

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2022

Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE (CGITS)

Revisão técnica

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMATS)

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITIS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITIS/SCTIE/MS)

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no **Quadro 1** que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 16. Grupos de risco, frequência e sobrevida mediana dos pacientes com mielofibrose primária	11
Tabela 17. Valor unitário de ruxolitinibe.....	14
Tabela 18. Sobrevida global em diferentes pontos do estudo COMFORT-I.....	22
Tabela 19. Proporção de pacientes recebendo ruxolitinibe com redução de 35% ou mais no volume do baço (COMFORT-I).....	24
Tabela 20. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe.....	34
Tabela 21. Custos do tratamento com hidroxiureia e glicocorticoides.....	35
Tabela 22. Custos de manejo dos eventos adversos.....	36
Tabela 23. Custo médio ponderado do manejo dos eventos adversos por paciente, por ciclo de tratamento.....	36
Tabela 24. Custos e utilização dos serviços e procedimentos para monitoramento dos pacientes com mielofibrose.....	37
Tabela 25. Custo médio ponderado dos serviços e procedimentos para monitoramento por paciente, por ciclo de tratamento.....	37
Tabela 26. Dados de custo-efetividade no cenário base.....	38
Tabela 27. Dados de custo-utilidade no cenário alternativo	38
Tabela 28. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível.....	41
Tabela 29. População elegível atualizada pela Secretaria-Executiva.....	41
Tabela 30. Custo de tratamento com ruxolitinibe versus média ponderada dos valores da APAC.....	42
Tabela 31. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ruxolitinibe	42
Tabela 32. Impacto orçamentário informado pelo demandante.....	43

QUADROS

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Incidência de mielofibrose	9
Quadro 3. Resumo dos critérios para o diagnóstico de mielofibrose primária, OMS 2016.....	10
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	12
Quadro 5. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo).....	16
Quadro 6 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	18
Quadro 7. Características dos estudos incluídos.....	21
Quadro 8. Ruxolitinibe comparado com placebo para o tratamento de mielofibrose.....	29
Quadro 9. Ruxolitinibe comparado com melhor terapia disponível para o tratamento de mielofibrose.....	30

FIGURA

Figura 1. Algoritmo para tratamento de mielofibrose - alto risco	12
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.	18
Figura 3. Sobrevida global, estudo COMFORT-I (5 anos).....	23
Figura 4. Análise da sobrevida global por Kaplan-Meier pela abordagem ITT e RPSFT corrigida para o cruzamento do grupo MTD, COMFORT-II, 5 anos de seguimento.	24
Figura 5. Avaliação do estado de saúde - subescalas EORTC QLQ-C30.....	26
Figura 6. Modelo proposto para avaliação econômica - pacientes com mielofibrose	33
Figura 7. Diagrama de Tornado (custo por QALY)	39
Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística para AVAQ	40

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	9
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	16
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	44
8.	ACEITABILIDADE.....	45
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	45
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
14.	REFERÊNCIAS.....	48
15.	APÊNDICE.....	51
16.	ANEXOS	54



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 30/11/2022 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ruxolitinibe para o tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflito de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ruxolitinibe

Indicação: mielofibrose

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia celular (ABHH)

Contexto: Mielofibrose é uma neoplasia maligna rara que pode se desenvolver como doença primária, sendo uma doença mieloproliferativa crônica caracterizada pela falha da medula óssea e proliferação clonal de células mielóides associada com excesso de fibras de reticulina e/ou colágeno, e algum grau de atipia no megacariócito. O quadro clínico pode evoluir com esplenomegalia, anemia, sintomas constitucional (fadiga, sudorese noturna, febre), caquexia, dor óssea, infarto esplênico, prurido, trombose e sangramentos. A incidência na União Europeia e EUA é de 0,3 casos por 100.000 habitantes. Não há dados epidemiológicos robustos no Brasil. Ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases associadas (JAKs) – JAK1 e JAK2. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada a vários tipos de câncer e aumento da proliferação e sobrevida de células malignas.

Pergunta: O uso de ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose risco intermediário-2 ou alto (classificação IPSS), em adultos, com contagem plaquetária acima de 100.000/mm³ é eficaz e seguro quando comprado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

Evidências clínicas: O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes 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, e resultou na inclusão de 16 publicações. Na análise conduzida pela Secretaria Executiva foram consideradas 10 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados e um publicação de revisão sistemática. O estudo COMFORT-I foi um ensaio clínico de fase III, duplo cego, controlado por placebo. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe comparado com placebo. Foram incluídos 309 participantes (ruxolitinibe n= 155; placebo n=154). Na análise de sobrevida global (5 anos), com mediana de seguimento de 268,4 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 269 semanas no grupo placebo, a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo ruxolitinibe. No grupo placebo, a mediana de sobrevida global foi de 108 semanas para os pacientes censurados no cruzamento dos grupos e 200 semanas para todos os pacientes (HR 0,69; IC 95% 0,50 a 0,96; P=0,025). Os eventos adversos mais comuns (todos os graus) relatados no grupo que recebeu ruxolitinibe foram: fadiga (25,2%), diarreia (23,2%), edema periférico (18,7%), equimose (18,7%) e dispneia (17,4%). Os eventos adversos graves que ocorreram mais frequentemente no grupo ruxolitinibe, ao longo dos 5 anos de seguimento, foram: pneumonia (15,5%), anemia (11,0%), sepse (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,2%). O estudo COMFORT-II foi um ECR de fase 3, aberto, com randomização na razão de 2:1 para receber ruxolitinibe ou melhor terapia disponível (MTD). A mediana de sobrevida global aos 5 anos de seguimento não foi alcançada no grupo ruxolitinibe, já no grupo MTD foi de 4,1 anos. A sobrevida global com HR corrigida pelo cruzamento foi 0,44 (IC 95% 0,18 a 1,04; P=0.06) em favor de ruxolitinibe. Eventos adversos graus 3 ou 4 foram observados em 42% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e 25% dos pacientes que receberam MTD. Ao término de 5 anos de tratamento/seguimento, 73,3% dos participantes do grupo ruxolitinibe haviam descontinuado o tratamento. Anemia e trombocitopenia foram os eventos hematológicos mais frequentes no estudo COMFORT-I e -II.

Avaliação econômica: o demandante apresentou uma análise de custo-utilidade. Na análise do cenário base em que se comparou o custo de ruxolitinibe com as médias de valor das APACs, em um horizonte temporal de 25 anos, desconto de 5% em custos e desfechos, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 319.169,00 por QALY salvo. No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de 2,41 anos de QALY, resultando em uma RCUI de R\$ 320.505,00 por QALY salvo. A principal limitação do modelo foram os dados de sobrevida global utilizado, pois foi obtido a partir de uma análise combinada de dois ensaios clínicos conduzidos com comparadores diferentes. Outro ponto considerado foi em relação à porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia que embasou o cenário de comparação com MTD.

Análise de impacto orçamentário: com o desconto de 30% oferecido pela empresa fabricante do medicamento, a incorporação de ruxolitinibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 80 milhões em cinco anos. A principal limitação da análise foi o uso de dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal e que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizariam o medicamento e afetando o resultado apresentado.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido)*, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)*, a *Scottish Medicines Consortium* e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Portugal) recomendaram a inclusão deste medicamento no sistema de saúde dos respectivos países como opção de tratamento, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificados medicamentos em desenvolvimento ou estudos clínicos em andamento com novos medicamentos para o tratamento de pacientes com mielofibrose risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante com células-tronco hematopoéticas.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 02/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 16/02/2022 a 02/03/2022 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de indicação pelo próprio grupo de inscritos. A participante abordou questões relacionadas aos sintomas da condição de saúde e à demora para confirmação do diagnóstico. Relatou que faz uso do ruxolitinibe há oito anos e que o medicamento controla os sintomas de coceira nas pernas e braços, dores abdominais, além de controlar e regredir o tamanho do seu baço. Ressaltou a melhora da qualidade de vida após o uso do medicamento.

Considerações finais: a evidência científica disponível até o momento é resultado de dois ensaios clínicos que avaliaram ruxolitinibe comparado com placebo ou com a melhor terapia disponível. Os desfechos avaliados incluíram proporção de pacientes com redução no volume do baço $\geq 35\%$, que é considerado um desfecho substituto, qualidade de vida relacionada à saúde, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos. As estimativas mostram benefício clínico com o uso de ruxolitinibe, porém há considerações a esse respeito, por este motivo, para alguns desfechos as evidências foram consideradas de baixa confiança. Atualmente este medicamento vem sendo adquirido por estados e municípios por intermédio de ações judiciais. Isso tem gerado gastos no valor de R\$ 31,2 milhões (2019) e R\$ 44,9 milhões (2020). A incorporação de ruxolitinibe implicaria em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 80 milhões em cinco anos.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de março de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco, plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética. Os membros consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de alívio de sintomas em função da redução do volume do baço, sendo este desfecho intermediário. A sobrevida global advem de dois ensaios clínicos conduzidos há mais de 10 anos, e a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo que recebeu ruxolitinibe, cogitou-se então confirmar esse benefício por meio de dados obtidos em coortes.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Mielofibrose é uma neoplasia maligna rara que pode se desenvolver como doença primária, sendo uma doença mieloproliferativa crônica caracterizada pela falha da medula óssea e proliferação clonal de células mieloides associada com excesso de fibras de reticulina e/ou colágeno, e algum grau de atipia no megacariócito (1). Mielofibrose está inserida na categoria de neoplasias mieloproliferativas (NMP) da Organização Mundial de Saúde (OMS) junto com policitemia vera e trombocitopenia essencial (2). Mielofibrose pode ocorrer como doença secundária a outras neoplasias, estando presente em 15% dos pacientes com policitemia vera e trombocitopenia essencial. Juntas, estas três doenças mieloproliferativas são operacionalmente agrupadas como “neoplasias mieloproliferativas *JAK2*” (2).

Na mielofibrose primária ocorre fibrose da medula óssea, eritropoiese ineficaz, osteosclerose, angiogênese e hematopoiese extramedular resultando em hepatoesplenomegalia (1). As anormalidades observadas nos megacariócitos e trombócitos pode ter implicações funcionais, como por exemplo, hemorragia e trombose. Associado a estas anomalias, a desorganização da megacariopoiese pode contribuir para a liberação de fatores (fatores de crescimento derivados de plaquetas e PF4) predominantemente envolvidos no processo de mielofibrose (3).

O quadro clínico pode evoluir com esplenomegalia, anemia, sintomas constitucional (fadiga, sudorese noturna, febre), caquexia, dor óssea, infarto esplênico, prurido, trombose e sangramentos (4). Dentre as principais causas de morte associadas a esta doença, a progressão leucêmica ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes. Outras causas de morte incluem os eventos cardiovasculares e as consequências das citopenias, incluindo as infecções e sangramentos (4).

Em termos epidemiológicos, há alguns dados de países europeus e americanos (**Quadro 2**). Na população da Europa, América do Norte e Austrália a incidência anual variou de 0.22 a 0.99 por 100.000 habitantes. A análise combinada de todos os dados gerou uma incidência de 0.50 (5). No registro nacional de câncer da Suécia, a taxa foi mais alta entre homens (0,9 por 100.000) do que em mulheres (0,7 por 100.000) (6). A mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico no estudo populacional americano foi de 69 anos (intervalo interquartil 60-78) (7). A sobrevida mediana observada com dados da União Europeia foi de 2 a 5 anos (5-7), no caso dos pacientes sintomáticos, com variação entre os grupos de risco (6). No estudo populacional americano, com um seguimento mediano de 7,25 anos (7.0 a 7.5), a sobrevida global foi de 3,5 anos (7).

Quadro 2. Incidência de mielofibrose

País ou região	Incidência por 100.000 habitantes	Referência
União europeia	0,3	(6)
EUA	0,3	(7)

Na ausência de um estudo populacional, ou algo similar, o mais próximo que se tem no Brasil, foi obtido de uma pesquisa de avaliação de impacto orçamentário, na qual os autores calcularam a prevalência da doença a partir de dados de pacientes do Hospital de Base do Distrito Federal (DF) no período de 2014 e 2018, com base na população do DF, resultando em 0.69 por 100.000 habitantes (8).

4.2 Diagnóstico

Atualmente o diagnóstico de mielofibrose primária é baseado no critério da OMS de 2016, e inclui uma avaliação composta por características clínicas e laboratoriais, em que o paciente deve apresentar pelo menos três dos principais critérios e um dos critérios menores (2)(**Quadro 3** Erro! Fonte de referência não encontrada.). Já o diagnóstico de mielofibrose pós Policitemia vera e pós trombocitopenia essencial, segue os critérios publicados pelo *International Working Group for MPN Research and Treatment (IWGMRT)*.

Quadro 3. Resumo dos critérios para o diagnóstico de mielofibrose primária, OMS 2016

	Mielofibrose primária (fibrótica)	Mielofibrose primária (pré-fibrótica)
CRITÉRIOS PRINCIPAIS	Proliferação megacariocítica e atipia acompanhada por fibrose reticulínica e/ou colagênica graus 2 ou 3	Proliferação megacariocítica e atipia, sem fibrose reticulínica e/ou colagênica > grau 1, acompanhada por celularidade aumentada na medula óssea ajustada pela idade, proliferação granulocítica e diminuição na eritropoese
	Presença de mutação nos genes <i>JAK2</i> ¹ , <i>CALR</i> ² ou <i>MPL</i> ³ , na ausência destas mutações, considerar a presença de outro marcador clonal, ou ausência de evidência para fibrose reativa na medula óssea	Presença de mutação em <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> ou <i>MPL</i> , na ausência destas mutações, considerar a presença de outro marcador clonal, ou ausência de evidência para fibrose reativa na medula óssea
	Não preencher os critérios da OMS para outras neoplasias mielóides	Não preencher os critérios da OMS para outras neoplasias mielóides
CRITÉRIOS MENORES	Anemia não atribuível a uma comorbidade	Anemia não atribuível a uma comorbidade
	Leucócitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$	Leucócitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$
	Esplenomegalia palpável	Esplenomegalia palpável
	DHL ⁴ sérica acima do limite superior de referência na instituição	DHL sérica acima do limite superior de referência na instituição
	Leucoeritroblastose	---

¹Janus Kinase2. ²Calreticulina. ³Leucemia mieloproliferativa. ⁴Desidrogenase láctica.

Fonte: Barbui e colegas, 2018 (2).

Para fins de prognóstico, a doença é estratificada em risco, seguindo o modelo do *International Prognostic Scoring System (IPSS)*, desenvolvido pelo IWGMRT (9). Neste sistema de estratificação, cinco preditores independentes são levados em conta: idade > 65 anos, hemoglobina < 10 g/dL, contagem de leucócitos > 25.000/mm³, blastos no sangue periférico $\geq 1\%$, e presença de sintomas constitucional (9). Com base na quantidade de fatores preditores, o paciente é estratificado em um dos quatro grupos de risco cujas medianas de sobrevida foram inicialmente obtidas a partir do estudo retrospectivo do IWGMRT, com pouco mais de 1000 participantes (9)(**Tabela 1**).

