

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 05/2017**

**Ruxolitinibe para o tratamento de
mielofibrose**

**Belo Horizonte
Março - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ruxolitinibe

Indicação na bula: Tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

Pergunta: Ruxolitinibe é eficaz e seguro para o tratamento de mielofibrose?

Evidências: Ruxolitinibe foi melhor do que o placebo para o desfecho sobrevida global, redução do tamanho do baço e qualidade de vida. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre ruxolitinibe e melhor terapia disponível (BAT) para sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Ruxolitinibe foi melhor do que BAT para os desfechos qualidade de vida e redução do baço. O risco de eventos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 (incluindo fadiga, artralgia, náusea, diarreia, dor nas extremidades e pirexia) foi semelhante entre ruxolitinibe e placebo ou BAT. A confiança nas estimativas dos resultados dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática foi baixa devido ao viés de desenho e às suas amostras limitadas que resultaram em resultados imprecisos. Além disso, os dados devem ser interpretados com cautela, pois são baseados em estudos patrocinados pela indústria.

Conclusões: A evidência foi considerada insuficiente para conclusões consistentes sobre a eficácia e segurança do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose. São necessários mais estudos que comparem o ruxolitinibe com as opções terapêuticas disponíveis.

CONTEXTO

A mielofibrose mieloproliferativa pode apresentar-se como um transtorno novo (mielofibrose primária - MFP) ou evoluir secundariamente a partir de policitemia vera anterior ou trombocitemia essencial (MF Pos-PV ou MF Pos-TE respectivamente). O termo neoplasia mieloproliferativa (NMP) associada a mielofibrose tem sido sugerido para abranger todas estas entidades. Independentemente de a mielofibrose ser primária ou secundária, a doença é caracterizada por uma proliferação clonal de células estaminais hematopoiéticas associada a um padrão estromal característico, a um esfregaço de sangue leuco eritroblástico e a níveis elevados de várias citocinas inflamatórias e pró-angiogênicas ⁽¹⁾.

1-População acometida: Indivíduos com mielofibrose.

2-Prevalência/Incidência: Na União Europeia, a taxa de incidência de mielofibrose variou de 0,1 por 100.000 por ano a 1 por 100.000 por ano. No entanto, estes registros não indicaram se os dados eram somente para mielofibrose primária ou mielofibrose primária e secundária. Também, entre os vários registros, a incidência de policitemia vera variou de 0,4 por 100.000 por ano a 2,8 por 100.000 por ano e a incidência estimada de trombocitemia essencial foi entre 0,38 por 100.000 por ano e 1,7 por 100.000 por ano ⁽²⁾.

3-Curso da doença: As características clínicas da mielofibrose são variáveis e incluem anemia progressiva, leucopenia ou leucocitose, trombocitopenia ou trombocitose e hemopoiese extramedular multi-órgãos, causando mais comumente hepatomegalia e esplenomegalia sintomática. Os pacientes com doença avançada apresentam sintomas constitucionais graves, as consequências de esplenomegalia maciça (dor, saciedade precoce, infarto esplênico, hipertensão portal e dispneia), falência medular progressiva, hipertensão pulmonar, transformação em leucemia e morte precoce. De acordo com o risco da doença os indivíduos podem apresentar uma mediana de sobrevida de 15,4 anos para baixo risco; 6,5 anos para risco intermediário 1; 2,9 anos para risco intermediário 2 e 1,3 anos para alto risco ⁽¹⁾.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Jakavi®

2-Princípio ativo: Ruxolitinibe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 100681121. Validade: 10/2020.

Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial ⁽³⁾.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial ⁽⁴⁾.

b) EMA

Sim Não

Mielofibrose (MF)

- Jakavi® é indicado para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em pacientes adultos com mielofibrose primária

(também conhecida como mielofibrose idiopática crônica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial ⁽⁵⁾.

Policitemia vera (PV)

- Jakavi® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com policitemia vera que são resistentes ou intolerantes à hidroxiureia ⁽⁵⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Tratamento da esplenomegalia

Primeira linha:

- Hidroxicarbamida (na ausência de citopenias).
- Talidomida e prednisolona (na presença de citopenias)
- Considerar lenalidomida (se anemia com contagem de plaquetas > 100 x 10⁹ / l).

Segunda linha:

- Uso de inibidores de JAK (ruxolitinibe) ⁽¹⁾.

