em pacientes randomizados com ruxolitinibe foi de 40,4% (59 de 146 pacientes) versus 47,9% (35 de 73 pacientes) em pacientes randomizados com melhor terapia disponível (MTD). Houve uma redução no risco de morte consistente com COMFORT-I de 33% no braço ruxolitinibe comparado ao braço MTD (HR 0,67; IC 95% 0,44-1,02; $p = 0,062$).

Policitemia vera [⁷⁻⁹]

Um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, randomizado, não controlado e com regime de dose variável foi conduzido para estabelecer a dose de 10 mg de ruxolitinibe duas vezes ao dia como uma dose ativa, segura e bem tolerada em pacientes com PV avançada refratários à hidroxiureia ou para quem o tratamento com hidroxiureia estava contraindicado. O estudo consistiu de grupos 1 e 2, que recrutaram 34 pacientes com PV.⁸ Um estudo (RESPONSE) randomizado, aberto, ativo-controlado, de fase 3,^{7,9} foi conduzido com 222 pacientes com PV que eram resistentes ou intolerantes à hidroxiureia. Um total de 110 pacientes foram randomizados para o braço de Jakavi® e 112 pacientes para o braço MTD. A dose inicial de Jakavi® foi de 10 mg duas vezes ao dia. As doses foram então ajustadas individualmente aos pacientes com base na tolerabilidade e eficácia, com a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia. MTD foi selecionada pelo investigador, paciente por paciente e incluída hidroxiureia (59,5%), interferona/interferona peguilada (1,7%), anagrelida (7,2%), pipobromana (1,8%) e observação (15,3%).

Dados demográficos do basal e as características da doença foram comparáveis entre os dois braços de tratamento. A idade média foi de 60 anos (faixa de 33 a 90 anos). Pacientes no braço de Jakavi® apresentaram diagnóstico PV por uma média de 8,2 anos e tinham recebido previamente hidroxiureia por uma média de aproximadamente de 3 anos. A maioria dos pacientes (> 80%) tinha recebido pelo menos duas flebotomias nas últimas 24 semanas antes da triagem.

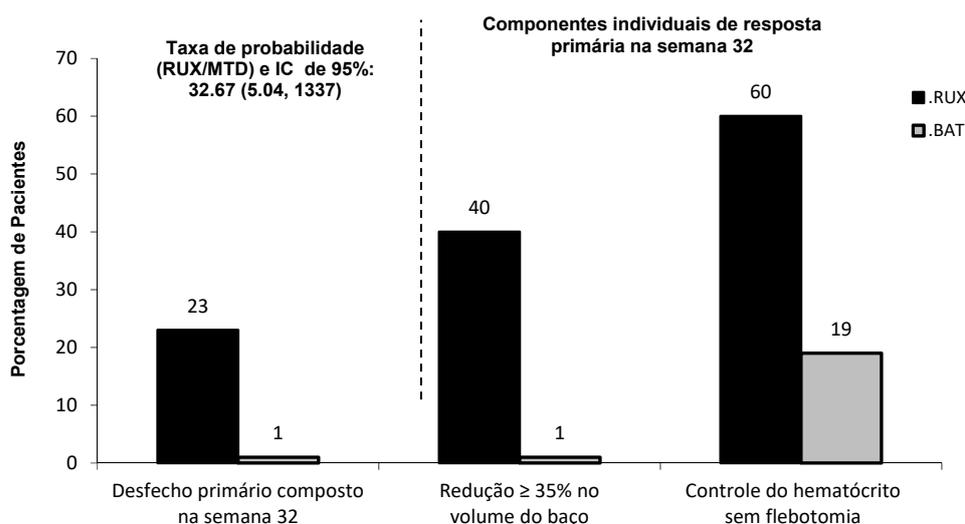
O desfecho primário composto foi a proporção de pacientes que atingiram tanto a ausência de elegibilidade de flebotomia (controle HCT) e $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao basal na semana 32. A

elegibilidade de flebotomia foi definida como HCT > 45% confirmado que é, pelo menos, 3 pontos percentuais maior do que o HCT obtido no basal ou um HCT > 48% confirmado, o que for menor. Desfechos secundários principais incluíram a proporção de pacientes que atingiram o desfecho primário e que permaneceram livres de progressão na semana 48, e a proporção de pacientes que atingiram remissão hematológica completa na semana 32.

O estudo cumpriu o seu objetivo principal e uma maior proporção de pacientes no braço de Jakavi® alcançou o desfecho primário composto e cada um dos seus componentes individuais. Significativamente, mais pacientes com Jakavi® (23%) em comparação com MTD (0,9%) obtiveram uma resposta primária ($p < 0,0001$). O controle do HTC foi conseguido em 60% dos pacientes no braço Jakavi® em comparação com 18,75% no braço MTD, e redução de $\geq 35\%$ do volume do baço foi obtido em 40% dos pacientes no braço Jakavi® em comparação com 0,9% no braço MTD (figura 3).

Ambos os desfechos secundários foram atingidos: a proporção de pacientes que atingiram uma remissão hematológica completa foi de 23,6% com Jakavi® em comparação a 8,0% com MTD ($p = 0,0013$), e a proporção de pacientes que atingiram uma resposta primária duradoura na semana 48 foi de 20% com Jakavi® e de 0,9% com BAT ($p < 0,0001$).

Figura 3 - Pacientes que atingiram o Desfecho Primário e Componentes do Desfecho Primário na semana 32



Os sintomas foram avaliados usando a pontuação MPN-Symptoms Assessment Form (SAF) escore total de sintomas (TSS) do diário eletrônico do paciente que consiste de 14 questões. Na semana 32, 49% e 64% dos pacientes tratados com Jakavi® conseguiram uma redução $\geq 50\%$ no TSS-14 e TSS-5, respectivamente, em comparação com apenas 5% e 11% dos pacientes em MTD.

A percepção de benefício do tratamento foi medida pelo questionário Impressão Global de Mudança do Paciente (PGIC). Um total de 66% dos pacientes tratados com Jakavi® em comparação com 19% em MTD, relataram uma melhora tão cedo quanto 4 semanas após o início do tratamento. A melhora na percepção de benefício do tratamento também foi maior em pacientes tratados com Jakavi® na semana 32 (78% versus 33%). Análises adicionais do estudo RESPONSE para verificar a durabilidade da resposta, foram conduzidas na semana 80 e na semana 256 seguindo a randomização. Fora 25 pacientes que alcançaram a resposta primária na semana 32, 3 pacientes progrediram até a semana 80 e 6 pacientes até a semana 256. A probabilidade para ter mantido uma resposta da semana 32 até a semana 80 e semana 256 foi de 92% e 74%, respectivamente (vide tabela 3).

