



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 174

**Solicitante:** Dra. Joriza Magalhães  
Pinheiro da 15ª Vara da Fazenda Pública

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

### Número do processo:

0172461-06.2018.8.06.0001

**Data:** 14/11/2018

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema ----- ---	02
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia medicamento-----	do 4-5
4. Evidências científicas-----	5-9
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	9
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	10
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	10
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	10
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	11
10. Custo da medicação-----	11

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



**TJCE**

Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



**NAT-JUS**

Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

11. Conclusões----- -----	11-13
12. Referências----- -----	14-15

## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se do paciente J.R.S.V., 67 anos, brasileiro, casado, aposentado, RG: 2017135671-8 SSP-CE, CPF 063.162.203-9, residente em Fortaleza, Ceará, com diagnóstico de Mielofibrose Primária Jak 2 positivo (CID : C 94.5). Tem como co-morbidade insuficiência renal crônica de etiologia hipertensiva. O relatório médico informa que o paciente é dependente de transfusão de concentrados de hemácias, tem esplenomegalia e não respondeu ao tratamento de suporte com talidomida, eritropoietina e prednisona. Pelo exposto foi prescrito a medicação ruxolutinibe (JAKAVI ®), 01 comprimido via oral de 5 mg a cada 12 horas.

### 2) Considerações teóricas

A mielofibrose primária (MFP), descrita em 1870 por Heuck é uma doença hematológica maligna crônica, caracterizada por um distúrbio clonal das células progenitoras do sangue no qual ocorre a proliferação de todas as séries hematopoiéticas e fibrose medular progressiva. A incidência estimada é de 0,5 a 1,33 casos por 100.000 habitantes/ano. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos (50-69 anos) e a sobrevida é de 54% em 3 anos. Frequentemente é acompanhada pela mutação JAK 2, CARL ou MPL que podem ser encontradas em até 90 % do pacientes mas são essenciais para o diagnóstico. Carac-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



terísticas adicionais da doença incluem expressões anormais de citocinas, anemia, esplenomegalia, hematopoiese extramedular, sintomas constitucionais como perda de peso (caquexia), progressão para leucemia em alguns casos e sobrevida diminuída.

Apesar de alguns avanços recentes no nosso conhecimento acerca da patogenia molecular da mielofibrose primária, as poucas opções terapêuticas existentes explicam que por que ela continua a ser, entre as neoplasias mieloproliferativas “clássicas” BCR-ABL-negativas, a que tem maior mortalidade. **A mielofibrose primária é muito heterogênea molecular e clinicamente; as decisões terapêuticas baseiam-se na estratificação dos doentes de acordo com esquemas de classificação de risco, sendo os mais recentes : GIPSS (genetically inspired prognostic scoring system) and MIPSS70 (mutation-enhanced international prognostic scoring system for transplant-age patients). O GIPSS é baseado exclusivamente em marcadores genéticos :mutação e cariótipo. O MIPSS70 inclui mutações e fatores de risco clínicos.** A mutação JAK2 V617F, descrita em 2005, foi a primeira a ser associada às neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL-negativas, incluindo a mielofibrose primária. Posteriormente, várias mutações foram identificadas em subgrupos de doentes. No entanto, uma proporção significativa dos doentes permanecia sem caracterização molecular até à descrição das mutações da calreticulina (CARL) em 2013. Estas mutações facilitam o diagnóstico e fornecem informação relevante para estimar o risco de progressão e o prognóstico da doença. O transplante alogênico de células estaminais hematopoiéticas continua a ser o único tratamento que comprovadamente altera a história natural da doença, sendo potencialmente curativo. A procura de fármacos que interferissem especificamente com a patogênese molecular da mielofibrose primária levou ao desenvolvimento dos inibidores da JAK, eficazes mesmo em doentes sem a mutação JAK2 V617F. Dentro destes, o ruxolitinibe é o único aprovado. Vários estudos demonstram a sua eficácia na diminuição da esplenomegalia e na melhoria sintomática.