Manejo cirúrgico - esplenectomia

Indicações

- Esplenomegalia sintomática refratária ao uso de medicamentos.
- Anemia refratária ao uso de medicamentos.
- Hipertensão portal sintomática (por exemplo, ascite, varizes hemorrágicas).
- Sintomas catabólicos graves, incluindo caquexia ⁽¹⁾.

Radioterapia

Indicações

- Pacientes com esplenomegalia sintomática, com contagem adequada de plaquetas ($> 50 \times 10^9 / l$) e que não sejam considerados elegíveis para intervenção cirúrgica. As transfusões de plaquetas podem ser necessárias após o tratamento.
- Hematopoiese extramedular envolvendo órgãos vitais.
- Dor óssea grave ⁽¹⁾.

Transfusão de sangue

- As transfusões de glóbulos vermelhos são recomendadas em pacientes com MFP com anemia sintomática.
- A terapia de quelação de ferro não é rotineiramente recomendada em MFP ⁽¹⁾.

Eritropoietina humana recombinante

- Eritropoietina recombinante deve ser considerada em pacientes com MFP anêmicos com níveis de eritropoietina inadequadamente baixos ($<125 \text{ u} / l$). As respostas são mais prováveis naqueles com a anemia relativamente moderada ⁽¹⁾.

Terapia androgênica

- O Danazol deve ser considerado como uma opção terapêutica para melhorar a concentração de hemoglobina em pacientes com mielofibrose e anemia dependente de transfusão ⁽¹⁾.

Manejo de sintomas constitucionais

- O manejo de sintomas constitucionais na MFP é desafiador e não há evidência de benefício para os agentes convencionais nessa área. Pacientes com sintomas profundos estão geralmente no grupo de pior risco

e devem ser considerados para terapia experimental com inibidor de JAK⁽¹⁾.

Terapia mielossupressiva (hidroxicarbamida, anegrilide, interferon alfa)

- A hidroxicarbamida é a escolha de primeira linha para o controle das manifestações de hiperproliferação da mielofibrose.
- Anagrelide deve ser utilizado com precaução em pacientes com mielofibrose estabelecida.
- O uso de interferon alfa (IFN- α) em pacientes com MFP deve ser restrito a casos com doença na fase precoce com mais características de doença proliferativa⁽¹⁾.

Transplante alogênico de células estaminais⁽¹⁾

Manejo da fase aguda da MFP

- A fase aguda da MFP tem um mau prognóstico e deve ser dada atenção aos cuidados estritamente de suporte.
- A azacitidina (75 mg / m² por 7 dias a cada 28 dias) como agente único pode levar a respostas de natureza paliativa, ou possivelmente de prolongamento da vida, para pacientes que não serão candidatos ao transplante alogênico.
- Uma abordagem curativa para a fase aguda da MFP requer o sucesso da quimioterapia de indução, com o retorno a uma doença de fase crônica, e um transplante alogênico de células-tronco imediato. É necessária uma seleção rigorosa de candidatos, uma vez que estas etapas desafiadoras são prováveis de serem bem sucedidas em apenas uma minoria de pacientes⁽¹⁾.

Atualização do guideline com novo posicionamento do ruxolitinibe

Em 2014 o guideline foi atualizado e o ruxolitinibe foi recomendado como terapia de primeira linha para esplenomegalia sintomática e / ou sintomas

constitucionais relacionados com a mielofibrose. Em particular, foram feitas as seguintes recomendações ⁽⁶⁾:

Indicações:

- Esplenomegalia sintomática.
- Sintomas relacionados com a mielofibrose que estão prejudicando a qualidade de vida.
- Hepatomegalia e hipertensão portal devido a mielofibrose.

