

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Curvelo

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008888

**IDADE:** 63 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: C94.5

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Ruxolitinibe 20mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Mielôfibrose primária

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 65.769

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Diagnóstico e quadro clínico

1.1. O diagnóstico de mielofibrose primária (CID C94.5), conforme relatado nos autos, está corretamente enquadrado dentro das neoplasias mieloproliferativas crônicas?

1.2. Quais são os principais parâmetros clínicos e laboratoriais que indicam gravidade ou progressão da mielofibrose?

1.3. O quadro descrito (esplenomegalia volumosa e pancitopenia) configura risco iminente à vida ou apenas quadro de cronicidade com necessidade de acompanhamento contínuo?

Tratamentos disponíveis no SUS

2.1. Quais são as opções terapêuticas incorporadas ao SUS atualmente indicadas para o manejo da mielofibrose primária?

2.2. O medicamento hidroxiureia permanece como tratamento de primeira linha para controle de sintomas e parâmetros hematológicos nesses casos?

2.3. Há diretrizes clínicas ou protocolos nacionais que recomendem outras opções além da hidroxiureia e do transplante de medula óssea?

Eficácia e segurança do Ruxolitinibe

3.1. Com base em estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises, o Ruxolitinibe apresenta evidências robustas de eficácia no

aumento da sobrevida global ou na prevenção da transformação leucêmica?

3.2. O medicamento produz melhora clínica apenas sintomática (ex: redução do volume esplênico, fadiga e dor abdominal) ou altera efetivamente a evolução natural da doença?

3.3. Quais são os principais efeitos adversos associados ao uso prolongado do Ruxolitinibe, especialmente em pacientes com plaquetopenia ou anemia preexistente?

Comparação terapêutica e substituibilidade

4.1. Considerando a hidroxiureia, há evidências de que o Ruxolitinibe seja superior em termos de sobrevida, segurança e qualidade de vida?

4.2. Em casos em que o transplante de medula óssea é indicado mas adiado, o uso do Ruxolitinibe apresenta papel comprovado como terapia-ponte (“bridge therapy”)?

4.3. Há substitutos terapêuticos incorporados ao SUS com perfil de eficácia comparável ou suficiente para controle da mielofibrose?

Análise sob a ótica da Medicina Baseada em Evidências

5.1. Quais são as principais revisões sistemáticas ou metanálises publicadas nos últimos cinco anos sobre o uso do Ruxolitinibe em mielofibrose primária?

5.2. Essas evidências científicas apontam benefício clinicamente relevante em pacientes idosos e com quadro de pancitopenia, como o caso em análise?

5.3. Há consenso internacional quanto à indicação do medicamento em pacientes com plaquetopenia abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>?

Avaliação de custo-efetividade e incorporação

6.1. O medicamento Ruxolitinibe possui incorporação vigente no SUS para alguma indicação oncológica ou hematológica?

6.2. Quais foram os fundamentos científicos e econômicos da não incorporação do Ruxolitinibe ao SUS conforme os Relatórios CONITEC nº 531/2020 e nº 735/2022?

6.3. Há atualização posterior da CONITEC ou de agências internacionais (NICE, CADTH, FDA, EMA) que altere a avaliação anterior quanto à sua relação custo-benefício?

Urgência e prognóstico

7.1. O quadro clínico descrito impõe risco de morte, incapacidade funcional grave ou dano irreversível se o medicamento não for iniciado imediatamente?

7.2. O uso do Ruxolitinibe pode adiar ou evitar a necessidade de transplante de medula óssea?

7.3. Em que situações clínicas a indicação off label do Ruxolitinibe seria tecnicamente justificável sob critérios de exceção?

Conclusão técnica solicitada

8.1. À luz das evidências atuais e dos protocolos do SUS, o uso do Ruxolitinibe no caso concreto pode ser considerado imprescindível, insubstituível e urgente?

8.2. Caso não, quais seriam as alternativas terapêuticas adequadas e disponíveis no SUS que devem ser priorizadas?

8.3. Recomenda-se o fornecimento judicial do medicamento ou o acompanhamento clínico com terapias já incorporadas e de menor custo?