Tabela 1. Grupos de risco, frequência e sobrevida mediana dos pacientes com mielofibrose primária

Grupo de risco	Nº de fatores	Proporção de pacientes (%)	Sobrevida mediana (meses; IC 95%)	Proporção de mortes (%)
Baixo	0	22	135 (117-181)	32
Intermediário-1	1	29	95 (79-114)	50
Intermediário-2	2	28	48 (43-59)	71
alto	>3	21	27 (23-31)	73

Fonte: Cervantes, 2009 (9)

Ao longo do tempo, outros sistemas de classificação de risco foram desenvolvidos, dentre eles o *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)*(10), posteriormente atualizado como *DIPSS-plus* (11), e o mais recente, que incluiu na estratificação de risco critérios adicionais como as mutações - *Mutation-enhanced IPSS (MIPSS-70 e MIPSS-70+)*(12).

4.3 Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da mielofibrose abrange a redução dos sintomas associados à doença e esplenomegalia, redução da incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos e idealmente, reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida global (13).

Até o momento o Ministério da Saúde do Brasil não publicou um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para mielofibrose primária ou secundária. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) publicou em 2019 diretrizes de diagnóstico e tratamento das neoplasias mieloproliferativas, a qual inclui a mielofibrose (14).

Dentre os medicamentos citados na diretriz, tem-se a hidroxiureia, a qual controla a eritrocitose e trombocitose, porém, o significado deste controle é desconhecido. O medicamento pode reduzir esplenomegalia e controle sintomático, com duração variável e piora da anemia (14).

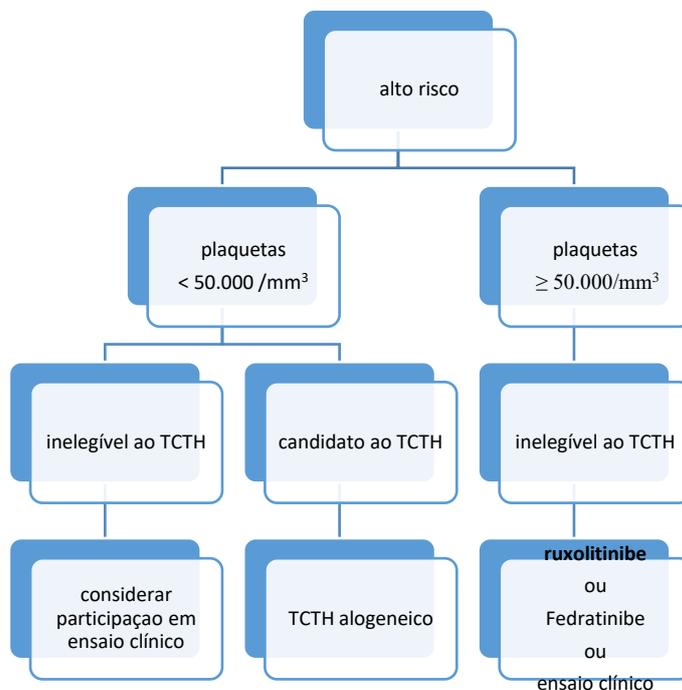
Glicocorticoides também são citados como opção terapêutica nessa diretriz, cujo racional de uso é a inibição do processo inflamatório ou possível mecanismo imune que podem estar envolvidos na patogênese. Por conta do seu emprego associado a outros medicamentos como talidomida, lenalidomida ou pomalidomida, é inviável determinar seu papel específico nas respostas observadas nos estudos utilizados na diretriz (14).

Outros medicamentos citados na diretriz incluem: eritropoetina humana recombinante para o tratamento da anemia associada à mielofibrose, interferona, imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inibidores da via JAK (ruxolitinibe)(14).

Dentre os medicamentos mencionados na diretriz, a hidroxiureia (HU), alfaepoetina e alfa ou betainterferona são disponibilizadas no SUS, contempladas no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF). A HU é disponibilizada no SUS para o tratamento da anemia falciforme e transtornos falciformes. Alfaepoetina é disponibilizada para tratar anemia em pacientes com insuficiência renal crônica, imunossupressão no transplante de medula ou pâncreas; alfainterferona é indicada para tratar hemangioma infantil, e betainterferona para tratar esclerose múltipla (15). O tratamento de mielofibrose não está contemplado no CEAF. A talidomida está contemplada no componente estratégico

da assistência farmacêutica para o tratamento do mieloma múltiplo e outras doenças não neoplásicas (16). Lenalidomida e pomalidomida não estão incorporadas no SUS.

Nas diretrizes de prática clínica do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, versão 1.2021, o tratamento está descrito em forma de algoritmo, conforme o risco prognóstico. Para os pacientes classificados como alto risco, o algoritmo de tratamento recomendado está demonstrado na **Figura 1**. Pacientes que iniciam o tratamento com ruxolitinibe seguem em tratamento até progressão da doença ou perda da resposta terapêutica.



Fonte: National Comprehensive Cancer Network, 2021 (17).
Figura 1. Algoritmo para tratamento de mielofibrose - alto risco

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases associadas (JAKs) – JAK1 e JAK2. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de transdutores de sinais e ativadores de 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 tipos de câncer e aumento da proliferação e sobrevivência de células malignas (18). Informações adicionais estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ruxolitinibe

Nome comercial	Jakavi
Apresentação	Comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg, e 20 mg (embalagens contendo 60 comprimidos)
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Pharma Steins AG, Basileia, Suíça.
Indicação aprovada em bula	<p>- Tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitopenia essencial.</p> <p>- Tratamento de pacientes com Policitemia vera intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou a terapia citorrredutora de primeira linha.</p>
Indicação proposta	Tratamento de adultos com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (escore IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm ³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas
Posologia e Forma de Administração	<p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³: dose inicial recomendada de 15 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas > 200.000/mm³: dose inicial recomendada de 20 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³: as informações são limitadas para recomendar uma dose inicial. A dose máxima inicial recomendada para estes pacientes é de 5 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança, podendo ser aumentada em um máximo de duas doses diárias de 5 mg, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.</p>
Registro	1.0068.1121 (26/10/2015)
Patente	<p>Número do processo de patente: BR 1120130321253A2</p> <p>Data de depósito: 13/06/2012</p>

*Mais informações disponíveis na bula do medicamento registrada na Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>

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

Cuidados e precauções: Ruxolitinibe pode causar reações adversas hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Deve-se realizar hemograma completo antes de iniciar o tratamento com o medicamento. Se a contagem de plaquetas estiver abaixo de 50.000/mm³ ou a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de 500/mm³ o medicamento deve ser descontinuado. Pacientes com nível de hemoglobina inferior a 10,0 g/dL no início do tratamento, tem maior risco de sofrer redução dos níveis de hemoglobina, alcançando valores inferiores a 8,0 g/dL.

Pacientes devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolver infecções graves e devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecções. Antes de iniciar o tratamento os pacientes devem ser avaliados quanto a presença de tuberculose

ativa e inativa. Foi relatado aumento da carga viral de hepatite B em pacientes com infecções crônicas, em uso de ruxolitinibe. É desconhecido o efeito de ruxolitinibe na replicação viral destes pacientes. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi relatada. Pacientes devem ser monitorados para identificação do aparecimento ou agravamento de qualquer sintoma sugestivo de LMP. Se houver suspeita de LMP, a administração do medicamento deve ser suspensa até que o agravo tenha sido excluído. Monitoramento lipídico e tratamento de dislipidemia deve ser instituído nos pacientes em uso de ruxolitinibe e aumento de parâmetros lipídicos. A dose de ruxolitinibe deve ser reduzida em indivíduos com insuficiência renal grave. A dose também deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática. A formulação dos comprimidos de ruxolitinibe contém lactose. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar o medicamento.

Gravidez e lactação: não existem estudos adequados e bem controlados sobre ruxolitinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram que o fármaco induz embriotoxicidade e fetotoxicidade. Seu uso durante a gravidez não é recomendado, pertence à categoria C de risco na gravidez. Não se sabe se o fármaco é transferido para o leite humano. Em ratas lactantes, tanto o fármaco quanto seus metabólitos passaram rapidamente para o leite do animal. Recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento com ruxolitinibe.

Eventos adversos: Muito comum/comum: infecção do trato urinário, herpes zoster, pneumonia, hematoma, anemia, trombocitopenia, neutropenia, sangramento, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ganho de peso, tontura, cefaleia, constipação, elevação da ALT e AST, hipertensão. Incomum, raro, ou muito raro: tuberculose.

5.1 Preço proposto para incorporação

A ABHH (demandante) enviou valor proposto para incorporação correspondente a 30% do valor estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no preço de fábrica com ICMS 18%. A Secretaria-Executiva realizou consulta no Banco de Preços em Saúde (BPS) para verificar os valores de compras públicas registradas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Também consultou o preço máximo de venda ao governo, informado pela CMED em janeiro de 2022. Os valores estão informados na **Tabela 2 Tabela 2**. Valor unitário de ruxolitinibe.

Tabela 2. Valor unitário de ruxolitinibe.

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Ruxolitinibe 5 mg 60 comprimidos	Não informado	R\$ 203,00	R\$ 160,71
Ruxolitinibe 10 mg 60 comprimidos	Não informado	R\$ 287,00	R\$ 264,94

Ruxolitinibe 15 mg 60 comprimidos	R\$ 326,41	R\$ 365,90	R\$ 203,57
Ruxolitinibe 20 mg 60 comprimidos	R\$ 326,41	R\$ 365,90	R\$ 242,74

¹ Preço proposto pelo demandante: 30% de desconto sobre o valor informado pela CMED com ICMS 18%;

² Lista de preços de medicamentos publicada pela CMED em 01/2022; PMVG com ICMS 18%, consulta realizada em 27/01/2022;

³ Menor valor em compras públicas realizadas (SIASG), consulta realizada no Banco de Preços em Saúde (BPS) em 27/01/2022, período 08/2020 a 02/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de ruxolitinibe, para o tratamento de mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa com base no acrônimo PICOT (**Quadro 5**) para busca e seleção de evidências.

Quadro 5. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo)

População	Pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com contagem de plaquetas acima de 100.000/mm ³
Intervenção	Ruxolitinibe
Comparador	Placebo ou qualquer comparador ativo (melhor terapia disponível)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: alívio de sintomas da doença, incluindo coceira, dor e fadiga sobrevida global sobrevida livre de progressão alterações no tamanho do baço. Segurança: efeitos adversos Qualidade de vida Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Revisão sistemática, metanálise, ensaios clínicos, estudos observacionais, incluindo estudos com dados de mundo real, avaliação econômica

Pergunta da pesquisa: O uso de ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose risco intermediário-2 ou alto (classificação IPSS), em adultos, com contagem plaquetária acima de 100.000/mm³ é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou à melhor terapia disponível?

O demandante informou que desenvolveu uma revisão sistemática para sintetizar as evidências científicas disponíveis na literatura, o método foi descrito de forma concisa. Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos pelo demandante:

Crterios de inclusão: estudos com pacientes em uso de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³; revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e avaliações econômicas; estudos com avaliação de eficácia, segurança e econômica. Os estudos observacionais seriam incluídos somente se fossem encontrados ensaios clínicos randomizados com alto risco de viés. Os dados seriam informados apenas como evidência complementar e o risco de viés não seria avaliado.

Critérios de exclusão: ensaios clínicos em andamento, revisão narrativa, estudos de biologia molecular, ensaios pré-clínicos, estudos de farmacodinâmica e farmacocinética, ensaios clínicos fase I ou II, ensaios clínicos envolvendo pacientes com mielofibrose risco intermediário-1 ou baixo, relatos ou séries de casos, estudos observacionais com tamanho amostral inferior a 50 participantes.

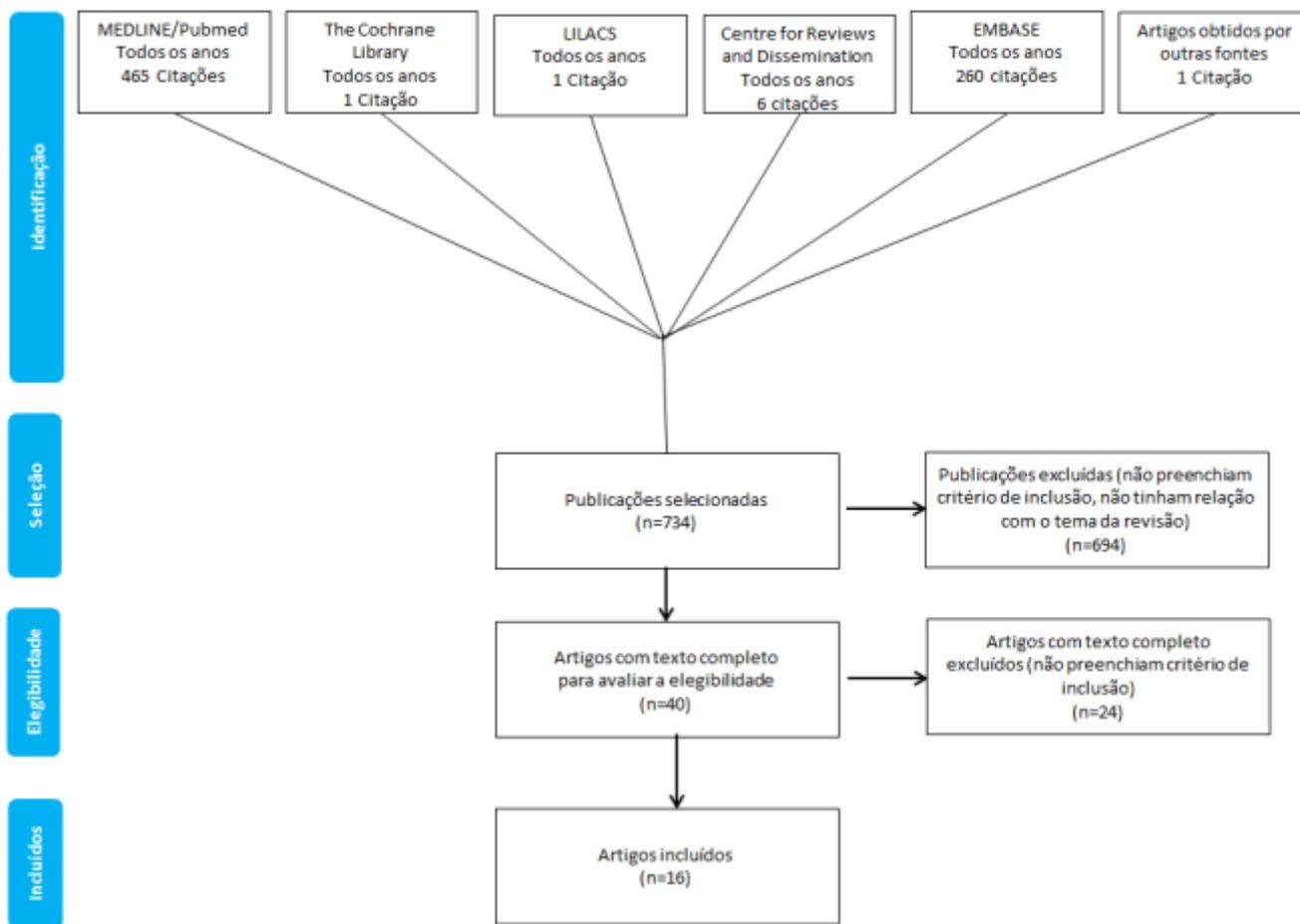
O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* e EMBASE. De modo complementar, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos e resumos de congressos. As buscas foram realizadas até abril de 2021, sem restrição de idioma ou limitação de data. As estratégias de busca utilizadas pelo demandante com seus respectivos resultados estão descritos no **Anexo 1** sem os filtros para estudos econômicos pois estes não foram considerados nesta análise. Os comparadores não foram inseridos na estratégia de busca para deixá-la mais sensível e abrangente. O demandante acrescentou termos associados com ensaio clínico randomizado e revisão sistemática, deixando-a mais sensível. Foram utilizados vocabulários controlado e não controlado. Desta forma, a Secretaria Executiva considerou que a estratégia de busca está adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (19). A busca foi novamente aplicada nas mesmas bases e se mostrou reprodutível, sem nenhum novo estudo a adicionar.

