

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO

RUXOLITINIBE/MIELOFIBROSE

PROCESSO: 0745418-36.2019.8.07.0016

1. PACIENTE:

1.1. Nome: JCR

1.2. Resumo da história clínica: de acordo com relatório emitido pela médica assistente, trata-se de paciente com histórico de fibrose em medula óssea (mielofibrose), apresentando, há 08 meses, perda ponderal expressiva, esplenomegalia (aumento do baço), fadiga, fraqueza muscular e sudorese. O hemograma, conforme consta em relatório, mostra aumento de células mielóides e a biópsia de medula óssea evidenciou fibrose intensa. De acordo com a médica assistente, fez uso de hidroxiuréia, mas sem melhora sintomatológica. Solicita tratamento com o medicamento Ruxolitinibe (Jakavi) 20mg, 01cp de 12/12h.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento.

2.2. Princípio Ativo: Ruxolitinibe (Jakavi®).

2.3. Registro na ANVISA? Sim.

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Não.

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Hidroxiuréia, Eritropoetina, Prednisona e Danazol, a depender do quadro clínico/patológico e funcional dos pacientes. Esplenectomia (retirada do baço), em casos selecionados. Transplante de Medula Óssea em casos selecionados e com doador compatível.

2.6. Existe genérico ou similar: Não.

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

2.8. Fonte de custo da tecnologia:

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre a Mielofibrose:

A mielofibrose (MF) é o aumento reativo e potencialmente reversível da matriz de colágeno (fibrose) na medula óssea. Por estar ocupada pela fibrose, não há espaço na medula para o desenvolvimento adequado das células do sangue, ocorrendo então, frequentemente, produção dessas células (hematopoiese) em órgãos fora da medula, principalmente no baço (podendo ocorrer também no fígado).

A mielofibrose pode ser:

- Primária (mais comum), quando aparece sem causa conhecida. Resulta da transformação neoplásica de células-tronco pluripotentes na medula (células ainda não diferenciadas, com potencial para se transformar em qualquer elemento do sangue). As células-tronco passam a estimular os fibroblastos a produzirem colágeno de forma exagerada. Mutações na quinase JAK2 (uma proteína que promove o crescimento e a proliferação celulares) respondem a uma alta proporção de casos de mielofibrose primária.
- Secundária, quando é decorrente de uma evolução de outras doenças hematológicas, malignas ou não malignas.

A mielofibrose maligna ou aguda tem um curso pior e mais rapidamente agressivo e, em geral, ocorre por causa de leucemia aguda.

2.9.2. Sobre o tratamento habitual da Mielofibrose Primária:

Tratamento da anemia:

A **transusão de sangue** é a terapia padrão para pacientes anêmicos sintomáticos.

Os **corticosteróides** podem ser temporariamente eficazes no tratamento de anemia e de sintomas constitucionais.

Agentes estimuladores da eritropoiese (agentes que estimulam a formação de células vermelhas) podem ser tentados em pacientes com mielofibrose com anemia intensa e baixo nível sérico de eritropoietina. As taxas de resposta variam de 23% a 60% em diferentes estudos. As respostas são geralmente de curta duração (<1 ano).

Se não houver contraindicações, podem ser usadas preparações androgênicas ou **danazol**. Há evidências de baixa/moderada qualidade demonstrando que essa medicação estimula a eritropoiese em pacientes com anemia refratária, levando à diminuição da necessidade de transfusões de hemácias.

Outras medicações, com propriedades antiangiogênicas e imunomodulatórias, como Lenalidomida e Talidomida, têm sido estudadas, mas os efeitos colaterais no sistema nervoso central dificultam a adesão.

Tratamento da esplenomegalia (aumento do baço):

A **hidroxiuréia** é uma das terapias médicas mais amplamente utilizadas para pacientes com esplenomegalia sintomática, embora induza apenas respostas modestas em níveis mais altos. doses diárias (1-2 g por dia) e principalmente em indivíduos com esplenomegalia não maciça. Ainda que bem tolerada, a melhora dos sintomas é modesta e temporária. A citopenia (redução do número de células de elementos figurados do sangue) geralmente limita o tratamento.

