



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 802/2021

Vitória, 23 de julho de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Comarca de Alegre – MM. Juiz de Direito Dr. Kleber Alcuri Júnior – sobre o fornecimento do medicamento: **Ruxolitinibe (Jakavi®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial, o Autor é portador de Mielofibrose (CID-10 C94.5), necessitando do medicamento RUXOLITINIBE 20 mg.
2. Às fls 17 consta laudo médico emitido em 07/04/21 pelo Dr. André Sena Pereira, em papel sem timbre, com as seguintes informações: paciente portador de policitemia verdadeira há 11 anos, em uso de hidroxiureia. Evoluiu com esplenomegalia e fibrose GII na última biópsia da medula óssea. Evolução compatível com mielofibrose secundária a doença mieloproliferativa. Indica uso de Ruxolitinibe (Jakavi®).
3. Consta prescrição do medicamento Ruxolitinibe (Jakavi®) emitida pelo médico supracitado, em papel sem timbre.
4. Consta indeferimento da SESA/GEAF/CEFT.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. Consta LME preenchida pelo médico supracitado com solicitação do medicamento Ruxolitinibe para paciente portador de mielofibrose. Indica CID 10: C94.5.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:
 - 2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
 - 2.2 Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
 - 2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.**
4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. **A Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. As Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) são um grupo de doenças que são caracterizadas pela proliferação aumentada das séries mieloides com maturação eficaz, o que leva à leucocitose no sangue periférico, aumento da massa eritrocitária ou trombocitose. Nesse grupo de doenças está contido as NMPs clássicas que são a Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Policitemia Vera (PV) Trombocitemia Essencial (TE) e a Mielofibrose Primária (MFP) e as NMPs menos frequentes que são a Leucemia Neutrofilia Crônica



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

(LNC), Síndrome Hipereosinofílica/Leucemia Eosinofílica Crônica (SHE/LEC). Outro grupo seria as NMP não classificadas que apresentam características intermediárias entre as NMPs e síndromes mielodisplásicas, no qual estão inclusas a Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC), a Doença Sistêmica dos Mastócitos (DSM) e a Leucemia Mieloide Crônica Atípica (LMCA).

2. A **mielofibrose (MF)** tem como principal característica a fibrose medular, além de esplenomegalia, leucoeritroblatose, pancitopenia, hematopoese extramedular, aumento da densidade microvascular da medula e mobilização de células progenitoras hematopoiéticas. A mielofibrose mieloproliferativa pode apresentar-se como um transtorno novo (mielofibrose primária - MFP) ou evoluir secundariamente a partir de policitemia vera anterior, ou trombocitemia essencial (Pós- PVMF ou Pós- TEMF).
3. A mielofibrose primária é uma doença clonal originada da transformação neoplásica de célula hematopoética pluripotente (célula-tronco) acompanhada de alterações reacionais intensas do estroma medular com fibrose colagênica, osteosclerose e angiogênese.
4. Estima-se uma incidência de 0,5 a 1,5 casos: 100.000 habitantes/ano. Um quarto dos pacientes é assintomático e o diagnóstico é feito pela **esplenomegalia** ou por achado fortuito. Os demais apresentam sintomas secundários à **anemia** (fraqueza, cansaço, palpitação e dispneia), esplenomegalia (saciedade, desconforto ou dor em quadrante superior esquerdo do abdômen), estado hipermetabólico (perda de peso, sudorese noturna ou febre), eritropoese extramedular, sangramentos (petéquias, hemorragia em trato gastrointestinal), **alterações ósseas** (dor nas juntas ou ósseas por osteosclerose), **hipertensão portal** (ascite, varizes de esôfago ou gástricas, sangramento de TGI, encefalopatia hepática, trombose de veia porta ou hepática) e anormalidades imunológicas (imunocomplexos circulantes ou autoanticorpos).
5. É necessário o encontro de pelo menos três critérios maiores e dois menores para a confirmação diagnóstica de MF.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5.1 Critérios maiores:

- presença de proliferação megacariocítica e atipia, geralmente acompanhada de fibrose reticulínica ou colagênica ou, na ausência de fibrose significativa, as alterações megacariocíticas devem se acompanhar de aumentada celularidade da medula à custa de proliferação granulocítica com diminuição da eritropoese (fase préfibrótica);
- ausência de critérios da OMS para PV, LMC BCR/ABL1+, síndrome mielodisplásica ou outra neoplasia;
- presença da mutação JAK2 V617F ou outro marcador clonal (MPLW515K/L) ou, na ausência de marcador clonal, nenhuma evidência de que a fibrose medular ou demais alterações sejam secundárias a infecção, inflamação, tricocitoleucemia, neoplasia linfóide, metástase ou mielopatias tóxicas.

