

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Ruxolitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5554431		56 Comprimidos, 5 mg	*	*	Novartis
5554449	Jakavi	56 Comprimidos, 15 mg	*	*	Europharm
5554456		56 Comprimidos, 20 mg	*	*	Limited

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 19/01/2015

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 Inibidores das tirosinacinas

Código ATC: L01XE18 ruxolitinib

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: é indicado no tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crónica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - indicado no tratamento de esplenomegalia ou sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose primária (também conhecida como mielofibrose idiopática crónica), mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial **em doentes com risco intermédio-2 e risco elevado (score IPSS).**

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O ruxolitinib apresenta Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), por maior eficácia sobre o placebo ou a Melhor Terapêutica Disponível (MTD) em doentes com risco intermédio-2 e risco elevado (score IPSS); **não existe demonstração** de VTA para doentes com **baixo risco e o risco intermédio-1.**

Do Estudo de Avaliação Económica conclui-se que a utilização de ruxolitinib é custo-efetivo na indicação clínica considerada na análise apresentada.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Ruxolitinib é um inibidor seletivo das cinases Janus Associated Kinases (JAK) JAK1 e JAK2 (valores de CI50 de 3,3 nM e 2,8 nM para as enzimas JAK1 e JAK2, respetivamente). Estas medeiam a sinalização de um número de citocinas e fatores
------------------------------------	---

	<p>de crescimento que são importantes para a hematopoiese e a função imunitária. Mielofibrose é uma neoplasia mieloproliferativa conhecida por estar associada à desregulação da via de sinalização das JAK1 e JAK2. Pensa-se que na base desta desregulação se encontram níveis elevados de citocinas circulantes que ativam a via JAK-STAT, mutações com ganho de função tais como JAK2V617F, e silenciamento de mecanismos regulatórios negativos. Os doentes com mielofibrose apresentam desregulação na sinalização de JAK independentemente da presença da mutação de JAK2V617F.</p> <p>Ruxolitinib inibe a sinalização JAK-STAT e a proliferação de células de modelos celulares citocina-dependentes de neoplasias malignas hematológicas, bem como de células Ba/F3 que adquiriram independência de citocinas através da expressão da proteína mutada JAK2V617F, com CI50 compreendida entre 80-320 nM.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Melhor Terapêutica Disponível.</p> <p>A hidroxycarbamida (PMD:1500 mg/dia) tem sido utilizada no tratamento da esplenomegália. No estudo COMFORT II, o comparador foi a MTD, com hidroxycarbamida sendo o fármaco mais utilizado.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>O ruxolitinib demonstrou reduzir a esplenomegália e os sintomas constitucionais, com melhoria da qualidade de vida, com resposta mantidas de pelo menos 48 semanas. Com base em análise <i>post hoc</i> apresenta dados sugestivos de aumentar a sobrevivência global.</p> <p>Foi mais eficaz nos doentes com JAK2 V617F-positivo (73% da população do COMFORT I, em ambos os braços e 75% no braço ruxolitinib vs 67% no braço MTD tinham positividade para a mutação JAK2 V617F). A menor eficácia na população com ausência de mutação V617F poderá ser quantificada, de forma aproximada, com base nos dados presentes na EPAR para o estudo COMFORT I (esplenomegália e sintomas), em cerca de metade da eficácia apresentada nos doentes com mutação. No entanto aceita-se que esta diferença ainda é relevante para o grupo placebo, e uma potencial restrição só para doentes mutados poderia privar os doentes não mutados de benefício adicional. Sabe-se que existe ativação JAK mesmo nos doentes não mutados, o que pode explicar o benefício verificado.</p> <p>Nos doentes com menor volume de baço, verificou-se também melhoria sintomática, embora em menor grau.</p> <p><u>Conclusão:</u> O ruxolitinib apresenta VTA, por maior eficácia sobre o placebo ou a MTD em doentes com risco intermédio-2 e risco elevado (score IPSS); não foi demonstrado VTA para doentes com baixo risco e o risco intermédio-1.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>ruxolitinib vs. Melhor Terapêutica Disponível.</p> <p>Considerou-se um horizonte temporal até à morte.</p> <p>A medida de consequência principal foram os anos de vida ganhos (AVG).</p>
Tipo de análise	Análises de custo-efetividade
Vantagem económica	<p>De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, atendendo à qualidade do estudo, ao fato de não existir alternativa terapêutica para estes doentes, aos resultados de custo efetividade incremental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar.</p> <p>Foi também efetuada a comparação de preços com os países de referência, sendo os preços do ruxolitinib inferiores ao preço mínimo dos países de referência.</p>

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. EPAR
3. Verstovsek S et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:799-807
4. Harrison C et al.. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:787-98
5. Verstovsek S et al.. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. N Engl J Med 2010;363:1117-27
6. Reilly JT et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. B J Haemat 2012; 158: 453-471
7. Vannucchi A. LONG-TERM OUTCOMES FROM A PHASE 3 STUDY COMPARING RUXOLITINIB WITH BEST AVAILABLE THERAPY (BAT) FOR THE TREATMENT OF MYELOFIBROSIS (MF): A 3-YEAR UPDATE OF COMFORT-II (Abstract)