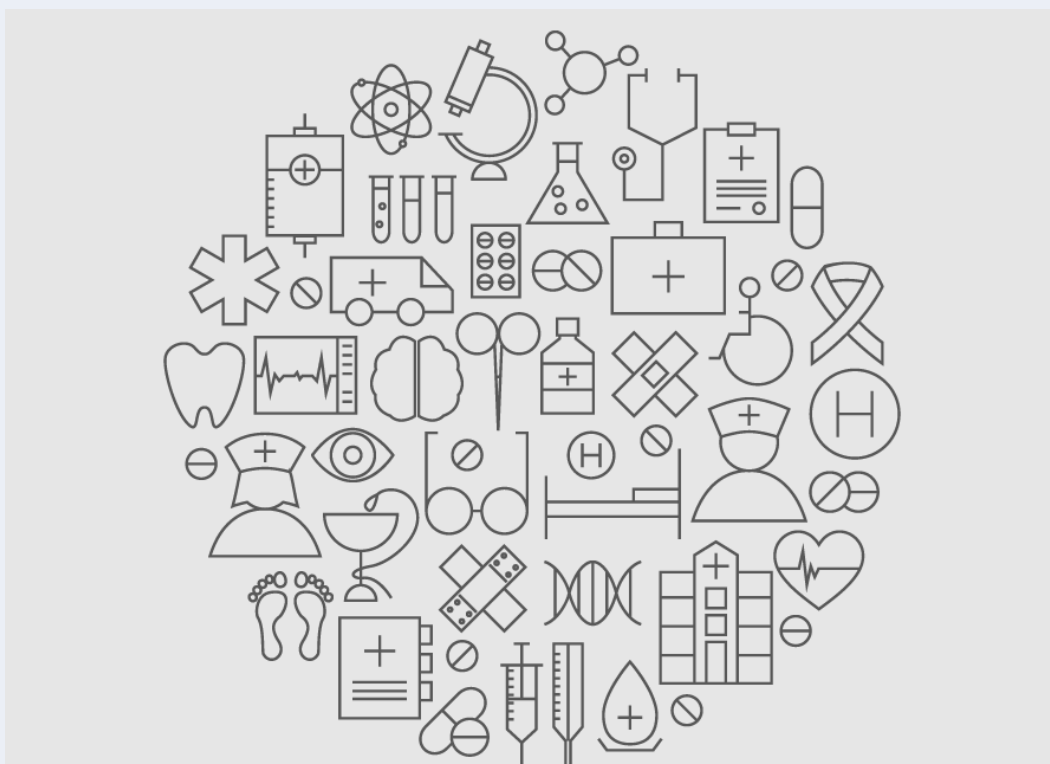


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Momelotinibe no tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Momelotinibe no tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.

São Paulo - SP

Setembro/2025

SUMÁRIO

SUMÁRIO	7
1. IDENTIFICAÇÃO	10
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	10
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	16
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	17
Aspectos clínicos e epidemiológicos	17
Tratamento recomendado	21
6. TECNOLOGIA	23
Fluxograma da linha de cuidado	23
Descrição	24
6.3. Ficha técnica	25
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	26
Pergunta estruturada	26
Critérios de elegibilidade	28
Busca por evidências	29
Seleção de estudos e extração de dados	34
Resultados	38
7.5.1 Características dos estudos incluídos	38
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	43
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	49
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	53
7.6 Discussão e conclusões	57

7.7	Elementos pós-texto.....	59
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	59
8.1	Métodos	61
8.2	Resultados	65
8.3	Discussão e conclusões	68
8.4	Elementos pós-texto	69
9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	71
9.1	Métodos.....	71
9.2	Resultados	74
9.3	Discussão e conclusões	79
9.4	Elementos pós-texto	81
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
10.1	Avaliação por outras agências de ATS	82
10.2	Considerações sobre a implementação.....	84
10.3.	Conclusões	85
11.	REFERÊNCIAS.....	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características da MFP, PV e TE.....	18
Figura 2. Manifestações clínicas da mielofibrose.	19
Figura 3. Fluxograma da linha do cuidado atual apresentado pelo proponente.	23
Figura 4. Fluxograma da linha do cuidado proposta apresentado pelo proponente.....	24
Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo proponente.....	36
Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.	36
Figura 7. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos (a) <i>SIMPLIFY-1</i> e (b) <i>SIMPLIFY-2</i> apresentado pelo PROPONENTE.....	50
Figura 8. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos (<i>AMSTAR-2</i> ; <i>Sureau, 2021</i>) na análise do proponente.	51
Figura 9. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.	51
Figura 10. Análise de sensibilidade univariada do proponente (população não exposta).....	67
Figura 11. Análise de sensibilidade univariada do proponente (população exposta).....	67
Figura 12. Análise de sensibilidade univariada (versão do proponente; sem exposição prévia a inibidores de JAK)	78
Figura 13. Análise de sensibilidade univariada (versão do proponente; com exposição prévia a inibidores de JAK)	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	10
---	----

Quadro 2. Resumo executivo.....	10
Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.	15
Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).	16
Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.....	25
Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).....	26
Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)	28
Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas). ...	29
Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)	34
Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas). ...	37
Quadro 11. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.	40
Quadro 12. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.	44
Quadro 13. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.	46
Quadro 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	49
Quadro 15. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pela ferramenta AMSTAR 2 (pareceristas).....	52
Quadro 16. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.	54
Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS (população NÃO EXPOSTA anteriormente a inibidores de JAK; momelotinibe versus ruxolitinibe).....	55

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS (população EXPOSTA anteriormente a inibidores de JAK; momelotinibe versus melhor tratamento disponível).	55
Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.	57
Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.	59
Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.	61
Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.	65
Quadro 23. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE (pacientes sem exposição prévia a inibidores de JAK).	66
Quadro 24. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE (pacientes com exposição prévia a inibidores de JAK).	67
Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões	68
Quadro 26. Elementos pós-texto.....	69
Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).	71
Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).	73
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE e PARECERISTAS.	73
Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO.....	75
Quadro 31. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e pareceristas; SEM exposição prévia a inibidores de JAK)	77
Quadro 31. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e pareceristas; COM exposição prévia a inibidores de JAK)	78
Quadro 33. Componentes da discussão e das conclusões	79
Quadro 34. Elementos pós-texto.....	81

Quadro 35. Avaliação de outras agências de ATS.	82
---	----

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Momelotinibe, para o tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia, visando avaliar sua incorporação, no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2025.2.000289	176	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não se aplica.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Momelotinibe
INDICAÇÃO
Mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.
INTRODUÇÃO
A mielofibrose é uma neoplasia mieloproliferativa rara, crônica e progressiva, caracterizada por desregulação da via JAK/STAT, que leva à fibrose medular, hematopoiese extramedular e manifestações como anemia, trombocitopenia, esplenomegalia e sintomas constitucionais, impactando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. Pode ser primária ou secundária à policitemia vera ou trombocitemia essencial, com risco de transformação em leucemia mieloide aguda. No Brasil, os dados epidemiológicos são limitados, mas estudos apontam prevalência baixa

e idade mediana ao diagnóstico de cerca de 63 anos. Na saúde suplementar, as opções terapêuticas incluem o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e o ruxolitinibe, inibidor de JAK aprovado para casos de risco intermediário ou alto, sendo o tratamento individualizado conforme características clínicas e prognósticas.

PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P (população): Pacientes adultos com mielofibrose de risco alto ou intermediário</p> <p>I (intervenção): Momelotinibe</p> <p>C (comparadores): Tratamentos disponíveis para mielofibrose no Brasil (ruxolitinibe e melhor tratamento disponível)</p> <p>O (desfecho): Redução do volume esplênico Redução de sintomas Independência transfusional Demanda transfusional Eventos adversos graves e totais</p> <p>S (desenhos de estudo): Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise</p>	<p>P (população): Pacientes adultos com mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, e anemia</p> <p>I (intervenção): Momelotinibe</p> <p>C (comparadores): Tratamentos disponíveis para mielofibrose no Brasil (ruxolitinibe e melhor tratamento disponível - MTD)</p> <p>O (desfecho): Redução do volume esplênico Redução de sintomas Independência transfusional Demanda transfusional Eventos adversos graves e totais</p> <p>S (desenhos de estudos): Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise</p>

EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>O momelotinibe apresentou perfil de segurança semelhante ao ruxolitinibe no SIMPLIFY-1, com menor demanda transfusional ao longo do tratamento, especialmente em pacientes com anemia, enquanto o ruxolitinibe mostrou aumento progressivo dessa demanda. No SIMPLIFY-2, embora não tenha reduzido o volume esplênico em comparação ao melhor tratamento disponível, o momelotinibe resultou em melhora expressiva dos sintomas e maior independência transfusional, além de melhores níveis de hemoglobina e plaquetas. Eventos adversos foram frequentes, porém sem novos sinais de segurança.</p>	<p>Oito registros foram selecionados ao final da triagem, os quais são referentes a quatro estudos: dois ensaios clínicos randomizados (ambos também selecionados pelo proponente) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede (uma delas também selecionada pelo proponente).</p> <p>O momelotinibe apresentou eficácia semelhante ao ruxolitinibe na redução do volume esplênico em pacientes com mielofibrose sem uso prévio de inibidores de JAK (SIMPLIFY-1; 26,5% no braço do momelotinibe versus 29,0% no braço do ruxolitinibe; diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% 0,02 a 0,16; p=0,011; não inferioridade alcançada), embora tenha sido menos eficaz na melhora dos sintomas (28,4% no braço do momelotinibe versus 42,2% no braço do ruxolitinibe; diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% -0,08 a 0,08; p=0,98; não inferioridade não alcançada). Nesse estudo, mostrou melhor desempenho</p>

	<p>nos desfechos relacionados à transfusão, com maiores taxas de independência e menor demanda transfusional. Em pacientes previamente expostos a inibidores de JAK (SIMPLIFY-2), o momelotinibe não diferiu do melhor tratamento disponível na redução do volume esplênico (7% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do MTD; diferença de proporção de 0,01 IC95% -0,09 a 0,10; p=0,90), mas foi superior na melhora dos sintomas (50% em relação aos dados basais: 26% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do melhor tratamento disponível; p=0,0006) e na taxa de independência transfusional (43% no braço do momelotinibe versus 21% no braço do melhor tratamento disponível; p=0,0012). Revisões sistemáticas com metanálise em rede corroboraram a ausência de diferença entre momelotinibe e ruxolitinibe quanto à redução do volume esplênico, além de apontarem menor incidência de anemia com momelotinibe; também indicaram maior eficácia do momelotinibe em comparação ao placebo e à melhor terapia disponível, mas menor eficácia que o ruxolitinibe na melhora de sintomas. Em relação à segurança, as taxas de eventos adversos e eventos adversos graves foram semelhantes entre momelotinibe e ruxolitinibe no SIMPLIFY-1, porém houve mais descontinuações por eventos adversos com momelotinibe. Já no SIMPLIFY-2, o momelotinibe apresentou maiores taxas de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuações por eventos adversos em comparação ao melhor tratamento disponível.</p>
<p align="center">AVALIAÇÃO ECONÔMICA</p>	
<p>O proponente realizou um modelo de custo-minimização, com modelagem de Markov, onde foram considerados apenas a diferença de custos. Duas análises foram realizadas considerando a população não exposta (análise 1: momelotinibe versus ruxolitinibe) e exposta (análise 2: momelotinibe versus melhor tratamento disponível) anteriormente aos inibidores de JAK; ambas na perspectiva da Saúde Suplementar. Foram considerados os custos relacionados aos medicamentos, tratamentos subsequentes, eventos adversos e transfusões. Os dados foram obtidos a partir dos dois ensaios clínicos (SIMPLIFY-1 e 2). As economias observadas nas análises de caso base do proponente foram de R\$ 123.141,53 em relação ao ruxolitinibe (análise 1) e de R\$ 700.153,14 (análise 2) em relação ao melhor tratamento disponível. Os pareceristas entendem que para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, existe uma tendência do custo total do momelotinibe ser semelhante ou um pouco inferior ao do ruxolitinibe. Para a população previamente exposta, os pareceristas entendem que adoção do critério após a falha ao</p>	

tratamento considerar o ruxolitinibe apenas para o braço do melhor tratamento disponível pode ter superestimado os resultados. Os pareceristas consideram que a adoção da abordagem de custo-minimização é inadequada, pois entendem que uma análise de custo-efetividade seria mais adequada, também baseada em modelo de Markov e que incluía tanto as diferenças de custo quanto de efetividade; sobretudo diante dos resultados apresentados.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
Duas análises foram realizadas considerando a população não exposta (análise 1: momelotinibe versus ruxolitinibe) e exposta (análise 2: momelotinibe versus melhor tratamento disponível) anteriormente aos inibidores de JAK; ambas na perspectiva da Saúde Suplementar. O número de pacientes elegíveis foi estimado por demanda epidemiológica, sendo em média de 122 e 233 nas análises 1 e 2, respectivamente; as taxas de difusão para o momelotinibe variou de 10% a 50% ao longo dos cinco anos. Os custos foram provenientes do modelo econômico. O proponente estimou uma economia acumulada em cinco anos em ambas as análises, sendo de 15 milhões na análise 1 (3 milhões/ano em média) e de 68 milhões na análise 2 (13 milhões/ano em média).	Em relação aos resultados, observa-se que, para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, os resultados dos pareceristas e proponente foram convergentes. Isto é, existe uma economia em potencial em virtude do custo do tratamento com momelotinibe ser próximo/inferior ao do ruxolitinibe, além de uma menor necessidade de transfusões (resultado da análise dos pareceristas de uma econômica média de até 5,8 milhões/ano). Entretanto, no comparativo das análises do proponente e pareceristas para a população exposta anteriormente, observou-se resultados em direções opostas, possivelmente em razão do custo com o tratamento subsequente considerado pelo proponente, estando esse associado a limitações (resultado da análise dos pareceristas de um incremento médio de até 3,9 milhões/ano).

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) possuem parecer favorável ao uso do medicamento.	O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Scottish Medicines Consortium (SMC) e Haute Autorité de Santé (HAS) possuem parecer favorável ao uso do medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do momelotinibe para tratamento de adultos com mielofibrose de risco intermediário e alto e anemia é baseada em ensaios clínicos randomizados, com certeza da evidência para os reduções do volume esplênico, redução de sintomas, independência transfusional, demanda transfusional, e eventos adversos graves e totais, variando de moderada a alta. O momelotinibe apresentou eficácia semelhante ao ruxolitinibe na redução do volume esplênico em pacientes com mielofibrose sem uso prévio de inibidores de JAK (SIMPLIFY-1), embora tenha sido menos eficaz na melhora dos sintomas. Nesse estudo, mostrou melhor desempenho nos desfechos relacionados à transfusão, com maiores taxas de

independência e menor demanda transfusional. Em pacientes previamente expostos a inibidores de JAK (SIMPLIFY-2), o momelotinibe não diferiu do melhor tratamento disponível na redução do volume esplênico, mas foi superior na melhora dos sintomas e na taxa de independência transfusional.

O estudo de custo-minimização mostrou uma economia com o uso de momelotinibe em comparação com ruxolitinibe e melhor tratamento padrão de R\$ 123.141,53 e R\$ 700.153,14, respectivamente para a população sem e com exposição prévia a inibidores de JAK, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Para a população previamente exposta, os pareceristas entendem que adoção do critério após a falha ao tratamento considerar o ruxolitinibe apenas para o braço do melhor tratamento disponível pode ter superestimado os resultados.

Na análise do proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do momelotinibe respectivamente para a população sem e com exposição prévia a inibidores de JAK de R\$ 15 e 68 milhões em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma economia média anual de 3 e 13 milhões para uma população elegível de 122 e 233 pessoas, em média, ao ano.

Para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, os resultados dos pareceristas e proponente foram convergentes. Para a população anteriormente exposta, observou-se resultados em direções opostas, possivelmente em razão do custo com o tratamento subsequente considerado pelo proponente, estando esse associado a limitações (resultado da análise dos pareceristas de um incremento médio de até 3,9 milhões/ano).

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, proponente, contrapontos e outras).</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>Informar número e data da reunião da DICOL.</p> <p>Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.</p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Consulta Pública.</p> <p>Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.</p> <p>Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.</p> <p>Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.</p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Audiência Pública.</p> <p>Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.</p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
<p>Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de</p>

saúde e ao RCP.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Por que este relatório foi feito?

Este relatório de análise crítica foi feito para avaliar os benefícios, riscos e custos do momelotinibe no tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.

O que é mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e como ela é tratada?

A mielofibrose é uma doença rara que afeta a medula óssea, fazendo com que a medula óssea produza células sanguíneas de forma desorganizada e crie cicatrizes (fibrose), prejudicando a produção normal das células do sangue.

Existem três principais formas:

Mielofibrose primária: surge sozinha, sem outra doença do sangue antes.

Mielofibrose pós-policitemia vera: aparece em pessoas que antes tinham policitemia vera (um tipo de câncer que causa excesso de todos os tipos de células sanguíneas).

Mielofibrose pós-trombocitemia essencial: aparece em pessoas que antes tinham trombocitemia essencial (um tipo de câncer que resulta no excesso de produção de plaquetas).

Quando a doença é classificada como de risco intermediário ou alto, significa que há maior chance de complicações graves, como aumento do baço, anemia intensa, infecções, sangramentos e até transformação em leucemia (um tipo de câncer do sangue).

O tratamento pode envolver transplante de medula óssea, medicamentos específicos chamados inibidores de JAK e cuidados de suporte.

Como este relatório foi feito?

Este relatório envolveu a busca e a avaliação de evidências científicas sobre o efeito do momelotinibe para pacientes com mielofibrose de risco intermediário e alto e anemia, bem como a avaliação dos custos deste medicamento e o impacto nos planos de saúde, caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Os estudos mostraram que o momelotinibe tem eficácia parecida com a do ruxolitinibe ou melhor tratamento disponível para reduzir o tamanho do baço. Ele também se destacou por reduzir a necessidade de transfusões de sangue, especialmente em pacientes com anemia, trazendo melhora

dos níveis de hemoglobina. Em termos de segurança, os efeitos adversos foram semelhantes aos já conhecidos para esse tipo de tratamento.

Do ponto de vista econômico, análises sugerem que o momelotinibe pode ser uma opção com custo semelhante ao ruxolitinibe ou ao melhor tratamento disponível, dependendo do cenário considerado. As estimativas indicam potencial de economia para o sistema de saúde, principalmente pela menor necessidade de transfusões. No entanto, os resultados sobre impacto orçamentário variam de acordo com a população estudada, para pacientes previamente expostos, os resultados são menos consistentes e podem estar superestimados.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

A mielofibrose é uma doença incapacitante, caracterizada por significativo aumento de morbimortalidade, abrangendo manifestações clínicas como sintomas constitucionais, esplenomegalia e citopenias, com destaque para a anemia, que impactam diretamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes¹.

[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, página 18].

Aspectos clínicos e epidemiológicos

A mielofibrose é uma neoplasia rara da medula óssea, caracterizada pela desregulação da via *Janus kinase/ Signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT). Esta desregulação é devida à ativação constitutiva de componentes da via JAK-STAT que resulta numa mieloproliferação patológica e agrupamento de megacariócitos na medula óssea, sendo iniciada com um processo de infiltração de neutrófilos no local². Isso leva à produção excessiva de mediadores inflamatórios, como interleucinas, que propicia o estabelecimento de um ambiente pró-inflamatório na medula óssea, estimulando a fibrose e a angiogênese². Como resultado, células-tronco hematopoiéticas migram da medula óssea para o baço e o fígado causando uma inflamação hematopoiética extramedular responsável pelas manifestações clínicas da doença³. As citocinas inflamatórias sistêmicas alteram o ambiente medular fisiológico levando à diminuição da eritropoiese, fibrose progressiva da medula óssea, esplenomegalia, citopenias (principalmente anemia e trombocitopenia) e sintomas constitucionais^{2,4}.

A mielofibrose é classificada como uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) Philadelphia negativo, uma vez que não apresenta o cromossomo Philadelphia (Ph), sendo considerada uma doença crônica e progressiva⁵. Devido à heterogeneidade das NMPs, a mielofibrose pode se apresentar como mielofibrose primária (MFP), ou secundária à trombocitemia essencial (TE; MF pós-TE) ou policitemia

vera (PV; MF pós-PV)⁶. MFP é a forma mais agressiva de mielofibrose e pode progredir para leucemia mieloide aguda (LMA)⁴. O risco de progressão em 10 anos para LMA para pacientes com MFP varia de 10% a 20%⁷.

