

Relatório de **recomendação**

Nº 735

M E D I C A M E N T O

Junho/2022

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

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração da Análise Crítica

Anemmeri Livinalli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGITIS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Qualitativa das Contribuições de Consulta Pública

Andrija Oliveira Almeida – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Grupos de risco, frequência e sobrevida mediana dos pacientes com mielofibrose primária	13
Tabela 2. Valor unitário de ruxolitinibe.....	17
Tabela 3. Sobrevida global em diferentes pontos do estudo COMFORT-I.....	24
Tabela 4. Proporção de pacientes recebendo ruxolitinibe com redução de 35% ou mais no volume do baço (COMFORT-I).	26
Tabela 5. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe	36
Tabela 6. Custos do tratamento com hidroxiureia e glicocorticoides.....	37
Tabela 7. Custos de manejo dos eventos adversos.....	38
Tabela 8. Custo médio ponderado do manejo dos eventos adversos por paciente, por ciclo de tratamento.....	38
Tabela 9. Custos e utilização dos serviços e procedimentos para monitoramento dos pacientes com mielofibrose.....	39
Tabela 10. Custo médio ponderado dos serviços e procedimentos para monitoramento por paciente, por ciclo de tratamento.....	39
Tabela 11. Dados de custo-utilidade no cenário base.....	40
Tabela 12. Dados de custo-utilidade no cenário alternativo	40
Tabela 13. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível.....	43
Tabela 14. População elegível atualizada pela Secretaria-Executiva	43
Tabela 15. Custo de tratamento com ruxolitinibe versus média ponderada dos valores da APAC.....	44
Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ruxolitinibe	44
Tabela 17. Impacto orçamentário informado pelo demandante.....	45
Tabela 18. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 18/2022 conforme perfil do participante.....	51
Tabela 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 18/2022, via formulário técnico científico	52
Tabela 20. Taxas de sobrevida global em 1 ano e 2 anos.....	59
Tabela 21. Características, resultados e limitações dos estudos observacionais	64
Tabela 22. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe com preços atualizados na consulta pública.....	66
Tabela 23. População elegível atualizada na consulta pública.....	66
Tabela 24. Cenário 1: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível máxima, cenário base com gastos públicos via ação judicial e ressarcimento das APACs	67
Tabela 25. Cenário 2: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível mínima, cenário base com ressarcimento das APACs.	67
Tabela 26. Cenário 3: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível máxima, cenário base com ressarcimento das APACs	68

Tabela 27. Preço proposto e custo anual do tratamento com ruxolitinibe com preços atualizados na consulta pública ..69

QUADROS

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	2
Quadro 2. Incidência de mielofibrose	11
Quadro 3. Resumo dos critérios para o diagnóstico de mielofibrose primária, OMS 2016.....	12
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 5. Acrônimo PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo)	18
Quadro 6 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	20
Quadro 7. Características dos estudos incluídos.....	23
Quadro 8. Ruxolitinibe comparado com placebo para o tratamento de mielofibrose.....	31
Quadro 9. Ruxolitinibe comparado com melhor terapia disponível para o tratamento de mielofibrose.....	32
Quadro 10 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	33
Quadro 11. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pela empresa fabricante do ruxolitinibe.....	57
Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades, e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose.	71

FIGURA

Figura 1. Algoritmo para tratamento de mielofibrose - alto risco	14
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança.	20
Figura 3. Sobrevida global, estudo COMFORT-I (5 anos).....	25
Figura 4. Análise da sobrevida global por Kaplan-Meier pela abordagem ITT e RPSFT corrigida para o cruzamento do grupo MTD, COMFORT-II, 5 anos de seguimento.	26
Figura 5. Avaliação do estado de saúde - subescalas EORTC QLQ-C30.....	28
Figura 6. Modelo proposto para avaliação econômica - pacientes com mielofibrose	35
Figura 7. Diagrama de Tornado (custo por QALY)	41
Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística para AVAQ	42
Figura 9. Sobrevida global em 10 anos – grupos gerados empregando escore de propensão com pareamento (10).....	59
Figura 10. Sobrevida global e risco de morte (60).....	60
Figura 11. Sobrevida global de pacientes com mielofibrose.....	61
Figura 12. Análises de sobrevida em dois grupos de idosos: <i>older</i> : idade entre 65 e 74 anos; <i>elderly</i> : idade ≥ 75 anos. A) Sobrevida global . B) Sobrevida livre de progressão(66).	62

Figura 13. Frequência de outros medicamentos para mielofibrose com os quais os participantes da CP nº 18/2022 informaram ter experiência.....72

Figura 14. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 18/2022 - Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose.....73

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
7.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	46
8.	ACEITABILIDADE.....	47
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	47
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	47
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	48
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	50
14.	CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	50
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	73
16.	DECISÃO.....	74
17.	REFERÊNCIAS.....	75
18.	APÊNDICE.....	79
19.	ANEXOS	81

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ruxolitinibe

Indicação: mielofibrose

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

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

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

Evidências clínicas: O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE, e resultou na inclusão de 16 publicações. Na análise conduzida pela Secretaria Executiva foram consideradas 10 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados e um publicação de revisão sistemática. O estudo COMFORT-I foi um ensaio clínico de fase III, duplo cego, controlado por placebo. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe comparado com placebo. Foram incluídos 309 participantes (ruxolitinibe n= 155; placebo n=154). Na análise de sobrevida global (5 anos), com mediana de seguimento de 268,4 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 269 semanas no grupo placebo, a mediana de sobrevida não foi alcançada no grupo ruxolitinibe. No grupo placebo, a mediana de sobrevida global foi de 108 semanas para os pacientes censurados no cruzamento dos grupos e 200 semanas para todos os pacientes (HR 0,69; IC 95% 0,50 a 0,96; P=0,025). Os eventos adversos mais comuns (todos os graus) relatados no grupo que recebeu ruxolitinibe foram: fadiga (25,2%), diarreia (23,2%), edema periférico (18,7%), equimose (18,7%) e dispneia (17,4%). Os eventos adversos graves que ocorreram mais frequentemente no grupo ruxolitinibe, ao longo dos 5 anos de seguimento, foram: pneumonia (15,5%), anemia (11,0%), sepse (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,2%). O estudo COMFORT-II foi um ECR de fase 3, aberto, com randomização na razão de 2:1 para receber ruxolitinibe ou melhor terapia disponível (MTD). A mediana de sobrevida global aos 5 anos de seguimento não foi alcançada no grupo ruxolitinibe, já no grupo MTD foi de 4,1 anos. A sobrevida global com HR corrigida pelo cruzamento foi 0,44 (IC 95% 0,18 a 1,04; P=0,06) em favor de ruxolitinibe. Eventos adversos graus 3 ou 4 foram observados em 42% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e 25% dos pacientes que receberam MTD. Ao término de 5 anos de tratamento/seguimento, 73,3% dos participantes do grupo ruxolitinibe haviam descontinuado o tratamento. Anemia e trombocitopenia foram os eventos hematológicos mais frequentes no estudo COMFORT-I e -II.

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

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

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

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

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

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

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

Consulta pública: Entre os dias 04/04/2022 e 25/04/2022 foram recebidas 240 contribuições, sendo 118 pelo formulário de contribuições técnico-científicas e 132 pelo formulário de contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A maioria é a favor da incorporação de ruxolitinibe no SUS (99% pelo formulário técnico-científico e 99,1% pelo formulário de experiência ou opinião). A maioria das contribuições técnico-científicas foi proveniente de profissionais de saúde (66%). O principal benefício apontado, foi em relação à redução dos sintomas e melhora na qualidade de vida. A empresa Novartis, fabricante do medicamento, também contribuiu na consulta pública, fez uma nova proposta de preço e assim, atualizou a avaliação econômica e o impacto orçamentário. Com a proposta de preço com desconto de 48% em relação ao PF 18% ue consta na lista de preços de medicamentos da CMED, a relação de custo-efetividade incremental ficou R\$ 59 mil inferior ao valor anterior em relação aos anos de vida ajustados pela qualidade e houve redução de aproximadamente R\$ 52 milhões em relação ao valor de impacto orçamentário apresentado na submissão inicial. Nas contribuições de experiência e opinião, 99,1% dos participantes manifestaram-se majoritariamente favoráveis à incorporação, no SUS, do ruxolitinibe. as principais justificativas desse posicionamento ancoram-se na opinião de que incorporação do medicamento avaliado representa uma opção de tratamento para pacientes com mielofibrose, contribui para a melhoria da qualidade de vida,

aumenta a sobrevida e melhora os sintomas da doença. Em relação à experiência com o ruxolitinibe, foram destacados como resultados positivos a melhora de sintomas como efeito da ação do medicamento sobre a causa da doença, a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida dos pacientes com mielofibrose; e, como resultados negativos, a ocorrência de efeitos adversos e as barreiras de acesso ao medicamento.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação no SUS de ruxolitinibe para mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (escore IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Cientes de que se trata de uma doença rara e satisfeitos com os dados científicos acrescentados na consulta pública, para a decisão foram considerados os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 732/2022.

Decisão: Não incorporar o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS conforme a Portaria nº 54, publicada no Diário Oficial da União nº 124, seção 1, página 135, em 4 de julho de 2022.

INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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

Quadro 2. Incidência de mielofibrose

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

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

4.2 Diagnóstico

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

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

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

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

Fonte: Barbui e colegas, 2018 (2).

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

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

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

Fonte: Cervantes, 2009 (9)

Em um estudo de coorte histórica de um banco de registro europeu com 1.010 pacientes, após uma mediana de seguimento de 5,2 anos (2,3 a 8,2), as seguintes medianas de sobrevida global foram obtidas, conforme escore de risco prognóstico IPSS (10):

- Baixo risco: não alcançada
- Risco intermediário-1: 7,7 anos (IC 95% 3,8 a 12,9)
- Risco intermediário-2: 5 anos (IC 95% 2,2 a 9,1)
- Risco alto: 2,8 anos (IC 95% 1,5 a 5,0)

Ao longo do tempo, outros sistemas de classificação de risco foram desenvolvidos, dentre eles o *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS)(11), posteriormente atualizado como DIPSS-*plus* (12), e o mais recente, que incluiu na estratificação de risco critérios adicionais como as mutações - *Mutation-enhanced IPSS* (MIPSS-70 e MIPSS-70+)(13).

4.3 Tratamento recomendado

O objetivo do tratamento da mielofibrose abrange a redução dos sintomas associados à doença e esplenomegalia, redução da incidência de eventos trombóticos e hemorrágicos e idealmente, reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida global (14).

Até o momento o Ministério da Saúde do Brasil não publicou um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para mielofibrose primária ou secundária. A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) publicou em 2019 diretrizes de diagnóstico e tratamento das neoplasias mieloproliferativas, a qual inclui a mielofibrose (15).

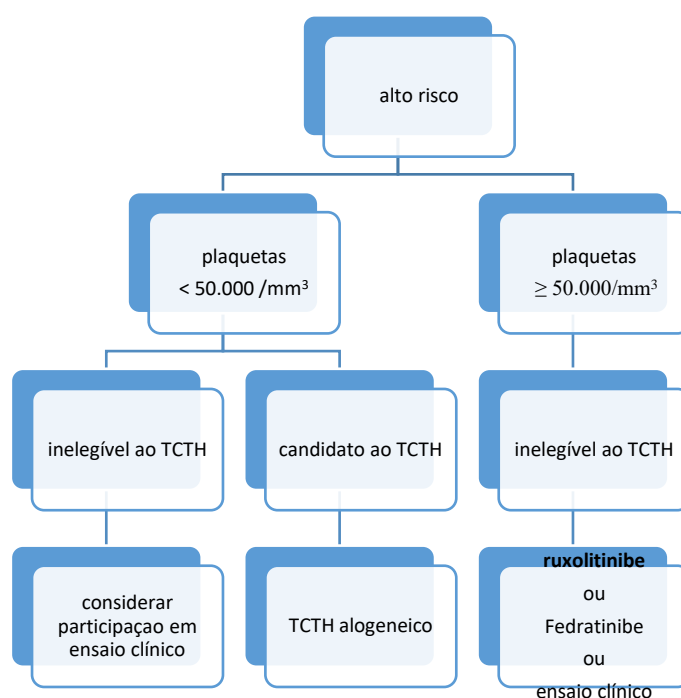
Dentre os medicamentos citados na diretriz, tem-se a hidroxiureia, a qual controla a eritrocitose e trombocitose, porém, o significado deste controle é desconhecido. O medicamento pode reduzir esplenomegalia e controle sintomático, com duração variável e piora da anemia (15).

Glicocorticoides também são citados como opção terapêutica nessa diretriz, cujo racional de uso é a inibição do processo inflamatório ou possível mecanismo imune que podem estar envolvidos na patogênese. Por conta do seu emprego associado a outros medicamentos como talidomida, lenalidomida ou pomalidomida, é inviável determinar seu papel específico nas respostas observadas nos estudos utilizados na diretriz (15).

Outros medicamentos citados na diretriz incluem: eritropoetina humana recombinante para o tratamento da anemia associada à mielofibrose, interferona, imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inibidores da via JAK (ruxolitinibe)(15).

Dentre os medicamentos mencionados na diretriz, a hidroxiureia (HU), alfaepoetina e alfa ou betainterferona são disponibilizadas no SUS, contempladas no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF). A HU é disponibilizada no SUS para o tratamento da anemia falciforme e transtornos falciformes. Alfaepoetina é disponibilizada para tratar anemia em pacientes com insuficiência renal crônica, imunossupressão no transplante de medula ou pâncreas; alfainterferona é indicada para tratar hemangioma infantil, e betainterferona para tratar esclerose múltipla (16). O tratamento de mielofibrose não está contemplado no CEAF. A talidomida está contemplada no componente estratégico da assistência farmacêutica para o tratamento do mieloma múltiplo e outras doenças não neoplásicas (17). Lenalidomida e pomalidomida não estão incorporadas no SUS.

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



Fonte: National Comprehensive Cancer Network, 2021 (18).

Figura 1. Algoritmo para tratamento de mielofibrose - alto risco

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ruxolitinibe é um inibidor seletivo das Janus Quinases associadas (JAKs) – JAK1 e JAK2. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs) para receptores da citocina, ativação

e localização subsequente de STATs para o núcleo, levando à modulação da expressão do gene. A desregulação da via JAK-STAT tem sido associada a vários tipos de câncer e aumento da proliferação e sobrevivência de células malignas (19). Informações adicionais estão descritas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ruxolitinibe
Nome comercial	Jakavi
Apresentação	Comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg, e 20 mg (embalagens contendo 60 comprimidos)
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Pharma Steins AG, Basileia, Suíça.
Indicação aprovada em bula	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitopenia essencial. - Tratamento de pacientes com Policitemia vera intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou a terapia citorrredutora de primeira linha.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (escore IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm ³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas
Posologia e Forma de Administração	<p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³: dose inicial recomendada de 15 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas > 200.000/mm³: dose inicial recomendada de 20 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>Para mielofibrose, paciente com plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³: as informações são limitadas para recomendar uma dose inicial. A dose máxima inicial recomendada para estes pacientes é de 5 mg por via oral duas vezes por dia.</p> <p>As doses podem ser tituladas com base na eficácia e segurança, podendo ser aumentada em um máximo de duas doses diárias de 5 mg, até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia.</p>
Registro	1.0068.1121 (26/10/2015)
Patente	<p>Número do processo de patente: BR 1120130321253A2</p> <p>Data de depósito: 13/06/2012</p>

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

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

Cuidados e precauções: Ruxolitinibe pode causar reações adversas hematológicas, incluindo trombocitopenia, anemia e neutropenia. Deve-se realizar hemograma completo antes de iniciar o tratamento com o medicamento. Se a contagem de plaquetas estiver abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ ou a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de $500/\text{mm}^3$ o medicamento deve ser descontinuado. Pacientes com nível de hemoglobina inferior a 10,0 g/dL no início do tratamento, tem maior risco de sofrer redução dos níveis de hemoglobina, alcançando valores inferiores a 8,0 g/dL.

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

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

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

5.1 Preço proposto para incorporação

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

Tabela 2. Valor unitário de ruxolitinibe.

Medicamento	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Ruxolitinibe 5 mg 60 comprimidos	Não informado	R\$ 203,00	R\$ 189,90
Ruxolitinibe 10 mg 60 comprimidos	Não informado	R\$ 287,00	R\$ 264,94
Ruxolitinibe 15 mg 60 comprimidos	R\$ 326,41	R\$ 365,90	R\$ 348,92
Ruxolitinibe 20 mg 60 comprimidos	R\$ 326,41	R\$ 365,90	R\$ 337,88

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

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

³ Menor valor em compras públicas realizadas (SIASG), consulta realizada no Banco de Preços em Saúde (BPS) em 01/06/2022, período 08/2020 a 02/2022.

