Nota Técnica 398230

Data de conclusão: 02/09/2025 16:40:36

Paciente

Idade: 79 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 398230

CID: D46.0 - Anemia refratária sem sideroblastos

Diagnóstico: anemia refratária sem sideroblastos (D46.0)

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 75 mg (1mg/kg), via subcutânea, a cada 21 dias, por um período de 2 anos.

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), que incluiu 58 pacientes com SMD de risco baixo ou intermediário (segundo o IPSS-R). Esse estudo, de fase 2 e com formato aberto (onde todos sabiam qual tratamento os pacientes 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 1,5 g/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), fase 3, 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 1 g/dL no nível de hemoglobina, em comparação com 8% no grupo placebo. Quanto à segurança, os efeitos adversos 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, também de fase 3, aberto, randomizado, multicêntrico e controlado, sobre o uso do luspatercepte em comparação à epoetina alfa para o tratamento da anemia associada a SMD de baixo risco. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, diagnosticados com SMD 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 luspatercepte ou alfaepoetina (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 luspatercepte e 178 para a alfaepoetina. A análise de eficácia provisória foi realizada com 301 pacientes (147 no grupo do luspatercepte 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 luspatercepte, em comparação com 48 (31%) dos 154 pacientes no grupo alfaepoetina. A diferença de risco na taxa de resposta foi de 26,6% (IC95% 15,8 a 37,4), com valor de P<0,0001. Além disso, 98 (67%) pacientes no grupo luspatercepte e 71 (46%) no grupo alfaepoetina atingiram independência de transfusão de hemácias por pelo menos 12 semanas durante as semanas 1 a 24 (diferença de risco de 19,1%; IC95% 8,6 a 29,6; P=0,0002) (7).

A primeira análise do estudo COMMANDS publicada em 2024 mostrou que uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo luspatercepte atingiu o desfecho primário (110 [60%] vs 63 [35%]; diferença de risco na taxa de resposta de 25,4% [IC95% 15,8 a 35,0]; P<0,0001) em um acompanhamento mediano de 17,2 meses (10,4-27,7) para o grupo luspatercepte e de 16,9 meses (10,1-26,6) para o grupo alfaepoetina (8).

Para as análises de segurança o acompanhamento mediano foi de 21,4 meses (IQR 14,2–32,4) para o grupo luspatercepte e 20,3 meses (12,7–30,9) para o grupo alfaepoetina. Os eventos adversos comuns de grau 3–4 que ocorreram no grupo tratado com luspatercepte e alfaepoetina foram semelhantes, mas com uma frequência maior no grupo luspatercepte. São eles: hipertensão, anemia, pneumonia, síncope (desmaio), neutropenia, trombocitopenia, dispneia, síndromes mielodisplásicas, sobrecarga de ferro. Os eventos adversos graves mais comuns, decorrentes do tratamento, em ambos os grupos foram pneumonia e COVID-19. Uma morte (devido a leucemia mieloide aguda) considerada relacionada ao luspatercepte foi relatada na análise interina (8).

Análise de longo prazo do mesmo estudo foi publicada recentemente com o objetivo de avaliar o benefício clínico do luspatercepte versus a alfaepoetina, incluindo o prolongamento da independência de transfusões, a duração cumulativa da resposta e a segurança após aproximadamente 6 meses adicionais de acompanhamento da análise primária. Da semana 1 até o final do tratamento, mais pacientes do grupo luspatercepte, em comparação com o grupo alfaepoetina, alcançaram respostas ininterruptas de independência de transfusões com duração ? 12 semanas (76,4% vs. 55,8%; P<0,0001), ? 1 ano (44,5% vs. 27,6%; P=0,0003) e ? 1,5 anos (30,2% vs. 13,8%; P<0,0001). A duração mediana cumulativa de todos os episódios de resposta foi de 154,7 semanas (IC95% 118,4–NR) no grupo luspatercepte e 91,1 semanas (IC95% 73,1 a 123,9) no grupo alfaepoetina (P=0,0016). A progressão para leucemia mieloide aguda ocorreu em 7 (3,8%) pacientes no grupo do luspatercepte e em 8 (4,4%) pacientes no grupo da alfaepoetina, e o tempo mediano para progressão não foi atingido em ambos os braços (9).