A etapa de seleção e inclusão dos artigos foi realizada em dupla. Não havendo consenso, um terceiro revisor foi consultado e definiu a decisão final. A etapa de extração de dados não foi relatada pelo demandante e, portanto, não há como saber se foi realizada de modo pareado, bem como não há menção quanto aos dados extraídos.

O demandante avaliou o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos utilizando a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials (RoB 2)* desenvolvida pela Colaboração Cochrane (20). A revisão sistemática incluída foi avaliada quanto à qualidade metodológica empregando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews – AMSTAR-2* (21). A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*(22).

No processo de seleção foram recuperadas 734 publicações que, após eliminar duplicatas e avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, resultaram em 16 artigos incluídos pelo demandante (**Fonte:** Dossiê da ABHH (23)

Figura 2), dos quais oito são derivados do estudo COMFORT-I, cinco do estudo COMFORT-II, dois artigos são análises combinadas e uma revisão sistemática.



Fonte: Dossiê da ABHH (23)

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.

Com base na pergunta clínica e nos elementos PICO, esta Secretaria Executiva analisou os artigos apresentados pelo demandante e definiu quais de fato iriam compor a apresentação de dados neste relatório (Quadro 6).

Quadro 6 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Verstovsek et al., 2012 (24)	x	
Verstovsek et al., 2013a (25)	x	
Verstovsek et al., 2013b (26)	x	
Verstovsek et al., 2015 (27)	x	
Verstovsek et al., 2017 (28)	x	
Mesa et al., 2013 (29)	x	
Mesa et al., 2015 (30)		Avaliação de desfechos não especificados no PICOT
Miller et al., 2017 (31)		Análise exploratória para avaliar associação entre medidas do baço e resultados clínicos do estudo pivotal
Harrison et al., 2012 (32)	x	

Cervantes et al., 2013 (33)	x	
Harrison et al., 2016 (34)	x	
Guglielmelli et al., 2014 (35)		Análise retrospectiva de correlação entre padrão de mutação e os desfechos
Harrison et al., 2013 (36)	x	
Martí-Carvajal et al., 2015 (37)	x	
Vannucchi et al., 2015 (38)		Análise combinada de dois ensaios clínicos com grupo controle diferente
Verstovsek et al., 2017 (39)		Análise combinada de dois ensaios clínicos com grupo controle diferente

6.1.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas 10 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados (COMFORT-I e II) e uma revisão sistemática. As análises exploratórias e *post hoc* apresentadas pelo demandante não foram apreciadas na análise disponibilizada neste relatório. Informações das publicações incluídas estão descritas no **Quadro 7** e a seguir há descrição dos dois ensaios clínicos incluídos para análise das evidências clínicas.

Verstovsek et al., 2012 (24) – estudo COMFORT- I

Ensaio clínico randomizado (ECR), de fase III, duplo cego, controlado por placebo, realizado em 89 centros localizados em três países (Estados Unidos, Austrália, Canadá). O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe (15 mg ou 20 mg 2x/dia) com placebo no tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitopenia, risco intermediário-2 ou alto (IPSS), plaquetas > 100.000/mm³. Neste estudo foram avaliados como desfecho primário: a proporção de pacientes com redução de 35% ou mais no volume do baço entre o valor basal e semana 24 do estudo; desfecho secundário: duração da redução do volume do baço, proporção de pacientes com redução no escore de sintomas de 50% ou mais, alteração no escore total de sintomas, e sobrevida global. O estudo foi planejado para desfazer o cegamento e migrar todos os pacientes para receber ruxolitinibe após todos os pacientes completarem a 24ª semana de acompanhamento e pelo menos 50% dos participantes do estudo tivessem completado a 36ª semana de acompanhamento. Foi permitido também o cruzamento precoce de pacientes do grupo placebo caso apresentassem aumento no volume do baço $\geq 25\%$ em relação ao valor basal. Trinta e seis (23,4%) pacientes atenderam a esse critério e cruzaram para o grupo ruxolitinibe. Seus dados não foram incluídos nas análises, sendo mantidos apenas na análise de sobrevida global. A amostra foi composta por 309 pacientes, os quais foram randomizados para receber ruxolitinibe 15 ou 20 mg 2x/dia (n=155) ou para receber placebo (comprimidos)(n=154). Com idade mediana de 66 (43-91) e 70 (40-86) anos em cada grupo de tratamento (ruxolitinibe ou placebo), pouco mais da metade dos participantes eram do sexo masculino, tinham mielofibrose primária (ruxolitinibe 45,2% *versus* placebo 54,5%), padrão de risco alto conforme IPSS (ruxolitinibe 58,1% *versus* placebo 64,3%) e fizeram uso de hidroxíureia antes de participar do estudo (ruxolitinibe 67,1% *versus* 56,5%). O acompanhamento teve uma duração mediana de 34,3 meses. Um total de 43 pacientes no grupo ruxolitinibe, equivalente a 27,7%, e 28 originalmente randomizado para o grupo placebo (25,2%) e que migraram para o grupo ruxolitinibe, completaram o estudo.

A Secretaria Executiva assim como os próprios autores do estudo, reconhece a limitação das análises por ITT em estudos em que há cruzamento de pacientes de um grupo para outro. Desfechos que são medidos após cruzamento, tais como os de sobrevida, podem estar superestimados. Neste caso, o cruzamento de um grupo para o outro entra como um fator confundidor na interpretação dos efeitos.

Harrion et al.(2012)(32) – estudo COMFORT-II

ECR de fase 3, aberto, realizado em 56 centros localizados em 9 países da Europa. A randomização foi na razão de 2:1 para receber ruxolitinibe ou melhor terapia disponível (MTD). O objetivo do estudo foi comparar a eficácia, segurança e tolerância de ruxolitinibe com MTD em pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitopenia, adultos, risco intermediário-2 ou alto, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$. No grupo em uso MTD, os pacientes receberam na sua grande maioria hidroxiureia (47%, n= 34), seguida por glicocorticoide (prednisona n=9; metilprednisolona n=3), os demais medicamentos utilizados foram: anagrelida (n=4),epoetina alfa (n=5), talidomida (n=3), lenalidomida (n=2), mercaptopurina (n=3), tioguanina (n=1), danazol (n=3), PEG interferona alfa (n=2), interferona alfa (n=1), melfalana (n=2), citarabina (n=2). Vinte e quatro pacientes não tinham registro de MTD. Redução de 35% ou mais no volume do baço na semana 48 em relação ao valor basal, foi definido como desfecho primário. Os desfechos secundários foram: redução de 35% ou mais do volume do baço na semana 24, duração do tempo em que a redução do baço foi mantida, tempo para ocorrer a redução do baço em relação ao volume basal, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de leucemia, sobrevida global, e alterações nas características histomorfológicas da medula. Sintomas e qualidade de vida também foram avaliados. Pacientes que estavam recebendo MTD e a doença progrediu² poderiam migrar para o grupo ruxolitinibe na fase de extensão do estudo. Após as primeiras análises conduzidas (semana 48), houve uma alteração no protocolo e a todos os pacientes foi permitido participar da fase de extensão, incluindo pacientes que não atenderam ao critério de progressão de doença. Participaram da fase de extensão do estudo 73% dos pacientes do grupo ruxolitinibe (106 de 146) e 62% do grupo MTD (45 de 73). A duração mediana de acompanhamento foi de 34,7 meses.

Martí-Carvajal et al.(37) – revisão sistemática da Colaboração Cochrane: publicada em abril de 2015, incluiu os dois ensaios clínicos mencionados anteriormente e não conduziu meta-análise por conta dos comparadores diferentes, desta forma, os autores procederam à síntese qualitativa dos resultados. Como esta publicação ocorreu em 2015, os dados de sobrevida e de segurança que foram publicados posteriormente (2015, 2016 e 2017), não constam na mesma. Deste modo, a Secretaria Executiva a utilizou apenas para corroborar os dados dos estudos previamente publicados.

² Definição de progressão de doença: necessidade de esplenectomia ou esplenomegalia progressiva (>25% aumento no volume do baço acima do nadir em estudo, incluindo o valor basal).

Quadro 7. Características dos estudos incluídos.

Estudo	Autor, ano	Objetivo do estudo	População	Intervenção/ comparador	Total participantes
COMFORT-I	Verstovsek, 2012 (24)	Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe	Mielofibrose primária, pos Policitemia, ou pós trombocitopenia essencial, risco intermediário-2 ou alto, plaquetas > 100.000/mm ³	Ruxolitinibe/ placebo	309
	Verstovsek, 2013 (25)	Avaliar a consistência da eficácia de ruxolitinibe entre os subgrupos de pacientes			
	Verstovsek, 2013 (26)	Descrever os desfechos em longo prazo, com 1 ano de seguimento adicional em relação à publicação de 2012.			
	Verstovsek, 2015 (27)	Atualizar os resultados de eficácia, em especial, SG e segurança (3 anos de seguimento)			
	Verstovsek, 2017 (28)	Análise final de longo prazo dos desfechos de eficácia e segurança após 5 anos de tratamento.			
	Mesa, 2013(29)	Avaliar a capacidade do instrumento MFSAF modificado em medir alterações significantes dos sintomas			
COMFORT-II	Harrison, 2012(32)	Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe	Mielofibrose primária, pos Policitemia, ou pós trombocitopenia essencial, risco intermediário-2 ou	Ruxolitinibe/ melhor terapia disponível	219

			alto, plaquetas > 100.000/mm ³		
	Harrison, 2016 (34)	Análise final de longo prazo dos desfechos de eficácia e segurança após 5 anos de tratamento			
	Cervantes, 2013 (33)	Analisar os resultados de eficácia e segurança com 3 anos de seguimento			
				Total de participantes	528

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

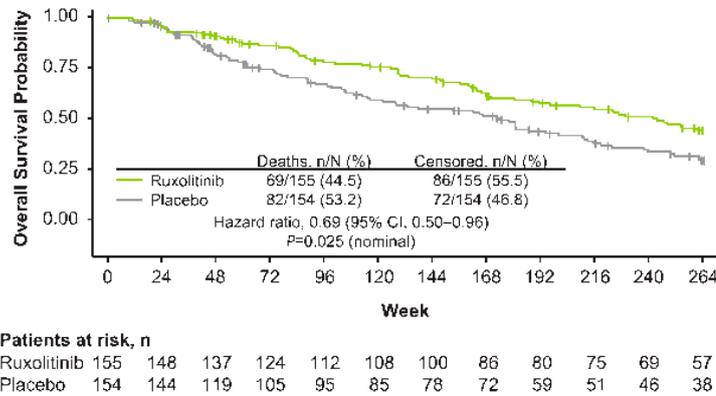
Os resultados de sobrevida global (semana 24 a 3 anos) observados no estudo COMFORT-I estão descritos na Erro! Fonte de referência não encontrada.. No seguimento mediano de 149 semanas, 77 dos 155 pacientes (49,7%), inicialmente randomizados para receber ruxolitinibe, ainda estavam em tratamento. Um total de 111 dos 154 pacientes (72,1%) inicialmente randomizados para receber placebo, foram transferidos para o grupo com intervenção terapêutica. Destes 111 pacientes, 57 (51,4%) ainda estavam sob tratamento (27).

Tabela 3. Sobrevida global em diferentes pontos do estudo COMFORT-I.

Data da análise	Total de mortes (n)		HR (IC 95%)
	Ruxolitinibe (N=155)	Placebo (N=154)	
Semana 24	10	14	0.67 (0,30 a 1,50) P=0,33
Semana 51	13	24	0.50 (0,25 a 0,98) P=0,04
Semana 102	27	41	0.58 (0,36 a 0,95); P=0,03
3 anos	42	54	0.69 (0,46 a 1,03) P = 0,067

Na análise de 5 anos (**Figura 3**), com mediana de seguimento de 268,4 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 269 semanas no grupo placebo, a mediana de sobrevida global não foi alcançada no grupo ruxolitinibe. No grupo placebo, a mediana de sobrevida global foi de 108 semanas para os pacientes censurados no cruzamento dos grupos e

200 semanas para todos os pacientes (HR 0,69; IC 95% 0,50 a 0,96; P=0,025). Houve um total de 69 mortes no grupo que recebeu ruxolitinibe comparado com 82 mortes no grupo placebo(28).



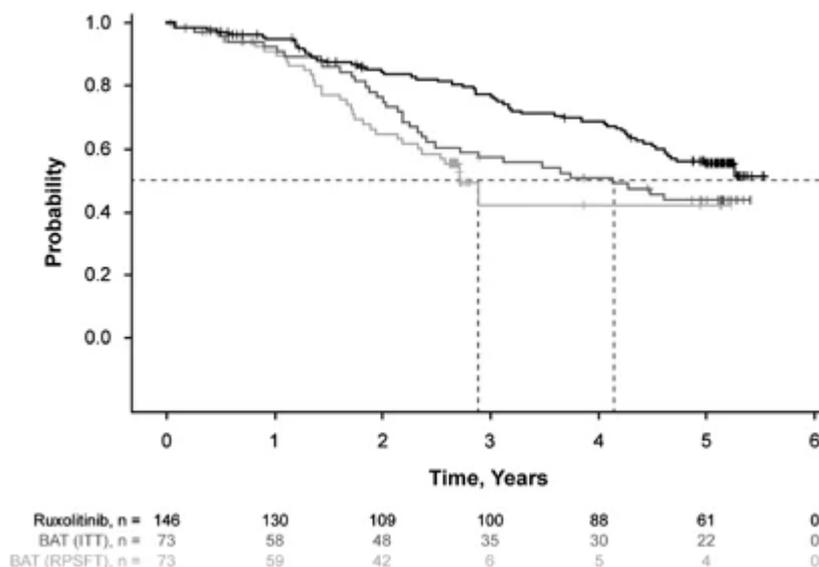
Fonte: Verstovsek et al, 2017(28)

Figura 3. Sobrevida global, estudo COMFORT-I (5 anos)

Na data de corte do estudo COMFORT-II com uma mediana de 12 meses de seguimento, 124 (N=146) pacientes que tinham iniciado o tratamento com ruxolitinibe e 50 (N=73) pacientes do grupo MTD permaneciam vivos. Na análise dos dados da semana 48, 30% (n=44) dos pacientes com ruxolitinibe tiveram eventos de progressão e 26% (n=19) no grupo com MTD (HR 0,81; IC95% 0.47 a 1.39; P=0.45). A hazard ratio para sobrevida global em 48 semanas foi de 0,70 (IC 95% 0.20 a 2.49) e em 61 semanas foi de 1,01 (IC 95% 0.32 a 3.24). A mediana de sobrevida não foi alcançada (32). A taxa de mortalidade foi de 19,9% (29 de 146) e 30,1% (22 de 77) nos grupos ruxolitinibe e MTD respectivamente no seguimento de 144 semanas. A redução no risco de morte no grupo ruxolitinibe em relação ao grupo MTD foi de 52% (HR 0,48; IC95% 0.28 a 0.85; P=0,009). O tempo de sobrevida mediana não foi atingido em nenhum dos grupos.