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

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

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

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

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

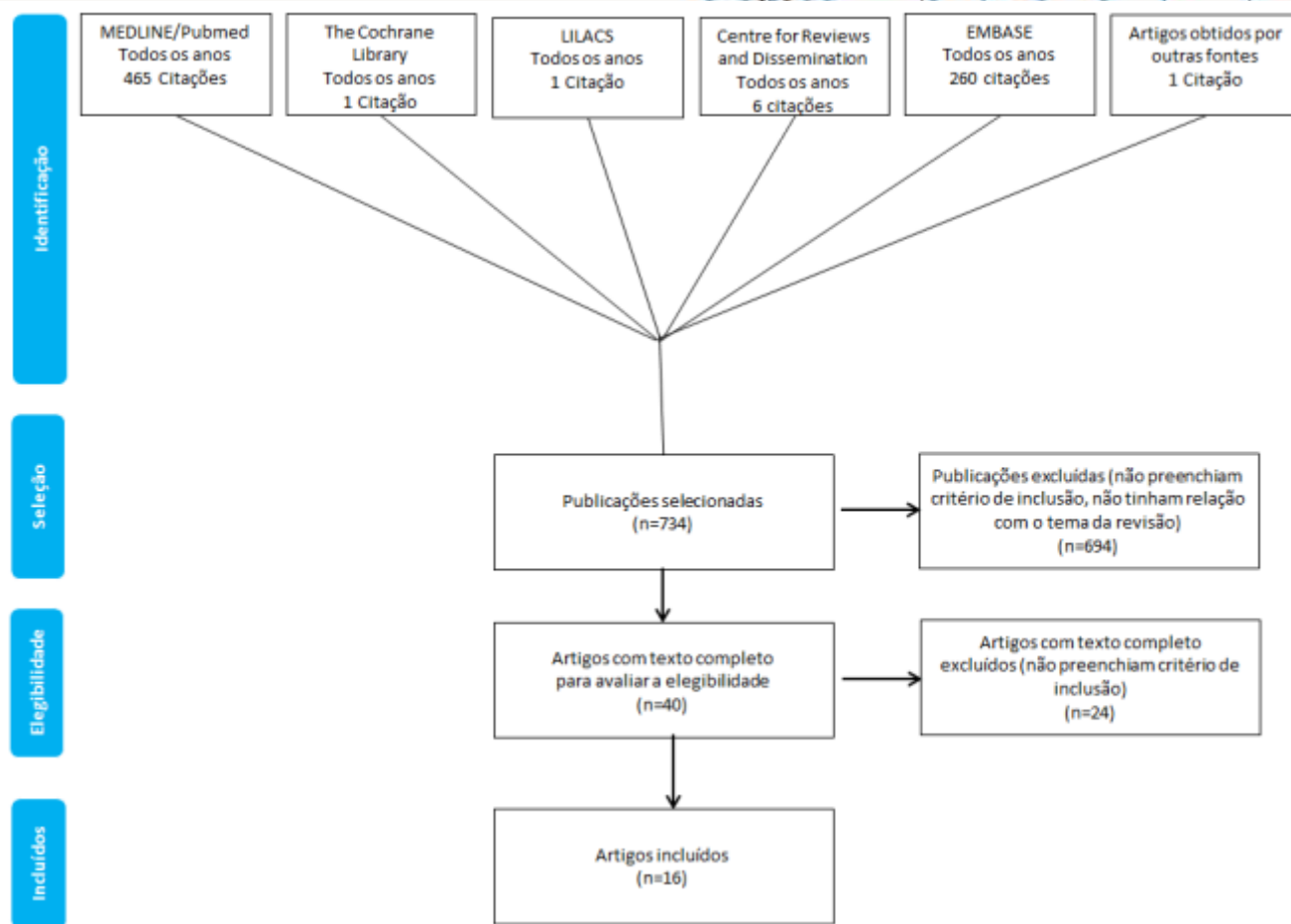
O demandante realizou as buscas na literatura utilizando as seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE. De modo complementar, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos e resumos de congressos. As buscas foram realizadas até abril de 2021, sem restrição de idioma ou limitação de data. As estratégias de busca utilizadas pelo demandante com seus respectivos resultados estão descritos no **Anexo 1** sem os filtros para estudos econômicos pois estes não foram considerados nesta análise. Os comparadores não foram inseridos na estratégia de busca para deixá-la mais sensível e abrangente. O demandante acrescentou termos associados com ensaio clínico randomizado e revisão sistemática, deixando-a mais sensível. Foram utilizados vocabulários controlado e não controlado. Desta forma, a Secretaria Executiva considerou que a estratégia de busca está adequada e em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde (20). A busca foi novamente aplicada nas mesmas bases e se mostrou reprodutível, sem nenhum novo estudo a adicionar.

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

O demandante avaliou o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos utilizando a ferramenta *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvida pela Colaboração Cochrane (21). A revisão sistemática incluída foi avaliada quanto à qualidade metodológica empregando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* – AMSTAR-2 (22). A qualidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(23).

No processo de seleção foram recuperadas 734 publicações que, após eliminar duplicatas e avaliar os critérios de inclusão e elegibilidade, resultaram em 16 artigos incluídos pelo demandante (**Fonte:** Dossiê da ABHH (24))

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



Fonte: Dossiê da ABHH (24)

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

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

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

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Verstovsek et al., 2012 (25)	x	
Verstovsek et al., 2013a (26)	x	
Verstovsek et al., 2013b (27)	x	
Verstovsek et al., 2015 (28)	x	
Verstovsek et al., 2017 (29)	x	
Mesa et al., 2013 (30)	x	
Mesa et al., 2015 (31)		Avaliação de desfechos não especificados no PICOT
Miller et al., 2017 (32)		Análise exploratória para avaliar associação entre medidas do baço e resultados clínicos do estudo pivotal
Harrison et al., 2012 (33)	x	

Cervantes et al., 2013 (34)	x	
Harrison et al., 2016 (35)	x	
Guglielmelli et al., 2014 (36)		Análise retrospectiva de correlação entre padrão de mutação e os desfechos
Harrison et al., 2013 (37)	x	
Martí-Carvajal et al., 2015 (38)	x	
Vannucchi et al., 2015 (39)		Análise combinada de dois ensaios clínicos com grupo controle diferente
Verstovsek et al., 2017 (40)		Análise combinada de dois ensaios clínicos com grupo controle diferente

6.1.1 Caracterização dos estudos incluídos

Foram incluídas 11 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados (COMFORT-I e II) e uma revisão sistemática. As análises exploratórias e *post hoc* apresentadas pelo demandante não foram apreciadas na análise disponibilizada neste relatório. Informações das publicações incluídas estão descritas no **Quadro 7** e a seguir há descrição dos dois ensaios clínicos incluídos para análise das evidências clínicas.

Verstovsek et al., 2012 (25) – estudo COMFORT- I

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

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

Harrion et al.(2012)(33) – estudo COMFORT-II

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

Martí-Carvajal et al.(38) – revisão sistemática da Colaboração Cochrane: publicada em abril de 2015, incluiu os dois ensaios clínicos mencionados anteriormente e não conduziu meta-análise por conta dos comparadores diferentes, desta forma, os autores procederam à síntese qualitativa dos resultados. Como esta publicação ocorreu em 2015, os dados de sobrevida e de segurança que foram publicados posteriormente (2015, 2016 e 2017), não constam na mesma. Deste modo, a Secretaria Executiva a utilizou apenas para corroborar os dados dos estudos previamente publicados.

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

Quadro 7. Características dos estudos incluídos.

Estudo	Autor, ano	Objetivo do estudo	População	Intervenção/ comparador	Total participantes
COMFORT-I	Verstovsek, 2012 (25)	Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe	Mielofibrose primária, pos Policitemia, ou pós trombocitopenia essencial, risco intermediário-2 ou alto, plaquetas > 100.000/mm ³	Ruxolitinibe/ placebo	309
	Verstovsek, 2013 (26)	Avaliar a consistência da eficácia de ruxolitinibe entre os subgrupos de pacientes			
	Verstovsek, 2013 (27)	Descrever os desfechos em longo prazo, com 1 ano de seguimento adicional em relação à publicação de 2012.			
	Verstovsek, 2015 (28)	Atualizar os resultados de eficácia, em especial, SG e segurança (3 anos de seguimento)			
	Verstovsek, 2017 (29)	Análise final de longo prazo dos desfechos de eficácia e segurança após 5 anos de tratamento.			
	Mesa, 2013(30)	Avaliar a capacidade do instrumento MFSAF modificado em medir alterações significantes dos sintomas			
COMFORT-II	Harrison, 2012(33)	Comparar a eficácia, segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe	Mielofibrose primária, pos Policitemia, ou pós trombocitopenia essencial, risco intermediário-2 ou	Ruxolitinibe/ melhor terapia disponível	219

			alto, plaquetas > 100.000/mm ³		
	Harrison, 2016 (35)	Análise final de longo prazo dos desfechos de eficácia e segurança após 5 anos de tratamento			
	Cervantes, 2013 (34)	Analisar os resultados de eficácia e segurança com 3 anos de seguimento			
				Total de participantes	528

6.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

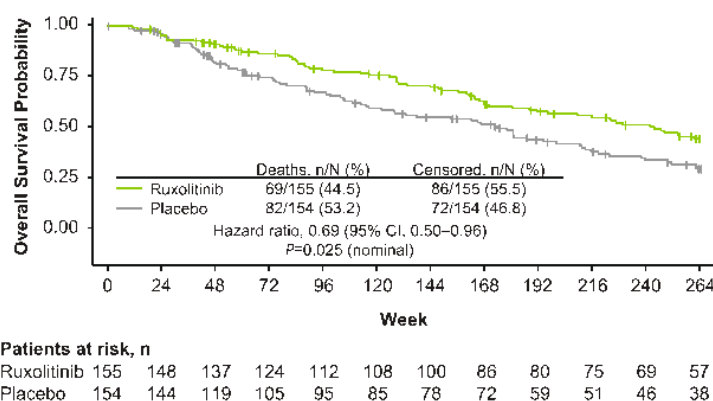
Os resultados de sobrevida global (semana 24 a 3 anos) observados no estudo COMFORT-I estão descritos na Tabela 3. No seguimento mediano de 149 semanas, 77 dos 155 pacientes (49,7%), inicialmente randomizados para receber ruxolitinibe, ainda estavam em tratamento. Um total de 111 dos 154 pacientes (72,1%) inicialmente randomizados para receber placebo, foram transferidos para o grupo com intervenção terapêutica. Destes 111 pacientes, 57 (51,4%) ainda estavam sob tratamento (28).

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

Data da análise	Total de mortes (n)		HR (IC 95%)
	Ruxolitinibe (N=155)	Placebo (N=154)	
Semana 24	10	14	0,67 (0,30 a 1,50) P=0,33
Semana 51	13	24	0,50 (0,25 a 0,98) P=0,04
Semana 102	27	41	0,58 (0,36 a 0,95; P=0,03
3 anos	42	54	0,69 (0,46 a 1,03) P = 0,067

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

200 semanas para todos os pacientes (HR 0,69; IC 95% 0,50 a 0,96; P=0,025). Houve um total de 69 mortes no grupo que recebeu ruxolitinibe comparado com 82 mortes no grupo placebo(29).



Fonte: Verstovsek et al, 2017(29)

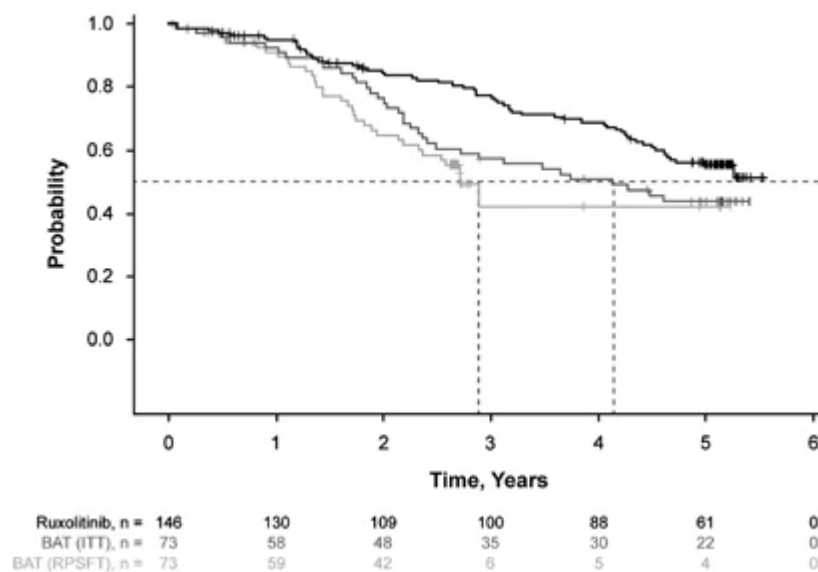
Figura 3. Sobrevida global, estudo COMFORT-I (5 anos)

Na data de corte do estudo COMFORT-II com uma mediana de 12 meses de seguimento, 124 (N=146) pacientes que tinham iniciado o tratamento com ruxolitinibe e 50 (N=73) pacientes do grupo MTD permaneciam vivos. Na análise dos dados da semana 48, 30% (n=44) dos pacientes com ruxolitinibe tiveram eventos de progressão e 26% (n=19) no grupo com MTD (HR 0,81; IC95% 0.47 a 1.39; P=0.45). A hazard ratio para sobrevida global em 48 semanas foi de 0,70 (IC 95% 0.20 a 2.49) e em 61 semanas foi de 1,01 (IC 95% 0.32 a 3.24). A mediana de sobrevida não foi alcançada (33). A taxa de mortalidade foi de 19,9% (29 de 146) e 30,1% (22 de 77) nos grupos ruxolitinibe e MTD respectivamente no seguimento de 144 semanas. A redução no risco de morte no grupo ruxolitinibe em relação ao grupo MTD foi de 52% (HR 0,48; IC95% 0.28 a 0.85; P=0,009). O tempo de sobrevida mediana não foi atingido em nenhum dos grupos.

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

Fonte: Harrison et al, 2016 (35).

Figura 4)(35).



Fonte: Harrison et al, 2016 (35).

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

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

COMFORT-I (25): a redução de 35% ou mais no volume de baço na semana 24 foi avaliada por ressonância magnética ou tomografia computadorizada. No grupo ruxolitinibe este desfecho foi alcançado por 41,9% dos participantes comparado com 0,7% no grupo placebo (odds ratio[OR] 134,4; IC 95% 18 a 1004,9; $P < 0.001$)(25). Dentre estes pacientes, 67,0% (IC 95% 46,4 a 81,1) mantiveram essa redução por 48 semanas ou mais (25), 64% mantiveram esta resposta por pelo menos 2 anos (27). Ao longo do seguimento, mais de 80% dos pacientes que alcançaram uma redução no volume do baço $\geq 35\%$ mantiveram a redução do volume do baço em pelo menos 10% (28). As proporções de pacientes do grupo ruxolitinibe que alcançaram essa redução ao longo do seguimento estão descritas na **Tabela 4**(29). A partir da semana 24 os participantes do grupo placebo passaram a receber ruxolitinibe.

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

Semana do estudo	% pacientes (n/N)
24	41,9 (65/155)
48	36,6 (52/142)
96	34,9 (52/149)
144	28,5 (41/144)
192	22,6 (33/146)

240

20,1 (30/149)

264

18,5 (27/146)

COMFORT-II (33): a proporção de pacientes com redução de pelo menos 35% no volume de baço na semana 24 foi alcançada por 32% no grupo ruxolitinibe e 0% no grupo recebendo melhor terapia disponível (MTD). Na semana 48, a proporção de pacientes com redução de 35% ou mais no volume de baço foi alcançada por 28% no grupo ruxolitinibe comparado com 0% no grupo recebendo MTD (RR 40,78; IC95% 2,54 a 653,81). Esta resposta ocorreu rapidamente, com mediana de 12,3 semanas no grupo que recebeu ruxolitinibe e 15,4 semanas no grupo com MTD (33) e foi mantida por um período de 3,2 anos (35). A probabilidade de manter esta resposta foi de 0,51 (IC 95% 0,38 a 0,62) em 3 anos e 0,48 (IC 95% 0,35 a 0,60) em 5 anos para pacientes inicialmente randomizados para receber ruxolitinibe (35).

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

Sintomas, qualidade de vida e outros desfechos relatados pelo paciente

COMFORT-I: a proporção de pacientes com redução de 50% ou mais no escore total de sintomas (basal até a semana 24) foi observada com a utilização de um formulário eletrônico (*the myelofibrosis symptom assessment form* – MFSAF), desenvolvido para avaliar a presença e a gravidade dos sintomas relacionados à mielofibrose, previamente validado, em que os pacientes pontuam os seguintes sintomas: sudorese noturna, prurido/coceira, desconforto abdominal, dor sob as costelas (lado esquerdo), saciedade precoce, dor óssea/muscular, e inatividade (41). No grupo ruxolitinibe, 45,9% comparado a 5,3% no grupo placebo alcançaram a redução de 50% ou mais no escore total de sintomas (OR 15.3; IC 95% 6.9 a 33.7; $P < 0.001$; RR 8,82; IC 95% 4.40 a 17.69, $P < 0.0001$). Os sintomas mais prevalentes, reportados por mais de 90% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e placebo, foram: desconforto abdominal, saciedade precoce, e inatividade. Estes mesmos sintomas foram os mais pontuados em gravidade (30).