A doença de risco intermediário, de acordo com o MIPSS70 + versão 2.0 ou MIPSS70, é gerenciada com base na presença ou ausência de sintomas que requerem terapia. Em outras palavras, a observação por si só, é razoável na ausência de sintomas que exijam tratamento, enquanto a participação em ensaios clínicos pode ser a melhor abordagem de tratamento na presença de sintomas. Recomenda-se a participação de transplante de células tronco hematopoiéticas ou ensaio clínico, terapia medicamentosa convencional dirigida por sintomas, radioterapia ou esplenectomia. Estas opções de tratamento são paliativas e improváveis de modificar a história natural da doença ou prolongar a sobrevivida. No entanto, a anemia é melhor abordada pelo uso de drogas estimuladoras da eritropoiese e outras drogas como as preparações androgênicas, danazol, talidomida e prednisona. A dor óssea localizada e a hematopoiese extramedular não hepatoesplênica sintomática respondem bem à radioterapia em campo envolvido. **O ruxolitinibe é eficaz no alívio de dos pacientes torna-se refratária à hidroxiureia.** Estudos identificaram que idade avançada, leucocitose, excesso de blastos circulantes e necessidade de transfusão são fatores de risco para sobrevivida inferior pós-esplenectomia.

### 3) Eficácia do medicamento

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1 e JAK2 (valores de IC50 de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respectivamente). Elas medem a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento que são importantes para a hematopoiese e função imune. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de STATs (transdutores de sinais e ativadores da transcrição) 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 à vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevivida de

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



células malignas. A mielofibrose (MF) é neoplasia mieloproliferativa (NMP) conhecida por estar associada à sinalização desregulada da JAK1 e JAK2. Acredita-se que a base para a desregulação inclua níveis altos de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações de ganho de função, tais como JAK2V617F e silenciamento dos mecanismos regulatórios negativos. Pacientes com mielofibrose exibem sinalização da JAK desregulada, independente do estado mutacional da JAK2V617F. O ruxolitinibe inibe a sinalização de JAK-STAT e a proliferação celular de modelos celulares dependentes de citocina de malignidades hematológicas, bem como de células Ba/F3 para aumento independente de citocina pela expressão da proteína JAK2V617F mutada, com IC50 variando de 80 a 320 nM. Em um modelo murino de NMP positiva para JAK2V617F, administração oral de ruxolitinibe evitou a esplenomegalia, reduziu preferencialmente as células mutantes JAK2V617F no baço, reduziu as citocinas inflamatórias circulantes (ex.: TNF- $\alpha$ , IL-6) e resultou em prolongamento significativo na sobrevivência em camundongos nas doses que não causaram efeitos mielosupressores.

#### 4) Evidências científicas

Um ensaio clínico de fase I / II de ruxolitinibe aberto em mielofibrose (INCB018424-251; Clinical Trials.gov, NCT00509899) foi realizado em dois centros nos Estados Unidos: o MD Anderson Cancer Center em Houston, Texas e a Mayo Clinic em Rochester, Minnesota. No total, 153 pacientes (PMF 53%, PV MF 32% e MF pós-ET 15%) foram incluídos, com uma idade mediana de 65 anos (variando de 40 a 84 anos). No sistema de pontuação de Lille, 65% dos pacientes estavam em alto risco, 28% em risco intermediário-2, 7% em risco indeterminado e 82% eram positivos para JAK2V617F. Na fase I do estudo, foram identificadas uma dose máxima toxicidade tolerada e uma limitante da dose. Na fase II, vários regimes de dosagem, todos abaixo da dose máxima tolerada, foram investigados. Entre eles, os regimes de 15 mg 2 x dia e 25 mg 2 x dia foram identificados como os mais apropriados para eficácia ótima e efeitos adversos míni-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



**TJCE**

Tribunal de Justiça  
do Estado do Ceará



**NAT-JUS**

Núcleo de Apoio  
Técnico ao Judiciário

mos. Em 52% e 49% dos pacientes nesses regimes (15 mg / dia e 25 mg / dia respectivamente), o ruxolitinibe reduziu a esplenomegalia palpável em  $\geq 50\%$  em relação aos valores basais (medida predefinida de melhora clínica) após três ciclos de tratamento (um ciclo = 4 semanas de ruxolitinib diário). Entre os pacientes que exibiram essa resposta, a resposta foi mantida após 12 meses de tratamento em 73% daqueles em 15 mg / dia e 78% daqueles em 25 mg / dia. O regime de 15 mg / lance foi associado a uma menor incidência de trombocitopenia de grau 3 ou 4. Em um subconjunto de 24 pacientes no grupo de 15 mg / lance, a mudança no volume do baço foi avaliada por ressonância magnética (MRI); a redução mediana após seis ciclos de tratamento foi de 33%, correspondendo a uma redução média de 52% no comprimento do baço palpável. No mesmo subestudo de ressonância magnética, a hepatomegalia diminuiu 14% em seis pacientes com hepatomegalia no início do estudo.

