



NOTA TÉCNICA Nº 273

Solicitante: Juíza da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0123987-67.2019.8.06.0001

Data: 31/05/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do ruxolitinibe (JAKAVI®) para o tratamento da policitemia vera (CID 10 D45).

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura.

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, associada a um aumento do risco para trombose e progressão para mielofibrose ou leucemia aguda. É causada, mais frequentemente, pela mutação adquirida da JAK2 V617F, o que resulta em aumento da produção das células vermelhas do sangue (hemácias), frequentemente acompanhadas de aumento das células brancas (leucócitos) e plaquetas.

Considerada uma doença rara, a sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, a idade média dos pacientes é de 60 anos, com predomínio do sexo masculino. Apenas 1% dos pacientes apresentam a patologia antes dos 25 anos de idade, e apenas 0,1% têm na altura do diagnóstico, menos de 20 anos. Portanto, até o momento, são raros os casos descritos de PV na faixa etária da pediatria.

A sua heterogeneidade fenotípica, que dificulta o diagnóstico diferencial, tem uma base genética que se deve à ativação constitucional de vias de transdução de sinais, causadas por rearranjos genéticos ou mutações que afetam as proteínas tirosina cinases, como a JAK2, ou moléculas relacionadas.

De acordo com as orientações da OMS, a PV deve ser suspeitada em doentes com níveis de hemoglobina superiores a 18,5g/dL nos homens ou 16,5g/dL nas mulheres ou níveis de hemoglobina superiores a 17g/dL nos homens ou a 15g/dL nas mulheres se associados a um aumento sustentado de pelo menos 2 g/dL relativamente à linha de base individual. Outro critério major no diagnóstico da PV é a presença de mutação na JAK2.



Critérios minor de diagnóstico são o nível sérico baixo de eritropoietina (EPO), histologia da medula óssea compatível com MPD e o crescimento de colônias eritróides endógenas. O diagnóstico de PV requer a presença de ambos os critérios major e um critério minor ou o primeiro critério major e dois critérios minor.

Relativamente à apresentação clínica da patologia, tendo em conta que a eritrocitose causa hiperviscosidade, pode cursar com sintomas neurológicos como vertigem, cefaleias, alterações visuais e acidentes isquêmicos transitórios. A hipertensão sistólica é também uma característica da elevação da massa eritrocitária. A esplenomegalia pode ser o sinal de apresentação inicial da PV, mas esta é detetada mais frequentemente pela descoberta incidental de valores elevados de hemoglobina ou hematócrito.

As principais complicações da PV também estão diretamente relacionadas com o aumento da viscosidade sanguínea, associada à elevação da massa eritrocitária, leucocitária e plaquetas. Em alguns doentes, a trombose venosa ou arterial pode ser a manifestação de apresentação. A trombose venosa intra-abdominal é particularmente comum em mulheres jovens e pode ser catastrófica se ocorrer uma obstrução súbita e completa da veia hepática. O desenvolvimento de leucemia está relacionado com a idade mais avançada, mas não com a duração da doença, sugerindo que a exposição ao tratamento será um fator de risco mais importante do que a doença em si. A maioria dos eventos trombóticos ocorre nos dois primeiros anos a seguir ao diagnóstico.

Os sintomas associados são queimação nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, coceiras na pele (prurido), dores de cabeça, perda de peso, distúrbios visuais, aumento do baço e fraqueza.

O objetivo da intervenção terapêutica atual na PV é a evicção de complicações trombo-hemorrágicas, sem aumentar o risco de hemorragia e, secundariamente, o controlo dos sintomas acima referidos. Desta forma, perante a ausência de consensos, o tratamento é adaptado individualmente a cada doente, baseado na clínica e forma de apresentação da patologia, sobretudo de acordo com o seu risco de trombose ou de hemorragia.

O tratamento deve ter como objetivo reduzir o risco de trombose e de hemorragia e controlar os sintomas relacionados à doença.