Na avaliação feita com a escala “*patient global impression of change*” (PGIC) o paciente expressou suas percepções sobre mudanças nos sintomas de mielofibrose ao longo do tempo. Esta escala tem sido usada para avaliar a visão global do paciente a respeito do benefício do tratamento (42). Mais da metade dos pacientes relataram que se sentiam “muito melhor” ou “bem melhor”. No grupo placebo, 20% relataram se sentir “bem pior” ou “muito pior” e 30% não notaram nenhuma mudança em seu quadro (25).

Na avaliação da qualidade de vida utilizou-se o instrumento “*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*” (EORTC QLQ-C30), o qual inclui os seguintes parâmetros: capacidade física, funcional, emocional, cognitiva e social, e uma escala sobre a saúde geral. As subescalas de EORTC QLQ-C30 refletiram baixa qualidade de vida no início do estudo. Na comparação do resultado basal com os resultados da semana 24, os pacientes do grupo ruxolitinibe apresentaram melhora na saúde geral enquanto os pacientes do grupo placebo demonstraram piora (**Figura 5**).

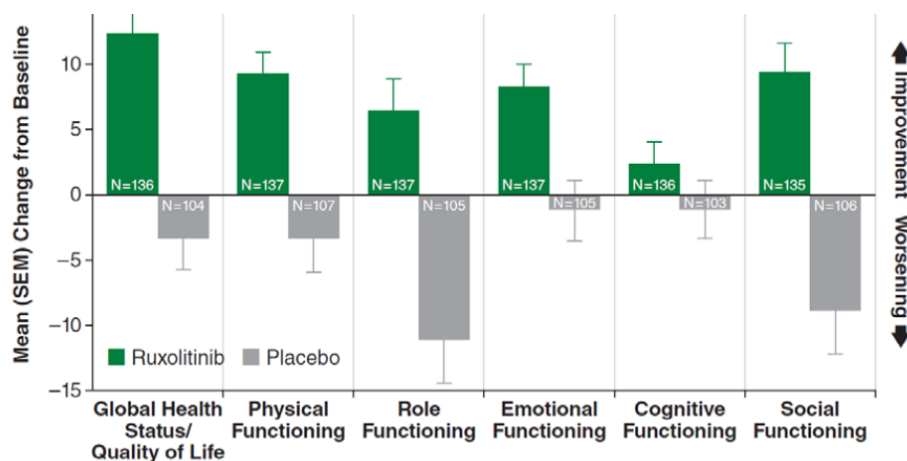


Figura 5. Avaliação do estado de saúde - subescalas EORTC QLQ-C30

Fonte: Verstovsek e col.(25)

Na avaliação de fadiga, empregando a escala “*Patient Reported Outcomes Measurement Information System*” (PROMIS), também se observou melhora nos resultados da semana 24 em relação aos resultados basais (15,6% de melhora no grupo ruxolitinibe e 9,1% de piora no grupo placebo; $P < 0.0001$)(25).

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

COMFORT-II (33): para avaliar qualidade de vida e melhora nos sintomas sob o ponto de vista do paciente, os questionários EORTC QLQ-C30 e *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma* (FACT-Lym) foram utilizados. As escalas foram avaliadas em cinco momentos diferentes, incluindo momento basal e semana 48. Ambos os instrumentos foram previamente validados. A qualidade de vida não foi avaliada em pacientes que deixaram o estudo ou que entraram na fase de extensão (37). Dos nove sintomas avaliados com EORTC QLQ-C30, seis foram avaliados com melhora no grupo ruxolitinibe comparado com MTD (perda do apetite, dispneia, fadiga, insônia, dor e diarreia)(37). Houve uma diferença estatisticamente significativa na comparação de ruxolitinibe e MTD (MD 7.60, IC95% 0.35 a 14.85, 96 participantes; $P=0.04$). Qualidade de vida geral DM 8,8 (IC95% 3,9 a 13,7)(ruxo $n=126$ /mtd $n=57$). Este estudo foi conduzido sem cegamento dos participantes e avaliadores e isso deve ser considerado na interpretação destes resultados.

6.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

COMFORT-I (25): um total de 155 pacientes no grupo ruxolitinibe e 151 no grupo placebo receberam pelo menos uma dose do medicamento e foram incluídos nas análises de segurança(25). Descontinuação do estudo e cruzamento do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe resultou em menor quantidade de participantes no grupo placebo ($n=87$). Dezesete pacientes que receberam ruxolitinibe (11,0%) e 16 pacientes do grupo placebo (10,6%) descontinuaram o estudo por conta dos eventos adversos (qualquer grau)(25). No grupo que recebeu ruxolitinibe, a taxa de descontinuação estimada com o método de Kaplan-Meier foi de 21% (1º ano), 35% (2º ano), e 51% (3º ano). Os principais motivos foram: progressão

da doença (23,1%), eventos adversos (19,2%) e morte (19,2%)(28). Ao término do estudo (5 anos), 32,3% (50/155) dos pacientes alocados no grupo ruxolitinibe tinham descontinuado o tratamento por conta de eventos adversos (29).

Ao menos um ajuste de dose foi necessário em 70% dos participantes nas primeiras 12 semanas de tratamento com ruxolitinibe. A maioria dos pacientes (52%) precisaram reduzir a dose (27). No decorrer de 5 anos do estudo, a redução da dose em decorrência de eventos adversos ocorreu em 88 pacientes (56,8%) que receberam ruxolitinibe. Trombocitopenia foi a principal causa de redução de dose, ocorrendo em 75/155 (48,4%) dos pacientes que receberam ruxolitinibe (29).

Evolução de mielofibrose para leucemia mieloide aguda (LMA) ocorreu em 10 pacientes (cinco em cada grupo) no decorrer de 5 anos do estudo (29). A mediana de dias entre a primeira dose de ruxolitinibe e o diagnóstico de LMA foi de 838 (157-1150) dias no grupo randomizado para receber ruxolitinibe e 376 (21-666) dias entre os pacientes do grupo placebo realocados no grupo ruxolitinibe (29).

COMFORT-II (33): eventos adversos graus 3 ou 4 foram observados em 42% dos pacientes recebendo ruxolitinibe e 25% dos pacientes que receberam MTD. Ao término de 5 anos de tratamento/seguimento, 73,3% dos participantes do grupo ruxolitinibe haviam descontinuado o tratamento com os seguintes motivos: eventos adversos (24%) ou progressão da doença (22%), e outros motivos de menor importância para esta análise (35). No grupo recebendo MTD, 28 participantes descontinuaram o tratamento (38,3%) devido a eventos adversos (6,8%), progressão da doença (5,5%), retiraram o consentimento (12,3%) e outros motivos (35). Dentre os 45 participantes que cruzaram para o grupo recebendo ruxolitinibe, 75,6% descontinuaram o tratamento, sendo os motivos: eventos adversos (22,2%) ou progressão da doença (15,6%) entre outros motivos de menor importância, permanecendo no final do seguimento, 11 participantes.

Interrupção do tratamento ou redução na dose foi necessária em 5% dos participantes do grupo ruxolitinibe devido a anemia e 1% devido a neutropenia, no grupo MTD foi necessária em 1% e 0% respectivamente. A duração mediana de seguimento foi de 4,3 anos e 4,7 anos desde a randomização até a data de último contato (35).

Eventos adversos não hematológicos

Os eventos mais comuns (todos os graus) relatados no primeiro corte do estudo COMFORT-I (24 semanas), no grupo que recebeu ruxolitinibe foram: fadiga (25,2%), diarreia (23,2%), edema periférico (18,7%), equimose (18,7%) e dispneia (17,4%) (25). Os eventos adversos graves que ocorreram mais frequentemente no grupo ruxolitinibe, ao longo dos 5 anos de seguimento, foram: pneumonia (15,5%), anemia (11,0%), sepse (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,2%) (29).

O evento adverso mais frequente (qualquer grau) no estudo COMFORT-II foi diarreia 34%(n=24) e edema periférico em 32% (n=22) dos pacientes com ruxolitinibe. No grupo recebendo MTD, edema periférico foi o evento adverso mais frequente (26%, n=19). Dor abdominal foi o evento adverso graus 3 ou 4 mais frequentemente observado no grupo ruxolitinibe (3%, n=3), dispneia e pneumonia foram os eventos mais frequentes no grupo com MTD (4%) (33).

Eventos adversos hematológicos

Anemia e trombocitopenia foram os eventos mais frequentes no estudo COMFORT-I e -II. No estudo COMFORT-I, considerando todos os graus, a anemia ocorreu em 98,7% dos participantes que receberam ruxolitinibe comparado a 83,9% no grupo placebo(29). Trombocitopenia (todos os graus) ocorreu em 69,7% dos pacientes que receberam

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

Morte

Na data de corte do estudo COMFORT-I, 10 mortes haviam ocorrido no grupo ruxolitinibe (6,5%) e 14 mortes no grupo placebo (9,1%)(HR 0.67; IC 95% 0.30 a 1.50; P=0.33). Na mediana de seguimento de 51 semanas, houve 13 mortes no grupo ruxolitinibe (8,4%) e 24 mortes no grupo placebo (15,6%)(HR 0.50; IC 95% 0.25 a 0.98; P=0.04). No seguimento de 2 anos, 27 mortes foram relatadas no grupo ruxolitinibe e 41 mortes no grupo placebo. Mortes por progressão da doença (n=11), leucemia mieloide aguda (n=5), sepse (n=6), pneumonia (n=4), e causa desconhecida (n=9) foram as mais relatadas, porém nem todas as causas de mortes foram documentadas (27). No seguimento de 3 anos, 42 mortes ocorreram no grupo que recebeu ruxolitinibe e 54 mortes no grupo placebo. As mortes por progressão da doença (n=16) e por causa desconhecida (n=20) aumentaram em relação aos dados de seguimento de 2 anos (28). Em 12 meses de seguimento do estudo COMFORT-II, 17 mortes ocorreram (13 no grupo ruxolitinibe e 4 no grupo MTD) dentro do período de 28 dias após descontinuação do tratamento (34).

6.4. Qualidade geral das evidências

Na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, utilizando a ferramenta RoB 2 (21), o demandante julgou os estudos COMFORT-I e II com baixo risco de viés para a maioria dos desfechos avaliados, somente o desfecho “qualidade de vida” foi julgado com alto risco de viés em função do delineamento do estudo sem cegamento dos participantes e investigadores (**Anexo 2**).

Na avaliação da Secretaria Executiva, no estudo COMFORT-I, foi atribuído ao desfecho de sobrevida global alto risco de viés no domínio “medida do desfecho” por conta do cruzamento dos pacientes do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe após 6 meses de início do estudo. O cruzamento de um grupo para o outro pode resultar em perda de informação sobre qual seria o efeito clínico na ausência deste cruzamento. A análise por ITT, que é considerada a mais conservadora na análise estatística dos ensaios clínicos, neste caso, pode enviesar as estimativas e subestimar o efeito verdadeiro. Os desfechos avaliados e reportados pelos pacientes, incluindo sintomas e qualidade de vida, também foram

julgados com alto risco de viés, em ambos os estudos, por conta do cruzamento de pacientes com aumento de 25% ou mais no volume do baço (COMFORT-I) e pelo não cegamento dos pacientes e avaliadores (COMFORT-II).

6.5. Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(23). Na avaliação do demandante, os desfechos avaliados nos estudos COMFORT-I e II foram considerados com alta e moderada confiança no efeito, sendo que imprecisão foi o domínio que impactou na certeza da evidência. As avaliações da ABHH estão no **Anexo 3**.

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

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

Certeza da evidência						Nº de participantes		Efeito (IC 95%)	Certeza	
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Ruxolitinibe	Placebo			
Sobrevida global (5 anos)										
1	ECR	Grave ¹	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão		155	154	HR 0,69 (0,50; 0,96)	⊕⊕⊕○ Moderada
Redução no volume do baço ≥ 35% (semana 24)										
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão		155	154	RR 64,6 (9,08;459,56)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Redução ≥ 50% na pontuação total de sintomas (semana 24)										
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão		148	152	RR 9,05 (4,52; 18,14)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves (semana 24)										
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ²		155	151	RR 0,79 (0,57; 1,10)	⊕⊕⊕○ Moderada

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

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

²O IC sobrepassa o efeito nulo.

Fonte: elaboração própria a partir das publicações do estudo COMFORT-I(25-30)

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

Certeza da evidência						Nº de participantes		Efeito (IC 95%)	Certeza	
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Ruxolitinibe	MTD			
Sobrevida global (5 anos)										
1	ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ¹		146	73	HR 0,44 (0,18; 1,04)	⊕⊕⊕○ Moderada
Sobrevida livre de progressão ³ (semana 48)										
1	ECR	Grave ²	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Grave ¹		146	73	HR 0,81 (0,47; 1,39)	⊕⊕○○ Baixa
Redução no volume do baço ≥ 35% (semana 48)										
1	ECR	Sem limitações graves ³	Sem inconsistência grave	Sem evidência indireta	Sem imprecisão		144	72	RR 40,78 (2.54; 653,81)	⊕⊕⊕⊕ Alta

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

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

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

Fonte: elaboração própria a partir das publicações do estudo COMFORT-II (33-35, 37).

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

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade (ACU) desenvolvida para avaliar a relação de custo-utilidade de ruxolitinibe em comparação a melhor terapia disponível no tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao TCTH, na perspectiva do SUS. A ACU foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (43). No **Quadro 10** estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec.

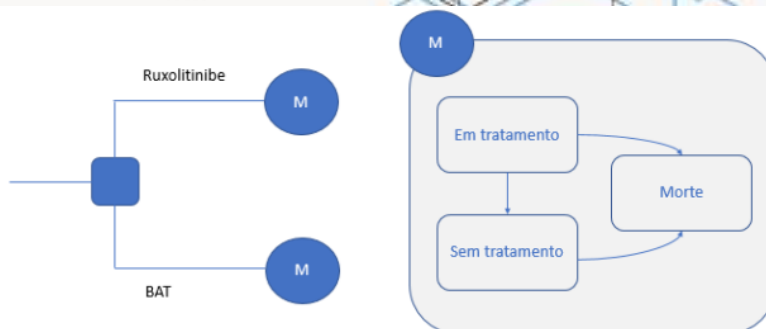
Quadro 10 - Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

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

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

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

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



Fonte: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2021, p. 117 (24)

Figura 6. Modelo proposto para avaliação econômica - pacientes com mielofibrose

As transições nos estados de saúde do modelo foram baseadas nos dados de sobrevida global e descontinuação de tratamento dos ensaios clínicos COMFORT-I (25) e II (33). As curvas individuais de sobrevida global de 5 anos e descontinuação de tratamento foram utilizadas para estimar a proporção de pacientes vivos em cada ciclo para cada opção terapêutica em ambos estados de saúde (em tratamento e sem tratamento). Inicialmente todos os pacientes poderiam permanecer no mesmo estado ou avançar para o estado “sem tratamento” ou “morte”.

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

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

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

As medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (*utilities*) foram obtidas com base no instrumento MF-8D (medidas baseadas em preferência, para mielofibrose)(44). O valor basal de *utility*, adotado no modelo que consta no dossiê do demandante, foi extraído do artigo que validou o MF-8D (44). Os valores incrementais e decrementais foram derivados de análise dos dados extraídos do estudo COMFORT-I (25).

A taxa de resposta dos pacientes acompanhados com mielofibrose também foi uma variável inserida no modelo econômico apresentado. Para tanto, o demandante adaptou a definição de resposta do estudo COMFORT-II e as denominou no modelo como “resposta de baço” e “resposta de sintomas”. Deste modo, a porcentagem de respondedores ao ruxolitinibe formou-se pela soma da proporção de pacientes que obtiveram resposta de baço e a proporção de pacientes que obtiveram resposta de sintomas, descritas nos estudos COMFORT-I e II (25, 33).

Além dos dados de eficácia (sobrevida global e descontinuação do tratamento) e *utilities*, os eventos adversos foram inseridos no modelo, sendo preconizado todos os eventos grau ≥ 3 e com incidência $> 2\%$ em ambos os grupos analisados (ruxolitinibe e melhor terapia disponível). Os dados foram baseados no estudo COMFORT-II (33). Os eventos adversos analisados na semana 48 foram convertidos e ajustados para 28 dias (ciclo de tratamento do modelo), utilizando o modelo de riscos proporcionais (*Cox proportional hazards*).

Para cálculo do custo unitário e total (por ciclo de tratamento de 28 dias), o demandante considerou o valor de R\$ 19.585,00 correspondente à apresentação de ruxolitinibe de 15 mg ou 20 mg com 60 comprimidos, valor este, apresentado como sendo uma proposta da empresa que comercializa o medicamento no Brasil (Novartis Brasil) em oferecer um desconto de 30% sobre o valor publicado pela CMED correspondente ao preço de fábrica com ICMS de 18% (R\$ 27.978,00). O valor publicado pela CMED em Janeiro de 2022 correspondente ao preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%) para as mesmas apresentações, é de R\$ 21.954,27 (45).

