



NOTA TÉCNICA NÚMERO 459

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Ricardo de Araújo Barreto

Número do processo: 0050534-41.2020.8.06.0086.

Data da solicitação de parecer: 21/08/2020.

Data do Parecer: 21/09/2020.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Da solicitação -----	02
3. Considerações iniciais -----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	04
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	08
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	0
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	09
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	09
9. Custo do tratamento -----	10
10. Conclusões (sobre as perguntas formuladas) -----	11
11. Referências -----	13



NOTA TÉCNICA 459/2020

1) Tema

O uso do Ruxolitínibe para o tratamento de um paciente portador de mielofibrose primária.

2) Da solicitação

Trata-se de um paciente do sexo masculino, residente em Horizonte - CE portador de Mielofibrose Primária (CID 10: C94.5) que pleiteia judicialmente por tratamento com Ruxolitínibe 20 mg comprimido, por via oral, tomado duas vezes ao dia, por tempo indeterminado.

3) Considerações iniciais

A mielofibrose primária é um tipo raro de câncer que afeta as células da medula óssea responsáveis pela produção de sangue. A doença pertence a um grupo de doenças chamado “neoplasias mieloproliferativas” nas quais as células do sangue são produzidas de modo inadequado e, quando formadas, não funcionam conforme deveriam.

A doença surge quando as células que produzem o sangue sofrem uma mutação adquirindo a propriedade anormal de se reproduzir descontroladamente, resultando em produção de grande número de células sanguíneas disfuncionantes, acabando por produzir fibrose ou cicatriz na medula óssea. Ao longo do tempo, esta produção inadequada de células sanguíneas pode resultar em sinais e sintomas como anemia grave, fraqueza, fadiga e, muitas vezes, em aumento do baço.



Quando a mielofibrose é consequência de alguma outra doença já existente na medula óssea ela é classificada como secundária. Quando ela acontece sem ter nenhuma ligação com outra doença ela é classificada como primária.

Geralmente, a mielofibrose se desenvolve de forma lenta e algumas pessoas podem viver sem sintomas durante anos. Não obstante, quando apresenta sintomas, é considerada a mais grave e debilitante dentre todas as doenças mieloproliferativas, com impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Por isso, é fundamental ter o acompanhamento médico regular, pois há risco de que a doença evolua para graves complicações que incluem transformação para leucemia aguda, eventos hemorrágicos, falência de múltiplos órgãos e infecções.

Ainda não se sabe exatamente o que causa a mielofibrose ou as outras neoplasias mieloproliferativas. Na maioria dos casos, a mielofibrose não é herdada geneticamente. Mas com o progresso na compreensão da biologia celular e molecular das doenças mieloproliferativas, os pesquisadores descobriram que essas doenças podem ser causadas por mutações genéticas adquiridas (alterações no DNA que não são herdadas). Cerca de 90% das pessoas com mielofibrose apresentam alguma mutação genética. Algumas dessas mutações, como a que ocorre no gene JAK2, afetam proteínas envolvidas no crescimento, proliferação e morte celular.

Embora o transplante de medula óssea seja o único tratamento que pode curar a mielofibrose, ele é adequado para poucos pacientes (cerca de 3%) devido à sua agressividade e risco de complicações como até mesmo a morte. Portanto, o objetivo do tratamento para a maioria dos pacientes com mielofibrose consiste em aliviar os sintomas, reduzir o tamanho do baço, melhorar a contagem de células sanguíneas, reduzir o risco de complicações e aumentar a sobrevida dos pacientes com preservação da sua qualidade.