Embora o tratamento com ruxolitinibe seja sugerido para conferir um tratamento de vantagem para a sobrevida com este agente, em pacientes assintomáticos e / ou aqueles que não têm esplenomegalia não é atualmente recomendado ⁽⁶⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para ruxolitinibe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida ⁽⁷⁾. De acordo com o fabricante, a dose inicial recomendada de Jakavi® em mielofibrose é de 15 mg administradas oralmente, duas vezes ao dia, para pacientes com uma contagem de plaquetas entre 100.000 e 200.000/mm³ e 20 mg, duas vezes ao dia, para pacientes com uma contagem de plaquetas > 200.000/mm³. Há informações limitadas para se recomendar uma dose inicial para pacientes com contagens de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³. A dose máxima inicial recomendada nestes pacientes é de 5 mg, duas vezes ao dia, e os pacientes devem ser cuidadosamente titulados. Se a eficácia for considerada insuficiente e as contagens sanguíneas forem adequadas, doses podem ser aumentadas até no máximo 5 mg, duas vezes ao dia, até a dose máxima de 25 mg, duas vezes ao dia ⁽³⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de

dezembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com Jakavi®.

| Dose inicial | ICMS | Apresentação | Valor do tratamento mensal |
|-------------------------|------|--|----------------------------|
| 50.000/mm ³ | a 0% | 5 mg com 60 comprimidos | R\$ 8.252,19 |
| 100.000/mm ³ | 18% | comprimidos | R\$ 10.340,91 |
| 100.000 | a 0% | 15 mg com 60 comprimidos | R\$ 14.876,37 |
| 200.000/mm ³ | 18% | comprimidos | R\$ 18.641,73 |
| plaquetas | 0% | > 20 mg com 60 comprimidos | R\$ 14.876,37 |
| plaquetas | 18% | comprimidos | R\$ 18.641,73 |
| Dose máxima | 0% | 25 mg (5 mg com 60 comprimidos e 20 mg com 60 comprimidos) | R\$ 23.128,56 |
| | 18% | comprimidos) | R\$ 28.982,64 |

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 17/01/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Ruxolitinibe é eficaz e seguro para o tratamento de mielofibrose?

Base pesquisada: MEDLINE via PUBMED

Data da busca (2): 17/01/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Ruxolitinibe é eficaz e seguro para o tratamento de mielofibrose?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi encontrada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do ruxolitinibe. Não foram encontrados estudos que comparassem o ruxolitinibe com as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.

Martí-Carvajal, Anand and Solà (2015) realizaram uma revisão sistemática para determinar os benefícios e danos clínicos dos inibidores de Janus kinase-1 e Janus kinase-2, comparando ruxolitinibe com placebo ou melhor terapia disponível (BAT¹). Foram incluídos dois ensaios clínicos (COMFORT-1, COMFORT-2) envolvendo 528 participantes diagnosticados com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

¹ O ensaio clínico (COMFORT-2) não especificou quais foram os tratamentos considerados como melhor terapia disponível.

Como os dois estudos tiveram comparadores diferentes, os dados não foram compilados. A confiança nas estimativas de resultados destes ensaios foi baixa devido ao viés de desenho e às suas amostras limitadas que resultaram em resultados imprecisos. Existem evidências de baixa qualidade para o efeito de ruxolitinibe sobre a sobrevida quando comparado com placebo às 51 semanas de seguimento (HR 0,51, IC95% 0,27 a 0,98) e comparada com BAT às 48 semanas de seguimento (HR 0,70, IC 95% 0,20 a 2,47). Do mesmo modo, houve evidência de muito baixa qualidade do efeito do ruxolitinibe sobre a sobrevida livre de progressão em comparação com BAT (HR 0,81, IC 95% 0,47 a 1,39). Há evidência de baixa qualidade para o efeito do ruxolitinibe em termos de qualidade de vida avaliada pelo *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MFSAF) e pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core model* (EORTC QLQ-C30). Em comparação com o placebo, o medicamento apresentou maior proporção de pacientes com uma redução significativa dos escores dos sintomas pelo MFSAF (RR 8,82, IC95% 4,40 a 17,69). Houve diferenças significativas nas pontuações do EORTC QLQ-C30 quando comparado ruxolitinibe e BAT (MD 7,60, IC 95% 0,35 a 14,85). O efeito do ruxolitinibe na redução do tamanho do baço dos participantes em comparação com placebo ou BAT foi incerto (versus placebo: RR 64,58, IC 95% 9,08 a 459,56, evidência de baixa qualidade; versus BAT: RR 41,78, IC 95% 2,61 a 669,75, evidência de baixa qualidade). Há evidência de baixa qualidade para o efeito do medicamento em comparação com o placebo para anemia (RR 2,35, IC 95% 1,62 a 3,41), neutropenia (RR 3,57, IC 95% 1,02 a 12,55) e trombocitopenia (RR 9,74, IC 95% 2,32 a 40,96). Ruxolitinibe não resultou em diferenças versus BAT no risco de anemia (RR 1,35, IC 95% 0,91 a 1,99, evidência de baixa qualidade) ou trombocitopenia (RR 1,20, IC 95% 0,44 a 3,28, evidência de baixa qualidade). O risco de eventos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 (incluindo fadiga, artralgia, náusea, diarreia, dor nas extremidades e pirexia) foi semelhante para ruxolitinibe e placebo ou BAT. A neutropenia comparando ruxolitinibe com tratamento médico padrão não foi relatada pelo estudo. Atualmente, há evidência insuficiente para as conclusões sobre a eficácia e segurança do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose. Os achados desta revisão Cochrane