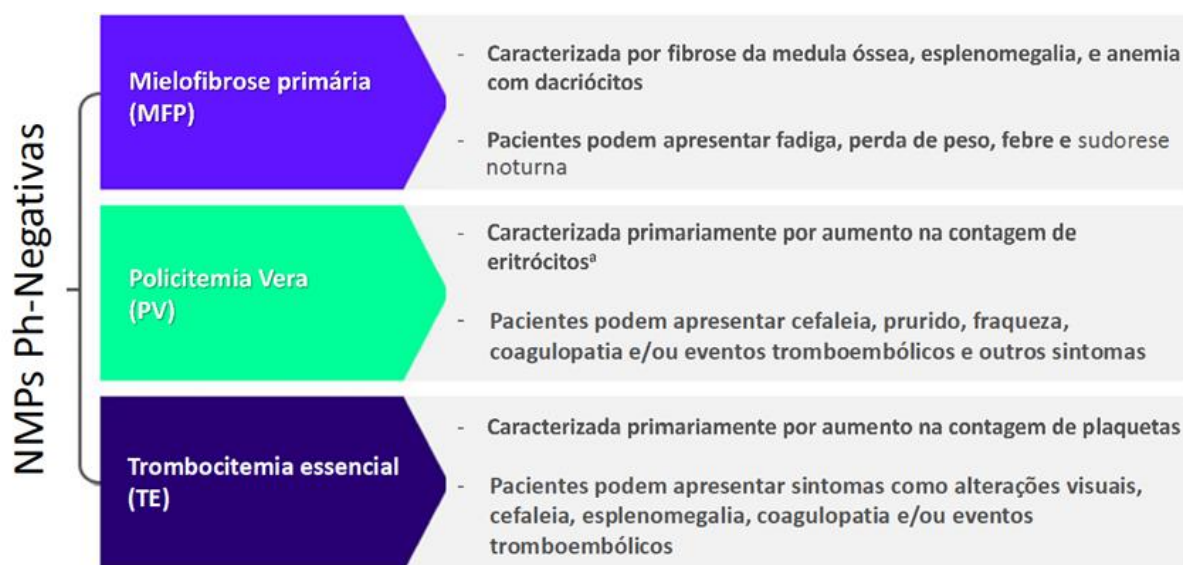


Figura 1. Características da MFP, PV e TE.

Notas: ^aTambém podem ser observados aumentos nos leucócitos e plaquetas; Ph: Cromossomo Philadelphia; MFP: mielofibrose primária; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia essencial.

Fonte: Documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, página24

Aproximadamente 30% dos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico, entretanto, conforme a doença progride, todos os pacientes eventualmente se tornarão sintomáticos em algum momento⁸. Anemia, trombocitopenia, esplenomegalia e sintomas constitucionais (sudorese noturna, febre, prurido, dor óssea, fadiga, perda de peso não intencional e eventual caquexia) são as principais manifestações clínicas na mielofibrose ⁴.

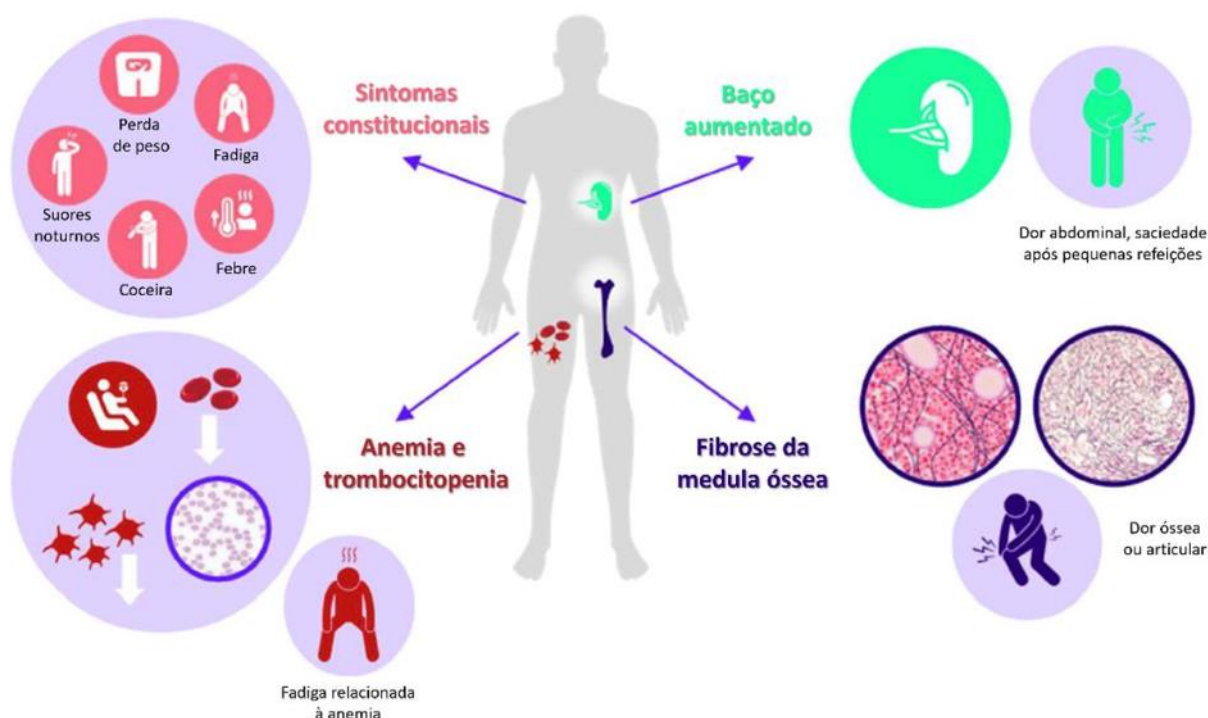


Figura 2. Manifestações clínicas da mielofibrose.

Fonte: Documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, página30.

Há uma grande variedade de complicações associadas à mielofibrose, incluindo um risco aumentado de infecção, trombose, infarto esplênico, complicações cardiovasculares e hipertensão portal⁹⁻¹⁵. Um estudo retrospectivo e observacional que incluiu 1.191 pacientes observou que as cinco complicações mais comuns nos pacientes com mielofibrose eram anemia (71%), hipertensão (66%), doença cardíaca (57%), dislipidemia (56%) e doença do trato urinário (52%)¹⁶.

Pacientes com mielofibrose apresentam risco aumentado de mortalidade em comparação à população geral⁵. De acordo com um grande estudo multicêntrico que investigou pacientes recém-diagnosticados com mielofibrose (N = 1.131), a sobrevida global mediana desde o diagnóstico foi de seis anos¹⁷. Todos os graus de anemia impactam significativamente na sobrevida global (anemia severa [Hb: 6,7 a 7,9 g/dL]: 2,1 anos; anemia moderada [Hb: 8 a 10 g/dL]: 3,5 anos; anemia leve [Hb: 10 g/dL]: 4,9 anos) quando comparado a pacientes com mielofibrose sem anemia (6 anos)⁵.

Aproximadamente 40% dos pacientes com MFP se apresentam anêmicos no momento do diagnóstico, e quase a totalidade dos pacientes eventualmente apresentarão anemia durante a evolução natural da doença. Além disso, dentro de um ano após o diagnóstico, aproximadamente 50%

dos pacientes com mielofibrose necessitarão de transfusões de concentrado de hemácias (CH) e, eventualmente, quase todos apresentarão dependência transfusional (DT)¹⁸.

A etiologia da anemia é multifatorial, determinada pela fibrose da medula óssea, pelos efeitos diretos da inflamação no microambiente da medula óssea, esplenomegalia, sequestro esplênico, aumento dos níveis de hepcidina, assim como uma anemia decorrente do tratamento mielossupressor indicado para aliviar os sintomas constitucionais e esplenomegalia, dentre outras causas. Sintomas relacionados à anemia, como fadiga, contribuem ainda mais para o perfil de sintomas apresentados pelos pacientes com mielofibrose. Pacientes com anemia podem necessitar de transfusões de CH, que estão associadas a complicações potenciais adicionais, incluindo um maior risco de mortalidade¹⁹.

A anemia e a dependência transfusional associadas constituem um dos principais fatores prognósticos adversos na mielofibrose e são relacionados com uma pior sobrevida global, aumento da probabilidade de transformação para leucemia mieloide aguda e baixa QVRS⁷. Para pacientes com mielofibrose que apresentam anemia severa e aqueles com DT, o risco de morte é substancialmente maior do que o risco de morte em pacientes com anemia moderada. A anemia está correlacionada com doença progressiva em pacientes com mielofibrose e é uma das complicações mais importantes a serem abordadas⁴.

Por ser uma doença rara, as publicações e registros relatando a epidemiologia da mielofibrose são limitadas²⁰. Além da falta de dados epidemiológicos, observa-se uma grande variação nas estimativas de incidência e prevalência devido à falta de padronização de termo para mielofibrose e diferenças na codificação, em conjunto com limitações relacionadas aos dados de registro, como por exemplo dados faltantes. As maiores taxas publicadas e reportadas de incidência concentram-se na América do Norte, Europa e Ásia-Pacífico. As taxas de incidência de mielofibrose na Europa variaram de 0,1 a 1 por 100.000 por ano de 2000 a 2012²¹. O número de pessoas que viviam com qualquer forma de mielofibrose entre 2008 e 2010 nos EUA era de aproximadamente dois a três por 100.000 pessoas, e 1 por 100.000 pessoas em relação à MFP. Para a mielofibrose secundária à NMP prévia, a incidência anual ajustada à idade foi de 0,16 por 100.000 pessoas para mielofibrose pós-PV e 0,28 por 100.000 pessoas para mielofibrose pós TE²².

No Brasil, a informação sobre a prevalência de mielofibrose é escassa, mas um estudo realizado em um hospital do Distrito Federal estimou uma prevalência de 0,69 casos por 100.000 pacientes²³. Um outro estudo retrospectivo e prospectivo conduzido em 5 centros no Brasil com dados coletados do prontuário e incluídos em ficha eletrônica na plataforma REDCap envolvendo 201

pacientes com neoplasias mieloproliferativas mostrou uma mediana de idade ao diagnóstico igual a 63 anos (intervalo entre quartis: 51 a 72), com a mielofibrose sendo a mais comum (40,2%), incluindo a mielofibrose primária, secundária e pré-fibrótica²⁴.

A mielofibrose está associada a um impacto econômico significativo. A heterogeneidade das manifestações clínicas apresenta um panorama de tratamento desafiador para pacientes com mielofibrose, pois cada manifestação clínica pode exigir diferentes vias de tratamento e manejo. Comorbidades comuns associadas, e as complicações relacionadas ao tratamento, em pacientes com mielofibrose incluem anemia e DT, que estão ambos associados a uma elevada sobrecarga econômica devido aos elevados custos de tratamento, uso da infraestrutura de saúde, e perdas de produtividade no trabalho. Dentre os inibidores de JAK aprovados atualmente no Brasil, o ruxolitinibe (RUX) que é considerado como terapia padrão de tratamento para mielofibrose, não age especificamente sobre a anemia associada à mielofibrose e pode potencialmente exacerbar a mesma. Assim, a sobrecarga no uso da infraestrutura de saúde devido à anemia permanece um dilema persistente. Pacientes que têm necessidade transfusional (NT) e DT necessitam de maior uso de recursos do que os pacientes com independência transfusional, aumentando a sobrecarga econômica para os pacientes com essa complicação¹⁹.

[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, página 18 a 34].

Tratamento recomendado

Atualmente, o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento potencialmente curativo disponível para mielofibrose, no entanto, questões relacionadas à performance do paciente e as altas taxas de morbidade e mortalidade associadas tornam muitos pacientes inelegíveis para tal tratamento²⁵. Um estudo retrospectivo de mundo real incluindo 200 pacientes com mielofibrose no Reino Unido (estudo REALISM) revelou que apenas 5% dos pacientes foram submetidos ao TCTH²⁶.

Os inibidores de JAK são o tratamento farmacológico padrão da mielofibrose, tendo sido desenvolvidos para atingir alvos relacionados com a fisiopatologia associada à mielofibrose através da via JAK-STAT².

A inibição de JAK é a principal opção de tratamento farmacológico para pacientes com mielofibrose. Alguns dos inibidores de JAK incluem ruxolitinibe (RUX), fedratinibe (FED) e pacritinibe

(PAB) (os dois últimos apenas aprovados nos EUA). Apesar dos benefícios relacionados ao tratamento com inibidores de JAK aprovados, ainda existe uma necessidade não atendida de novas opções de tratamento que abordem de forma abrangente a anemia, sintomas constitucionais e esplenomegalia associada à mielofibrose. Trombocitopenia e anemia, que podem limitar a dose utilizada do medicamento, podem se desenvolver ou piorar durante o período de tratamento com RUX ou FED, potencialmente levando a reduções de dose e/ou necessidade de transfusões. Dosagem e/ou intervalos de dosagem comprometidos podem limitar efeitos do tratamento na esplenomegalia e nos sintomas relacionados à doença. Intolerância a medicamentos, incluindo agravamento da anemia e/ou trombocitopenia, podem resultar em altas taxas de descontinuação dentro do primeiro ano de uso²⁷.

Outros tratamentos para mielofibrose são direcionados aos sintomas específicos apresentados pelos pacientes que requerem manejo. A extensão e o tipo de tratamento de suporte dependerão das características clínicas e da sua gravidade. O manejo adequado pode retardar a progressão e prevenir o agravamento da mielofibrose. Foi demonstrado que os pacientes podem observar estabilidade ou regressão de seus sintomas com o tratamento. Dessa forma, a intervenção precoce provavelmente é a estratégia ideal para retardar a progressão da doença e aprimorar os resultados sobre os sintomas²⁸.

Um tratamento eficaz para pacientes com mielofibrose, deve ser individualizado e adaptado às necessidades do paciente. O tratamento deve considerar a idade, comorbidades, perfil de sintomas, manifestações da doença, categoria de risco prognóstico, status de performance (e.g. *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) e preferência de tratamento. Avaliação das respostas individuais dos pacientes, além da intolerância e toxicidade relacionados aos medicamentos, também devem ser incorporados ao processo de tomada de decisão²⁹.

Atualmente, existem opções limitadas de tratamento eficaz para a anemia, uma característica clínica proeminente nos pacientes com mielofibrose. As opções atuais de tratamento para pacientes com mielofibrose e anemia incluem terapias de suporte, que apresentam benefícios clínicos discretos e temporários. Além disso, os próprios inibidores da JAK podem exacerbar a anemia. Pacientes com anemia podem necessitar de transfusões de CH que demonstraram ter um efeito deletério sobre a QVRS dos pacientes³⁰.

[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, página 34 a 36].

As seguintes tecnologias estão disponíveis no Rol da ANS para o tratamento da mielofibrose³¹:

- Ruxolitinibe: para pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.
- Transplante alogênico de medula óssea para os casos em que o receptor e o doador são consanguíneos, que podem ser realizados com ou sem mieloablação: para pacientes com mielofibrose primária em fase evolutiva e mielofibrose primária em fase evolutiva.

6. TECNOLOGIA

Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma da linha de cuidado atual de tratamento para pessoas com mielofibrose de risco intermediário e alto, e fluxograma com a inclusão do MOMELLOTINIBE em monoterapia sem e com exposição prévia ao RUX como opção terapêutica no documento submetido 20252000289_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde, páginas 1 e 2.

Fluxograma Cenário Atual:

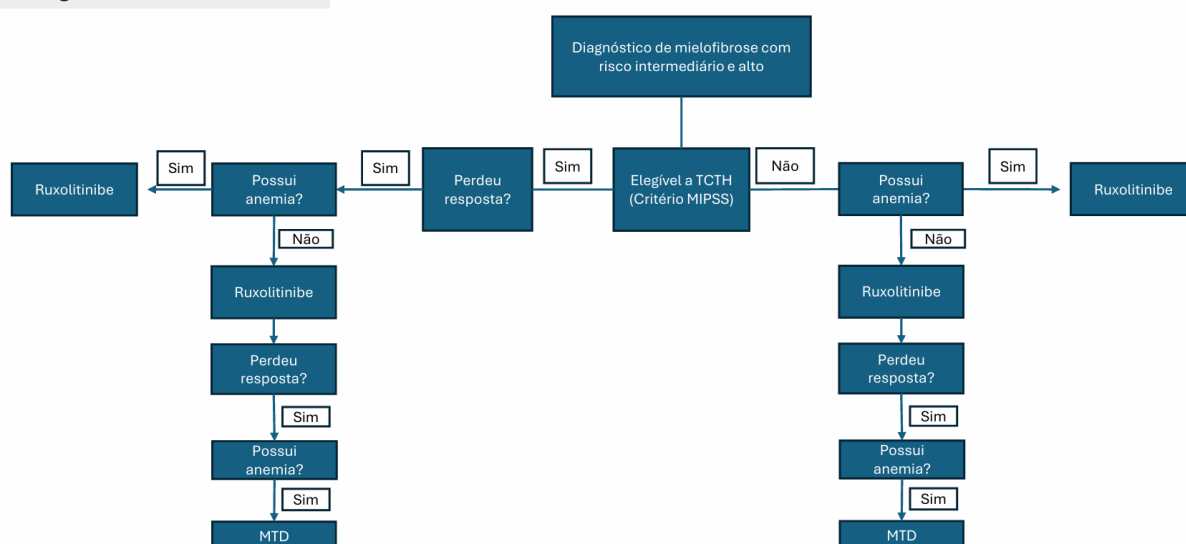


Figura 3. Fluxograma da linha do cuidado atual apresentado pelo proponente.

Nota: MTD: melhor tratamento disponível; TCTH: transplante alogênico de células tronco hematopoieticas.

Fonte: Relatório do proponente.

Fluxograma Cenário Proposto:

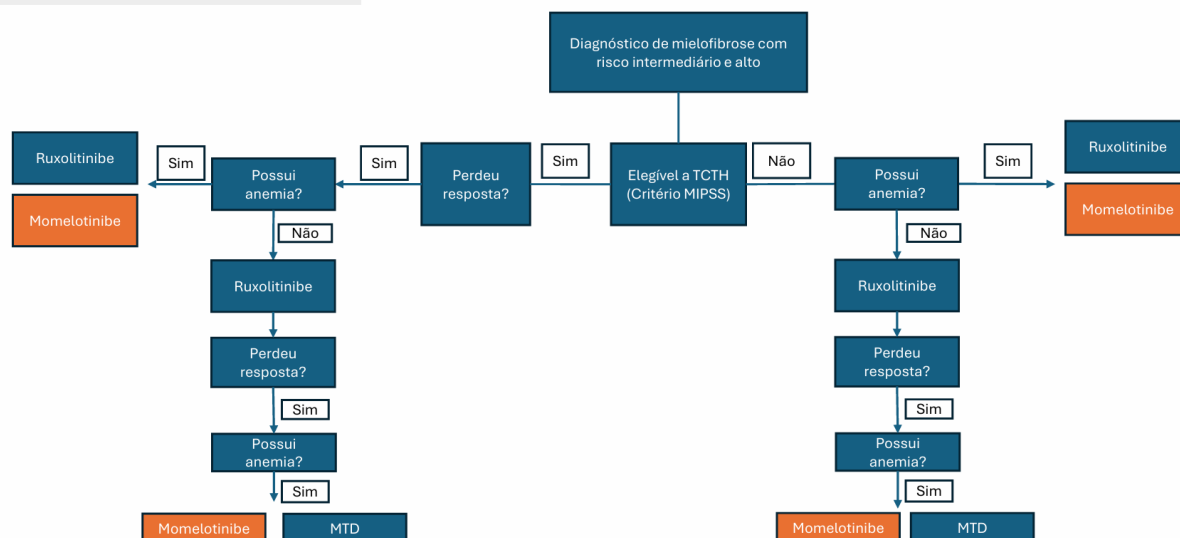


Figura 4. Fluxograma da linha do cuidado proposta apresentado pelo proponente.

Nota: MTD: melhor tratamento disponível; TCTH: transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas.

Fonte: Relatório proponente.