Tabela - 3 Durabilidade da Resposta Primária no Estudo RESPONSE até a Semana 256

	Semana 32	Semana 80	Semana 256
Resposta Primária atingida na semana 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
Pacientes mantendo a resposta primária	n/a	22/25	19/25
Probabilidade de manutenção da resposta primária	n/a	92%	74%

*Critérios de desfecho de acordo com os compostos da resposta primária: ausência de elegibilidade para flebotomia (controle de HCTI) e uma redução $\geq 35\%$ no volume do baço da linha de base.

n/a: não aplicável

Um segundo estudo randomizado, aberto, controlado-ativo de fase IIIb (RESPONSE 2)⁹, foi conduzido em 149 pacientes com PV que foram resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, mas sem esplenomegalia palpável. Setenta e quatro pacientes foram randomizados para o braço Jakavi® e 75 pacientes para o braço MTD. A dose inicial e ajustes da dose de Jakavi® e a MTD selecionada pelo investigador foram semelhantes ao estudo RESPONSE. As características demográficas basais e da doença foram comparadas entre os dois braços de tratamento e foram semelhantes a população de pacientes do estudo RESPONSE. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram o controle de HCT (ausência de elegibilidade de flebotomia) na semana 28. O desfecho chave secundário foi a proporção de pacientes que atingiram a remissão hematológica completa na semana 28.

O estudo RESPONSE-2 cumpriu o seu objetivo primário com uma maior proporção de pacientes no braço Jakavi® (62,2%) comparado ao braço MTD (18,7%), atingindo seu desfecho primário ($p < 0,0001$). O desfecho chave secundário também foi cumprido com, significativamente, mais pacientes atingindo uma remissão hematológica completa no braço Jakavi® (23,0%) comparado ao braço MTD (5,3%; $p = 0,0019$). Na semana 28, a proporção de pacientes atingindo uma redução de $\geq 50\%$ na carga de sintomas como mensurado pela pontuação total de sintomas MPN-SAF foi de 45,3% no braço Jakavi® e 22,7% no braço MTD.

Referências bibliográficas

1. CINC424A2352 (INCB 18424-352): A Randomized Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Compared to Best Available Therapy in Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera-Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). [1] (dados em arquivo)
2. INCB 18424-351: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects with Primary Myelofibrosis (PMF), Post Polycythemia-Vera Myelofibrosis (PPV-MF) or Post Essential Thrombocythemia-Myelofibrosis (PET-MF). [2] (dados em arquivo)
3. 2.5 Clinical Overview. Treatment of adult patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). Novartis, 17-Oct-2013. [33] (dados em arquivo)
4. 2.5 Clinical Overview - Ruxolitinib (INC424/INCB18424). May 2011. [29] (dados em arquivo)
5. Mesa R. 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. JCO, 2013 (10): 1285-92).
6. Mesa R et al. Comparison of placebo and BAT for the treatment of MF in the phase 3 COMFORT studies. Haematologica, 2014, 99 (2) 292-8.
7. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015 Jan 29; 372(5):426-35.
8. Verstovsek, S et al. "A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea." Cancer 2014; 120:513-520.

9. CINC 424B2401 Interim Clinical Study Report Week 28 - Randomized, open label, multicenter phase IIIb study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera who are hydroxyurea resistant or intolerant (RESPONSE 2). Novartis. Apr-2016 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Agentes antineoplásicos, Inibidor de proteína-quinase. Código ATC : L01XE18.

Propriedades farmacodinâmicas

O ruxolitinibe inibe a fosforilação de STAT3 induzida por citocina no sangue total de indivíduos sadios e pacientes com MF e PV. O ruxolitinibe resultou na inibição máxima da fosforilação de STAT3 2 horas após a dosagem, e que retornou praticamente para o valor basal em 8 horas, tanto em indivíduos sadios quanto em pacientes com mielofibrose, não indicando nenhum acúmulo de metabólitos originais ou ativos.

Elevações do basal nos marcadores inflamatórios associados a sintomas constitucionais como TNF α , IL-6, e CRP em pacientes com MF haviam diminuído após o tratamento com Jakavi[®]. Pacientes com MF não se tornaram refratários aos efeitos farmacodinâmicos do tratamento com Jakavi[®] com o passar do tempo. Da mesma forma, pacientes com PV também apresentaram elevações em relação ao basal dos marcadores inflamatórios e estes marcadores foram reduzidos após o tratamento com Jakavi[®].

Em um estudo de QT completo em indivíduos sadios, não havia nenhuma indicação quanto ao efeito prolongador do QT/QTc do ruxolitinibe em doses únicas até uma dose supraterapêutica de 200 mg, indicando que o ruxolitinibe não tem nenhum efeito na repolarização cardíaca.

Mecanismo de ação

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2 (valores de IC₅₀ de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respectivamente). Elas medem a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e função imune. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STATs) para receptores da citocina, ativação e localização subsequente de STATs para o núcleo, levando à modulação da expressão do gene. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada a vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevida de células malignas.

A MF e a PV são neoplasias mieloproliferativas (NMP) conhecidas por estarem associadas à sinalização desregulada da JAK1 e JAK2. Acredita-se que a base para a desregulação inclua níveis altos de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações de ganho de função, tais como JAK2V617F e silenciamento dos mecanismos regulatórios negativos. Pacientes com MF exibem sinalização da JAK desregulada, independente do status mutacional da JAK2V617F. Mutações ativadas da JAK2 (V617F ou exon 12) são encontradas em mais de 95% dos pacientes com PV.

O ruxolitinibe inibe a sinalização de JAK-STAT e a proliferação celular de modelos celulares dependentes de citocina de malignidades hematológicas, bem como de células Ba/F3 para aumento independente de citocina pela expressão da proteína JAK2V617F mutada, com IC₅₀ variando de 80 a 320 nM. Em um modelo murino de NMP positiva para JAK2V617F, administração oral de ruxolitinibe evitou a esplenomegalia, reduziu preferencialmente as células mutantes JAK2V617F no baço, reduziu as citocinas inflamatórias circulantes (ex.: TNF- α , IL-6) e resultou em prolongamento significativo na sobrevida em camundongos nas doses que não causaram efeitos mielossupressores.

Propriedades farmacocinéticas (PK)

- Absorção

O ruxolitinibe é uma molécula de classe 1 de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico, com alta permeabilidade, alta solubilidade e rápidas características de dissolução. Em estudos clínicos, o ruxolitinibe é rapidamente absorvido após a administração oral, com uma concentração plasmática máxima (C_{máx}) atingida aproximadamente 1 hora após a dose. Com base no estudo de equilíbrio de massa em humanos,

a absorção oral do ruxolitinibe foi 95% ou mais. A $C_{\text{máx}}$ e a exposição total (AUC) médias de ruxolitinibe aumentaram proporcionalmente em uma variação de dose única de 5 a 200 mg. Não houve nenhuma alteração clinicamente relevante na PK do ruxolitinibe com a administração de refeição com alto teor de gordura. A $C_{\text{máx}}$ média foi moderadamente reduzida (24%) enquanto a AUC média foi praticamente inalterada (aumento de 4%) com a dosagem com uma refeição de alto teor de gordura.

- Distribuição

O volume médio de distribuição no estado estacionário é de 72 litros em pacientes com MF com uma variabilidade interindividual de 29,4% e 75 litros em pacientes com PV com uma variabilidade interindividual de 22,6%. Em concentrações clinicamente relevantes de ruxolitinibe, a ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* é de aproximadamente 97%, principalmente à albumina. Em um estudo autorradiográfico de corpo total em ratos, demonstrou-se que o ruxolitinibe não penetra a barreira hematoencefálica.

