

PARECER CONSULTA PÚBLICA Nº 18 – CONITEC

RUXOLITINIBE PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM MIELOFIBROSE, RISCO INTERMEDIÁRIO-2 OU ALTO, COM PLAQUETAS ACIMA DE 100.000/MM³, INELEGÍVEIS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICA

A Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) é a sociedade de classe que representa a comunidade científica e de profissionais da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular. A ABHH tem a missão de prezar pela qualidade na assistência médica e, conseqüentemente, no tratamento dos pacientes e serviços da especialidade, incentivando o avanço científico, defendendo a atuação técnica do setor, congregando os profissionais e dando apoio aos associados.

A ABHH tem o suporte científico e apoio técnico do Comitê de Doenças Mieloproliferativas Crônicas da ABHH, que é um órgão consultivo desta Associação, constituído por especialistas brasileiros com experiência e qualificação em suas áreas de atuação. Compete a este Comitê elaborar pareceres e documentos técnicos e científicos, além de promover e participar de campanhas educacionais e sociais e orientar a ABHH com relação a temas específicos da área.

Os membros do Comitê de Doenças Mieloproliferativas Crônicas da ABHH, vem através deste expediente, externar as considerações referentes à Consulta Pública Nº 18 de 04 de abril de 2022, a respeito de Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoética.

Mielofibrose e Necessidade médica não atendida no SUS

As neoplasias mieloproliferativas são neoplasias malignas hematológicas, que levam a proliferação aumentada das séries mielóides, mantendo sua maturação, ocasionando leucocitose e aumento da massa eritrocitária e/ou trombocitose (1,2). Especificamente, a mielofibrose é uma neoplasia mieloproliferativa RARA, podendo ser primária ou secundária a policitemia vera ou trombocitemia essencial, mas aqui mantendo as mesmas características clínicas e de tratamento que quando primária (3). Na fisiopatologia da doença, além do aumento das células progenitoras sanguíneas, é observado um aumento muito significativo dos níveis de citocinas sanguíneas que levam a fibrose medular e à sintomatologia da doença (4).

Ao progredir, essa sintomatologia é muito impactante, interferindo de maneira aguda na qualidade de vida, laborativa e familiar do paciente. Os sintomas constitucionais incluem anemia, fadiga intensa, desconforto abdominal, sensação de saciedade precoce, dores ósseas e musculares generalizadas, prurido e suores noturnos, e estão associados aos níveis elevados de citocinas inflamatórias presentes nos pacientes com mielofibrose (5). A esplenomegalia é um sinal marcante da doença, e está presente em aproximadamente 90% dos pacientes com mielofibrose, e, embora seja responsável por parte dos sintomas, não é a única causadora destes (6).

Em termos epidemiológicos, a mielofibrose é um câncer com incidência anual de 0,5 novos casos por 100.000 habitantes (7). As taxas de prevalência internacionais estão em cerca de 0,51 a 0,92 casos por 100.000 habitantes (8). A estimativa de prevalência de mielofibrose no Brasil é estimada em 0,69 casos por 100.000 habitantes (9), que está dentro das estimativas de dados internacionais publicados. A mediana de diagnóstico é de 65 anos, mas a doença pode ocorrer em qualquer idade (10).

A sobrevida de pacientes com mielofibrose é muito inferior à de pacientes sem a doença, e essa estimativa varia conforme o estágio da doença (11). A avaliação de prognóstico IPSS (*International Prognostic Scoring System*) é determinada ao diagnóstico, através de fatores adversos que o paciente possui (idade > 65 anos, sintomas constitucionais, leucócitos acima de 25.000/uL, presença de blastos em circulação, hemoglobina menor que 10 g/dL), sendo as classificações de risco: baixo, intermediário-1, intermediário-2 e alto. Dependendo do IPSS do paciente, a mediana de sobrevida pode variar de 2,3 anos para os grupos de maior risco, a 11,3 anos para os grupos de risco mais baixo (11). Entretanto, em uma análise realizada na população brasileira do SUS, relatou-se que a mediana da sobrevida dos pacientes foi menor, sendo identificada em 1,5 anos para os pacientes com classificação IPSS intermediário-2 e alto risco (12).

Adicionalmente, como mencionado anteriormente, a qualidade de vida dos pacientes com mielofibrose apresenta impacto muito relevante, principalmente devido a sintomatologia da doença. Em um estudo de Harrison e cols, realizado em diversos países (Austrália, Canadá, Alemanha, Japão, Itália e Reino Unido), no qual foi avaliado o impacto das neoplasias mieloproliferativas na qualidade de vida e na habilidade de trabalho dos pacientes, a maioria dos pacientes apresentaram redução importante na qualidade de vida e prejuízo no trabalho e nas atividades em geral. (13).

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas se trata da única opção curativa para a doença (14). Porém, a maioria dos pacientes não pode realizar o procedimento, pois se trata de uma população IDOSA, com COMORBIDADES, vários sem doadores compatíveis ou leitos disponíveis. Assim, outras alternativas terapêuticas são necessárias e imprescindíveis para estes pacientes, tanto para prolongar sua sobrevida como para melhorar seus sintomas e qualidade de vida (14).

Entretanto, as opções terapêuticas disponíveis no SUS são de caráter paliativo, não apresentando impacto na sobrevida ou mesmo de maneira significativa na sintomatologia ou qualidade de vida (15).

Por esse motivo, na ausência de ruxolitinibe, os pacientes do SUS encontram-se ÓRFÃOS em relação ao tratamento de sua doença. Não têm disponível nenhuma terapia específica eficaz e segura para o manejo da mielofibrose, sendo esta uma NECESSIDADE MÉDICA NÃO ATENDIDA, deixando os pacientes sem nenhum tratamento efetivo para sua doença (16,17).

Em um painel de especialistas conduzido em 2019, ficou evidenciado que os pacientes com mielofibrose atendidos no SUS só obtêm acesso ao único tratamento eficaz através de judicialização, sendo esta uma alternativa cara para os pacientes e para o Estado, limitada a alguns pacientes que têm condições de contratar um advogado e mesmo assim apenas em alguns Estados da União, onde ainda é permitido o médico participar deste processo. Ainda, os resultados deste painel apontam a disponibilidade destes tratamentos para mielofibrose apenas no sistema de saúde privado, representada por 24% da população total brasileira, o que agrava a disparidade e inequidade dos sistemas de saúde no país, reforçando ainda mais a realidade da “uma medicina para ricos e uma medicina para os pobres” no Brasil (18).