Aos 5 anos de seguimento, 59 (40,4%) e 35 (47,9%) mortes ocorreram no grupo ruxolitinibe e MTD, respectivamente. A mediana de sobrevida global não foi alcançada no grupo ruxolitinibe, já no grupo MTD foi de 4,1 anos (34). Como o desenho de estudo com cruzamento de grupo limita a comparação da sobrevida global na análise por intenção de tratamento (ITT) e pode não refletir a magnitude real do efeito, os pesquisadores conduziram um modelo estatístico utilizando a análise de tempo de falha estrutural e preservação de classificação (RPSFT) para aproximar o impacto de ruxolitinibe sobre a sobrevida comparado com MTD, sendo esta uma forma de análise ajustada. Cabe ressaltar que, este método tem limitações e pode produzir vieses em cenários realísticos. Feito o ajuste e após recensurar os pacientes, o número de mortes no grupo MTD foi 32, com uma mediana de sobrevida de 2,7 anos, e a HR corrigida pelo cruzamento para sobrevida global foi 0,44 (IC 95% 0,18 a 1,04; P=0,06) em favor de ruxolitinibe (Harrison et al, 2016 (34). **Fonte:**

Figura 4)(34).



Fonte: Harrison et al, 2016 (34).

Figura 4. Análise da sobrevida global por Kaplan-Meier pela abordagem ITT e RPSFT corrigida para o cruzamento do grupo MTD, COMFORT-II, 5 anos de seguimento.

Proporção de pacientes com redução no volume do baço e duração da redução

COMFORT-I (24): a redução de 35% ou mais no volume de baço na semana 24 foi avaliada por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. No grupo ruxolitinibe este desfecho foi alcançado por 41,9% dos participantes comparado com 0,7% no grupo placebo (odds ratio[OR] 134,4; IC 95% 18 a 1004,9; $P < 0.001$)(24). Dentre estes pacientes, 67,0% (IC 95% 46,4 a 81,1) mantiveram essa redução por 48 semanas ou mais (24), 64% mantiveram esta resposta por pelo menos 2 anos (26). Ao longo do seguimento, mais de 80% dos pacientes que alcançaram uma redução no volume do baço $\geq 35\%$ mantiveram a redução do volume do baço em pelo menos 10% (27). As proporções de pacientes do grupo ruxolitinibe que alcançaram essa redução ao longo do seguimento estão descritas na **Tabela 4**(28). A partir da semana 24 os participantes do grupo placebo passaram a receber ruxolitinibe.

Tabela 4. Proporção de pacientes recebendo ruxolitinibe com redução de 35% ou mais no volume do baço (COMFORT-I).

Semana do estudo	% pacientes (n/N)
24	41,9 (65/155)
48	36,6 (52/142)
96	34,9 (52/149)

144	28,5 (41/144)
192	22,6 (33/146)
240	20,1 (30/149)
264	18,5 (27/146)

COMFORT-II (32): a proporção de pacientes com redução de pelo menos 35% no volume de baço na semana 24 foi alcançada por 32% no grupo ruxolitinibe e 0% no grupo recebendo melhor terapia disponível (MTD). Na semana 48, a proporção de pacientes com redução de 35% ou mais no volume de baço foi alcançada por 28% no grupo ruxolitinibe comparado com 0% no grupo recebendo MTD (RR 40,78; IC95% 2,54 a 653,81). Esta resposta ocorreu rapidamente, com mediana de 12,3 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 15,4 semanas no grupo com MTD (32) e foi mantida por um período de 3,2 anos (34). A probabilidade de manter esta resposta foi de 0,51 (IC 95% 0,38 a 0,62) em 3 anos e 0,48 (IC 95% 0,35 a 0,60) em 5 anos para pacientes inicialmente randomizados para receber ruxolitinibe (34).

O efeito de ruxolitinibe sobre a redução no tamanho do baço tanto na comparação com placebo, quanto com MTD, é incerto apesar do aumento na proporção de pacientes com este desfecho.

Sintomas, qualidade de vida e outros desfechos relatados pelo paciente

COMFORT-I: a proporção de pacientes com redução de 50% ou mais no escore total de sintomas (basal até a semana 24) foi observada com a utilização de um formulário eletrônico (*the myelofibrosis symptom assessment form – MFSAF*), desenvolvido para avaliar a presença e a gravidade dos sintomas relacionados à mielofibrose, previamente validado, em que os pacientes pontuam os seguintes sintomas: sudorese noturna, prurido/coceira, desconforto abdominal, dor sob as costelas (lado esquerdo), saciedade precoce, dor óssea/muscular, e inatividade (40). No grupo ruxolitinibe, 45,9% comparado a 5,3% no grupo placebo alcançaram a redução de 50% ou mais no escore total de sintomas (OR 15.3; IC 95% 6.9 a 33.7; P <0.001; RR 8,82; IC 95% 4.40 a 17.69, P<0.0001). Os sintomas mais prevalentes, reportados por mais de 90% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e placebo, foram: desconforto abdominal, saciedade precoce, e inatividade. Estes mesmos sintomas foram os mais pontuados em gravidade (29).

Na avaliação feita com a escala “*patient global impression of change*” (PGIC) o paciente expressou suas percepções sobre mudanças nos sintomas de mielofibrose ao longo do tempo. Esta escala tem sido usada para avaliar a visão global do paciente a respeito do benefício do tratamento (41). Mais da metade dos pacientes relataram que se sentiam “muito melhor” ou “bem melhor”. No grupo placebo, 20% relataram se sentir “bem pior” ou “muito pior” e 30% não notaram nenhuma mudança em seu quadro (24).

Na avaliação da qualidade de vida utilizou-se o instrumento “*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*” (EORTC QLQ-C30), o qual inclui os seguintes parâmetros: capacidade física, funcional, emocional, cognitiva e social, e uma escala sobre a saúde geral. As subescalas de EORTC QLQ-C30

refletiram baixa qualidade de vida no início do estudo. Na comparação do resultado basal com os resultados da semana 24, os pacientes do grupo ruxolitinibe apresentaram melhora na saúde geral enquanto os pacientes do grupo placebo demonstraram piora (Figura 5).

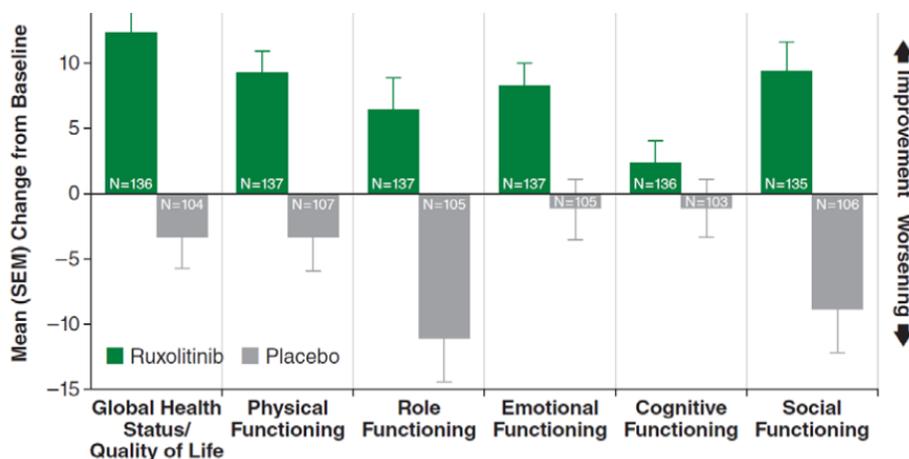


Figura 5. Avaliação do estado de saúde - subescalas EORTC QLQ-C30
Fonte: Verstovsek e col.(24)

Na avaliação de fadiga, empregando a escala “*Patient Reported Outcomes Measurement Information System*” (PROMIS), também se observou melhora nos resultados da semana 24 em relação aos resultados basais (15,6% de melhora no grupo ruxolitinibe e 9,1% de piora no grupo placebo; $P < 0.0001$)(24).

Houve um ganho estatisticamente significativo em favor de ruxolitinibe. Uma maior proporção de pacientes reportaram mudança da qualidade de vida relacionada à saúde.

COMFORT-II (32): para avaliar qualidade de vida e melhora nos sintomas sob o ponto de vista do paciente, os questionários EORTC QLQ-C30 e *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) foram utilizados. As escalas foram avaliadas em cinco momentos diferentes, incluindo momento basal e semana 48. Ambos os instrumentos foram previamente validados. A qualidade de vida não foi avaliada em pacientes que deixaram o estudo ou que entraram na fase de extensão (36). Dos nove sintomas avaliados com EORTC QLQ-C30, seis foram avaliados com melhora no grupo ruxolitinibe comparado com MTD (perda do apetite, dispneia, fadiga, insônia, dor e diarreia)(36). Houve uma diferença estatisticamente significativa na comparação de ruxolitinibe e MTD (MD 7.60, IC95% 0.35 a 14.85, 96 participantes; $P=0.04$). Qualidade de vida geral DM 8,8 (IC95% 3,9 a 13,7)(ruxo n=126/mtd n=57). Este estudo foi conduzido sem cegamento dos participantes e avaliadores e isso deve ser considerado na interpretação destes resultados.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

COMFORT-I (24): um total de 155 pacientes no grupo ruxolitinibe e 151 no grupo placebo receberam pelo menos uma dose do medicamento e foram incluídos nas análises de segurança(24). Descontinuação do estudo e cruzamento do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe resultou em menor quantidade de participantes no grupo placebo (n=87). Dezessete pacientes que receberam ruxolitinibe (11,0%) e 16 pacientes do grupo placebo (10,6%) descontinuaram o estudo por

conta dos eventos adversos (qualquer grau)(24). No grupo que recebeu ruxolitinibe, a taxa de descontinuação estimada com o método de Kaplan-Meier foi de 21% (1º ano), 35% (2º ano), e 51% (3º ano). Os principais motivos foram: progressão da doença (23,1%), eventos adversos (19,2%) e morte (19,2%)(27). Ao término do estudo (5 anos), 32,3% (50/155) dos pacientes alocados no grupo ruxolitinibe tinham descontinuado o tratamento por conta de eventos adversos (28).

Ao menos um ajuste de dose foi necessário em 70% dos participantes nas primeiras 12 semanas de tratamento com ruxolitinibe. A maioria dos pacientes (52%) precisaram reduzir a dose (26). No decorrer de 5 anos do estudo, a redução da dose em decorrência de eventos adversos ocorreu em 88 pacientes (56,8%) que receberam ruxolitinibe. Trombocitopenia foi a principal causa de redução de dose, ocorrendo em 75/155 (48,4%) dos pacientes que receberam ruxolitinibe (28).

Evolução de mielofibrose para leucemia mieloide aguda (LMA) ocorreu em 10 pacientes (cinco em cada grupo) no decorrer de 5 anos do estudo (28). A mediana de dias entre a primeira dose de ruxolitinibe e o diagnóstico de LMA foi de 838 (157-1150) dias no grupo randomizado para receber ruxolitinibe e 376 (21-666) dias entre os pacientes do grupo placebo realocados no grupo ruxolitinibe (28).

COMFORT-II (32): eventos adversos graus 3 ou 4 foram observados em 42% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e 25% dos pacientes que receberam MTD. Ao término de 5 anos de tratamento/seguimento, 73,3% dos participantes do grupo ruxolitinibe haviam descontinuado o tratamento com os seguintes motivos: eventos adversos (24%) ou progressão da doença (22%), e outros motivos de menor importância para esta análise (34). No grupo recebendo MTD, 28 participantes descontinuaram o tratamento (38,3%) devido a eventos adversos (6,8%), progressão da doença (5,5%), retiraram o consentimento (12,3%) e outros motivos (34). Dentre os 45 participantes que cruzaram para o grupo recebendo ruxolitinibe, 75,6% descontinuaram o tratamento, sendo os motivos: eventos adversos (22,2%) ou progressão da doença (15,6%) entre outros motivos de menor importância, permanecendo no final do seguimento, 11 participantes.

Interrupção do tratamento ou redução na dose foi necessária em 5% dos participantes do grupo ruxolitinibe devido a anemia e 1% devido a neutropenia, no grupo MTD foi necessária em 1% e 0% respectivamente. A duração mediana de seguimento foi de 4,3 anos e 4,7 anos desde a randomização até a data de último contato (34).

Eventos adversos não hematológicos

Os eventos mais comuns (todos os graus) relatados no primeiro corte do estudo COMFORT-I (24 semanas), no grupo que recebeu ruxolitinibe foram: fadiga (25,2%), diarreia (23,2%), edema periférico (18,7%), equimose (18,7%) e dispneia (17,4%) (24). Os eventos adversos graves que ocorreram mais frequentemente no grupo ruxolitinibe, ao longo dos 5 anos de seguimento, foram: pneumonia (15,5%), anemia (11,0%), sepse (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,2%) (28).

O evento adverso mais frequente (qualquer grau) no estudo COMFORT-II foi diarreia 34%(n=24) e edema periférico em 32% (n=22) dos pacientes com ruxolitinibe. No grupo recebendo MTD, edema periférico foi o evento adverso mais frequente (26%, n=19). Dor abdominal foi o evento adverso graus 3 ou 4 mais frequentemente observado no grupo ruxolitinibe (3%, n=3), dispneia e pneumonia foram os eventos mais frequentes no grupo com MTD (4%) (32).