4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

Segundo o parecer expedido pela CONITEC em fevereiro de 2020¹,

“Ruxolitinibe foi melhor do que o placebo para o desfecho sobrevida global, redução do tamanho do baço e qualidade de vida. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre Ruxolitinibe e melhor terapia disponível (MTD) para sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Ruxolitinibe foi melhor do que MTD para os desfechos qualidade de vida e redução do baço. O risco de eventos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 (incluindo fadiga, artralgia, náusea, diarreia, dor nas extremidades e pirexia) foi semelhante entre Ruxolitinibe e placebo ou MTD. A confiança nas estimativas dos resultados dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática foi baixa devido ao viés de desenho e às suas amostras limitadas que resultaram em resultados imprecisos. Além disso, os dados devem ser interpretados com cautela, pois são baseados em estudos patrocinados pela indústria. Portanto, a evidência foi considerada insuficiente para conclusões consistentes sobre a eficácia e segurança do Ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose. São necessários mais estudos que comparem o Ruxolitinibe com as opções terapêuticas disponíveis.”

De fato, a melhor evidência científica na atualidade aponta para o fato de que o Ruxolitinibe pode aliviar os sintomas debilitantes da mielofibrose primária (MFP) em até metade dos pacientes, em comparação com o alívio dos sintomas em $\leq 5\%$ em pacientes tratados com placebo. No entanto, o Ruxolitinibe não demonstrou prolongar significativamente a sobrevivência ou reduzir o risco de transformação leucêmica na MFP.

A eficácia de Ruxolitinibe para o alívio dos sintomas foi demonstrada em 2 de ensaios de fase III (COMFORT-1 e COMFORT-2) ambos os quais incluíram pacientes com JAK2 de tipo selvagem ou mutante:

- O estudo COMFORT-1 distribuiu aleatoriamente 309 pacientes com MFP de alto risco para Ruxolitinibe versus placebo. Em comparação com o placebo, às 24 semanas o Ruxolitinibe foi mais eficaz na redução do volume do baço em $\geq 35\%$ (42% versus 1%, respectivamente, com base na imagem de ressonância magnética) e na melhora da pontuação total dos sintomas em $\geq 50\%$ (46% versus 5%). Para dois terços



dos pacientes que responderam, a redução do tamanho do baço foi mantida por um período maior ou igual a 48 semanas. O medicamento do estudo foi interrompido por 11% dos pacientes em ambos os braços, e 13 mortes ocorreram com o grupo Ruxolitinibe contra 24 do grupo placebo. Anemia e trombocitopenia foram os eventos adversos mais comuns com Ruxolitinibe, mas raramente levaram à interrupção do medicamento.^{2,3}

- O estudo COMFORT-2, por sua vez, comparou o tratamento para Ruxolitinibe versus melhor terapia disponível (MTD) em 219 pacientes de alto risco aleatoriamente distribuídos em 1 dos 2 grupos. É importante ressaltar que para quase metade dos pacientes neste ensaio, a hidroxiuréia foi usada como a MTD, apesar do fato de que a doença já havia progredido 68% dos pacientes apesar de já utilizarem hidroxiuréia. O Ruxolitinibe atingiu $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em 28% dos pacientes, em comparação com 5% com MTD; a redução do baço foi mantida em 73% e 50% dos indivíduos em 48 e 144 semanas de terapia continuada, respectivamente. A anemia e a trombocitopenia foram comuns (toxicidade de grau 3 a 4 em 45% e 13%, respectivamente) com Ruxolitinibe, mas foram geralmente controláveis, melhoraram com o tempo e raramente levaram à interrupção do tratamento.⁴

No que diz respeito ao tempo de sobrevida, o tratamento com Ruxolitinibe ainda não demonstrou convincentemente prolongar o tempo de sobrevida na MFP. Um resumo que apresentou dados preliminares do COMFORT-2 relatou que, após acompanhamento médio de 4,3 anos, a sobrevida estimada em cinco anos com Ruxolitinibe foi de 56% versus 44% com MTD. No entanto, é importante reconhecer que a suposta falha do Ruxolitinibe em alcançar um benefício significativo de aumento do tempo de sobrevida nos estudos COMFORT-1 ou COMFORT-2 pode ser um reflexo do desenho cruzado desses estudos (pois, nestes estudos, os pacientes em uso de placebo ou da MTD, e cuja doença progrediu, passaram a receber Ruxolitinibe, dificultando uma comparação relacionada ao efeito da medicação na progressão da sobrevida entre os grupos). Uma análise separada relatou que, em comparação com um controle histórico de 350 pacientes virgens de Ruxolitinibe, 100 pacientes com MFP



tratados com Ruxolitinibe no COMFORT-2 tiveram sobrevida mais longa (5 versus 3,5 anos).⁵

O Ruxolitinibe já fora aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, pela Comissão Europeia e pela Health Canada para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados a doenças em pacientes adultos com mielofibrose.

