

NOTA TÉCNICA Nº 1442/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5004833-13.2025.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 07/03/2025
1.4. Data da Resposta: 26.03.2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/10/1956 – 68 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Mielofibrose – CID C945

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; Não
(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; Não
(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise; Sim
(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; Não

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo da JAK2. Essa enzima, juntamente com outras quinases, está envolvida na sinalização de citocinas e fatores de crescimento, com efeito importante sobre o sistema imunológico e hematopoético. Esse fármaco é utilizado naquelas condições que cursam com mutações na JAK2, porém seu efeito terapêutico na mielofibrose primária não parece ocorrer exclusivamente na presença desta mutação; indicando que o medicamento pode ter um efeito adicional sobre outras enzimas envolvidas na hematopoese. Apresenta boa absorção via oral, alta ligação a proteínas plasmáticas, eliminação predominantemente renal com meia-vida aproximada de três horas. É metabolizado pelo CYP3A4, razão pela qual não deve ser administrado concomitantemente a um inibidor dessa enzima hepática. Pode aumentar de maneira significativa o risco de infecções e não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa, trombocitopenia ou alteração das funções hepática ou renal. Sua descontinuação deve ser lenta para evitar um efeito rebote dos sintomas apresentados pelos pacientes.

A sobrevida em pacientes com mielofibrose (MF), sobrevida global média (OS) de 6 a 7 anos, é menor do que a da população em geral. A MF também está associada a profundos efeitos negativos na qualidade de vida. As opções convencionais de tratamento para MF têm eficácia limitada na melhora da manifestação sintomática e carecem de potencial modificador da doença; a única abordagem curativa é o transplante de células-tronco, reservado a uma minoria de pacientes. O inibidor de JAK1/2 ruxolitinib (RUXO) atua reduzindo a esplenomegalia e melhorando os sintomas constitucionais, com impacto favorável na qualidade de vida. Embora a análise post hoc de dados agrupados dos estudos randomizados COMFORT-I e COMFORT-II tenha relatado melhora na sobrevida, esse achado permanece discutível, porque os estudos não foram desenvolvidos para mostrar efeitos sobre o OS. Em 2013 o projeto ERNEST, cujo acrônimo define o seu propósito, o Registo Europeu de Neoplasias Mieloproliferativas: Rumo a uma Melhor Compreensão da Epidemiologia, Sobrevivência e Tratamento, foi fundada para inscrever prospectivamente pacientes com MF com o objetivo epidemiológico de garantir confiabilidade, representatividade e comparabilidade de dados do mundo real em centros internacionais com experiência no manejo de MF. O projeto, promovido pela European LeukemiaNet, foi coordenado pela FROM (Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore) no hospital Papa Giovanni XXIII em Bergamo, Itália, e apoiado pela Novartis por meio de uma colaboração de pesquisa. De fevereiro de 2013 a maio de 2014, o registro ERNEST inscreveu 1.292 pacientes com MF de 13 centros em 5 países europeus. O presente estudo descreve atualizações (cutoff em 31 de dezembro de 2018) daqueles pacientes que estavam vivos e/ou em vigilância ativa em novembro de 2014 4 nos centros ERNEST na Itália, Espanha e Suécia e que concordaram com a atualização de seus respectivos dados; 282 dos 1.292

pacientes originais foram excluídos da presente análise. O conselho de revisão institucional e o comitê de ética de cada centro participante aprovaram o estudo, que foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

Os resultados de uma análise de 1.010 pacientes, na qual foram analisados o impacto do RUXO na OS usando dados do mundo real coletados prospectivamente.