Eventos adversos hematológicos

Anemia e trombocitopenia foram os eventos mais frequentes no estudo COMFORT-I e -II. No estudo COMFORT-I, considerando todos os graus, a anemia ocorreu em 98,7% dos participantes que receberam ruxolitinibe comparado a 83,9% no grupo placebo(28). Trombocitopenia (todos os graus) ocorreu em 69,7% dos pacientes que receberam ruxolitinibe e 30,5% dos participantes que receberam placebo. Neutropenia foi registrada em 18,7% *versus* 4,0% dos participantes do grupo ruxolitinibe e placebo respectivamente. Em relação aos eventos adversos graus 3 ou 4 observados em 10% ou mais dos participantes, ruxolitinibe comparado com placebo demonstrou um aumento estatisticamente significativo no risco de anemia. Cerca de metade de todos os eventos adversos de anemia graus 3 ou 4 ou trombocitopenia no grupo ruxolitinibe, ocorreram nas primeiras oito semanas do tratamento. Durante o estudo COMFORT-II, 34% (n=50) e 8% (n=12) dos participantes do grupo ruxolitinibe apresentaram anemia graus 3 e 4 respectivamente. No grupo que recebeu MTD, este evento ocorreu em 15% (n=21) e 7% (n=10) graus 3 e 4 respectivamente. Trombocitopenia foi reportada apenas graus 0 e 1 em ambos os grupos. Oito pacientes (5,5%) no grupo ruxolitinibe e cinco (6,8%) pacientes no grupo MTD desenvolveram leucemia.

Morte

Na data de corte do estudo COMFORT-I, 10 mortes haviam ocorrido no grupo ruxolitinibe (6,5%) e 14 mortes no grupo placebo (9,1%)(HR 0.67; IC 95% 0.30 a 1.50; P=0.33). Na mediana de seguimento de 51 semanas, houve 13 mortes no grupo ruxolitinibe (8,4%) e 24 mortes no grupo placebo (15,6%)(HR 0.50; IC 95% 0.25 a 0.98; P=0.04). No seguimento de 2 anos, 27 mortes foram relatadas no grupo ruxolitinibe e 41 mortes no grupo placebo. Mortes por progressão da doença (n=11), leucemia mieloide aguda (n=5), sepse (n=6), pneumonia (n=4), e causa desconhecida (n=9) foram as mais relatadas, porém nem todas as causas de mortes foram documentadas (26). No seguimento de 3 anos, 42 mortes ocorreram no grupo que recebeu ruxolitinibe e 54 mortes no grupo placebo. As mortes por progressão da doença (n=16) e por causa desconhecida (n=20) aumentaram em relação aos dados de seguimento de 2 anos (27). Em 12 meses de seguimento do estudo COMFORT-II, 17 mortes ocorreram (13 no grupo ruxolitinibe e 4 no grupo MTD) dentro do período de 28 dias após descontinuação do tratamento (33).

6.4. Qualidade geral das evidências

Na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, utilizando a ferramenta RoB 2 (20), o demandante julgou os estudos COMFORT-I e II com baixo risco de viés para a maioria dos desfechos avaliados, somente o desfecho “qualidade de vida” foi julgado com alto risco de viés em função do delineamento do estudo sem cegamento dos participantes e investigadores (**Anexo 2**).

Na avaliação da Secretaria Executiva, no estudo COMFORT-I, foi atribuído ao desfecho de sobrevida global alto risco de viés no domínio “medida do desfecho” por conta do cruzamento dos pacientes do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe após 6 meses de início do estudo. O cruzamento de um grupo para o outro pode resultar em perda de informação sobre qual seria o efeito clínico na ausência deste cruzamento. A análise por ITT, que é considerada a mais

conservadora na análise estatística dos ensaios clínicos, neste caso, pode enviesar as estimativas e subestimar o efeito verdadeiro. Os desfechos avaliados e reportados pelos pacientes, incluindo sintomas e qualidade de vida, também foram julgados com alto risco de viés, em ambos os estudos, por conta do cruzamento de pacientes com aumento de 25% ou mais no volume do baço (COMFORT-I) e pelo não cegamento dos pacientes e avaliadores (COMFORT-II).

6.5. Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(22). Na avaliação do demandante, os desfechos avaliados nos estudos COMFORT-I e II foram considerados com alta e moderada confiança no efeito, sendo que imprecisão foi o domínio que impactou na certeza da evidência. As avaliações da ABHH estão no **Anexo 3**.

A Secretaria-Executiva procedeu à avaliação das evidências e considerou que no estudo COMFORT-I a confiança na estimativa dos resultados foi alta para redução no volume do baço e avaliação de sintomas, e moderada para sobrevida global e eventos adversos graves. Risco de viés e imprecisão foram os critérios que embasaram o julgamento. No estudo COMFORT-II a confiança na estimativa dos resultados foi considerada baixa para o desfecho SLP, moderada para SG, e alta para o desfecho redução no volume do baço. As justificativas encontram-se no **Quadro 8** e **Quadro 9**.

Quadro 8. Ruxolitinibe comparado com placebo para o tratamento de mielofibrose.

Certeza da evidência						Nº de participantes		Efeito (IC 95%)	Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Ruxolitinibe	Placebo		
Sobrevida global (5 anos)									
1	ECR	Grave ¹	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão	155	154	HR 0.69 (0.50, 0.96)	⊕⊕⊕○ Moderada
Redução no volume do baço ≥ 35% (semana 24)									
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão	155	154	RR 64,6 (9.08,459.56)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Redução ≥ 50% na pontuação total de sintomas (semana 24)									
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão	148	152	RR 9.05 (4.52, 18.14)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves (semana 24)									
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ²	155	151	RR 0.79 (0.57, 1.10)	⊕⊕⊕○ Moderada

Legenda – ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; RR: risco relativo.

¹O cruzamento dos pacientes do grupo placebo para o grupo intervenção insere um efeito confundidor, limitando a análise por ITT e o verdadeiro benefício associado ao tratamento.

²O IC sobrepassa o efeito nulo.

Fonte: elaboração própria a partir das publicações do estudo COMFORT-I(24-29)

Quadro 9. Ruxolitinibe comparado com melhor terapia disponível para o tratamento de mielofibrose.

Certeza da evidência						Nº de participantes		Efeito (IC 95%)	Certeza
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Ruxolitinibe	MTD		
Sobrevida global (5 anos)									
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ¹	146	73	HR 0,44 (0,18 a 1,04)	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida livre de progressão ³ (semana 48)									
1	ECR	Grave ²	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ¹	146	73	HR 0,81 (0,47 a 1,39)	⊕⊕○○ Baixa
Redução no volume do baço ≥ 35% (semana 48)									
1	ECR	Sem limitações graves ³	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão	144	72	RR 40,78 (2,54, 653,81)	⊕⊕⊕⊕ Alta

¹A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento foi alta e desproporcional entre os grupos. O IC sobrepassa o efeito nulo.

²Estudo sem cegamento. A avaliação do desfecho pode ser influenciada pelo não cegamento dos participantes e/ou pesquisadores.

³Apesar de o estudo não ter ocultado a identificação dos grupos, as imagens utilizadas para este desfecho foram avaliadas centralmente por profissionais que desconheciam as atribuições do grupo e por este motivo não houve rebaixamento na pontuação.

Fonte: elaboração própria a partir das publicações do estudo COMFORT-II (32-34, 36).

³ Tempo desde a randomização e o primeiro aumento no volume do baço ≥ 25% do nadir do estudo, irradiação esplênica, esplenectomia, transformação leucêmica ou morte.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em ambos os estudos COMFORT-I e II uma proporção de pacientes no grupo ruxolitinibe alcançaram o desfecho primário dos estudos (redução no volume do baço $\geq 35\%$ em relação ao basal) tanto na semana 24 quanto na semana 48. Do mesmo modo, uma proporção estatisticamente significativa no grupo ruxolitinibe tiveram redução na pontuação de sintomas $\geq 50\%$ em relação ao valor basal. A sobrevida global foi considerada nestes estudos como desfecho secundário e seus resultados geram incertezas.

Os eventos adversos observados nos estudos, em geral, eram passíveis de controle. A anemia e trombocitopenia são eventos adversos importantes, e resultaram em redução de dose do medicamento nas semanas iniciais do tratamento, porém se mostraram passíveis de controle e reversíveis.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) desenvolvida 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 $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao TCTH, na perspectiva do SUS. A ACU foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (42). No **Quadro 10** estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec.

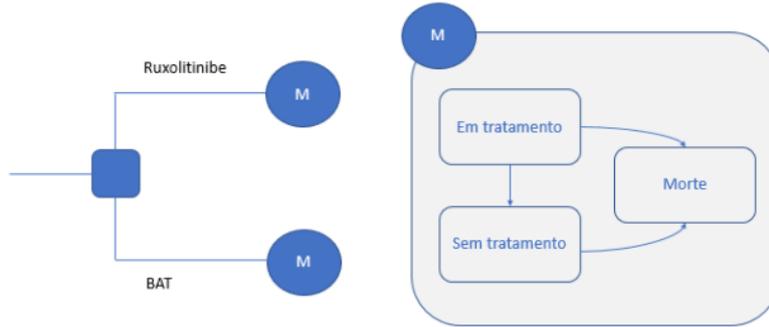
Quadro 10 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado à proposta
População do estudo e subgrupos	Pacientes adultos com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao TCTH	Adequado à proposta
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	<ol style="list-style-type: none"> Valores médios de autorizações de procedimento de alta complexidade (APACs) códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0 correspondentes a quimioterapia de doença mieloproliferativa 1ª e 2ª linha. Hidroxiureia e glicocorticoides 	<ol style="list-style-type: none"> Adequado, Parcialmente adequado. Glicocorticoide não é um comparador comumente utilizado como monoterapia.
Horizonte temporal	25 anos	Adequado, suficiente para estimar diferenças entre os custos e resultados no contexto da doença e possíveis variações foram

		consideradas na análise de sensibilidade
Taxa de desconto	5%	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs)	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida global (dados de seguimento de 5 anos) Taxa de descontinuação	Parcialmente adequado Estimativas baseadas na análise combinada de dois ensaios clínicos com comparadores e delineamento de estudo diferentes.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<i>Utility</i> : aplicou-se o instrumento MF-8D (medidas baseadas em preferências, para mielofibrose).	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos Custos com aquisição de medicamentos Procedimentos Acompanhamento dos pacientes Manejo de eventos adversos	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Adequado

O modelo de custo-utilidade adotado pelo demandante simulou a jornada de tratamento dos pacientes adultos diagnosticados com mielofibrose-2 ou alto, inelegíveis ao TCTH. O modelo foi estruturado com duas possibilidades de tratamento: ruxolitinibe ou a melhor terapia disponível (MTD). A MTD daria aos pacientes algum controle dos sintomas e pouca melhora na qualidade de vida relacionada à saúde. De modo pareado, um modelo foi adotado com três estados de saúde distintos (**Figura 6**):

- “em tratamento”: pacientes vivos, recebendo tratamento com ruxolitinibe ou MTD (=BAT);
- “sem tratamento”: pacientes vivos que descontinuaram o tratamento com ruxolitinibe ou MTD e seguiram com terapias subsequentes e outras terapias de suporte;
- “morte”: pacientes que foram a óbito por qualquer causa (estado absorvivo).



Fonte: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2021, p. 117 (23)
Figura 6. Modelo proposto para avaliação econômica - pacientes com mielofibrose

As transições nos estados de saúde do modelo foram baseadas nos dados de sobrevida global e descontinuação de tratamento dos ensaios clínicos COMFORT-I (24) e II (32). As curvas individuais de sobrevida global de 5 anos e descontinuação de tratamento foram utilizadas para estimar a proporção de pacientes vivos em cada ciclo para cada opção terapêutica em ambos estados de saúde (em tratamento e sem tratamento). Inicialmente todos os pacientes poderiam permanecer no mesmo estado ou avançar para o estado “sem tratamento” ou “morte”.

Destaca-se que a leucemia mieloide aguda (LMA), uma complicação presente nos pacientes com mielofibrose, não foi adicionada como um estado de transição, pois o impacto da progressão de mielofibrose para LMA já foi considerada nos dados de sobrevida global. Para evitar o efeito duplicado de dados de progressão de LMA com as informações de sobrevida global, o demandante considerou as consequências da LMA nos dados de *utility* e de custos do modelo.

As curvas de sobrevida global e descontinuação foram parametrizadas separadamente para minimizar os graus de incerteza com dados de correlação de um desfecho para outro. Os dados foram obtidos de uma análise combinada dos estudos COMFORT-I e II e aplicado ajuste estatístico do efeito do *crossover*, pois o estudo COMFORT-I apresentou taxa de cruzamento do grupo placebo (23,4%) para o grupo ruxolitinibe.

A escolha da parametrização levou em conta a avaliação da função paramétrica com melhor ajuste do ponto de vista da análise estatística (critério de informação Akaike [AIC], e o critério Bayesiano de Schwarz [BIC]), e avaliação da validade clínica das curvas extrapoladas para garantir plausibilidade clínica da população de pacientes estudada. A curva gerada pela análise de Weibull foi mais consistente com a realidade e a que apresentou o melhor ajuste dos critérios estatísticos (AIC e BIC), sendo adotada na avaliação econômica. As diferentes parametrizações das curvas também foram exploradas nas análises de sensibilidade.

As medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (*utilities*) foram obtidas com base no instrumento MF-8D (medidas baseadas em preferência, para mielofibrose)(43). O valor basal de *utility*, adotado no modelo que consta no dossiê do demandante, foi extraído do artigo que validou o MF-8D (43). Os valores incrementais e decrementais foram derivados de análise dos dados extraídos do estudo COMFORT-I (24).

A taxa de resposta dos pacientes acompanhados com mielofibrose também foi uma variável inserida no modelo econômico apresentado. Para tanto, o demandante adaptou a definição de resposta do estudo COMFORT-II e as denominou no modelo como “resposta de baço” e “resposta de sintomas”. Deste modo, a porcentagem de respondedores ao ruxolitinibe formou-se pela soma da proporção de pacientes que obtiveram resposta de baço e a proporção de pacientes que obtiveram resposta de sintomas, descritas nos estudos COMFORT-I e II (24, 32).

Além dos dados de eficácia (sobrevida global e descontinuação do tratamento) e *utilities*, os eventos adversos foram inseridos no modelo, sendo preconizado todos os eventos grau ≥ 3 e com incidência $> 2\%$ em ambos os grupos analisados (ruxolitinibe e melhor terapia disponível). Os dados foram baseados no estudo COMFORT-II (32). Os eventos adversos analisados na semana 48 foram convertidos e ajustados para 28 dias (ciclo de tratamento do modelo), utilizando o modelo de riscos proporcionais (*Cox proportional hazards*).

Para cálculo do custo unitário e total (por ciclo de tratamento de 28 dias), o demandante considerou o valor de R\$ 19.585,00 correspondente à apresentação de ruxolitinibe de 15 mg ou 20 mg com 60 comprimidos, valor este, apresentado como sendo uma proposta da empresa que comercializa o medicamento no Brasil (Novartis Brasil) em oferecer um desconto de 30% sobre o valor publicado pela CMED correspondente ao preço de fábrica com ICMS de 18% (R\$ 27.978,00). O valor publicado pela CMED em Janeiro de 2022 correspondente ao preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%) para as mesmas apresentações, é de R\$ 21.954,27 (44).