A posologia descrita na bula do medicamento aprovada pela Anvisa (19) foi utilizada nos cálculos. A dose inicial preconizada na bula é de 15 mg por via oral duas vezes ao dia para pacientes com contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg por via oral duas vezes por dia para pacientes com contagem de plaquetas > 200.000 . A depender das contagens de células sanguíneas, a dose pode ser titulada até a dose máxima de 25 mg duas vezes ao dia. Para os cálculos de custos, adotou-se apenas as posologias de 15 mg e 20 mg, sendo que ambas apresentam o mesmo preço por comprimido. Os preços do medicamento e custos do tratamento estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe

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

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 126 (24)

Para fins de comparação, foram calculados os valores (média ponderada) das autorizações de procedimento ambulatorial (APACs - alta complexidade) códigos 03.04.03.003-1 (R\$ 150,00) e 03.04.03.004-0 (R\$ 1.800,00) correspondentes a quimioterapia de doença mieloproliferativa rara 1ª e 2ª linha, referentes a procedimentos emitidos em quatro anos (2017 a 2020), dados secundários obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (46).

Adicionalmente, um cenário alternativo de comparação foi apresentado com o custo de outras opções terapêuticas (melhor terapia disponível): hidroxiureia e glicocorticoides. Para os cálculos das doses da MTD utilizou-se a média ponderada de uso destes medicamentos, informadas no estudo COMFORT-II(33). Em relação à hidroxiureia, cabe ressaltar que a mesma é disponibilizada no SUS, contemplada no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para o tratamento da doença falciforme e transtornos falciformes. O tratamento de mielofibrose não está contemplado no CEAF. Assim, as compras deste medicamento são realizadas pelas instituições que atendem os pacientes, e o valor de reembolso, corresponde ao valor da APAC. Como o demandante não informou a fonte para obter os valores de hidroxiureia, esta Secretaria-Executiva consultou o SIGTAP (código 06.04.48.001-6), onde consta o valor de R\$ 1,20 por cápsula de 500 mg (R\$ 4,80 por dia de tratamento). De forma adicional, esta Secretaria-Executiva consultou o banco de preços em saúde onde consta o menor valor de compra (R\$ 1,28 por cápsula/R\$ 5,12 por dia de tratamento), compra realizada em janeiro de 2021. O demandante não informou qual glicocorticoide foi elencado para o cálculo, no entanto, como mencionou o estudo COMFORT-II, assume-se neste caso, que se trata de prednisona, prednisolona ou metilprednisolona. Os custos dos comparadores estão descritos na **Tabela 6**, a porcentagem de pacientes em uso foi obtida do estudo COMFORT-II.

Tabela 6. Custos do tratamento com hidroxiureia e glicocorticoides

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

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 127 (24)

Os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos foram extraídos do artigo de Fernandes e colaboradores (47), publicado em 2011, no qual os autores descreveram os custos de tratamento dos eventos adversos sob a perspectiva do SUS e do sistema de saúde suplementar. Em função da data de publicação, o demandante ajustou os valores pela inflação, atualizando-os. A despeito desta fonte, cabem algumas ponderações:

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

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

Os eventos adversos trombocitopenia e anemia foram calculados com base nos valores disponibilizados na tabela de gerenciamento de procedimentos e OPM (SIGTAP) (48) do SUS e banco de preços em saúde. Para o cálculo do controle destes eventos adversos, o demandante considerou o valor da consulta com especialista, hemograma e transfusão de concentrados de hemácias ou plaquetas (**Anexo 4**). Considerando que diarreia foi o segundo evento adverso mais reportado no COMFORT-I (23,2%) poderiam tê-la incluído no modelo. O demandante informou que alguns eventos adversos foram obtidos a partir da “opinião de especialistas”, gerando incertezas quanto à frequência e real significância destes custos no modelo. Tais apontamentos não refletem prejuízos ao resultado final da avaliação econômica.

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

Tabela 7; Tabela 8).

Tabela 7. Custos de manejo dos eventos adversos

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

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 12 (24)

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

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

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 128 (24)

O monitoramento dos pacientes foi adicionado ao modelo, com valores obtidos do SIGTAP (48). A percentagem de uso de cada serviço ou procedimento foram estimados pelo demandante com base na opinião de especialistas (

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

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

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

¹ Valores obtidos no SIGTAP (48); ² MTD: melhor terapia disponível

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 129 (24)

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

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

¹ MTD: melhor terapia disponível

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 129 (24)

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

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

7.1.1. Resultado

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

Tabela 11. Dados de custo-utilidade no cenário base

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

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

³ RCUI: razão de custo-utilidade incremental

Fonte: Adaptado do dossiê da ABHH, 2021, p. 131 (24)

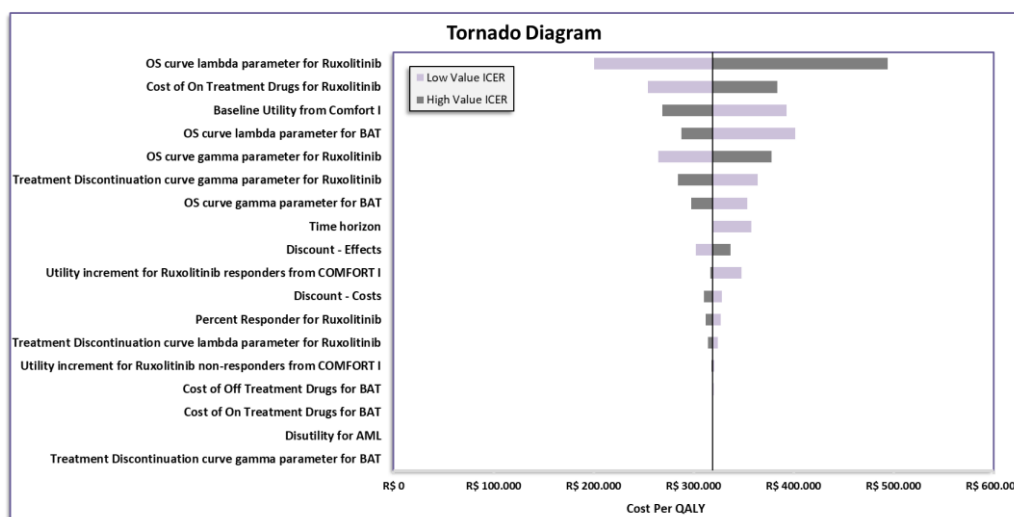
No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe resultou em ganhos de 2,41 QALY, e RCUI de R\$ 320.505,00 por QALY (**Tabela 12**).

Tabela 12. Dados de custo-utilidade no cenário alternativo

Estado de saúde e variáveis			
	Ruxolitinibe	MTD ¹	Valor incremental
Em tratamento			
Aquisição de medicamentos	R\$ 778.662,00	R\$ 799,00	R\$ 777.863,00
Acompanhamento	R\$ 2.706,00	R\$ 603,00	R\$ 2.102,00
Eventos adversos	R\$ 693,00	R\$ 103,00	R\$ 590,00
Custo (1)	R\$ 782.061	R\$ 1.505,00	R\$ 780.556,00
Sem tratamento			
Aquisição de medicamentos	zero	R\$ 9.262,00	-R\$ 9.262,00
acompanhamento	R\$ 1.570,00	R\$ 1.392,00	R\$ 178,00
Eventos adversos	R\$ 269,00	R\$ 238,00	R\$ 30,00
Custo (2)	R\$ 1.838,00	R\$ 10.893,00	- R\$ 9.054,00
Fim de vida (3)	R\$ 1.236,00	R\$ 1.420,00	- R\$ 184,00
Custo total (1+2+3)	R\$ 785,136,00	R\$ 13.818,00	R\$ 771.317,00
QALY²	4,14	1,73	2,41

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

Na análise univariada, representada pelo diagrama de Tornado (**Figura 7**), os parâmetros do cenário base foram avaliados em relação ao impacto sobre os QALY. Os parâmetros foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis na literatura. Na ausência destes, os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$ em relação aos valores do cenário base. As taxas de descontos de custos e efeitos foram variadas no intervalo de 0% a 10%, e o horizonte temporal variou de 10 a 30 anos. Apenas os resultados com maior influência na análise estão no diagrama de Tornado. Os parâmetro de maior impacto nos resultados do modelo foram as alterações das curvas de sobrevida, custo de ruxolitinibe e o valor de utilidade.



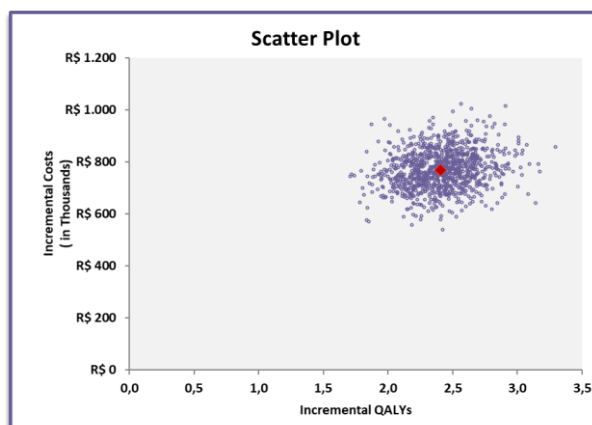
Fonte: Dossiê da ABHH, 2021, p. 133 (24)

Figura 7. Diagrama de Tornado (custo por QALY)

O parâmetro lambda da curva de sobrevida foi o que mais influenciou o resultado final, porém, como as distribuições devem ser baseadas em critérios estatísticos (BIC e AIC) e não só na plausibilidade clínica da doença, esses parâmetros foram apenas variados na análise de sensibilidade univariada de modo informativo. Tanto o limite inferior quanto o superior não podem ser considerados como projeções adequadas em termos de critérios clínicos e de distribuição para o contexto da mielofibrose. A variação dos diferentes parâmetros do modelo não foi capaz de alterar os resultados do cenário base.

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

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



Fonte: Dossiê da ABHH, 2021, p. 135 (24)

Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística para AVAQ

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

7.1.2 Limitações

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

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

7.2 Impacto orçamentário

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

População

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

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

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

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

Como a contagem de plaquetas $> 100.000 \text{ mm}^3$ compõem os critérios de elegibilidade para uso da tecnologia pleiteada, o demandante consultou um estudo com pacientes da Bélgica (51), o qual relatou as percentagens de pacientes por contagem de plaquetas, agregando às estimativas, a percentagem de pacientes com plaquetas $> 100.000 \text{ mm}^3$.

Outro critério de elegibilidade que compõem o dossiê, é de que somente pacientes inelegíveis ao TCTH teriam indicação de uso do medicamento. Para tanto, o demandante relatou que obteve os dados em uma pesquisa conduzida com 160 pacientes com mielofibrose no Brasil, e assumiu que 75% dos pacientes estariam nesta condição (52). Aparentemente o demandante obteve este quantitativo considerando o critério “faixa etária”. A Secretaria-Executiva consultou a referência informada pelo demandante e, seguindo este critério, foram considerados inelegíveis ao TCTH os pacientes com idade ≥ 50 anos. Visto que, em 2020 a Conitec publicou relatório de recomendação de ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de TCTH alogênico (53), esta Secretaria-Executiva ajustou a porcentagem de pacientes inelegíveis ao TCTH. Na **Tabela 13** consta o quantitativo correspondente aos pacientes elegíveis ao tratamento apresentados pelo demandante e na **Tabela 14** consta a população elegível com ajuste na porcentagem de pacientes inelegíveis ao TCTH, segundo critério de idade.

Tabela 13. Racional epidemiológico para cálculo da população elegível

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

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

Tabela 14. População elegível atualizada pela Secretaria-Executiva

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

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

Perspectiva da análise

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

Horizonte temporal

As informações foram referentes ao período de cinco anos (2022 a 2026) conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário (54).

Preço proposto para incorporação

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

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

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

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

¹ média ponderada dos últimos 4 anos

Resultados

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

Tabela 16. Impacto orçamentário incremental da incorporação de ruxolitinibe

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

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

¹Média ponderada do valor de ressarcimento das APACs códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0

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

Tabela 17. Impacto orçamentário informado pelo demandante

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

¹Média ponderada do valor de ressarcimento das APACs códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0

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

Como forma de demonstrar que atualmente já há um gasto com ruxolitinibe no SUS, o demandante analisou dados retrospectivos referentes a compras deste medicamento por estados, municípios ou instituições de saúde. Nos

anos de 2019 e 2020 observou-se aumento de 44% nas aquisições de ruxolitinibe nos estados brasileiros, representando um custo total de R\$ 31,2 milhões e R\$ 44,9 milhões nos anos de 2019 e 2020, respectivamente. Com base nestes valores, o demandante estimou uma economia de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano de incorporação, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação.

Limitações

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

7. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Ruxolitinibe é recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) desde 2016 como um possível tratamento para tratar esplenomegalia ou sintomas relacionados à mielofibrose primária, pós policitemia vera ou pós trombocitopenia essencial classificada como risco intermediário-2 ou alto risco. Esta recomendação ficou condicionada à empresa fornecer o medicamento com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. O guia de recomendação foi revisado em 2019, porém nenhuma nova informação foi encontrada para alterar a decisão inicial (55).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou em 2013 o uso de ruxolitinibe para pacientes com mielofibrose risco intermediário a alto, avaliados com o *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) *plus* ou pacientes com esplenomegalia sintomática, com estado de desempenho ECOG ≤ 3 e sem tratamento prévio ou refratário a outro tratamento. O comitê responsável pelas análises e recomendação consideraram satisfatório o benefício clínico obtido com ruxolitinibe, baseado na melhora da qualidade de vida e sintomas associados à mielofibrose, sendo estes considerados desfechos muito importantes para os pacientes. Outro motivo para esta recomendação foi a limitação de opções terapêuticas para este grupo de pacientes. O comitê fez a ressalva quanto ao preço submetido na época, que na avaliação do painel de avaliação econômica, ruxolitinibe não foi considerado custo-efetivo comparado com a melhor terapia disponível (56).

Em 2015 a *Scottish Medicines Consortium* após avaliar as informações relacionadas ao ruxolitinibe recomendou o uso no sistema de saúde escocês para o tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à mielofibrose primária, pós Policitemia vera ou pós trombocitopenia essencial. A decisão levou em conta o esquema de acesso do paciente, o qual melhora o custo efetividade do medicamento (57).

Na avaliação da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) – órgão que regula e supervisiona o setor de medicamentos em Portugal – ruxolitinibe foi considerado um medicamento que apresenta Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), por maior eficácia sobre o placebo ou a Melhor Terapêutica Disponível em doentes com

risco intermediário-2 e risco elevado (score IPSS). O estudo de avaliação econômica demonstrou que a utilização de ruxolitinibe é custo-efetivo na indicação clínica considerada na análise (58).

Na Austrália ruxolitinibe foi incluído na lista de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), o qual é parte do programa nacional de medicamentos do governo australiano. Ruxolitinibe foi recomendado em 2015 para pacientes com risco intermediário 1, 2 e alto risco, sendo que no caso de pacientes com risco intermediário 1 há algumas restrições (59).

8. ACEITABILIDADE

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

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

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

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

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

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando as tecnologias resultantes da busca supracitada. As tecnologias com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

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

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

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

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

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

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

Antes do início do medicamento, ela apresentava muita fadiga e a anemia continuava aumentando, assim como as dores abdominais. Tinha dificuldades no trabalho e ao subir rampas, tinha que se deslocar pausadamente. Além disso,

começou a ter coceiras nos braços e pernas, também um sintoma da mielofibrose. Seu baço chegou a aumentar até 5 centímetros para fora da costela e precisava tomar muito cuidado com acidentes.

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

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

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

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

dois ensaios clínicos conduzido com comparadores diferentes. Outro ponto considerado foi em relação à porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia que embasou o cenário de comparação com MTD.

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

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

14. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 18 foi realizada entre os dias 04/04/2022 e 25/04/2022. Foram recebidas 240 contribuições, sendo 118 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 122 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

13.1. Contribuições técnico-científicas

Das 118 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 117 (99%) participantes discordaram com a recomendação preliminar e um participante concordou com a não incorporação.

Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 100 (84,7%) contribuições, das quais 78 (78%) foram feitas por profissionais de saúde e 22 (22%) por interessados no tema. Dentre as 18 (15,3%) contribuições feitas por pessoas jurídicas, houve uma da empresa fabricante da tecnologia avaliada, e as demais foram contribuições por instituições de saúde (hospitais)(33,3%), secretarias estaduais de saúde (33,3%), sociedades médicas e grupos/associação/organização de pacientes (16,7%)(**Tabela 18**).

Tabela 18. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 18/2022 conforme perfil do participante

Característica	Total (%)
Pessoa física	100 (84,7)
Profissional de saúde	78 (78)
Interessado no tema	22 (22)
Pessoa jurídica	18 (15,3)
Empresa	2 (11,1)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (5,6)

Instituição de saúde	6 (33,3)
Secretaria Estadual de Saúde	6 (33,3)
Sociedade médica	1 (5,6)
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (11,1)

Com relação às características demográficas, 67% dos participantes eram do sexo feminino e 42% do sexo masculino. A cor branca predominou em 79%, 50% eram participantes na faixa etária 40 a 69 anos e 58% da região sudeste do Brasil (**Tabela 19**).