A terapia de primeira linha envolve baixa dose de aspirina, mais flebotomia para manter o hematócrito interferon alfa. Na terapia de segunda linha,



podem ser usados interferon alfa (pacientes < 65 anos), bussulfan (pacientes > 65 anos) e interferon alfa peguilhado.

A sobrevida média dos pacientes sintomáticos sem tratamento é de 6-18 meses, enquanto que a daqueles com suporte adequado pode ser maior de 10 anos. A taxa de mortalidade é dependente da idade, sendo 1,6 vezes ou 3,3 vezes superior à população de referência, em doentes com menos ou mais de 50 anos, respectivamente.

3) Eficácia do medicamento

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases Associadas (JAKs) JAK1. As JAKs são enzimas que mediam a sinalização de uma série de citocinas e fatores de crescimento importantes para a hematopoiese (formação das células do sangue) e função imune. A desregulação JAK tem sido associada à vários cânceres e aumento da proliferação e sobrevida de células malignas.

4) Evidências científicas

O ruxolitinibe foi avaliado em análise interina de estudo randomizado, não cego, que incluiu 222 pacientes com policitemia vera e resposta inadequada ou intolerância a hidroxiureia. Esses pacientes foram aleatorizados para receber ruxolitinibe (10mg/dia) ou outra terapia com medicação única a critério do médico assistente (grupo controle). Essas medicações do grupo controle foram hidroxiureia (59%), interferon alfa peguilhado, talidomida ou lenalidomida, anagrelide, pipobraman ou conduta expectante. O desfecho primário, avaliado na semana 32, foi o controle do hematócrito, definido como inegibilidade a flebotomia da semana 8 a 32 mais ≤ 1 flebotomia na semana 0 a 8, mais, pelo menos 35% de diminuição do volume do baço no exame de imagem. Esse desfecho foi alcançado por 21% dos pacientes do grupo do ruxolitinibe versus 1% daqueles do grupo da terapia usual e essa diferença foi significativamente estatística, isto é, não se deveu ao acaso. Quanto as complicações relacionadas a doença, houve um evento tromboembólico no grupo do ruxolitinibe e sete no grupo controle e três casos de mielofibrose e um caso de leucemia aguda no grupo do ruxolitinibe e um caso de mielofibrose no grupo controle. O grupo que usou o ruxolitinibe apresentou mais anemia e mais anemia grave do que o grupo



controle (18% versus 3% e 1% versus 0%, respectivamente), também apresentou mais hemorragia (20% versus 15%), trombocitopenia grave (4% versus 2%), fadiga (17% versus 5%), dispneia (10% versus 2%), além de mais infecções e infecções graves (42% versus 37% e 3,6% versus 2,7%). **Alguns pacientes apresentarem piora abrupta da doença com aumento do baço e da contagem de células sanguíneas e 19 pacientes desenvolveram câncer de pele versus 4% no grupo controle.**