Em pacientes que não respondem à hidroxiuréia, foi demonstrado que os agentes alquilantes orais, **melfalano e bussulfano**, melhoram a esplenomegalia e outros sintomas da doença, mas também podem exacerbar a citopenia e possivelmente aumentar a frequência da transformação leucêmica (transformação da mielofibrose em leucemia).

O **interferon-alfa** (versões padrão e peguilada) provou ter apenas um efeito clínico mínimo na redução da esplenomegalia e, portanto, seu uso geralmente não é recomendado.

A **esplenectomia** (retirada do baço) é uma medida paliativa usada em pacientes com mielofibrose. Suas indicações são principalmente esplenomegalia maciça (grande aumento do baço), hipertensão portal sintomática com varizes esofágicas e/ou sangramento, caquexia profunda, anemia dependente de transfusão e/ou sintomas hipercatabólicos graves (síndrome consumptiva). A remoção do baço melhora os sintomas mecânicos, na maioria dos casos, e geralmente é seguida pelo ganho de peso em pacientes caquéticos, mas geralmente não é eficaz contra outros sintomas constitucionais. Melhorias na anemia e trombocitopenia após esplenectomia foram relatadas em, respectivamente, 50% e <30% dos pacientes. Às vezes, a hepatomegalia progressiva (aumento progressivo do fígado) segue a esplenectomia, provavelmente devido à migração da hematopoiese (produção de células do sangue). Considerando a alta taxa de complicações e o benefício limitado da esplenectomia, a seleção adequada dos pacientes é crucial.

O **transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH)** ainda é a única intervenção que demonstrou ser uma cura potencial para a MF ou um meio de prolongar a sobrevida desses pacientes. Dados de estudos mais recentes sugerem que a taxa esperada de sobrevida livre de progressão em 3 anos está na faixa de 40% a 50%. Por conta da alta mortalidade, e porque apenas uma minoria dos pacientes é elegível, as decisões relativas à realização de TACTH requerem uma experiência profissional considerável.

Recentemente estão sendo desenvolvidos medicamentos com mecanismo de ação baseado na inibição das enzimas tirosina quinase JAK1 e JAK2. O **Ruxolitinibe**, primeira droga dessa nova classe, teve resultados promissores nos estudos de fase III em pacientes com mielofibrose intermediária e de alto risco (vide mais informações abaixo).

Consenso elaborado pelo o Comitê Britânico de Normas e Diretrizes em Hematologia (2014) recomendou considerar o uso de ruxolitinibe nas seguintes situações: esplenomegalia sintomática; sintomas relacionados à mielofibrose que afetam a qualidade de vida; e hepatomegalia e hipertensão portal devido à mielofibrose.

2.9.3. Sobre a medicação ou insumo ou procedimento em questão.

Jakavi (ruxolitinibe) age na inibição das enzimas tirosina quinase JAK1 e JAK2, proteínas responsáveis pela regulação da função imunológica e pelo desenvolvimento das células sanguíneas, e que funcionam de maneira descontrolada em pacientes com mielofibrose. O medicamento foi aprovado nos Estados Unidos, para o tratamento da esplenomegalia em indivíduos com mielofibrose intermediária e de alto risco, e na Europa, para o tratamento da esplenomegalia e/ou sintomas constitucionais em pacientes com mielofibrose intermediária e de alto risco.

A aprovação pela ANVISA em 2015, assim como das agências reguladoras dos EUA e Europa, baseou-se nos resultados de eficácia e segurança dos estudos clínicos COMFORT I e II, os mais extensos já realizados nessa população de pacientes no mundo, que demonstrou o benefício do ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose. O uso de ruxolitinibe foi associado a importante redução do volume do baço, melhora da qualidade de vida e dos sintomas debilitantes da doença e vantagem em sobrevida quando comparado tanto com placebo quanto com outros tratamentos utilizados. Os eventos adversos mais frequentes foram anemia, queda de plaquetas, neutropenia, tontura, dor de cabeça e hematomas.

Alguns pesquisadores questionam a qualidade dos dois estudos citados acima (COMFORT I e II), e seus possíveis vieses, justamente por serem pesquisas patrocinadas pela indústria.

2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.