Ruxolitinibe e avaliação de outras agências de tecnologia em saúde (ATS) internacionais

O ruxolitinibe é o único medicamento aprovado para o tratamento de mielofibrose pela ANVISA desde 2016, há 7 anos, para o tratamento de pacientes com mielofibrose intermediário e alto risco de acordo com o IPSS (15).

Em termos de reembolso e acesso, o ruxolitinibe para tratamento de mielofibrose foi avaliado durante a revisão do Rol de procedimentos e eventos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), e após análise das evidências clínicas e econômicas, o medicamento foi incluído nas Diretrizes de Utilização (DUT) de terapias antineoplásicas orais para tratamento de câncer desde 2018 (19). Portanto, os pacientes do sistema privado apresentam acesso ao tratamento desde essa publicação.

No contexto internacional, as principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), como o NICE (20), CADTH (21) e PBAC (22) já reconheceram a necessidade médica não atendida da mielofibrose, as evidências e os benefícios clínicos de ruxolitinibe, com a inclusão e recomendação positiva de reembolso da tecnologia em seus respectivos países, desde 2016. As tomadas de decisão foram baseadas nos benefícios clínicos comprovados de ruxolitinibe versus placebo ou melhor terapia disponível obtidos dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II (20-22).

Estudos clínicos randomizados – COMFORT-I e COMFORT-II

Os estudos COMFORT-I (23) e COMFORT-II (24) são os estudos pivotais e ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e a segurança de ruxolitinibe versus placebo e melhor terapia disponível (BAT), respectivamente, para o tratamento de pacientes com mielofibrose, IPSS intermediário-2 ou alto risco.

No estudo COMFORT-I (23), o desfecho primário foi a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 24, além de avaliar desfechos como sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia, redução de pelo menos 50% nos sintomas e alteração na pontuação total de sintomas (MFSAF). No estudo COMFORT-II (24), os principais desfechos avaliados foram a proporção de pacientes que alcançaram $\geq 35\%$ de redução do volume do baço em relação ao valor basal até a semana 48, sobrevida global, duração de redução de esplenomegalia, qualidade de vida e sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, em ambos os casos, o perfil de segurança foi avaliado para verificar a tolerabilidade de ruxolitinibe na população estudada, incluindo estudos de acompanhamento de longo prazo (2, 3 e 5 anos). (23,24,27,28).

Em termos de redução de volume de baço, o ruxolitinibe apresentou diferenças significativas, com maior proporção de pacientes alcançando redução de $\geq 35\%$ no volume quando comparado, tanto ao placebo, quanto a melhor terapia disponível. No estudo COMFORT-I (23), 41,9% versus 0,7% de pacientes em uso de ruxolitinibe e placebo, respectivamente, apresentaram redução de $\geq 35\%$ do volume de baço na semana 24. O estudo COMFORT-II apresentou uma proporção maior de 28,1% dos pacientes com ruxolitinibe versus 0% de pacientes com BAT alcançando a redução de pelo menos 35% do volume de baço na semana 48 (24). Os estudos de maior seguimento demonstraram que o tratamento com ruxolitinibe em longo prazo em pacientes com mielofibrose de risco intermediário-2 ou alto risco foi associado a reduções duráveis no tamanho do baço e aumento significativo na SG em comparação ao placebo ou melhor terapia disponível, mantendo uma tolerabilidade aceitável e manejável (25).

Adicionalmente, a redução do baço foi correlacionada a melhora na sobrevida global em análises de pacientes que receberam o tratamento com ruxolitinibe na Universidade de Texas, *MD Andersen Cancer Center* em estudos de fase I/II (n=107). Foi observado que os pacientes que alcançavam redução de comprimento de baço de 50% ou mais em relação a análise basal, apresentaram sobrevida significativamente prolongada em comparação aos pacientes que

alcançavam redução menor de 25%. Essa correlação positiva de redução de tamanho de baço e redução de risco de morte foi observado com o tratamento com ruxolitinibe, mas não foi observado em pacientes do grupo controle, o que pode indicar o uso de redução do tamanho de baço como um marcador geral substituto para sobrevida, independentemente da terapia utilizada (26).

Mesmo com a correlação de tamanho de baço e sobrevida, ainda foi possível analisar a sobrevida global em ambos os estudos COMFORT, em diversas análises de maior seguimento e análises combinadas com ajustes estatísticos (27,28). Em praticamente todas as publicações de maior seguimento, demonstrou-se o benefício clínico de melhora em sobrevida global de ruxolitinibe em comparação aos braços comparadores (27,28). Como o cruzamento foi permitido do grupo placebo para o grupo ruxolitinibe (mantendo os critérios de ética do estudo), isso limitou a análise de sobrevida comparativa entre os grupos. Na análise por ITT (*intention-to-treat*), grande parte dos resultados favoráveis para o grupo inicialmente randomizado para o placebo ou melhor terapia disponível pode ter sido devido ao cruzamento destes para o grupo em uso de ruxolitinibe, minimizando a diferença entre os resultados dos grupos, e subestimando o real efeito de ruxolitinibe na SG (25).

No que tange a análise agrupada dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II para um período de acompanhamento de cinco anos (28), observou-se novamente aumento na sobrevida dos pacientes tratados com ruxolitinibe em relação ao braço controle (melhor terapia disponível ou placebo), com redução de 30% no risco de morte para a população ITT ($p=0,0065$). Adicionalmente, a sobrevida mediana dos pacientes tratados com ruxolitinibe foi mais do que o dobro quando comparada ao grupo controle no modelo *Rank-preserving structural failure time model* (RPSFT) (5,3 versus 2,3 anos) ou censurando os pacientes no momento do *crossover* (5,3 versus 2,4 anos; $p=0,0013$) (Figura 1). O método RPSFT fornece o ajuste dos grupos comparativos para minimizar o efeito do *crossover* de tratamento durante o ensaio clínico. A validade da análise é suportada pelo NICE, que recomenda o método para correção de dados que sofrem efeito de *crossover*, como foi o caso dos estudos COMFORT, principalmente para o uso em modelos econômicos para diminuir o viés do cruzamento de braços de tratamento (29).

Assim, mesmo tendo havido o cross-over, quando se analisa as curvas de sobrevida global dos estudos COMFORT-I e COMFORT-II e sua análise agrupada, a melhora da sobrevida global é notada, de maneira estatisticamente significativa, nos três estudos. Isso não só reforça a clareza e robustez deste benefício, como sugere que quanto antes se inicia o tratamento com ruxolitinibe em pacientes com mielofibrose IPSS intermediário 2 e alto risco, ainda melhor é este benefício (23, 24, 27, 28).

