



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1705/2019
Complementar ao OFÍCIO NAT/TJES Nº 978/2018

Vitória, 17 de outubro de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de São José do Calçado – MM. Juiz de Direito Dr. Frederico Ivens Mina Arruda – sobre o fornecimento dos medicamentos: **Ruxolitinibe (Jakavi®) e Ácido acetilsalicílico 100mg (AAS®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos de origem médica remetidos a este Núcleo (SERVHE) nesta ocasião, a requerente é portadora de TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (D473), tendo seu diagnóstico firmado em 2012, e, desde esta época fez uso regular de HYDREA e AAS, com excelente resposta. Além disto, já era portadora de hipotireoidismo, e fazia uso de Euthyrox. No ano de 2018 iniciou piora clínica e laboratorial, o que levou o profissional assistente recorrer à nova biópsia óssea, que revelou progressão para mielofibrose (D471). Fica imperioso o uso do RUXOLITINIBE (JAKAVI) para conter este processo. Explica que, atualmente no Brasil, esta é a única medicação aprovada para este fim pela ANVISA), sem outra apresentação comercial e sem apresentação genérica.



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

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.
3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer,**



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

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. A **Mielofibrose** é uma perturbação na qual o tecido fibroso pode substituir as células precursoras que produzem células sanguíneas normais na medula óssea, originando glóbulos vermelhos com formas anormais, anemia e aumento do tamanho do baço. A mielofibrose por vezes acompanha a leucemia, a policitemia vera, o mieloma múltiplo, o linfoma, a tuberculose ou as infecções ósseas, mas ainda se desconhece a sua causa. As pessoas que foram expostas a certas substâncias tóxicas, como o benzeno e a irradiação, são mais propensas a sofrer de mielofibrose. É mais frequente em pessoas de 50 a



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

70 anos. Como esta perturbação se desenvolve de forma lenta, as pessoas que dela sofrem em geral vivem 10 anos ou mais. Por vezes, esta perturbação pode avançar rapidamente — é a chamada mielofibrose maligna ou mielofibrose aguda e é um tipo de leucemia.

2. 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.
3. 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).
4. É necessário o encontro de pelo menos três critérios maiores e dois menores para a confirmação diagnóstica de MF.
 - 4.1 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



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

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.

4.2 Critérios menores:

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

5. **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.
- *Mielograma e biópsia de medula óssea:* na fase préfibrótica pode apresentar hiperplasia com hiperplasia dos setores mielóides. Na fase fibrótica, o aspirado é habitualmente seco.



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

- *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.

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 hidro-



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

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



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

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 hidroxureia 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 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



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

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 monoaminoxigenase 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.**

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 pós-trombocitemia essencial.



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

2. **Acido acetilsalicílico (AAS) 100 mg:** é um medicamento que possui como substância ativa o Ácido Acetilsalicílico, classificado, nessa dosagem, como antiagregante plaquetário.

III – DISCUSSÃO

1. Em relação ao medicamento **ácido acetil salicílico 100mg (AAS)**, considerando que encontra-se **padronizado** entende-se que esse medicamento deva estar disponíveis aos pacientes na rede pública Municipal **sem a necessidade de recorrer a via judicial para o acesso**, ressaltando que não consta anexado aos autos comprovante de solicitação prévia desse medicamento, por via administrativa, junto à Unidade Básica de Saúde do município de São José do calçado.
2. Devemos esclarecer ainda, 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. 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 – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos, podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente ou muito superior (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos).



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

4. **No presente caso, não constam informações se a paciente encontra-se em tratamento em algum hospital credenciado como CACON, a quem cabe todo o tratamento necessário a Requerente.**
5. Pontuamos que o medicamento pleiteado **Ruxolitinibe (Jakavi®)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
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.
7. Entretanto, para o tratamento da esplenomegalia o SUS dispõe como primeira linha: de tratamento os medicamentos: Hidroxicarbamida (na ausência de citopenias), Talidomida e prednisolona (na presença de citopenias). Considerar lenalidomida (se anemia com contagem de plaquetas $> 100 \times 10^9 / l$).
8. Foi encontrada uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e a segurança do ruxolitinibe. Não foram encontrados estudos que comparassem o ruxolitinibe com as alternativas terapêuticas disponíveis no SUS.
9. 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.



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

10. **No presente caso, o médico assistente informa que a paciente passou a não apresentar bons resultados com o uso de hidroxiureia e indica o medicamento Ruxolitinibe.**
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 hepáti-



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

ca ou renal grave ou em pacientes que apresentem reações hematológicas adversas, tais como trombocitopenia, anemia e neutropenia.

15. 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%).

IV – CONCLUSÃO

1. Quanto ao **Ácido acetilsalicílico 100mg (AAS®)**, frente ao exposto e considerando que está padronizado e que não consta documento comprobatório da solicitação administrativa prévia ou da negativa do fornecimento, **entende-se que não foram contemplados os quesitos técnicos com justificativa para a disponibilização através da esfera judicial.**
2. Quanto ao **Ruxolitinibe (Jakavi®)** considerando que as opções de tratamento dessa doença, que é rara, são limitadas; considerando a expectativa de vida desses pacientes; considerando que o médico assistente relata que houve progressão da doença mesmo em uso da hidroxiureia; considerando que os estudos disponíveis, mesmo que limitados, apresentam melhora do quadro de esplenomegalia, entende-se que o medicamento pleiteado pode ser considerado uma alternativa terapêutica para situações semelhantes a que aflige a paciente do caso em tela, sendo a decisão para utilização em cada caso especificamente de responsabilidade do médico prescritor.
3. **No entanto, considerando que de acordo com os autos remetidos a este Núcleo não é possível inferir que a paciente esteja inserida e em tratamento**



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

em um CACON/UNACON, (a quem caberia o tratamento, que inclui aquisição e fornecimento do medicamento necessário – prescrito – e não à Secretaria de Estado da Saúde, independente de o medicamento ser padronizado ou não), entende-se que para obter o tratamento de sua patologia junto ao SUS, a mesma deve estar inserida e em tratamento em Unidade credenciada para tal.

4. **Por fim, esclarecemos que caso a paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, inclusive prescrito pelo médico assistente.**

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 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: 17 out. 2019.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Revista da Associação Médica Brasileira. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000100041&script=sci>>. Acesso em: 17 out. 2019.

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: 17 out. 2019.

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: 17 out. 2019.

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: 17 out. 2019.

JAKAVI. **Bula do medicamento Ruxolitinibe.** Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx_123254_pt.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

ANVISA. **Registro do medicamento Ruxolitinibe.** Disponível em <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_internet.asp>. Acesso em: 17 out. 2019.

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



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

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, Kiladjan 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, Kiladjan 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.

Harrison C, Kiladjan 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.



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

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: 17 out. 2019.