Nota Técnica 353028

Data de conclusão: 24/05/2025 14:17:38

Paciente

Idade: 92 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Maria/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 Santa Maria

Tecnologia 353028

CID: D46.1 - Anemia refratária com sideroblastos

Diagnóstico: Anemia refratária com sideroblastos

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 25mg/frasco - 54 frascos. Aplicar 60mg por via subcutânea a cada 3 semanas por um período de 6 meses.

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 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 recombinante com atividade estimuladora de hemácias, que atua inibindo vários ligantes na superfamília do fator de crescimento transformante (TGF)-beta. Isso evita a ativação de uma variedade de membros da superfamília TGF-beta envolvidos na eritropoiese em estágio avançado e resulta em uma diferenciação e proliferação aumentadas de progenitores eritróides (4). O luspatercepte atua em um estágio posterior, diferente da eritropoietina.

Existem poucos ensaios clínicos sobre o uso do fármaco em SMD. Em 2017 foi publicado o estudo PACE (5), de Platzbecker e colaboradores, estudo aberto de fase II que arrolou 58 pacientes com SMD de IPSS-R baixo ou intermediário para receberem diferentes esquemas posológicos de luspatercepte. O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes que alcançaram “melhora hematológica modificada”, definida como um aumento da concentração de hemoglobina de 1,5g/dL ou superior a partir da linha de base por 14 dias ou mais em pacientes com carga de transfusão baixa, ou, em pacientes com carga de transfusão elevada, como redução na transfusão de hemácias ao longo de 8 semanas (redução de >= 4 unidades de hemácias, ou redução de >=50% no número de unidades de hemácias versus carga de transfusão pré-tratamento em pacientes). Esse desfecho foi atingido por 63% (IC95% 48% a 76%) dos pacientes no grupo de doses mais altas e por 22% (IC95 3% a 60%) dos pacientes no grupo de doses mais baixas.

Em 2020 foi então publicado o estudo de fase III, duplo cego e controlado por placebo MEDALIST (6) de Fenaux e colaboradores. Os critérios de inclusão no estudo foram: 18 anos de idade ou mais; síndrome mielodisplásica com sideroblastos em anel de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde; doença que foi definida de acordo com o IPSS-R como sendo de risco muito baixo, baixo ou intermediário; ter recebido transfusões regulares de hemácias (?2 unidades por 8 semanas durante as 16 semanas anteriores à randomização); e ter doença que era refratária ou que provavelmente não responderia a agentes estimuladores da eritropoiese. Um total de 229 pacientes foram randomizados em proporção 2:1 para luspatercepte (subcutâneo, aplicado a cada três semanas, na dose de 1 mg/kg de peso) ou placebo, por 24 semanas, sem possibilidade de cruzamento entre os grupos. Nesse período, 38% (IC 95% 30 a 46%) dos pacientes no grupo luspatercept tiveram independência de transfusão por 8 semanas ou mais (desfecho primário do estudo), em comparação com 13% (IC95% 6 a 23%) no grupo placebo (P<0,001). Quando considerado como desfecho a independência de transfusão por 12 semanas ou mais, as proporções foram de 33% (IC95% 26 a 41%) e de 12% (IC95% 6 a 21%), respectivamente (P<0,001). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o desfecho de independência por 16 semanas ou mais. Entre os desfechos secundários avaliados, cabe citar que durante as semanas 1 a 24, um aumento médio no nível de hemoglobina de pelo menos 1,0 g por decilitro ocorreu em 35% dos pacientes no grupo luspatercepte e em 8% no grupo placebo.

Quanto à segurança, os eventos adversos relatados com mais frequência durante o estudo (de qualquer grau e ocorrendo em ?10% dos pacientes) com luspatercepte ou placebo foram os seguintes: fadiga (em 27% e 13%, respectivamente), diarreia (em 22% e 9%), astenia (em 20% e 12%), náuseas (em 20% e 8%), tontura (em 20% e 5%) e dor nas costas (em 19% e

7%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LUSPATERCEPTE	25 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS FA	54	R$ 12.000,46	R$ 648.024,84

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em 04/06/2024. 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 junho de 2024 elaborou-se a tabela acima, que estima o custo de 6 ciclos de tratamento com Luspatercepte.

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 (7). 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 Especialistas em Drogas do CADTH recomenda reembolso do luspatercepte para tratamento de pacientes adultos com anemia e dependência transfusional associada a SMD de risco muito baixo a intermediário que tenham sideroblastos somente com redução de preço e em pacientes com falha no tratamento com alfaepoetina (8).

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 (9).

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 e do preço orçado, 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: 1) esta evidência advém de apenas um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, e não estão disponíveis dados sobre a segurança ou efetividade do uso em longo prazo; 2) não se trata de terapia curativa, e inexistem estudos sobre o impacto em qualidade de vida ou sobre sobrevida; 3) 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.pdfhttps://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-ofmyelodysplastic-syndromes-mds
4. Definition of luspatercept-aamt - NCI Drug Dictionary - National Cancer Institute [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 25]. 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. FDA. FDA approves luspatercept-aamt for anemia in adults with MDS. Disponível em: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-luspatercept-aamt-anemia-adults-mds
8. luspatercept | CADTH [Internet]. [cited 2024 Jun 25]. Available from: https://www.cadth.ca/luspatercept-0
9. 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 90 anos, apresenta laudo médico informando ser portador de Neoplasia Mielodisplásica com sideroblastos (CID 10 D46.1), IPPS-R intermediário com diagnóstico em dezembro de 2021. Realizou então biópsia de medula óssea e exame imuno-histoquímico com achados compatíveis com o diagnóstico citado. Foi submetido a terapêutica com Alfaepoetina 40.000 Ui/semana por 12 semanas sem obter controle da anemia.No momento, apresenta anemia grave e prolongada com sintomas de cansaço, fraqueza aos pequenos esforços e prejuízo substancial da qualidade de vida. Necessita de transfusões de concentrado de hemácias frequentemente (semanalmente), desenvolvendo hiperferritinemia secundária. Além disso, as transfusões sanguíneas têm sido cada vez menos efetivas para controle de sintomas do paciente. Nesse contexto, pleiteia tratamento com o medicamento luspatercepte por 6 ciclos.
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 consiste no uso em 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).