devem ser interpretados com cautela, pois são baseados em estudos patrocinados pela indústria e incluem um pequeno número de pacientes. A menos que os ensaios clínicos randomizados forneçam uma forte evidência de um efeito de tratamento e se estabeleça a relação entre benefícios potenciais e danos, os clínicos devem ser cautelosos ao administrar ruxolitinibe para tratar pacientes com mielofibrose ⁽⁸⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento da Mielofibrose não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado no âmbito do Ministério da Saúde. Foi encontrado um Protocolo Estadual do Hemorio do Rio de Janeiro para o tratamento da doença, com alternativas terapêuticas conforme estratificação de risco ⁽⁹⁾.

a. Baixo risco e intermediário 1:

- i. Se assintomáticos, apenas observação.
- ii. Se sintomáticos, tratar como intermediário 2 ou alto risco.

b. Risco intermediário 2 ou alto risco:

Se as maiores queixas forem relacionadas a síndrome anêmica:

- i. Suporte hemoterápico ou;
- ii. Eritropoietina ou;
- iii. Prednisona 05 mg/Kg/dia ou;
- iv. Danazol 600 mg/dia ou;
- v. Talidomina 50 mg/dia com ou sem prednisona.

Se as maiores queixas forem relacionadas a síndrome anêmica:

- i. Hidroxiureia dose inicial 500mg 2x/dia ou;
- ii. Esplenectomia ou;
- iii. Irradiação esplênica com 100cGy em 5 a 10 frações

Se paciente com idade até 55 anos e com doador aparentado, encaminhar para transplante de medula óssea alogênico.

Os medicamentos danazol, eritropoietina e hidroxiureia são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para outras doenças específicas e regulamentadas por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A talidomida encontra-se no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e aprovada também no CEAF para o tratamento da Síndrome mielodisplásica (CID D.46). A prednisona está disponível apenas na forma de comprimidos nos Componentes Básico e Estratégico da Assistência Farmacêutica ⁽¹⁰⁾.

Os procedimentos disponíveis para Mielofibrose - CID 94.5 no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) são ⁽¹¹⁾:

02.01.01.027-5 BIOPSIA DE MEDULA OSSEA

03.02.02.001-2 ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO DE PACIENTE COM CUIDADOS PALIATIVOS

03.02.02.002-0 ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE ONCOLÓGICO CLÍNICO

03.02.02.003-9 ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTE NO PRÉ E PÓS CIRURGIA ONCOLÓGICA

03.03.13.006-7 TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES

03.04.01.009-0 COBALTOTERAPIA (POR CAMPO)

03.04.01.011-1 INTERNACAO P/ RADIOTERAPIA EXTERNA (COBALTOTERAPIA / ACELERADOR LINEAR)

03.04.01.012-0 IRRADIACAO DE CORPO INTEIRO PRÉ-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

03.04.01.028-6 RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR SÓ DE FÓTONS (POR CAMPO)

03.04.01.029-4 RADIOTERAPIA COM ACELERADOR LINEAR DE FÓTONS E ELÉTRONS (POR CAMPO)

03.04.08.001-2 FATOR ESTIMULANTE DO CRESCIMENTO DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS /

03.04.08.002-0 INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA

03.04.08.003-9 INTERNAÇÃO P/ QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIAS AGUDAS / CRÔNICAS AGUDIZADAS

03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO

03.04.10.002-1 TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO

04.06.02.007-8 IMPLANTAÇÃO DE CATETER DE LONGA PERMANÊNCIA SEMI OU TOTALMENTE

04.06.02.062-0 RETIRADA DE CATETER DE LONGA PERMANÊNCIA SEMI OU TOTALMENTE IMPLANTÁVEL

05.01.02.001-2 IDENTIFICAÇÃO DE RECEPTOR DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS 1A FASE