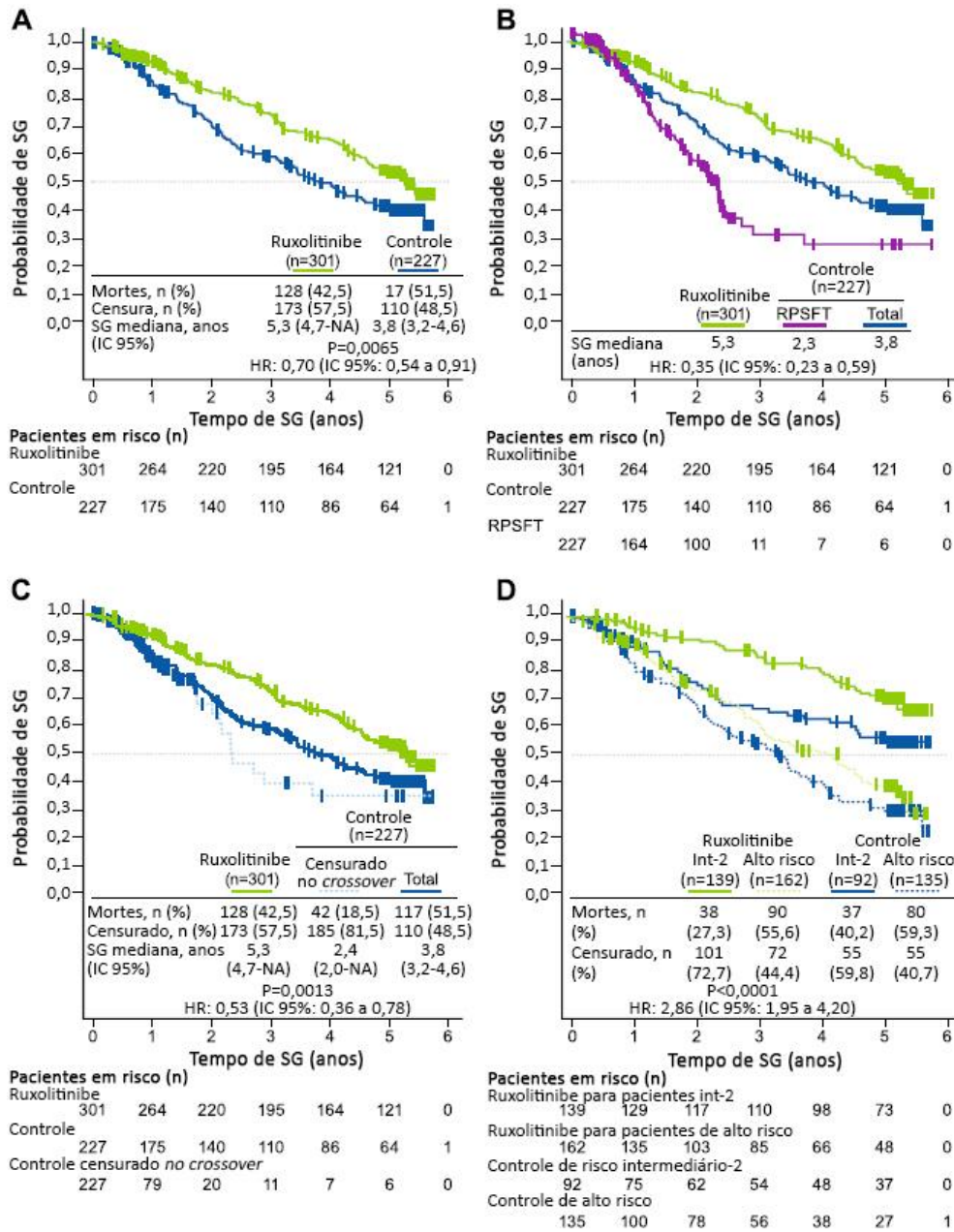


Figura 1. Curvas de sobrevida análise combinada COMFORT-I e COMFORTI-. Adaptado de Vertorvsek, 2017 (28). Estudos observacionais – Dados de mundo real

ESTUDO JUMP

Al-Ali 2016 – estudo JUMP (30)

Al-Ali *et al.*, 2016 (30), realizaram um estudo aberto, multicêntrico, de braço único e fase 3b, com acesso expandido para pacientes sem acesso a ruxolitinibe fora de ensaios clínicos. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de ruxolitinibe no tratamento de 1.144 pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto. Também foi realizada uma análise separada de 163 pacientes com mielofibrose de risco intermediário-1, população não incluída nos estudos pivotais COMFORT-I (23) e COMFORT-II (24). Foram incluídos pacientes de 26 países da Europa (83,6%), América do Sul (8,5%), América do Norte (4,6%) e outras regiões (3,5%).

O desfecho primário do estudo foi a segurança e tolerabilidade de ruxolitinibe. Desfechos adicionais incluíram a proporção de pacientes que atingiram redução de $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço, desfechos reportados pelos pacientes (avaliados por dois questionários de qualidade de vida: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma* [FACT-Lym] e *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* [FACIT-FS]), sobrevida livre de progressão, sobrevida sem transformação para LMA e sobrevida global.

O tempo mediano de exposição ao tratamento foi de 11,1 meses. O motivo mais comum de descontinuação do estudo foi o desenvolvimento de eventos adversos (13,8%), seguido por progressão da doença determinada pelo investigador (7,1%), morte (3,8%), retirada do consentimento (3,8%) e decisão médica (1,4%).

Na análise geral, os eventos adversos hematológicos mais frequentes foram anemia (todos os graus: 56,3%; graus 3 e 4: 33,0%) e trombocitopenia (todos os graus: 42,2%; graus 3 e 4: 12,5%). Porém, apenas 2,6% (n=30) e 3,2% (n=37) dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento, indicando que estes eventos eram manejáveis na maioria dos casos. Os níveis médios de hemoglobina apresentaram queda em relação ao *baseline* (108 g/L) durante as primeiras 8 a 12 semanas do estudo, mas aumentaram a níveis próximos ao *baseline* após a semana 12. O nível médio de plaquetas caiu em relação ao *baseline* ($319 \times 10^9/L$) durante as primeiras quatro semanas e depois permaneceu estável ao longo do tempo.

Os eventos adversos não hematológicos mais comuns ($\geq 5\%$) foram principalmente de grau 1/2 e incluíram diarreia, pirexia, fadiga e astenia. As taxas de infecções foram baixas e principalmente de grau 1/2, e não foram observadas novas ou inesperadas infecções.