A posologia descrita na bula do medicamento aprovada pela Anvisa (18) foi utilizada nos cálculos. A dose inicial preconizada na bula é de 15 mg por via oral duas vezes ao dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas > 200.000 . A depender das contagens de células sanguíneas, a dose pode ser titulada até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia. Para os cálculos de custos, adotou-se apenas as posologias de 15 mg e 20 mg, sendo que ambas apresentam o mesmo preço por comprimido. Os preços do medicamento e custos do tratamento estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe

Medicamento	Apresentação	PF 18%	Preço proposto (c/ desconto 30%)	Custo diário de tratamento	Custo por ciclo de tratamento (28 dias)
Ruxolitinibe	15 mg ou 20 mg com 60 comprimidos	R\$ 27.978,00	R\$ 19.585,00	R\$ 652,82	R\$ 18.278,90

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 126 (23)

Para fins de comparação, foram calculados os valores (média ponderada) das autorizações de procedimento ambulatorial (APACs - alta complexidade) códigos 03.04.03.003-1 (R\$ 150,00) e 03.04.03.004-0 (R\$ 1.800,00) correspondentes a quimioterapia de doença mieloproliferativa rara 1ª e 2ª linha, referentes a procedimentos emitidos em quatro anos (2017 a 2020), dados secundários obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (45).

Adicionalmente, um cenário alternativo de comparação foi apresentado com o custo de outras opções terapêuticas (melhor terapia disponível): hidroxiureia e glicocorticoides. Para os cálculos das doses da MTD utilizou-se a média ponderada de uso destes medicamentos, informadas no estudo COMFORT-II(32). Em relação à hidroxiureia, cabe ressaltar que a mesma é disponibilizada no SUS, contemplada no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e transtornos falciformes. O tratamento de mielofibrose não está contemplado no CEAF. Assim, as compras deste medicamento são realizadas pelas instituições que atendem os pacientes, e o valor de reembolso, corresponde ao valor da APAC. Como o demandante não informou a fonte para obter os valores de hidroxiureia, esta Secretaria-Executiva consultou o SIGTAP (código 06.04.48.001-6), onde consta o valor de R\$ 1,20 por cápsula de 500 mg (R\$ 4,80 por dia de tratamento). De forma adicional, esta Secretaria-Executiva consultou o banco de preços em saúde onde consta o menor valor de compra (R\$ 1,28 por cápsula/R\$ 5,12 por dia de tratamento), compra realizada em janeiro de 2021. O demandante não informou qual glicocorticoide foi elencado para o cálculo, no entanto, como mencionou o estudo COMFORT-II, assume-se neste caso, que se trata de prednisona, prednisolona ou metilprednisolona. Os custos dos comparadores estão descritos na **Tabela 6**, a porcentagem de pacientes em uso foi obtida do estudo COMFORT-II.

Tabela 6. Custos do tratamento com hidroxiureia e glicocorticoides

Medicamento	Posologia	Custo diário	Custo por ciclo (28 dias)	% pacientes em uso	Custo por paciente (por ciclo)
Hidroxiureia	2100 mg 1x/dia	R\$ 4,56	R\$ 127,67	47%	R\$ 60,00
Glicocorticoide	35 mg 1x/dia	R\$ 5,37	R\$ 150,36	16%	R\$ 24,07

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 127 (23)

Os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos foram extraídos do artigo de Fernandes e colaboradores (46), publicado em 2011, no qual os autores descreveram os custos de tratamento dos eventos adversos sob a perspectiva do SUS e do sistema de saúde suplementar. Em função da data de publicação, o demandante ajustou os valores pela inflação, atualizando-os. A despeito desta fonte, cabem algumas ponderações:

- O evento adverso “aumento de peso”, sinalizado no dossiê como obtido do referido artigo, não está descrito no mesmo; Esta Secretaria-Executiva acrescenta a seguinte observação: a alteração de peso reportada no estudo COMFORT-I esta mais relacionada ao efeito benéfico do medicamento do que aos eventos adversos. Apesar desta observação, considerando o valor assumido no modelo, tal informação não impacta no resultado final.
- No artigo constam os custos do evento adverso “dor”, de forma generalizada, de modo que o demandante, ao incluir os custos dos eventos adversos “dor abdominal” e “dor nas costas” informados

no artigo, pode estar subestimando ou superestimando o custo do controle destes eventos. Nos ensaios clínicos incluídos no dossiê e neste relatório, os autores reportaram “artralgia”, e não “dor nas costas”.

Os eventos adversos trombocitopenia e anemia foram calculados com base nos valores disponibilizados na tabela de gerenciamento de procedimentos e OPM (SIGTAP) (47) do SUS e banco de preços em saúde. Para o cálculo do controle destes eventos adversos, o demandante considerou o valor da consulta com especialista, hemograma e transfusão de concentrados de hemácias ou plaquetas (**Anexo 4**). Considerando que diarreia foi o segundo evento adverso mais reportado no COMFORT-I (23,2%) poderiam tê-la incluído no modelo. O demandante informou que alguns eventos adversos foram obtidos a partir da “opinião de especialistas”, gerando incertezas quanto à frequência e real significância destes custos no modelo. Tais apontamentos não refletem prejuízos ao resultado final da avaliação econômica.

O custo de cada evento adverso foi ponderado por meio de seus respectivos riscos (% de pacientes vivenciando o evento adverso por ciclo) e ajustados para o modelo (

Tabela 7; Tabela 8).

Tabela 7. Custos de manejo dos eventos adversos

Evento adverso	Custo por evento	Fonte
Aumento de peso	R\$ 171,79	Fernandes e col
Dispneia	R\$ 171,79	Fernandes e col
Dor abdominal	R\$ 721,19	Fernandes e col
Dor nas costas	R\$ 721,19	Fernandes e col
Anemia	R\$ 606,78	Calculado
Pirexia	R\$ 171,78	Calculado
Pneumonia	R\$ 1.051,13	Calculado
Trombocitopenia	R\$ 877,47	Calculado

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 12 (23)

Tabela 8. Custo médio ponderado do manejo dos eventos adversos por paciente, por ciclo de tratamento

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

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 128 (23)

O monitoramento dos pacientes foi adicionado ao modelo, com valores obtidos do SIGTAP (47). A porcentagem de uso de cada serviço ou procedimento foram estimados pelo demandante com base na opinião de especialistas (

Tabela 9) e serviu para os cálculos dos custos ponderados (**Tabela 10**).

Tabela 9. Custos e utilização dos serviços e procedimentos para monitoramento dos pacientes com mielofibrose

Serviço ou procedimento	Custo unitário ¹	% de pacientes que necessitam do serviço ou procedimento (ruxolitinibe ou MTD ²)
Consulta médica em atenção especializada (hematologista) 03.01.01.007-2	R\$ 10,00	33%
Exames laboratoriais (hemograma completo) 02.02.02.038-0	R\$ 4,11	50%
Atendimento de urgência com observação até 24h em atenção especializada 03.01.06.002-9	R\$ 12,47	17%
Visitas com internação	R\$ 700,55	8%

¹ Valores obtidos no SIGTAP (47); ² MTD: melhor terapia disponível

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 129 (23)

Tabela 10. Custo médio ponderado dos serviços e procedimentos para monitoramento por paciente, por ciclo de tratamento

Serviço ou procedimento	Ruxolitinibe ou MTD ¹
Consulta médica em atenção especializada (hematologista)	R\$ 3,30
Exames laboratoriais (hemograma completo)	R\$ 2,06
Atendimento de urgência com observação até 24h em atenção especializada	R\$ 2,12
Visitas com internação	R\$ 56,04
Custo médio total	R\$ 63,52

¹ MTD: melhor terapia disponível

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 129 (23)

O custo de fim de vida de vida também foi apresentado, visto que no modelo, a morte foi considerada um estado de saúde (**Figura 6**). Para o cálculo, o demandante utilizou o valor médio reembolsado via APAC com o código 03.03.13.006-7 (R\$ 71,65) - tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas-, referente ao ano de 2020, cujo valor foi de R\$ 1.456,51.

No modelo também há o estado “sem tratamento”, em que pacientes vivos descontinuaram o tratamento com ruxolitinibe ou MTD e seguiram com terapias subsequentes. Neste caso, o demandante inseriu os custos de tratamento da leucemia mieloide aguda, grave complicação que ocorre nos pacientes com mielofibrose. Para o custo utilizaram o valor da APAC, R\$ 2.300,00 com o código 03.04.06.007-0 (quimioterapia de leucemia aguda/mielodisplasia/ linfoma de Burkitt 1ª linha).

7.1.1. Resultado

Na análise do cenário base em que se comparou o custo de ruxolitinibe com as médias de valor das APACs, em um horizonte temporal de 25 anos, e desconto de 5% em custos e desfechos, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 319.169,00 por QALY salvo (**Tabela 11**).

Tabela 11. Dados de custo-efetividade no cenário base

Estado de saúde e variáveis			
	Ruxolitinibe	APAC ¹	Valor incremental
Em tratamento			
Aquisição de medicamentos	R\$ 778.662,00	R\$ 4.015,00	R\$ 774.647,00
Acompanhamento	R\$ 2.706,00	R\$ 603,00	R\$ 2.102,00
Eventos adversos	R\$ 693,00	R\$ 103,00	R\$ 590,00
Custo (1)	R\$ 782.061,00	R\$ 4.721,00	R\$ 777.340,00
Sem tratamento			
Aquisição de medicamentos	R\$ 0,00	R\$ 9.262,00	- R\$ 9.262,00
Acompanhamento	R\$ 1.570,00	R\$ 1.392,00	R\$ 178,00
Eventos adversos	R\$ 269,00	R\$ 238,00	R\$ 30,00
Custo (2)	R\$ 1.838,00	R\$ 10.893,00	-9.054,00
Evolução para leucemia (3)	R\$ 145,00	R\$ 132,00	R\$ 13,00
Fim de vida (4)	R\$ 1.091,00	R\$ 1.286,00	-R\$ 197,00
Custo total (1+2+3+4)	R\$ 785.136,00	R\$ 17.034,00	R\$ 768.101,00
QALY²	4,14	1,73	2,41
RCUI³ (R\$/QALY salvo)	R\$ 319.169 por QALY salvo		

Legenda: ¹ APAC: autorização de procedimentos ambulatoriais. ² QALY: quality-adjusted life Years.

³ RCUI: razão de custo-utilidade incremental

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 131 (23)

No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 320.505,00 por QALY salvo (**Tabela 12**).

Tabela 12. Dados de custo-utilidade no cenário alternativo

Estado de saúde e variáveis			
	Ruxolitinibe	MTD ¹	Valor incremental
Em tratamento			
Aquisição de medicamentos	R\$ 778.662,00	R\$ 799,00	R\$ 777.863,00
Acompanhamento	R\$ 2.706,00	R\$ 603,00	R\$ 2.102,00
Eventos adversos	R\$ 693,00	R\$ 103,00	R\$ 590,00
Custo (1)	R\$ 782.061	R\$ 1.505,00	R\$ 780.556,00
Sem tratamento			
Aquisição de medicamentos	zero	R\$ 9.262,00	-R\$ 9.262,00
acompanhamento	R\$ 1.570,00	R\$ 1.392,00	R\$ 178,00
Eventos adversos	R\$ 269,00	R\$ 238,00	R\$ 30,00
Custo (2)	R\$ 1.838,00	R\$ 10.893,00	- R\$ 9.054,00
Fim de vida (3)	R\$ 1.236,00	R\$ 1.420,00	- R\$ 184,00

Custo total (1+2+3)	R\$ 785,136,00	R\$ 13.818,00	R\$ 771.317,00
QALY²	4,14	1,73	2,41
RCUI (R\$/QALY salvo)	R\$ 320.505,00 por QALY salvo		

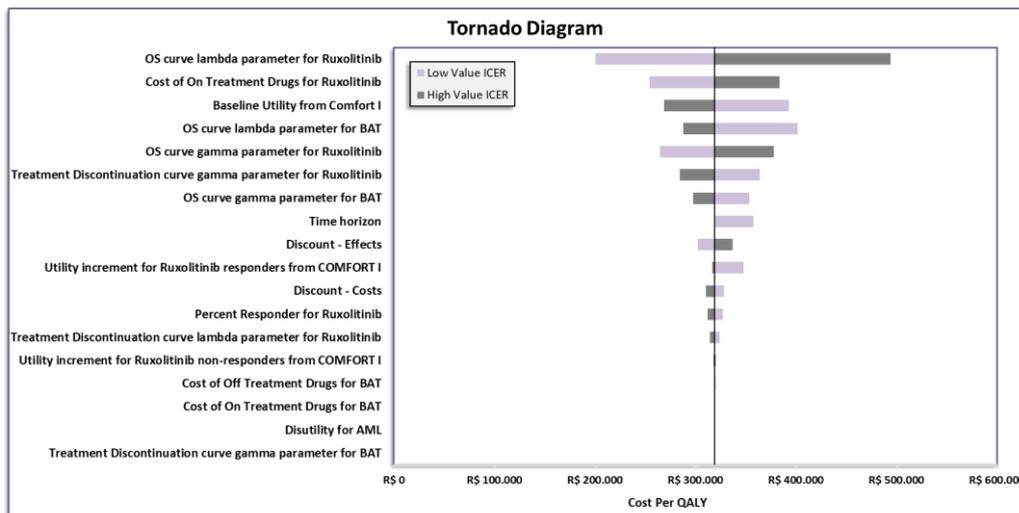
Legenda: ¹ MTD: melhor terapia disponível. ² QALY: quality-adjusted life Years.

³ RCUI: razão de custo-utilidade incremental

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 132 (23)

Para analisar as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo e identificar as variáveis que mais impactaram nos resultados, o demandante conduziu as análises de sensibilidade univariada e probabilística.

Na análise univariada, representada pelo diagrama de Tornado (**Figura 7**), os parâmetros do cenário base foram avaliados em relação ao impacto sobre QALY. Os parâmetros foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis na literatura. Na ausência destes, os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$ 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 variou de 10 a 30 anos. Apenas os resultados com maior influência na análise estão no diagrama de Tornado. Os parâmetro de maior impacto nos resultados do modelo foram as alterações das curvas de sobrevida, custo de ruxolitinibe e *utility*.



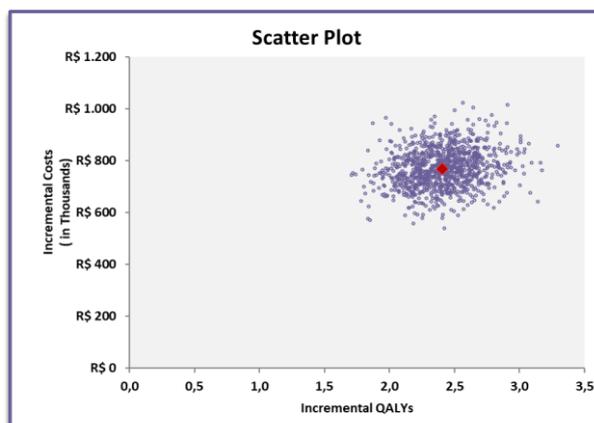
Fonte: Dossiê da ABHH, 2021, p. 133 (23)

Figura 7. Diagrama de Tornado (custo por QALY)

O parâmetro lambda da curva de sobrevida foi o que mais influenciou o resultado final, porém, como as distribuições devem ser baseadas em critérios estatísticos (BIC e AIC) e não só na plausibilidade clínica da doença, esses parâmetros foram apenas variados na análise de sensibilidade univariada de modo informativo. 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 variação dos diferentes parâmetros do modelo não foi capaz de alterar os resultados do cenário base.