5.2 Critérios menores:

- leucoeritroblastose;
- aumento de DHL sérico;
- anemia;
- esplenomegalia.

6. Os exames necessários para o diagnóstico são:

- *Hemograma:* que geralmente apresenta anemia (Hb < 10g/dL em 60% dos casos), normocrômica e normocítica, e em 5% das vezes, hipocrômica e microcítica por deficiência de ferro associada. Na morfologia das hemácias observam-se poiquilocitose, dacriócitos e eritroblastos em circulação. Leucopenia está presente em 1/4 dos casos, enquanto a leucocitose em 1/3.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- *Mielograma e biópsia de medula óssea:* na fase préfibrótica pode apresentar hiperplasia dos setores mieloides. Na fase fibrótica, o aspirado é habitualmente seco.
- *Cariótipo:* Pode haver maior dificuldade para a obtenção de amostra para análise devido à fibrose da medula. Apresenta-se alterado em 60% dos casos, com seq(13q), seq(20q), trissomia parcial 1q, além de +8 e +9. É exame importante para diferenciar de LMC (que apresenta o cromossomo Philadelphia) e de síndrome mielodisplásica (alterações envolvendo 3q21q26 ou seq(5q)). Casos que apresentam alterações envolvendo o cromossomo 5 ou 7 são relacionados ao uso prévio de agentes quimioterápicos para tratamento de doença mieloproliferativa.
- *Pesquisa da mutação JAK2 V617F e outras:* podem ser realizadas em amostra de sangue periférico por método de PCR seguido ou não de seqüenciamento.

6. Diagnóstico diferencial:

6.1 Fibrose é um fenômeno que pode ocorrer em outras doenças mieloproliferativas crônicas, tais como LMC, TE e PV, ou, ainda, tricocitoleucemia, síndrome mielodisplásica com fibrose, síndrome mielodisplásica/mieloproliferativa, neoplasia mieloproliferativa crônica inclassificável, leucemia megacariocítica aguda, leucemias agudas com componente de fibrose e outras neoplasias não hematológicas com metástase para a medula. Condições clínicas que podem apresentar fibrose da medula óssea como eventos secundários são as doenças granulomatosas crônicas (tuberculose e histoplasmose), inflamatórias, lúpus eritematoso sistêmico, hipertensão pulmonar e aquelas relacionadas ao metabolismo do paratormônio (hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo). Os aspectos clínicos e laboratoriais são distintos da MF e devem ser levados em consideração na elucidação diagnóstica.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO TRATAMENTO

1. Atualmente nenhum tratamento é capaz de inverter ou atrasar de forma permanente a progressão de **Mielofibrose**, embora os medicamentos antineoplásicos, como a hidroxiureia, diminuam o tamanho do fígado e do baço. O objetivo do tratamento é atrasar o aparecimento das complicações. O transplante de medula óssea oferece certas esperanças em casos especiais. Em algumas pessoas, a produção de glóbulos vermelhos pode ser estimulada com eritropoietina, mas noutras são necessárias transfusões de sangue para tratar a anemia. Raramente, o baço aumenta extraordinariamente de tamanho e causa muita dor, pelo que pode ser preciso extraí-lo. As infecções tratam-se com antibióticos.
2. Em mielofibrose, talidomida induziu melhoras em anemia, trombocitopenia e hepatoesplenomegalia de mais de 50% dos pacientes. Baixas doses associadas à prednisona constituem a mais bem tolerada terapia para a anemia e a trombocitopenia da mielofibrose. Porém, a toxicidade e a hematopoese extramedular exigem cautela no uso de talidomida nessa condição.
3. Alopurinol deve ser usado para manutenção dos níveis séricos de ácido úrico dentro dos limites normais, para assim dessa forma, evitar a nefropatia por uratos e cálculos renais, e também como profilaxia contra os ataques de gota secundária.
4. O tratamento convencional da anemia consiste em transfusões, para manter a hemoglobina em níveis razoáveis, e de uma suplementação com folato. A eritropoietina pode ser usada em pacientes com um certo grau de anemia, com algum resultado. Entretanto, no caso de anemia severa utiliza-se terapia com andrógenos e corticosteroides na tentativa de aumentar a eritropoiese efetiva, mas são de valor questionável e podem provocar um aumento esplênico posterior e retenção de fluidos. A anemia hemolítica