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme relatório hematológico de 13 e 21/10/2025, trata-se de paciente de **63 anos, com diagnóstico de mielofibrose primária. Apresenta esplenomegalia, sintomas constitucionais importantes por doença hematológica, anemia com alta necessidade transfusional e Pesquisa Jak 2 positiva. Candidato ao transplante alogênico de medula óssea, com doador (irmã) 100% compatível. Indicado tratamento imprescindível e urgente com ruxolutinibe, temporariamente, por 12 meses, 20mg 2vezes/dia, como ponte para transplante visando a redução da esplenomegalia, de modo a viabilizar o transplante. A não realização do tratamento acarretará em inaptidão para o transplante, com progressão da doença e da esplenomegalia, piora da anemia e aumento da necessidade de transfusões, transformação para leucemia mieloide aguda e óbito. Teve negativa da Secretaria Estadual de Saúde Prefeitura Municipal de Lajinha, sob alegação que o medicamento não é consta na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e nem na lista do**

**Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, não sendo disponibilizado no SUS.**

**A mielofibrose é uma neoplasia maligna rara, hematológica, mieloproliferativa crônica. Caracterizada por um distúrbio clonal de células mieloides associada ao excesso de fibras de reticulina e/ou colágeno, e com fibrose medular progressiva, e algum grau de atipia no megacariócito e aumento subsequente na hematopoiese extramedular primariamente em fígado e baço, que se avolumam de forma significativa. Pode ser primária ou secundária. A mielofibrose secundária ocorre como parte de outras doenças mieloprolifretativas malignas e não malignas como policitemia vera, trombocitose essencial, mieloma múltiplo, leucemia. Neste caso acredita-se que a fibrose derive da resposta ao incremento do fator de crescimento plaquetário. A mielofibróse primária é a mais comum com pico de incidência entre 50 e 70 anos de idade, incidência estimada de 0,5 a 1,33 casos por 100.000 habitantes/ano. Resulta da transformação neoplásica das células-tronco da medula óssea multipotente, acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular com estroma colagênico, osteosclerose e angiogênese, ou seja, a medula óssea se torna extremamente densa e rígida, resultando em fibrose da medula e produção de células sanguíneas anormais e imaturas. 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.**

**Clinicamente pode ocorrer esplenomegalia, anemia, sintomas constitucional (fadiga, sudorese noturna, febre), caquexia, dor óssea, infarto esplênico, prurido, trombose, sangramentos ou elevações inexplicáveis em LDH. Dentre as principais causas de morte associadas a esta doença, a progressão leucêmica ocorre em aproximadamente 20%**

dos pacientes, eventos cardiovasculares e as consequências das citopenias, incluindo as infecções e sangramentos. Para fins de prognóstico, a doença é estratificada em risco, seguindo o modelo do International Prognostic Scoring System (IPSS), desenvolvido pelo IWMRT. Neste sistema de estratificação, cinco preditores independentes são levados em conta: idade > 65 anos, hemoglobina < 10 g/dL, contagem de leucócitos > 25.000/mm<sup>3</sup>, blastos no sangue periférico ≥ 1%, e presença de sintomas constitucional. A sobrevida média é de cinco anos do início, mas a variação é ampla; alguns pacientes têm distúrbio rapidamente progressivo, com sobrevida curta, e outros têm demora no diagnóstico inicial, sendo a sobrevida média de 54% em 3 anos. Pontos desfavoráveis no prognóstico incluem Hb<10 g%, história de transfusões, leucocitose e leucopenia, e contagem de plaquetas<100.000/μL. Pacientes no grupo de risco menos favorável geralmente sobrevivem menos de 1 ano. Atualmente o Dynamic International Prognostic Scoring System-plus (DIPSS-plus) tem sido usado para estratificar o risco.

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 critérios principais e um dos critérios menores. Critérios principais: proliferação megacariocítica e atipia acompanhada por fibrose reticulínica e/ou colagênica, celularidade aumentada na medula óssea e mutação nos genes JAK2, CALR ou MPL. Critérios menores anemia, leucócitos ≥ 11.000, esplenomegalia palpável, DHL elevada e leucoeritoblastose. Assim, um hemograma e esfregaço sanguíneo, assim como o exame da medula óssea com teste citogênico devem ser realizados.