05.01.02.002-0 IDENTIFICAÇÃO DE RECEPTOR DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS 2A FASE

05.01.02.003-9 CONFIRMAÇÃO DE TIPIFICAÇÃO DE RECEPTOR DE MEDULA OSSEA
OU DE OUTROS

05.05.01.001-1 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA APARENTADO

05.05.01.002-0 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE MEDULA OSSEA NÃO APARENTADO

05.05.01.003-8 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL APARENTADO

05.05.01.004-6 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE SANGUE DE CORDAO UMBILICAL NÃO APARENTADO

05.05.01.005-4 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO APARENTADO

05.05.01.006-2 TRANSPLANTE ALOGENICO DE CELULAS-TRONCO
HEMATOPOETICAS DE SANGUE PERIFERICO NÃO APARENTADO

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAL (AIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS)

□ CADTH ⁽¹²⁾.

O Comitê recomendou que o ruxolitinibe seja financiado de forma condicional, tendo em conta que a relação custo-efetividade do ruxolitinibe deve ser melhorada para um nível aceitável. O ruxolitinibe deve ser financiado para pacientes com mielofibrose sintomática com risco intermediário a alto, conforme avaliado pelo Sistema Dinâmico Internacional de Pontuação do Prognóstico (DIPSS) Plus ou pacientes com esplenomegalia sintomática. Os pacientes devem ter um estado de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) menor ou igual a três e não ser previamente tratados de refratariedade a outros tratamentos. O comitê fez esta recomendação porque eles estavam convencidos de que havia um benefício clínico líquido para ruxolitinibe com base na melhora na qualidade de vida e sintomas de mielofibrose (resultados muito importantes para os pacientes), além de as opções de tratamento serem muito limitadas. No entanto, ao preço apresentado e com base nas melhores estimativas do Painel de Orientação Econômica, o ruxolitinibe não pôde ser considerado custo-efetivo em comparação com a melhor terapêutica disponível, que foi o grupo de controle utilizado no estudo COMFORT-2.

□ NICE ⁽¹³⁾.

O ruxolitinibe foi recomendado como uma opção para o tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crônica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitêmica, somente em:

- a. pessoas com doença de risco intermediário 2 ou de alto risco, com base nos fatores prognósticos do Sistema de Pontuação Internacional do Prognóstico (IPSS) e;

- b. se a empresa fornecer ruxolitinibe com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/resources/ruxolitinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-adults-with-myelofibrosis-82602853065925>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

REFERÊNCIAS

1. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Green AR, Michael NG, Gilleece MH, Hall GW, Knapper S, Mead A, Mesa RA, Sekhar M, Wilkins B, Harrison CN; Writing group: British Committee for Standards in Haematology.. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012 Aug;158(4):453-71. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x.
2. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97. doi: 10.1111/ejh.12256. PubMed PMID: 24372927.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Novartis Biociências SA. Jakavi. Bula do Profissional. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24626482016&pIdAnexo=3999950. Acesso em: 16 jan 2017.
4. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Jakafi (Ruxolitinib). Approval. Label approved on 11/16/2011 (PDF). Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf. Acesso em: 16 jan 2017.
5. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Jakavi: EPAR - Product Information. Last update 29/11/2016. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf. Acesso em: 16 jan 2017.
6. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe AS, Green AR, Mikhaeel G, Gilleece MH, Knapper S, Mead AJ, Mesa RA, Sekhar M, Harrison CN. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. Br J Haematol. 2014 Nov;167(3):418-20. doi: 10.1111/bjh.12985.

7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Levetiracetam. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 17 jan 2017.
8. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 10;(4):CD010298. doi: 10.1002/14651858.CD010298.pub2.
9. INSTITUTO ESTADUAL DE HEMATOLOGIA ARTHUR DE SIQUEIRA CAVALCANTI Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia/ Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - 2. Ed. - Rio de Janeiro: HEMORIO, 2014. 16 p.: il. tab.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p.
11. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 17 jan 2017.
12. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Ruxolitinib. January 14, 2013. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavimyelofibro-fn-rec.pdf>>. Acesso em: 17 jan 2017.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Technology appraisal guidance Published: 23 March 2016. Disponível em: <nice.org.uk/guidance/ta386>. Acesso em: 17 jan 2017.