Na análise de sensibilidade probabilística (**Figura 8**), calculada com 1.000 simulações, atribuiu-se para os parâmetros de custo a distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi utilizada a distribuição

beta e log-normal da HR e parâmetros das curvas de sobrevida dos estudos. Assumiu-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.



Fonte: Dossiê da ABHH, 2021, p. 135 (23)

Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística para AVAQ

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística indicam maior eficácia entre ruxolitinibe e MTD em 100% das simulações realizadas. O ruxolitinibe apresentou custo superior ao MTD.

7.1.2 Limitações

Os dados de sobrevida global utilizado no modelo foi obtido a partir de uma análise combinada de dois ensaios clínicos conduzido com comparadores diferentes, sendo que a mediana de sobrevida global não havia sido alcançada no grupo ruxolitinibe.

A porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia (47%) foi obtida do estudo COMFORT-II e corresponde a 34 pacientes de um grupo de 73 participantes, não é possível afirmar que este quantitativo corresponda à realidade da população, pode estar subestimado.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante realizou análise das estimativas de impacto orçamentário, simulando a incorporação de ruxolitinibe como opção de tratamento de pacientes adultos com mielofibrose, intermediário-2 ou alto risco, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$ e ineligíveis ao TCTH no SUS.

População

Como não há um CID-10 específico para mielofibrose, há uma dificuldade para estimar a população com mielofibrose. O demandante estimou a quantidade da população que se beneficiaria da tecnologia a partir de referenciais epidemiológicos oriundos de publicações internacionais e de um estudo local.

Estimou-se a prevalência de indivíduos diagnosticados com mielofibrose no Brasil com base nos dados publicados por Nonino e colaboradores (2021)(8), referentes a uma base de dados do Hospital de Base do Distrito Federal (DF), da

qual foram extraídos dados de 5 anos de atendimento (2014 a 2018). O cálculo foi feito com o número de pacientes atendidos e o total da população na região do DF, assim, chegou-se ao valor de prevalência de 0,69 casos de mielofibrose por 100.000 habitantes por ano. Assumiu-se a premissa de que a taxa de diagnóstico de novos pacientes e a taxa de mortalidade são semelhantes, e assim, o número de pacientes diagnosticados por ano torna-se constante.

Os dados publicados no estudo de Cervantes e colegas (2009)(9) foram utilizados para estimar a proporção de pacientes com escore IPSS intermediário-2 e alto risco. Para fins de comparação, o demandante consultou publicação de séries de casos com 62 e 74 pacientes brasileiros, as quais aproximadamente 50% dos pacientes tinham escore IPSS intermediário-2 e alto risco (48, 49), semelhante ao que foi relatado no estudo de Cervantes e colegas (2009)(9) que incluiu 1.054 pacientes.

Como a contagem de plaquetas $> 100.000 \text{ mm}^3$ compõem os critérios de elegibilidade para uso da tecnologia pleiteada, o demandante consultou um estudo com pacientes da Bélgica (50), o qual relatou as percentagens de pacientes por contagem de plaquetas, agregando às estimativas, a percentagem de pacientes com plaquetas $> 100.000 \text{ mm}^3$.

Outro critério de elegibilidade que compõem o dossiê, é de que somente pacientes inelegíveis ao TCTH teriam indicação de uso do medicamento. Para tanto, o demandante relatou que obteve os dados em uma pesquisa conduzida com 160 pacientes com mielofibrose no Brasil, e assumiu que 75% dos pacientes estariam nesta condição (51). Aparentemente o demandante obteve este quantitativo considerando o critério “faixa etária”. A Secretaria-Executiva consultou a referência informada pelo demandante e, seguindo este critério, foram considerados inelegíveis ao TCTH os pacientes com idade ≥ 50 anos. Visto que, em 2020 a Conitec publicou relatório de recomendação de ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de TCTH alogênico (52), esta Secretaria-Executiva ajustou a porcentagem de pacientes inelegíveis ao TCTH. Na **Tabela 13** consta o quantitativo correspondente aos pacientes elegíveis ao tratamento apresentados pelo demandante e na **Tabela 14** consta a população elegível com ajuste na porcentagem de pacientes inelegíveis ao TCTH, segundo critério de idade.

Tabela 13. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível

Característica	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasil¹	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Prevalência de mielofibrose² (sistema público de saúde)	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%
Quantidade de pacientes	1478	1488	1497	1507	1515
% de pacientes com IPSS intermediário-2 ou alto³	49%	49%	49%	49%	49%
Quantidade de pacientes com IPSS intermediário-2 ou alto risco	724	729	734	738	743
Quantidade de pacientes com plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$	579	583	587	591	594
% de pacientes inelegíveis ao TCTH⁴	75%	75%	75%	75%	75%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento	434	437	440	443	446

¹Dados do IBGE. ²Baseado no estudo de Nonino e col. ³Baseado no estudo de Cervantes e col. ⁴Baseado na pesquisa da ABRALÉ

Tabela 14. População elegível atualizada pela Secretaria-Executiva

Quantidade de pacientes com IPSS intermediário-2 ou alto e contagem de plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$	579	583	587	591	594
% de pacientes inelegíveis ao TCTH¹	21%	21%	21%	21%	21%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento	122	122	123	124	125

¹Baseado na pesquisa da ABRALÉ, pacientes com idade ≥ 70 anos.

Perspectiva da análise

A perspectiva do estudo foi a do Sistema Único de Saúde.

Horizonte temporal

As informações foram referentes ao período de cinco anos (2022 a 2026) conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário (53).

Preço proposto para incorporação

O valor proposto e inserido nos cálculos do impacto orçamentário está descrito na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e foi baseado no valor informado pela CMED (PF 18%) aplicado o desconto de 30% oferecido pela empresa detentora do registro do medicamento no Brasil. A mesma premissa de posologia utilizada no modelo de custo-utilidade foi aplicada na AIO, desta forma, apenas as posologias de 15 mg e 20 mg foram empregadas no cálculo.

O custo mensal do comparador foi considerado ao equivalente à média ponderada dos valores reembolsados nas APACs de 1ª linha (03.04.03.003-1, valor atual R\$ 150,00) e 2ª linha de tratamento (03.04.03.004-0, valor atual R\$ 1.800,00) no ano de 2018, conforme proporção de utilização informada pelo DATASUS nos últimos quatro anos. O custo anual com APAC totalizou R\$ 5.071,08 e os valores de tratamento mensal com ruxolitinibe ou comparador estão descritos na **Tabela 15**.

Tabela 15. Custo de tratamento com ruxolitinibe versus média ponderada dos valores da APAC

Tratamento	Posologia	Custo diário de tratamento	Custo mensal	Custo anual
Ruxolitinibe	15 mg ou 20 mg 2x ao dia	R\$ 652,82	R\$ 19.584,54	R\$ 235.014,44
APAC (1ª linha e 2ª linha)	1 x mês	-	R\$ 422,59 ¹	R\$ 5.071,08

¹ média ponderada dos últimos 4 anos

Resultados

Com base na estimativa da população elegível ajustada pela Secretaria Executiva, participação de mercado e custos de tratamento, o valor incremental da incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de pacientes com mielofibrose, IPSS intermediário-2 ou alto risco, inelegíveis ao TCTH, na perspectiva do SUS está descrito na **Tabela 16**.

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ruxolitinibe

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹ R\$	Taxa de difusão para o ruxolitinibe	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ² R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2022	122	616.852	40%	11.805.086	11.188.234

2023	122	621.032	50%	14.701.092	14.080.060
2024	123	625.053	60%	17.630.508	17.005.455
2025	124	628.914	65%	19.165.286	18.536.372
2026	125	632.610	70%	20.712.194	20.079.584
Total em 5 anos	616	3.124.461	-	84.014.166	80.889.705

Apenas para fins de constatação, o impacto orçamentário baseado na população informada pelo demandante está na **Tabela 17**.

Tabela 17. Impacto orçamentário informado pelo demandante

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base)¹	Taxa de difusão para o ruxolitinibe	Impacto orçamentário com o comparador¹ e a intervenção²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	434	R\$ 2.203.044,00	40%	R\$ 42.161.023,00	R\$ 39.957.979,00
2023	437	R\$ 2.217.972,00	50%	R\$ 52.503.902,00	R\$ 50.285.930,00
2024	440	R\$ 2.232.331,00	60%	R\$ 62.966.099,00	R\$ 60.733.768,00
2025	443	R\$ 2.246.120,00	65%	R\$ 68.447.449,00	R\$ 66.201.329,00
2026	446	R\$ 2.259.322,00	70%	R\$ 73.972.121,00	R\$ 71.712.798,00
Total em 5 anos	2.200	R\$ 11.156.789,00	-	R\$ 300.050.493	R\$ 288.891.805

Com a população ajustada pela Secretaria Executiva, a incorporação de ruxolitinibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 80 milhões em cinco anos.

Como forma de demonstrar que atualmente já há um gasto com ruxolitinibe no SUS, o demandante analisou dados retrospectivos referentes a compras deste medicamento por estados, municípios ou instituições de saúde. Nos anos de 2019 e 2020 observou-se aumento de 44% nas aquisições de ruxolitinibe nos estados brasileiros, representando um custo total de R\$ 31,2 milhões e R\$ 44,9 milhões nos anos de 2019 e 2020, respectivamente. Com base nestes valores,

o demandante estimou uma economia de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano de incorporação, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação.

Limitações

O modelo utilizou dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizam o medicamento e afetando o resultado apresentado.

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Ruxolitinibe é recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* desde 2016 como um possível tratamento para tratar esplenomegalia ou sintomas relacionados à mielofibrose primária, pós policitemia vera ou pós trombocitopenia essencial classificada como risco intermediário-2 ou alto risco. Esta recomendação ficou condicionada à empresa fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. O guia de recomendação foi revisado em 2019, porém nenhuma nova informação foi encontrada para alterar a decisão inicial (54).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomendou em 2013 o uso de ruxolitinibe para pacientes com mielofibrose risco intermediário a alto, avaliados com o *Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) plus* ou pacientes com esplenomegalia sintomática, com estado de desempenho ECOG ≤ 3 e sem tratamento prévio ou refratário a outro tratamento. O comitê responsável pelas análises e recomendação consideraram satisfatório o benefício clínico obtido com ruxolitinibe, baseado na melhora da qualidade de vida e sintomas associados à mielofibrose, sendo estes considerados desfechos muito importantes para os pacientes. Outro motivo para esta recomendação foi a limitação de opções terapêuticas para este grupo de pacientes. O comitê fez a ressalva quanto ao preço submetido na época, que na avaliação do painel de avaliação econômica, ruxolitinibe não foi considerado custo-efetivo comparado com a melhor terapia disponível (55).

Em 2015 a *Scottish Medicines Consortium* após avaliar as informações relacionadas ao ruxolitinibe recomendou o uso no sistema de saúde escocês para o tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à mielofibrose primária, pós Policitemia vera ou pós trombocitopenia essencial. A decisão levou em conta o esquema de acesso do paciente, o qual melhora o custo efetividade do medicamento (56).

Na avaliação da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) – órgão que regula e supervisiona o setor de medicamentos em Portugal – ruxolitinibe foi considerado um medicamento que apresenta Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), por maior eficácia sobre o placebo ou a Melhor Terapêutica Disponível em doentes com risco intermédio-2 e risco elevado (score IPSS). O estudo de avaliação econômica demonstrou que a utilização de ruxolitinib é custo-efetivo na indicação clínica considerada na análise (57).

Na Austrália ruxolitinibe foi incluído na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), o qual é parte do programa nacional de medicamentos do governo australiano. Ruxolitinibe foi recomendado em 2015 para pacientes com risco intermediário 1, 2 e alto risco, sendo que no caso de pacientes com risco intermediário 1 há algumas restrições (58).

8. ACEITABILIDADE

Ruxolitinibe é disponibilizado na forma de comprimidos, com administração diária, duas vezes ao dia. Apesar da comodidade, está suscetível à adesão do paciente ao tratamento.

Os eventos adversos podem ser incômodos ao paciente, seu impacto dependerá do estado de saúde do paciente no início do tratamento, incluindo sintomas relacionados à doença.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente não há PCDT para o tratamento de mielofibrose no Brasil. A hidroxiureia, um dos medicamentos utilizados no tratamento, não possui indicação em bula para o tratamento da mielofibrose, é obtida pelos estabelecimentos que atendem pacientes com essa doença, os quais são reembolsados com valores previstos nas APACs de primeira e segunda linha de tratamento, os quais são de R\$ 150,00 e R\$ 1.800,00 respectivamente. Havendo a incorporação de ruxolitinibe, caso a aquisição fique sob a responsabilidade dos estabelecimentos de saúde, haveria necessidade de revisar os valores das APACs ou gerar um novo código de reembolso. Outra opção seria a compra centralizada pelo Ministério da Saúde e distribuição às secretarias estaduais de saúde.

Na prática clínica não haverá impactos, uma vez que o monitoramento de eficácia e eventos adversos se dá com os mesmos exames habitualmente oferecidos no SUS.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar tecnologias potenciais para o tratamento mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

A busca foi realizada no dia 23 de fevereiro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Myelofibrosis | Phase 3, 4*; e (ii) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Myelofibrosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos

na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias para a população proposta.

De acordo com a avaliação de situação patentária relacionada ao medicamento, há três patentes vigentes no país, cujos objetos devem ser observados e respeitados por se tratar da proteção específica do medicamento Ruxolitinibe, as quais são: BR122020005540 5 vigente até 14/01/2030; PI0619817-1 vigente até 12/12/2026, BR112012029653 1 vigente até 20/05/2031. Além disso, há 13 pedidos de patentes que se encontram em trâmite no INPI e os demais pedidos de patentes se encontram em domínio público (**Apêndice 1**).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 16/02/2022 a 02/03/2022 e três pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de indicação do próprio grupo de inscritos.

A representante declarou que não tem vínculo direto com a indústria fabricante de tecnologias em saúde, mas participa de pesquisa clínica, recebendo o medicamento fornecido pela empresa Novartis a qual envia diretamente ao hospital onde é feita a pesquisa. A participante contou que a condição de saúde foi de difícil diagnóstico, experiência também compartilhada por outros pacientes com quem tem contato em redes sociais.

Ela apresenta o baço alterado desde 1994, mas isso nunca tinha sido um fato relevante para os profissionais de saúde que a atendiam. Em 2008, ela começou a apresentar uma anemia persistente e diversos exames foram realizados, mas ainda não tinha sido confirmado o diagnóstico. Junto à anemia, passou a ter muita fadiga e dores abdominais. Somente em 2010, com a ida a um hematologista, os exames passaram a ser direcionados para a investigação de algum problema na medula. Assim, realizou exames de biópsia de medula, cariótipo e genético e foi diagnosticada a mielofibrose primária positiva para JAK2.