Apesar de alguns avanços recentes no conhecimento acerca da patogenia molecular da mielofibrose primária, as poucas opções terapêuticas existentes explicam que esta continue a ser, de entre as

neoplasias mieloproliferativas “clássicas” BCR-ABL- negativas, a que tem maior mortalidade. A mielofibrose primária é muito heterogênea molecular e clinicamente apresentando as várias mutações descritas sendo as principais a JAK2V617F e da calreticulina; as decisões terapêuticas baseiam-se na estratificação dos doentes de acordo com esquemas de classificação de risco do DIPSS-plus. 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.

O tratamento convencional é limitado e respeita as características individuais do paciente. O uso de fármacos como:

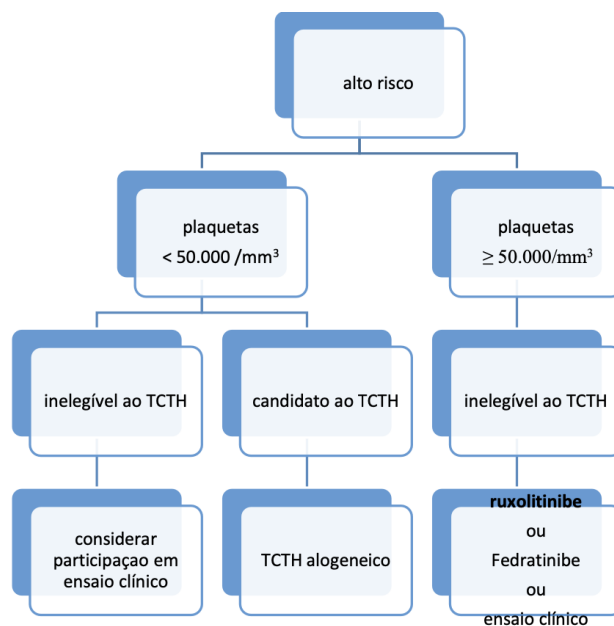
- hidroxiureia, a qual controla a eritrocitose e trombocitose, esplenomegalia, aumento dos glóbulos brancos (leucocitose), e controle sintomático como dor óssea e prurido, mas com duração variável e piora da anemia. O significado deste controle é desconhecido.
- Glicocorticoides uso racional se justifica pela inibição do processo inflamatório ou possível mecanismo imune que podem estar envolvidos na patogênese.
- Eritropoetina humana recombinante para o tratamento da anemia associada,
- Imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) que podem ser associados ao glicocorticóide,
- Danazol pode ser uma opção no tratamento da anemia secundária à mielofibrose. No entanto, não há evidências de que ele seja eficaz no tratamento da esplenomegalia associada à mielofibrose,
- Interferona,
- Inibidores da via JAK (ruxolitinibe).

Entretanto nenhum tipo reverte ou controla o processo subjacente, exceto transplante alogênico de células-tronco (TCTH) envolve terapia

sintomática. A cura só ocorre com o transplante alógeno de células tronco (TCTH) e algumas vezes um inibidor de quinas.

A procura de fármacos que interferissem especificamente com a patogênese molecular da mielofibrose primária levou buscar e desenvolvimento dos inibidores da JAK, eficazes mesmo em doentes sem a mutação JAK2 V617F. Atualmente, o ruxolitinibe, Jakafi®, desenvolvido pelos laboratórios Incyte Corporation e a Novartis AG, é o único medicamento já aprovado como um inibidor seletivo das Janus Quinases associadas (JAKs) – JAK1 e JAK2 usados no tratamento de mielofibrose. A sinalização de JAK envolve o recrutamento de transdutores de sinais e ativadores de transcrição (STATs) para receptores da citocina, 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. Ação do ruxolitinibe consiste em bloquear um grupo de enzimas JAK, as quais estão envolvidas na produção e crescimento das células sanguíneas e que estão sobreproduzidas na mielofibrose, levando à produção de muitas células sanguíneas anormais e imaturas. Estas células sanguíneas imaturas migram para os órgãos, incluindo o baço, provocando o seu aumento. Ao bloquear as enzimas, esta droga diminui a produção de células sanguíneas anormais, reduzindo a esplenomegalia e os sintomas da doença, além de proporcionar uma significativa melhora no quadro clínico geral do paciente. Vários estudos demonstraram a sua eficácia na diminuição da esplenomegalia e na melhoria sintomática e seu potencial efeito de aumento relevante da sobrevivência repetindo os resultados gerados pelos estudos COMFORT I (ruxolitinibe comparado a placebo) e COMFORT II (ruxolitinibe comparado a melhor terapêutica disponível). Entretanto revisão sistemática da literatura divulgada pela Cochrane Library em 2015 demonstrou que existe ainda insuficiência de evidências que permitem concluir a respeito da eficácia e da segurança