Os pacientes também demonstraram melhora em outras medidas de carga da doença. Em um teste de caminhada de 6 minutos, como realizado em 27 pacientes após 1, 3 e 6 meses de tratamento, as distâncias medianas percorridas foram 34, 57 e 71 m, respectivamente. Além disso, após um ano de tratamento, os pacientes em uso de 15 mg / dia e 25 mg / dia ganharam peso: uma mediana de 9,4 e 7,1 kg, respectivamente. Os receptores de ruxolitinib com um índice de massa corporal no quartil mais baixo no início do estudo tiveram o ganho de peso mais proeminente. Em geral, melhorias no status de desempenho foram mantidas com a terapia.

Os dois os dois centros participantes deste ensaio clínico de fase I / II publicaram relatórios separados de sua longa experiência no tratamento de pacientes com MF. Para 51 pacientes tratados com ruxolitinibe incluídos no estudo entre outubro de 2007 e fevereiro de 2009, a Clínica Mayo, em Rochester, relatou uma alta taxa de interrupção: 51%, 72% e 89% em 1, 2 e 3 anos, respectivamente. Em outubro de 2011, 18 pacientes (35%) haviam morrido e cinco pacientes (10%) haviam desenvolvido transformação para leucemia. A taxa de sobrevida não mostrou diferença significativa entre quem usou ruxolitinib e uma coorte de 410 beneficiários de tratamento padrão de PMF em seu centro durante a última década ( $P = 0,43$ ). Em contraste, o MD Anderson Cancer Center re-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



latou que dos 107 pacientes incluídos no estudo de fase I / II, 58 (54%) ainda estavam recebendo ruxolitinib em uma média de 32 meses. Em dezembro de 2011, 33 pacientes (31%) morreram, 19 deles fora do estudo e nenhum por razões relacionadas à terapia, e nove pacientes (8%) desenvolveram transformação para leucemia, quatro deles fora do estudo. Pela análise log-rank, a sobrevida dos pacientes que receberam ruxolitinibe foi significativamente maior do que em uma coorte histórica de 310 pacientes tratados com terapia padrão ou experimental, que teriam preenchido os critérios de inclusão no estudo de fase I / II (hazard ratio = 0,61; IC 95%: 0,41–0,89; P = 0,02). A sobrevida de receptores de ruxolitinib de alto risco (dos quais 21 de 63, ou 33%, morreram) também foi significativamente maior (P = 0,006) que a de pacientes de alto risco do controle grupo (dos quais 112 de 165, ou 68%, morreram). Os pacientes continuam sendo seguidos. As diferenças de resultado entre as coortes nos dois centros possivelmente estão relacionadas à menor eficácia da terapia na Mayo Clinic em Rochester, devido à menor dosagem e menor duração (maior taxa de descontinuação) da terapia.

O COMFORT-II é um estudo de fase III em duplo cego de 219 doentes com mielofibrose realizado em nove países europeus. Os pacientes foram randomizados (2: 1) para ruxolitinib ou melhor terapia disponível (BAT). A dose de ruxolitinib foi de 15 mg / dia ou 20 mg / dia, com base nos mesmos valores de plaquetas que no COMFORT-I, e foi sujeita a ajuste dentro do intervalo de 5 mg / dia para 25 mg / dia. O BAT pode ser oral, parenteral ou sem terapia. As reduções de volume do baço de  $\geq 35\%$  (por ressonância magnética ou tomografia computadorizada) nas semanas 48 e 24 foram os desfechos secundários primário e principal, respectivamente. O endpoint primário foi atingido por 28,5% dos receptores de ruxolitinib e 0% de BAT (P <0,0001), e o endpoint secundário fundamental por 31,9% e 0% (P <0,0001).<sup>75</sup> As taxas de resposta também foram mais elevadas para ruxolitinib do que para BAT em subgrupos com base no status mutacional JAK2V617F, grupo de risco, tipo mielofibrose pré-tratamento com hidroxiuréia, tamanho ou volume basal do baço, idade e sexo.

Os sintomas medidos pelo EORTC QLQ-C30 mostraram melhoras significativas no grupo de ruxolitinib, começando na semana 8, com melhora contínua até a semana 48

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



versus BAT ( $P < 0,05$ ) .90 Da mesma forma, os sub-escores médios no Sistema de Avaliação Funcional do Terapia do Câncer-Linfoma (FACT-LymS) melhorou com o tratamento com ruxolitinib. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os subgrupos baseados em risco dos receptores de ruxolitinibe.