Tabela 19. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 18/2022, via formulário técnico científico

Característica	Total (%)
Sexo	118
Feminino	81(68,6)
Masculino	37 (31,4)
Cor ou Etnia	118
Amarelo	3(2,5)
Branco	93 (78,8)
Indígena	0 (0)
Pardo	16 (13,6)
Preto	6 (5,1)
Faixa etária	105
Menor de 18 anos	1 (1)
18 a 24 anos	2 (1,9)
25 a 39 anos	47 (44,8)
40 a 59 anos	50 (47,5)
60 anos ou mais	5 (4,8)
Regiões brasileiras	106
Norte	2 (1,9)
Nordeste	23 (21,7)
Sul	17 (16)
Sudeste	61 (57,6)
Centro-oeste	3 (2,8)

Evidência Clínica

Dentre as 118 contribuições submetidas via formulário técnico-científico, foram identificadas 73 relacionadas às evidências clínicas sobre o uso de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose, todas desfavoráveis à recomendação inicial da Conitec.

O principal aspecto apontado pelos profissionais foi a respeito do ganho na qualidade de vida decorrente do controle dos sintomas ocasionados pelo aumento do baço. Os dados apresentados nos estudos COMFORT-I e II foram citados como evidência científica de ganho na sobrevida global, reforçados por outros estudos não clínicos. Além disso, 22% dos participantes enfatizaram o fato deste medicamento ser o único com indicação em bula para o tratamento da mielofibrose no Brasil. Os tratamentos atualmente prescritos para os pacientes, não possuem indicação em bula.

Contribuições relacionadas ao benefício do medicamento:

“Tenho cinco pacientes em uso, alguns desde 2016, todos com ótimas respostas ao tratamento, melhora da qualidade de vida, controle dos sintomas, e vivendo bem”.

“Médica hematologista, assistente de mais de 20 pacientes com mielofibrose. Medicação permite um controle sintomático dos pacientes e redução de baço...”

“Como médico hematologista tratando pacientes com mielofibrose tive oportunidade de tratar alguns (10-12 pacientes) com MF na saúde suplementar que usaram Ruxolitinibe. O ganho na qualidade de vida da maioria destes pacientes é indescritível com toxicidade tolerável pela droga. Já tenho experiência com este fármaco desde 2018 (largamente) e anteriormente para alguns pacientes (estudos clínicos) desde 2010, portanto sabemos como a maioria dos pacientes respondem ao tratamento e o quanto esta terapia melhorou a qualidade de vida e ofereceu ganho de tempo de sobrevida (comprovado nos estudos mais recentes).”

“O SUS disponibiliza apenas hidroxiureia, a qual revela resposta pobre e pouco duradoura”.

“... na ausência do ruxolitinibe o que tem sido usado é a hidroxiuréia, droga bastante antiga, que não trata fases mais tardias da doença, sem ação em sintomas, em sobrevida global, e é bastante tóxica”.

Dos 42 participantes que anexaram documentos na plataforma da consulta pública, 25 anexos eram do estudo ERNEST publicado no início de 2022 por Guglielmelli e col.(10), 14 eram do estudo de Verstovsek e col. (2022)(60), e 13 de Gerds e col. (2021)(61). Outros estudos enviados por anexo eram de Cervantes e col. (2021)(62), e Tavares e col. (2020), referente à coorte brasileira do estudo JUMP(63).

Três participantes anexaram publicações do estudo COMFORT-I ou II, os quais já foram analisados e reportados neste relatório anteriormente.

As contribuições também mencionaram o potencial do medicamento ruxolitinibe impactar sobre a qualidade de vida em decorrência da redução da carga da doença, reforçando suas opiniões com menção aos resultados dos estudos COMFORT-I e II, JUMP, e ERNEST.

Avaliação econômica

Cinquenta e quatro manifestações versaram sobre a avaliação econômica, destas, seis participantes mencionaram a questão das ações judiciais como fator a ser considerado na decisão da incorporação. Tais participantes não acrescentaram nenhuma argumentação técnico-científica sobre a avaliação econômica previamente disponibilizada neste relatório.

A empresa detentora do registro do medicamento atualizou a proposta de preço do medicamento, refez as avaliações econômicas, submetendo os resultados no documento que foi enviado em anexo durante a consulta pública. Os valores atualizados são apresentados na sequência.

Análise de impacto orçamentário

Foram recebidas 46 manifestações sobre o impacto orçamentário. Dois participantes questionaram as estimativas populacionais apresentadas e sugeriram revisão destes dados. A empresa detentora do registro do medicamento atualizou a proposta de preço do medicamento, ajustou as estimativas da população elegível e submeteu novos dados para o cálculo do impacto orçamentário.

Ao menos sete Secretarias de Saúde se manifestaram desfavorável à recomendação de não incorporar ruxolitinibe, citando, além da questão da evidência clínica, o impacto orçamentário. Destas, duas se manifestaram com envio de documento anexado ao formulário da consulta pública. A seguir estão os resumos dos relatos:

- 1) No estado de Santa Catarina há o registro de 10 pacientes com mielofibrose que receberam uma das apresentações de ruxolitinibe entre 2017 e 2022. Em 2021, para atender a demanda de ruxolitinibe, foram gastos R\$ 10 milhões para atender demanda judicializada de pacientes com CID C94.5 (mielofibrose) e D47.1.(doença mieloproliferativa).
- 2) A Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal possui sete pacientes com custo anual que representa R\$ 2 milhões/ano com a compra de ruxolitinibe. Esta Secretaria não mencionou se são todos pacientes com mielofibrose.
- 3) A Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba realizou fornecimento do medicamento para 17 pacientes. Atualmente permanecem em tratamento 12 pacientes, o que representa um impacto orçamentário anual de aproximadamente R\$ 4 milhões com recurso do tesouro estadual. Esta Secretaria não mencionou se são todos pacientes com mielofibrose.

- 4) A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo possui demandas judicializadas que oneram o Estado, anualmente, em mais de R\$ 5,4 milhões. A Secretaria não mencionou quantidade de pacientes.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 118 contribuições submetidas via formulário técnico-científico opinando sobre a recomendação preliminar de não incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de $100.000/\text{mm}^3$, inelegíveis ao transplante com células-tronco hematopoéticas. Cento e dezessete (99%) discordaram da recomendação e um participante se manifestou favorável à não incorporação, não mencionando o motivo. Quarenta e dois participantes anexaram documentos na plataforma da consulta pública, predominantemente com o estudo ERNEST.

Dentre os principais motivos para os participantes discordarem da recomendação da Conitec, destacam-se: indisponibilidade de outros medicamentos com indicação comprovada para o tratamento da doença, melhora da qualidade de vida, redução da carga da doença, confiança nos resultados dos ensaios clínicos e nos estudos com dados de mundo real.

Contribuições de pessoas jurídicas

Foram recebidas cinco contribuições de pessoas jurídicas caracterizadas como grupos/associação/organização de pacientes (n=3), sociedade médica (n=1) e empresa detentora do registro da tecnologia demandada (n=1). Todas discordaram da recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

A sociedade médica reiterou que o ruxolitinibe é o único medicamento que comprovadamente impacta no controle de sintomas e melhora a sobrevida. Segue contribuição transcrita:

“O ruxolitinibe é a única medicação que comprovadamente mostra não só grande impacto na sintomatologia da doença como aumenta da sobrevida, tantos nos estudos clínicos pivotais COMFORT-I e II, como em estudo de mundo real. As outras opções medicamentosas disponíveis no SUS são de caráter paliativo.”

A sociedade médica também anexou documento descrevendo a doença, denominando-a de “necessidade médica não atendida no SUS”. Comentou sobre as demais agências que já incluíram o medicamento para tratar mielofibrose, e resumiu os resultados dos estudos COMFORT-I e II, JUMP, do registro ERNEST e o estudo americano publicado por Verstovsek e col. (2021).

Dentre as associações de pacientes, uma encaminhou um abaixo-assinado na qual coletou 5.246 favoráveis à incorporação e a carta de endosso ao parecer técnico-científico do demandante da tecnologia. Uma outra associação também endossou o posicionamento da sociedade médica. E uma terceira, manifestou-se contrária à recomendação da Conitec, com base no relato de uma paciente e de um médico que participou de uma audiência pública na Câmara dos Deputados, realizada no fim de março de 2022.

A empresa fabricante e detentora do registro do medicamento se manifestou contrária à recomendação preliminar da Conitec, reiterando a significância estatística nos dados de superioridade de ruxolitinibe em termos de sobrevida global quando comparado com placebo ou melhor terapia disponível. Tais resultados foram previamente reportados neste relatório. A empresa também ressaltou que estes resultados embasaram o registro do medicamento por parte da Anvisa e a inclusão do mesmo no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS em 2018⁴, sendo indicado para pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto. Acrescentou o seguinte comentário:

“É importante mencionar que ruxolitinibe é o único medicamento aprovado para tratamento de mielofibrose no Brasil, e já está disponível na saúde suplementar pelo rol de procedimentos e eventos, após avaliação do ciclo de revisão da ANS.”

“...esse medicamento é fundamental para a cobertura de uma atual necessidade não atendida no SUS, no qual as opções terapêuticas disponíveis para essa situação no SUS permanecem inadequadas e sem impacto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.”

A empresa questionou os preços apresentados na **Tabela 2** (página 15), onde constam os menores preços praticados em compras públicas no período de 08/2020 a 02/2022, consultados no Banco de Preços em Saúde no dia 27/01/2022. A empresa relatou que:

“Recentemente, a Novartis tomou ciência da existência de importações irregulares do medicamento Jakavi 15 mg, realizadas pela empresa Medcare do Brasil distribuidora de medicamentos e assessoria Ltda, inscrita no CNPJ 09.017.578/0001-25 (“Medcare”)...”

“...a Medcare, em nenhum momento, acionou a Novartis para fins de autorização para importação deste ou de qualquer outro medicamento, conforme estabelece o artigo 3º, IV da RDC nº 488/2021, configurando, portanto, importação irregular. Toda e qualquer comercialização de Jakavi realizada pela Medcare dentro desse cenário de irregularidade, qual seja, sem a devida autorização da Novartis, deve ser desconsiderada para fins de registro de preço praticado no Brasil ...”

“Em 30 de março de 2022, por meio da resolução nº 977/2022, a Anvisa determinou a proibição da comercialização, distribuição, importação e uso do referido medicamento pela Medcare do Brasil distribuidora de medicamentos e assessoria Ltda, por entender que o produto está sendo importado de forma irregular.”

Cabe ressaltar que a reunião do Plenário da Conitec foi realizada em 09 de março de 2022, não estando desta forma ciente de tal situação. A Secretaria-Executiva apenas consulta os valores registrados no BPS, e nesta base não tem

⁴ Rol de procedimentos e eventos em saúde 2018. Anexo II – Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Acesso em 26/05/2022. Disponível em: https://www.ans.gov.br/images/ANEXO/RN/Anexo_II_DUT_Rol_2018_alterado.pdf

como verificar a regularidade das compras efetuadas pelos órgãos públicos. Os valores foram retificados na Tabela 2, página 15 deste relatório.

Em atendimento ao exposto na 106ª reunião do Plenário da Conitec realizada em 09 de março de 2022, na qual os membros consideraram os resultados de SG e SLP incertos em função das medianas não alcançadas no grupo que recebeu ruxolitinibe e do efeito do cruzamento de pacientes do grupo comparador para o grupo ruxolitinibe, sendo este um fator que pode ter subestimado os resultados de sobrevida global, o Plenário cogitou então, a confirmação desse benefício por meio de dados obtidos em coortes, e assim, a empresa Novartis realizou uma busca sistematizada por estudos observacionais.

Evidências clínicas adicionais - estudos observacionais

A empresa Novartis fez buscas no MEDLINE via PubMed, the Cochrane Library, LILACS, EMBASE E CRD, até março de 2022 (após reunião da Conitec). Não foram utilizados limites temporais ou restrição de idiomas. As estratégias de busca foram consideradas abrangentes. O acrônimo PICO contemplou as informações relevantes e estava alinhado com a população elegível, apenas os desfechos de interesse foram além do que o Plenário havia solicitado. A seleção de estudos resultou na inclusão de 15 publicações das quais, cinco foram consistentes com a solicitação do Plenário ao incluírem resultados de sobrevida global (**Quadro 11**).

Quadro 11. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pela empresa fabricante do ruxolitinibe

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Guglielmelli et al., 2022(10)	x	
Verstovsek et al., 2022 (60)	x	
Arikan et al., 2021(64)	x	
Lee et al., 2021(65)	x	
Palandri et al., 2018(66)	x	
Schain et al., 2019(67)		Os pesquisadores se propuseram a apresentar os resultados de SG mas só publicaram a sobrevida relativa (SR), alegando que os resultados foram idênticos aos da SG. Na descrição da análise estatística, a SR foi calculada a partir da comparação da mortalidade excessiva dos pacientes com mielofibrose, com os dados de mortalidade na população em geral.
Soyer et al., 2021		Pacientes foram classificados segundo o escore DIPSS ou DIPSS plus, os quais, apesar de utilizarem os mesmos fatores prognósticos, estabelece a categoria de risco pela soma dos valores atribuídos a cada variável, diferente do escore IPSS aplicado nesta demanda
Breccia et al., 2019		Avaliação de resposta relacionada ao baço
Strati et al., 2019		Avaliação da melhora da função renal associada ao uso de ruxolitinibe
Palandri et al., 2018a		Avaliação de resposta relacionada ao baço e sintomas constitucional

Palandri et al., 2017		Avaliação do impacto de fatores clínicos e laboratoriais na resposta relacionada ao baço
Breccia et al., 2016		Avaliação do impacto de comorbidades e índice de massa corporal sobre a resposta esplênica e sintomas
Chen et al., 2015		Série de casos com 10 pacientes. Avaliação de sintomas
Geyer et al., 2014		Série de casos com 28 pacientes, mediana de seguimento de 7 dias para avaliação de redução em sintomas
Vargas-Viveros et al., 2013		Série de casos com 16 pacientes. Avaliação da qualidade de vida

A seguir serão apresentadas as evidências científicas, as avaliações econômicas e de impacto orçamentário atualizadas com o documento submetido pela empresa Novartis na consulta pública com novo proposta de preço para o medicamento ruxolitinibe.

Guglielmelli P. et al., 2022(10) – banco de dados europeu

A partir dos dados obtidos da base *European Registry for Myeloproliferative Neoplasms* a qual está em uso para o melhor entendimento da epidemiologia, sobrevida e tratamento das doenças malignas mieloproliferativas por meio do projeto ERNEST, geraram o cadastro de aproximadamente 1.200 pacientes com mielofibrose atendidos em 13 centros na Europa entre 2013 e 2014.

Para a análise do impacto de ruxolitinibe na sobrevida global foram obtidos dados de 1.010 pacientes, dos quais, 108 (11%) receberam ruxolitinibe e 487 (48%) receberam hidroxiureia (HU). A mediana de sobrevida global foi superior nos pacientes tratados com ruxolitinibe comparado com aqueles que receberam hidroxiureia(HU)(6,7 *versus* 5,1 anos, P = 0,001). No entanto, nesta análise estão incluídos pacientes com risco baixo e intermediário-1, perfazendo 50,5% da amostra.

Adicionalmente, para garantir a comparabilidade entre pacientes tratados com HU e ruxolitinibe, os pesquisadores conduziram uma análise utilizando o escore de propensão com pareamento, resultando assim na formação de dois grupos igualmente distribuídos (n= 50 pacientes em cada grupo). A mediana de sobrevida global foi maior nos pacientes tratados com ruxolitinibe comparada com pacientes tratados com HU (7,7 *versus* 3,4 anos; P = 0,002; **Figura 9**). É importante observar que nesta análise estão incluídos pacientes com risco baixo e intermediário-1, e que foram classificados utilizando o escore DIPSS. O escore DIPSS, apesar de utilizar os mesmos fatores prognósticos que o escore IPSS, estabelece a categoria de risco pela soma dos valores atribuídos a cada variável, diferente do escore IPSS, o qual foi utilizado na elaboração da pergunta de pesquisa e norteou os ensaios clínicos randomizados, anteriormente incluídos.

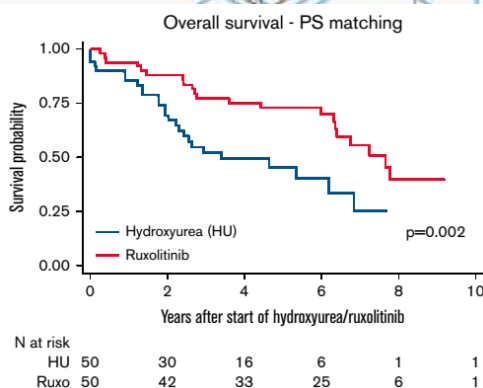


Figura 9. Sobrevida global em 10 anos – grupos gerados empregando escore de propensão com pareamento (10)

Na análise multivariada, utilizando o modelo de regressão Cox ajustado para algumas variáveis, o tratamento com ruxolitinibe mostrou-se como uma variável de proteção (HR 0,62; IC 95% 0,40 a 0,95. P = 0,029).

Cabe algumas ressalvas sobre o estudo. Na análise global, os autores utilizaram o escore IPSS, e na análise por grupos pareados com o escore de propensão, usaram o escore DIPSS. No artigo não foram apresentados os resultados de sobrevida por classificação de risco. Não foi informada a justificativa para a exclusão de 282 (22%) pacientes das análises. Também não consta as causas das 625 mortes, o que impossibilita relacionar o benefício da sobrevida com situações como redução da progressão da doença ou redução do risco de transformação em leucemia mieloide aguda. Não há informações sobre intensidade de dose. Por fim, nota-se o tamanho das amostras (n=50 em cada grupo).