**do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose, já que os estudos incluem um número pequeno de pacientes que pode gerar resultados imprecisos. Assim recomendam seu uso deva ser administrado com cautela, mesmos que estudos fase III tenham mostrado benefícios desta droga, até que novos estudos com uma número maior de pacientes forneçam mais informações quanto aos efeitos do ruxolitinibe. 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. Dentre os medicamentos citados na diretriz, tem-se a hidroxiureia, os glicocorticoides, eritropoetina humana recombinante, interferona, imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inibidores da via JAK (ruxolitinibe). 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. Nas diretrizes de prática clínica do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 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 abaixo sendo indicado ruxolitinibe, mantido até progressão da doença ou perda da resposta terapêutica. Existem algumas citações do uso do ruxolitinibe pela sua possibilidade de reduzir a esplenomegalia associada à mielofibrose, como ponte para o transplante em indivíduos com citopenias graves com alta dependência transfusional**



Fonte: National Comprehensive Cancer Network, 2021 (18).  
 Figura 1. Algoritmo para tratamento de mielofibrose - alto risco

Desde 2011, o ruxolitinibe é amplamente administrado nos Estados Unidos em pacientes diagnosticados com a doença, assim como na Inglaterra, Canadá, Portugal, Austrália após a liberação pelo National Institute for Health and Care Excellence's (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

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. Dentre os medicamentos mencionados na diretriz da ABHH, a HU, alfaepoetina e alfa ou betainterferona são disponibilizadas no SUS, no componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF) para tratamento de doenças específicas. A HU é disponibilizada para o tratamento da anemia falciforme e transtornos falciformes. Entretanto a HU não possui indicação em bula para o tratamento da mielofibrose. Seu uso na mielofibrose no SUS é obtido pelos estabelecimentos que atendem

**pacientes com essa doença.** 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. **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. Lenalidomida e pomalidomida não estão incorporadas no SUS. Entretanto não há nenhum outro medicamento registrado no Brasil com indicação específica para o tratamento de mielofibrose, que não seja o Ruxolitinibe, registrado em 2015. Em 2022 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), sem nenhuma declaração de conflito de interesse, **deliberou desfavorável à incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco, com plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética.** Considerou-se 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 (CONFORT I e II), 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. **Além os custos do medicamento para realidade brasileira excedem muito o limiar de disponibilidade a pagar da sociedade, estipulado em 3 vezes o PIB per capita.** Em 2017 o grupo técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas **para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) decidiu pela incorporação do ruxolitinibe em razão da ausência de alternativas terapêuticas para o manejo da mielofibrose.**

**O cuidado a paciente oncológico no SUS está estruturado nas unidades de saúde referência UNACONS e CACONS, sendo estas as**

responsáveis pelo tratamento integral do paciente, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o **manejo de eventuais complicações**. Assim **os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS** não representam meros pontos de distribuição de antineoplásicos ou terapia adjuvante, mas **são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, padronizam, adquirem e prescrevem, na observância de protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes, sendo ressarcidos pelo mesmo conforme o código do procedimento registrado na Apac.**

**Conclusão:** trata-se de paciente de **63 anos, com mielofibrose primária. Apresenta esplenomegalia, sintomas constitucionais importantes por doença hematológica, anemia com alta necessidade transfusional e Pesquisa Jak 2 positiva. Candidato aa transplante alogênico de medula óssea, com doador (irmã) 100% compatível. Indicado tratamento imprescindível e urgente com ruxolutinibe, temporariamente, por 12 meses, 20mg 2vezes/dia, como ponte para transplante visando a redução da esplenomegalia, de modo a viabilizar o transplante. A não realização do tratamento acarretará em inaptidão ao transplante, com progressão da doença e da esplenomegalia, piora da anemia e aumento da necessidade de transfusões, transformação para leucemia mieloide aguda e óbito. Teve negativa da Secretaria Estadual de Saúde e da Prefeitura Municipal de Lajinha, pois o medicamento não consta na RENAME e na lista do CEAF, não sendo disponibilizado no SUS.**

1.1. O diagnóstico de mielofibrose primária (CID C94.5), conforme relatado nos autos, está corretamente enquadrado dentro das neoplasias mieloproliferativas crônicas? **A mielofibrose primária é causada por transformação neoplásica de uma célula-tronco pluripotente da medula**

óssea, com consequente fibrose da medula, configurando uma doença mieloproliferativa crônica.