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

quase nunca responde aos corticosteroides, exceto nos pacientes com componente autoimune comprovado; entretanto, essas drogas podem aumentar o risco de infecção nos pacientes granulocitopenicos.

5. Como a Mielofibrose primária (MP) é uma doença crônica, as subseqüentes transfusões podem levar a um aumento nas concentrações séricas de ferro, devendo ser implantada uma terapia de quelação do ferro.
6. A falta de uma terapia realmente eficaz para a MP, juntamente com os efeitos causados pela esplenomegalia, sugere a redução do tecido esplênico como a terapia para essa desordem. A redução direta do tecido esplênico pode ser realizada pelo uso de agentes citotóxicos, por irradiação ou pela remoção do órgão. As respostas aos agentes citotóxicos são variáveis e podem resultar em uma mielossupressão significativa. Pequenas doses de radiação são usadas para reduzir o tamanho do baco e costumam proporcionar alívio aos sintomas dolorosos decorrentes da esplenomegalia, sendo que a resposta ao tratamento dura por aproximadamente 4 a 6 meses.
7. Como mencionado anteriormente, a quimioterapia é defendida por alguns autores, tendo como base o raciocínio de que a MP é uma desordem da proliferação clonal das CTH. **A hidroxiureia é o agente quimioterápico mais usado e pode diminuir o tamanho do fígado e do baço**, diminuir ou eliminar sintomas constitucionais, reduzir o número de plaquetas e, em alguns casos, levar a um aumento na concentração de hemoglobina. O efeito da terapia dura aproximadamente 4 a 5 meses, sendo de grande toxicidade, o que levando ao encerramento da terapia.
8. Tem-se pesquisado o efeito dos interferons como agentes antitumorais, porém os mesmos não tem se mostrado de muita utilidade no tratamento da MP, a exemplo do Interferon α (IFN- α) que vem apresentando poucos resultados nessa patologia. Se o paciente for submetido a uma terapia anti-tumoral, as doses deverão ser menores que as usadas



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

no tratamento da LMC, porque uma pancitopenia severa e facilmente induzida em pacientes com MP.

9. O transplante de células-tronco é uma opção nos pacientes jovens, no entanto a maioria cursa a doença em idade avançada. Por ser uma terapia com potencial curativo, os pacientes candidatos ao transplante devem ser submetidos antes de desenvolverem maiores riscos. A hora ideal para o transplante permanece indeterminada, porém os estudos sugerem que os melhores resultados são obtidos no início da doença.
10. Talidomida também vem sendo usada como uma alternativa no tratamento da mielofibrose. Seu exato mecanismo de ação ainda não é conhecido, mas as hipóteses incluem uma diminuição dos níveis do TNF, a inibição da interleucina 12 e produção e co-estimulação de linfócitos CD8-18. Estudos mostram que a talidomida tem propriedades antiangiogênicas, provavelmente por bloquear a ação de potentes fatores angiogênicos como o FGF-b e o VEGF.
11. Várias outras abordagens sugeridas para o tratamento da MP incluem o uso de inibidores da síntese de colágeno (inibidores da monoaminooxigenase e colchicina) e os análogos da vitamina D (1,25- dihidroxi-vitamina D e 1,25-dihidroxicolecalciferol). Diz-se que este último diminui a proliferação dos megacariócitos e, presumivelmente, a consequente liberação dos fatores fibroproliferativos derivados de plaquetas e megacariócitos. Drogas inibidoras da proliferação do tecido colágeno estão sendo empregadas em caráter experimental.
12. **Devido aos grupos de estudo de tratamentos da mielofibrose serem pequenos, não é possível demonstrar vantagens na sobrevida em nenhum tipo de tratamento empregado.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO PLEITO

1. **Ruxolitinibe (Jakavi®):** O medicamento Ruxolitinibe, trata-se de um antineoplásico, possui registro na ANVISA e em sua bula possui indicação para o tratamento de pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose póstrombocitemia essencial.