- Biotransformação/metabolismo

Estudos *in vitro* indicam que a CYP3A4 e a CYP2C9 são as principais enzimas responsáveis pelo metabolismo do ruxolitinibe. O composto original é a entidade predominante em humanos, representando aproximadamente 60% do material relacionado ao medicamento em circulação. Dois metabólitos principais e ativos foram identificados no plasma de indivíduos saudáveis, representando 25% e 11% da AUC original. Esses metabólitos possuem de metade a um quinto da atividade farmacológica original relacionada ao JAK. A soma de todos os metabólitos ativos contribui para 18% da farmacodinâmica geral do ruxolitinibe. Nas concentrações clinicamente relevantes, o ruxolitinibe não inibe as CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 e não é um indutor potente da CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 com base nos estudos *in vitro*.

- Eliminação

Após uma dose única oral de ruxolitinibe [^{14}C] em indivíduos adultos saudáveis, a eliminação foi predominantemente via metabolismo, com 74% da radioatividade excretada na urina e 22% excretada via fezes. O medicamento inalterado constituiu menos de 1% da radioatividade total excretada. A meia-vida média de eliminação de ruxolitinibe é de aproximadamente 3 horas.

- Linearidade/ não linearidade

A proporcionalidade da dose foi demonstrada em estudos de dose única e múltipla.

Populações especiais

- Efeitos da idade, sexo ou raça

Baseado em estudos com indivíduos saudáveis, não foram observadas diferenças relevantes na PK do ruxolitinibe com relação ao sexo e a raça. Na avaliação de PK da população de pacientes com MF, não havia nenhuma relação aparente entre o clearance oral e a idade ou raça do paciente. O clearance foi de 17,7 L/h em mulheres e 22,1 L/h em homens, com 39% de variabilidade interindividual em pacientes com MF. O clearance (depuração) foi de 12,7 L/h em pacientes com PV, com 42% de variabilidade interindividual, e nenhum relacionamento foi aparente entre o clearance (depuração) oral e o sexo, a idade do paciente ou a raça nesta população de pacientes.

- Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do Jakavi® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Insuficiência renal

Após uma dose única de Jakavi® de 25 mg, a farmacocinética foi semelhante em indivíduos com vários graus de comprometimento renal e naqueles com função renal normal. No entanto, os valores da AUC plasmática dos metabólitos de ruxolitinibe tem tendência para aumentar com o aumento da gravidade do comprometimento renal e foi mais acentuada em indivíduos com DRET que precisam de hemodiálise. O ruxolitinibe não é eliminado por diálise. Uma modificação da dose é recomendada para pacientes com comprometimento renal grave (Clcr menor que 30 mL/min). Para pacientes com DRET, uma modificação no cronograma de dosagem é recomendada (vide “Posologia e modo de usar”).

- Insuficiência hepática

Após uma dose única de Jakavi® de 25 mg em pacientes com vários graus de comprometimento hepático, a farmacocinética e a farmacodinâmica do ruxolitinibe foram avaliadas. A AUC média para ruxolitinibe foi elevada em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado e grave em 87%, 28% e 65%, respectivamente, comparado a pacientes com função hepática normal, e não indicou nenhuma relação óbvia com o grau de comprometimento hepático baseado nas pontuações de Child-Pugh. A meia-vida de eliminação terminal foi prolongada em pacientes com comprometimento hepático comparada a controles sadios (4,1 – 5,0 horas versus 2,8 horas). Uma redução da dose é recomendada para pacientes com comprometimento hepático (vide “Posologia e modo de usar”).

Dados de segurança pré-clínico

O ruxolitinibe foi avaliado em estudos de segurança farmacológica, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e um estudo de carcinogenicidade. Órgãos alvo associados à ação farmacológica do ruxolitinibe em estudos de dose repetida incluem a medula óssea, sangue periférico e tecidos linfoides. Infecções geralmente associadas à imunossupressão foram observadas em cães. Reduções adversas na pressão arterial, juntamente com aumentos na frequência cardíaca, foram observados em um estudo de telemetria em cães, e uma redução adversa no volume minuto foi observada em um estudo respiratório em ratos. As margens (baseadas na $C_{máx}$ não ligada) no nível de efeito não adverso em estudos com cães e ratos foram 15,7 vezes e 10,4 vezes maiores, respectivamente, do que a dose diária máxima recomendada para humanos de 25 mg duas vezes ao dia. Não foram observados efeitos em uma avaliação dos efeitos neurofarmacológicos do ruxolitinibe.

A administração de ruxolitinibe a ratos juvenis resultou em efeitos no crescimento e nas medidas ósseas. O ruxolitinibe foi administrado diariamente por sonda oral em doses de 1,5 a 75 mg/kg/dia dos dias 7 (o equivalente humano de um recém-nascido) a 63 pós-parto (pp), 15 mg/kg/dia dos dias 14 (o equivalente humano de 1 ano de idade) a 63 pp e 5, 15 e 60 mg/kg/dia dos dias 21 (o equivalente humano de 2 a 3 anos de idade) a 63 pp. Doses ≥ 30 mg/kg/dia (1.200 ng*h/mL com base na AUC não ligada) resultou em fraturas e terminação precoce dos grupos quando o tratamento começou no dia 7 pp. O crescimento ósseo reduzido foi observado em doses ≥ 5 mg/kg/dia (≥ 150 ng*h/mL com base na AUC) quando o tratamento começou no dia 7 pp e a ≥ 15 mg/kg/dia (≥ 150 ng*h/mL com base na AUC não ligada) quando o tratamento começou no dia 14 pp ou dia 21 pp. Com base na AUC não ligada, fraturas e redução do crescimento ósseo ocorreram, respectivamente, em exposições 13 e 1,5 vezes a exposição em doentes adultos com a dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes por dia. Os efeitos foram geralmente mais graves quando a administração foi iniciada mais cedo no período pós-natal. Além dos efeitos no desenvolvimento ósseo, o perfil de toxicidade em ratos jovens foi comparável ao observado em ratos adultos.

Os dados de toxicidade reprodutiva são citados em Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo (vide “Advertências e precauções”). O ruxolitinibe não foi mutagênico ou clastogênico. O ruxolitinibe não foi carcinogênico no modelo de camundongo transgênico Tg.rasH2 e nem em um estudo de 2 anos em ratos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Redução na contagem de células sanguíneas

O tratamento com Jakavi® pode causar RAMs hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Um hemograma completo deve ser realizado antes de se iniciar a terapia com Jakavi® (para a frequência de monitoramento, vide “Posologia e modo de usar”). O tratamento deve ser descontinuado em pacientes com contagem de plaquetas menor que 50.000/mm³ ou contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³.

Observou-se que pacientes com baixa contagem de plaquetas ($< 200.000/\text{mm}^3$) no início da terapia estão mais propensos a desenvolver trombocitopenia durante o tratamento.

A trombocitopenia foi geralmente reversível e comumente manejada com a redução da dose ou interrupção temporária de Jakavi®. No entanto, transfusões de plaquetas podem ser necessárias se clinicamente indicado (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Pacientes que desenvolvam anemia podem precisar de transfusões de sangue. As modificações ou interrupção na dose para pacientes que desenvolvam anemia também podem ser consideradas.

Pacientes com um nível de hemoglobina inferior a 10,0 g/dL no início do tratamento têm um maior risco de desenvolver um nível de hemoglobina inferior a 8,0 g/dL durante o tratamento, comparativamente com pacientes com um nível de hemoglobina inicial mais alto (79,3% versus 30,1%). Recomenda-se monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos e dos sinais e sintomas clínicos de reações adversas medicamentosas relacionadas com Jakavi® em pacientes com hemoglobina inicial inferior a 10,0 g/dL.