O estudo COMMANDS apresenta algumas limitações, além de ser um estudo aberto, teve recrutamento prolongado possivelmente porque incluiu uma proporção maior do que o esperado de pacientes com sideroblastos em anel e mutações no gene SF3B1, características associadas à progressão mais lenta da doença e de menor risco, o que pode não refletir a

população geral de SMD de baixo risco. Adicionalmente, os pacientes sem sideroblastos em anel mostraram taxas de resposta primária semelhantes entre os grupos de tratamento, mas aqueles tratados com luspatercepte apresentaram maior duração de independência de transfusão. Entretanto, a resposta primária foi significativamente maior em pacientes com a mutação SF3B1 tratados com luspatercepte (70%) em comparação à alfaepoetina alfa (31%), enquanto pacientes sem a mutação mostraram resposta semelhante em ambos os grupos (42% versus 32%) (7). Na análise a longo prazo da independência transfusional > 1,5 anos, houve tendência favorável ao luspatercepte nos subgrupos sem mutação SF3B1 (21,5% vs 13,9%; OR 1,70; IC95% 0,70 a 4,1) e sem sideroblastos em anel (24,5% vs 16,0%; OR 1,7; IC95% 0,63 a 4,6)(9). Esses dados sugerem que mais estudos são necessários para entender melhor a eficácia e o mecanismo de ação do luspatercepte em subgrupos menos comuns de pacientes com síndromes mielodisplásicas de baixo risco.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Semestral
LUSPATERCEPTE	75 MG PO LIOF17 SOL INJ SC CT FA VD TRANS		R$ 36.009,47	R$ 612.160,99

* 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 em agosto de 2025, elaborou-se a tabela acima com estimativa de custo total para um tratamento com duração de 12 meses.

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 (10). 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 Medicamentos do CADTH recomendou o reembolso do luspartecepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia e dependência transfusional associada a SMD de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel, somente sob as seguintes condições: em pacientes sem resposta ou não elegíveis a tratamento com alfaepoetina, prescrito por um especialista com experiência no manejo da SMD e redução no preço. O mesmo estimou a relação custo-efetividade incremental (RCEI) do luspatercepte comparado com tratamento de suporte disponível em US$ 623.219 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), com probabilidade de 0% de ser custo-efetivo a um limite de disposição a pagar de US$ 50.000 por QALY, ao preço apresentado pelo patrocinador. Uma redução de preço de 85% seria necessária para que o luspatercepte fosse custo-efetivo (11).

O National Institute of Health and Care Excellence (NICE) não pode fazer uma recomendação sobre luspatercepte para o tratamento da anemia causada por síndromes mielodisplásicas porque a fabricante BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA não apresentou evidências clínicas sobre o medicamento (12).
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. No entanto, devido a limitações do estudo principal, ainda há incerteza quanto aos subgrupos de pacientes que são beneficiados de acordo com as características da doença.
No caso em tela, não existe informação se o autor já fez uso do medicamento talidomida, medicamento indicado no PCDT para casos que não respondem ao tratamento com alfaepoetina.
Além disso, o uso do fármaco, mesmo em decisão isolada, representaria impacto orçamentário elevado, com provável prejuízo à população assistida pelo SUS. Sistemas de saúde, como do Canadá, apenas incorporaram o uso do fármaco em seus sistemas mediante significativa 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. doi: 10.1002/ajh.25950.
3. Conitec - Relatório de Recomendação maio/2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Síndromes Mielodisplásicas de Baixo Risco. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios2022/20220526_PCDT_Sindrome_mielodisplasticas_baixo_risco.pdf
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.
8. Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, Valcárcel D, Jonasova A, Dimicoli-Salazar S, Tiong IS, Lin CC, Li J, Zhang J, Pilot R, Kreitz S, Pozharskaya V, Keeperman KL, Rose S, Prebet T, Lai Y, Degulys A, Paolini S, Cluzeau T, Fenaux P, Platzbecker U. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Haematol. 2024 Sep;11(9):e646-e658.
9. Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Pozharskaya V, Rose S, Keeperman K, Lai Y, Kalsekar S, Aggarwal B, Miteva D, Valcárcel D, Fenaux P, Shortt J, Della Porta MG, Platzbecker U. Long-Term Transfusion Independence with Luspatercept Versus Epoetin Alfa in Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naive, Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in the COMMANDS Trial. Adv Ther. 2025 Jul;42(7):3576-3589.
10. 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
11 . Luspatercept | CADTH [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/luspatercept-0
12. 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: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED8, Página 1-2), trata-se de paciente com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de baixo risco (IPSS-R de 2,5), fazendo uso de eritropoetina 20.000 UI, 3 vezes por semana, com aumento progressivo das doses. Apesar do uso de eritropoetina, paciente segue com anemia e sintomático, realizando transfusões de hemácias semanalmente. Não foram citados outros tratamentos para o quadro em tela. Neste contexto, pleiteia o tratamento com o medicamento luspatercepte 75 mg a cada 21 dias por 2 anos em substituição ao uso da eritropoetina.

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).