5) Dos Riscos

A segurança de Jakavi® foi avaliada em 184 pacientes com policitemia vera em dois estudos abertos, randomizados e controlados, o estudo RESPONSE de fase 3 e o estudo RESPONSE-2 de fase 3-b. As reações adversas ao medicamento listadas abaixo refletem o período de estudo inicial (até a semana 32 para o estudo RESPONSE e até a semana 28 para o estudo RESPONSE-2) com a exposição equivalente a ruxolitinibe e BAT (Melhor Terapia Disponível). A duração mediana de exposição ao Jakavi® durante o período do estudo randomizado foi de 7,85 meses (variação de 0,03 a 7,85 meses). A interrupção devido a reações adversas, independentemente da causalidade, foi observada em 2,2% dos pacientes. Reações adversas hematológicas (qualquer grau de CTCAE), incluiu anemia (40,8%) e trombocitopenia (16,8%). A anemia ou trombocitopenia de Grau 3 e 4 foram relatadas em 1,1% ou 3,3%, respectivamente. As três reações adversas não hematológicas mais frequentes foram tonturas (9,2%), constipação (8,7%) e hipertensão (6,5%). As três alterações laboratoriais não hematológicas mais frequentes (qualquer grau de CTCAE) identificada como reações adversas foram aumento de aspartato aminotransferase (26,1%) e aumento de alanina aminotransferase (22,3%) e hipercolesterolemia (20,7%). Todos com Grau 1 a 2, com exceção de um Grau 3 de elevação da alanina aminotransferase. Segurança a longo prazo foi avaliada utilizando dados de 367 pacientes com policitemia vera tratados com ruxolitinibe em 2 estudos fase 3, incluindo dados de pacientes inicialmente randomizados para ruxolitinibe (n=184; exposição 0,03 a 43,5 meses, exposição mediana de 18,9 meses) e pacientes que receberam ruxolitinibe após ultrapassar os tratamentos de controle (n=149; exposição: 0,2 a 33,5 meses, exposição mediana de 12,0 meses): Com uma exposição mais longa, a frequência cumulativa de eventos adversos aumentou, mas nenhum novo achado de segurança surgiu. Quando ajustado



para exposição, as taxas de eventos adversos foram geralmente comparáveis com as observadas durante os períodos iniciais dos estudos randomizados.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da policitemia vera:

- Aspirina;
- Hidroxiuréia;
- Interferon;
- Bussulfan.

7) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento ruxolitinibe (JAKAVI®) é aprovado pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

Mielofibrose

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

Policitemia vera

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

8) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foi encontrada recomendação da CONITEC sobre o uso de ruxolitinibe (JAKAVI®) para o tratamento da policitemia vera.



9) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento ruxolitinibe (JAKAVI®) não é disponibilizado pelo SUS, não fazendo parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2018.

10) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não foi encontrada diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público sobre o uso de ruxolitinibe (JAKAVI®) para o tratamento da policitemia vera.

11) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (12 meses)
JAKAVI®, FOSFATO DE RUXOLITINIBE (NOVARTIS) 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60	R\$11.127,99	R\$ 14.927,80	R\$8.884,58	R\$ 17.769,16	R\$ 213.229,92
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo</p>					

12) Conclusões

As evidências científicas atualmente disponíveis são insuficientes para recomendar o uso rotineiro como segunda linha de ruxolitinibe (JAKAVI®) para o tratamento da policitemia vera, principalmente considerando o risco de desenvolvimento de câncer e outras complicações abruptas verificadas nos pacientes que utilizam esta medicação.

13) Respostas aos Questionamentos

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



- a) *Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora?*
- Resposta: Aspirina;
 - Hidroxiuréia;
 - Interferon;
 - Bussulfan.
- b) *O fármaco é indicado para tratamento em crianças e, no caso, seria indicado para o tratamento da autora?*
Resposta: Segundo documentos, paciente é idosa.
- c) *Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Aplica-se especificamente ao caso da autora?*
Resposta: Sim; não há cura para a doença em questão; existe risco aumentado de câncer e de piora abrupta da doença em usuários desta medicação.
- d) *Existem outras drogas similares?*
Resposta: Não.
- e) *O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?*
Resposta: Empresa sediada no país.
- f) *Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação a este caso?*
Resposta: Nada a acrescentar.
- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*
Resposta: Não.



14) Referências

1. MACEDO, Joana et al. Policitemia vera: a propósito de um caso clínico. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 24, n. 2, p. 83-87, jun. 2015
. Disponível em
<http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542015000300007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 28 maio 2019.
2. VANNUCCHI, Alessandro M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 5, p. 426-435, 2015.
3. Bula da medicação Jakavi® (ruxolitinibe). Novartis Biociências AS.
11/05/2018
4. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Tabela atualizada em 15/04/2019. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-05-22.pdf/791930bc-9030-46a1-93b1-4f679f192616>