Descrição

O momelotinibe (MMB) é um inibidor oral seletivo da JAK1, JAK2 e do receptor de activina A do tipo 1 (ACVR1) que demonstrou benefícios em sintomas constitucionais, volume esplênico e anemia em pacientes com mielofibrose. Em 10 de março de 2025, a ANVISA aprovou o registro do medicamento OJJAARA (mometotinibe) para o tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia³². A aprovação considerou dados de três estudos principais de Fase 3 (MOMENTUM, SIMPLIFY-1, e SIMPLIFY-2). Esses estudos incluíram indivíduos portadores de MFP ou mielofibrose pós-PV/ET com idade ≥18 anos com risco intermediário ou alto incluindo aqueles expostos ou sem exposição prévia a inibidor de JAK. O estudo SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2 não definem claramente como critério de inclusão a presença de anemia nos pacientes. Todavia, a média basal de hemoglobina nos estudos foi de aproximadamente 10 e 9 g/dL.

MMB é o primeiro inibidor de JAK que além de atuar nas JAK1 e JAK2, possui um mecanismo de ação diferenciado que também inibe ACVR1. A inibição da sinalização das JAK1 e JAK2 reduz os sintomas constitucionais e esplenomegalia através da diminuição da produção exacerbada de citocinas inflamatórias, proliferação de células-tronco hematopoiéticas e sequestro de hemácias no baço³³. A inibição do ACVR1 resulta em diminuição da expressão de hepcidina, um regulador do metabolismo de ferro que se encontra elevado em pacientes com mielofibrose, levando a uma restauração da

homeostase do ferro. Isso resulta em maior disponibilidade de ferro sérico para eritropoiese, facilitando a melhora nos níveis de hemoglobina e diminuindo a necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, melhorando assim a anemia³³. O MMB é o primeiro inibidor de JAK1 e JAK2 a demonstrar melhorias de forma abrangente aos diferentes aspectos da doença em pacientes com mielofibrose, em especial na anemia, sintomas constitucionais, e esplenomegalia⁶.

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Dicloridrato de momelotinibe monoidratado
3	Nome comercial	Ojjaara
4	Fabricante	Pantheon INC.
5	Detentor do registro	Glaxosmithkline Brasil LTDA
6	Apresentação	100, 200 e 300 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30
7	Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.
8	Indicação proposta pelo proponente	Para o tratamento de mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em adultos com anemia.
9	Posologia e forma de administração	200 mg por via oral uma vez ao dia.
10	Registro na ANVISA	Registro ANVISA: 101070367 (vencimento 03/2035)
11	Requisitos obrigatórios	Não identificado.
12	Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade conhecida a momelotinibe ou a qualquer um de seus excipientes.
13	Advertências e Precauções	Infecções, Reativação da hepatite B, Trombocitopenia e neutropenia, Monitoramento hepático, Eventos cardiovasculares adversos maiores, trombose, segundas malignidades primárias, Gravidez e lactação
14	Eventos adversos	Eventos muito comuns (frequência maior ou igual a 10%): infecções, trombocitopenia, tontura, dor de cabeça, tosse, diarreia, dor abdominal, náusea, astenia, fadiga.

Fonte: bula do medicamento ANVISA.

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Não há.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O proponente realizou uma revisão sistemática para identificar as evidências da eficácia e segurança do momelotinibe para a indicação proposta, a partir da busca por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Pergunta estruturada

Proponente: Qual a eficácia e a segurança do MMB para pacientes com mielofibrose (primária, ou secundária pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) com risco intermediário ou alto, em comparação aos comparadores de tratamento atualmente disponíveis (ruxolitinibe e MTD) no sistema de saúde suplementar brasileiro?
Pareceristas: O uso do momelotinibe é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com mielofibrose (primária, ou secundária pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) com risco intermediário ou alto, e anemia quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis (ruxolitinibe e melhor tratamento disponível) no sistema de saúde suplementar brasileiro?

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes adultos com mielofibrose de risco alto ou intermediário.	Pacientes adultos com mielofibrose de risco intermediário e alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial, e anemia
Intervenção (tecnologia)	MMB	Idem

Comparador	Tratamentos disponíveis para mielofibrose no Brasil (ruxolitinibe e MTD)	Ruxolitinibe* e tratamento padrão**
Desfechos (outcomes)	Redução do volume esplênico <ul style="list-style-type: none"> • Redução de sintomas • Independência transfusional • Demanda transfusional • Eventos adversos graves e totais 	Redução do volume esplênico Redução de sintomas Sobrevida Eventos adversos graves e gerais
Tipo de estudo	ECR e revisões sistemáticas com metanálise	Idem

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado; MF, mielofibrose; MMB, momelotinibe; MTD, melhor tratamento disponível; RUX, ruxolitinibe.

Nota: *Anexo II da ANS: indicado para Pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial. **Incluindo, TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA (Anexo II da ANS: indicado para mielofibrose primária em fase evolutiva)

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

A pergunta de pesquisa do proponente, estruturada em acrônimo PICOS, encontra-se apropriada. Apenas fez-se ajuste na “população”, com uma descrição detalhada da população alvo, considerando a indicação proposta.

O proponente não fez distinção entre desfechos primários e secundários na pergunta PICOS. Posteriormente ao longo do texto mencionou que os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: redução do volume esplênico, redução de sintomas relacionados à doença (avaliados através de escalas validadas como a “MPN-SAF TSS”, independência transfusional (sem restrição de critério para definição) e demanda transfusional (número de transfusões de concentrado de hemácias por intervalo de tempo). Os pareceristas ainda avaliaram a sobrevida como desfecho.

Em relação aos comparadores, o ruxolitinibe é o único medicamento mencionado no anexo II de Diretrizes de Utilização para cobertura de procedimentos na Saúde Suplementar da ANS indicado para: pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial. Entende-se que o melhor tratamento disponível também é um comparador apropriado. No mesmo anexo II tem-se a possibilidade de transplante alogênico de medula óssea.

A busca do proponente não apresentou restrição para data, idioma ou status de publicação (resumo ou artigo completo). Não houve restrição quanto à linha terapêutica ou exposição prévia aos inibidores de JAK.

A busca dos pareceristas não considerou resumos de congressos.

Legenda: MPN-SAF TSS, Myeloproliferative neoplasm symptom assessment form Total symptom score.

Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no quadro abaixo.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<p>Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos (≥ 18 anos) com mielofibrose (primária, ou secundária pós-policitemia vera ou pós-trombocitemia essencial) com risco intermediário ou alto, calculado através do IPSS ou equivalente. Não houve restrição em relação ao gênero dos pacientes, idade e aos critérios diagnósticos da condição de saúde. Foram excluídos estudos que tinham população mista (p.e., pacientes com outras neoplasias mieloproliferativas sem evidência de mielofibrose) na qual a população que não era de interesse ultrapassasse 25% do total analisado na randomização.</p> <p>Os estudos elegíveis precisavam ter realizado a intervenção com o MMB em monoterapia, especificamente para o tratamento da mielofibrose (nos subtipos anteriormente citados).</p> <p>Para a seleção dos comparadores, foram considerados os medicamentos incorporados no rol de procedimentos e eventos em saúde pela ANS (ruxolitinibe e MTD) para o tratamento da mielofibrose.</p> <p>Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: redução do volume esplênico, redução de sintomas relacionados à doença (avaliados através de escalas validadas</p>	Idem

	<p>como a “MPN-SAF TSS”, independência transfusional (sem restrição de critério para definição) e demanda transfusional (número de transfusões de concentrado de hemácias por intervalo de tempo). Já para os desfechos secundários foram elegíveis: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) ou assemelhados e eventos adversos (EAs) não graves e EAs graves.</p> <p>Os delineamentos de estudos elegíveis foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) ou ECR</p>	
Exclusão	Não foram apresentados critérios para além daqueles anteriormente já descritos.	Os pareceristas não incluíram em sua busca resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final, estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc), artigos em preprint (sem processo de revisão por pares), estudos observacionais ou transversais.

Legenda: EA, eventos adversos; ECR, ensaio clínico randomizado; MF, mielofibrose; MMB, momelotinibe; MPN-SAF TSS, MPN-SAF TSS; MTD, melhor tratamento disponível; RUX, ruxolitinibe.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Comentários semelhantes aos já descritos em “Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO”.

Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Base de dados	Estratégia	Resultados
Cochrane	Proponente	105 (12 de novembro de 2024)
	<p>#1 População</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees</p> <p>#2 “Myelofibrosis”:ti,ab,kw OR “agnogenic myeloid metaplasia”:ti,ab,kw OR “myeloid metaplasia”:ti,ab,kw OR “bone marrow fibrosis”:ti,ab,kw</p> <p>#3 myelof*:ti,ab,kw</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#2 Intervenção</p>	

	<p>#5 "momelotinib":ti,ab,kw #6 momel*:ti,ab,kw#7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7</p> <p>#3 Tipo de estudo Utilizada aba "trials" da ferramenta de busca</p> <p>Combinação #1 AND #2 AND #3</p>	
	Pareceristas	
	<p>#1 Momelotinib:ti,ab #2 "Conference":pt OR "Conference proceeding":pt #3 (Pubmed):an OR (Embase):an #4 #1 NOT (#2 OR #3)</p>	13 (18 de agosto de 2026)
MEDLINE	<p>Proponente</p> <p>#1 ("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Myelofibrosis"[tiab] OR "agnogenic myeloid metaplasia"[tiab] OR "myeloid metaplasia"[tiab] OR "bone marrow fibrosis"[tiab] OR "myelof*" [tiab])</p> <p>#2 ("N-(cyanomethyl)-4-(2-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-4-pyrimidinyl)benzamide" [Supplementary Concept] OR "momelotinib"[All Fields] OR "momelo*" [All Fields])</p> <p>#3 ((clinical [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR random* [Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	170 (12 de novembro de 2024)
	Pareceristas	
	<p>#1 Momelotinib [TIAB] OR (N-(cyanomethyl)-4-(2-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-4-pyrimidinyl)benzamide [Supplementary Concept])</p> <p>#2 "systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "pooling project"[Text Word] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta</p>	126 (18 de agosto de 2026)

	<p>analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analysticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) #3 ((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) #4 #1 AND (#2 OR #3)</p>	
Embase	<p>Proponente</p> <p>#1 ('myeloid metaplasia'/exp OR 'myelofibrosis'/exp OR 'bone marrow fibrosis':ab,ti OR 'agnogenic myeloid metaplasia':ab,ti OR 'myelofibrosis':ab,ti OR 'myeloid metaplasia':ab,ti OR 'myelof*':ab,ti)</p> <p>#2 ('momelotinib'/exp OR 'momelotinib':ab,ti OR 'momelo*':ab,ti)</p> <p>#3 #1 'randomized controlled trial'/exp #2 'controlled clinical trial'/de #3 random*:ti,ab,tt</p>	108 (12 de novembro de 2024)

	<p>#4 'randomization'/de</p> <p>#5 'intermethod comparison'/de</p> <p>#6 placebo:ti,ab,tt</p> <p>#7 (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)</p> <p>#8 ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))</p> <p>#9 (open NEXT/1 label):ti,ab,tt</p> <p>#10 ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt</p> <p>#11 'double blind procedure'/de</p> <p>#12 (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt</p> <p>#13 (crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)</p> <p>#14 ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt</p> <p>#15 (assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)</p> <p>#16 (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt</p> <p>#17 (volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)</p> <p>#18 'human experiment'/de</p> <p>#19 trial:ti,tt</p> <p>#20 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</p> <p>#21 (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))</p> <p>#22 ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))</p> <p>#23 ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))</p> <p>#24 ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))</p> <p>#25 (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt)</p> <p>#26 'random field*':ti,ab,tt</p> <p>#27 ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt</p> <p>#28 (review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt</p> <p>#29 ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))</p> <p>#30 'update review':ab</p> <p>#31 (databases NEAR/5 searched):ab</p> <p>#32 ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de)</p>	
--	--	--

	<p>#33 ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))</p> <p>#34 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33</p> <p>#35 #20 NOT #34</p> <p>#1 AND #2 AND #35</p>	
	Pareceristas	18 (18 de agosto de 2026)
	<p>#1 Momelotinib:ti,ab</p> <p>#2 'Meta-analysis as topic'/exp OR 'meta-analysis as topic' OR 'meta analy*':ti,ab OR metaanaly*':ti,ab OR term:it OR 'systematic reviews as topic'/exp OR 'systematic reviews as topic' OR 'systematic review*':ti,ab OR 'systematic overview*':ti,ab OR 'review literature as topic'/exp OR 'review literature as topic'</p> <p>#3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial'/de OR random*':ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR</p>	

	<p>monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND ('animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) OR ('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))</p> <p>#4 ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it OR 'preprint'/it OR 'clinical trial'/it)</p> <p>#5 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#6 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND #5</p>	
--	--	--

Seleção de estudos e extração de dados

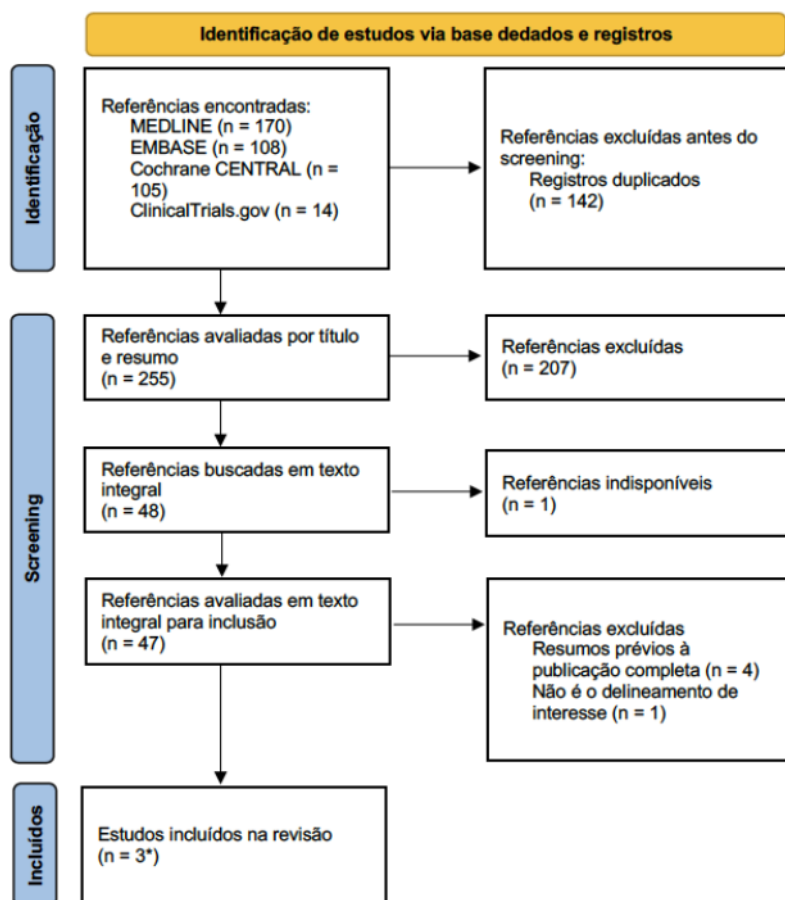
Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>A estratégia do proponente encontra-se adequada. Com a finalidade de simplificar a busca, os pareceristas elaboraram uma estratégia contemplando apenas termos relacionados com o medicamento e com o tipo de estudo de interesse. Além disso, nas bases da Cochrane e Embase os pareceristas aplicaram um filtro para excluir os resumos de congressos e os registros de outras bases já consultadas. Na sequência, os pareceristas realizaram nova busca, seleção e síntese dos estudos.</p>

Quadro 9. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Checagem com um segundo revisor

Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Microsoft Excel	Adequado	Microsoft Excel
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Um revisor
Resolução divergências/dúvidas	Terceiro revisor	Adequado	Checagem com um segundo revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
O processo de triagem, seleção e extração de dados do proponente foi considerado adequado.



Nota: Foram selecionados dois (02) ensaios clínicos randomizados, que foram descritos em 41 publicações independentes (entre artigos completos e resumos em anais de congresso), e uma (01) revisão sistemática e metanálise, num total de 42 referências finais.

Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo proponente.

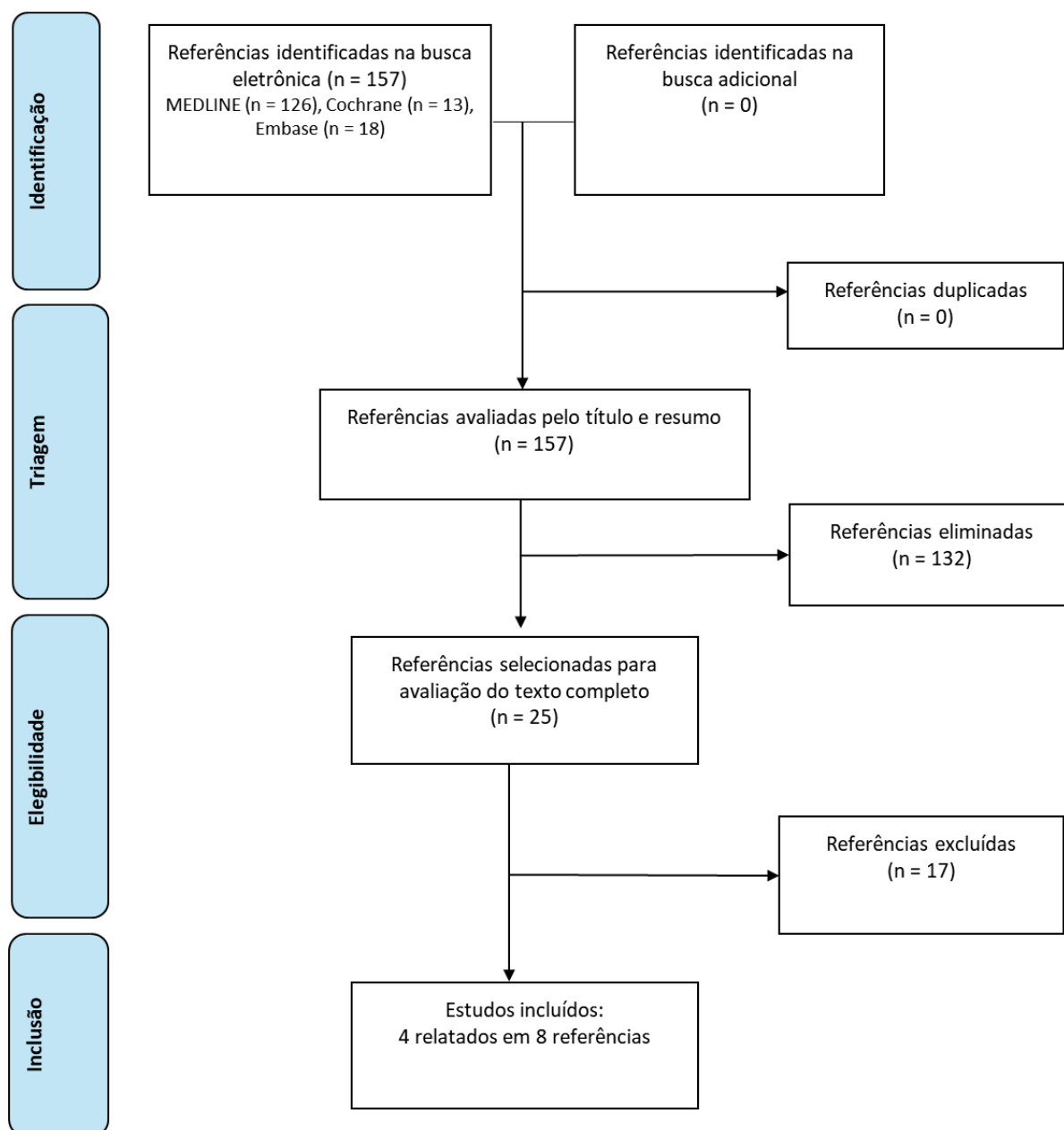


Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Quadro 10. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Harrison, 2017	Resumo prévio ao texto completo
Verstovsek, 2017	Artigo não recuperado
Platzbecker, 2023	Delineamento equivocado
Verstovsek, 2022	Resumo prévio ao texto completo
Mesa, 2017	Resumo prévio ao texto completo
Oh, 2022	Resumo prévio ao texto completo
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Gerds, 2022	Comparador (danazol)
Gerds, 2022	Comparador (danazol)
Gerds, 2023	Comparador (danazol)
Gupta, 2024	População (análise post-hoc e de subgrupo)
Harrison, 2024	População (análise post-hoc e de subgrupo)
Kiladjian, 2023	População (análise post-hoc e de subgrupo)
Mesa, 2022	Comparador (danazol)
Mesa, 2022	Comparador (danazol)
Mesa, 2023	Comparador (danazol)
Mesa, 2023	Comparador (danazol)
Oh, 2024	Desfechos
Shimoda, 2024	População (análise de subgrupo, população japonesa)
Tefferi, 2024	Tipo de estudo (vida real)
Tefferi, 2022	Tipo de estudo (vida real)
Verstovsek, 2021	Comparador (danazol)
Verstovsek, 2023	Comparador (danazol)
Yoon, 2025	Comparador (danazol)

Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA e estudos incluídos/excluídos

Ao final da triagem, o proponente selecionou dois ensaios clínicos randomizados (SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2), que foram descritos em 41 publicações independentes (entre artigos completos e resumos em anais de congresso), e uma revisão sistemática e metanálise, em um total de 42 referências finais.