1.2. Quais são os principais parâmetros clínicos e laboratoriais que indicam gravidade ou progressão da mielofibrose? Clinicamente **pode ocorrer esplenomegalia, anemia, sintomas constitucional (fadiga, sudorese noturna, febre), caquexia, dor óssea, infarto esplênico, prurido, trombose, sangramentos ou elevações inexplicáveis em LDH.**

1.3. O quadro descrito (esplenomegalia volumosa e pancitopenia) configura risco iminente à vida ou apenas quadro de cronicidade com necessidade de acompanhamento contínuo? Para fins de **prognóstico, a doença é estratificada em risco, seguindo o modelo do IPSS** Neste sistema de estratificação, **cinco preditores independentes são levados em conta: idade > 65 anos, hemoglobina < 10 g/dL, contagem de leucócitos > 25.000/mm<sup>3</sup>, blastos no sangue periférico ≥ 1%, e presença de sintomas constitucional.** Assim a esplenomegalia é uma expressão da doença que, isoladamente, **não representa um risco iminente e agudo à vida, mas um indicativo de doença avançada.** Como toda a doença avançada que **exige acompanhamento clínico contínuo.**

Tratamentos disponíveis no SUS

2.1. Quais são as opções terapêuticas incorporadas ao SUS atualmente indicadas para o manejo da mielofibrose primária? **ABHH publicou em 2019 diretrizes de diagnóstico e tratamento** das neoplasias mieloproliferativas, a qual inclui a mielofibrose. **Dentre os medicamentos citados na diretriz, tem-se a HU os glicocorticoides, eritropoetina humana recombinante, interferona, imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) disponíveis no SUS, disponibilizadas no CEAf para tratamento de doenças específicas. A HU é disponibilizada no SUS para o tratamento da anemia falciforme e transtornos falciformes.** Entretanto a HU não possui indicação em bula para o tratamento da mielofibrose. **Seu uso na mielofibrose no SUS é obtido pelos estabelecimentos que atendem pacientes com essa doença.**

2.2. O medicamento hidroxiureia permanece como tratamento de primeira linha para controle de sintomas e parâmetros hematológicos nesses casos? **As decisões terapêuticas baseiam-se na estratificação dos doentes de acordo com esquemas de classificação de risco do DIPSS-plus. O tratamento convencional é limitado e respeita as características individuais do paciente. Visa 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.** As diretrizes médicas atuais, como as **AMB** e manuais de referência, **indicam a HU para controle da eritrocitose, trombocitose, esplenomegalia e os sintomas, mas com duração variável, a defeito da piora da anemia. É importante salientar que o significado deste controle é desconhecido.**

2.3. Há diretrizes clínicas ou protocolos nacionais que recomendem outras opções além da hidroxiureia e do transplante de medula óssea? **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.** As diretrizes médicas atuais, como as da **AMB** e manuais de referência e **da ABHH** inclui no tratamento da mielofibrose **a HU, os glicocorticoides, eritropoetina humana recombinante, interferona, imunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) e inibidores da via JAK (ruxolitinibe).**

Eficácia e segurança do Ruxolitinibe

3.1. Com base em estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou metanálises, o Ruxolitinibe apresenta evidências robustas de eficácia no aumento da sobrevida global ou na prevenção da transformação leucêmica? **Vários estudos demonstraram a sua eficácia na diminuição da esplenomegalia e na melhoria sintomática e seu potencial efeito de aumento relevante da sobrevida repetindo os resultados gerados pelos estudos COMFORT I e II.** Entretanto revisão sistemática da literatura

divulgada pela **Cochrane Library** em 2015 demonstrou que existe ainda **insuficiência de evidências que permitem concluir a respeito da eficácia e da segurança do ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose, já que os estudos incluem um número pequeno de pacientes que pode gerar resultados imprecisos. Assim recomendam seu uso deva ser administrado com cautela**, mesmos que estudos fase III tenham mostrado benefícios desta droga, **até que novos estudos com número maior de pacientes forneçam mais informações quanto aos seus efeitos.**