Uma comparação post-hoc dos grupos COMFORT-I placebo e COMFORT-II BAT não mostrou diferença significativa nos sintomas e na qualidade de vida. No grupo placebo, o volume mediano do baço aumentou na semana 24 em 8,5% (variação de -46,4% para + 48,8%) e no grupo BAT em 5,1% (variação de -33,3% para + 29,7%). Em conclusão, nesses ensaios clínicos, o ruxolitinib aliviou as manifestações clínicas da mielofibrose, nomeadamente a esplenomegalia e os sintomas principais da doença. Os pacientes experimentaram reduções no tamanho do baço, diminuição nas citocinas pró-inflamatórias circulantes, aumento de peso e melhorias substanciais nos sintomas e na qualidade de vida. Com base na eficácia e tolerabilidade relatadas em ensaios clínicos, o ruxolitinib tornou-se o primeiro medicamento aprovado pelo Food and Drug Administration dos EUA, em meados de novembro de 2011, para o tratamento da mielobibrose, e agora tem um lugar importante entre as opções de tratamento disponíveis. Os dados relatados sugerem que seus efeitos são independentes das características do paciente, incluindo idade, subtipo da doença, grupo de risco, status de mutação JAK2V617F, comprimento basal do baço palpável e nível de hemoglobina basal. **Embora os dados do ensaio clínico de fase III do COMFORT-I forneçam evidências de que o ruxolitinibe prolonga a vida de pacientes com mielofibrose avançada, o ruxolitinibe não tem um potencial curativo na doença.** Por outro lado, o ruxolitinibe parece oferecer benefício significativo e clinicamente significativo sobre outras modalidades de tratamento atualmente utilizadas quando o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas não é uma opção. Além disso, pode se tornar útil no pré-tratamento de pacientes considerados impróprios para o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, talvez ajudando-os a se tornarem clinicamente aptos para o procedimento de transplante. No entanto, isso teria que ser comprovado em ensaios clínicos. Devido a efeitos adversos potencialmente graves, o ruxolitinib deve ser utilizado sob supervisão atenta de um mé-

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)





dico. Dados de acompanhamento dos ensaios clínicos de fase III do ruxolitinib, especialmente sobre os efeitos a longo prazo e sobrevida, são necessários para tirar conclusões mais fortes sobre os seus benefícios duradouros na mielofibrose. Novos estudos estão em andamento combinando o ruxolitinib com outros agentes ativos nessa doença, por exemplo, lenalidomida, danazol, eritropoetina, interferon e outros, com o objetivo de trazer benefícios adicionais à terapia com inibidores da JAK2 como melhora na contagem de células sanguíneas e diminuição na fibrose da medula óssea.

Nos Estados Unidos, o ruxolitinib é amplamente administrado em pacientes diagnosticados com a doença desde 2011, no Brasil foi autorizado o uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2015.

## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Não há registro de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para o tratamento da mielofibrose primária aprovado no âmbito do Ministério da Saúde.

\*Alguns medicamentos que podem ser usados no suporte clínico para melhora dos sintomas da doença tem financiamento pelo SUS para outras patologias. São eles:

- Suporte hemoterápico (hemotransusão)
- Eritropoietina recombinante
- Prednisona
- Danazol
- Talidomina
- Hidroxiuréia

Os medicamentos danazol, eritropoietina e hidroxiureia são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para outras doenças específicas e regulamentadas por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A talidomida encontra-se no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e aprovada também no CEAF para o tratamento da

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



Síndrome mielodisplásica (CID D.46). A prednisona está disponível apenas na forma de comprimidos nos Componentes Básico e Estratégico da Assistência Farmacêutica (10).

#### **6) Sobre a liberação pela ANVISA**

**Ruxolitinibe (JAKAVI®)** está registrado na ANVISA com o número 100681121 até 10/2020. Está indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

#### **7) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Não houve incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

#### **8) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

O Ruxolitinibe não é fornecido pelo SUS e no momento não há liberação de nenhuma alternativa terapêutica para esse tratamento na rede do SUS em nosso Estado.

#### **9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público**

Não há diretriz clínica para Mielofibrose Primária.