O perfil de segurança e eficácia em doentes de risco intermediário-1 foi consistente com aquele da população em geral dos estudos anteriormente relatados em pacientes de riscos intermediário-2 e alto.

A maioria dos pacientes atingiu uma redução $\geq 50\%$ do valor basal no comprimento palpável do baço (Figura 2). O tempo mediano para a primeira redução de $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço foi de 5,1 semanas (intervalo: 0,1 a 53,1 semanas). A estimativa Kaplan-Meier para a probabilidade de manutenção da resposta do baço em 24 e 48 semanas foi de 93% (IC 95%: 91 a 95%) e 72% (IC 95%: 54 a 84%), respectivamente.

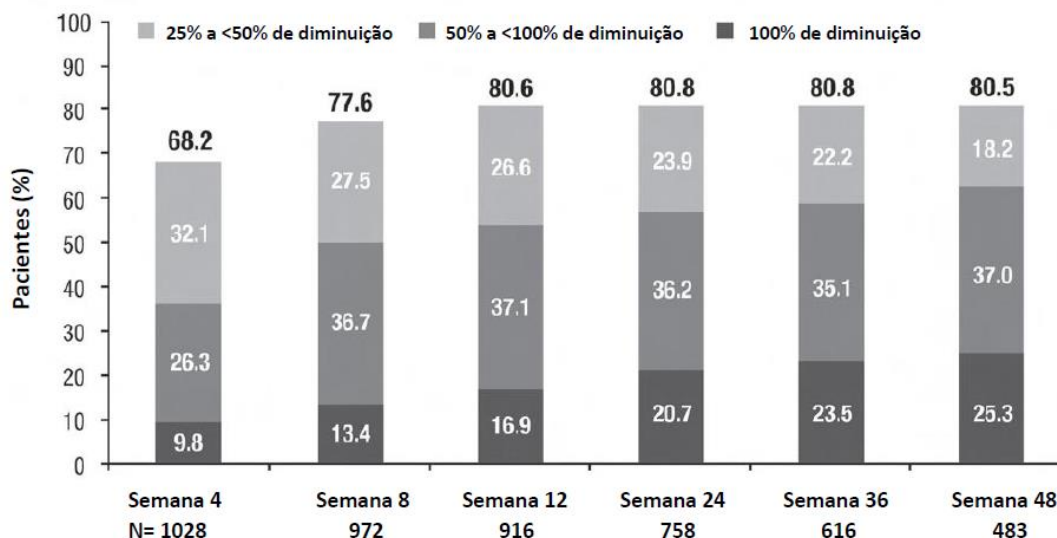


Figura 2. Pacientes passíveis de avaliação, com redução $\geq 25\%$ no comprimento palpável de baço ao longo do tempo em relação ao *baseline*. Adaptado de Al-Ali, 2016. (30)

Houve melhoras rápidas e significativas dos sintomas, observadas a partir da semana 4 após o início do tratamento. As mudanças médias a partir do *baseline* observadas no FACT-Lym foram de 11,0 na semana 4 e 9,4 na semana 48 (FACT-LYM); e de 3,8 na semana 4 e 3,0 na semana 48 no FACIT-FS. Cerca de 44-46% e 46-52% dos pacientes atingiram a resposta (isto é, diferença minimamente importante em cada período).

A análise de eficácia para a população de risco intermediário-1 demonstrou melhoras significativas para redução de volume do baço e melhora dos sintomas relacionados à doença em comparação ao *baseline*, de forma semelhante aos pacientes com mielofibrose de alto risco. Diferenças foram observadas apenas na redução de $\geq 50\%$ do volume palpável do baço na semana, levemente superior no grupo de risco intermediário-1 em relação à população geral (63,8% versus 59,9%); no entanto, as taxas foram similares na semana 48 (60,5% versus 62,3%).

O estudo concluiu que os resultados confirmaram a eficácia e segurança de ruxolitinibe no tratamento de pacientes com mielofibrose, conforme observados nos estudos anteriores. Ruxolitinibe foi considerado bem tolerado e as taxas de descontinuação de tratamento foram baixas. A eficácia clínica e o perfil de segurança no tratamento de indivíduos com risco intermediário-1 também foram consistentes com o observado nos estudos COMFORT, nos quais os participantes apresentavam risco mais elevado da doença.

Tavares 2020 – estudo JUMP, subanálise da população brasileira (31)

Tavares *et al.*, 2021 (31), realizaram uma análise de subgrupo do estudo JUMP (30) com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com ruxolitinibe em uma coorte de pacientes brasileiros com mielofibrose.

Ao todo foram incluídos 104 pacientes que foram acompanhados por uma mediana de 35,8 meses.

Quanto aos desfechos de segurança, na Figura 3, é possível observar que o nível de hemoglobina (A) diminuiu durante as primeiras 12 semanas de tratamento, mas aumentou para níveis próximos aos basais após a semana 12. Uma tendência semelhante foi observada para contagens de plaquetas, em que os valores diminuíram durante as primeiras 4 semanas e, em seguida, permaneceram estáveis ao longo do tempo (B).