Segundo dados do relatório de recomendação da de fevereiro de 2020, as agências de avaliação de tecnologia em saúde de diversos países, em geral, fazem ressalvas em relação à custo-efetividade do Ruxolitinibe para o tratamento da MFP. A seguir¹:

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

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

O Ruxolitinibe foi listado no Esquema de Benefícios Farmacêuticos da Austrália (The Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS) para mielofibrose em 2016. É restrito para uso em pacientes com mielofibrose de alto risco e risco intermediário-2 ou 1. Os pacientes com mielofibrose de risco Int-1 têm o critério clínico adicional de que devem apresentar sintomas graves relacionados à doença, resistentes, refratários ou intolerantes à terapia disponível.

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

Escócia também disponibiliza o Ruxolitinibe para tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em pacientes adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crônica), pós-policitemia vera mielofibrose ou mielofibrose pós- trombocitemia essencial condicionado à melhoria da relação de custo-efetividade do fármaco comparado ao placebo.

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



5) Sobre o registro pela ANVISA

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO

Nome do Produto	Jakavi ® 20 mg
Princípio Ativo	Ruxolitinibe
Registro	1006811210035
Nome da Empresa	NOVARTIS PHARMA STEIN AG
Detentora do Registro	
Situação	Válido
Vencimento	10/2025
Indicação conforme bula para os seguintes tratamentos:	O Ruxolitinibe (Jakavi®) possui indicação em bula para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial. Também é indicado para o tratamento de pacientes com policitemia vera que são intolerantes ou resistentes à hidroxiuréia ou à terapia citorrredutora de primeira linha

*Fonte <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351156656201431/?substancia=25366> (Acesso em 25.08.20).

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

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a recomendação da CONITEC

A Portaria nº 20, de 12 de junho de 2020, torna pública a decisão de não incorporar o Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

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

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento Ruxolitinibe (JAKAVI®) não é disponibilizado pelo SUS, não fazendo parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020.

No SUS, não há uma estratégia de cuidado definido, pelo Ministério da Saúde, para tratar a mielofibrose, contudo, alguns Estados possuem protocolos específicos para o cuidado na doença, pelo SUS.

O tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Desta forma, os hospitais



habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente.

O tratamento disponibilizado em UNACONs e CACONs para esta patologia são de suporte clínico e para alívio dos sintomas. Tais tratamentos incluem o transplante de células tronco (para apenas cerca de 3% dos pacientes), quimioterapia, radioterapia, esplenectomia (retirada cirúrgica do baço) e alguns outros medicamentos para suporte clínico.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 03.08.2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
Jakavi ® (Ruxolitinibe) 20 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60	-	-	R\$ 18.191,33	R\$ 18.191,33	R\$ 218.295,96

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

[#]Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Conforme o Comunicado n° 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Conclusões (sobre as perguntas formuladas)

- 1) O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA? Em caso afirmativo, qual o nº do registro?

Resposta: Sim. Registro nº 1006811210035.

- 2) O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é fornecido no SUS?