As análises estatísticas foram realizadas no laboratório de bioestatística da FROM. As variáveis contínuas foram resumidas por mediana e intervalo interquartil, e as categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens. As características da população do estudo foram estratificadas para sobrevivência e as diferenças entre os grupos foram testadas com o teste χ^2 (ou teste exato de Fisher, quando apropriado) ou o teste de soma de postos para variáveis categóricas ou contínuas, respectivamente. A OS foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e analisada de acordo com o diagnóstico de MF, categoria de risco prognóstico (International Prognostic Scoring System [IPSS], IPSS dinâmico [DIPSS], mielofibrose secundária a policitemia vera e modelo essencial de prognóstico de trombocitemia [MYSEC-PM]) e exposição ao tratamento, com o teste log-rank. Usando um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox, avaliamos a associação com OS das seguintes variáveis: idade, sexo, diagnóstico de MF, ano de diagnóstico, categoria de risco prognóstico e terapia citorrredutora. Realizamos uma análise de correspondência de escore de propensão (PS) para equilibrar os pacientes que foram tratados ou não com RUXO, formando conjuntos combinados de 1 paciente tratado e 1 amostrado aleatoriamente, não tratado (correspondência 1:1) que compartilhava um PS semelhante. Estimamos o PS por regressão logística da exposição ao RUXO nas covariáveis basais no início do tratamento. A correspondência foi realizada usando o método do vizinho mais próximo sem substituição e com um calibre de largura igual a 0,2 do desvio padrão combinado do logit PS. Para todas as hipóteses testadas, um 2-tailed $P < 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o Software STATA, versão 16 (StataCorp LP, College Station, TX).

A coorte atualizada do registro ERNEST compreendeu 1.010 pacientes com MF: 584 (57,8%) com MF primária (PMF), 207 (20,5%) com trombocitemia pós-essencial (PET)-MF e 219 (21,7%) com pós-policitemia vera (PPV)-MF. Ao todo, 365 pacientes morreram até o final de 2014; os dados clínicos e o desfecho dos 645 casos restantes foram atualizados até o final de 2018. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1 complementar. A idade mediana foi de 63,7 anos e 59,9% eram homens. De acordo com o período de diagnóstico, 237 (23,5%) pacientes foram diagnosticados de 2001 a 2004, 371 (36,7%) de 2005 a 2008 e 402 (39,8%) de 2009 a 2012. Na coorte geral, 598 pacientes (59,2%) na inscrição havia recebido terapia de citorredução; 487 (48,2%) receberam apenas hidroxiureia (HU) e 108 pacientes receberam RUXO. Deste último, 69 (64%) foram tratados com HU e 2 (1,9%) com interferon. Entre os pacientes tratados com citorredução durante o acompanhamento, na primeira administração, os pacientes tratados com RUXO eram