III – DISCUSSÃO

1. Primeiramente cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem**, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.
2. **Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabeleci-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento necessário ao paciente.

5. **No presente caso, não é possível concluir de forma clara que a paciente esteja sendo acompanhada em um CACON/UNACON, pois os documentos de origem médica (como laudo e receita) que solicitam o medicamento Ruxolitinibe (Jakavi®) foram emitidos em papel sem timbre.**
6. Infere-se que, devido a baixa incidência da doença que acomete o paciente e, por consequência, os estudos sobre as evidências dos tratamentos existentes serem limitados, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da mielofibrose, não havendo nenhum substituto específico ao medicamento pleiteado, nas listas de medicamentos do SUS.
7. Todavia, em termos de terapêutica, a única opção curativa é o alotransplante de medula óssea, realizável, pela mortalidade associada, limitações de idade e necessidade de doador compatível, apenas numa minoria de doentes. As outras estratégias de tratamento da mielofibrose, que incluem agentes citoredutores, fatores de crescimento hematopoiéticos, corticoides anabolizantes e agentes imunomoduladores, limitam-se a paliar os sintomas, com eficácia reduzida e toxicidade significativa, sem garantir melhoria de qualidade de vida nem aumento da sobrevida.
8. **No caso em tela, o médico assistente informa que o paciente é portador de policitemia verdadeira há 11 anos, em uso de hidroxiureia. Evoluiu com esplenomegalia e fibrose GII na última biópsia da medula óssea. Evolução compatível com mielofibrose secundária a doença mieloproliferativa. Indica uso de Ruxolitinibe (Jakavi®).**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

9. Os estudos disponíveis demonstram reduções prolongadas do tamanho do baço, sinal característico da mielofibrose, melhorando a qualidade de vida e aumentando a sobrevida dos pacientes, em comparação ao placebo ou a melhor terapia disponível (BAT, do inglês *best available therapy*). Esses estudos foram conduzidos pelo laboratório fabricante – estudos de Fase III, o COMFORT-I e o COMFORT-II, para tratamento da mielofibrose.
10. Outro estudo concluiu que em pacientes que apresentaram resposta inadequada ou efeitos adversos intoleráveis frente a hidroxiureia, o medicamento Ruxolitinibe foi superior a “*standart therapy*” no controle hematócrito, reduzindo o volume esplênico e sintomas associados. **Todavia, os estudos disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança desse medicamento no tratamento da esplenomegalia ainda são escassos e limitados, sendo necessários mais estudos que comparem o ruxolitinibe com as opções terapêuticas disponíveis.**
11. Os inibidores de JAK, nomeadamente o ruxolitinibe, têm sido bem-sucedidos no alívio dos sintomas e na redução da esplenomegalia, mas a mielossupressão relacionada à terapia levou ao desenvolvimento adicional de inibidores altamente seletivos. Além disso, o ruxolitinibe não parece afetar substancialmente o clone hematopoiético maligno, evidenciado pela falta de remissões moleculares, respostas histopatológicas da medula óssea e uma proporção de pacientes tratados que desenvolvem doença progressiva e transformação leucêmica ao receber terapia. Atualmente estão sendo exploradas outras estratégias farmacoterapêuticas na clínica.
12. O ruxolitinibe pode causar efeitos colaterais graves, incluindo diminuição da contagem de células sanguíneas e infecções. Recomenda-se o monitoramento do hemograma. A redução ou interrupção da dose pode ser exigida de pacientes com insuficiência hepática ou renal grave ou em pacientes que apresentem reações hematológicas adversas, tais como trombocitopenia, anemia e neutropenia.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