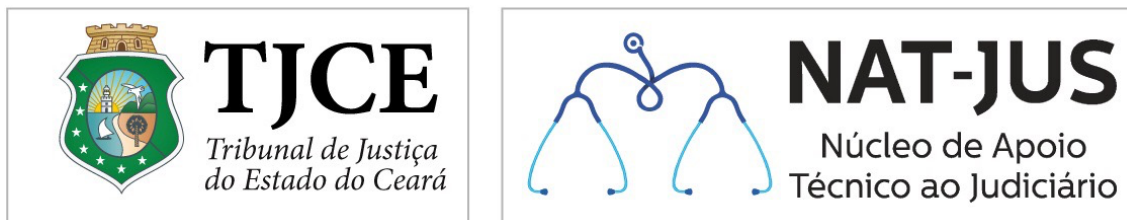
Resposta: O medicamento Ruxolitinibe (JAKAVI®) não é disponibilizado pelo SUS, não fazendo parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME 2020. Ver resposta em item 8.

- 3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Não. Ver resposta em item 8.

- 4) O medicamento é produzido/fornecido por empresa(s) sediada(s) no país ou depende(m) de importação?

Resposta: Não, o medicamento depende de importação. A empresa produtora do fármaco tem sede na Suíça. Trata-se da NOVARTIS PHARMA STEIN AG.
Endereço: Schaffhauserstrasse, CH – 4332 Stein, Switzerland – SUÍÇA.



5) Qual prazo necessário para seu fornecimento?

Resposta: o prazo necessário é aquele para licitação, importação e aquisição da medicação do gestor público no âmbito local.

6) Qual custo médio do fármaco solicitado?

Resposta: Custo médio mensal: R\$ 18.191,33. Ver informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no item 9.

7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são eles?

Resposta: Não.

8) O(s) fármaco(s) fornecido(s) pelo SUS é (são) eficaz(es) para tratamento da moléstia do requerente?

Resposta: Vide resposta em item 8.

9) Existem outros esclarecimentos /observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?

Resposta: em síntese pela revisão elaborada por este NAT-JUS, a medicação tem efeito na qualidade de vida e alívio dos sintomas, sendo eficaz na redução do tamanho do baço. Não obstante, seu benefício no aumento do tempo médio de sobrevida ainda é incerto, ainda que provável. Por fim, sua relação de custo-efetividade parece desfavorável mesmo se utilizado no âmbito de sistemas públicos de saúde bem mais estruturados e dotados de recursos financeiros e materiais que o SUS.



11) Referências

1. CONITEC. *Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto.* (2020).
2. Verstovsek, S. *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* **366**, 799–807 (2012).
3. Verstovsek, S. *et al.* Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J. Hematol. Oncol.* **10**, 55 (2017).
4. Harrison, C. N. *et al.* Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* **30**, 1701–7 (2016).
5. Passamonti, F. *et al.* Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood* **123**, 1833–5 (2014).

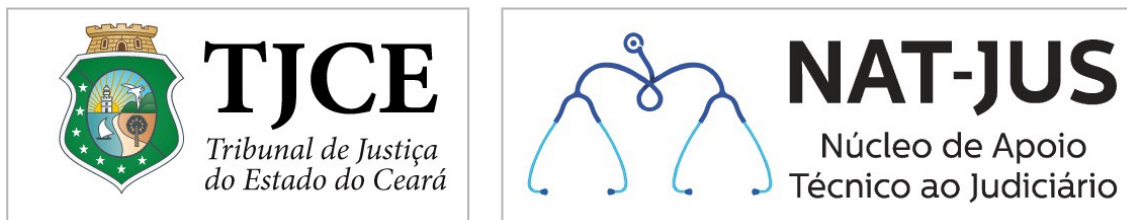
ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> >. Acesso em 25.08.2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:< <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351156656201431/?substancia=25366>>. Acesso em 25.08.2020.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendações. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_RuxolitinibeMielofibro se_CP_04_2020.pdf>. Acesso em 25.08.2020.

M. B. L. de Moraes, P. S. M. Vidal, D. R. Reis, F. A. dos Santos e R. A. dos Santos. Nota Técnica Nº 1852/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS. Ministério da Saúde. 2018. Disponível em:<https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=4204938&infra_hash=e48d87a7abe7403c559a923b5fefac3d>. Acesso em 26.08.2020.