Martí-Carvajal et al (2015) realizaram revisão sistemática para determinar os benefícios e os riscos relacionados ao uso dos inibidores de Janus kinase-1 e Janus kinase-2 (JAK1 e JAK2), comparando **ruxolitinibe** com o placebo ou com a melhor terapia disponível. Foram incluídos dois ensaios clínicos (COMFORT-1 e COMFORT-2), envolvendo 528 participantes diagnosticados com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial. O grupo de pesquisadores concluiu, em 2015, que não havia evidências suficientes para garantir a eficácia e a segurança do **ruxolitinibe** no tratamento da mielofibrose. Os pesquisadores concluíram ainda que os resultados da revisão deveriam ser interpretados com cautela, por serem baseados em estudos patrocinados pela indústria e por incluírem um pequeno número de pacientes. Recomendam que os médicos deveriam ser cautelosos ao administrar ruxolitinibe

no tratamento de pacientes com mielofibrose, enquanto não houver ensaios clínicos randomizados que forneçam fortes evidências da eficácia da medicação e enquanto não for bem estabelecida a relação entre seus benefícios e danos potenciais.

Verstovsek S et al. (2017) fizeram uma análise de 5 anos que avaliou a eficácia e a segurança do ruxolitinibe, segundo os estudos que deram suporte científico sobre a eficácia da medicação (COMFORT-1, COMFORT-2). Os achados apóiam o tratamento com ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose avançada (alto risco), independentemente da anemia ou status da transfusão.

Oritani et al (2019) avaliaram o efeito da terapia com ruxolitinibe na qualidade de vida de pacientes japoneses com mielofibrose. Foi realizada uma análise conjunta de dois estudos (A2202 e AJP01) sobre o efeito de ruxolitinibe em pacientes japoneses com mielofibrose, com um total de 81 participantes. O grupo concluiu que os resultados foram consistentes com o observado no estudos COMFORT-I, com o ruxolitinibe proporcionando melhorias substanciais nos sintomas e na qualidade de vida em pacientes japoneses com mielofibrose, com doses mais altas de ruxolitinibe associadas a melhores respostas.

Cruz et al. (2019), em revisão sistemática, concluíram que o tratamento da mielofibrose avançada (risco alto ou muito alto) é limitado ao uso da nova classe de medicamentos à qual o ruxolitinibe pertence (inibidores das enzimas tirosina quinase JAK1 e JAK2). A terapêutica pode ser seguida por transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH), em pacientes elegíveis.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: o fabricante propõe redução do tamanho do baço e melhora da qualidade de vida.

2.11.Recomendações da CONITEC:

A CONITEC elaborou síntese de evidências, concluindo que estas foram consideradas insuficientes para conclusões consistentes sobre a eficácia e segurança do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando o quadro descrito nos relatórios médicos disponibilizados a este núcleo, sendo o paciente portador de mielofibrose avançada com sintomas proeminentes e aumento do baço;

Considerando as melhores evidências disponíveis até o momento, que suportam o uso de inibidores das enzimas tirosina quinase JAK1 e JAK2, classe à qual pertence a medicação demandada (Ruxolitinibe/Jakavi), no tratamento da mielofibrose de alto risco;

Este NATJUS conclui que a demanda pela medicação RUXOLITINIBE (Jakavi) é JUSTIFICADA.

3.2. Há evidências científicas? Sim.

3.3. Referências bibliográficas:

1. 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.
2. Oritani K, Ohishi K, Okamoto S, et al. Effect of ruxolitinib therapy on the quality-of-life of Japanese patients with myelofibrosis. *Curr Med Res Opin.* 2018 Mar;34(3):531-537. Epub 2018 Jan 4.
3. Plosker GL et al. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs.* (2015) (3), 297-308 Feb 2015
4. Verstovsek S et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol.* 2017 Sep 29;10(1):156
5. Vannucchi AM et al. COMFORT Investigators. 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 Sep;100(9):1139-45..
6. Claire Harrison, D.M., Jean-Jacques Kiladjian, M.D., Ph.D., Haifa Kathrin Al-Ali, M.D., et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-798
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. *Technology appraisal guidance Published: 23March 2016.*
8. CONITEC. Síntese de evidências Ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose, Brasil, 2017.
9. 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.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 29/01/2020.