## 10) Custo da medicação

MEDICAMENTO	PMGV	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo estimado do tratamento para 12 meses
Ruxolitinib 5 mg	R\$ 8.515,85	R\$ 8.515,85	R\$ 102.189,96

RUXOLITINIB 5 MG

PMGV (ICMS 0%) = R\$8.515,85

Preço por comprimido: 141,93

**Fonte:**

**Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**

**[www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br)**

## 11) Conclusões

Em resposta aos questionamentos da magistrada acerca do medicamento prescrito:

**A) Há protocolos clínicos e terapêuticos no âmbito do Ministério da Saúde para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão a luz da medicina baseada em evidências.**

Não há protocolo clínico ou medicamento específico disponibilizado pelo SUS para a doença da parte autora. As medicações existentes são para amenizar al-



guns sintomas da doença, no entanto não alteram o curso da patologia e nem a sobrevida dos pacientes.

**B) Quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso do medicamento requerido pela parte autora?**

C) A medicação ruxolutinibe está indicada para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

Essa medicação está prevista para uso nos *guidelines* internacionais porém não existe diretriz nacional para tratamento da mielofibrose primária.

**D) O protocolo nacional para tratamento da moléstia da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativo informar o motivo.**

O protocolo nacional **não** está em consonância com os protocolos internacionais, pois não contempla o uso de ruxolutinibe e outras medicações. Existem tratamentos apenas paliativos e sintomáticos e que não modificam a evolução da doença ou comprovam melhora na qualidade de vida.

**E) Considerando a resposta dada ao quesito anterior, na opinião do Órgão consultado, levando em conta a relação custo benefício (montante de custos dispendidos com protocolo atual x benefícios da atualização desse, inclusive o de caráter preventivo) seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou promover a realização eficiente da correlata despesa pública?**

Como não há protocolo ou diretriz clínica no Ministério da Saúde para doença que acomete a parte autora, sugere-se que seja criada uma comissão para elaboração desses estudos.



**F) A medicação requerida neste processo foi aprovada pela ANVISA?**

Sim. Desde 2015 porém não foi incorporada pelo SUS.

**G) Conforme o quadro de saúde apresentado ela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito “a”, indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao citado protocolo, se estar a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito de saúde? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Sim. De acordo com relatório médico, a parte autora vem em uso apenas de medicações/tratamentos paliativos e sintomáticos e mesmo assim não tem obtido resposta satisfatória. Mantém-se dependente de transfusões sanguíneas e com esplenomegalia importante. O uso da medicação prescrita poderia oferecer melhora dos sintomas e da qualidade de vida.

## **12) Referências**

1. Ayalew Tefferi, Paola Guglielmelli, Animesh Pardanani, Alessandro M. Vannucchi. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018 Aug; 8(8): 72
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018 Jul 23.
3. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. Ann Hematol. 2017 Apr;96 (4):531-535.



4. Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL, Rothmann MD, Brar S, Wang J, Garnett C, Bullock J, Burke LB, Rahman A, Sridhara R, Farrell A, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 15;18(12):3212-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0653. Epub 2012 Apr 27.
5. Mascarenhas J, [Hoffman R](#). Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis *Clin Cancer Res.* 2012 Jun 1;18(11):3008-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3145. Epub 2012 Apr 2.
6. Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood.* 2013; 121(24): 4832-7.
7. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 10;(4):CD010298. doi: 10.1002/14651858.CD010298.pub2.
8. Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556.
9. Diamantidis MD. Ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(21): 2031; author reply 2-4.
10. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(9): 787-98. 37.
11. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood.* 2014; 123(12): 1833-5.
12. Savona MR. Are we altering the natural history of primary myelofibrosis? *Leuk Res.* 2014; 38(9): 1004-12.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



13. Sonbol MB, Firwana B, Zarzour A, Morad M, Rana V, Tiu RV. Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms. *Ther Adv Hematol.* 2013; 4(1): 15-35.
14. Cervantes, Alessandro M. Vannucchi, Jean-Jacques Kiladjian, Haifa Kathrin Al-Ali, Andres Sirulnik, Viktoriya Stalbovskaya, Mari McQuitty, Deborah S. Hunter, Richard Levy, Francesco Passamonti, Tiziano Barbui, Giovanni Barosi, Claire N. Harrison, Laurent Knoops and Heinz Gisslinger. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013 :02-485888
15. Alen Ostojic, Radovan Vrhovac, and Srdan Verstovsek. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag.* 2012; 8: 95–103.
16. Francisco Cervantes and Arturo Pereira. Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood* 2017 129:832-837