Verstovsek et al., 2022(60) – banco de dados americano

Este estudo retrospectivo utilizou dados da base americana *US Medicare fee-for-service* de 1.677 pacientes com mielofibrose, diagnosticados entre 2010 e 2017. Os pacientes foram divididos em três grupos: A. antes da aprovação e sem exposição ao ruxolitinibe (n=278) ; B. após a aprovação e sem exposição ao ruxolitinibe (n=1.127); C. após a aprovação e exposição ao ruxolitinibe (n=272).

As taxas de sobrevida global em 1 ano foram: grupo (A) 55,6%, (B) 72,5% e (C) 82,3% com medianas de 13,2; 44,4 meses e não alcançada, respectivamente (**Tabela 20**). O risco de mortalidade foi menor entre os pacientes que receberam ruxolitinibe comparado com os que não receberam (HR 0,61; IC 95% 0,45 a 0,83; P = 0,002; **Figura 10**).

Tabela 20. Taxas de sobrevida global em 1 ano e 2 anos

	Após aprovação e sem exposição ao ruxolitinibe (n=1.127)	Após aprovação e exposto ao ruxolitinibe (n= 272)
Mediana de SG em meses (IC 95%)	44,4 (37,3 a 62,0)	Não alcançada (51,0 a não alcançada)
Taxa de SG em 1 ano em % (IC 95%)	72,5 (69,5 a 75,2)	82,3 (76,7 a 86,7)

Taxa de SG em 2 anos em % (IC 95%)	60,6 (56,9 a 64,0)	76,1 (69,2 a 81,7)
------------------------------------	--------------------	--------------------

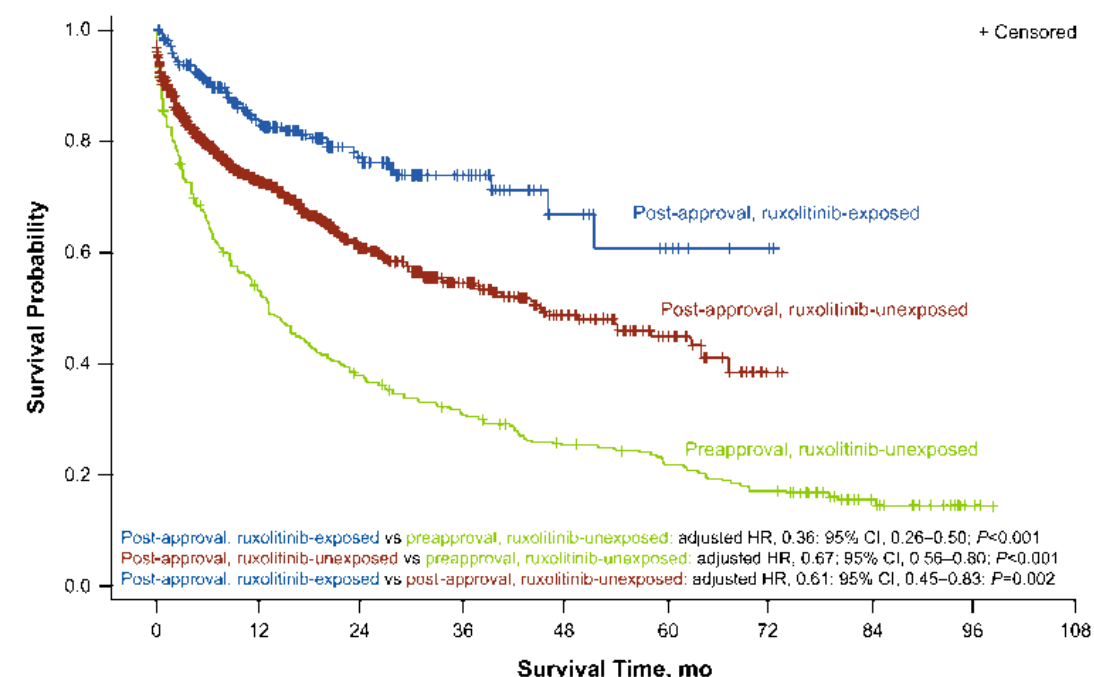


Figura 10. Sobrevida global e risco de morte (60)

A respeito destes resultados, é preciso observar que os dados não são especificamente de pacientes com risco intermediário-2 ou alto, não se sabe a proporção de pacientes risco intermediário-1. Não há informações sobre intensidade de dose e causas das mortes para correlacionar o benefício da sobrevida com redução na progressão da doença ou redução do risco de transformação em leucemia mieloide aguda.

Lee et al., 2021 (65) – banco de dados do *Korean National Health Insurance (NHID)*

Um total de 731 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais, 224 (30,6%) utilizavam ruxolitinibe e 507 (69,4%) não utilizavam. Aplicando o escore de propensão com pareamento para conduzir as análises, formou-se dois grupos com 224 pacientes em cada grupo.

A mediana de SG foi de 52 meses no grupo que recebeu ruxolitinibe e 45 meses no grupo que não recebeu, taxa de SG em 4 anos de 57,2% e 46,7%, respectivamente (**Figura 11**). Na análise de regressão Cox para SG, o tratamento com ruxolitinibe se mostrou como fator prognóstico para prolongar a sobrevida dos pacientes (HR 0,67; IC 0,49 a 0,93; $P = 0,017$).

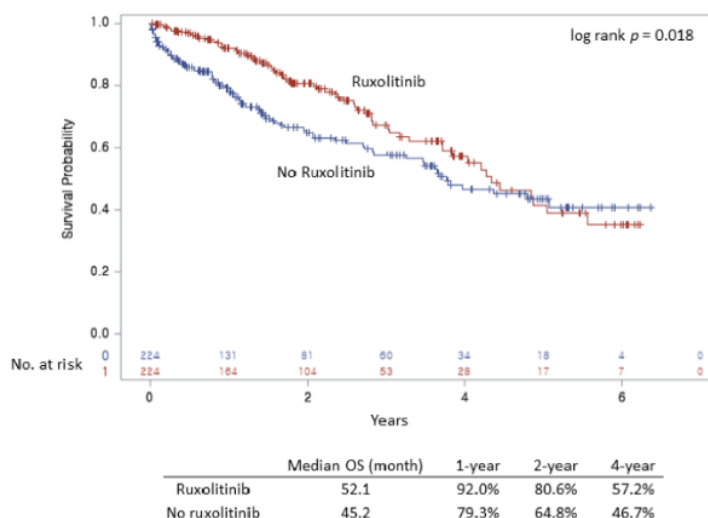


Figura 11. Sobrevida global de pacientes com mielofibrose

As curvas de SG foram calculadas com o total de pacientes, sem análise de subgrupo por classificação de risco, sendo então, uma limitação dos achados, visto que a demanda deste relatório é direcionada para pacientes com risco intermediário-2 e alto.

Arikan et al, 2021 (64) – coorte retrospectiva

Coorte retrospectiva conduzida em um único centro de tratamento, incluiu 57 pacientes em uso de ruxolitinibe, com idade mediana de 58 anos (23 a 80), 40,4% (n=23) classificados como risco intermediário-2, apenas um paciente com risco alto. Ao longo de 22 meses de seguimento ocorreram 17 mortes, 29% (n=5) em decorrência da transformação de mielofibrose para leucemia mieloide aguda, 65% (n=11) por progressão da doença e 1 morte por adenocarcinoma pancreático. A mediana de sobrevida global não foi alcançada.

Este estudo contou com uma amostra pequena e não estava comparando ruxolitinibe com nenhuma outra terapia.

Palandri et al., 2018 (66) – coorte de subgrupo de idosos (idade ≥ 65 anos)

Dados obtidos de 23 centros de tratamento na Europa, foram utilizados para as análises. Um total de 462 pacientes com mielofibrose foram identificados e 291 foram incluídos por representar a população elegível (idosos). A mediana de idade no início do tratamento com ruxolitinibe era de 73,1 anos (65,1 a 89,0 anos), 5,5 % (n=16) foram classificados com IPSS risco intermediário-1, 47,4% (n=138) intermediário-2 e 47,1% (n=137) alto. A mediana de seguimento desde o diagnóstico foi de 3,9 anos (0,17 a 35,27) e a mediana de exposição ao ruxolitinibe foi de 17,4 meses (0,9 a 67,2).

Um total de 116 (39,9%) participantes descontinuaram o tratamento com ruxolitinibe após uma mediana de exposição de 12,5 meses. As principais causas para descontinuação foram: progressão da doença (22,1%), evolução da doença para leucemia aguda (14,2%), perda da resposta terapêutica (13,3%).

Após uma mediana de 15,4 meses desde o início do uso de ruxolitinibe, 85 (29,2%) pacientes morreram. As principais causas de morte foram: progressão da doença (40%) e evolução para leucemia aguda (16,5%).

A comparação das curvas de sobrevida global e livre de progressão foi realizada entre diferentes grupos de idade e não entre grupos que utilizou ou não ruxolitinibe. Os dados foram apresentados apenas visualmente em gráficos, sem o cálculo da HR, taxas ou tempo de sobrevida (**Figura 12**). Na estratificação por idade, foram considerados aqueles com idade entre 65 e 74 anos (*older*), e os com idade ≥ 75 anos (*elderly*). As curvas não foram estratificadas pelo IPSS, porém, o grupo com IPSS intermediário-1 foi pequeno (n=16; 5,5%).

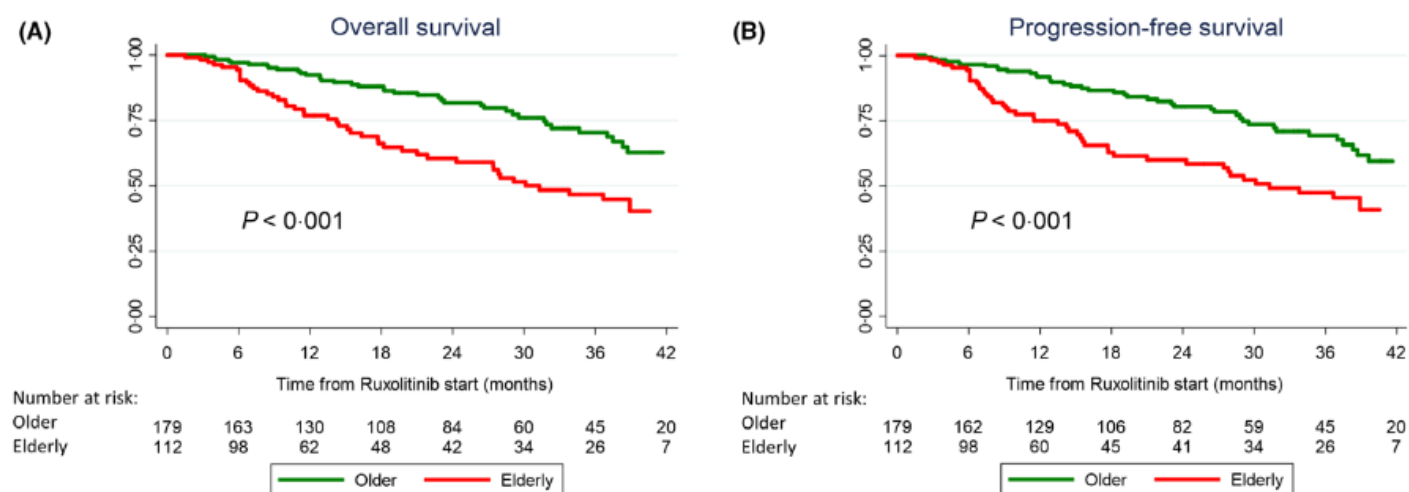


Figura 12. Análises de sobrevida em dois grupos de idosos: *older*: idade entre 65 e 74 anos; *elderly*: idade ≥ 75 anos. A) Sobrevida global. B) Sobrevida livre de progressão(66).

Al-Ali 2020 (68) e Tavares 2020 (63) – estudo JUMP

Adicionalmente, a empresa enviou resultados de um estudo fase 3b, aberto, multicêntrico, braço único e de acesso expandido. O objetivo do estudo foi avaliar a segurança e eficácia de ruxolitinibe, incluindo desfechos de sobrevida livre de progressão, global e sem transformação leucêmica.

Foram incluídos um total de 2.233 pacientes com idade mediana de 67 anos (18 a 89), dos quais 37,4% era risco intermediário-1, 33,8% risco intermediário-2 e 8,7% risco alto, de acordo com o critério DIPSS. O escore DIPSS, apesar de utilizar os mesmos fatores prognósticos que o escore IPSS, estabelece a categoria de risco pela soma dos valores atribuídos a cada variável, diferente do escore IPSS, o qual foi utilizado na elaboração da pergunta de pesquisa e norteou os ensaios clínicos randomizados, anteriormente incluídos.

Receberam hidorixureia antes de iniciar o tratamento com ruxolitinibe 59,3% (n=1.324) pacientes. A mediana de seguimento foi de 13,8 meses (0 a 60,6 meses) e a mediana de exposição ao ruxolitinibe foi de 12,4 meses (<0,1 a 59,7 meses). Apenas 13% dos participantes tiveram exposição superior a três anos de tratamento. Ocorreram 205 mortes das quais 38 (18,5%) em decorrência da própria doença, 15 (7,31%) por pneumonia, 14 por choque séptico (6,8%), 12 (5,8%) devido a evolução para leucemia.

A probabilidade de sobrevida global foi de 87% (IC 95% 85 a 89%) em 96 semanas. Na análise estratificada por risco prognóstico, as medianas foram 254 e 147 meses no grupo intermediário-2 e alto, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de leucemia mieloide aguda (LMA) em 96 semanas foi de 85% (IC 95%; 83 a 87%). Um total de 45 pacientes desenvolveram LMA. A probabilidade de SLP estimada em 96 semanas foi de 81% (IC 95% 78 a 83%), com mediana de seguimento de 55 semanas.

Também foi publicado os resultados das análises para o subgrupo de 104 pacientes brasileiros que participaram do estudo JUMP e foram estratificados conforme escore IPSS (63). A amostra foi composta por pacientes com risco intermediário-2 (23,1%), porém, mais da metade dos participantes (59,6%) não foram categorizados em relação ao risco prognóstico. A idade mediana dos participantes era 66 anos (41 a 87 anos), predominando idosos (53,8%). A duração de exposição foi de 35,8 meses (0,6 a 59,7 meses). A SLP estimada em 48 semanas foi 91% (IC 95% 85 a 97%). A sobrevida livre de leucemia em 48 semanas foi 91% (IC 95% 89 a 98%). A probabilidade de sobrevida global em 48 semanas foi 93% (IC 95% 89 a 98%).

Resumo

Os estudos observacionais consistiram em análises retrospectivas ou prospectivas do efeito de ruxolitinibe na sobrevida global em cenários da prática clínica. As amostras variaram de 57 a 1.677 participantes (**Tabela 21**). Estudos que avaliaram redução de tamanho de baço, melhora de sintomas, e qualidade de vida não foram incluídos nesta seção, pois os resultados apresentados na reunião do Plenário da Conitec em 09 de março de 2022 já haviam sido considerados satisfatórios.

Tabela 21. Características, resultados e limitações dos estudos observacionais

Autor, ano (estudo)	Tipo de estudo	Tipo de escore grupo ruxolitinibe n (%)	Total participantes	Tempo de seguimento (mediana)	Sobrevida global			Limitações
					Mediana de tempo	Taxa	HR (IC 95%)	
Guglielmelli, 2022 (ERNEST)	Coorte prospectiva com dados da base <i>European Registry for Myeloproliferative Neoplasms</i>	DIPSS: Baixo: 6 (12,0) Intermediário-1: 20 (40,0) Intermediário-2: 16 (32,0) Alto risco: 8 (16,0)	100 (na análise por escore de propensão com pareamento)	5,2 anos	R: 7,7 anos HU: 3,4 anos	---	---	- Utilizaram o escore DIPSS para classificação de risco; - SG não está estratificada em risco intermediário-2 ou alto; - Na amostra completa, houve exclusão de 282 pacientes sem justificativa; - Na amostra completa, houve 625 mortes sem informação de causas; - Tamanho da amostra
Verstovsek, 2022	Coorte retrospectiva com dados da base <i>US Medicare fee-for-service</i>	Intermediário-1: NI Risco alto: NI	1.677 dos quais 272 utilizaram ruxolitinibe	14,0 meses	Não alcançada (IC95% 51,0 meses a não alcançada)	Em 2 anos: 76,1 (IC95% 69,2 a 81,7)	Pacientes que receberam ruxolitinibe versus quem não recebeu 0,61 (0,45 a 0,83; P = 0,002)	- Classificação de risco para incluir os pacientes foi baseada apenas no critério idade; - SG não está estratificada em risco intermediário-2 ou alto; - Não há informação sobre as causas das mortes.
Arikan, 2021	Coorte histórica, um centro de tratamento	Intermediário-2: 23 (40,4%) Alto: 1	57	22 meses	Não alcançada	---	---	Amostra pequena Sem comparador
Lee, 2021	Coorte histórica com dados da base <i>Korean National Health Insurance</i>	Sem estratificação	448 (na análise por escore de	---	R: 52 meses S/R: 45 meses	Em 4 anos R: 57,2% S/R: 46,7%	---	- SG não está estratificada em risco intermediário-2 ou alto;

			propensão com pareamento)					- Não há informação sobre intensidade de dose; -Não há informação sobre as causas das mortes
Palandri, 2018	Coorte histórica de 23 centros de tratamento	IPSS Intermediário-1: 16 (5,5) Intermediário-2: 138 (47,4%) Risco alto: 137 (47,1)	291	3,9 anos	---	---	---	As curvas de SG e SLP foram apresentadas comparando idoso com idade entre 65 e 74 anos versus idoso ≥ 75 anos, mas o resultado de HR ou taxas não foram informados, apenas o valor P foi calculado

R: ruxolitinibe; HU: hidroxiureia; S/R: sem ruxolitinibe

Análise de impacto orçamentário com preço atualizado

A empresa Novartis Biociências SA, por meio de documento anexado na consulta pública, ofereceu o preço de R\$ 16.093,00 por caixa de ruxolitinibe 15 mg ou 20 mg com 60 unidades de comprimido para compras públicas, correspondendo a um desconto de aproximadamente 48% em relação ao PF 18% e 33,8% em relação ao PMVG 18% que consta na lista de preços de medicamentos da CMED publicado em maio de 2022 (**Tabela 22**). Nota-se que entre a submissão do pedido do demandante (janeiro de 2022), apresentação do relatório para o Plenário da Conitec (março de 2022) e a consulta pública (abril de 2022), houve o ajuste anual dos medicamentos, regulamentado pela CMED.