3.2. O medicamento produz melhora clínica apenas sintomática (ex: redução do volume esplênico, fadiga e dor abdominal) ou altera efetivamente a evolução natural da doença? **Esta droga diminui a produção de células sanguíneas anormais, reduzindo a esplenomegalia e os sintomas da doença, além de proporcionar uma significativa melhora no quadro clínico geral do paciente. Estudos demonstraram a sua eficácia na diminuição da esplenomegalia e na melhora sintomática. Seu efeito no aumento da sobrevida é potencial.**

3.3. Quais são os principais efeitos adversos associados ao uso prolongado do Ruxolitinibe, especialmente em pacientes com plaquetopenia ou anemia preexistente? No geral, o ruxolitinibe **é um tratamento oral bem tolerado com aproximadamente 25–33% de efeitos adversos.** As principais toxicidades são hematológica, grau 3-4, anemia moderada que pode corrigir com o tempo, e trombocitopenia, que pode ser muito grave, ocorrem em **15-40% dos casos. Fadiga, diarreia, cefaleia e ganho de peso também é observado com possíveis anormalidades no metabolismo lipídico. O prurido pode ocorrer.** A toxicidade de médio prazo é uma supressão imunológica que pode ser responsável pela reativação de infecções virais, particularmente herpes zoster e HIV1 e infecções bacterianas, como pneumonia, reativação da tuberculose e infecções do trato urinário.

Comparação terapêutica e substituíbilidade

4.1. Considerando a hidroxiureia, há evidências de que o Ruxolitinibe seja superior em termos de sobrevida, segurança e qualidade de vida? As evidências indicam que assim como a HU o ruxolitinibe não cura doença. Entretanto **não há nenhum outro medicamento registrado no Brasil com indicação específica para o tratamento de mielofibrose, que não seja o Ruxolitinibe, registrado em 2015.**

4.2. Em casos em que o transplante de medula óssea é indicado mas adiado, o uso do Ruxolitinibe apresenta papel comprovado como terapia-ponte (“bridge therapy”)? Existem algumas **citações do uso do ruxolitinibe** pela sua possibilidade de reduzir a esplenomegalia associada à mielofibrose, **como ponte para o transplante em indivíduos com citopenias graves com alta dependência transfusional, mas sem uma evidencia forte.**

4.3. Há substitutos terapêuticos incorporados ao SUS com perfil de eficácia comparável ou suficiente para controle da mielofibrose? **O único tratamento que pode possibilitar a cura da doença é o TCTH, mas ainda existe dificuldade em se estabelecer o melhor momento para sua realização**

Análise sob a ótica da Medicina Baseada em Evidências

5.1. Quais são as principais revisões sistemáticas ou metanálises publicadas nos últimos cinco anos sobre o uso do Ruxolitinibe em mielofibrose primária? Loscocco GG, Guglielmelli P. Targeted Therapies in Myelofibrosis: Present Landscape, Ongoing Studies, and Future Perspectives. **Am J Hematol.** 2025;100(Suppl 4):30-50. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, Ugo V, Kiladjian JJ, Luque Paz D, Riou J. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. **Blood Cancer J.** 2021;11(7):135, Al-Ali HK, Gerds AT, Grunwald MR, Yu J. A Review of Real-World Experience With Ruxolitinib for Myelofibrosis. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2025;25(5):e262-e281.