Começou o tratamento que estava disponível na época. Tomava alopurinol com o objetivo de regular seu ácido úrico e tinha consultas periódicas para acompanhar a evolução da doença.

Em 2013, seu médico soube da pesquisa sobre o ruxolitinibe e propôs que ela ingressasse, já que preenchia todos os requisitos (tinha contagem de plaquetas acima de 100.000 e era JAK2 positivo).

Antes do início do medicamento, ela apresentava muita fadiga e a anemia continuava aumentando, assim como as dores abdominais. Tinha dificuldades no trabalho e ao subir rampas, tinha que se deslocar pausadamente. Além disso, começou a ter coceiras nos braços e pernas, também um sintoma da mielofibrose. Seu baço chegou a aumentar até 5 centímetros para fora da costela e precisava tomar muito cuidado com acidentes.

Quando ela começou a tomar o ruxolitinibe, os sintomas praticamente desapareceram. As coceiras sumiram, as dores aliviaram e, aos poucos, o tamanho do baço regrediu. No início, a posologia era de 20 mg por dia, 10 mg de manhã e 10 mg a noite. Com essa posologia, a anemia persistia e teve que fazer transfusões de sangue. Quando a dosagem foi ajustada para 10 mg por dia, sendo 5 mg de manhã e 5 mg a noite, a anemia ficou controlada e não foi mais necessário fazer transfusões.

Em um momento que teve um problema de apendicite, teve que parar o uso do ruxolitinibe e em uma semana o tamanho do baço voltou a aumentar. Quando o problema de apendicite foi resolvido, voltou a tomar o ruxolitinibe e todos os sintomas voltaram a ficar controlados, apenas com algumas dores e febres, mas em episódios controlados. A participante relata que o medicamento proporcionou uma qualidade de vida que a permitiu continuar trabalhando até se aposentar por tempo de serviço. E que hoje até esquece da doença, mas não esquece de tomar o ruxolitinibe.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acesso [aqui](#).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento não há nenhum outro medicamento registrado no Brasil com indicação específica para o tratamento de mielofibrose. Ruxolitinibe foi registrado em 2015 e tem indicação para tratar a população descrita neste relatório. As cinco agências de ATS consultadas, recomendaram a inclusão deste medicamento no sistema de saúde dos respectivos países, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo.

A evidência foi obtida de dois ensaios clínicos randomizados, totalizando 528 pacientes, nos quais o desfecho primário é considerado substituto (redução no volume do baço), e não principal. Foram apresentados resultados de sobrevida global em 5 anos, porém, em função do cruzamento de grupos previsto no protocolo, os cálculos por ITT limitaram as estimativas no estudo COMFORT-I. Já no estudo COMFORT-II, a sobrevida global foi ajustada e corrigida para o cruzamento, sendo superior ao melhor tratamento disponível. Dado a alguns riscos de viés e em decorrência da imprecisão associada às estimativas obtidas nos estudos, a certeza da evidência variou entre baixa e moderada.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-utilidade para avaliar a relação de ruxolitinibe em comparação a melhor terapia disponível. Na análise do cenário base em que se comparou o custo de ruxolitinibe com as médias de valor das APACs, em um horizonte temporal de 25 anos, e desconto de 5% em custos e desfechos, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 319.169,00 por QALY salvo. No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de 2,41 anos de QALY, resultando em uma RCUI de R\$ 320.505,00 por QALY salvo. A principal limitação do modelo foram os dados de sobrevida global utilizado, pois foi obtido a partir de uma análise combinada de dois ensaios clínicos conduzido com comparadores diferentes. Outro ponto considerado foi em relação à porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia que embasou o cenário de comparação com MTD.

Na avaliação do impacto orçamentário, mesmo com o desconto de 30% oferecido pela empresa fabricante do medicamento, a incorporação de ruxolitinibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 289 milhões em cinco anos. Como forma de demonstrar que atualmente já há um gasto com ruxolitinibe no SUS, o demandante analisou dados retrospectivos referentes a compras deste medicamento por estados, municípios ou instituições de saúde. Em 2019 gastou-se R\$ 31,2 milhões e em 2020, R\$ 44,9 milhões. Com base nestes valores, o demandante estimou uma economia de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano de incorporação, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação. A principal limitação foi o uso de dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal e que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizariam o medicamento e afetando o resultado apresentado. No Brasil há necessidade de informações a respeito da estimativa de pacientes com mielofibrose para melhor subsidiar avaliações econômicas e de impacto orçamentário.

Desde o registro de ruxolitinibe no Brasil, outros inibidores de JAK foram desenvolvidos, e estudos clínicos comparativos com medicamentos de igual mecanismo estão em andamento e quem sabe assim, estimativas mais representativas sejam disponibilizadas em relação ao ruxolitinibe.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros presentes na 106ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09 de março de 2022, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram por encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco, plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética. Os membros consideraram que o tratamento está associado a um maior benefício em termos de alívio de sintomas em função da redução do volume do baço, sendo este desfecho intermediário. A sobrevida global advem de dois ensaios clínicos conduzidos há mais de 10 anos, e a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo que recebeu ruxolitinibe, cogitou-se então confirmar esse benefício por meio de dados obtidos em coortes.

14. REFERÊNCIAS

1. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. *Annals of Hematology*. 2017;96(4):531-5.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8(2).
3. Turgeon ML. *Clinical Hematology - theory and procedures*. 6a ed: Jones & Bartlett; 2018.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2021;96(1):145-62.
5. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rorke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hematology*. 2014;89(6):581-7.

6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology*. 2014;92(4):289-97.
7. Smith CJ, Ruan GJ, Thomas JW, Tefferi A, Go RS, Goyal G, et al. A Population-Based Study of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis in the United States from 2001-2015. *Blood*. 2020;136:48.
8. A N, H K, APADS F. Budget Impact Analysis (BIA) of Ruxolitinib for Treatment of Intermediate-2 or High Risk IPSS Myelofibrosis in the Brazilian Public Healthcare System (SUS). *Value Health*. 2021;24:S35-S6.
9. 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.
10. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
11. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-7.
12. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4):310-8.
13. North Central and East London Cancer Alliance [Internet]. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines: Acute leukaemias and myeloid neoplasms - Part 4: myeloproliferative neoplasms. 2020.
14. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKVd, 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*. 2019;41 Suppl 1(Suppl 1):1-73.
15. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Tabela de situações clínicas do componente especializado da assistência farmacêutica. . 2020.
16. Brasil. Secretaria de saúde do Distrito Federal [Internet]. Medicamentos - talidomida [cited 2022 Feb 02]. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/medicamentos-talidomida/>.
17. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myeloproliferative neoplasms 2021 [cited 2022 Feb 02]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477>.
18. Novartis Biociências S.A. Jakavi (ruxolitinibe). Bula do profissional (atualizada em 25/11/2020). Brasília: Anvisa, 2020.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021
20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
21. Shea BJ, Reeves BC, 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;j4008.
22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
23. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³ ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas: revisão sistemática, custo-utilidade e impacto orçamentário. 2021.
24. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799-807.
25. 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. *British Journal of Haematology*. 2013;161(4):508-16.

26. 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.
27. 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.
28. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Dipersio JF, Catalano JV, 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. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1).
29. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1285-92.
30. 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. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(4):214-21.e1.
31. 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. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(8):479-87.
32. Harrison C, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):787-98.
33. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovska 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.
34. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701-7.
35. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood*. 2014;123(14):2157-60.
36. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan J-J, Al-Ali H-K, Gisslinger H, Knoop L, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *British Journal of Haematology*. 2013;162(2):229-39.
37. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
38. 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.
39. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1).
40. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia Research*. 2009;33(9):1199-203.
41. Cella D, Hahn EA, Dineen K. *Quality of Life Research*. 2002;11(3):207-21.
42. Saúde Md. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
43. Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B. Deriving a Preference-Based Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value in Health*. 2015;18(6):846-55.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação - CMED [Internet]. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas - preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Publicada em 10/01/2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2022_01_v1_1.pdf.
45. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. .
46. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACdM, Takemoto MLS, Santos PMLd, 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(28):18-26.

47. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [citado 2022 Jan 27] [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
48. Souza MC, Rodrigues CA, Silva MRR, Ribeiro J, Tognon R, Castro FA, et al. Application of five prognostic survival scores to primary myelofibrosis in 62 Brazilian patients. *Medical Oncology*. 2013;30(2).
49. Benites BD. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics* [online]. 2013;68(3).
50. Devos T, Zachée P, Bron D, Noens L, Droogenbroeck JV, Mineur P, et al. Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics. *Acta Clinica Belgica*. 2015;70(2):105-11.
51. Melo N. A Jornada do paciente com mielofibrose no Brasil. *Revista da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia*. 2021(55):2.
52. Ministério da Saúde. Conitec. Relatório de recomendação para ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. 2020.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário-manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
54. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis 2016 [cited 2022 14 Feb 2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386>.
55. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis. Pan-Canadian oncology drug review. . 2013.
56. Scottish Medicines Consortium [Internet]. Medicines advice: Ruxolitinib. [cited 2022 14 fev]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2277/ruxolitinib_jakavi_final_february_2015_for_website.pdf.
57. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed)[Internet]. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar: Rituximabe. 2015 [cited 2022 14 Feb]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ruxolitinib_Jakavi_parecerNET.pdf/de1d88a9-80bf-484d-b6c9-3debc3b5aef4?version=1.0.
58. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Public summary document: Ruxolitinib. 2015 [cited 2022 14 Feb].

15. APÊNDICE

Estratégia de busca patentária

Para a busca patentária foram utilizadas as bases de dados Cortellis Competitive Intelligence, Cortellis Generics – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI), e a base de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial – INPI. O Orange Book, base de dados da Food and Drug Administration – FDA, também foi consultado.

Na busca realizada no Cortellis Intelligence, o campo de Busca Avançada foi utilizado para refinar os resultados com maior precisão, utilizando os seguintes termos: “ruxolitinib” or “JAKAVI”. Utilizando a guia Patentes, a busca foi feita a partir da seleção da opção “indication” onde foi inserida o filtro “myelofibrosis”. A partir dos resultados ainda foi

realizado um segundo refinamento, restringindo-se aos documentos com correspondência no Brasil, ou seja, que tenham sido depositados no INPI, tal correspondência foi verificada utilizando as bases de dados do Escritório Europeu - Espacenet e a base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual - PatentScope.

A busca patentária na base de dados Cortellis Intelligence e no Orange Book resultou em 64 documentos de patentes. Destes, 20 objetos tinham pedidos correspondentes depositados no Brasil. Vale destacar algumas informações relacionadas às patentes vigentes:

- i) a patente PI0619817 (está dividida em: BR122019013062), de titularidade da Incyte Holdings Corporation (US), versa sobre “Composto 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-D]pirimidin-4-il)-1h-pirazol-1-il] propanonitrila e sua composição”, foi concedida em 12/12/2006 e tem vigência prevista até 12/12/2026. A mesma refere-se ao:

*“1. Composto, caracterizado pelo fato de que é 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
2. Composto, caracterizado pelo fato de que é (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrila ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.
3. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.”*

- ii) a patente BR122020005540 (número original: PI0619817), de titularidade da Incyte Holdings Corporation (US), versa sobre “Processos para preparar composições de inibidores JAK”, foi concedida em 14/01/2010 e tem vigência prevista até 14/01/2030. A mesma refere-se ao preparo de uma composição compreendendo um racemato de um composto.
- iii) a patente BR112012029653, de titularidade da Incyte Holdings Corporation (US), versa sobre “Formulação farmacêutica para aplicação tópica em pele e seu uso”, foi concedida em 20/05/2011 e tem vigência prevista até 20/05/2031. A mesma apresenta 47 reivindicações em seu objeto.

Os pedidos a seguir encontram-se em análise pelo trâmite convencional do INPI: BR112015010663; BR112014031204; PI1006794 (Número dividido em: BR122020005528; BR122020005541; BR122020005540); BR122020005528 (Número original: PI1006794); BR122020005541 (Número original: PI1006794); BR112020018135; BR112013020798; BR112016023322 (Número dividido em: BR122021024771); BR 12 2021 024771 (Número original: BR112016023322); BR112021010134; BR112019001615; BR112021007945 e BR122019013062 (Número Original: PI0619817). Os demais pedidos encontram-se arquivados ou indeferidos, e desta forma, em domínio público.

E por fim, há um produto (JAKAVI) registrado na ANVISA para este princípio ativo (fosfato de ruxolitinibe), cuja empresa detentora do registro é a NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A (CNPJ: 56.994.502/0001-30), com a situação válida e vencimento em 10/2025.

Conclusão

Pelo exposto, há três patentes vigentes no país, cujos objetos devem ser observados e respeitados por se tratar da proteção específica do medicamento **Ruxolitinibe**, as quais são: **BR122020005540 5 vigente até 14/01/2030; PI0619817-1 vigente até 12/12/2026, BR112012029653 1 vigente até 20/05/2031**. Além disso, há 13 pedidos de patentes que se encontram em trâmite no INPI e os demais pedidos de patentes se encontram em domínio público.

Anexo 1. Estratégias de busca do demandante

Base de dados	Termos relacionados à doença e tratamento	Termos para ensaios clínicos e revisões sistemática	Total de resultados
PubMed	("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")	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR metaanalysis[tiab] OR metaanalysis[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 ("followup 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])))	465

LILACS	<p> (“Mielofibrose Primária” OR “Primary Myelofibrosis” OR “Mielofibrosis Primaria” OR “Myelofibrosis” OR “Mielofibrose” OR ““Mielofibrosis”) AND (“ruxolitinib” OR “ruxolitinibe” OR “INCB018424” OR “jakavi” OR “jakafi”) </p>	---	1
EMBASE	<p> ('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') </p>	<p> ('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') </p>	260
CDR	Myelofibrosis and ruxolitinib	---	6
Cochrane lybrary	Myelofibrosis and ruxolitinib	---	1

Anexo 2. Avaliação do risco de viés pelo demandante

Intention-to-treat	ID único	ID do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	Fase	D1	D2	D3	D4	D5	Genal		
A		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
B		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
C		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
D		COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Eventos Adversos	1	+	+	+	!	+	!	!	Algumas considerações
A2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
B2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida livre de progressão	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
C2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
D2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
E2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Trombocitopenia	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
F2		COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Anemia	1	+	+	+	!	+	!	!	Algumas considerações

D1	Processo de randomização
D2	Desvio das intervenções pretendidas
D3	Perda de dados do desfecho
D4	Mensuração do desfecho
D5	Seleção do resultado reportado

Anexo 3. Avaliação da certeza da evidência utilizando GRADE

COMFORT-I

Nº dos estudos ¹	Delimitação do estudo	Risco de viés	Certainty assessment				Outras considerações	Certainty
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
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
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------

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

COMFORT-II

<i>Certainty assessment</i>							<i>Certainty</i>
Nº dos estudos ¹	Delimitação 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							
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

Anexo 4. Custos dos recursos inseridos no modelo econômico

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		

