

INDICAÇÃO Nº , DE 2022

(Da Sra. Flávia Moraes)

Sugere a incorporação no âmbito do SUS do medicamento ruxolitinibe, para o tratamento de pacientes com mielofibrose, que apresentam risco intermediário-2 ou alto para evolução ruim da doença, com plaquetas acima de 100.000/mm³, estando inelegíveis para o transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Excelentíssimo Senhor Ministro da Saúde,

Foi publicado recentemente pela CONITEC o relatório de recomendação sobre a incorporação do medicamento 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 hematopoiéticas.

O ruxolitinibe é utilizado com sucesso para esta doença mielodisplásica, em diversos contextos clínicos, constando inclusive do rol da ANS de procedimentos e eventos em saúde, que o torna de cobertura obrigatória para os planos de saúde.

A proposta submetida à avaliação da CONITEC prevê sua utilização no SUS em um contexto bastante específico.

É a situação do paciente não tem mais opções terapêuticas: apresenta esta neoplasia, com mal prognóstico (risco intermediário-2 ou alto, na classificação de risco da IPSS) sem possibilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas, atualmente, única possibilidade de cura da doença.

Embora a conclusão do parecer seja indiscutivelmente favorável à incorporação do medicamento, tanto pelos benefícios para os pacientes quanto para o poder público, termina incompreensivelmente com uma recomendação desfavorável à recomendação.

Afirma o relatório de recomendação:



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento não há nenhum outro medicamento registrado no Brasil com indicação específica para o tratamento de mielofibrose. Ruxolitinibe foi registrado em 2015 e tem indicação para tratar a população descrita neste relatório. 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.

A evidência foi obtida de dois ensaios clínicos randomizados, totalizando 528 pacientes, nos quais o desfecho primário é considerado substituto (redução no volume do baço), e não principal. Foram apresentados resultados de sobrevida global em 5 anos, porém, em função do cruzamento de grupos previsto no protocolo, os cálculos por ITT limitaram as estimativas no estudo COMFORT-I. Já no estudo COMFORT-II, a sobrevida global foi ajustada e corrigida para o cruzamento, sendo superior ao melhor tratamento disponível. Dado a alguns riscos de viés e em decorrência da imprecisão associada às estimativas obtidas nos estudos, a certeza da evidência variou entre baixa e moderada.

Na avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-utilidade para avaliar a relação de ruxolitinibe em comparação a melhor terapia disponível. Na análise do cenário base em que se comparou o custo de ruxolitinibe com as médias de valor das APACs, em um horizonte temporal de 25 anos, e desconto de 5% em custos e desfechos, **ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de aproximadamente 2,41 anos de QALY, resultando em uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 319.169,00 por QALY salvo. No cenário alternativo, comparou-se os custos de ruxolitinibe com os custos da MTD (hidroxiureia e glicocorticoides). Neste cenário, ruxolitinibe acrescentou ganhos incrementais de 2,41 anos de QALY, resultando em uma RCUI de R\$ 320.505,00 por QALY salvo.** A principal limitação do modelo foram os dados de sobrevida global utilizado, pois foi obtido a partir de uma análise combinada de dois ensaios clínicos conduzido com comparadores diferentes. Outro ponto considerado foi em relação à porcentagem de pacientes em uso de hidroxiureia que embasou o cenário de comparação com MTD.

Na avaliação do impacto orçamentário, mesmo com o desconto de 30% oferecido pela empresa fabricante do medicamento, a incorporação de ruxolitinibe ao SUS implicaria em custos adicionais ao sistema de saúde no montante de aproximadamente R\$ 289 milhões em cinco anos. Como forma de demonstrar que atualmente já há um gasto com ruxolitinibe no SUS, o demandante analisou dados retrospectivos referentes a compras deste medicamento por estados, municípios ou instituições de saúde. Em 2019 gastou-se R\$ 31,2 milhões e em 2020, R\$ 44,9 milhões. Com base nestes valores, o demandante estimou uma economia de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano



de incorporação, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação. A principal limitação foi o uso de dados de prevalência obtidos de um único centro de tratamento do Distrito Federal e que talvez não representem a realidade do país, inserindo incertezas quanto ao total de pacientes que utilizariam o medicamento e afetando o resultado apresentado. No Brasil há necessidade de informações a respeito da estimativa de pacientes com mielofibrose para melhor subsidiar avaliações econômicas e de impacto orçamentário.