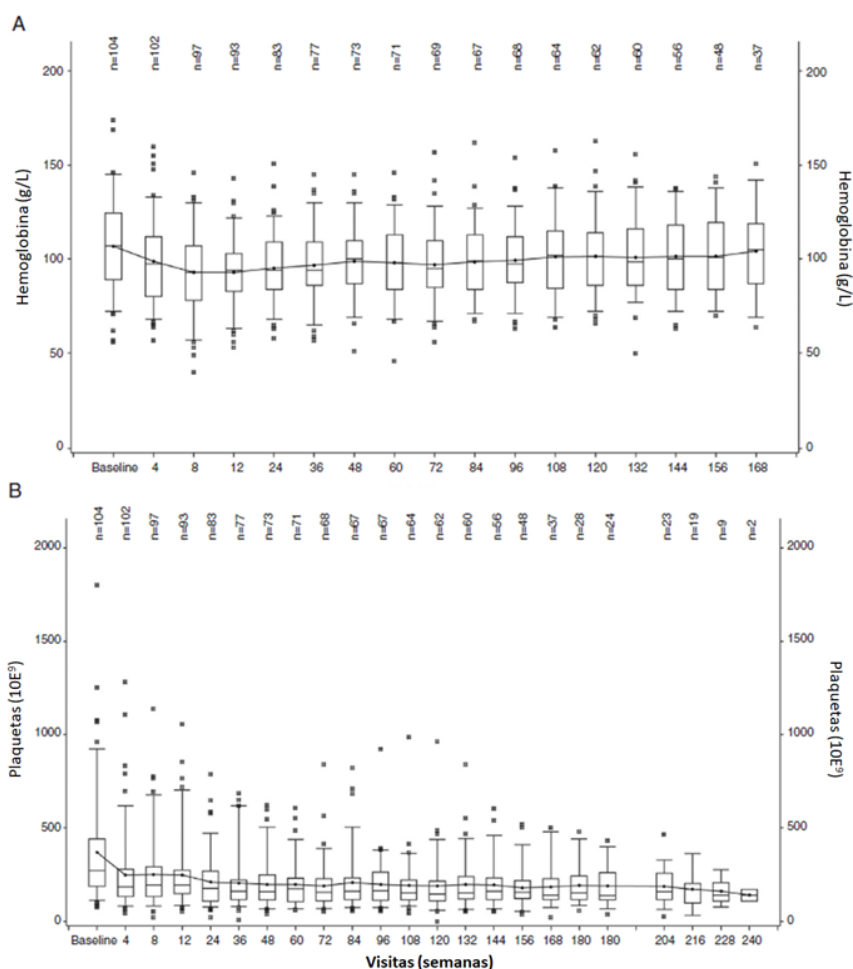


Figura 3. Níveis de hemoglobina (A) e plaquetários (B) ao longo do tempo. Tavares, 2020. (31)

Os eventos adversos hematológicos mais comuns foram anemia (57,7%), trombocitopenia (38,5%), neutropenia (11,5%) e leucopenia (9,6%). Segundas neoplasias (todos os graus) ocorreram em 19,2% dos pacientes (n=20). Além disso, eventos adversos graves foram relatados em 62,5% dos pacientes (n=65).

Em relação aos desfechos de eficácia considerados, as proporções de pacientes com redução $\geq 50\%$ no comprimento palpável do baço, a partir do *baseline*, nas semanas 24 e 48 foram 62,7% e 69,2%, respectivamente (Figura 4).

A variação média a partir do *baseline* na pontuação do FACT-Lym foi de 15,6% na semana 4, 14,1% na semana 24 e 14,3% na semana 48. A variação média a partir do *baseline* para a escala FACIT - FS foi de 42,8% na semana 4, 29,9% na semana 24 e 28% na semana 48.

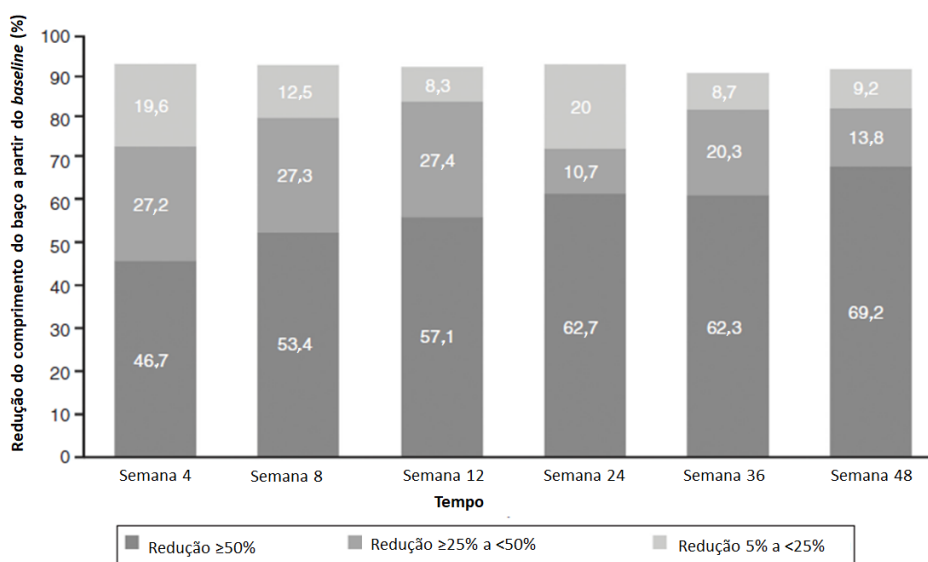


Figura 4. Pacientes avaliados com diminuição no comprimento palpável do baço, a partir do *baseline*. Tavares, 2020. (31)

Ainda, na semana 48, a SLP estimada, a sobrevida livre de LMA e as probabilidades de SG foram de 91%, 91% e 93%, respectivamente.

Sendo assim, os resultados deste estudo corroboram com os resultados prévios da população JUMP e sugerem que o ruxolitinibe é eficaz e pode se tornar um tratamento padrão também para a população brasileira com mielofibrose, que apresentou o mesmo benefício, a despeito das nossas particularidades étnicas, culturais, geográficas e sócio-econômicas.

Verstovsek, 2021 (32) – estudo observacional

A aprovação regulatória de ruxolitinibe pelo FDA em novembro de 2011 para o tratamento de pacientes com mielofibrose risco intermediário e alto risco, foi baseada nos resultados dos ensaios clínicos fase III, COMFORT, que demonstraram melhora em benefício clínico, sobretudo em sobrevida, para os pacientes que receberam ruxolitinibe. Por esse motivo, este estudo teve como principal objetivo analisar o benefício clínico de ruxolitinibe, com dados de mundo real, nas mudanças de desfecho dos pacientes expostos ao ruxolitinibe, comparado aos pacientes que nunca receberam o tratamento, em ambos os cenários, antes e depois de sua aprovação regulatória. Especificamente, a análise consistiu em avaliar a sobrevida global de novos pacientes diagnosticados com mielofibrose intermediário ou alto risco antes da aprovação de ruxolitinibe, e aqueles pacientes que não receberam ruxolitinibe versus pacientes que receberam ruxolitinibe no período pós aprovação regulatória.

Uma análise retrospectiva foi realizada por meio de dados obtidos dos bancos de dados Medicare Fee-for-Service. O período de janeiro de 2010 a dezembro de 2017 foi utilizado para identificar os pacientes de interesse (pacientes com diagnóstico de mielofibrose intermediário ou alto risco). Os pacientes com mielofibrose com mais de 65 anos, intermediário-1 ou mais, com o mínimo de 12 meses de acompanhamento médico e farmacêutico foram considerados elegíveis. Pacientes com menos de 12 meses de dados foram excluídos, assim como pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica, e outras malignidades hematológicas ou tumores sólidos, com menos de 12 meses de acompanhamento.