Como parte da evidência principal, treze registros foram selecionados pelo proponente, dos quais:

- 6 foram incluídos também pelos pareceristas (Harrison, 2018; Hudgens, 2024; Mesa, 2017; Mesa, 2022; Mesa, 2023; Sureau, 2021).
- 7 foram excluídos pelos pareceristas (Gupta, 2024; Harrison, 2020; Mesa, 2024; Mesa, 2019; Mesa, 2021; Verstovsek, 2020), conforme os motivos anteriormente descritos.
- Destaca-se que os demais registros selecionados pelo demandante foram abordados nos tópicos “Publicações secundárias do SIMPLIFY-1 (resumos publicados em anais de congresso)” (a partir da página 110 do relatório do proponente) e “Publicações secundárias do SIMPLIFY-2 (resumos publicados em anais de congresso)” (a partir da página 114 do relatório do proponente).

Em resumo, os pareceristas incluíram os dois ensaios clínicos randomizados (SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2) e a revisão sistemática selecionadas pelo proponente. Adicionalmente, os pareceristas incluíram dois outros registros (totalizando 4 estudos em 8 referências):

- Chen, 2024: uma revisão sistemática com metanálise em rede;
- Verstovsek, 2023: reporte adicional dos estudos SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2.
- Não ficou claro o motivo para a não inclusão de tais estudos pelo proponente; a execução da busca foi posterior à data de publicação, e estes também não se encontram na lista de estudos excluídos com as motivações.

Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

Ao final da triagem da revisão sistemática, o PROPONENTE incluiu dois ECR (SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2) e uma revisão sistemática com metanálise em rede.

No estudo SIMPLIFY-1, os pacientes não poderiam ter exposição prévia a inibidores JAK (JAKi), enquanto no SIMPLIFY-2, os pacientes deveriam necessariamente fazer uso ou terem sido expostos previamente a ruxolitinibe. O proponente descreveu os resultados dos estudos selecionados em texto integral; e mencionou que as duas populações poderiam apresentar divergências quanto a eficácia, e por esse motivo optou-se por não sumarizar seus resultados em uma metanálise.

A descrição das características do estudo SIMPLIFY-1 está apresentada entre as páginas 61-64 (artigo principal; Mesa, 2017) e página 70 (publicação secundária; Gupta, 2024) do documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática. A descrição do estudo SIMPLIFY-2 está apresentada entre as páginas 74-77 desse mesmo documento (artigo principal; Harrison, 2018).

Publicações secundárias (artigos completos) englobando os estudos SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2 foram reportadas, e a descrição das características desses estudos encontra-se no documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática a partir das páginas 89 (Mesa, 2022), 93 (Mesa, 2023), e 104 (Hudgens, 2024).

Outras referências foram incluídas pelo proponente, as quais tratam de resumos de congresso abordando os dois ECR já citados; estes encontram-se descritos entre as páginas 110 e 116 do documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática.

Além disso, a descrição das características da revisão sistemática com metanálise em rede incluída pelo proponente, como evidência adicional, encontra-se entre as páginas 116 e 117.

O proponente não forneceu um quadro/tabela com o resumo das características dos estudos incluídos.

Em relação ao PTC conduzido pelos pareceristas, oito registros foram selecionados ao final da triagem, os quais são referentes a quatro estudos: dois ensaios clínicos randomizados (ambos também selecionados pelo proponente) e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede (uma delas também selecionada pelo proponente). As principais características desses estudos estão apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 11. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	SIMPLIFY-1 (NCT01969838)	SIMPLIFY-2 (NCT02101268)	Não se aplica	Não se aplica
Publicação (Autor, ano, referência))	Mesa, 2017 ³⁴ ; Mesa, 2022 ³⁵ ; Verstovsek, 2023 ³⁶ ; Mesa, 2023 ³⁷ ; Hudgens, 2024 ³⁸	Harrison, 2018 ³⁹ ; Mesa, 2022 ³⁵ ; Verstovsek, 2023 ³⁶ ; Mesa, 2023 ³⁷ ; Hudgens, 2024 ³⁸	Sureau, 2021 ⁴⁰	Chen, 2024 ⁴¹
Pais, cenário	Estados Unidos, Austrália, Canadá, Europa, Japão, Coreia do Sul, Cingapura, Taiwan, Reino Unido	Estados Unidos, Canadá, Europa, Israel, Reino Unido	Não se aplica	Não se aplica
Desenho	Ensaio clínico de não inferioridade, randomizado, duplo cego	Ensaio clínico randomizado, aberto	Revisão sistemática com metanálise em rede	Revisão sistemática com metanálise em rede
População (n)	Pacientes com mielofibrose de alto risco ou risco intermediário-2 ou risco intermediário-1 sintomático (não tratados anteriormente com inibidores de JAK) (n = 432)	Pacientes com mielofibrose previamente tratados com ruxolitinibe (n=244)	Pacientes com mielofibrose primária ou secundária recebendo inibidor de JAK (n = 1.953 em sete ECR; dois ECR avaliaram momelotinibe nos estudos SIMPLIFY-1 e 2).	Pacientes com mielofibrose primária ou secundária recebendo inibidor de JAK (n= 2.340 em nove ECR; dois ECR avaliaram momelotinibe nos estudos SIMPLIFY-1 e 2).
Intervenção	Momelotinibe 200 mg 1x/dia	Momelotinibe 200 mg 1x/dia	Inibidores de JAK (ruxolitinibe, momelotinibe, fedratinibe e pacritinibe)	Inibidores de JAK (ruxolitinibe, momelotinibe, fedratinibe e pacritinibe)
Comparador	Ruxolitinibe 20 mg 2x/dia	Melhor terapia disponível: administrado de acordo com o padrão de tratamento e a critério dos pesquisadores (ruxolitinibe [89%], hidroxiureia [23%] e corticosteroides [12%]. 27% foram tratados com ruxolitinibe mais terapias	Inibidor de JAK ou placebo ou controle	Inibidor de JAK ou placebo ou controle

		adicionais: hidroxiureia [17%], seguida de corticosteroides [12%]).		
Desfechos e time point de avaliação	<p>Desfecho primário: Taxa de resposta esplênica na semana 24</p> <p>Desfechos secundários: Taxa de resposta total do SymptomScore; taxa de independência de transfusão de hemácias; taxa de dependência de transfusão de hemácias; e taxa de transfusão de hemácias.</p> <p>Após a conclusão da fase de tratamento duplo-cego, os pacientes foram elegíveis para receber momelotinibe em uma fase aberta.</p>	<p>O desfecho primário foi uma redução de pelo menos 35% no volume do baço em 24 semanas em comparação com o valor basal, conforme avaliado por ressonância magnética ou tomografia computadorizada.</p> <p>Os desfechos secundários foram a taxa de resposta total do Symptom Score na semana 24; transfusão de hemácias; independência de transfusão de hemácias na semana 24; e dependência de transfusão de hemácias na semana 24.</p> <p>Após a conclusão da fase de tratamento randomizado, todos os pacientes foram elegíveis para receber momelotinibe em uma fase de extensão.</p>	<p>O desfecho primário foi uma redução do volume esplênico superior a 35% após 24 semanas de tratamento. Os desfechos secundários incluíram a redução total da pontuação de sintomas, e os principais eventos adversos devido à toxicidade hematológica, ou seja, anemia grau 3 ou 4 e trombocitopenia grau 3 ou 4.</p>	<p>Redução do volume do baço de mais de 35% e redução da pontuação total de sintomas de mais de 50% após 24 semanas de tratamento. Segurança: eventos adversos significativos, especificamente trombocitopenia grave (grau 3 ou 4) e anemia grave (grau 3 ou 4).</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p>Os pacientes tinham idade ≥ 18 anos, esplenomegalia palpável ≥ 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo e diagnóstico confirmado de mielofibrose primária ou pós-policitemia vera ou trombocitemia essencial pós-trombocitemia.</p> <p>Os pacientes foram classificados como de alto risco, risco intermediário 2 ou risco intermediário 1 pelo Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica, com esplenomegalia ou hepatomegalia sintomática ou anemia (hemoglobina [Hb] $< 10,0$ g/dL).</p> <p>Pacientes com uso prévio de inibidores JAK, esplenectomia prévia, irradiação do</p>	<p>Os pacientes tinham pelo menos 18 anos de idade, diagnóstico confirmado de mielofibrose primária ou já haviam tido policitemia vera ou trombocitemia essencial com mielofibrose, e que estavam atualmente ou já haviam sido tratados com ruxolitinibe por pelo menos 28 dias e que: necessitaram de transfusão de hemácias com ruxolitinibe ou precisaram de ajuste de dose de ruxolitinibe para menos de 20 mg duas vezes ao dia e também apresentaram anemia, trombocitopenia grau 3 ou sangramento de grau 3 ou pior ao receber tratamento com ruxolitinibe.</p>	<p>Foram incluídos ensaios clínicos incluindo pacientes com mielofibrose primária (58% dos pacientes) ou secundária avaliando a segurança e eficácia de qualquer inibidor de JAK dentro de um período de pelo menos 24 semanas. Não houve critério de elegibilidade relacionado com a presença de anemia.</p>	<p>Ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes diagnosticados com mielofibrose primária (58% dos pacientes) ou secundária, e tratamento com inibidores de JAK. Não houve critério de elegibilidade relacionado com a presença de anemia.</p>

	<p>baço, 3 meses antes da primeira dose do tratamento do estudo, certos tipos de câncer (histórico ou doença concomitante) ou doenças intercorrentes não controladas que limitariam a adesão ao estudo, conforme julgado pelo médico responsável, ou que eram elegíveis para transplante alogênico de células-tronco, foram excluídos.</p> <p>Não houve critério de elegibilidade relacionado com a presença especificamente de anemia. Todavia, a média basal de hemoglobina foi de 10,6 g/dL (desvio padrão 2,10) e 10,7 (desvio padrão 2,38), respectivamente nos braços do momelotinibe e ruxolitinibe, de modo que é possível aferir que a maior parcela dos pacientes deve se enquadrar nos critérios de anemia.</p>	<p>Pacientes com esplenectomia prévia, irradiação do baço até 3 meses antes da primeira dose do tratamento do estudo, uso de um agente experimental ou fator de crescimento hematopoiético por até 28 dias antes da randomização, efeitos tóxicos não hematológicos não resolvidos, neuropatia periférica de grau 2 ou superior ou doença intercorrente não controlada que reduziria a adesão ao estudo foram excluídos.</p> <p>Não houve critério de elegibilidade relacionado com a presença especificamente de anemia. Todavia, a média basal de hemoglobina foi de 9,4 (desvio padrão 1,9) e 9,5 (desvio padrão 1,6) nos braços do momelotinibe e melhor tratamento disponível, de modo que é possível aferir que a maior parcela dos pacientes deve se enquadrar nos critérios de anemia.</p>		
Financiamento	Indústria (Gilead Sciences)	Indústria (Gilead Sciences)	Não reportado	National Natural Science Foundation of China; e outras instituições

Legenda: ECR, ensaio clínico randomizado; Hb, hemoglobina; JAK, janus kinase; Mg, miligrama.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Ao final da triagem da revisão sistemática, o PROPONENTE incluiu dois ECR (SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2) e uma revisão sistemática com metanálise em rede. O proponente não forneceu um quadro/tabela com o resumo das características dos estudos incluídos. Todavia, apresentou a descrição textual e individual dos três estudos em seu documento.

A descrição textual feita pelo proponente encontra-se adequada, com o detalhamento a respeito dos objetivos, métodos, critérios, desfechos e informe sobre estatística dos estudos.

Como mencionado anteriormente, os pareceristas incluíram, um quarto estudo (Chen, 2024), além dos três também selecionados pelo proponente, uma revisão sistemática com metanálise em rede, detalhada no quadro de características, em conjunto com os demais estudos.

Não foram encontradas inconsistências no comparativo entre as descrições das características dos estudos incluídos por ambas as partes (isto é, proponente e pareceristas).

7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

A descrição dos resultados do estudo SIMPLIFY-1 está apresentada entre as páginas 64-70 (artigo principal; Mesa, 2017) e nas páginas 71-74 (publicação secundária; Gupta, 2024) do documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática. A descrição do estudo SIMPLIFY-2 está apresentada entre as páginas 77-89 desse mesmo documento (artigo principal; Harrison, 2018).

Publicações secundárias (artigos completos) englobando os estudos SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2 foram reportadas e a descrição dos resultados encontra-se no documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática, a partir das páginas 89 (Mesa, 2022), 94 (Mesa, 2023), 105 (Hudgens, 2024).

Outras referências foram incluídas pelo proponente, as quais são resumos de congresso abordando os dois ECR já citados; os resultados desses estudos encontram-se descritos entre as páginas 110 e 116 do documento 20252000289_PTC - Revisão Sistemática.

Além disso, a descrição dos resultados da revisão sistemática com metanálise em rede incluída pelo proponente, como evidência adicional, encontra-se entre as páginas 118 e 121.

Quadro 12. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudos principais					
Estudo (Autor, ano)	Redução do volume esplênico	Redução dos sintomas	Independência transfusional	Demanda transfusional	Sobrevida
SIMPLIFY-1 (NCT01969838) Mesa, 2017 ³⁴	Redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico em relação ao valor basal na semana 24: 26,5% no braço do momelotinibe versus 29,0% no braço do ruxolitinibe (diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% 0,02 a 0,16; p=0,011* ; não inferioridade alcançada).	Redução dos sintomas $\geq 50\%$ em relação aos dados basais: 28,4% no braço do momelotinibe versus 42,2% no braço do ruxolitinibe (diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% -0,08 a 0,08; p=0,98; não inferioridade não alcançada).	Independência transfusional na semana 24: 66,5% no braço do momelotinibe versus 49,3% no braço do ruxolitinibe (p<0,001*). Dependência transfusional na semana 24: 30,2% no braço do momelotinibe versus 40,1% no braço do ruxolitinibe (p=0,019*).	Taxa média de transfusão de hemácias: mediana de 0/mês no braço do momelotinibe versus 0,4/mês no braço do ruxolitinibe (p<0,001*).	Mesa, 2022 ^{35**} → No estudo SIMPLIFY-1, a sobrevida global e a sobrevida livre de leucemia em dois anos foram de 81,6% e 80,7% com momelotinibe e 80,6% e 79,3% com ruxolitinibe (HR de sobrevida global = 1,02 [0,73, 1,43]; HR de sobrevida livre de leucemia = 1,08 [0,78, 1,50]). Verstovsek, 2023 ^{36**} → No SIMPLIFY-1, as taxas de sobrevida global em 2, 4 e 6 anos foram de 81,6%, 62,9% e 56,5% em pacientes randomizados com momelotinibe e de 80,6%, 64,4% e 52,7% em pacientes randomizados com ruxolitinibe, que passaram para o tratamento com momelotinibe, e as medianas de duração do acompanhamento foram de 3,4 e 3,5 anos nos respectivos braços.
SIMPLIFY-2 (NCT02101268) Harrison, 2018 ³⁹	Redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico em relação ao valor basal na semana 24: 7% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do MTD (diferença de proporção de 0,01 IC95% -0,09 a 0,10; p=0,90).	Redução dos sintomas $\geq 50\%$ em relação aos dados basais: 26% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do MTD (p=0,0006*).	Independência transfusional na semana 24: 43% no braço do momelotinibe versus 21% no braço do MTD (p=0,0012*). Dependência transfusional na semana 24: 50% no braço do momelotinibe versus 64% no braço do MTD (p=0,10).	Taxa média de transfusão de hemácias: mediana de 0,5/mês no braço do momelotinibe versus 1,2/mês no braço do MTD (p=0,39).	Mesa, 2022 ^{35**} → No estudo SIMPLIFY-2, a sobrevida global e a sobrevida livre de leucemia em dois anos foram de 65,8% e 64,2% com momelotinibe e 61,2% e 59,7% com a MTD (HR de sobrevida global = 0,98 [0,59, 1,62]; HR de sobrevida livre de leucemia = 0,97 [0,59, 1,60]). Verstovsek, 2023 ^{36**} → No SIMPLIFY-2, a taxa de sobrevida global em 2 anos foi de 65,8% em pacientes randomizados com momelotinibe e de 61,2% em pacientes randomizados com MTD/ruxolitinibe, que passaram para o tratamento com momelotinibe, e as medianas de duração do acompanhamento foram de 3,1 e 3,2 anos nos respectivos braços.

Sureau, 2021 ⁴⁰	Redução de ≥ 35% no volume esplênico em relação ao valor basal na semana 24: ruxolitinibe vs momelotinibe OR 0,92 (ICr95% 0,68-1,26)	-	-	-	-
Chen, 2024 ⁴¹	Redução de ≥ 35% no volume do esplênico em relação ao valor basal na semana 24: -Ruxolitinibe vs momelotinibe RR 1,11 (IC95% 0,82-1,51); -Placebo vs momelotinibe RR 0,01 (IC95% 0,00-0,05) * ; -MTD vs momelotinibe RR 0,07 (IC95% 0,01-0,23) * .	Redução total da pontuação dos sintomas de mais de 50% após 24 semanas de tratamento: -Momelotinibe vs ruxolitinibe RR 0,62 (IC95% 0,48-0,80) * ; -Momelotinibe vs placebo RR 11,62 (IC95% 4,64-40,44) * ; -Momelotinibe vs MTD RR 19,37 (IC95% 3,83-519,78) * .	-	-	Sobrevida global: -Ruxolitinibe vs momelotinibe RR 0,9 (IC95% 0,66-1,22); -Placebo vs momelotinibe RR 1,81 (IC95% 0,85-3,82); -MTD vs momelotinibe RR 1,35 (IC95% 0,9-2,01).
Estudos complementares					
Estudo	Objetivo	Principais achados.			
Mesa, 2023 ³⁷ SIMPLIFY- 1 e 2	Avaliar a mudança longitudinal em relação aos dados basais no escore total de sintomas durante o período contínuo de 24 semanas.	No SIMPLIFY-1, os braços momelotinibe e ruxolitinibe relataram melhora geral dos sintomas semelhante (diferença para o ruxolitinibe de média dos mínimos quadrados de 1,24; IC95% -0,40 a 2,88). No SIMPLIFY-2, a melhora observada nos pacientes tratados com momelotinibe foi consistente com a observada no SIMPLIFY-1, enquanto uma deterioração progressiva foi observada no grupo controle (diferença para o melhor tratamento disponível de média dos mínimos quadrados de -6,55; IC95% -10,48 a -2,61) * .			
Hudgens, 2024 ³⁸ SIMPLIFY- 1 e 2	Este estudo determinou o limiar de mudança significativa para dois ensaios de fase III com momelotinibe, SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2.	O SIMPLIFY-1 revelou que 39% dos pacientes tratados com momelotinibe e 41% dos pacientes tratados com ruxolitinibe atingiram o limiar de mudança significativa, com uma melhora de pelo menos 8 pontos na população geral. O SIMPLIFY-2 revelou que 42% dos pacientes tratados com momelotinibe e 13% dos pacientes tratados com MTD apresentaram benefício sintomático de pelo menos 6 pontos			

Nota: IC: intervalo de confiança; ICr; intervalo de credibilidade; HR, hazard ratio; MTD: melhor tratamento disponível; OR, odds ratio; RR, risco relativo. *Valor com significância estatística, considerando $p < 0,05$; **Os dados de sobrevida dos ensaios clínicos SIMPLIFY-1 e 2 foram publicados conjuntamente em dois estudos.

