

Nota Técnica 63975

Data de conclusão: 10/02/2022 15:29:15

Paciente

Idade: 84 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santana do Livramento/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª VF de Santana do Livramento

Tecnologia 63975

CID: D46.9 - Síndrome mielodisplásica, não especificada

Diagnóstico: Síndrome mielodisplásica, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: luspatercepte

Via de administração: SC

Posologia: luspatercepte 100mg subcutâneo a cada 3 semanas. Uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: luspatercepte

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: filgrastim, talidomida, quimioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas, além de tratamentos de suporte como eritropoetina e transfusões [\[7,8\]](#).

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: -

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 [9]. O luspatercept atua em um estágio posterior, diferente da eritropoietina.

Existem apenas dois ensaios clínicos sobre o uso do fármaco em SMD. Em 2017 foi publicado o estudo PACE [10], 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 $\geq 50\%$ 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 [11], 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 $\geq 10\%$ 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%).

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 sobrevivência; 3) o fármaco não está registrado ou sequer submetido para registro junto à ANVISA; 4) o uso do fármaco, mesmo em decisão isolada, representaria impacto orçamentário elevado, com provável prejuízo à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Elihu H Estey. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. In: UpToDate \[Internet\]. UpToDate in Waltham, MA; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes?search=overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic%20syndromes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes?search=overview-of-the-treatment-of-myelodysplastic%20syndromes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

2. [Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012 Sep 20;120\(12\):2454–65.](https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-4544)

3. [Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. Br J Haematol. 2020 Jun;189\(6\):1016–27.](https://doi.org/10.1182/ashleap.2020.000000)

4. [Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A. Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. HemaSphere. 2019 Oct 30;3\(6\):e314.](https://doi.org/10.1016/j.hema.2019.08.003)

5. [Montoro J, Yerlikaya A, Ali A, Raza A. Improving Treatment for Myelodysplastic Syndromes Patients. Curr Treat Options Oncol. 2018 Oct 25;19\(12\):66.](https://doi.org/10.1177/1073210918798666)

6. [Germing U, Schroeder T, Kaivers J, Kündgen A, Kobbe G, Gattermann N. Novel therapies in low- and high-risk myelodysplastic syndrome. Expert Rev Hematol. 2019 Oct;12\(10\):893–908.](https://doi.org/10.1177/1073210919878666)

7. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: O Uso da Talidomida na Síndrome Mielodisplásica [Internet]. [cited 2021 Jul 26]. Report No.: PORTARIA No 493, DE 11 DE JUNHO DE 2015. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Talidomida_SindromeMielodispl%C3%A1sica.pdf

8. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia Aplástica, Mielodisplasias e Neutropenias Constitucionais – Uso de Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de

[Neutrófilos \[Internet\]. \[cited 2021 Jul 26\]. Report No.: PORTARIA No 113, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Anemia_AplasticaMielodisplasiaNeutropenia-Fev2016.pdf\)](#)

9. [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>](#)

10. [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.](#)

11. [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.](#)

12. [luspatercept | CADTH \[Internet\]. \[cited 2021 Jul 25\]. Available from: <https://www.cadth.ca/luspatercept-0>](#)

13. [Project information | Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic syndromes \[ID1550\] | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[cited 2021 Jul 25\]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10508>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, corroborado por exames complementares, o paciente tem diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica (SMD), com anemia refratária com sideroblastos em anel, indicando reserva de ferro, porém ineficiente produção de hemoglobina. Vem em tratamento com eritropoetina, porém sem resposta satisfatória, e consta que as transfusões sanguíneas não têm sido eficazes no controle da anemia pela presença de anticorpos anti-eritrocitários, quadro decorrente das diversas transfusões já realizadas. Não consta no processo a classificação de risco conforme escore IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), mas entende-se que pleiteia o uso de luspatercept no contexto de não realização de quimioterapia ou transplante de medula óssea.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo de doenças hematológicas malignas caracterizadas por hematopoiese clonal, uma ou mais citopenias (isto é, anemia, neutropenia e / ou trombocitopenia) e maturação celular anormal [1]. Os pacientes correm o risco de apresentar sintomas relacionados a anemia, infecção e sangramento e apresentam taxas variáveis de transformação para leucemia mielóide aguda [1].

O **IPSS-R** é um escore utilizado para classificar a SMD de acordo com o risco de progressão para formas mais agressivas da doença e, desta forma, individualizar o tratamento [2]. Para pacientes com SMD de risco baixo a intermediário, o tratamento inclui principalmente cuidados de suporte, como antibióticos para infecção e transfusões de células vermelhas e plaquetas em casos de anemia sintomática e trombocitopenia, respectivamente [1,3,4]. Há também opções de terapia de baixa intensidade, que inclui fatores de crescimento hematopoiéticos, azacitidina e decitabina (frequentemente referidos como agentes hipometilantes), terapia imunossupressora e lenalidomida (restrita a pacientes com SMD de baixo ou intermediário risco com deleção 5q) [5]. Os tratamentos de baixa intensidade podem melhorar os sintomas e a qualidade de vida, mas não são curativos [4]. Para pacientes com SMD de alto risco, os objetivos terapêuticos visam aumentar a sobrevida e reduzir o risco de evolução para leucemia

aguda [6]. O tratamento padrão para a SMD de alto risco envolve: transfusão de glóbulos vermelhos (TGV), cuja frequência está associada a importantes consequências tanto clínicas quanto econômicas [4]; terapia de quelação de ferro; uso de agentes estimuladores da eritropoiese (AEE); e transplante de medula óssea - atualmente, o transplante alogênico de células-tronco é a única opção potencialmente curativa na SMD [1].