A amostra do estudo foi classificada em 3 grupos: pacientes diagnosticados com mielofibrose pré aprovação de ruxolitinibe (2010-2011), pacientes diagnosticados com mielofibrose pós aprovação de ruxolitinibe sem exposição ao ruxolitinibe (2012-2017), e pacientes diagnosticados com mielofibrose pós aprovação de ruxolitinibe e tratados com ruxolitinibe (2012-2017). A exposição ao ruxolitinibe durante o período pós aprovação foi determinada baseada em histórico de prescrição. Pacientes categorizados como não expostos ao ruxolitinibe não receberam ruxolitinibe em nenhum momento do tempo de acompanhamento.

As características demográficas e clínicas foram sumarizadas utilizando-se estatística descritiva. A taxa de sobrevida de um ano, dois anos e o risco de mortalidade foram estimados por Kaplan-Meier e análise de regressão de riscos proporcionais Cox, ajustados pelas características demográficas e clínicas de baseline. A sobrevida global foi mensurada da data de início até a morte ou acompanhamento final. Os pacientes sem data de morte foram censurados no recrutamento ou no final do período do estudo, o que ocorresse primeiro.

Como resultados, os pacientes elegíveis com diagnóstico de mielofibrose (n=1.677) apresentaram as seguintes características: idade mediana de 78 anos, 39,8% consistiram em homens e 84,1% caucasianos. A análise incluiu 278 pacientes diagnosticados na pré-aprovação de ruxolitinibe (todos os pacientes não expostos a ruxolitinibe) e 1.399 foram diagnosticados com mielofibrose no período pós aprovação de ruxolitinibe (sem exposição ao ruxolitinibe, n=1.127, exposição ao ruxolitinibe, n=272).

A taxa de sobrevida de um ano (IC 95%) foi de 55,6% (49,4%-61,3%) para o grupo pré-aprovação de ruxolitinibe, 72,5% (69,5%-75,2%) para o grupo pós-aprovação de ruxolitinibe sem exposição ao tratamento, e 82,3% (76,7%-86,7%) para o grupo pós-aprovação de ruxolitinibe com exposição ao tratamento. O risco de mortalidade foi a mais baixa nos pacientes expostos ao ruxolitinibe (HR: 0,36; IC95%: 0,26-0,50; p<0,0001 versus o grupo pré aprovação de ruxolitinibe). Pacientes no grupo pós-aprovação de ruxolitinibe que não foram expostos ao tratamento também apresentaram menor risco de mortalidade, apesar de ser menos evidente do que nos pacientes com tratamento de ruxolitinibe, quando comparado ao grupo de pré aprovação regulatória (HR: 0,67; IC95%: 0,56-0,80; p<0,0001).

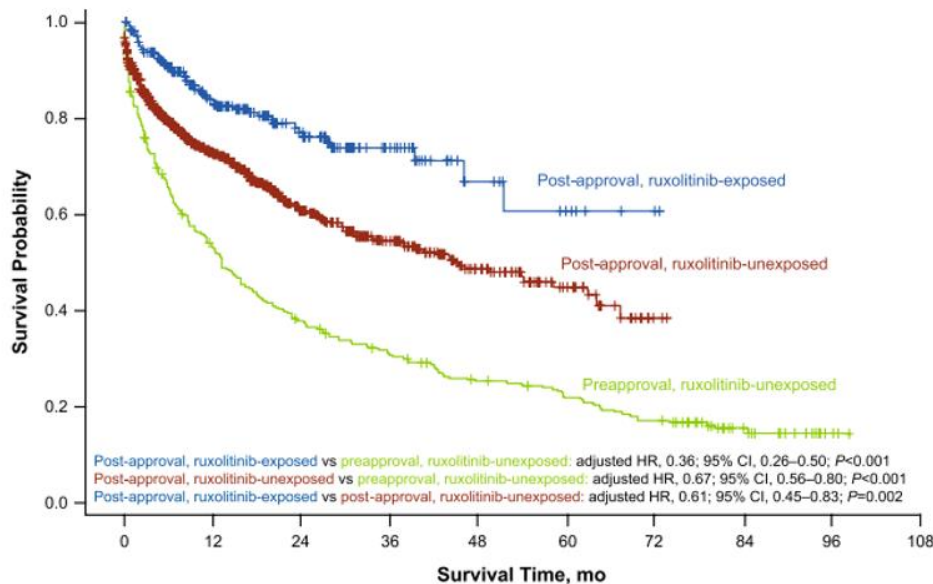


Figura 5. Sobrevida global de novos pacientes diagnosticados com mielofibrose intermediário e alto risco. Um ano de sobrevida e risco de mortalidade estimada por Kaplan-Meier e análise de regressão de hazards proporcionais Cox. Adaptado de Verstovsek, 2021 (32)

Como principais conclusões, os autores descrevem que nos dados de mundo real de pacientes americanos com mielofibrose, a taxa de sobrevida de um ano apresentou melhora nos pacientes diagnosticados após aprovação de ruxolitinibe, em comparação ao período pré aprovação do medicamento. Notavelmente, a taxa de sobrevida foi superior em pacientes recebendo ruxolitinibe comparado aos pacientes sem o tratamento. Adicionalmente, é descrito que esses achados complementam os benefícios de sobrevida demonstrados nos estudos COMFORT, através de dados de mundo real.

Guglielmelli, 2021 (33,34) – estudo observacional

Este estudo apresentou os principais resultados do registro ERNEST, que em 2013 foi ativado para coletar de maneira prospectiva dados epidemiológicos e resultados de desfechos clínicos de pacientes com mielofibrose em cenários de mundo real.

O registro ERNEST incluiu pacientes de países europeus, como Itália, Espanha e Suécia. O estudo descreveu as atualizações com a data de corte de 31 de dezembro de 2018 de pacientes vivos ou ativos em novembro de 2014. O teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas) e teste-t ou teste Wilcoxon-Mann-Whitney (variáveis contínuas) foram utilizadas. A análise de Kaplan Meier foi utilizada para a sobrevida global, e analisada de acordo com diagnóstico de mielofibrose, risco de prognóstico, exposição de tratamento, com teste de log rank. Para evitar viés de tempo de imortalidade, apenas os pacientes expostos a terapia citorrredutora foram incluídos e acompanhados do início do tratamento até a morte ou censura (último contato/final do estudo fixado em 31 de dezembro de 2018), o que ocorresse primeiro. Um modelo multivariável de riscos proporcionais Cox foi utilizado para

investigar os preditivos de mortalidade. A associação de sobrevida global foi avaliada de acordo com as seguintes variáveis: idade, gênero, diagnóstico de mielofibrose, ano de diagnóstico, riscos prognóstico e terapia citorrredutora. Uma análise de *propensity score* (PS) foi realizada para balancear os pacientes que foram ou não foram tratados com ruxolitinibe, através da formação de conjuntos correspondentes de 1 paciente tratado com 1 randomizado da amostra, sem tratamento, que compartilhasse PS similar. O PS foi estimado pela regressão logística de exposição de ruxolitinibe nas covariáveis de baseline no tempo do início do tratamento. Para todas as hipóteses testadas, os valores p bicaudais <0,05 foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada utilizando o software STATA, lançamento 16 (StataCorp LP, College Station TX, USA).