Neutropenia (CAN < 500/mm³) foi em geral reversível e gerenciada com a interrupção temporária de Jakavi® (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Os hemogramas completos devem ser monitorados conforme clinicamente indicado e a dose ajustada, se necessário (vide “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”).

Infecções

Infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e outras infecções oportunistas graves ocorreram em pacientes tratados com Jakavi®. Os pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolver infecções graves. Os médicos devem observar cuidadosamente os pacientes que recebem Jakavi® quanto a sinais e sintomas de infecções e o tratamento apropriado deve ser iniciado imediatamente. A terapia com Jakavi® não deve ser iniciada até que as infecções graves estejam resolvidas. Tuberculose foi relatada em pacientes recebendo Jakavi®. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados com relação à tuberculose ativa e inativa (latente), de acordo com as recomendações locais.

Foi relatado em pacientes com infecções crônicas por HBV tomando Jakavi® aumento da carga viral de Hepatite B (HBV-DNA titre), com e sem elevações associadas à alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). O efeito de Jakavi® na replicação viral em pacientes com infecção crônica por HBV é desconhecido. Pacientes com infecção crônica por HBV devem ser tratados e monitorados de acordo com diretrizes clínicas.

Herpes zoster

Os médicos devem instruir os pacientes a respeito dos sinais e sintomas iniciais de herpes zoster, aconselhando que é preciso procurar tratamento o mais cedo possível.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Leucoencefalopatia multifocal Progressiva (LMP) foi relatada com o tratamento com Jakavi.

Os médicos devem estar particularmente atentos aos sintomas sugestivos de LMP que os pacientes possam não perceber (por exemplo, sintomas ou sinais cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos). Os pacientes devem ser monitorados para identificação do aparecimento ou agravamento de qualquer um destes sinais ou sintomas, e caso estes ocorram, o encaminhamento para um neurologista e medidas de diagnóstico apropriadas para LMP devem ser consideradas. Se houver suspeita de LMP, a administração de Jakavi® deve ser suspensa até a LMP ter sido excluída.

Câncer de pele não melanoma

Câncer de pele não melanoma (NMSCs), incluindo basocelular, espinocelular e carcinoma de células de Merkel, foram relatados em pacientes tratados com Jakavi®. A maioria destes pacientes tinha história de tratamento prolongado com hidroxiureia e NMSC prévia ou lesões cutâneas pré-malignas. A relação causal com Jakavi não foi estabelecida. Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam risco aumentado para câncer de pele.

Elevações/Anormalidades lipídicas

O tratamento com Jakavi® 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. É recomendado o monitoramento lipídico e o tratamento de dislipidemia de acordo com as diretrizes clínicas.

Populações especiais

- Insuficiência renal

A dose inicial de Jakavi deve ser reduzida em doentes com insuficiência renal grave. Nos pacientes com DRET em hemodiálise, a dose inicial para pacientes com MF deve ser baseada na contagem das plaquetas (ver item 8. Posologia e modo de usar). As doses seguintes (dose única de 20 mg ou duas doses de 10 mg tomadas com 12 horas de intervalo em pacientes com MF; dose única de 10 mg ou duas doses de 5 mg administradas com 12 horas de intervalo em pacientes com PV) devem ser administradas apenas em dias de hemodiálise após cada sessão de diálise. Modificações de dose adicionais devem ocorrer com monitorização cuidadosa da segurança e eficácia (ver item 3. Características Farmacológicas).

- Insuficiência hepática

A dose inicial de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática. Outras modificações da dose devem ser baseadas na segurança e na eficácia do medicamento (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas - Populações especiais”).

Interações

Caso Jakavi® 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 (para a frequência de monitoramento, vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Efeitos de retirada

Após interrupção ou suspensão de Jakavi®, os sintomas de MF podem reaparecer durante um período de aproximadamente uma semana. Registaram-se casos de pacientes que descontinuaram Jakavi® nos quais ocorreram eventos adverso (EAs) graves, particularmente em presença de doença intercorrente aguda. Não foi estabelecido se a suspensão abrupta de Jakavi® contribuiu para estes acontecimentos. Exceto no caso da necessidade de suspensão abrupta, pode considerar-se a redução gradual da dose de Jakavi®.

Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez

Resumo do risco

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre Jakavi® em mulheres grávidas. Estudos de reprodução em ratos e coelhos demonstraram que o ruxolitinibe induz embriotoxicidade e fetotoxicidade. Seguindo a exposição pré-natal, há aumento na perda pós-implantação em coelhos e redução do peso fetal em ratos e coelhos foi observado. Em ratos e coelhos esses efeitos ocorreram em exposições de aproximadamente 2 vezes e 0,07 vezes, respectivamente em relação as condições clínicas na dose máxima recomendada a humanos de 25 mg duas vezes ao dia com base na AUC.

O uso de Jakavi®, durante a gravidez não é recomendado. A paciente deve ser aconselhada sobre os riscos para o feto caso Jakavi® seja usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento.

Dados

Dados em animais

Ruxolitinibe foi administrado via oral em ratas ou coelhas grávidas durante o período de organogênese, em doses de 15, 30 ou 60 mg/kg/dias em ratas e 10, 30 ou 60 mg/kg/dia em coelhas. Não houve evidência de teratogenicidade. No entanto, foi notada a diminuição de aproximadamente 9% no peso fetal em ratos nas concentrações mais altas e maternalmente tóxicas de 60 mg/kg/dia. Esta dose resulta em uma exposição (AUC)

que é aproximadamente 2 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes ao dia. Em coelhos, a redução do peso fetal em aproximadamente 8% e reabsorções tardias aumentadas foram observadas nas concentrações mais altas e materno tóxicas de 60 mg/kg/dia. Esta dose é aproximadamente 0,07 vezes da dose máxima de exposição recomendada.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, durante a gravidez animais receberam doses de ruxolitinibe desde a implantação até a lactação de até 30 mg/kg/dia. Não houveram achados adversos relacionados a droga em filhotes para os índices de fertilidade ou para sobrevivência materna ou embriofetal e nos parâmetros de crescimento e desenvolvimento nas doses mais altas avaliadas (0,3 vezes a exposição clínica da dose máxima recomendada de 25 mg duas vezes ao dia).

Jakavi® pertence à categoria C de risco na gravidez, logo, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

- Lactação

Resumo do risco

Não se sabe se o ruxolitinibe é transferido para o leite humano. Não há dados sobre os efeitos do ruxolitinibe na criança amamentada ou os efeitos do ruxolitinibe na produção de leite. O ruxolitinibe e / ou seus metabólitos passaram rapidamente para o leite de ratas lactantes. Devido ao potencial de reações adversas ao medicamento graves em lactentes de Jakavi®, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com Jakavi®.

Dados

Dados em animais

Em ratas lactantes que receberam uma única dose de 30 mg/kg, a exposição ao ruxolitinibe foi 13 vezes maior no leite do que a concentração plasmática materna.