13. Os efeitos colaterais mais comuns ao medicamento, ocorrendo em qualquer nível de gravidade (incidência >10%), são infecções no trato urinário, anemia, trombocitopenia, neutropenia, hipercolesterolemia, tontura, dor de cabeça, aumento da alanina aminotransaminase, aumento da aspartato aminotransferase, hematomas, sangramento e aumento da pressão sanguínea. Outros efeitos colaterais comuns ao medicamento (incidência 1 a 10%) são herpes zoster, ganho de peso, flatulência e tuberculose (1%).
14. Frente ao exposto e considerando que as opções de tratamento dessa doença, que é rara, são limitadas; considerando a expectativa de vida desses pacientes; considerando as evidências científicas mais robustas disponíveis, **entende-se que a decisão para utilização do medicamento ora pleiteado para o caso em tela é de inteira responsabilidade do médico prescriptor.**
15. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foram emitidos em papel sem timbre, informamos que caso o paciente esteja sendo acompanhado em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e a prescrição do medicamento tenha sido realizada por profissional pertencente ao corpo clínico, cabe a essa instituição (CACON/UNACON), o fornecimento de todo o tratamento necessário.
16. **Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo o medicamento prescrito pelo médico assistente.**

██

████████████████████



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N° 3219 de 20 de outubro de 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3219_20_10_2010.html>. Acesso em: 23 de julho março 2021.

Revista da Associação Médica Brasileira. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000100041&script=sci>>. Acesso em: 23 de julho março 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 23 de julho março 2021.

CHAUFFAILLE, M. L. L. F. **Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(4):308-316. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32n4/aop90010.pdf>>. Acesso em: 23 de julho março 2021.

Estudos reafirmam eficácia de nova molécula da Novartis para redução dos sintomas da mielofibrose. Disponível em: <<http://jornalbrasil.com.br/noticia/estudos-reafirmam-eficacia-de-nova-molecula-da-novartis-para-reducao-dos-sintomas-da-mielofibrose.html>>. Acesso em: 23 de julho março 2021.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

JAKAVI. **Bula do medicamento Ruxolitinibe.** Disponível em: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx_123254_pt.pdf. Acesso em: 23 de julho março 2021.

ANVISA. **Registro do medicamento Ruxolitinibe.** Disponível em http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp. Acesso em: 23 de julho março 2021.

Cervantes, F, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From COMFORT-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). **Blood**. 2012. Abstract #801. American Society of Hematology (ASH), 2012 Annual Meeting. Atlanta, GA.

Verstovsek S et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis: Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. **Blood**. 2012. Abstract #800. ASH 2012 Annual Meeting. Atlanta, GA.

Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. **New Eng J Med**. 2012 March 1: 366:799-807.

Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. **New Eng J Med**. 2012: March 1;366:787-98.

Vannucchi A, Kiladjian JJ, Gisslinger H, et al. Reductions in JAK2V617F Allele Burden with Ruxolitinib Treatment in COMFORT-II, a Phase III Study Comparing the Safety and Efficacy of Ruxolitinib to Best Available Therapy (BAT). 2012. Abstract #802. ASH 2012. Annual Meeting, Atlanta, GA.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Harrison C, Kiladjian JJ, Gisslinger H, et al. Association of Cytokine Levels and Reductions in Spleen Size in COMFORT-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib to Best Available Therapy (BAT). Abstract # 6625. American Society of Clinical Oncology 2012 Annual Meeting, Chicago, IL.

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and Efficacy of JAK1 & JAK2 Inhibitor, INCB018424, in Myelofibrosis. **New Eng J Med.** 2010 September 16;363(12):1117-1127.

Mesa RA, Schwagera S, Radia D, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. **Leuk Res.** 2009;33:1199-1203.

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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;113:2895–2901.

Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). **Haematologica.** 2008;93(10):1514-1522.

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. Ruxolitinibe para o tratamento de mielofibrose. Disponível em: http://www.ccates.org.br/wp-content/_pdf/PUB_1492437554.pdf. Acesso em 23 julho 2021.

Nota Técnica 17730. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?>



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

[output=pdf&token=nt:17730:1603717679:2515c5d30a54ee91f97a0e37900fcb69b611780ce644dd78b6fdc979c33eb616](https://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_FINAL.pdf). Acesso em 23 julho 2021.

CONITEC. Relatório de Recomendação nº 531/20. Ruxolitinibe para tratamento de pacientes com mielofibrose primária, mielofibrose pós policitemia vera ou mielofibrose pós trombocitemia essencial, de risco intermediário-2 ou alto. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Ruxolitinibe_mielofibrose_531_2020_FINAL.pdf. Acesso em 23 julho 2021.