Na data de corte, 1.010 pacientes foram analisados para avaliar o impacto de ruxolitinibe em sobrevida global, por meio de dados de mundo real, coletados prospectivamente. Do número total de pacientes, 57,8% corresponderam em pacientes com mielofibrose primária, 20,5% com mielofibrose pós trombocitemia essencial e 21,7% com mielofibrose pós policitemia vera, com uma mediana no diagnóstico de 63,7 anos, e 59,9% dos pacientes classificados como gênero masculino.

Após uma mediana de acompanhamento de 5,2 anos (2,3-8,2), 625 mortes ocorreram com uma taxa de mortalidade (por 100 paciente-anos) de 10,9 (IC 95% 10,1-11,8). A mediana de sobrevida global foi de 6,2 anos (IC 95% 2,8-12,6), sem diferença significativa entre as categorias de diagnóstico. A sobrevida global foi significativamente mais longa em pacientes tratados com ruxolitinibe em comparação aos pacientes com hidroxiureia (6,7 anos versus 5,1 anos; $p=0,001$). A análise multivariada identificou os seguintes fatores que afetavam negativamente a sobrevida global: idade (covariante linear, HR: 1,03, $p<0,001$), gênero masculino (HR: 1,58, $p<0,001$), e alta categoria de DIPSS (HR: 2,96, $p<0,001$). Por outro lado, variáveis protetoras identificadas foram o diagnóstico mais precoce (2009-2001 versus 2011-2004; HR: 0,47, $p<0,01$) e exposição ao ruxolitinibe (HR: 0,62, $p=0,029$).

Para garantir a compatibilidade entre os pacientes tratados com hidroxiureia e ruxolitinibe, a análise de PS foi conduzida. Após o PS, a mediana de sobrevida foi de 7,7 anos para pacientes em uso de ruxolitinibe versus 3,4 anos para pacientes com hidroxiureia, respectivamente ($p=0,002$) (Figura 6). Adicionalmente, não foram identificadas diferenças na mediana de sobrevida global dependendo do uso de ruxolitinibe como primeira linha de tratamento ou após o uso de hidorixureia: 6,4 versus 7,8 anos, respectivamente ($p=1,00$).

Como principais conclusões, esse estudo de mundo real ofereceu dados de suporte para os benefícios identificados em sobrevida global de ruxolitinibe quando comparado a hidroxiureia isolada em pacientes com mielofibrose.

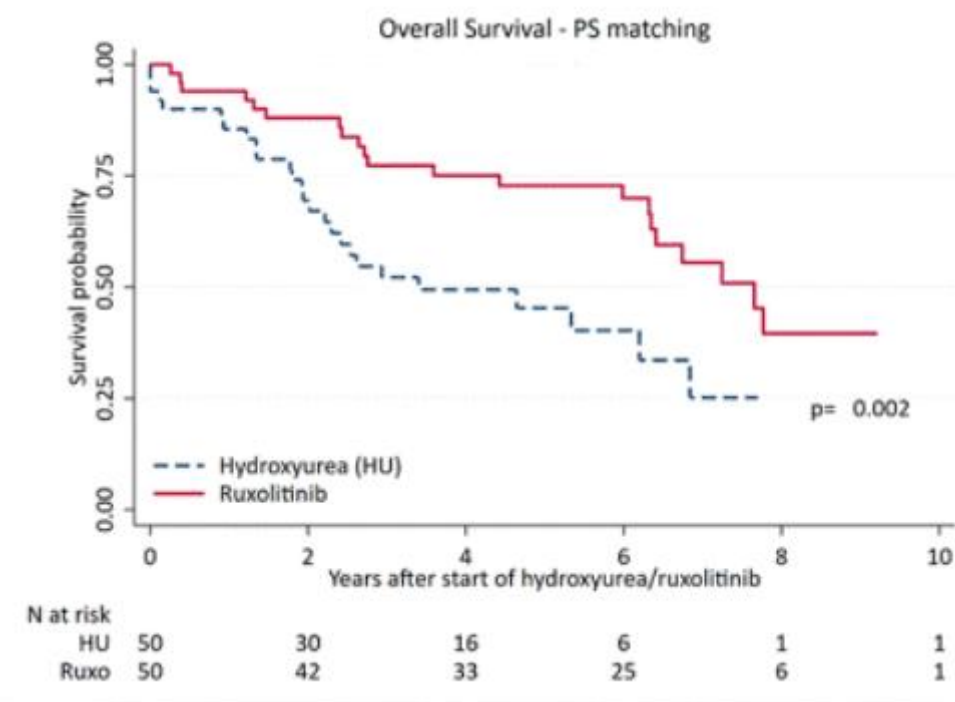


Figura 6. Sobrevida global de ruxolitinibe versus hidriureia após análise de propensity score matching (PS) (33).

Considerações Finais

Os estudos observacionais, de extensão e de mundo real, confirmam de maneira inequívoca o aumento da sobrevida global em pacientes com mielofibrose em uso de ruxolitinibe que já havia sido comprovado pelos estudos pivotais (30-34).


O estudo de Verstovsek e cols (32) revela que ao analisar as bases de dados comparando o histórico de pacientes com mielofibrose antes e após a aprovação do ruxolitinibe no mercado, os pacientes em uso de ruxolitinibe no período pós-aprovação regulatória do medicamento apresentaram sobrevida global superior ao período de pré-aprovação de ruxolitinibe, com diferença estatisticamente significativa.