significativamente mais jovens (64,5 vs 67,0 anos; $P = 0,02$), tinha esplenomegalia maciça (≥ 20 cm da margem costal esquerda; 36,6% vs 6,0%; $P < 0,001$) e apresentava sintomas constitucionais (80% vs 49,1%; $P = 0,03$) em comparação com aqueles tratados apenas com HU. O tempo até o primeiro tratamento com HU (mediana, 0,0 ano; intervalo, 0,0-1,2 anos) foi significativamente menor do que com RUXO (mediana, 4,5 anos; intervalo, 2,2-6,7; $P < 0,001$). Após um acompanhamento médio de 5,2 anos (intervalo, 2,3-8,2), ocorreram 625 mortes com uma taxa de mortalidade (por 100 pessoas-ano) de 10,9 (95% CI, 10,1-11,8). A SG mediana foi de 6,2 anos (95% CI, 2,8-12,6), sem diferença significativa de acordo com as categorias diagnósticas ($P = 0,49$). A OS mediana de toda a população de estudo, de acordo com a categoria IPSS considerada no momento do diagnóstico, não foi alcançada para a categoria de baixo risco; foi de 7,7 anos (95% CI: 3,8-12,9) para intermediário-1, 5,0 anos (95% CI: 2,2-9,1) para intermediário-2 categorias de risco; e foi de 2,8 anos (IC 95%: 1,5-5,0) para a categoria de alto risco ($P < 0,0001$). De acordo com o escore MYSEC-PM, o SG médio da MF secundária não foi alcançado para pacientes de baixo risco, 6,0 anos (IC 95%: 2,9-10,5) para pacientes com intermediário-1 e 3,2 anos (IC 95%: 1,8- 6,0) para risco intermediário-2 e 1,8 anos (95% CI: 0,7-7,1) para aqueles com alto risco ($P < 0,001$). A SG mediana foi significativamente maior em pacientes tratados com RUXO em comparação com aqueles que receberam HU (6,7 vs 5,1 anos; $P = 0,001$). Notavelmente, em toda a população do estudo, a relevância prognóstica da exposição ao RUXO foi principalmente restrita a pacientes que, no início do tratamento, estavam nas categorias de risco mais alto do DIPSS (risco intermediário-2 e alto; HR, 0,53; IC 95%, 0,35 -0,82; $P = 0,004$). Em um modelo de regressão de Cox multivariável ajustado para covariáveis medidas no início do tratamento, idade (covariável linear, HR, 1,03; IC 95%, 1,02-1,04; $P < 0,001$), sexo masculino (HR, 1,58; IC 95%, 1,24-2,03; $P < 0,001$) e alta categoria DIPSS (HR, 2,96; 95% CI, 1,63-5,38; $P < 0,001$) foram identificados como fatores que afetaram negativamente a OS. Por outro lado, as variáveis protetoras foram um diagnóstico mais recente (2009-2012 vs 2001-2004; HR, 0,47; IC 95%, 0,35-0,65; $P < 0,01$) e tratamento com RUXO (HR, 0,62; IC 95%, 0,40-0,95; $P = 0,029$). Para garantir a comparabilidade entre os pacientes tratados com HU e RUXO, realizamos uma análise de correspondência de PS. As características dos pacientes tratados apenas com HU e RUXO (recebidos como tratamento de primeira ou segunda linha após HU) antes e depois da correspondência de PS são relatadas na tabela suplementar 2 ($n = 50$ em cada grupo, independentemente do diagnóstico). A SG mediana foi de 7,7 anos em pacientes tratados com RUXO em comparação com 3,4 anos em pacientes tratados apenas com HU ($P = 0,002$). Além disso, não houve diferença na SG mediana dependendo se RUXO foi usado como tratamento de primeira linha ($n = 23$ ou 50; 46%) ou após HU ($n = 27$ de 50; 54%): 6,4 vs 7,8 anos, respectivamente ($P = 0,99$).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver item anterior.

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Existem evidências que demonstram benefício sintomático, qualidade de vida e benefício significativo em termos de SG dos pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária classificados como de risco intermediário e alto com o uso do ruxolitinibe.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Guglielmelli, Paola et al. "Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study." *Blood advances* vol. 6,2 (2022): 373-375. doi:10.1182/bloodadvances.2021006006
2. Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.
3. Tefferi A. Pathogenetic mechanisms in primary myelofibrosis. In: Up to Date. Available: https://www.uptodate.com/contents/pathogenetic-mechanisms-in-primarymyelofibrosis?sectionName=JAK2%20mutations&search=mielofibrose&topicRef=4531&anchor=H7&source=see_link#H7
4. 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;92: 289–297.
5. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol*. 1999;61: 10–15.
6. Tefferi A. Prognosis of myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.
7. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012;158: 453–471.
8. Tefferi A. Management of primary myelofibrosis. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.
9. CONITEC-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS; 2017.
10. Post TW, editor. Ruxolitinib: drug information. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.
11. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD010298.
12. CONITEC-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS. Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto: Relatório de Recomendação. COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS; 06/2020.

13. Wade R, Hodgson R, Biswas M, Harden M, Woolacott N. A Review of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics*. 2017;35: 203–213.

14. Ruxolitinib (Jakavi) for myelofibrosis: final economic guidance report. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodrjakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf> 15.

Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: 24 month predicted versus actual analysis. 2019 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/2018-09/ruxolitinibfor-myelofibrosis>

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país. <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem

abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP