Nota Técnica 351697

Data de conclusão: 22/05/2025 10:57:18

Paciente

Idade: 43 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 351697

CID: D46 - Síndromes mielodisplásicas

Diagnóstico: Síndromes mielodisplásicas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LUSPATERCEPTE

Via de administração: SC

Posologia: luspatercepte 75mg - 1 amp SC a cada 21 dias contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LUSPATERCEPTE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está disponível o uso de alfaepoetina, filgrastim, talidomida e transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico para pacientes elegíveis (3).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LUSPATERCEPTE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LUSPATERCEPTE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LUSPATERCEPTE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Luspatercepte é uma proteína de fusão, criada por meio de técnicas de biotecnologia, que ajuda na produção de células vermelhas do sangue (hemácias). Ela funciona bloqueando certos sinais na família de proteínas conhecidas como TGF-beta, que normalmente participam das etapas finais de produção das hemácias. Ao impedir esses sinais, o luspatercepte promove uma maior produção e amadurecimento das células que dão origem às hemácias (4).

Existem poucos estudos clínicos sobre o uso do medicamento em casos de Síndrome Mielodisplásica (SMD). Em 2017, foi publicado o estudo PACE (5), conduzido por Platzbecker e sua equipe, que incluiu 58 pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário (segundo o IPSS-R). Esse estudo, de fase II e com formato aberto (onde todos sabiam qual tratamento estavam recebendo), testou diferentes dosagens de luspatercepte. O objetivo principal era verificar quantos pacientes tiveram uma "melhora hematológica modificada". Isso significa que, para pacientes que precisavam de poucas transfusões de sangue, o nível de hemoglobina aumentou em pelo menos 1,5g/dL por 14 dias ou mais. Para aqueles que precisavam de muitas transfusões, o objetivo era reduzir a necessidade de transfusões em pelo menos 4 unidades de sangue ou pela metade. No grupo que recebeu as doses mais altas, 63% dos pacientes alcançaram essa melhora, enquanto no grupo de doses mais baixas, a taxa foi de 22%.

Em 2020, foi publicado o estudo MEDALIST (6), de Fenaux e colaboradores, que era de fase III, duplo-cego (nem os pacientes nem os pesquisadores sabiam quem estava recebendo o medicamento ou o placebo) e controlado por placebo. Foram incluídos 229 pacientes com 18 anos ou mais, que tinham SMD com sideroblastos em anel (segundo critérios da Organização Mundial de Saúde) e estavam em risco muito baixo, baixo ou intermediário (segundo o IPSS-R). Esses pacientes já recebiam transfusões de sangue regularmente e não respondiam bem a outros tratamentos que estimulavam a produção de células sanguíneas. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, na proporção de 2:1: um grupo recebeu luspatercepte e o outro placebo, ambos administrados a cada três semanas por 24 semanas. O principal objetivo foi verificar quantos pacientes conseguiram ficar pelo menos 8 semanas sem precisar de transfusão de sangue. No grupo que recebeu luspatercepte, 38% dos pacientes alcançaram essa independência, comparado a 13% no grupo placebo. Quando analisado um período maior, de 12 semanas ou mais sem transfusões, os resultados foram semelhantes: 33% no grupo luspatercepte contra 12% no grupo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos para períodos de 16 semanas ou mais sem transfusões. Entre outros resultados analisados, observou-se que 35% dos pacientes que receberam luspatercepte tiveram um aumento médio de pelo menos 1g/dL no nível de hemoglobina, em comparação com 8% no grupo placebo.

Quanto à segurança, os efeitos colaterais mais comuns em ambos os grupos (ocorrendo em 10% ou mais dos pacientes) foram: fadiga, diarreia, fraqueza, náuseas, tontura e dor nas costas, sendo geralmente mais frequentes no grupo que recebeu luspatercepte.

Um terceiro estudo, denominado COMMANDS, um ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, multicêntrico e controlado, apresentou os resultados preliminares sobre o uso do luspatercept em comparação à epoetina alfa para o tratamento da anemia associada a síndromes mielodisplásicas de baixo risco. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais,

diagnosticados com síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo, baixo ou intermediário, sem tratamento prévio com agentes estimuladores de eritropoiese (ESA-naïve) e com histórico de necessidade de transfusões de hemácias. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos para receber tratamento com luspatercept ou epoetina alfa (7).

O principal objetivo do estudo foi avaliar a independência de transfusão de hemácias por pelo menos 12 semanas, juntamente com um aumento médio de pelo menos 1,5 g/dL nos níveis de hemoglobina. Esse desfecho foi analisado na população com intenção de tratar. Os principais desfechos secundários incluíram a independência de transfusão por 12 semanas, a independência por 24 semanas e a melhora nos parâmetros hematológicos durante as semanas 1 a 24.

No total, 356 pacientes foram distribuídos de maneira equilibrada entre os grupos de tratamento: 178 para o luspatercept e 178 para a epoetina alfa. A análise de eficácia provisória foi realizada com 301 pacientes (147 no grupo do luspatercept e 154 no grupo da epoetina alfa), que completaram 24 semanas de tratamento ou interromperam antes desse período.

O desfecho primário foi atingido por 86 (59%) dos 147 pacientes no grupo luspatercept, em comparação com 48 (31%) dos 154 pacientes no grupo epoetina alfa. A diferença de risco na taxa de resposta foi de 26,6% (IC 95% 15,8–37,4), com valor de $p<0,0001$. Além disso, 98 (67%) pacientes no grupo luspatercept e 71 (46%) no grupo epoetina alfa atingiram independência de transfusão de hemácias por pelo menos 12 semanas durante as semanas 1 a 24 (diferença de risco de 19,1% [IC 95% 8,6–29,6]; $p = 0,0002$).

Entre os efeitos adversos de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento com luspatercept (ocorrendo em pelo menos 3% dos pacientes), os mais frequentes foram hipertensão, anemia, falta de ar (dispneia), redução dos níveis de neutrófilos (neutropenia), plaquetas (trombocitopenia), pneumonia, COVID-19, síndromes mielodisplásicas e desmaios (síncope). No grupo tratado com epoetina alfa, os efeitos adversos mais comuns foram anemia, pneumonia, neutropenia, hipertensão, sobrecarga de ferro, pneumonia por COVID-19 e síndromes mielodisplásicas. Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento com luspatercept incluíram fadiga, fraqueza (astenia), náusea, dispneia, hipertensão e dor de cabeça (cefaleia). No grupo epoetina alfa, não houve eventos adversos graves relatados com frequência superior a 3%. Houve um óbito relacionado ao tratamento com luspatercept, decorrente do diagnóstico de leucemia mieloide aguda, 44 dias após o início do tratamento.

O estudo COMMANDS apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma análise provisória, os resultados finais serão avaliados com um período de acompanhamento mais longo e um conjunto de dados completo. Além disso, o estudo incluiu uma proporção maior de pacientes com sideroblastos em anel e mutações no gene SF3B1 do que o esperado na população geral com síndromes mielodisplásicas de baixo risco. Essas frequências elevadas podem estar relacionadas à natureza mais lenta da progressão das síndromes mielodisplásicas com sideroblastos em anel, o que ampliou o período de recrutamento para o estudo. Adicionalmente, os pacientes sem sideroblastos em anel mostraram taxas de resposta primária semelhantes entre os grupos de tratamento, mas aqueles tratados com luspatercept apresentaram maior duração de independência de transfusão. A alta frequência de pacientes com mutação no gene SF3B1 no estudo pode ser explicada pela seleção de uma população de menor risco com menos de 5% de blastos na medula óssea e dependência de transfusão de sangue. Entretanto, a resposta primária foi significativamente maior em pacientes com a mutação SF3B1 tratados com luspatercept (70%) em comparação à epoetina alfa (31%), enquanto pacientes sem a mutação mostraram resposta semelhante em ambos os grupos (42% versus 32%) (7).

Esses dados sugerem que mais estudos são necessários para entender melhor a eficácia e o mecanismo de ação do luspatercept em subgrupos menos comuns de pacientes com

síndromes mielodisplásicas de baixo risco.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
LUSPATERCEPTE	75 MG PO LIOF18 SOL INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 35.997,33	R$ 647.951,94

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A partir da prescrição médica fornecida e após consulta à tabela CMED publicada em agosto de 2024 elaborou-se a tabela acima.
Em 2020, a Food and Drug Administration aprovou o luspatercepte para o tratamento de anemia com falha de um agente estimulante da eritropoiese e necessidade de 2 ou mais unidades de glóbulos vermelhos (RBC) ao longo de 8 semanas em pacientes adultos com síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel (MDS-RS) ou com neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose (8). É importante ressaltar que agências de controle como FDA e ANVISA são responsáveis pela autorização de comercialização e uso de fármacos, porém não avaliam cobertura ou reembolso dos mesmos pelos sistemas de saúde.
O comitê Canadense de Especialidades em drogas recomendou reembolso do luspatercepte para tratamento de pacientes adultos com anemia e dependência transfusional associada a SMD de risco muito baixo e em pacientes com falha no tratamento com alfaepoetina (9).
O National Institute of Health and Care Excellence (NICE) não pode fazer uma recomendação sobre luspatercepte (Reblozyl) para o tratamento da anemia causada por síndromes mielodisplásicas porque a fabricante BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA não apresentou evidências clínicas sobre o medicamento (10).
Embora não seja possível tecer comentários sobre o perfil de custo-efetividade do fármaco no Brasil, uma vez que inexistem análises econômicas já conduzidas para o cenário clínico em questão, pode-se afirmar que o impacto do uso do fármaco, nas condições de uso prescritas, do preço orçado e dos benefícios esperados, representaria elevado dispêndio orçamentário.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em curto prazo, aumento do tempo com independência de transfusões e aumento modesto da hemoglobina média. Incerteza sobre os efeitos do uso a longo prazo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: LUSPATERCEPTE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora exista evidência de que luspatercepte possa reduzir a necessidade de transfusões de hemáceas e aumentar a hemoglobina média em pacientes com SMD, cabe considerar que não se trata de terapia curativa, seu benefício limita-se a uma menor necessidade de transfusões sanguíneas e inexistem estudos sobre o impacto em qualidade de vida ou sobrevida. O uso do fármaco, mesmo em decisão isolada, representaria impacto orçamentário elevado, com provável prejuízo à população assistida pelo SUS. Outros sistemas de saúde, em países de maior renda média que o Brasil, apenas incorporaram o uso do fármaco em seus sistemas sob acordos de redução de preço.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 1o de outubro de 2020;383(14):1358–74.
2. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. novembro de 2020;95(11):1399–420.
3. Conitec - Relatório de Recomendação maio/2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Síndromes Mielodisplásicas de Baixo Risco. 2022/20220526_PCDT_Sindrome_mielodisplasticas_baixo_risco.pdf
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-ofmyelod ysplastic-syndromes-mds
4. Definition of luspatercept-aamt - NCI Drug Dictionary - National Cancer Institute [Internet]. 2011 Available from: https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/luspatercept
5. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol. 2017 Oct 1;18(10):1338–47.
6. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):140–51
7. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcarcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Giuseppi AC, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Shetty JK, Hayati S, Vodala S, Prebet T, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Garcia-Manero G. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023 Jul 29;402(10399):373-385. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00874-7. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37311468.
8. FDA. FDA approves luspatercept-aamt for anemia in adults with MDS. Disponível em:
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lus patercept-aamt-anemia-adults-mds
9 .luspatercept | CADTH [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/luspatercept-0
10 .Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic syndromes (terminated appraisal) . Guidance | NICE [Internet]. NICE; Available from: Luspatercept for treating anaemia

caused by myelodysplastic syndromes (terminated appraisal) (nice.org.uk)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 41 anos, apresenta um laudo médico indicando que é portadora de síndrome mielodisplásica (SMD) de baixo risco (CID 10 D46), diagnosticada em 2012, quando apresentou anemia que exigia transfusões de sangue, sem recomendação para transplante de medula óssea. Anexa ainda o resultado de um medulograma, confirmando o diagnóstico. Ela foi submetida a tratamento com ciclosporina até 2023, permanecendo com a necessidade de transfusões sanguíneas a cada 60 dias, o que resultou em acúmulo de ferro (hemossiderose), sendo necessário o uso de quelante de ferro para reduzir os níveis de ferro no sangue. Em outubro de 2023, a paciente começou a apresentar fadiga, tontura e queda nos níveis de hemoglobina. Diante desse quadro, a ciclosporina foi substituída por eltrombopague por um período de 7 meses, mas sem resposta satisfatória, conforme o laudo médico anexado aos autos. Nesse contexto, a autora pleiteia o fornecimento do medicamento luspatercepte para o tratamento da síndrome mielodisplásica.
Síndrome mielodisplásica refere-se a um conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas pela proliferação anômala de células precursoras do sangue causadas por alterações citogenéticas recorrentes que provocam citopenias (ou seja, anemia, trombocitopenia e/ou neutropenia em graus variados), alterações morfológicas nas células do sangue (displasia). Essa doença é caracterizada pelo risco de transformação em leucemia mielóide aguda, também chamada de evolução clonal. Acomete preferencialmente homens, com uma incidência anual estimada entre 4 a 5 casos por 100.000 habitantes. A idade é um fator de risco importante e a incidência anual pode chegar a mais de 50 casos por 100.000 habitantes entre aqueles com mais de 80 anos e mediana de idade ao diagnóstico de 70 anos (1).
O diagnóstico é estabelecido por meio de avaliação clínica de paciente com citopenia inexplicada e exames complementares como hemograma, biópsia de medula óssea, mielograma e cariótipo (1,2). O prognóstico desses pacientes é muito variado, sendo a classificação de risco definida pela chance de evolução clonal e óbito. Existem diversos instrumentos para estimar o prognóstico desses pacientes e o mais utilizado é o International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R), que leva em conta a intensidade das citopenias, a porcentagem de blastos na medula óssea e as alterações citogenéticas (1,2), e sendo a sobrevida mediana estimada de 8,8 anos, 5,3 anos, 3 anos, 1,6 anos e 0,8 anos para os estratos de muito baixo risco, baixo risco, risco intermediário, alto risco e muito alto risco respectivamente (1).
O tratamento atual das SMD de baixo risco, IPSS-R < 3,5, consiste em seguimento vigilante, transfusões, terapia de quelação de ferro, agentes estimulantes da eritropoiese e imunossupressão, esta última em situações bastante específicas (2). Entre pacientes com doença de alto risco, IPSS-R > 3,5, o tratamento pode consistir no uso de hipometilantes (como a azacitidina e a decitabina) ou terapia de indução (combinação de daunorrubicina e arabinosídeo-C) seguido de transplante alogênico de medula óssea para pacientes candidatos (2).