Adicionalmente, no estudo observacional apresentado recentemente no congresso *European Hematology Association* (EHA) de 2021 (34) e publicado em 2022 (33), Guglielmelli e cols (33, 34) descreveram resultados do estudo ERNEST, que comprovaram mais uma vez os resultados de sobrevida global de ruxolitinibe. O ERNEST é considerado o maior estudo prospectivo de banco de dados de pacientes com mielofibrose primária e secundária, incluindo cinco países europeus. Em termos de sobrevida global, os pacientes com categorias DIPSS mais elevadas apresentaram a mediana de sobrevida de 6,4 anos para pacientes com ruxolitinibe em comparação a 3,0 anos em pacientes em uso de hidriureia ($p=0,003$)(34). Adicionalmente, após a análise de *propensity score matching* (PS), a mediana de sobrevida foi de 7,7 anos para pacientes em uso de ruxolitinibe versus 3,4 anos em pacientes com hidriureia ($p=0,002$). Este estudo revelou que mesmo estudando diferentes características dos pacientes selecionados, o ruxolitinibe apresentou vantagem em sobrevida global estatisticamente significante para a maioria dos casos, principalmente considerando os pacientes com a doença mais grave em comparação ao uso de hidriureia (33,34).

Portanto, o ruxolitinibe é o primeiro e único tratamento com indicação aprovada pela ANVISA (15) para o tratamento da mielofibrose no Brasil, com dados de eficácia evidenciados e extensamente comprovados por ensaios clínicos fase III (23-28) e estudos observacionais (30-34), demonstrando um claro ganho de sobrevida em favor de ruxolitinibe. É importante destacar que o ruxolitinibe já é indicado e recomendado para tratamento de mielofibrose pelas principais diretrizes internacionais, como o *British Committee for Standards in Haematology* (35), a *American Society of Hematology* (ASH) (36), a *European Society of Medical Oncology* (ESMO) (37), o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (38), além de já ser descrito e recomendado pela principal diretriz nacional, desenvolvida pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) (39). O ruxolitinibe é recomendado para reembolso e incorporação pelas principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) internacionais, incluindo NICE (20), CADTH (21) e PBAC (22), desde 2016, 2013 e 2016, respectivamente, além da própria ANS na saúde suplementar brasileira (19).

Até o presente momento, o ruxolitinibe é a única terapia para a mielofibrose que promoveu benefícios significativos de sobrevida e qualidade de vida, mostrando-se como a única opção terapêutica medicamentosa eficaz e segura para essa população de pacientes (23-28, 30-34).

Deste modo, o Comitê de Doenças Mieloproliferativas Crônicas da ABHH, considera de suma importância a incorporação ao SUS do Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose, risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, ineleáveis ao transplante de células-tronco hematopoiética.



José Francisco Comenalli Marques Júnior
Presidente

Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Comitê de Doenças Mieloproliferativas Crônicas
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Referências

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V., Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. março de 2008;117(6):2962–72.
2. Tefferi A. Overview of the myeloproliferative neoplasms. UpToDate (last updated Oct 09, 2019). Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-myeloproliferative-neoplasms?search=Myeloproliferative%20neoplasms%20\(MPN\)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty pe=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-myeloproliferative-neoplasms?search=Myeloproliferative%20neoplasms%20(MPN)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty pe=default&display_rank=1). Acesso em 20 de abril de 2021.
3. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2009;4(1):33–40.
4. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1255–65.
5. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1356–63.
6. Cervantes F. How i treat splenomegaly in myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2011;1:e37.
7. Orphanet. Primary myelofibrosis. 2019;(0):1–4
8. 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;92:289-97.
9. Nonino A, Kim H, Flora APADS. PCN87 Budget impact analysis (BIA) of ruxolitinib for treatment of intermediate-2 or high risk IPSS myelofibrosis in the Brazilian Public healthcare system (SUS). *Value in Health*. 202; 24(1):S35-S36.
10. National Organization for Rare Disorders (NORD). The Physician’s Guide to Myelofibrosis. 2012.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901.
12. Nonino A, Kim H, Flora APADS. PCN87 Budget impact analysis (BIA) of ruxolitinib for treatment of intermediate-2 or high risk IPSS myelofibrosis in the Brazilian Public healthcare system (SUS). *Value in Health*. 202; 24(1):S35-S36.
13. Harrison CN, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark Survey. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1653-65.
14. Barbui T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
15. Novartis Biociências SA. Jakavi® (ruxolitinibe) [Bula]. 2020. p. 1–28.
16. Tang D, Taneja A, Rajora P, Patel R. Systematic Literature Review of the Economic Burden and Cost of Illness in Patients with Myelofibrosis. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2184–2184.
17. Vannucchi A. Management of myelofibrosis. *Am Soc Hematol*. 2011;222–30.
18. Fogliatto LM, Solza C, Apa AG, Magalhaes GH, Delamain MT, Tavares R, et al. The Scenario of Myelofibrosis in Brazil in the View of a Panel of Experts: Challenges and Proposals. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):5851–5851.
19. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde - Lista completa de incorporações. 2018;1–2.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis, 2016.
21. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Ruxolitinib. 2013;1–20.
22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ruxolitinib tablets 5 mg, 15 mg and 20 mg; Jakavi®; Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited. 2015.
23. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799–807.
24. Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali H, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New Engl J Med*. 2012;366(9):787–98.

25. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Dipersio JF, Catalano J V, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized , double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol. Journal of Hematology & Oncology*; 2017;10(1):1–14.
26. Verstovsek S, Kantarjin HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*, 2012; 120 (6):1202-1209.
27. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, Gotlib J, Cervantes F, Mesa RA, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139–45.
28. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Cervantes F, et al. Long-Term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and-II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1–6.
29. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING - REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2014. at http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD16_Treatment_Switching.pdf
30. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016;haematol.2016.143677.
31. Tavares R, Souza CA De, Paley C, Bouard C, Tiwari R, Pasquini R. A subgroup analysis of JUMP, a phase IIIb, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis in a Brazilian cohort. *Hematol Transfus Cell Ther*; 2020; 43(1):46-53.
32. Verstovsek S, Parasraman S, Yu J, et al. Real-world survival among patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis in the United States: Impact of ruxolitinib approval. *Annals of Hematology*. 2022; 101(1): 131-137. doi: 10.1007/s00277-021-04682-x.
33. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in real world – update of ERNEST (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms) study. *Blood Adv*. 2022;6(3):373-375. [bloodadvances.2021006006](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006006)
34. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in real world – update of ERNEST (European Registry for Myeloproliferative Neoplasms) study. *EHA Library*. Guglielmelli P. 06/09/21; 324566; S158
35. 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(4):453–71.
36. Komrokji R, Verstovsek S, Padron E, List A. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control*. 2012;19(Suppl. 4):4–15.
37. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v85–99.
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2021. 2021. p. 1–103.
39. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKV do, Conchon M, Fogliatto LM, et al. Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2019. *Hematol Transfus Cell Ther. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*; 2019;41(S 1):1–73.