5.2. Essas evidências científicas apontam benefício clinicamente relevante em pacientes idosos e com quadro de pancitopenia, como o caso em análise? **Ao bloquear um grupo de enzimas JAK**, as quais estão envolvidas na produção e crescimento das células sanguíneas e que estão sobreativadas

na mielofibrose, **esta droga diminui a produção de células sanguíneas anormais, reduzindo a esplenomegalia e os sintomas da doença**, além de proporcionar uma **significante melhora no quadro clínico geral do paciente. Apesar de um efeito fraco na causa da própria doença, melhora o estado clínico dos pacientes.**

5.3. Há consenso internacional quanto à indicação do medicamento em pacientes com plaquetopenia abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$ ? **Nas diretrizes de prática clínica do NCCN, seu uso está recomendado, nos casos com com plaquetas acima de  $50.000/\text{mm}^3$ , inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética mantido até progressão da doença ou perda da resposta terapêutica.**

Avaliação de custo-efetividade e incorporação

6.1. O medicamento Ruxolitinib possui incorporação vigente no SUS para alguma indicação oncológica ou hematológica? **Até o momento o no Brasil não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para mielofibrose primária ou secundária.**

6.2. Quais foram os fundamentos científicos e econômicos da não incorporação do Ruxolitinibe ao SUS conforme os Relatórios CONITEC nº 531/2020 e nº 735/2022? **Em 2022 a Conitec, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberou desfavorável à incorporação de ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose IPSS intermediário-2 ou alto risco, com plaquetas acima de  $100.000/\text{mm}^3$ , inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética.** Considerou-se 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. Entretanto, a **sobrevida global advém de dois ensaios clínicos conduzidos há mais de 10 anos (CONFORT I e II), 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. **Além os custos do medicamento para realidade brasileira excedem muito o limiar de disponibilidade a pagar da**

**sociedade, estipulado em 3 vezes o PIB per capita. Em 2017 o grupo técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS decidiu pela incorporação do ruxolitinibe em razão da ausência de alternativas terapêuticas para o manejo da mielofibrose.**

6.3. Há atualização posterior da CONITEC ou de agências internacionais (NICE, CADTH, FDA, EMA) que altere a avaliação anterior quanto à sua relação custo-benefício? **As cinco agências de ATS internacionais NICE, CADTH, SMC, INFARMED e PBS recomendaram a inclusão deste medicamento no sistema de saúde dos respectivos países, alegando não apenas o benefício clínico, mas também por ser custo-efetivo, sendo esta medicação amplamente utilizada nestes países e nos EUA.**

Urgência e prognóstico

7.1. O quadro clínico descrito impõe risco de morte, incapacidade funcional grave ou dano irreversível se o medicamento não for iniciado imediatamente? **o único tratamento que pode possibilitar a cura da doença é o TCTH, mas ainda existe dificuldade em se estabelecer o melhor momento para sua realização.**

7.2. O uso do Ruxolitinibe pode adiar ou evitar a necessidade de transplante de medula óssea? **A cura da mielôfibróse só é possível com o TCTH, sendo todos os demais tratamentos apresentam finalidade apenas de controle dos sintomas. O ruxolitinibe é uma opção no tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em adultos com mielofibrose primária e secundária, com risco intermediário-2 ou alto, conforme recomendação das agencias internacionais.**

7.3. Em que situações clínicas a indicação off label do Ruxolitinibe seria tecnicamente justificável sob critérios de exceção? **Não se aplica.**

Conclusão técnica solicitada

8.1. À luz das evidências atuais e dos protocolos do SUS, o uso do Ruxolitinibe no caso concreto pode ser considerado imprescindível, insubstituível e urgente? Conforme os protocolos do **SUS o cuidado a**

paciente oncológico está estruturado nas UNACONs e CACONs, sendo estas as responsáveis pelo tratamento integral do paciente, incluindo a seleção e fornecimento de medicamentos antineoplásicos como no caso concreto, assim como daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia e manejo de eventuais complicações.

8.2. Caso não, quais seriam as alternativas terapêuticas adequadas e disponíveis no SUS que devem ser priorizadas? **Até o momento o no Brasil não há PCDT ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para mielofibrose primária ou secundária. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS não representam meros pontos de distribuição de antineoplásicos ou terapia adjuvante, mas são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, padronizam, adquirem e prescrevem, na observância de protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac, como no caso concreto.**

8.3. Recomenda-se o fornecimento judicial do medicamento ou o acompanhamento clínico com terapias já incorporadas e de menor custo? **Há poucas opções terapêuticas existentes para tratamento das neoplasias mieloproliferativas. Entretanto nenhum tipo reverte ou controla o processo, sendo todos estes tratamentos apenas sintomáticos, a não ser o TCTH. O ruxolitinibe é uma opção no tratamento da esplenomegalia ou sintomas relacionados à doença em adultos com mielofibrose primária e secundária, com risco intermediário-2 ou alto, conforme recomendação das agencias internacionais. Também a HU pode ser usada para controle da esplenomegalia e trombocitose.**