- Contracepção

Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas que estudos em animais foram realizados demonstrando que o ruxolitinibe pode ser prejudicial para o desenvolvimento do feto. Mulheres com potencial para engravidar sexualmente ativas devem utilizar métodos contraceptivos efetivos (métodos que resultaram em <1% da gravidez em ratas) durante o tratamento com Jakavi®.

Em caso de gravidez, devem ser realizadas avaliações de risco/benefício individuais, com aconselhamento cuidadoso em relação ao risco potencial para o feto com base nos dados mais recentes disponíveis.

- Infertilidade

Estudos em animais, demonstraram que, nenhum efeito foi observado na fertilidade ou no potencial para reprodução em ratos machos e fêmeas. Em um estudo pré e pós-natal em ratos, a fertilidade na primeira ninhada também não foi afetada.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Jakavi® não tem efeito sedativo, ou é insignificante. Entretanto, pacientes que apresentaram tonturas durante o tratamento não devem conduzir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Aviso: este medicamento contém LACTOSE.

Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de interação foram realizados somente em adultos.

O ruxolitinibe é eliminado através do metabolismo catalisado pela CYP3A4 e CYP2C9. Assim, medicamentos que inibem essas enzimas podem originar uma maior exposição ao ruxolitinibe.

Agentes que podem alterar a concentração plasmática de ruxolitinibe

- **Inibidores potentes da CYP3A4** (tais como boceprevir, telaprevir, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol, mas não limitado a esses): em indivíduos sadios recebendo cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, com 200 mg duas vezes ao dia por quatro dias, a AUC de ruxolitinibe aumentou em 91% e a meia-vida foi prolongada de 3,7 para 6,0 horas.

Ao administrar Jakavi® com inibidores potentes da CYP3A4, a dose diária total de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50%.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à citopenias e a dose titulada com base na segurança e na eficácia (vide “Posologia e modo de usar”).

- **Inibidores leves ou moderados da CYP3A4** (tais como ciprofloxacina, eritromicina, atazanavir, diltiazem, cimetidina, mas não limitado a esses): em indivíduos sadios recebendo eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, a 500 mg duas vezes ao dia por quatro dias, houve um aumento de 27% na AUC de ruxolitinibe.

Não é recomendado nenhum ajuste de dose quando Jakavi® é coadministrado com inibidores leves ou moderados da CYP3A4 (ex.: eritromicina). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a citopenias ao iniciar uma terapia com um inibidor moderado da CYP3A4.

- **Inibidores duplos moderados da CYP2C9 e CYP3A4** (e.x. fluconazol): em indivíduos sadios recebendo fluconazol, um inibidor duplo de CYP2C9 e CYP3A4, em uma única dose de 400 mg seguida de uma dose de 200 mg uma vez ao dia por sete dias, houve um aumento de 232% na AUC de ruxolitinibe. Uma redução da dose de 50% deve ser considerada quando utilizar medicamentos que são inibidores duplos das enzimas CYP2C9 e CYP3A4. O uso concomitante de Jakavi® com doses de fluconazol superiores a 200 mg por dia deve ser evitado.

- **Indutores da CYP3A4** (tais como carbamazepina, fenobarbital e outros antiepiléticos, fenitoína, rifampicina, erva de São João (*Hypericum perforatum*), mas não limitado a esses): após início de um indutor da CYP3A4, nenhum ajuste de dose é recomendado. Aumentos graduais na dose de Jakavi® podem ser considerados se a eficácia da terapia diminuir durante o tratamento com um indutor da CYP3A4.

Em indivíduos sadios recebendo rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a 600 mg uma vez ao dia por 10 dias, a AUC de ruxolitinibe após uma única dose diminuiu em 71% e a meia-vida diminuiu de 3,3 para 1,7 horas. A quantidade relativa de metabólitos ativos aumentou em relação ao composto original.

- **Glicoproteína p e outros transportadores:** Jakavi® pode inibir a glicoproteína-p e a proteína BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) no intestino. Isto pode resultar em um aumento da exposição sistêmica de substratos destes transportadores, tais como dabigatrano etexilato, ciclosporina, rosuvastatina e, potencialmente, digoxina. Recomenda-se monitoramento terapêutico do fármaco (*Therapeutic drug monitoring – TDM*) ou monitoramento clínico da substância afetada.

É possível que a potencial inibição da gp-p e da BCRP no intestino possa ser minimizada se o intervalo de tempo entre administrações for o mais longo possível.

Interações estudadas com outros medicamentos

- Substratos da CYP3A4:

Um estudo em indivíduos sadios indicou que Jakavi® não apresentou significativa interação farmacocinética com midazolam (substrato da CYP3A4).

- Contraceptivos orais:

Um estudo com indivíduos sadios indicou que Jakavi® não afeta a farmacocinética de contraceptivos orais contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Desta forma, não se pode prever que a eficácia contraceptiva desta combinação será comprometida pela coadministração de ruxolitinibe.

Fatores de crescimento hematopoiético e terapias citorrredutoras

O uso concomitante de terapias citorrredutoras ou fatores de crescimento hematopoiético com Jakavi® não foi estudado. A segurança e eficácia destas coadministrações são desconhecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Jakavi® é fornecido em comprimidos.

Comprimido de 5 mg: comprimido redondo, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L5” gravado na outra face.

Comprimido de 10 mg: comprimido redondo, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L10” gravado na outra face.

Comprimido de 15 mg: comprimido oval, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L15” gravado na outra face.

Comprimido de 20 mg: comprimido alongado, branco a quase branco com “NVR” gravado em uma das faces e “L20” gravado na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Jakavi® é administrado oralmente e pode ser administrado com ou sem alimento.

Instruções de monitoramento

- **Contagens de células sanguíneas (hemograma completo):** uma contagem de células sanguíneas deve ser realizada antes do início da terapia com Jakavi®.

Os hemogramas completos devem ser monitorados a cada 2 a 4 semanas até que as doses se estabilizem e, então, conforme for clinicamente indicado (vide “Advertências e precauções”).

Dose inicial

Instrução de administração

Se uma dose for perdida, o paciente não deve tomar uma dose adicional, mas deve tomar a próxima dose habitual prescrita.

O tratamento pode ser mantido desde que a relação risco benefício permaneça positiva.

Para pacientes com mielofibrose (MF):

A dose inicial recomendada de Jakavi em Mielofibrose é 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.

Há informações limitadas para recomendar uma dose inicial para pacientes com contagem de plaquetas entre 50.000/mm³ e 100.000 / mm³. A dose inicial máxima recomendada nestes pacientes é de 5 mg duas vezes por dia e devem ser titulados com cautela.

Para pacientes com policitemia vera (PV):

A dose inicial recomendada de Jakavi em Policitemia vera é de 10 mg (1 comprimido de 10 mg ou 2 comprimidos de 5 mg) administrados por via oral duas vezes por dia, dependendo da sua contagem de células sanguíneas.

Modificações de dose

Para pacientes com MF:

As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança. Caso a eficácia seja considerada insuficiente e as contagens de células sanguíneas estiverem adequadas, as doses podem ser aumentadas em um máximo de duas doses diárias de 5 mg, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.

A dose inicial não deve ser aumentada nas primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais do que em intervalos de 2 semanas.

O tratamento deve ser interrompido para contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm³ ou contagens de neutrófilos absolutos inferiores a 500/mm³.

Após a recuperação das contagens sanguíneas acima destes níveis, a dosagem pode ser reiniciada a 5 mg duas vezes por dia e aumentada gradualmente com base numa monitorização cuidadosa das contagens de células sanguíneas.

As reduções de dose devem ser consideradas se a contagem plaquetária diminuir abaixo de 100.000/mm³ com o objetivo de evitar interrupções na dose para trombocitopenia.

Para pacientes com PV:

As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança. Se a eficácia é considerada insuficiente e as contagens de células sanguíneas são adequadas, as doses podem ser aumentadas num máximo de 5 mg duas vezes ao dia, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.

A dose inicial não deve ser aumentada nas primeiras quatro semanas de tratamento e, posteriormente, não mais do que em intervalos de 2 semanas.

O tratamento deve ser interrompido para contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm³ ou contagens de neutrófilos absolutos inferiores a 500/mm³.

O tratamento também deve ser interrompido quando a hemoglobina estiver abaixo de 8 g/dL.

Após a recuperação das contagens sanguíneas acima destes níveis, a dosagem pode ser reiniciada a 5 mg duas vezes por dia e aumentada gradualmente com base numa monitorização cuidadosa das contagens de células sanguíneas.

Na policitemia vera, a redução da dose também deve ser considerada se a hemoglobina diminuir abaixo de 12 g/dL e é recomendada se a hemoglobina diminuir abaixo de 10 g/dL.

Ajuste da dose em caso de uso concomitante com inibidores potentes da CYP3A4 ou fluconazol – pacientes com MF e PV:

Quando Jakavi® é administrado com inibidores potentes da CYP3A4 ou inibidores duplos moderados das enzimas CYP2C9 e CYP3A4 (e.x. fluconazol), a dose diária total de Jakavi® deve ser reduzida em aproximadamente 50% tanto pela redução na dose de duas vezes ao dia, ou reduzindo a frequência da dose para uma dose diária única correspondente quando a dosagem diária de duas vezes ao dia não for possível. O uso concomitante de Jakavi® e fluconazol em doses superiores a 200 mg por dia devem ser evitados (veja “Interações Medicamentosas”).

O monitoramento mais frequente dos parâmetros hematológicos e sinais e sintomas clínicos relacionados a reações adversas ao medicamento (RAMs) ao Jakavi® é recomendado com o início de um potente inibidor da CYP3A4 ou um inibidor duplo moderado das enzimas CYP2C9 e CYP3A4.

Populações especiais

- Insuficiência renal – pacientes com MF

Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina (Clcr) menor que 30 mL/min), a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas para pacientes com mielofibrose (MF) deve ser reduzida em aproximadamente 50% a ser administrada duas vezes ao dia.

Há dados limitados para determinar as melhores opções de dosagem para pacientes com doença renal em estágio final (ESRD) em diálise. Os dados disponíveis nesta população sugerem que pacientes com MF em diálise devem iniciar com uma dose única de 15 ou 20 mg baseada nas contagens de plaquetas com doses únicas subsequentes somente depois de cada sessão de diálise e com o monitoramento cuidadoso da segurança e da eficácia.

- Insuficiência renal – pacientes com PV

A dose inicial recomendada para pacientes com policitemia vera (PV) com insuficiência renal grave é de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes diagnosticados com insuficiência renal grave recebendo Jakavi® devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar ter suas doses reduzidas para evitar RAMs. Há dados limitados para determinar as melhores opções de dosagem para pacientes com doença renal em estágio final (ESRD) em diálise. A dose inicial recomendada para pacientes PV com ESRD em hemodiálise é uma dose única de 10 mg (ou duas doses de 5 mg a cada 12 horas), a ser administrada pós-diálise e apenas no dia de hemodiálise. Estas recomendações de dose baseiam-se em simulações e qualquer modificação de dose em pacientes com ESRD deve ser seguida com uma monitoração cuidadosa da segurança e eficácia. Não existem dados disponíveis para pacientes submetidos à diálise peritoneal ou hemofiltração venovenosa contínua.

- Insuficiência hepática – pacientes com MF e PV

Em pacientes com qualquer comprometimento hepático, a dose inicial recomendada baseada na contagem de plaquetas deve ser reduzida em aproximadamente 50% a ser administrada duas vezes ao dia. As doses subsequentes devem ser ajustadas com base em um monitoramento cuidadoso da segurança e da eficácia. Os pacientes diagnosticados com insuficiência hepática, enquanto receberem Jakavi®, devem ser cuidadosamente monitorados e podem precisar diminuir a dose para evitar RAMs. Devem ser realizados hemogramas completos, incluindo a contagem diferencial de leucócitos, monitorados pelo menos a cada uma a duas semanas durante as primeiras 6 semanas após o início do tratamento com Jakavi®, e conforme indicado clinicamente após a sua função hepática e as contagens sanguíneas se estabilizarem. A dose de Jakavi® pode ser titulada para reduzir o risco de citopenia.

- Pacientes pediátricos – pacientes com MF e PV

A segurança e a eficácia de Jakavi® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos – pacientes com MF e PV

Não é recomendado nenhum ajuste adicional na dose para pacientes idosos.

- Descontinuação do tratamento

O tratamento deve ser mantido enquanto a relação benefício-risco se mantiver positiva. Contudo, o tratamento deve ser interrompido após 6 meses do início do tratamento na ausência de redução do tamanho do baço ou melhoria dos sintomas.

Recomenda-se que, em pacientes que tenham demonstrado algum grau de melhoria clínica, a terapia com Jakavi® seja interrompida caso seja observado um aumento no comprimento do baço de 40% em relação ao tamanho inicial (aproximadamente equivalente a um aumento de 25% no volume do baço) e já não ocorra uma melhoria tangível nos sintomas relacionados à doença.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Mielofibrose:

A segurança de Jakavi® em pacientes com MF foi avaliada utilizando dados de acompanhamento a longo prazo de dois estudos fase 3 COMFORT-I e COMFORT-II incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para Jakavi® (n = 301) e os pacientes que receberam Jakavi® após cruzamento ao longo dos tratamentos controle (n = 156). A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAMs para pacientes com MF se baseiam foi de 30,5 meses (intervalo de 0,3 a 68,1 meses).

As RAMs relatadas com mais frequência foram trombocitopenia (80,5%) e anemia (83,8%).

RAMs hematológicas (qualquer grau de CTCAE - Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos) incluíram anemia (83,8%), trombocitopenia (80,5%) e neutropenia (20,8%).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia são efeitos relacionados à dose.

As três RAMs não hematológicas mais frequentes foram hematoma (33,3%), tontura (21,9%) e infecções do trato urinário (21,4%).

As três anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes foram elevação da ALT (40,7%), elevação do AST (31,5%) e hipertrigliceridemia (25,2%). No entanto, nenhum CTCAE grau 3 ou 4 para hipertrigliceridemia e aumento de AST ou grau 4 de ALT foram observados.

Descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 30,0% dos pacientes tratados com Jakavi®.

Policitemia vera

A segurança de Jakavi® em pacientes com PV foi avaliada utilizando dados de acompanhamento a longo prazo de dois estudos fase 3 RESPONSE e RESPONSE-2 incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para Jakavi® (n = 184) e os pacientes que receberam Jakavi® após cruzamento ao longo dos tratamentos controle (n = 156). A exposição mediana na qual as categorias de frequência de RAMs para pacientes com MF se baseiam foi de 41,7 meses (intervalo de 0,03 a 59,7 meses).

As RAMs relatadas com mais frequência foram anemia (61,8%) e ALT aumentada (45,3%). RAMs hematológicas (qualquer grau de CTCAE), incluiu anemia (61,8%) e trombocitopenia (25,0%). A anemia ou trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 2,9% e 2,6% dos pacientes, respectivamente.

As três RAMs não hematológicas mais frequentes foram ganho de peso (20,3%), tonturas (19,4%) e cefaleia (17,9%).

As três alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes (qualquer grau de CTCAE) identificada como RAMs foram aumento de ALT (45,3%) e aumento de AST (42,6%) e hipercolesterolemia (34,7%). A maioria foi com Grau 1 a 2, com um CTCAE Grau 4 do aumento de AST.

Descontinuação do tratamento devido a EAs, independentemente da causa, foi observada em 19,4% dos pacientes tratados com Jakavi®.

Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos

As RAMs a partir de estudos clínicos (Tabela 5) estão relacionadas de acordo com a classe de sistema de órgão (SOC) do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as RAMs são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes aparecendo primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada RAM baseia-se na convenção a seguir (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

No programa de estudos clínicos a gravidade das RAMs foi avaliada com base nos CTCAE que definem como Grau 1 = leve, Grau 2 = moderada, Grau 3 = Grave e Grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante.

Tabela 5 - RAMs notificadas nos estudos de fase 3 (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE2)

RAMs e Grau CTCAE ⁴	Categoria de frequência para pacientes MF	Categoria de frequência para pacientes PV
--------------------------------	---	---

	Dados de acompanhamento a longo prazo Semana 256: COMFORT-I Semana 256: COMFORT II	Dados de acompanhamento a longo prazo Semana 256: RESPONSE-I Semana 256: RESPONSE II
Infecções e infestações		
Infecções do trato urinário ¹	Muito comum	Muito comum
Herpes zoster ¹	Muito comum	Muito comum
Pneumonia ¹	Muito comum	Comum
Tuberculose	Incomum	-
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático		
Hematoma ¹	Muito comum	Muito comum
Anemia ²		
CTCAE ¹ Grau 4 (< 6,5 g/dL)	Muito comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (< 8,0 a 6,5 g/dL)	Muito comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Trombocitopenia ²		
CTCAE Grau 4 (< 25.000/mm ³)	Comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (50.000 a 25.000/mm ³)	Muito comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Neutropenia ²		
CTCAE Grau 4 (< 500/mm ³)	Comum	Incomum
CTCAE Grau 3 (< 1.000 a 500/mm ³)	Comum	Incomum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Comum
Pancitopenia ^{2,3}	Comum	Comum
Sangramento (qualquer sangramento incluindo intracraniano e sangramento gastrointestinal, hematoma e outros sangramentos)	Muito comum	Muito comum
Sangramento intracraniano	Comum	-
Sangramento gastrointestinal	Comum	-
Hematomas	Muito comum	Muito comum
Outros sangramentos (incluindo epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria)	Comum	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Hipercolesterolemia ² Qualquer grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Hipertrigliceridemia ² CTCAE Grau 1	Muito comum	Muito comum
Ganho de peso ¹	Muito comum	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Tontura ¹	Muito comum	Muito comum

Cefaleia ¹	Muito comum	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais		
Constipação ¹	Muito comum	Muito comum
Flatulência ¹	Comum	Comum
Distúrbios hepatobiliares		
Elevação da ALT ²		
CTCAE Grau 3 (> 5 x a 20 x LSN)	Comum	Comum
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Elevação do AST ²		
Qualquer Grau CTCAE	Muito comum	Muito comum
Distúrbios vasculares		
Hipertensão ¹	Muito comum	Muito comum
¹ A frequência baseia-se nos dados de EA. ² A frequência baseia-se nos valores laboratoriais. ³ A pancitopenia é definida através do nível de hemoglobina <100 g/L, contagem de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L, e contagem de neutrófilos <1,5 x 10 ⁹ /L (ou contagem baixa de leucócitos grau 2 se houver falta de neutrófilos), simultaneamente na mesma avaliação laboratorial. ⁴ CTCAE Versão 3.0. Grau 1 = leve, Grau 2 = moderada, Grau 3 = grave, Grau 4 = ameaça à vida ou incapacitante. LSN = limite superior de normalidade.		

Após descontinuação, os pacientes com MF podem apresentar um retorno dos sintomas de mielofibrose, tais como fadiga, dor óssea, febre, prurido, sudorese noturna, esplenomegalia sintomática e perda de peso. Em estudos clínicos de MF, a pontuação total de sintomas para mielofibrose retornaram gradualmente para os valores do basal em até 7 dias após a descontinuação da dose.

RAMs a partir de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

A tuberculose como RAM tem sido observada na pós-comercialização de Jakavi® em pacientes com PV através de relatos de casos espontâneos e da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência, que é portanto, caracterizada como desconhecida.

Descrição de algumas reações adversas ao medicamento

Anemia

Em estudos clínicos de MF de fase 3, o tempo mediano até o início da primeira anemia de Grau CTCAE 2 ou maior foi de 1,5 meses. Um paciente (0,3%) descontinuou o tratamento em decorrência da anemia.

Em pacientes recebendo Jakavi®, reduções médias na hemoglobina atingiram um nadir de aproximadamente 15 a 20 g/L abaixo do basal após 8 a 12 semanas de terapia e, então, gradualmente se recuperaram até atingir um novo estado de equilíbrio que foi aproximadamente 10 g/L abaixo do basal. Este padrão foi observado em pacientes independente de terem recebido transfusão durante a terapia.

No estudo randomizado, controlado por placebo (COMFORT-I), 59,4% dos pacientes tratados com Jakavi® e 37,1% dos pacientes que receberam placebo receberam transfusões de hemácias durante o tratamento randomizado. No estudo COMFORT-II, a taxa de transfusões de concentrados de hemácias foi de 51,4% no braço de Jakavi® e 38,4% no braço de melhor terapia disponível (BAT).

Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2, a anemia foi menos frequente em pacientes PV (40,8%) versus 82,4% em pacientes MF. A frequência de CTCAE Grau 3 e 4 foi 1,1% nos pacientes PV, enquanto em pacientes MF, a frequência foi 42,5%.

Trombocitopenia

Em estudos clínicos de MF de fase 3, em pacientes que desenvolveram trombocitopenia de Grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início foi de aproximadamente 8 semanas. A trombocitopenia foi, em geral, reversível com a redução da dose ou interrupção da dose. O tempo mediano para a recuperação das contagens de plaqueta acima de 50.000/mm³ foi de 14 dias. Durante o período randomizado as transfusões de plaquetas foram feitas para 4,5% dos pacientes recebendo Jakavi® e para 5,8% dos pacientes recebendo os regimes de controle. A descontinuação do tratamento em razão da trombocitopenia ocorreu em 0,7% dos pacientes recebendo Jakavi® e 0,9% dos pacientes recebendo os regimes de controle. Pacientes com uma contagem de plaquetas de 100.000/mm³ a 200.000/mm³ antes de iniciar com Jakavi® apresentaram uma frequência maior de trombocitopenia de Grau 3 ou 4 quando comparados a pacientes com contagens de plaquetas > 200.000/mm³ (64,2% versus 35,4%).

Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2, a taxa de pacientes que apresentaram trombocitopenia foi mais baixa em pacientes PV (16,8%) comparado a pacientes MF (69,8%). A frequência da trombocitopenia grave (CTCAE Grau 3 e 4) foi mais baixa em pacientes PV (3,3%) do que em pacientes MF (11,6%).

Neutropenia

Em estudos clínicos de fase 3, em pacientes que desenvolveram neutropenia de Grau 3 ou 4, o tempo mediano até o início foi de 12 semanas. Durante o período randomizado dos estudos, a interrupção ou reduções da dose em decorrência de neutropenia foram relatadas em 1% dos pacientes e 0,3% dos pacientes descontinuaram o tratamento em decorrência de neutropenia.

Durante o período randomizado nos estudos RESPONSE e RESPONSE-2 em PV, a neutropenia foi observada em 3 pacientes (1,6%) dos quais um paciente desenvolveu neutropenia CTCAE Grau 4.

Durante o acompanhamento a longo prazo, 2 pacientes relataram neutropenia CTCAE grau 4.

Sangramento

Nos estudos clínicos principais de fase 3 em MF foram comunicados eventos de sangramento (incluindo intracranianos e gastrointestinais, hematomas e outros eventos de sangramento) em 32,6% dos pacientes expostos a Jakavi® e 23,2% dos pacientes expostos aos tratamentos de referência (placebo ou melhor terapêutica disponível). A frequência de eventos de grau 3-4 foi semelhante nos pacientes tratados com Jakavi® ou com tratamentos de referência (4,7% versus 3,1%). A maior parte dos pacientes com eventos de sangramento durante o tratamento notificaram hematomas (65,3%). Os hematomas foram mais frequentemente notificados em pacientes expostos a Jakavi® comparativamente aos tratamentos de referência (21,3% versus 11,6%). Foi notificado sangramento intracraniano em 1% dos pacientes expostos a Jakavi® e em 0,9% dos expostos aos tratamentos de referência. Foi notificado sangramento gastrointestinal em 5,0% dos pacientes expostos a Jakavi® comparativamente com 3,1% dos expostos aos tratamentos de referência. Foram notificados outros eventos de sangramento (incluindo acontecimentos como epistaxe, sangramento pós-intervencional e hematúria) em 13,3% dos pacientes tratados com Jakavi® e em 10,3% dos tratados com tratamentos de referência.

No período randomizado do estudo pivotal em pacientes com PV, foram notificados eventos hemorrágicos (incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal, hematomas e outros eventos hemorrágicos) em 20% dos pacientes tratados com Jakavi e 15,3% dos pacientes que receberam a melhor terapêutica disponível. Foram notificados hematomas com frequências semelhantes no grupo tratado com Jakavi (10,9%) e grupo tratado com melhor terapia disponível (8,1%). Um paciente tratado com Jakavi teve uma hemorragia grau 3 (hemorragia pós-procedimento); não foi notificada nenhuma hemorragia grau 4. Outros eventos hemorrágicos (incluindo eventos, tais como epistaxe, hemorragia pós-procedimento, sangramento gengival) foram notificados em 11,8% dos pacientes tratados com Jakavi e 6,3% tratados com a melhor terapêutica disponível.

Infecções

No período randomizado em estudos clínicos de MF de fase 3, infecção do trato urinário de grau 3 ou 4 foi relatada para 1,0% dos pacientes e tuberculose em 1,0%. Em estudos clínicos de fase 3 foi notificada sepses em 3,0% dos pacientes. Um acompanhamento prolongado dos pacientes tratados com Jakavi® não revelou tendência para aumento da taxa de sepses ao longo do tempo.

Durante o período randomizado dos estudos RESPONSE e RESPONSE-2 em pacientes com PV, um caso (0,5%)

de infecção do trato urinário Grau 3-4 foi observado em paciente com PV.

Durante o acompanhamento a longo prazo, infecções do trato urinário de qualquer grau foram observadas em 21,4% dos pacientes e 11,8% dos pacientes com MF e PV, respectivamente.

Herpes Zoster

A taxa de herpes zoster foi semelhante em pacientes PV (4,3%) e em pacientes com MF (4,0%). Foi notificado neuralgia pós-herpética Grau 3 e 4 entre os pacientes com PV.

Durante o acompanhamento a longo prazo, herpes zoster de qualquer grau foi observada em 19,7% dos pacientes e 14,7% dos pacientes com MF e PV, respectivamente.

Aumento da pressão arterial sistólica

Nos estudos clínicos pivotais de fase 3 em MF foi relatado um aumento da pressão arterial sistólica de 20 mmHg ou mais em relação ao valor inicial em 31,5% dos pacientes em pelo menos uma consulta, comparativamente com 19,5% em pacientes do grupo controle. No estudo COMFORT-I (pacientes com MF) o aumento médio em relação ao valor inicial na PA sistólica foi de 0-2 mmHg no grupo de Jakavi® versus um decréscimo de 2-5 mmHg no grupo de placebo. No COMFORT-II os valores médios mostraram pouca diferença entre os pacientes com MF tratados com Jakavi® e os pacientes do grupo controle.

No período randomizado do estudo pivotal em pacientes com PV, a pressão arterial sistólica média aumentou em 0,65 mmHg no grupo de Jakavi versus uma diminuição de 2 mm HG no grupo BAT.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para superdose de Jakavi®. Doses únicas de até 200 mg foram administradas com tolerabilidade aguda aceitável. Doses repetidas mais altas do que a recomendada estão associadas à mielossupressão elevada, incluindo leucopenia, anemia e trombocitopenia. O tratamento de suporte apropriado deve ser administrado.

Não se espera que a hemodiálise aumente a eliminação do ruxolitinibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1121

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 26.10.20
2020-PSB/GLC-1155-s
VPS8

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/03/2016	1318185/16-8	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2014	0211966/14-2	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/10/2015	NA	VP1	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							NA	VPS1	- 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
25/08/2016	2219395/16-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	2219395/16-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2016	O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP2	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS2	- 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
26/04/2017	0721225/17-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2015	1116476/15-0	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	27/03/2017	Para que este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Indicações Resultados de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas	VPS3	- 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

09/06/2017	1142663/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	1142663/17-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2017	Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Reações Adversas	VPS4	- 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
11/05/2018	0378677/18-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2018	0378677/18-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2018	NA	VP4	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Características Farmacológicas Reações Adversas	VPS5	- 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
10/06/2020	1843541/20-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2016	1443816/16-0	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Nova Concentração no País	10/02/2020	Apresentações Composição Onde e por quanto tempo posso guardar esse medicamento? Como devo usar este medicamento?	VP5	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Apresentações Composição Advertências e Precauções Cuidados de armazenamento do medicamento Posologia e Modo de Usar	VPS6	- 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
11/06/2020	1853990/20-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2020	1853990/20-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2020	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP6	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações medicamentosas Reações Adversas	VPS7	- 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60

25/11/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2020	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2020	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	- 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60
							Resultado de Eficácia Características Farmacológicas Advertências e Precauções Interações medicamentosas Posologia e Modo de usar Reações Adversas	VPS8	- 10 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 15 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 - 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60