Quadro 13. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Qualquer evento adverso	Descontinuação por eventos adversos
SIMPLIFY-1 (NCT01969838) Mesa, 2017 ³⁴	EA graves: 22,9% no braço do momelotinibe versus 18,1% no braço do ruxolitinibe. EA grau 3 ou maior: 35,5% no braço do momelotinibe (principais: trombocitopenia 7,0%, anemia 5,6% e diarreia, hipertensão e neutropenia 2,8% cada) versus 43,5% no braço do ruxolitinibe (anemia 23,1%, neutropenia e trombocitopenia 4,6% cada, e hipertensão 4,2%)	92,1% no braço do momelotinibe versus 95,4% no braço do ruxolitinibe.	13,1% no braço do momelotinibe versus 5,6% no braço do ruxolitinibe.
SIMPLIFY-2 (NCT02101268) Harrison, 2018 ³⁹	EA graves: 35% no braço do momelotinibe versus 23% no braço do MTD. Os eventos adversos de grau ≥ 3 reportados com maior frequência foram: anemia (14% no grupo momelotinibe vs 14% no grupo MTD), trombocitopenia (7% vs 6%) e dor abdominal (1% vs 6%).	97% no braço do momelotinibe versus 89% no braço do MTD.	21% no braço do momelotinibe versus 2% no braço do MTD.
Sureau, 2021 ⁴⁰	Anemia grau 3 ou 4: ruxolitinibe vs momelotinibe OR 0,32 (IC95% 0,19-0,50*) ; resultado favorável ao momelotinibe). Trombocitopenia grau 3 ou 4: ruxolitinibe vs momelotinibe OR 1,21 (ICr95% 0,62-2,41).	NR	NR
Chen, 2024 ⁴¹	Anemia grau 3 ou maior: -Momelotinibe vs ruxolitinibe RR 0,2 (IC95% 0,08-0,43; resultado favorável ao momelotinibe); -Momelotinibe vs placebo RR 0,48 (IC95% 0,19-1,15); -Momelotinibe vs MTD RR 0,94 (IC95% 0,46-2,02) Trombocitopenia grau 3 ou maior: -Ruxolitinibe vs momelotinibe RR 1,24 (IC95% 0,41-3,72); -Placebo vs momelotinibe RR 0,1 (IC95% 0,01-0,58*) ; resultado favorável ao placebo); -MTD vs momelotinibe RR 0,48 (IC95% 0,13-1,42).	NR	NR

Nota: EA: evento adverso; ICr; intervalo de credibilidade; MTD: melhor tratamento disponível; NR: não reportado; OR, odds ratio; RR, risco relativo. *Valor com significância estatística, considerando $p < 0,05$;

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

Ao final da triagem da revisão sistemática, o PROPONENTE incluiu dois ECR (SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2) e uma revisão sistemática com metanálise em rede. Excetuando-se pelas tabelas que avaliam a certeza da evidência (GRADE; apresentado posteriormente), o proponente não forneceu um quadro/tabela com o resumo dos resultados/síntese dos estudos incluídos. Todavia, apresentou a descrição textual e individual dos três estudos em seu documento.

A descrição textual dos resultados feita pelo proponente encontra-se adequada, com o reporte dos desfechos de eficácia e segurança, com as respectivas medidas de efeitos, intervalo de confiança e valor de p (quando disponível).

Como mencionado anteriormente, os pareceristas incluíram um quarto estudo (Chen, 2024), o qual se trata de uma revisão sistemática com metanálise em rede, e descreveram os resultados desse estudo no quadro de síntese dos desfechos, em conjunto com os outros três incluídos pelo proponente.

Não foram encontradas inconsistências/divergências no comparativo entre o reporte daqueles estudos semelhantes incluídos por ambas as partes (isto é, proponente e pareceristas).

O estudo SIMPLIFY-1 não define claramente como critério de inclusão a presença de anemia nos pacientes, sendo esta uma das características de indicação para a população elegível. Todavia, a média basal de hemoglobina foi de 10,6 g/dL (desvio padrão 2,10) e 10,7 (desvio padrão 2,38), respectivamente nos braços do momelotinibe e ruxolitinibe, de modo que é possível aferir que a maior parcela dos pacientes deve se enquadrar nos critérios de anemia. De acordo com as informações apresentadas em um estudo exploratório do SIMPLIFY-1⁴², observou-se que 75% dos pacientes eram anêmicos, o que corrobora com o relato anterior. No caso do estudo SIMPLIFY-2, as médias foram de 9,4 (desvio padrão 1,9) e 9,5 (desvio padrão 1,6) nos braços do momelotinibe e melhor tratamento disponível. Além disso, ressalta-se que entre os critérios de inclusão do estudo estavam a necessidade de transfusão de hemácias com uso de ruxolitinibe, ou ajuste de dose de ruxolitinibe para menos de 20 mg duas vezes ao dia e também presença de anemia, trombocitopenia grau 3 ou sangramento de grau 3 ou pior.

O estudo SIMPLIFY-1 avaliou a população com mielofibrose sem exposição prévia a inibidores de JAK. Trata-se de um estudo de não inferioridade que comparou o uso de momelotinibe versus ruxolitinibe. Para o desfecho primário (redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico), momelotinibe foi considerado não inferior ao ruxolitinibe (diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% 0,02 a 0,16;

p=0,011). Uma menor proporção de pacientes no grupo do momelotinibe (28%) atingiu uma redução no escore de sintomas de 50% ou mais em comparação com o ruxolitinibe (42%), e dessa forma, não foi confirmada a hipótese de não inferioridade (P=0,98). A taxa de transfusão, a independência da transfusão e a dependência da transfusão foram melhoradas com momelotinibe (todos com P nominal $\leq 0,019$). As proporções de eventos adversos (92% no braço momelotinibe vs 95% no braço ruxolitinibe) e eventos adversos graves (23% vs 18%) foram próximas nos dois grupos, porém uma maior proporção de indivíduos descontinuou por evento adverso no braço do momelotinibe (13% vs 5%).

O estudo SIMPLIFY-2 avaliou a população com mielofibrose com exposição prévia a inibidores de JAK, e comparou o uso de momelotinibe versus o melhor tratamento disponível. Para o desfecho primário (redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico), uma proporção de pacientes semelhantes nos dois grupos alcançou o desfecho (7% com momelotinibe versus 6; diferença de proporção de 0,01 IC95% -0,09 a 0,10; p=0,9). Uma maior proporção de pacientes no grupo do momelotinibe (26%) atingiu uma redução no escore de sintomas de 50% ou mais em comparação com o melhor tratamento disponível (6%; p=0,0006). Em relação aos desfechos de transfusão, o único desfecho onde foi alcançado um valor de p significativo foi a independência transfusional na semana 24 (43% no braço do momelotinibe versus 21% no braço do MTD; p=0,0012; para os desfechos dependência transfusional e taxa média de transfusão de hemácias o valor de p foi $\geq 0,10$). Quanto à segurança, observou-se uma maior frequência de pacientes com eventos adversos no braço do momelotinibe (97% no braço momelotinibe vs 89% no braço melhor tratamento disponível), eventos adversos graves (35% vs 23%), e indivíduos que descontinuaram por evento adverso (21% vs 2%).

Em relação às revisões sistemáticas com metanálise em rede incluídas, as duas indicaram resultados sem diferenças estatísticas na comparação entre momelotinibe e ruxolitinibe para o desfecho redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico (Sureau, 2021: 0,92 [IC95% 0,68-1,26]; Chen, 2024: RR 1,11 [IC95% 0,82-1,51]). Para o desfecho evento adverso grau 3 ou 4 anemias, as duas revisões indicaram uma menor incidência entre os tratados com momelotinibe na comparação com ruxolitinibe.

Adicionalmente, no estudo de Chen, 2024, observou-se ainda para os desfechos redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico e redução total da pontuação dos sintomas uma maior eficácia de momelotinibe na comparação com placebo e melhor tratamento disponível. Por outro lado, na comparação com ruxolitinibe para o desfecho redução total da pontuação dos sintomas observou-se uma menor eficácia do momelotinibe (RR 0,62 (IC95% 0,48-0,80).

Como evidência adicional, o estudo de Gupta (2024)⁴² realizou uma análise exploratória do estudo SIMPLIFY-1 de acordo com a severidade da anemia, onde 41% tinham anemia moderada/severa (<10

g/dL), 33% anemia leve (≥ 10 e < 12 g/dL), e 25% eram não anêmicos (> 12 g/dL). Os principais resultados de interesse foram consistentes com estudo pivotal e estão apresentados a seguir:

- Subgrupo < 10 g/dL (momelotinibe versus ruxolitinibe): 1) redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico: 31% vs 33%; 2) Redução dos sintomas $\geq 50\%$: 25% versus 35%; 3) Resposta de independência transfusional nas últimas 12 semanas de acompanhamento: 47% versus 27%;
- Subgrupo ≥ 10 e < 12 g/dL (momelotinibe versus ruxolitinibe): 1) redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico: 26% vs 25%; 2) Redução dos sintomas $\geq 50\%$: 35% versus 45%; 3) Resposta de independência transfusional nas últimas 12 semanas de acompanhamento: 81% versus 51%;
- Subgrupo ≥ 12 g/dL (momelotinibe versus ruxolitinibe): 1) redução de $\geq 35\%$ no volume esplênico: 20% vs 30%; 2) Redução dos sintomas $\geq 50\%$: 25% versus 49%; 3) Resposta de independência transfusional nas últimas 12 semanas de acompanhamento: 79% versus 87%.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

CrITÉRIOS	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	<i>Risk of Bias</i> da Cochrane versão 2.0 (RoB 2) e AMSTAR-2	Adequado	<i>Risk of Bias</i> da Cochrane versão 2.0 (RoB 2) e AMSTAR-2
Revisores envolvidos	Não informado	-	Um revisor
Resolução divergências/dúvidas	Não informado	-	Checagem com um segundo revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Ainda que não tenha sido especificado o número de revisores envolvidos na análise e os procedimentos adotados para a resolução de divergências, as ferramentas usadas pelo proponente para a avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica mostraram-se adequadas.

Os pareceristas utilizaram as mesmas ferramentas para avaliação do risco de viés nos três estudos incluídos pelo proponente, e no quarto estudo (uma revisão sistemática incluída pelos pareceristas).

(a)

Estudo	Acrônimo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-1	Momelotinibe	Ruxolitinibe	SSR24	+	+	+	+	+	+	+
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-1	Momelotinibe	Ruxolitinibe	TSS	+	+	+	+	+	+	!
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-1	Momelotinibe	Ruxolitinibe	RBC TI	+	+	+	+	+	+	+
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-1	Momelotinibe	Ruxolitinibe	RBC TD	+	+	+	+	+	+	+
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-1	Momelotinibe	Ruxolitinibe	RBC Transfusion	+	+	+	+	+	+	+
Mesa et al (2017)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	Ruxolitinibe	EA Grave	+	+	+	+	+	+	+

Nota: Domínios: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado. Desfechos: SSR24, Redução do volume esplênico. TSS, Redução do escore de Total Symptom Score. RBC IT, Independência transfusional. RBC DT, Dependência transfusional. RBC Transfusion, Demanda transfusional. EA, Eventos adversos.

(b)

Estudo	Acrônimo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	SSR24	+	+	+	+	+	+	+
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	TSS	+	+	+	+	+	+	!
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	RBC TI	+	+	+	+	+	+	+
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	RBC TD	+	+	+	+	+	+	+
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	RBC Transfusion	+	+	+	+	+	+	+
Harrison et al (2018)	SIMPLIFY-2	Momelotinibe	MTD	EA Grave	+	+	+	+	+	+	+

Nota: Domínios: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado. MTD, melhor tratamento disponível. Desfechos: SSR24, Redução do volume esplênico. TSS, Redução do escore de Total Symptom Score. RBC IT, Independência transfusional. RBC DT, Dependência transfusional. RBC Transfusion, Demanda transfusional. EA, Eventos adversos.

Figura 7. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos (a) SIMPLIFY-1 e (b) SIMPLIFY-2 apresentado pelo PROPONENTE.

Itens do AMSTAR-2	Sureau et al., (2021)
Item 1	Sim
Item 2	Parcialmente sim
Item 3	Sim
Item 4	Parcialmente sim
Item 5	Sim
Item 6	Sim
Item 7	Não
Item 8	Parcialmente sim
Item 9	Sim
Item 10	Não
Item 11	Sim
Item 12	Sim
Item 13	Sim
Item 14	Não
Item 15	Sim
Item 16	Não
Inadequações totais	4
Inadequações críticas	1
Classificação da qualidade metodológica	Baixa

Nota: Domínios críticos estão destacados em negrito.

Figura 8. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos (AMSTAR-2; Sureau, 2021) na análise do proponente.

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Mesa, 2017 - Redução de sintomas	+	+	!	+	+	!
Mesa, 2017 - Redução do volume esplênico	+	+	+	+	+	+
Mesa, 2017 - desfechos de transfusão	+	+	+	+	+	+
Mesa, 2017 - eventos adversos	+	+	+	+	+	+
Harrison, 2018 - Redução do volume esplênico	+	+	+	+	+	+
Harrison, 2018 - Redução de sintomas	+	+	!	+	+	!
Harrison, 2018 - desfechos de transfusão	+	+	+	+	+	+
Harrison, 2018 - eventos adversos	+	+	+	+	+	+

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Figura 9. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Nota: Domínios: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado.

Quadro 15. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas pela ferramenta AMSTAR 2 (pareceristas).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade geral
Chen, 2024	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixa
Sureau, 2021	S	N	S	P	S	N	N	P	S	N	S	N	N	N	S	S	Criticamente baixa

LEGENDA: S – Sim, N – Não, P – Parcial.

1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? **2-** O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? **3-** Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? **4-** Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? **5-** Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? **6-** Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? **7-** Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

No geral, as avaliações do risco de viés se mostraram similares para vários dos domínios avaliados por meio das ferramentas *Risk of Bias* da Cochrane versão 2.0 (RoB 2) e AMSTAR-2.

Quanto à avaliação dos dois ensaios clínicos incluídos por ambas as partes (SIMPLIFY-1 e 2), houve apenas divergência para o terceiro domínio da ROB 2 (viés devido a dados faltantes) para o desfecho “Redução de sintomas”. O proponente classificou como “baixo risco de viés”, enquanto os pareceristas classificaram como “algumas preocupações”. Isso ocorreu em ambos os estudos, pois, ao contrário de outros desfechos que foram avaliados para a população por intenção de tratar, esse desfecho excluiu pacientes que não tinham pontuações basais ou cujas pontuações basais e da semana 24 eram ambas 0, o que levou a uma mudança percentual incalculável da linha de base na semana 24 e, portanto, uma resposta do escore total de sintomas indeterminada na semana 24.

Quanto à avaliação da revisão sistemática incluída por ambas as partes (Sureau, 2021), as seguintes divergências foram observadas:

- Domínio 2: proponente classificou como “parcialmente sim” e os pareceristas como “não”. Os pareceristas não identificaram no artigo um protocolo ou guia escrito.
- Domínio 6, 12 e 13: proponente classificou como “sim” e os pareceristas como “não”. Os pareceristas não identificaram a informação que os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata (apenas revisão de títulos, resumos e desenhos dos estudos para estabelecer se eles atendiam aos critérios de inclusão) e uso e avaliação do impacto do risco de viés nas metanálises.
- Domínio 16: proponente classificou como “não” e os pareceristas como “sim”. Os pareceristas consideraram suficiente o reporte dos conflitos de interesses.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 16. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Certeza
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Momelotinibe	Ruxolitinibe	Diferença de Proporções (IC95%)	Risco Relativo (IC95%)	
Momelotinibe vs. Ruxolitinibe para Pacientes com mielofibrose, risco intermediário ou alto										
Desfecho 1 – SSR24										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	57/215	63/217	0,09* (0,02 a 0,16)	0,91 (0,67 – 1,24)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 2 - TSS										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	60/211	89/211	0,00 ^A (-0,08 a 0,08)	0,67 (0,52 – 0,88)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 3 – IT										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	143/215	107/217	-	1,34 (1,14 – 1,59)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 4 – DT										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	65/215	87/215	-	1,34 (1,03 – 1,74)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 5 – Demanda Transfusional										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	215	217	MMB 0,0 x RUX 0,4 ^v	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 6 – EA graves (graus 3 e 4)										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	76/214	94/216	-	1,22 (0,97 – 1,55)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Notas: RR > 1 favorece o MMB. SSR24, Redução do volume esplênico. NG, Não grave. ECR, Ensaio clínico randomizado. NI, Não inferioridade. TSS, Redução do escore de Total Symptom Score. IT, Independência transfusional. DT, Dependência transfusional. EA, Eventos adversos. MMB, Momelotinibe. RUX, Ruxolitinibe. ^{*}(MMB – 0,6 x RUX). ^A(MMB – 0,67 x RUX). ^vMediana de demanda transfusional (Un/Mês).

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação da qualidade					Nº de pacientes		Efeito		Certeza
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Momelotinibe	MTD	Diferença de Proporções (IC95%)	Risco Relativo (IC95%)	
Momelotinibe vs. MTD para pacientes com mielofibrose, risco intermediário ou alto										
Desfecho 1 – SSR24										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	7/104	3/52	0,96% (-9,5% a 8,5%)	1,17 (0,31 – 4,32)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 2 – TSS										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	27/103	3/51	20,3% (7,8% a 30,3%)	4,46 (1,42 – 14,00)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 3 – IT										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	45/104	11/52	22,1% (6,3% a 35,2%)	2,04 (1,16 – 3,61)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 4 – DT										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	52/104	33/52	-13,5% (-3,1% a 28,5%)	1,27 (0,96 – 1,68)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 5 – Demanda Transfusional										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	104	52	MMB 0,5 x MTD 1,2 ^v (P=0,39)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Desfecho 6 – EA graves (graus 3 e 4)										
1 ECR	NG	NG	NG	NG	ECR de NI	36/104	12/52	11,5% (-4,0% a 24,9%)	0,67 (0,38 – 1,17)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Notas: RR > 1 favorece o MMB. SSR24, Redução do volume esplênico. NG, Não grave. ECR, Ensaio clínico randomizado. NI, Não inferioridade. TSS, Redução do escore de Total Symptom Score. IT, Independência transfusional. DT, Dependência transfusional. EA, Eventos adversos. MMB, Momelotinibe. MTD, melhor tratamento disponível. ^vMediana de demanda transfusional (Un/Mês).

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS (população NÃO EXPOSTA anteriormente a inibidores de JAK; momelotinibe versus ruxolitinibe).

Avaliação da certeza							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Absoluto (95% CI)		
Redução do volume esplênico									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	26,5% no braço do momelotinibe versus 29,0% no braço do ruxolitinibe (diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% 0,02 a 0,16; p=0,011*; não inferioridade alcançada)	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO
Redução de sintomas									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	28,4% no braço do momelotinibe versus 42,2% no braço do ruxolitinibe (diferença de proporção de não inferioridade de 0,09 IC95% -0,08 a 0,08; p=0,98; não inferioridade não alcançada).	⊕⊕⊕ ○ Modera da ^a	CRÍTICO
Desfechos transfusionais									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Independência transfusional na semana 24: 66,5% no braço do momelotinibe versus 49,3% no braço do ruxolitinibe (p<0,001*). Dependência transfusional na semana 24: 30,2% no braço do momelotinibe versus 40,1% no braço do ruxolitinibe (p=0,019*). Taxa média de transfusão de hemácias: mediana de 0/mês no braço do momelotinibe versus 0,4/mês no braço do ruxolitinibe (p<0,001*).	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graves e totais									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	EA graves: 22,9% no braço do momelotinibe versus 18,1% no braço do ruxolitinibe. 92,1% no braço do momelotinibe versus 95,4% no braço do ruxolitinibe.	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	CRÍTICO

Nota: *valor com significância estatística, considerando p < 0,05.

Explicação: a. Ao contrário de outros desfechos que foram avaliados para a população por intenção de tratar, esse desfecho excluiu pacientes que não tinham pontuações basais ou cujas pontuações basais e da semana 24 eram ambas 0, o que levou a uma mudança percentual incalculável da linha de base na semana 24 e, portanto, uma resposta do escore total de sintomas indeterminada na semana 24.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS (população EXPOSTA anteriormente a inibidores de JAK; momelotinibe versus melhor tratamento disponível).

Avaliação da certeza							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Absoluto (95% CI)		
Redução do volume esplênico									

Avaliação da certeza							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Absoluto (95% CI)		
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	7% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do MTD (diferença de proporção de 0,01 IC95% -0,09 a 0,10; p=0,90).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Redução de sintomas									
1	ECR	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	50% em relação aos dados basais: 26% no braço do momelotinibe versus 6% no braço do melhor tratamento disponível (p=0,0006*).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Desfechos transfusionais									
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Independência transfusional na semana 24: 43% no braço do momelotinibe versus 21% no braço do melhor tratamento disponível (p=0,0012*).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
							Dependência transfusional na semana 24: 50% no braço do momelotinibe versus 64% no braço do melhor tratamento disponível (p=0,10).		
							Taxa média de transfusão de hemácias: mediana de 0,5/mês no braço do momelotinibe versus 1,2/mês no braço do melhor tratamento disponível (p=0,39).		
Eventos adversos graves e totais									
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	EA graves: 35% no braço do momelotinibe versus 23% no braço do melhor tratamento disponível. 97% no braço do momelotinibe versus 89% no braço do melhor tratamento disponível.	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Nota: ECR: ensaio clínico randomizado; *valor com significância estatística, considerando $p < 0,05$.