Desde o registro de ruxolitinibe no Brasil, outros inibidores de JAK foram desenvolvidos, e estudos clínicos comparativos com medicamentos de igual mecanismo estão em andamento e quem sabe assim, estimativas mais representativas sejam disponibilizadas em relação ao ruxolitinibe.

A avaliação econômica mostrou custo utilidade incremental (RCUI) por QALY salvo praticamente iguais entre o ruxolitinibe e o melhor tratamento disponível atualmente em uso no SUS.

E do ponto de vista orçamentário, estimativa de economia de R\$ 2,8 milhões no primeiro ano de incorporação, e impacto de R\$ 19,7 milhões no quinto ano após a incorporação. Cabe ressaltar que no último ano, o custo do medicamento para o Ministério da Saúde foi de R\$ 45 milhões, em razão da judicialização.

Além disso, o próprio relatório aponta que outros inibidores de JAK foram desenvolvidos, e estudos clínicos comparativos com medicamentos de igual mecanismo estão em andamento, o que indica a possibilidade de redução ainda maior dos custos para o SUS.

Contudo, a recomendação preliminar da CONITEC foi pela não incorporação, pois:

“[1] Os membros consideraram 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. [2] A sobrevida global advém de dois ensaios clínicos conduzidos há mais de 10 anos, e [3] 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.”

Entendemos que [1] se 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”, sem aumento significativo



de custos para o SUS ou eventualmente até mesmo com economia de recursos financeiros, não há motivo para sua não incorporação.

O fato de se basear em ensaios clínicos realizados há mais de 10 anos [2], não significa que podemos abandonar os princípios da medicina baseada em evidências para nortear a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Além disso, o relatório aponta haver necessidade de comprovação adicional do impacto na sobrevida do grupo que recebeu a medicação [3]. Cabe ressaltar, entretanto, que, conforme apontado anteriormente, o principal efeito observado foi a melhora da qualidade de vida do paciente, sem custos adicionais ao sistema. Estamos lidando com uma neoplasia com prognóstico reservado (risco IPSS intermediário-2 e alto). Contudo, publicações recentes que podem esclarecer as dúvidas sobre este efeito (anexos^{1,2,3}) ainda não foram consideradas.

Com a mencionada Indicação, no âmbito desta Comissão dos Direitos da Pessoa Idosa, esperamos colaborar com o tratamento do câncer no Sistema Único de Saúde.

Sala das Sessões, em de junho de 2022.

Deputada FLÁVIA MORAIS

- 1 Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, Rumi E, Triguero A, Finazzi MC, Pettersson H, Paoli C, Mannelli F, Vanni D, Rambaldi A, Passamonti F, Alvarez-Larrán A, Andreasson B, Vannucchi AM, Barbui T. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv.* 2022 Jan 25;6(2):373-375. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006006. PMID: 34753179; PMCID: PMC8791590.
- 2 Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J, Shah A, Kumar S, Xi A, Harrison C. Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol.* 2022 Jan;101(1):131-137. doi: 10.1007/s00277-021-04682-x. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34625831; PMCID: PMC8720739.
- 3 Gupta V, Griesshammer M, Martino B, Foltz L, Tavares R, Al-Ali HK, Giraldo P, Guglielmelli P, Lomaia E, Bouard C, Paley C, Tiwari R, Zor E, Raanani P. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma.* 2021 Apr;62(4):918-926. doi: 10.1080/10428194.2020.1845334. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33210570.



REQUERIMENTO Nº , DE 2022

(Da Sra. Flávia Moraes)

Requer o envio de Indicação ao Poder Executivo, relativa a incorporação no âmbito do SUS do medicamento ruxolitinibe.

Senhor Presidente:

Nos termos do art. 113, inciso I e § 1º, do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, requeiro a V. Ex^a. seja encaminhada ao Poder Executivo a Indicação anexa, sugerindo a incorporação no âmbito do SUS do medicamento ruxolitinibe, para o tratamento de pacientes com mielofibrose, que apresentam risco intermediário-2 ou alto para evolução ruim da doença, com plaquetas acima de 100.000/mm³, estando inelegíveis para o transplante de células-tronco hematopoéticas.

Sala das Sessões, em de junho de 2022.

Deputada FLÁVIA MORAIS