Tabela 22. Custo unitário e de tratamento com ruxolitinibe com preços atualizados na consulta pública

Medicamento	Apresentação	PF 18% ¹	PMVG 18% ¹	Preço proposto no relatório inicial (c/ desconto 30%)	Preço proposto na consulta pública (c/ desconto 48%)	Custo anual de tratamento (28 dias) (PF 18%; desconto 48%)
Ruxolitinibe	15 mg ou 20 mg 60 comprimidos	R\$ 31.024,70	R\$ 24.345,08	R\$ 19.585,00	R\$ 16.093,20	R\$ 193.118,40

Fonte: Adaptado do documento enviado pela empresa Novartis na consulta pública, 2022, p.30

¹Lista de preços de medicamentos publicada pela CMED em 05/2022;

A população elegível foi corrigida pela empresa, se mostrando mais conservadora. Na primeira apresentação ao Plenário, considerou-se a idade de ≥ 75 anos como critério de exclusão para realização do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) e assim, a população elegível ficou inferior ao que o demandante havia proposto. Ressalta-se aqui, a dificuldade em estimar a população com base no critério de inelegibilidade ao TCTH. A Secretaria-Executiva está ciente de que não só a idade é critério de exclusão, porém, considerou que este seria o dado mais factível para uma estimativa com a fonte de dados disponibilizada. Deste modo, em concordância com a proposta da empresa, foi considerada uma faixa com o mínimo e o máximo de indivíduos elegíveis, estimados com os dados apresentados anteriormente na **Tabela 13** e recalculados na **Tabela 23**.

Tabela 23. População elegível atualizada na consulta pública

	2022	2023	2024	2025	2026
Quantidade de pacientes com IPSS intermediário-2 ou alto e contagem de plaquetas $> 100.000/\text{mm}^3$	579	583	587	591	594
% de pacientes inelegíveis ao TCTH¹	21-75%	21-75%	21-75%	21-75%	21-75%
Total de pacientes elegíveis ao tratamento (mínimo e máximo)	122-434	122-437	123-440	124-443	125-446

¹Baseado na pesquisa da ABRALE (24)

A empresa acrescentou na estimativa de impacto orçamentário os gastos já realizados pelo SUS para obtenção do medicamento por estados e municípios, como resultado das ações judiciais, fato este mencionado anteriormente pelo demandante. Os valores apresentados são de R\$ 31,2 milhões (2019) e R\$ 44,9 milhões (2020). Não foi informado o local de consulta para obter tais valores. Na **Tabela 24 (cenário 1)** são apresentados os valores de impacto orçamentário tendo como cenário atual os gastos públicos com a compra de ruxolitinibe por ação judicial acrescido da média ponderada dos valores ressarcidos pelas APACs de primeira e segunda linha (03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0).

Tabela 24. Cenário 1: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível máxima, cenário base com gastos públicos via ação judicial e ressarcimento das APACs

Ano	População máxima elegível	Impacto orçamentário (Cenário base) ¹ R\$	Taxa de difusão para o ruxolitinibe	Impacto orçamentário (cenário de incorporação) ² R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2022	434	44.959.358	40%	34.880.666	- 10.078.692
2023	437	47.112.102	50%	43.341.789	- 3.770.312
2024	440	49.371.167	60%	51.900.387	2.529.220
2025	443	51.741.898	65%	56.385.546	4.643.648
2026	446	54.229.889	70%	60.906.026	6.676.137
Total em 5 anos	2.200	247.414.414	-	247.414.414	0

¹Média ponderada do valor de ressarcimento das APACs códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0 + gastos públicos nas compras de ruxolitinibe por ação judicial em 2020, sem considerar população elegível

²Média ponderada das APACs (03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0) + Custo anual do tratamento com ruxolitinibe na população elegível

De maneira conservadora, a empresa submeteu a estimativa de impacto orçamentário considerando apenas os gastos atuais com o ressarcimento das APACs, sendo o **cenário 2 (Tabela 25)** formado pelo mínimo de pacientes elegíveis e o **cenário 3 (Tabela 26)** pelo máximo de pacientes elegíveis.

Tabela 25. Cenário 2: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível mínima, cenário base com ressarcimento das APACs.

Ano	População elegível mínima	Impacto orçamentário (Cenário base) ¹ R\$	Taxa de difusão para o ruxolitinibe	Impacto orçamentário (cenário de incorporação) R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2022	122	616.852	40%	9.766.587	9.149.734
2023	122	621.032	50%	12.135.701	11.514.669
2024	123	625.053	60%	14.532.108	13.907.056
2025	124	628.914	65%	15.787.953	15.159.039

2026	125	632.610	70%	17.053.687	16.421.077
Total em 5 anos	616	3.124.461	-	69.276.036	66.151.575

¹Média ponderada do valor de ressarcimento das APACs códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0

Tabela 26. Cenário 3: Análise de impacto orçamentário submetido na consulta pública, população elegível máxima, cenário base com ressarcimento das APACs

Ano	População elegível	Impacto orçamentário (Cenário base) ¹ R\$	Taxa de difusão para o ruxolitinibe	Impacto orçamentário (cenário de incorporação) R\$	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção R\$
2022	434	2.203.044,00	40%	34.880.666	32.677.622
2023	437	2.217.972,00	50%	43.341.789	41.123.817
2024	440	2.232.331,00	60%	51.900.387	49.668.056
2025	443	2.246.120,00	65%	56.385.546	54.139.426
2026	446	2.259.322,00	70%	60.906.026	58.646.704
Total em 5 anos	2.200	11.156.789,00	-	247.414.414	236.255.625

¹Média ponderada do valor de ressarcimento das APACs códigos 03.04.03.003-1 e 03.04.03.004-0

Limitações

Conforme apontado anteriormente, o modelo utilizou dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizam o medicamento e afetando o resultado apresentado. A estimativa de pacientes inelegíveis ao TCTH foi calculada com base em uma pequena amostra por intenção, formada em uma enquete, levando em conta apenas a idade como critério de inelegibilidade, gerando incertezas sobre os valores obtidos.

Acrescido a isso, com a proposta de **cenário 1**, em que a empresa considerou no cálculo do impacto orçamentário os gastos públicos nas compras de ruxolitinibe sob demanda judicial, a de se considerar as seguintes limitações:

- Se a empresa consultou os valores de compras públicas no Banco de Preços em Saúde (BPS), não há como afirmar que tais gastos foram especificamente com pacientes com mielofibrose, visto que o medicamento ruxolitinibe também é indicado para o tratamento de Policitemia vera para pacientes intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou à terapia citorrredutora de primeira linha (19).

- Aparentemente, a empresa incluiu nos cálculos de compras públicas de ruxolitinibe (cenário base), as apresentações de 5 mg e 10 mg. Já nos cálculos do cenário de incorporação foram considerados os valores das apresentações de 15 mg e 20 mg, as quais são compatíveis com a recomendação em bula de dose inicial de 15 mg ou 20 mg, no caso de plaquetas $> 200.000/\text{mm}^3$. Em consulta ao BPS, utilizando o filtro de compras por judicialização das apresentações de 15 mg e 20 mg no ano de 2020, o valor total seria de aproximadamente R\$ 20 milhões, pouco menos da metade do valor apresentado pela empresa.

Avaliação econômica com preço atualizado

As premissas e os dados clínicos enviados pelo demandante (ABHH) se mantiveram. Os custos foram atualizados com base no novo preço proposto pela empresa Novartis (**Tabela 27**).

Tabela 27. Preço proposto e custo anual do tratamento com ruxolitinibe com preços atualizados na consulta pública

Medicamento	Apresentação	Preço proposto pela empresa (PF 18% c/ desconto 48%)	Custo anual de tratamento
Ruxolitinibe	15 mg ou 20 mg 60 comprimidos	R\$ 16.093,20	R\$ 193.118,40

Com o novo valor proposto, ruxolitinibe manteve o incremento de 2,41 QALY e uma razão de custo utilidade (RCUI) de R\$ 261.489,00. Com o preço anterior, a RCUI era de R\$ 320.505,00 por QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, 100% dos resultados estão no quadrante em que ruxolitinibe apresenta o custo mais elevado associado ao incremental positivo de QALY.

Adicionalmente a empresa simulou dois novos cenários para minimizar as incertezas nos dados de sobrevida mencionados na reunião do Plenário em março de 2022. As premissas de custos e dados clínicos foram mantidas, modificando apenas as curvas de sobrevida global e descontinuação, que foram adaptadas para cada cenário.

Cenário 1 – curvas ajustadas do estudo COMFORT-II

As curvas foram ajustadas com o método RPFST, para minimizar o efeito do cruzamento dos pacientes do grupo comparador para o grupo recebendo ruxolitinibe. Ruxolitinibe resultou em ganho de 2,16 QALY e uma RCUI de R\$ 270.731,00 por QALY. O resultado foi consistente com o cenário base (análise combinada dos estudos COMFORT-I e II)

Cenário 2 –sobrevida global do estudo ERNEST

Com base na *hazard ratio* do estudo ERNEST calculou-se a estimativa de sobrevida global para ruxolitinibe *versus* melhor terapia disponível para população elegível. Ruxolitinibe resultou em incremento de 2,11 QALY e a RCUI foi de R\$ 277.401 por QALY.

13.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 18/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo.

Foram recebidas 112 contribuições pelo formulário de experiência em opinião, sendo excluída uma delas, cujo conteúdo referia-se a uma tentativa de teste do formulário para o envio da contribuição e não propriamente ao objeto da consulta pública. A esse conjunto, foram acrescentadas dez contribuições de experiência e opinião encaminhadas por meio do formulário técnico-científico.

Desse modo, foram analisadas 121 contribuições de experiência e opinião válidas: cinco encaminhadas por pessoas jurídicas (empresas, n= 5; 4,1%) e 116 (95,9%) por pessoas físicas, com a participação dos seguintes segmentos: interessados no tema (n=46; 39,7%), profissionais de saúde (n=37;31,9%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=21; 18,1%) e pacientes (n=12; 10,3%). Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=70; 60,3 %), brancas (n=86; 74,1%), com idade entre 30 e 49 anos (57; 49,1%) e procedentes da região Sudeste do país (65; 56,0%).

Em linhas gerais, as contribuições de experiência e opinião dos participantes organizam-se em três dimensões temáticas básicas presentes na estrutura do formulário eletrônico autoaplicável utilizado na consulta pública, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com a tecnologia avaliada; e 3) experiência com outras tecnologias para a doença.

A respeito das “Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada” obtidas nas contribuições de experiência e opinião, 99,1% dos participantes da consulta pública divergiram da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação do ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Nesse sentido, de modo geral, quatro principais argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada foram mais frequentemente

mobilizados pelos respondentes, quais sejam: 1) a incorporação do ruxolitinibe apresenta-se como uma opção de tratamento para pacientes com mielofibrose no SUS; 2) a incorporação do medicamento concorre para a melhoria da qualidade de vida do paciente; 3) a incorporação do medicamento avaliado pode aumentar a sobrevida dos pacientes com mielofibrose; e 4) a incorporação do ruxolitinibe pode representar melhora de sintomas da doença.

No que se refere à experiência com a tecnologia avaliada, 39,6% dos participantes da consulta pública declararam ter tido experiência com o ruxolitinibe, com destaque para os profissionais de saúde (n=34; 28%), seguidos de cuidadores ou familiares (n=8; 6,6%) e pacientes (n=6; 4,9%). Entre os resultados positivos e facilidades indicados com mais recorrência, destacaram-se a melhora sustentada de sintomas inespecíficos (a exemplo da redução do tamanho do baço, diminuição de fadiga e dor) enquanto efeito da ação do medicamento sobre a causa da doença, a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida dos pacientes com mielofibrose, como ilustram os trechos das opiniões apresentados no **Quadro 12**.

Quanto aos resultados negativos e dificuldades relacionados ao uso de ruxolitinibe, houve menção a efeitos adversos, sobretudo, à ocorrência de anemia, plaquetopenia e citopenia; bem como a barreiras de acesso ao medicamento em virtude da sua indisponibilidade no SUS (**Quadro 12**).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades, e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso de ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose.

Temas		Trechos de contribuições de experiência e opinião
Resultados positivos e facilidades	Melhora de sintomas	<p>“É muito evidente a melhora dos sintomas negativos e a redução do tamanho do baço. Percebi melhora da fadiga, da inapetência, das dores ósseas e uma importante redução do tamanho do baço.” (Profissional de saúde)</p> <p>“No primeiro dia senti a ausência da ardência que me atormentava diariamente. Ausência dor abdominal.” (Paciente)</p> <p>“Melhora significativa e rápida dos sintomas da doenças [sic] com o uso do medicamento, como diminuição da fadiga e do baço, aumento da disposição e alimentação adequada”. (Interessado no tema)</p>
	Melhora da qualidade de vida	<p>“O ruxolitinibe é a única[sic] classe medicamentosa com aumento significativo na sobrevida e na qualidade de vida.” (Profissional de saúde)</p> <p>“O benefício mais marcante foi a melhora da qualidade de vida dos pacientes.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Melhora significativa na qualidade de vida.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Minha mãe mostrou uma evolução fantástica após o uso deste medicamento, a qualidade de vida dela voltou a ser normal como antes da doença. Graças a administração desse medicamento a nossa vida melhorou e muito”. (Familiar ou cuidador de paciente)</p>
	Aumento da sobrevida	<p>“Sobrevida livre de progressão da doença.” (Interessado no tema)</p> <p>“Melhora da sobrevida.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Ganho de sobrevida global.” (Profissional de saúde)</p>

Resultados negativos e dificuldades	Efeitos adversos	<p>“No período de adaptação tive anemia.” (Paciente)</p> <p>“Piora inicial da anemia, que no geral se reverte com uso, eventual plaquetopenia.” (Representante de empresa)</p> <p>“A anemia dos primeiros 6 meses acontece, e tem que ser manejada com transfusões em alguns casos, mas após este período os níveis de hemoglobina retornam ao basal.” (Profissional de saúde)</p>
	Dificuldade de acesso ao medicamento	<p>“A única dificuldade é o acesso ao medicamento. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Dificuldade de acesso, o medicamento atualmente devido a questão judicial demora muito à [sic]chegar e o paciente já encontra-se [sic] em progressão da doença.” (Profissional de saúde)</p>

Fonte: Conitec, CP nº 18/2022.

Sobre outras tecnologias para o tratamento de pacientes com mielofibrose, os participantes referiram-se à experiência com medicamentos e procedimentos, a exemplo de radioterapia, transplante de medula óssea, transfusão sanguínea e esplenectomia. Entre os medicamentos, foram citados mais frequentemente a experiência com hidroxiureia, eritropoetina, talidomida e interferona (**Figura 13**), que estão disponíveis no SUS. Como principais resultados positivos de outras tecnologias, foram mencionados nomeadamente aqueles relativos aos medicamentos, enfatizando o controle provisório dos sintomas da doença, em contraste com a concepção dos participantes de melhora de sintomas mais duradoura decorrente da ação do ruxolitinibe na causa da doença.