Explicação: a Ao contrário de outros desfechos que foram avaliados para a população intenção de tratar, esse desfecho excluiu pacientes que não tinham pontuações basais ou cujas pontuações basais e da semana 24 eram ambas 0, o que levou a uma mudança percentual incalculável da linha de base na semana 24 e, portanto, uma resposta do escore total de sintomas indeterminada na semana 24.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<p>No geral, a avaliação da certeza da evidência feita pelos pareceristas foi concordante com a avaliação feita pelo proponente, exceto para o desfecho “redução dos sintomas”, devido a divergência de classificação de risco de viés entre as duas partes, conforme anteriormente já explanado.</p>

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Sumário da evidência
<p>Proponente</p> <p>“Foram buscados ECRs e revisões sistemáticas para localizar evidências diretas e indiretas entre o MMB e os comparadores de interesse (dentre as terapias atualmente disponíveis para a mesma indicação e já incorporadas pela ANS) definido na pergunta estruturada previamente, usando-se o acrônimo PICOS. Foram identificados dois ECR (e múltiplas publicações de dados secundários e de seguimento prolongado dos mesmos) e uma revisão sistemática com metanálise em rede que atenderam aos objetivos deste dossiê. No estudo pivotal SIMPLIFY-1, onde o MMB foi comparado ao RUX (único JAKi incorporado ao rol da ANS até o presente momento para a indicação) em pacientes sem exposição prévia à JAKi, o MMB se mostrou não-inferior ao RUX no desfecho primário (redução de 35% do volume esplênico inicial). A resposta esplênica pôde ser avaliada em 184 pacientes no MMB e 204 no RUX. O cutoff de 35% ou mais de redução do volume esplênico foi atingido, na análise intention to treat, em 26,5% no MMB e 29% no RUX. A proporção de diferença de não-inferioridade foi de 0,09 (IC95%, 0,02 a 0,16), atingindo o desfecho primário de não-inferioridade do MMB em relação ao RUX (P=0,011). No que tange ao controle dos sintomas, a não-inferioridade não pode ser demonstrada. O Total Symptom Score (TSS) contou com dados de 175 pacientes no MMB e 190 pacientes no RUX. Menos pacientes no grupo MMB (28,4%, 60 pacientes) atingiram uma redução no TSS de 50% ou mais em comparação com o RUX (42,2%, 89 pacientes). Contudo, análise posteriores ao estudo original demonstraram que tal fato deve-se potencialmente a uma escolha inadequada de mensuração do desfecho (estratificando-o em 50% de redução ao invés de valorar sua mudança absoluta em relação ao baseline, e sobretudo desconsiderando o real impacto da flutuação dos escores em relação a melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde). O resultado mais impactante, entretanto, abrangeu a demanda transfusional dos pacientes. Mais pacientes no grupo MMB atingiram independência transfusional na semana 24 de seguimento (66,5%) em relação ao grupo RUX (49,3%; P nominal<0,001). Paralelamente, pacientes no grupo MMB eram menos frequentemente dependentes de transfusão na semana 24 (30,2%) quando comparados ao RUX (40,1%, P nominal=0,019). A mediana de taxa de transfusão nas 24 semanas de estudo foi de 0 unidades/mês no MMB e 0,4 unidades/mês para o RUX (P nominal <0,001).</p>
<p>Análise da proposta (PARECERISTA)</p> <p>O estudo SIMPLIFY-1, um ensaio de não inferioridade em pacientes com mielofibrose sem exposição prévia a inibidores de JAK, comparou momelotinibe a ruxolitinibe. O momelotinibe demonstrou não inferioridade quanto à redução $\geq 35\%$ do volume esplênico, mas não atingiu não inferioridade para melhora $\geq 50\%$ no escore de sintomas. Observou-se benefício significativo do momelotinibe em relação à redução da necessidade de transfusões, com taxas comparáveis de eventos adversos gerais e graves entre os grupos, embora a descontinuação por toxicidade tenha sido mais frequente no braço momelotinibe. Como conclusão do estudo, o tratamento com momelotinibe por 24 semanas não foi inferior ao ruxolitinibe em relação à resposta do volume esplênico, mas o mesmo não se observou em relação à resposta dos sintomas. O tratamento com momelotinibe foi associado à redução da necessidade de transfusão.</p>

O estudo SIMPLIFY-2, conduzido em pacientes com mielofibrose previamente expostos a inibidores de JAK, comparou momelotinibe ao melhor tratamento disponível. Para o desfecho primário de redução $\geq 35\%$ no volume esplênico, não houve diferença significativa entre os grupos. Contudo, o momelotinibe demonstrou superioridade na melhora $\geq 50\%$ do escore de sintomas e na independência transfusional na semana 24. Apesar desses benefícios, o braço do momelotinibe apresentou maiores taxas de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuações relacionadas à toxicidade. Como conclusão do estudo, em pacientes com mielofibrose previamente tratados com ruxolitinibe, o momelotinibe não foi superior ao melhor tratamento disponível na redução no volume esplênico em pelo menos 35% em comparação com os dados basais.

As revisões sistemáticas com metanálise em rede incluídas (Sureau, 2021; Chen, 2024) não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre momelotinibe e ruxolitinibe quanto à redução $\geq 35\%$ do volume esplênico, mas ambas apontaram menor incidência de anemia no grupo tratado com momelotinibe. O estudo de Chen (2024) mostrou ainda maior eficácia do momelotinibe versus placebo e melhor tratamento disponível para resposta esplênica e redução de sintomas; entretanto, na comparação direta com ruxolitinibe, observou-se menor eficácia do momelotinibe na redução global da pontuação de sintomas.

Limitações

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
Não apresentado.	Como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído. Além disso, estudo observacionais não foram incluídos.

Conclusões

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTA)
<p>“A mielofibrose persiste como um desafio de manejo clínico e é inequívoco o impacto negativo que a anemia exerce sobre o potencial de complicações do paciente. Os inibidores da JAK, em especial o RUX, embora alternativas terapêuticas promissoras, determinam eventos adversos hematológicos que podem intensificar o grau de anemia dos pacientes, podendo levar inclusive à necessidade de descontinuação do fármaco. O MMB surge como uma alternativa singular e inovadora neste cenário, impactando na redução do volume esplênico, controle dos sintomas constitucionais e ainda promovendo taxas superiores de independência transfusional e melhora da anemia, levando a potenciais benefícios em esferas de saúde, sociais, humanísticas e econômicas, diretas e</p>	<p>Com base nos estudos identificados, entende-se que o momelotinibe demonstrou um perfil sem diferença de eficácia para o desfecho redução do volume esplênico (desfecho primário nos ECR) quando comparado a ruxolitinibe e melhor tratamento disponível, respectivamente para pacientes com mielofibrose não expostos e expostos a tratamento anterior com inibidor de JAK. O maior benefício do momelotinibe em relação aos comparadores foi em relação a uma maior proporção de pacientes com independência transfusional e/ou sem anemia.</p>

indiretas, para os pacientes com mielofibrose.”	
---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequado.	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas⁴³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- () Custo-utilidade
- () Custo-benefício
- (X) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>Com o objetivo de compreender o cenário na literatura sobre publicações de estudos econômicos do momelotinibe, os pareceristas realizaram uma revisão rápida no Pubmed, utilizando a seguinte estratégia de busca pré-definida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • momelotinib [TIAB] AND (cost* [TIAB] OR cost [TIAB] OR “Costs and Cost Analysis” [MeSH] OR “Cost-Effectiveness Analysis” [MeSH] OR “Cost of Illness” [MeSH] OR “Cost Savings” [MeSH]) <p>Após a busca, quatro registros foram identificados, porém nenhum deles se tratou de uma análise econômica completa (isto é, uma análise de custo-efetividade ou outro tipo de avaliação econômica). Um desses registros ⁴⁴ se tratou de um estudo de custo da doença e teve por objetivo estimar as diferenças dos custos médicos, e dos custos e tempo relacionados à transfusão com momelotinibe vs. ruxolitinibe ou melhor terapia disponível, o qual sugeriu que o momelotinibe pode proporcionar compensações de custos médicos e tempo relacionados com a transfusão.</p> <p>Na busca por avaliações econômicas submetidas em agências de ATS, identificou-se os seguintes achados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> ⁴⁵: Para a população sem tratamento prévio com inibidores de JAK, a empresa desenvolveu um modelo de comparação de custos que comparou momelotinibe com ruxolitinibe. No modelo de comparação de custos, todos os desfechos clínicos foram considerados os mesmos para momelotinibe e ruxolitinibe, exceto as taxas de transfusão e os eventos adversos. Para a população com experiência prévia em inibidores de JAK, a empresa desenvolveu uma análise de custo-utilidade que comparou o momelotinibe com o MTD. O modelo de custo-utilidade foi um modelo de Markov que incluiu quatro estados de saúde (independente de transfusão, que requer transfusão, dependente de transfusão e morte). • <i>Canada’s Drug Agency (CDA-AMC)</i> ⁴⁶: foi submetido um modelo de Markov para rastrear uma coorte de pacientes com mielofibrose. O modelo consiste em 2 submodelos (1 para pacientes que não receberam tratamento prévio com inibidor de JAK e 1 para pacientes que receberam), cada um composto por 4 estados de saúde: independente de transfusão (TI), com necessidade de transfusão (TR), dependente de transfusão (TD) e morte. <p>O proponente realizou um modelo de custo-minimização, com modelagem de Markov. Entretanto, os resultados consideraram apenas a diferença de custos.</p>

Os pareceristas entendem que a escolha por uma custo-minimização não é adequada, de maneira que uma análise de custo-efetividade, por meio de modelo de Markov e resultados considerando diferença de custo e efetividade, seria mais apropriado, especialmente considerando os achados apresentados anteriormente, e também descritos ao longo do capítulo de “avaliação de eficácia e segurança”:

- Para a população não exposta anteriormente aos inibidores de JAK, momelotinibe foi não inferior ao ruxolitinibe para o desfecho redução do volume esplênico, **mas não para o desfecho de escore de sintomas**. Além disso, para os desfechos de independência transfusional os resultados foram **estatisticamente favoráveis ao momelotinibe**. Além disso, observou-se uma maior proporção de descontinuação ao tratamento no braço do momelotinibe (18% vs 7%).
- Para a população exposta anteriormente aos inibidores de JAK, uma proporção semelhante de pacientes nos dois braços avaliados (momelotinibe versus melhor tratamento disponível), alcançou o desfecho de redução do volume esplênico, mas **houve uma diferença estatisticamente significativa em favor do momelotinibe para o desfecho de escore de sintomas e independência transfusional**. Além disso, **um maior número de pacientes com eventos graves ou que descontinuaram por evento adverso**, foi observada no grupo no momelotinibe. Além disso, observou-se uma maior proporção de descontinuação ao tratamento no braço do momelotinibe (33% vs 23%).

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no quadro abaixo.

Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Perspectiva: adequada.
Horizonte temporal	10 anos, espera-se que apenas uma pequena fração dos pacientes estejam vivos ao final desse período	Tempo adequado: Sim.
População-alvo	Pacientes adultos com mielofibrose, com risco intermediário a alto e anemia nos contextos de ausência ou presença de exposição prévia a JAKi	Alinhado ao PICO: Sim. Duas análises foram realizadas considerando a população não exposta e exposta anteriormente aos inibidores de JAK.
Tecnologia	Momelotinibe.	Alinhado ao PICO: Sim.

Comparador	Ruxolitinibe e melhor tratamento disponível.	Alinhado ao PICO: Sim. O ruxolitinibe foi o comparador para os pacientes não expostos anteriormente aos inibidores de JAK, e o melhor tratamento disponível foi o comparador para a população exposta anteriormente aos inibidores de JAK.
Taxa de desconto anual	5% para custos e desfechos.	Apropriado: Sim.
Desfechos de saúde, Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade), e Método de modelagem	Os estados de saúde incorporados no modelo são definidos com base no tempo até a descontinuação do tratamento ou morte (TTDD – <i>Time to discontinuation or death</i>) e nas curvas de sobrevida global (SG). A descontinuação do tratamento inicial e a morte do paciente são assumidas como ocorrendo a uma taxa constante derivada de ensaios clínicos relevantes.	Não adequado. O modelo do proponente trata-se de uma análise de custo-minimização, com modelagem de Markov. Entretanto, os resultados consideraram apenas a diferença de custos. Além disso, os estados de saúde considerados não estiveram relacionados com o controle da doença, sintomas, ou transfusões sanguíneas. Os pareceristas entendem que a escolha por uma custo-minimização não é adequada, de modo que uma análise de custo-efetividade, por meio de modelo de Markov e resultados considerando diferença de custo e efetividade (incluindo resultados mensurados em termos de anos de vida ajustado a qualidade), seria mais apropriado.
Mensuração da efetividade	- População não exposta anteriormente a inibidores de JAK: estudo SIMPLIFY-1. - População exposta anteriormente aos inibidores de JAK: estudo SIMPLIFY-2	Apropriado. Cada uma das análises foi baseada em um único estudo. Tal medida encontra-se em acordo com os achados na parte das evidências clínicas.
Estimativa de recursos e custos	O modelo considerou o custo de aquisição dos medicamentos, de administração, manejo de eventos adversos, transfusão e terapia subsequente.	Parcialmente apropriado. No modelo com pacientes previamente expostos a inibidores de JAK, a falha com momelotinibe exclui retratamento com ruxolitinibe, mas no braço do melhor tratamento disponível considerou-se manutenção também com ruxolitinibe. Como se trata da mesma população em dois braços distintos, o tratamento pós-falha deveria ser equivalente.
Unidade monetária	Real.	Adequado.
Pressupostos do modelo	-“A descontinuação do tratamento inicial e a morte do paciente são assumidas como ocorrendo a uma taxa constante derivada de ensaios	Apropriado. A descrição dos pressupostos foi apresentada ao longo do texto.

	<p>clínicos relevantes”.</p> <p>- “... demonstrou SG comparável ...”.</p> <p>“Pacientes com anemia podem necessitar de TCH ...”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 14 e 19].</p>	
Análise de sensibilidade	Análise de cenário para o horizonte temporal de 1 ano, cenário sem ajuste de dose, e análise de sensibilidade determinística univariada.	Apropriado.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo.	Apropriado.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

O proponente desenvolveu um modelo de custo-minimização utilizando uma modelagem de Markov. No entanto, os resultados apresentados contemplaram apenas a diferença de custos. Os pareceristas consideram que a adoção da abordagem de custo-minimização é incorreta, pois entendem que uma análise de custo-efetividade seria mais adequada, também baseada em modelo de Markov e que incluía tanto as diferenças de custo quanto de efetividade; sobretudo diante dos resultados já apresentados anteriormente e ao longo do capítulo de “avaliação de eficácia e segurança”.

Nesse contexto, a Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde indica que “Estudos de custo-minimização são indicados quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes, e apenas quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários”. Como já reportado, houve algumas diferenças significativamente estatística em termos de desfechos de efetividade (escore de sintomas e desfechos de transfusões) e segurança.

De acordo com o proponente “os estados de saúde incorporados no modelo são definidos com base no tempo até a descontinuação do tratamento ou morte (TTDD – *Time to discontinuation or death*) e nas curvas de sobrevida global (SG). A descontinuação do tratamento inicial e a morte do paciente são assumidas como ocorrendo a uma taxa constante derivada de ensaios clínicos relevantes. As taxas de TTDD foram derivadas do estudo SIMPLIFY-1 para MMB. O caso base assume que a TTDD de RUX é igual ao MMB”.

A evidência disponível demonstra uma equiparação da sobrevida global para os braços de tratamento (Verstovsek, 2023³⁶). Com base nas informações disponíveis no relatório do proponente, entende-se que a partir de modelo submetido ao NICE foi feito um ajuste para projetar os dados da

curva Kaplan-Meier (modelo exponencial simples). Não ficou claro, qual referência foi usada de fato para tal projeção. A título de comparação, a mediana de sobrevida global citada no relatório do proponente foi de 53 meses (4,4 anos) para a população não exposta anteriormente aos inibidores de JAK (estudo SIMPLIFY-1)), mas dados de sobrevida apresentados no estudo de Verstovsek, 2023 indicam que a mediana não havia sido alcançada após seis anos.

Não está claro qual(is) critério(s) de descontinuação foram considerados, se seria exclusivamente o não alcance da resposta esplênica ou se outros desfechos também foram considerados. Nessa linha, maiores proporções de descontinuações foram observadas no braço do momelotinibe em relação aos comparadores (18% vs 7% no estudo SIMPLIFY-1, e 33% e 23% no estudo SIMPLIFY-2).

Em relação a quantidade de concentrado de hemácias/mês usada no modelo, não ficou claro a origem dos dados (i) relatório do proponente para população não exposta: 0,43 para o braço do momelotinibe e 1,51 para o braço do ruxolitinibe (estudo Mesa, 2017: 0 unidades e 0,4, respectivamente); ii) relatório do proponente para população exposta: 0,43 para o braço do momelotinibe e 1,44 para o braço do melhor tratamento disponível (estudo Harrison, 2018: 0,5 unidades e 1,2, respectivamente).

Sobre os inputs de segurança, apenas alguns eventos adversos específicos foram selecionados (como anemia, trombocitopenia, neutropenia). A escolha de eventos específicos pode superestimar ou subestimar o resultado, ainda mais considerando que a incidência de eventos adversos graves foi maior no braço do momelotinibe (especialmente no estudo SIMPLIFY-2).

Um outro ponto de destaque, no modelo de pacientes com exposição prévia a inibidores de JAK, é que o paciente que falharia ao tratamento com momelotinibe “não seria elegível ao retratamento com ruxolitinibe, uma vez que este já foi utilizado anteriormente ao uso de MMB”. Todavia, no braço do melhor tratamento disponível, é mencionado que “tendo em vista a ausência de opções terapêuticas específicas como potenciais alternativas, é assumido a manutenção do tratamento recebido”, e que “foram consideradas as distribuições de doses efetivamente utilizadas de RUX no MTD do estudo SIMPLIFY-2”. Entende-se que pelo fato de estar se avaliando uma mesma população, tratada com dois braços diferentes, o melhor tratamento disponível após a falha inicial deveria ser também equivalente. Tal medida de considerar diferentes alternativas pós falha ao tratamento pode superestimar os resultados da análise em termos de custos. Isso porque o ruxolitinibe representa o maior percentual de custo de tratamento pós falha.

Corroborando com isso, na planilha do proponente em “Custo da Linha Subsequente”, está apresentado o “Resumo dos custos de tratamentos subsequentes após descontinuação do tratamento inicial”. Para o braço do momelotinibe, o valor anual informado é de R\$9.538,12 e para o melhor tratamento disponível é descrito que “A distribuição é assumida como igual à linha de tratamento ativa, uma vez que os pacientes não descontinuam MTD” (valor apresentado na planilha = R\$311.711,03). Para a população sem exposição prévia a inibidores de JAK, é apresentado que ambos os braços possuem o mesmo custo anual após a descontinuação ao tratamento inicial (R\$311.711,03), o que se entende como adequado.

Sobre a intensidade de dose, para os pacientes sem exposição prévia a inibidores de JAK, com base na planilha excel, observou-se que 100% dos pacientes usariam a dose máxima de ruxolitinibe (40 mg/dia) nas 12 primeiras semanas da análise; enquanto para o momelotinibe foi imputado a dose média consumida (180 mg/dia). A primeira suposição, referente ao ruxolitinibe, não foi observada na referência citada pelo proponente.

Considerando todos estes pontos anteriormente descritos, não é possível afirmar que a direção e os resultados finais das análises seriam mantidos se todas as limitações fossem ajustadas.

8.2 Resultados

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>Os parâmetros utilizados na análise foram apresentados pelo proponente.</p> <p>-Mediana de sobrevida global, taxa de transfusão/mês (população sem exposição prévia): 53 meses (ambos as alternativas), 0,40 versus 1,39 (mometinibe versus ruxolitinibe), respectivamente.</p> <p>-Mediana de sobrevida global, taxa de transfusão/mês (população com exposição prévia): 37 meses (ambos as alternativas), 1,06 versus 1,32 (mometinibe versus melhor tratamento disponível), respectivamente.</p> <p>-Preço PF18% do momelotinibe 200 mg R\$ 33.318,41 (caixa com 30 comprimidos).</p> <p>-Preço PF18% do ruxolitinibe 20 mg R\$ 34.594 (caixa com 60 comprimidos).</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 16, 17, 20, 25, 26].</p>	Adequado considerando o modelo adotado, exceto pelos pontos anteriormente já discutidos.
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>O proponente apresentou as estimativas de custo.</p> <p>-População sem exposição prévia: A terapia com MMB apresentou uma</p>	Adequado considerando o modelo adotado, exceto pelos pontos anteriormente já discutidos.

	<p>economia de R\$ 123.141,53 em relação ao RUX em 120 meses.</p> <p>-População com exposição prévia: A terapia com MMB apresentou uma economia em 120 meses de R\$ 700.153,14 em relação ao MTD.</p> <p>[Texto adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20252000289_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, páginas 27 e 31].</p> <p>Estimativas de efetividade não foram apresentadas por se tratar de análise de custo-minimização.</p>	
Análise de sensibilidade	Análise de cenário para o horizonte temporal de 1 ano, cenário sem ajuste de dose, e análise de sensibilidade determinística univariada.	Adequado
Caracterização da heterogeneidade	Não há.	-

Quadro 23. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE (pacientes sem exposição prévia a inibidores de JAK).

Fármaco	Custo de tratamento	Diferença de custos
Momelotinibe	R\$1.606.790,52	-R\$ 123.141,53
Ruxolitinibe	R\$1.729.932,05	

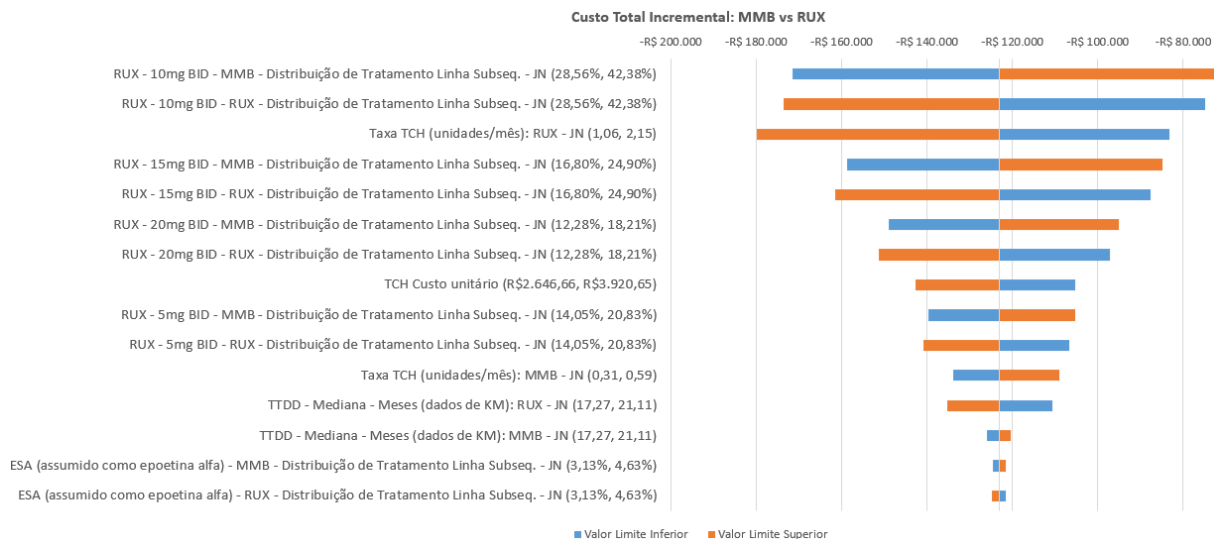


Figura 10. Análise de sensibilidade univariada do proponente (população não exposta)

Nota: BID, 2x/dia; ESA, epoetina alfa; JN, JAK naïve; KM, Kaplan-Meier; MMB, momelotinibe; RUX, ruxolitinibe; TCH, transfusão de concentrado de hemácia; TTDD, Time to discontinuation or death.

Quadro 24. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE (pacientes com exposição prévia a inibidores de JAK).

Fármaco	Custo de tratamento	Diferença de custos
Momelotinibe	R\$ 584.084,17	-R\$ 700.153,14
Melhor tratamento disponível	R\$ 1.284.237,31	

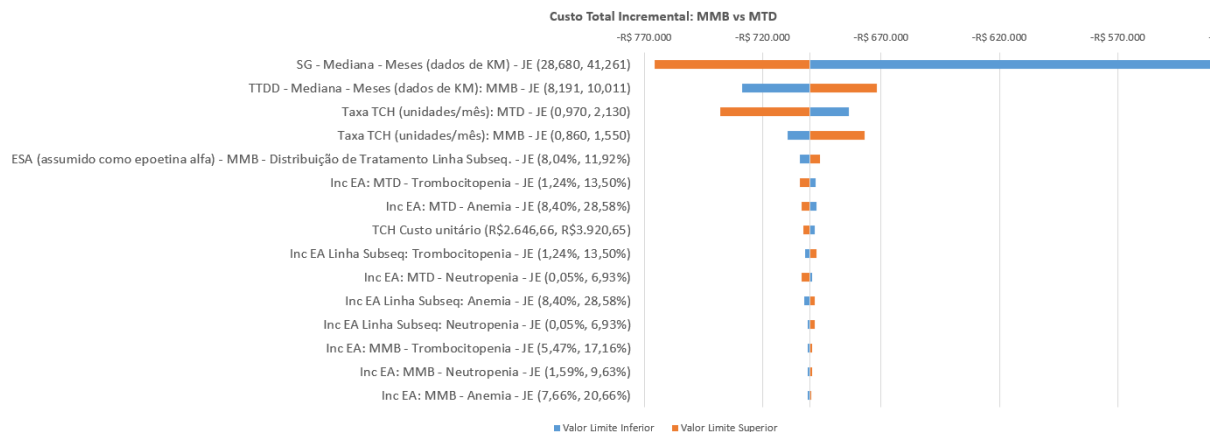


Figura 11. Análise de sensibilidade univariada do proponente (população exposta)

Nota: BID, 2x/dia; EA, evento adverso; ESA, epoetina alfa; JE, JAK experience; INC, incidência; JN, JAK naïve; KM, Kaplan-Meier; MMB, momelotinibe; MTD, melhor tratamento disponível; RUX, ruxolitinibe; SG, sobrevida global; TCH, transfusão de concentrado de hemácia; TTDD, Time to discontinuation or death.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica e a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

O proponente realizou duas análises de cenário para cada uma das análises, onde todos os parâmetros iniciais mantidos: 1) análise com horizonte temporal de 1 ano (isto é, ao invés de 10 anos de horizonte temporal como foi usado no caso-base); 2) custo do tratamento desconsiderando a possibilidade ajuste de dose (O caso-base considerou essa possibilidade, por exemplo, redução de dose; conforme ensaios clínicos).

Para a população de pacientes sem exposição prévia a inibidores de JAK:

- 1) Em um cenário de 12 meses, a economia reportada foi de -R\$ 51.839,36.
- 2) Os resultados desconsiderando os ajustes de dose dos medicamentos: -R\$ 131.218,82.

Para a população de pacientes com exposição prévia a inibidores de JAK:

- 1) Em um cenário de 12 meses, a economia reportada foi de -R\$ 51.961,46.
- 2) Os resultados desconsiderando os ajustes de dose dos medicamentos: -R\$ 1.010.885,20.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	“A presente ACM mostrou que o MMB é custo-minimizador para pacientes com mielofibrose de risco intermediário e alto que apresentem anemia nos contextos de ausência ou exposição prévia a JAKi. As economias observadas nas análises de caso base foram de R\$ 123.141,53 em relação ao RUX e de R\$ 700.153,14, em relação ao MTD, respectivamente. Os resultados do caso base se mostraram consistentes mesmo quando	Parcialmente adequado considerando o modelo adotado, exceto pelos pontos anteriormente já discutidos. Os pareceristas entendem que para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, existe uma tendência do custo total do momelotinibe ser semelhante ou um pouco inferior ao do ruxolitinibe. Para a população previamente exposta, os pareceristas entendem que adoção do critério de após a falha ao tratamento considerar o ruxolitinibe apenas para o braço do MTD pode ter superestimado os resultados.

	o horizonte de tempo e a dose foram modificados. Com isso, entende-se que o MMB é uma opção eficaz e segura quando comparado ao RUX e MTD, e sua incorporação ao Sistema Suplementar Brasileiro pode representar uma economia substancial para o sistema referente principalmente a uma menor necessidade de transfusões de concentrado de hemácia corroborado pelos dados dos estudos pivotais.”	
Limitações	Não apresentado.	Não há no dossiê uma discussão sobre limitações e suas implicações para os resultados obtidos.
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado.	Não há discussão sobre a generalização dos resultados nem sobre sua integração com o conhecimento existente. A recomendação de incorporação do momelotinibe baseia-se em resultados incertos e argumentos que não eliminam essas incertezas.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

Referências	O proponente apresentou ao final do documento a lista das referências.	Parcialmente adequado. Algumas das citações ao longo do texto se referem ao nome do ensaio clínico (SIMPLIFY-1 ou 2). Porém tais ensaios clínicos tiveram os resultados reportados em mais de um estudo, o que dificulta a localização das respectivas informações.
--------------------	--	---

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Não há.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário⁴⁷ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Informações Gerais			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Similar ao do proponente.
Modelo	Dinâmico	A escolha do modelo dinâmico está adequada. Todavia, tem por consequência englobar todas as limitações do modelo econômico que já foram descritas.	Os pareceristas realizaram uma nova análise de impacto orçamentário, utilizando a planilha de impacto orçamentário padrão da ANS (maiores detalhes a seguir em “Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente”.
Perspectiva	Saúde Suplementar	Adequado.	Similar ao do proponente.
Horizonte temporal	Cinco anos	Adequado.	Similar ao do proponente.
Tecnologia e comparadores			
Tecnologia	Momelotinibe	Adequado.	Similar ao do proponente.
Comparador	Ruxolitinibe e melhor tratamento disponível.	Adequado.	Similar ao do proponente.
Cenários	Cenário atual e projetado.	Adequado.	Similar ao do proponente.
Participação no mercado	Foi considerado como premissa uma taxa de adoção com velocidade de penetração gradual, iniciando-se em 10% no 1º ano e chegando a 50% no 5º ano.	As taxas de difusão foram apresentadas, porém se tratam de premissas.	Similar ao do proponente.

População			
População	Duas análises foram realizadas considerando a população não exposta e exposta anteriormente aos inibidores de JAK.	Adequado.	Similar ao do proponente.
Cálculo da população elegível	A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico, utilizando-se as melhores evidências disponíveis na literatura acerca da incidência de mielofibrose primária, policitemia vera e trombocitose essencial (e suas taxas de transformação), assim como do risco intermediário ou maior, e concomitância de anemia.	Adequado.	Similar ao do proponente.
Subgrupos	Não reportado.	Adequado.	-
Custos			
Componentes e fontes, custos associados e não incluídos	Foram considerados os custos dos cinco primeiros anos (que corresponde ao horizonte temporal desta AIO) da ACM desenvolvida e submetida à ANS neste processo de avaliação de momelotinibe (desconsiderando a aplicação de taxa de desconto).	A origem dos custos está adequada e são provenientes do modelo econômico. Todavia, tem por consequência englobar todas as limitações do modelo econômico que já foram descritas.	Foram considerados os custos dos tratamentos de interesse (mometinibe, ruxolitinibe ou melhor tratamento disponível), eventos adversos (anemia, neutropenia e trombocitopenia) e transfusões.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente	
Não há.	

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População não exposta/exposta a inibidores de JAK	Ano	População não exposta/exposta a inibidores de JAK
Ano 1	118/879	Ano 1	117/871
Ano 2	119/69	Ano 2	117/68
Ano 3	122/71	Ano 3	118/69
Ano 4	124/72	Ano 4	119/69
Ano 5	126/73	Ano 5	120/70
Total	609/1.164	Total	592/1.147
Média anual	122/233	Média anual	118/229

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente	
Não há.	

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE e PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com momelotinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem momelotinibe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

Com momelotinibe	10%	20%	30%	40%	50%
Sem momelotinibe	90%	80%	70%	60%	50%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
Não há.

9.2 Resultados

População sem exposição prévia aos inibidores de JAK

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

(X) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

() Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

População com exposição prévia aos inibidores de JAK

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Duas análises de impacto orçamentário foram apresentadas pelo proponente, sendo uma para população não exposta anteriormente aos inibidores de JAK e outra para população previamente exposta.

Os pareceristas consideraram apropriados os principais aspectos metodológicos utilizados pelo proponente (para ambas as análises); incluindo a estimativa de população elegível e taxas de difusão. Todavia, reconhece-se que, como alguns dados foram provenientes do modelo econômico, o que teria por consequência englobar todas as limitações já foram descritas anteriormente; especialmente no que se refere ao custo do tratamento subsequente na análise da população previamente exposta.

Por esse motivo, os pareceristas realizaram uma nova análise de impacto orçamentário, utilizando a planilha de impacto orçamentário padrão da ANS. Duas análises foram realizadas para cada população, sendo que a primeira considerou apenas os custos dos medicamentos, e a segunda outros custos (medicamentos, transfusões e eventos adversos).

A maioria dos parâmetros utilizados pelos pareceristas foram semelhantes aos do proponente, incluindo os mesmos dados de incidência e prevalência para estimativa da população elegível, e as taxas de difusão. Sobre o número de pacientes elegíveis, observou-se uma pequena variação (inferior a 3%) na comparação entre os números estimados pelo proponente e pareceristas, provavelmente devido ao número de partida de beneficiários na ANS.

Em relação aos custos, os pareceristas consideraram apenas os custos dos medicamentos, transfusões e eventos adversos (anemia, trombocitopenia e neutropenia), tomando como base os valores apresentados no relatório do proponente. Custos com tratamentos subsequentes não foram considerados, uma vez que a evidência sobre esse dado é limitada.

Além disso, a análise dos pareceristas ainda considerou dados de sobrevida, sendo equivalente em ambos os braços avaliados, e estimados a partir do estudo de Verstovsek, 2023 ³⁶.

A título de comparação entre as análises, como já citado, no modelo econômico do proponente não ficou claro qual referência foi usada de fato para tal projeção de sobrevida. A título de comparação, a mediana de sobrevida global citada no relatório do proponente foi de 53 meses (4,4 anos) para a população não exposta anteriormente aos inibidores de JAK (estudo SIMPLIFY-1)), mas dados de sobrevida apresentados no estudo de Verstovsek, 2023 indicam que a mediana não havia sido alcançada após seis anos.

Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	<u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u> Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 586.985.283 Alternativo: R\$ 571.311.411	-	<i>Resultados considerando todos os custos envolvidos</i> <u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u> Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 677.146.168 Alternativo: R\$ 647.838.296
	<u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u>		

	<p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual: R\$ 1.182.312.671</p> <p>Alternativo: R\$ 1.113.438.016</p>		<p><u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual: R\$ 1.284.580.886</p> <p>Alternativo: R\$ 1.294.479.748</p> <p><i>Resultados considerando apenas o custo das tecnologias</i></p> <p><u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual: R\$ 572.314.976</p> <p>Alternativo: R\$ 569.229.109</p> <p><u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos</p> <p>Atual: R\$ 1.079.105.908</p> <p>Alternativo: R\$ 1.098.964.171</p>
Impacto incremental	<p><u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: -R\$ 15.673.872</p> <p><u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: - -R\$ 68.874.655</p>	-	<p><i>Resultados considerando todos os custos envolvidos</i></p> <p><u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: -R\$ 29.307.872</p> <p><u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: R\$ 9.898.862</p> <p><i>Resultados considerando apenas o custo das tecnologias</i></p> <p><u>População sem exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: -R\$ 3.085.867,51</p> <p><u>População com exposição prévia a inibidores de JAK:</u></p> <p>Acumulado em 5 anos: R\$ 19.858.263</p>
Caracterização da incerteza	<p>Foi apresentado uma análise de sensibilidade univariada para cada uma das análises (gráfico de tornado).</p>	-	<p>Foi apresentado uma análise de sensibilidade univariada para cada uma das análises (gráfico de tornado).</p>

Quadro 31. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e pareceristas; SEM exposição prévia a inibidores de JAK)

PROPONENTE			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 48.349.600	R\$ 47.712.356	-R\$ 637.245
2027	R\$ 88.192.108	R\$ 86.533.481	-R\$ 1.658.627
2028	R\$ 122.192.869	R\$ 119.239.689	-R\$ 2.953.179
2029	R\$ 151.438.179	R\$ 147.015.783	-R\$ 4.422.397
2030	R\$ 176.812.527	R\$ 170.810.103	-R\$ 6.002.425
Total	R\$ 586.985.283	R\$ 571.311.411	-R\$ 15.673.872
Médio	R\$ 117.397.057	R\$ 114.262.282	-R\$ 3.134.774
PARECERISTAS (análise considerando apenas os custos dos medicamentos)			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 43.259.896,21	R\$ 43.194.916,82	-R\$ 64.979,39
2027	R\$ 82.558.255,03	R\$ 82.310.238,46	-R\$ 248.016,57
2028	R\$ 118.268.425,55	R\$ 117.735.483,16	-R\$ 532.942,38
2029	R\$ 149.913.838,46	R\$ 149.013.114,11	-R\$ 900.724,35
2030	R\$ 178.314.561,48	R\$ 176.975.356,66	-R\$ 1.339.204,82
Total	R\$ 572.314.976,73	R\$ 569.229.109,21	-R\$ 3.085.867,51
Médio	R\$ 114.462.995,35	R\$ 113.845.821,84	-R\$ 617.173,50
PARECERISTAS (análise considerando todos os custos)			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 51.183.831	R\$ 50.566.692	-R\$ 617.139
2027	R\$ 97.680.488	R\$ 95.324.963	-R\$ 2.355.525
2028	R\$ 139.931.706	R\$ 134.870.113	-R\$ 5.061.594
2029	R\$ 177.373.624	R\$ 168.819.039	-R\$ 8.554.584
2030	R\$ 210.976.520	R\$ 198.257.489	-R\$ 12.719.031
Total	R\$ 677.146.168	R\$ 647.838.296	-R\$ 29.307.872
Médio	R\$ 135.429.234	R\$ 129.567.659	-R\$ 5.861.574

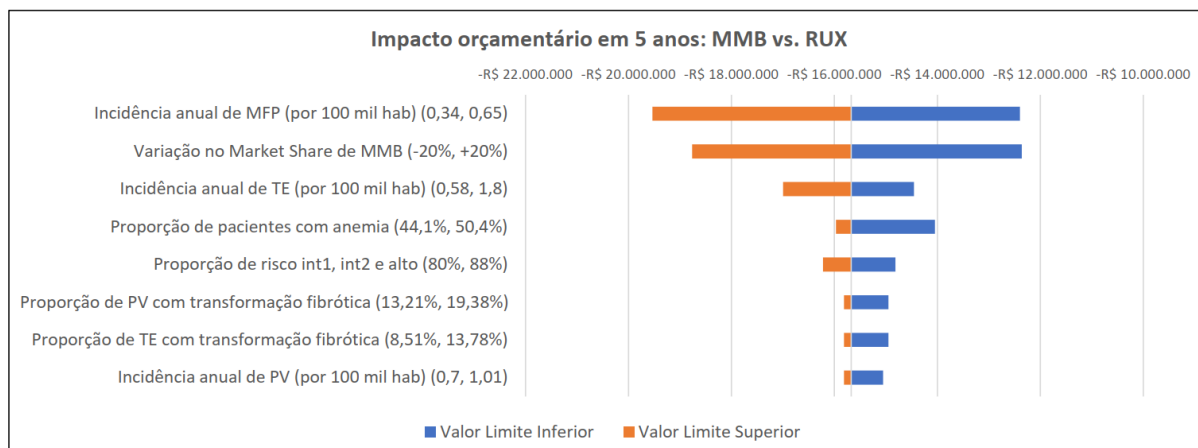


Figura 12. Análise de sensibilidade univariada (versão do proponente; sem exposição prévia a inibidores de JAK)

Quadro 32. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e pareceristas; COM exposição prévia a inibidores de JAK)

PROPONENTE			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 293.397.810	R\$ 288.713.674	-R\$ 4.684.136
2027	R\$ 258.103.505	R\$ 245.896.950	-R\$ 12.206.554
2028	R\$ 230.496.961	R\$ 215.283.211	-R\$ 15.213.750
2029	R\$ 208.715.048	R\$ 191.412.990	-R\$ 17.302.058
2030	R\$ 191.599.348	R\$ 172.131.191	-R\$ 19.468.157
Total	R\$ 1.182.312.671	R\$ 1.113.438.016	-R\$ 68.874.655
Médio	R\$ 236.462.534	R\$ 222.687.603	-R\$ 13.774.931
PARECERISTAS (análise considerando apenas os custos dos medicamentos)			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 271.468.330	R\$ 273.272.873	R\$ 1.804.542,91
2027	R\$ 238.454.359	R\$ 241.624.535	R\$ 3.170.175,50
2028	R\$ 209.495.153	R\$ 213.672.911	R\$ 4.177.757,97
2029	R\$ 187.903.893	R\$ 192.900.139	R\$ 4.996.245,99
2030	R\$ 171.784.173	R\$ 177.493.714	R\$ 5.709.540,99
Total	R\$ 1.079.105.908	R\$ 1.098.964.171	R\$ 19.858.263,36
Médio	R\$ 215.821.182	R\$ 219.792.834	R\$ 3.971.652,67
PARECERISTAS (análise considerando todos os custos)			
Período	Cenário atual	Cenário alternativo	Impacto orçamentário
2026	R\$ 323.159.224	R\$ 324.058.745	R\$ 899.520,83
2027	R\$ 283.858.989	R\$ 285.439.244	R\$ 1.580.255,52
2028	R\$ 249.385.595	R\$ 251.468.106	R\$ 2.082.510,92
2029	R\$ 223.683.095	R\$ 226.173.603	R\$ 2.490.507,33
2030	R\$ 204.493.983	R\$ 207.340.050	R\$ 2.846.067,57
Total	R\$ 1.284.580.886	R\$ 1.294.479.748	R\$ 9.898.862,18

Médio	R\$ 256.916.177	R\$ 258.895.950	R\$ 1.979.772,44
-------	-----------------	-----------------	------------------

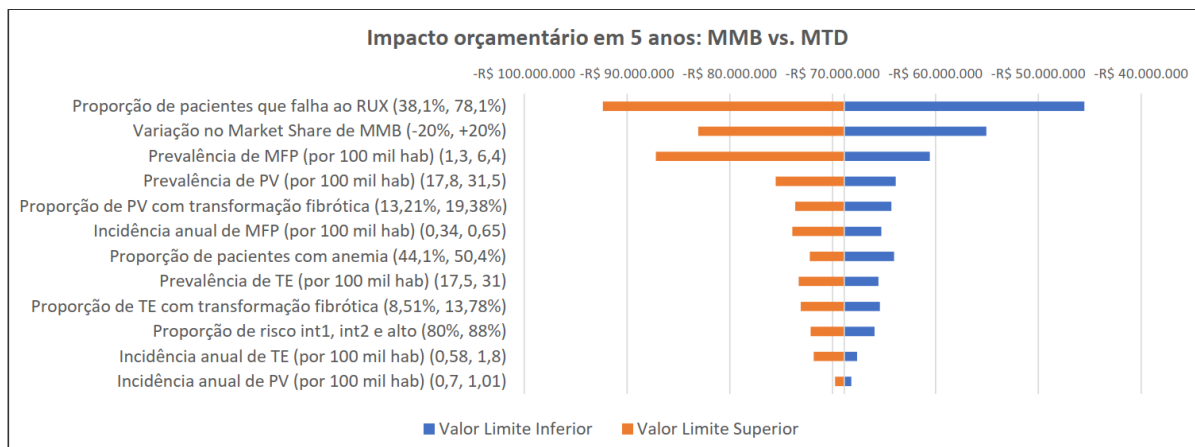


Figura 13. Análise de sensibilidade univariada (versão do proponente; com exposição prévia a inibidores de JAK)

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<p>Em relação aos resultados, observa-se que, para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, os resultados dos pareceristas e proponente foram convergentes, isto é, existe uma economia em potencial em virtude do custo do tratamento com momelotinibe ser próximo/inferior ao do ruxolitinibe, além de uma menor necessidade de transfusões neste braço.</p> <p>Entretanto, no comparativo das análises do proponente e pareceristas para a população anteriormente exposta a inibidores de JAK, observou-se resultados em direções opostas, possivelmente em razão do custo com o tratamento subsequente considerado pelo proponente, estando esse associado a limitações, como já discutido anteriormente no modelo econômico.</p>

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 33. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	“A análise de custo-minimização, já havia demonstrado a vantagem econômica do MMB nos contextos de ausência ou presença de exposição prévia a JAKi. Na presente análise de impacto orçamentário, tal economia foi estimada em nível populacional,	Para população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, o resultado mostrou uma economia potencial acumulada em cinco anos

	<p>considerando o tamanho da população elegível. O resultado mostrou uma economia potencial de mais de R\$ 15 milhões e R\$ 68 milhões respectivamente para as populações sem exposição prévia a JAKi e com exposição prévia a JAKi para a saúde suplementar. Essa economia foi decorrente dos mesmos fatores da ACM, ou seja, menos gastos com medicações e transfusões sanguíneas. Esse resultado é conservador, pois considerou a quantidade efetiva de MMB e RUX usados no estudo SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2.18,19 Essa economia apresentada na análise de impacto orçamentário pode ser ainda maior em um cenário desconsiderando os ajustes de doses de momelotinibe e ruxolitinibe. Desse modo, é possível concluir que o MMB apresenta-se como uma importante alternativa terapêutica à população de pacientes com MF de risco intermediário ou alto e com anemia, frente à sua equivalência no que tange a eficácia na redução esplênica, redução de sintomas e perfil de eventos adversos comparável, mas agregando, em relação ao RUX, uma menor incidência de anemia relacionada ao tratamento, implicando em uma menor necessidade transfusional e consequente economia para o sistema de saúde suplementar Brasileiro”</p>	<p>de mais de R\$ 3 milhões, em virtude do menor custo do tratamento com momelotinibe na comparação com ruxolitinibe, e menor gasto com transfusões. Por outro lado, para população exposta anteriormente, observou-se um potencial incremento acumulado em cinco anos de R\$ 20 milhões, especialmente em virtude do maior gasto com o momelotinibe na comparação com o melhor tratamento disponível.</p>
Limitações	Não apresentado.	-
Generalização dos achados	Não apresentado.	-
Implicações para a prática		

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 34. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequado.	-

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 35. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
<p>Canada's Drug Agency (CDA-AMC) https://www.cda-amc.ca/</p>	<p>Sua recomendação final foi de reembolso pelos planos de saúde para pacientes com MF (MFP, Pós-PV e Pós-TE) de risco intermediário e alto com anemia de moderada a severa (Hb <10,0 g/dL), para o tratamento de esplenomegalia (ao menos 5 cm abaixo do rebordo costal esquerdo) e/ou sintomas associados à doença.</p>	<p>Recomenda que o momelotinibe seja reembolsado para o tratamento de esplenomegalia e/ou sintomas relacionados à doença, em pacientes adultos com MF de risco intermediário ou alto, MF pós-policitemia vera ou MF pós-trombocitemia essencial que apresentem anemia moderada a grave, somente se as condições abaixo forem atendidas: 1. O momelotinibe deve ser iniciado em pacientes adultos, com ou sem experiência prévia de tratamento com JAKi, que apresentem MF primária, MF pós-policitemia vera ou MF pós-trombocitemia essencial, que atendam a todos os seguintes critérios: 1.1. MF de alto risco ou risco intermediário 2 definido pelo DIPSS, ou risco intermediário 1 associado a esplenomegalia e/ou hepatomegalia sintomáticas; 1.2. esplenomegalia palpável de pelo menos 5 cm; 1.3. anemia moderada a grave, definida por um nível de hemoglobina inferior a 100 g/L. 2. Os pacientes devem apresentar bom desempenho funcional. 3. Os pacientes devem ser avaliados quanto à resposta ao tratamento com momelotinibe a cada 3 a 6 meses. 4. O tratamento com momelotinibe deve ser descontinuado na ocorrência de qualquer um dos seguintes: 4.1. resposta ao tratamento não</p>

		demonstrada após 6 meses de tratamento; 4.2. progressão da doença; 4.3. desenvolvimento de eventos adversos graves ou toxicidade inaceitável (acesso em setembro de 2025, disponível em: https://www.cda-amc.ca/momelotinib).
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado.	Não avaliado.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	O <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) britânico avaliou a submissão do MMB em março/2024 para indicações de pacientes não expostos previamente à RUX (considerando o comparador RUX), e expostos previamente à RUX (considerando o comparador MTD), recomendando a utilização em ambos os cenários para pacientes adultos com MF de risco intermediário-2 ou alto com anemia de moderada a severa (Hb <10-12 g/dL).	O momelotinibe é recomendado como uma opção para tratar esplenomegalia ou sintomas relacionados à mielofibrose em adultos com anemia moderada a grave que não receberam um inibidor de JAK ou receberam ruxolitinibe, somente se: 1) eles têm mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, e 2) a empresa fornece o momelotinibe de acordo com o acordo comercial (acesso em setembro de 2025, disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta957).
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	O <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC), da Austrália, recomendou em 2024 a inclusão do MMB na listagem dos medicamentos reembolsados, para a indicação de MF de risco intermediário ou alto, (MFP, pós-PV vera ou pós-TE) em pacientes com anemia moderada a grave e que não receberam JAKi ou que foram tratados previamente com RUX.	Recomendou a listagem do momelotinibe para tratamento contínuo de mielofibrose primária de risco intermediário ou alto, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial em pacientes com anemia moderada a grave e que não receberam tratamento prévio com inibidor da Janus quinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinibe (acesso em setembro de 2025, disponível em: https://www.pbs.gov.au/medicine/item/14743Y-14744B-14762Y-14763B-14769H-14770J).
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado.	Tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em pacientes adultos com anemia moderada a grave que têm mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não receberam tratamento prévio com inibidor da

		JAK ou foram tratados com ruxolitinibe (acesso em setembro de 2025, disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/momelotinib-omijara-abb-smc2636/).
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	Não apresentado.	O medicamento consta da lista de reembolso para o tratamento da esplenomegalia ou sintomas associados à doença em adultos com anemia moderada a severa e com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou trombocitopenia essencial já foram tratados com ruxolitinibe. acesso em outubro de 2025, disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3478320/fr/omijara-momelotinib
Outras	O <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> (IQWiG) fomentou a decisão do <i>Federal Joint Committee</i> (G-BA) alemão referendando a recomendação de incorporação do MMB para pacientes com MF (MFP, Pós-PV e Pós-TE), expostos e não-expostos previamente a JAKi, de risco intermediário e alto com anemia de moderada a severa (Hb <10,0 g/dL), para o tratamento de esplenomegalia e/ou sintomas associados à doença, em agosto de 2024.	O momelotinibe é indicado para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em pacientes adultos com anemia moderada a grave que apresentam mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial e que não foram tratados anteriormente com um inibidor da Janus quinase (JAK) ou que foram tratados com ruxolitinibe (acesso em setembro de 2025, disponível em: https://www.iqwig.de/en/projects/g24-04.html).

Legenda: Canada's Drug Agency (CDA-AMC); Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)*.

10.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do momelotinibe para tratamento de adultos com mielofibrose de risco intermediário e alto e anemia é baseada em ensaios clínicos randomizados, com certeza da evidência para redução do volume esplênico, redução de sintomas, independência transfusional, demanda transfusional, e eventos adversos graves e totais, variando de moderada a alta. O momelotinibe apresentou eficácia semelhante ao ruxolitinibe na redução do volume esplênico em pacientes com mielofibrose sem uso prévio de inibidores de JAK (SIMPLIFY-1), embora tenha sido menos eficaz na melhora dos sintomas. Nesse estudo, mostrou melhor desempenho nos desfechos relacionados à transfusão, com maiores taxas de independência e menor demanda transfusional. Em pacientes previamente expostos a inibidores de JAK (SIMPLIFY-2), o momelotinibe não diferiu do melhor tratamento disponível na redução do volume esplênico, mas foi superior na melhora dos sintomas e na taxa de independência transfusional.

O estudo de custo-minimização mostrou uma economia com o uso de momelotinibe em comparação com ruxolitinibe e melhor tratamento padrão de R\$ 123.141,53 e R\$ 700.153,14 em 10 anos, respectivamente para a população sem e com exposição prévia a inibidores de JAK, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Para a população previamente exposta, os pareceristas entendem que adoção do critério após a falha ao tratamento considerar o ruxolitinibe apenas para o braço do melhor tratamento disponível pode ter superestimado os resultados. Os pareceristas consideram que a adoção da abordagem de custo-minimização é incorreta, pois entendem que uma análise de custo-efetividade seria mais adequada, também baseada em modelo de Markov e que incluía tanto as diferenças de custo quanto de efetividade; sobretudo diante dos resultados apresentados.

Na análise do proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do momelotinibe, respectivamente para a população sem e com exposição prévia a inibidores de JAK, de -R\$ 15 e -R\$ 68 milhões em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma economia média anual de 3 e 13 milhões para uma população elegível de 122 e 233 pessoas, em média, ao ano. Para a população não exposta anteriormente a inibidores de JAK, os resultados dos pareceristas e proponente foram convergentes. Para a população anteriormente exposta, observou-se resultados em direções opostas, possivelmente em razão do custo com o tratamento subsequente considerado pelo proponente, estando esse associado a limitações (resultado da análise dos pareceristas de um incremento médio de até 3,9 milhões/ano).

REFERÊNCIAS

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 May 6;98(5):801–21.
2. Ritchie E, Al-Janadi A, Kessler C, Scherber R, Kalafut T, Ren H, et al. Patient-reported outcomes of patients with myelofibrosis or essential thrombocythemia enrolled in the MOST study. *Leuk Lymphoma*. 2022 Nov 10;63(13):3138–53.
3. Pemmaraju N, Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, Garcia JS, Scandura JM, et al. Defining disease modification in myelofibrosis in the era of targeted therapy. *Cancer*. 2022 Jul 2;128(13):2420–32.
4. Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Mometotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *J Hematol Oncol*. 2022 Dec 19;15(1):7.
5. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2022 Sep 22;36(9):2261–8.
6. Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Jun 23;13(3):164–72.
7. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):61–70.
8. Gerds AT, Harrison C, Thompson S, Snopek F, Pemmaraju N. The Burden of Illness and the Incremental Burden of Transfusion Dependence in Myelofibrosis in the United States. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):3974–5.
9. Caocci G, Simula MP, Ghiani S, Mulas O, Mainas G, Atzeni S, et al. Increased incidence of infection in patients with myelofibrosis and transfusion-associated iron overload in the clinical setting. *Int J Hematol*. 2020 May 23;111(5):614–8.
10. Davidson M, Wong F, Atri M, et al. Abstract Book for the 27th Congress of the European Hematology Association. *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6:1–4130.

11. Kim J, Byun JM, Hong J, Koh Y, Shin DY, Kim I, et al. Incidence, characteristics and risk factors of thromboembolic events in East Asian patients with BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms. *Sci Rep*. 2021 Sep 8;11(1):17819.
12. Lee MW, Yeon SH, Ryu H, Song IC, Lee HJ, Yun HJ, et al. Splenic Infarction in Patients with Philadelphia-negative Myeloproliferative Neoplasms. *Internal Medicine*. 2022 Dec 1;61(23):9124–21.
13. Leiva O, Jenkins A, Rosovsky RP, Karp-Leaf R, Goodarzi K, Hobbs G. Abstract 10074: Cardiovascular Outcomes in Patients with Concurrent Atrial Fibrillation and Myeloproliferative Neoplasms. *Circulation*. 2021 Nov 16;144(Suppl_1).
14. Teng G, Zhou Y, Zhang Y, Hu N, Liu T, Han Y, et al. Thrombosis in patients with post-polycythemia vera myelofibrosis: incidence and risk factors. *Thromb Res*. 2022 Apr;212:38–43.
15. Ulanja MB, Beutler BD, Antwi-Amoabeng D, Apanga PA, Moody AE, Willyard CE, et al. Patient outcomes in myeloproliferative neoplasm-related thrombosis: Insights from the National Inpatient Sample. *Thromb Res*. 2020 Oct;194:72–81.
16. Copher R, Kee A, Gerds A. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Cost in Patients with Myelofibrosis in the United States. *Oncologist*. 2022 Mar 11;27(3):228–35.
17. 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 Mar 26;113(13):2895–901.
18. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jan;87(1):25–33.
19. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia. *Hemasphere*. 2017 Dec;1(1).
20. Gupta V. Evidence creation for myelofibrosis: Challenges and opportunities. *Br J Haematol*. 2024 Jan 11;204(1):19–21.
21. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014 Apr 3;92(4):289–97.

22. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014 Mar 29;55(3):595–600.
23. Nonino A, Kim H, Flora APADS. PCN87 Budget Impact Analysis (BIA) of Ruxolitinib for Treatment of Intermediate-2 or High Risk IPSS Myelofibrosis in the Brazilian Public Healthcare System (SUS). *Value in Health*. 2021 Jun;24:S35–6.
24. Guaraná M, Fernandes J, Akkam R, Marinho T, Sandes A, Beteille E, et al. Perfil Epidemiológico, características clínicas e complicações de pacientes com neoplasias mieloproliferativas clássicas no Brasil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Oct;46:S476.
25. Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Dec;180:103862.
26. Mead AJ, Butt NM, Nagi W, Whiteway A, Kirkpatrick S, Rinaldi C, et al. A retrospective real-world study of the current treatment pathways for myelofibrosis in the United Kingdom: the REALISM UK study. *Ther Adv Hematol*. 2022 Jan 28;13.
27. Palandri F, Palumbo GA, Elli EM, Polverelli N, Benevolo G, Martino B, et al. Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2021 Jan 7;11(1):4.
28. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016 Dec 27;16(1):167.
29. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of Myelofibrosis: Old and New Strategies. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017 Jan 8;10:1179545X1769523.
30. Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Dec;180:103862.
31. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Anexo II. Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN 465/2021 e suas alterações).

32. GlaxoSmithKline. Ojjaara [Internet]. [cited 2025 Sep 7]. Available from: <https://br.gsk.com/media/40ujiovt/ojjaara.pdf>
33. Verstovsek S, Chen CC, Egyed M, Ellis M, Fox L, Goh YT, et al. MOMENTUM: Momelotinib Vs Danazol in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with JAKi Who Are Symptomatic and Anemic. *Future Oncology*. 2021 Apr 11;17(12):1449–58.
34. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano J V, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis [Internet]. Vol. 35. United States; 2017. 3844–3850 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930494/>
35. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis [Internet]. Vol. 36. England; 2022. 2261–2268 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35869266/>
36. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, Lavie D, Dubruille V, Cambier N, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv* [Internet]. 2023;7(14):3582–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37042865/>
37. Mesa RA, Hudgens S, Floden L, Harrison CN, Palmer J, Gupta V, et al. Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies [Internet]. Vol. 12. United States; 2023. 10612–10624 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37021939/>
38. Hudgens S, Verstovsek S, Floden L, Harrison CN, Palmer J, Gupta V, et al. Meaningful Symptomatic Change in Patients With Myelofibrosis From the SIMPLIFY Studies [Internet]. Vol. 27. United States; 2024. 607–613 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38311180/>
39. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial [Internet]. Vol. 5. England; 2018. 73–81 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275119/>

40. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, Ugo V, Kiladjian JJ, D LP, et al. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021;11(7):135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315858/>
41. Chen K, Zhang Y, Zou J, Wang D, Yu X, Sun Y, et al. Comparative efficacy and hematologic safety of different dosages of JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis: a network meta-analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2024;14. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2031320931&from=export> U2 - L2031320931
42. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
43. Masarova L, Liu T, Fillbrunn M, Li W, Sajeev G, Rao S, Gorsh B, Signorovitch J. Transfusion-Related Cost and Time Burden Offsets in Patients with Myelofibrosis Treated with Momelotinib in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 Trials. *Cancers (Basel)*. 2024 Dec 5;16(23):4067.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms. 2024.
45. Canada's Drug Agency. Momelotinib.2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/momelotinib>.
46. 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 Brasília : Ministério da Saúde, 2012.