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1- Santos L, Sobrinho-Simões M. Mielofibrose: avanços recentes no diagnóstico e terapêutica. Monografia do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal. Maio de 2015. 28p. Disponível em: [https://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub\\_geral.show\\_](https://sigarra.up.pt/fmdup/pt/pub_geral.show_)

[file?pi\\_gdoc-id+543112](#)

2- Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and janus kinase -2 inhibitors for treatment of myelofibrosis. Cochrane Database of systematic reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD010298. DOI: 10.1002/14651858.CD010298.pub2. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010298.pub2/epdf/abstract>

3- Komatsu N, Kirito K, Shimoda K, Ishikawa T, Ohishi K, Ohyashiki K, Takahashi N, Okada H, Amagasaki T, Yonezu T, Akashi K. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in a multicenter, open-label study in Japanese patients with myelofibrosis. **Int J Hematol.** 2017;105:309. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-016-2130-z#citeas>.

4- Harrison CN, Talpaz M, Mead AJ. Ruxolitinib is effective in patients with intermediate-1 risk myelofibrosis: a summary of recent evidence. **Leukemia & Lymphoma.** 2016;57:10,2259-67. Disponível em: [https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428194\\_2016.1195501?needAccess=true\\_](https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10428194_2016.1195501?needAccess=true_)

5- Wade R, Hodgson R, Biswas M, Harden M, Woolacott N. A Review of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis: A Critique of the Evidence **Pharmaco Economics.** 2017;35:203. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0447-3>.

6- Mesa RA, Kiladjian J-J, Verstovsek S, Al-Ali HK, Gotlib J, Gisslinger H, Levy R, Siulnik A, Gupta V, Khan M, DiPersio JF, McQuitty M, Catalano JV, Hunter DS, Knoop L, Deininger M, Cervantes F, Miller C, Vannucchi AM, Silver RT, Barbui T, Talpaz M, Barosi G, Winton EF, Mendeson E, Harvey Jr JH, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM and Harrison C. Comparasion of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. **Haematologica.** 2014;99(2),292-8. Disponível em: <http://www.haematologica.org/content/99/2/292>.

7- Revisão do rol de procedimentos e eventos em saúde – 2018. Agência Nacional de Saúde Suplementar ANS. Resumo da 13ª reunião. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Particitacao\\_da\\_sociedade/2017\\_](http://www.ans.gov.br/images/stories/Particitacao_da_sociedade/2017_)

[gt\\_cosaude/gt\\_cosaude\\_reuniao\\_13\\_ata.pdf](#).

8- Síntese de evidência SE 05/2017. Ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde CCATES. Faculdade de Farmácia UFMG. 2017. 20p. Disponível em: [www.ccates.org.br/content/\\_pdf/PUB\\_1492437554.pdf](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492437554.pdf)

9- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. 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  $100.000/\text{mm}^3$ , inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220704_Portaria_54.pdf/View)

[br/midias/relatorios/portaria/2022/20220704\\_Portaria\\_54.pdf/View](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220704_Portaria_54.pdf/View)

10- 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. Relatório de recomendação no 735 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, 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220704\\_](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220704_)

[Relatorio\\_735\\_ruxolitinibe\\_mielofibrose.pdf/View](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220704_Relatorio_735_ruxolitinibe_mielofibrose.pdf/View)

11. Loscocco GG, Guglielmelli P. Targeted Therapies in Myelofibrosis: Present Landscape, Ongoing Studies, and Future Perspectives. **Am J Hematol.** 2025;100(Suppl 4):30-50. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12067168/>

12. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. **F1000Res.** 2018;7:82. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5773931/>.

13. Sureau L, Orvain C, Ianotto JC, Ugo V, Kiladjian JJ, Luque Paz D, Riou J.

Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. **Blood Cancer J.** 2021;11(7):135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34315858/>

14. Al-Ali HK, Gerds AT, Grunwald MR, Yu J. A Review of Real-World Experience With Ruxolitinib for Myelofibrosis. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2025;25(5):e262-e281. Disponível:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39837682/>

**V – DATA:**

09/12/2025

NATJUS - TJMG