Figura 13. Frequência de outros medicamentos para mielofibrose com os quais os participantes da CP nº 18/2022 informaram ter experiência

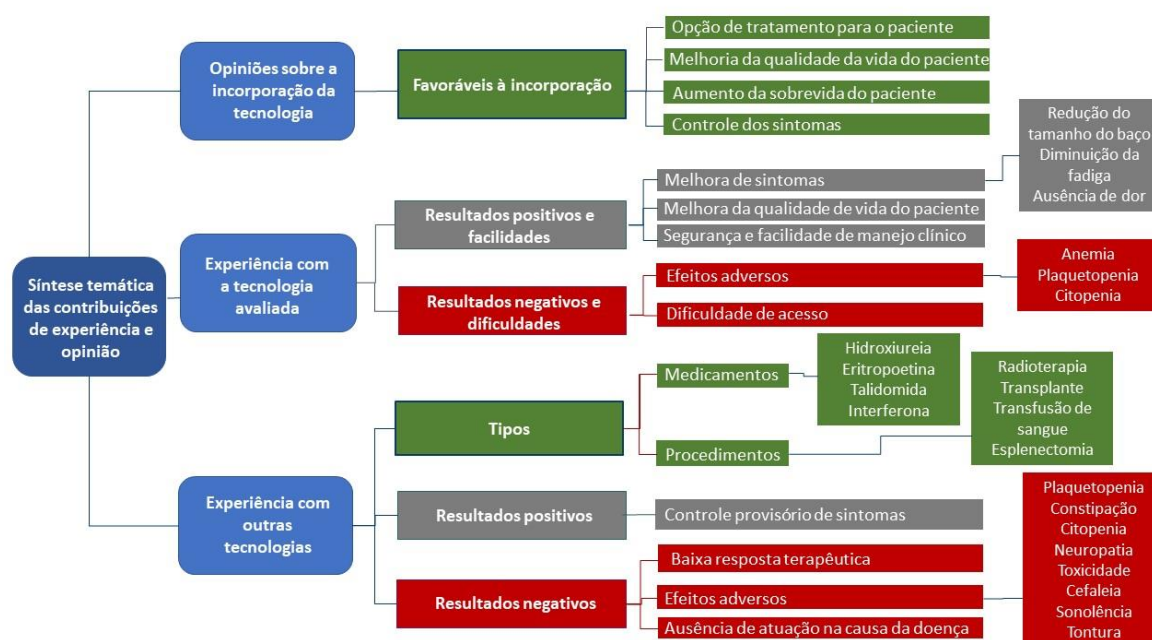


Fonte: Conitec, CP nº 18/2022.

Já nas opiniões sobre os resultados negativos e dificuldades relacionadas à experiência com outras tecnologias, os participantes sublinharam, mormente, aqueles relacionados aos medicamentos referidos na Figura 13. Assim, de acordo com os respondentes, essas tecnologias apresentam como principais desvantagens a baixa resposta terapêutica, a ocorrência de efeitos adversos (plaquetopenia, constipação, citopenia, neuropatia, toxicidade, sonolência, cefaleia e tontura) e a ausência de atuação na causa da doença.

Em suma, nas contribuições, houve predominância de experiências e opiniões de interessados no tema e profissionais de saúde, com ênfase nos argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia e na menção aos resultados positivos e negativos do ruxolitinibe – em geral, presentes nas opiniões a partir de construção de sentidos comparativos e contrastantes com as concepções sobre os benefícios e desvantagens de outras tecnologias utilizadas no tratamento da condição de saúde. O mapa temático consta na **Figura 14**.

Figura 14. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 18/2022 - Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose



Fonte: Conitec, CP nº 18/2022

15.RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Plenário da Conitec, em sua 109ª Reunião Ordinária, realizada no dia 08 de junho de 2022, deliberaram por maioria simples, recomendar a não incorporação no SUS de ruxolitinibe para mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto (escore IPSS), contagem de plaquetas superior a 100.000/mm³ e inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Cientes de que se trata de uma doença rara e satisfeitos com os dados científicos acrescentados na consulta pública, para a decisão foram considerados os resultados da avaliação econômica e impacto orçamentário. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 732/2022.

16.DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 54, DE 1º DE JULHO DE 2022

Decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Ref.: 25000.176818/2021-66, 0027822722.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de célulastronco hematopoéticas.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

17. REFERÊNCIAS

1. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. *Annals of Hematology*. 2017;96(4):531-5.
2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(2).
3. Turgeon ML. *Clinical Hematology - theory and procedures*. 6a ed: Jones & Bartlett; 2018.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2021;96(1):145-62.
5. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hematology*. 2014;89(6):581-7.
6. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology*. 2014;92(4):289-97.
7. Smith CJ, Ruan GJ, Thomas JW, Tefferi A, Go RS, Goyal G, et al. A Population-Based Study of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis in the United States from 2001-2015. *Blood*. 2020;136:48.
8. A N, H K, APADS F. Budget Impact Analysis (BIA) of Ruxolitinib for Treatment of Intermediate-2 or High Risk IPSS Myelofibrosis in the Brazilian Public Healthcare System (SUS). *Value Health*. 2021;24:S35-S6.
9. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
10. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv*. 2022;6(2):373-5.
11. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8.
12. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-7.
13. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4):310-8.
14. North Central and East London Cancer Alliance [Internet]. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines: Acute leukaemias and myeloid neoplasms - Part 4: myeloproliferative neoplasms. 2020.
15. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKVd, Conchon M, Fogliatto LM, et al. Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41 Suppl 1(Suppl 1):1-73.
16. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Tabela de situações clínicas do componente especializado da assistência farmacêutica. . 2020.
17. Brasil. Secretaria de saúde do Distrito Federal [Internet]. Medicamentos - talidomida [cited 2022 Feb 02]. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/medicamentos-talidomida/>.
18. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myeloproliferative neoplasms 2021 [cited 2022 Feb 02]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477>.
19. Novartis Biociências S.A. Jakavi (ruxolitinibe). Bula do profissional (atualizada em 25/11/2020). Brasília: Anvisa, 2020.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021

21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
24. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³ inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas: revisão sistemática, custo-utilidade e impacto orçamentário. 2021.
25. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799-807.
26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *British Journal of Haematology*. 2013;161(4):508-16.
27. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013;98(12):1865-71.
28. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;100(4):479-88.
29. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Dipersio JF, Catalano JV, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1).
30. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(10):1285-92.
31. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, et al. Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(4):214-21.e1.
32. Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, Sun W, Montgomery M, Verstovsek S. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2017;17(8):479-87.
33. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):787-98.
34. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047-53.
35. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8):1701-7.
36. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood*. 2014;123(14):2157-60.
37. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian J-J, Al-Ali H-K, Gisslinger H, Knoop L, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *British Journal of Haematology*. 2013;162(2):229-39.
38. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
39. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139-45.
40. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1).

41. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Cheville A, Hussein K, Niblack J, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): An evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia Research*. 2009;33(9):1199-203.
42. Cella D, Hahn EA, Dineen K. *Quality of Life Research*. 2002;11(3):207-21.
43. Saúde Md. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
44. Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Young TA, Nafees B. Deriving a Preference-Based Measure for Myelofibrosis from the EORTC QLQ-C30 and the MF-SAF. *Value in Health*. 2015;18(6):846-55.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação - CMED [Internet]. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas - preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Publicada em 10/01/2022 [cited 2022 Jan 25]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2022_01_v1_1.pdf.
46. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. .
47. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACdM, Takemoto MLS, Santos PMLd, et al. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer hoje*. 2011;09(28):18-26.
48. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [citado 2022 Jan 27] [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>].
49. Souza MC, Rodrigues CA, Silva MRR, Ribeiro J, Tognon R, Castro FA, et al. Application of five prognostic survival scores to primary myelofibrosis in 62 Brazilian patients. *Medical Oncology*. 2013;30(2).
50. Benites BD. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics [online]*. 2013;68(3).
51. Devos T, Zachée P, Bron D, Noens L, Droogenbroeck JV, Mineur P, et al. Myelofibrosis patients in Belgium: disease characteristics. *Acta Clinica Belgica*. 2015;70(2):105-11.
52. Melo N. A Jornada do paciente com mielofibrose no Brasil. *Revisata da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia*. 2021(55):2.
53. Ministério da Saúde. Conitec. Relatório de recomendação para ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. 2020.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário-manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
55. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis 2016 [cited 2022 14 Feb 2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386>.
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis. Pan-Canadian oncology drug review. . 2013.
57. Scottish Medicines Consortium [Internet]. Medicines advice: Ruxolitinib. [cited 2022 14 fev]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2277/ruxolitinib_jakavi_final_february_2015_for_website.pdf.
58. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed)[Internet]. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar: Rituximabe. 2015 [cited 2022 14 Feb]. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ruxolitinib_Jakavi_parecerNET.pdf/de1d88a9-80bf-484d-b6c9-3debc3b5aef4?version=1.0.
59. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [Internet]. Public summary document: Ruxolitinib. 2015 [cited 2022 14 Feb].
60. Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J, Shah A, Kumar S, Xi A, et al. Real-world survival of US patients with intermediate-to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol*. 2022;101(1):131-7.
61. Gerds AT, Yu J, Scherber RM, Paranagama D, Kish JK, Visaria J, et al. Ruxolitinib Re-Treatment in Patients with Myelofibrosis: Real-World Evidence on Patient Characteristics and Outcomes. *Acta Haematologica*. 2022:1-5.
62. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, Palandri F, Myasnikov A, Vannucchi AM, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia*. 2021;35(12):3455-65.

63. Tavares R, Souza CA, Paley C, Bouard C, Tiwari R, Pasquini R. A subgroup analysis of JUMP, a phase IIIb, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis in a Brazilian cohort. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(1):46-53.
64. Arikian F, Toptas T, Atagunduz IK, Ercan T, Oruc O, Yilmaz F, et al. Real-life ruxolitinib experience in intermediate-risk myelofibrosis. *BLOOD RESEARCH.* 2021;56(4):322-31.
65. Lee B-H, Moon H, Chae J-E, Kang K-W, Kim B-S, Lee J, et al. Clinical Efficacy of Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(20):4774.
66. Palandri F, Catani L, Bonifacio M, Benevolo G, Heidel F, Palumbo GA, et al. Ruxolitinib in elderly patients with myelofibrosis: impact of age and genotype. A multicentre study on 291 elderly patients. *British Journal of Haematology.* 2018;183(1):35-46.
67. Schain F, Vago E, Song C, He J, Liwing J, Lofgren C, et al. Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway. *Eur J Haematol.* 2019;103(6):614-9.
68. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020;189(5):888-903.

Estratégia de busca patentária

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

Na busca realizada no Cortellis Intelligence, o campo de Busca Avançada foi utilizado para refinar os resultados com maior precisão, utilizando os seguintes termos: “ruxolitinib” or “JAKAVI”. Utilizando a guia Patentes, a busca foi feita a partir da seleção da opção “indication” onde foi inserida o filtro “myelofibrosis”. A partir dos resultados ainda foi realizado um segundo refinamento, restringindo-se aos documentos com correspondência no Brasil, ou seja, que tenham sido depositados no INPI, tal correspondência foi verificada utilizando as bases de dados do Escritório Europeu - Espacenet e a base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual - PatentScope.

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

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

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

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

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

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

Conclusão

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

19.ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca do demandante

Base de dados	Termos relacionados à doença e tratamento	Termos para ensaios clínicos e revisões sistemática	Total de resultados
PubMed	("Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis" OR "Myelofibroses, Primary" OR "Myelofibrosis, Primary" OR "Primary Myelofibroses" OR "Bone Marrow Fibrosis" OR "Bone Marrow Fibroses" OR "Fibroses, Bone Marrow" OR "Fibrosis, Bone Marrow" OR "Myelofibrosis" OR "Myelofibroses" OR "Idiopathic Myelofibrosis" OR "Myeloid Metaplasia" OR "Metaplasia, Myeloid" OR "Metaplasias, Myeloid" OR "Myeloid Metaplasias" OR "Myelosclerosis" OR "Myeloscleroses" OR "Myelosis, Nonleukemic" OR "Myeloses, Nonleukemic" OR "Nonleukemic Myeloses" OR "Nonleukemic Myelosis" OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasias" OR "Metaplasia, Agnogenic Myeloid" OR "Metaplasias, Agnogenic Myeloid" OR "Myeloid Metaplasia, Agnogenic" OR Myeloid Metaplasias, Agnogenic" OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia") AND ("INCB018424" [Supplementary Concept] OR "INCB018424" OR "INCB-018424" OR "INCA24" OR "ruxolitinib")	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR metaanalysis[tiab] OR metaanalysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single- blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw]) OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("followup studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	465

LILACS	(“Mielofibrose Primária” OR “Primary Myelofibrosis” OR “Mielofibrosis Primaria” OR “Myelofibrosis” OR “Mielofibrose” OR ““Mielofibrosis”) AND (“ruxolitinib” OR “ruxolitinibe” OR “INCB018424” OR “jakavi” OR “jakafi”)	---	1
EMBASE	('myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasia' OR 'idiopathic myelofibrosis' OR 'metaplasia, myeloid' OR 'myelofibrosis, idiopathic' OR 'myelofibrosis, primary' OR 'myeloid metaplasia' OR 'primary myelofibrosis' OR 'myelofibrosis'/exp) AND ('ruxolitinib'/exp OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile' OR '3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 cyclopentylpropanenitrile phosphate' OR '3 cyclopentyl 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] propanenitrile' OR 'beta cyclopentyl 4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazole 1 propanenitrile' OR 'inc 424' OR 'inc424' OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb018424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR 'jakafi' OR 'jakavi' OR 'ruxolitinib' OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	260
CDR	Myelofibrosis and ruxolitinib	---	6
Cochrane lybrary	Myelofibrosis and ruxolitinib	---	1

Anexo 2. Avaliação do risco de viés pelo demandante

Intention-to-treat	ID único	ID do estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Gerai	
A	COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
B	COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	Algumas considerações
C	COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	Alto risco
D	COMFORT I	Ruxolitinib	Placebo	Eventos Adversos	1	+	+	+	+	+	+	+	
A2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida Global	1	+	+	+	+	+	+	+	D1: Processo de randomização
B2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Sobrevida livre de progressão	1	+	+	+	+	+	+	+	D2: Desvio das intervenções pretendidas
C2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Redução no volume do baço ≥ 35%	1	+	+	+	+	+	+	+	D3: Perda de dados do desfecho
D2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Qualidade de vida relacionada a saúde	1	+	+	+	+	+	+	+	D4: Mensuração do desfecho
E2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Trombocitopenia	1	+	+	+	+	+	+	+	D5: Seleção do resultado reportado
F2	COMFORT II	Ruxolitinib	Melhor Terapia Disponível	Anemia	1	+	+	+	+	+	+	+	

Anexo 3. Avaliação da certeza da evidência utilizando GRADE

COMFORT-I

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos ¹	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Redução do volume do baço							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

SG

11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Neutropenia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Trombocitopenia grau 3 e 4

7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------

Anemia grau 3 e 4

7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------

a. número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito

COMFORT-II

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos¹	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Redução do volume do baço							
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
SG							
11	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Anemia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Trombocitopenia grau 3 e 4							
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Qualidade de vida relacionada à saúde							
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

a. número de eventos com impacto na precisão das estimativas de efeito; b. estudo aberto, sem cegamento

Anexo 4. Custos dos recursos inseridos no modelo econômico

Anemia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 564,45	R\$ 564,45	Calculado	-
TOTAL				R\$ 606,78		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 07/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de san	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 07/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2021	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.001-3
TOTAL				R\$ 564,45		

Trombocitopenia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 07/2021	02.02.02.002-9
Concentrados de plaquetas	100%	3	R\$ 277,93	R\$ 833,79	SIGTAP 07/2021	03.06.02.007-6
TOTAL				R\$ 877,47		

Custo da transfusão de plaquetas por aférese						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.003-8
Coleta de sangue para transfusão	100%	1	R\$ 22,00	R\$ 22,00	SIGTAP 07/2021	03.06.01.001-1
Processamento do sangue	100%	1	R\$ 10,15	R\$ 10,15	SIGTAP 07/2021	02.12.02.006-4
Sorologia de doador de sangue	100%	1	R\$ 75,00	R\$ 75,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.005-0
Exames imunohematológicos em doador de san	100%	1	R\$ 15,00	R\$ 15,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.001-8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	1	R\$ 13,61	R\$ 13,61	SIGTAP 07/2021	02.12.02.003-0
Preparo de componentes aliquotados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.004-8
Preparo de componentes lavados	100%	1	R\$ 5,00	R\$ 5,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.005-6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.002-6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 07/2021	02.12.01.003-4
Concentrados de plaquetas por aférese	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 07/2021	03.06.02.009-2
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de plaquetas	100%	1	R\$ 70,00	R\$ 70,00	SIGTAP 07/2021	02.12.02.002-1
TOTAL				R\$ 277,93		

Pneumonia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 1.011,97	R\$ 1.011,97	Tabnet, 2020	03.03.14.015-1
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2021	02.02.02.014-2
Proteína C reativa	60%	1	R\$ 5,77	R\$ 3,46	SIGTAP 07/2021	02.02.02.013-4
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 07/2021	02.04.03.015-3
CUSTO TOTAL				R\$ 1.051,13		

Pirexia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	40%	1	R\$ 368,40	R\$ 147,36	Tabnet, 2020	03.03.01.006-1
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 07/2021	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 07/2021	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 07/2021	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 2,83	R\$ 2,83	SIGTAP 07/2021	02.02.03.020-2
Radiografia tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 07/2021	02.04.03.015-3
CUSTO TOTAL				R\$ 171,78		

