

## DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

### Luspatercepte para pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia

#### Autores:

Leandro Alves - Gerente Valor em Acesso, Farmacoeconomia e Preços<sup>1</sup>

Egyla Moreira Cavalcante - Gerente Médica de Hematologia<sup>1</sup>

Camila Roubik - Coordenadora Valor em Acesso, Farmacoeconomia e Preços<sup>1</sup>

Rodrigo Antonini Ribeiro, Sócio-Diretor<sup>2</sup>

1. Bristol Myers Squibb, Brasil; 2. HEMAP Consulting

#### Revisores:

Dra. Sandra Regina Loggetto - Médica Especialista em Talassemias<sup>3</sup>

3. Coordenadora do Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

*Este relatório foi preparado pela HEMAP Consulting e Bristol Myers Squibb.*

São Paulo, 28 de Abril de 2025

À

**COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-CONITEC**

**Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGTIS/ MS**

**Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial- SECTICS/MS**

Esplanada dos Ministérios, bloco G, 8º andar, Edifício Sede – Ministério da Saúde

Zona Cívico-Administrativa – Brasília – DF

CEP 70058-900

**Assunto:** Endosso à incorporação de luspatercepte no tratamento de pacientes adultos com beta-talassemia dependentes de transfusão.

Prezados Senhores,

**A ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR - ABHH** é uma associação médica sem fins lucrativos que tem por objetivo representar os profissionais da área de hematologia, hemoterapia e terapia celular, promover o progresso científico dessas áreas no Brasil e prezar pela qualidade e equidade no tratamento dos pacientes e nos serviços da especialidade.

A beta-talassemia é uma doença hematológica genética, de herança autossômica recessiva, causada por mutações no gene responsável pela produção da cadeia beta da hemoglobina adulta. Essa alteração resulta na produção insuficiente de beta-globina, levando à eritropoiese ineficaz, anemia crônica e complicações multissistêmicas relevantes.

A condição é classificada fenotipicamente com base na necessidade de transfusões regulares em beta-talassemia dependente de transfusão (beta-TDT) e não dependente de transfusão (beta-TNDT). O tratamento padrão da beta-TDT inclui transfusões regulares de concentrados de hemácias, iniciadas geralmente na primeira infância e mantidas ao longo da vida, associadas à terapia de quelação de ferro (TQF), o que transformou a beta-TDT de uma doença fatal para uma condição crônica. Apesar dos avanços conquistados, essa abordagem acarreta riscos importantes, como sobrecarga de ferro, complicações cumulativas, desafios de adesão e impacto negativo na qualidade de vida. Além disso, esse tratamento não aborda a patogênese central da doença — a eritropoiese ineficaz.

Nos últimos anos, surgiram terapias farmacológicas modificadoras da doença. A primeira e única aprovada no Brasil até o momento é o luspatercepte, que atua diretamente sobre a eritropoiese ineficaz da beta-talassemia, complementando o tratamento padrão e possibilitando a redução da necessidade transfusional e aumento os níveis de hemoglobina pré-transfusão em pacientes com beta-TDT.

A eficácia do luspatercepte foi demonstrada no estudo clínico de fase III BELIEVE, o maior já realizado em adultos com beta-TDT com esta classe de medicamento. O estudo evidenciou que pacientes tratados com luspatercepte, em combinação com o melhor tratamento de suporte (incluindo transfusões e TQF), alcançaram reduções significativas na necessidade de transfusões em diferentes níveis e períodos. Além disso, foram observados



avanços nos parâmetros relacionados à sobrecarga de ferro, medidos através dos níveis de ferritina sérica, e melhorias nos níveis de hemoglobina ao longo do tempo. Esses resultados reforçam o potencial da terapia em atenuar o fardo clínico e psicossocial da necessidade transfusional, representando um importante progresso no manejo da beta-TDT e na superação das limitações impostas pelo tratamento atual.

**Posicionamento para o endosso da Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH): valorizando o impacto em cada paciente**

O tratamento da talassemia beta continua sendo um grande desafio, especialmente em países emergentes. As opções de tratamento disponíveis são principalmente terapia de suporte na forma de transfusões regulares e quelação de ferro.

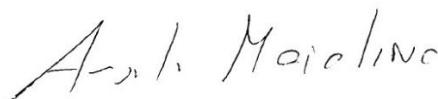
Na última década, além das opções terapêuticas com potencial curativo – transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapia gênica – várias tecnologias inovadoras têm sido estudadas no tratamento da talassemia beta, particularmente o luspatercepte.

No Brasil, o acesso ao luspatercepte ainda é limitado por barreiras nos sistemas de saúde. Para a maioria dos pacientes, a incorporação da medicação no Sistema Único de Saúde (SUS) representa a única alternativa viável de acesso.

A disponibilidade do luspatercepte no SUS para pacientes adultos com Beta-TDT trará um impacto significativo, pois cada bolsa de sangue poupada representa menor sobrecarga de ferro, e consequentemente redução do risco de complicações, redução da dose de TQF, menos tempo em ambiente hospitalar e, sobretudo, melhora da qualidade de vida. Para o sistema de saúde, isso se traduz em menor demanda por hemocomponentes e redução de custos logísticos e terapêuticos associados.

Em doenças ultrarraras e complexas como a beta-talassemia, cada resposta clínica positiva representa uma transformação profunda na trajetória do paciente. Esse impacto deve ser amplamente reconhecido, reforçando a importância do endosso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) à incorporação do luspatercepte no SUS.

Assim, a ABHH apoia a incorporação do medicamento para o tratamento de pacientes adultos com beta-TDT, representando um avanço necessário no cuidado equitativo de pacientes com beta-talassemia no Brasil.



Angelo Maiolino

Presidente da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Comitê de Glóbulos Vermelhos e do Ferro  
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica  
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

## DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

# Luspatercepte para pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com betatalassemia

### Autores:

Leandro Alves - Gerente Valor em Acesso, Farmacoeconomia e Preços<sup>1</sup>

Egyla Moreira Cavalcante - Gerente Médica de Hematologia<sup>1</sup>

Camila Roubik - Coordenadora Valor em Acesso, Farmacoeconomia e Preços<sup>1</sup>

Rodrigo Antonini Ribeiro, Sócio-Diretor<sup>2</sup>

1. *Bristol Myers Squibb, Brasil*; 2. *HEMAP Consulting*

### Revisores:

Dra. Sandra Regina Loggetto - Médica Especialista em Talassemias<sup>3</sup>

3. *Coordenadora do Comitê de Hematologia e Hemoterapia Pediátrica Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)*

*Este relatório foi preparado pela HEMAP Consulting e Bristol Myers Squibb.*

São Paulo, 28 de Abril de 2025

## Sumário

<b>1</b>	<b>Apresentação.....</b>	<b>11</b>
1.1	Descrição do Documento.....	11
1.2	Conflitos de Interesses .....	11
1.3	Objetivo do Parecer .....	11
1.4	Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	11
<b>2</b>	<b>Resumo Executivo .....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>17</b>
3.1	Descrição da doença relacionada ao uso da tecnologia: Beta-Talassemia .....	17
Contexto .....	17	
Fisiopatologia .....	18	
Classificação .....	20	
Apresentação clínica .....	22	
Epidemiologia.....	23	
Diagnóstico.....	26	
Sobrevida e Complicações.....	26	
3.2	Abordagem Terapêutica .....	29
Diretrizes de tratamento internacionais e locais.....	29	
Resumo das recomendações de tratamento.....	35	
3.3	Necessidades Médicas não Atendidas.....	36
<b>4</b>	<b>Luspatercepte .....</b>	<b>40</b>
4.1	Mecanismo de ação .....	40
4.2	Posologia e modo de administração .....	41
4.3	Eventos Adversos.....	41
<b>5</b>	<b>Evidências Clínicas.....</b>	<b>43</b>
5.1	Diretrizes e checklist .....	43
5.2	Objetivo .....	43
5.3	Questão de Pesquisa .....	43
5.4	Critérios de Elegibilidade.....	44
População.....	44	
Intervenção .....	44	
Comparadores.....	45	
Desfechos .....	45	
Delineamentos de estudos.....	46	
5.5	Estratégia de busca .....	46
Fontes de informação e estratégia de busca.....	46	
Seleção dos estudos .....	49	
Extração de dados .....	49	

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos .....	50
Análise da qualidade da evidência .....	50
Análise de dados .....	50
<b>5.6 Resultados .....</b>	<b>51</b>
<b>5.7 Descrição dos Estudos .....</b>	<b>52</b>
Cappellini et al (BELIEVE Trial) <sup>16</sup> .....	52
Publicações secundárias do estudo BELIEVE (artigos completos) .....	61
Outras publicações do BELIEVE trial (resumos publicados em anais de congresso). ....	69
<b>5.8 Risco de Viés .....</b>	<b>79</b>
<b>5.9 Certeza da evidência - GRADE .....</b>	<b>80</b>
<b>5.10 Evidencias adicionais .....</b>	<b>83</b>
Cappelini et al, 2025 <sup>89</sup> .....	83
Delaporta et al, 2022 <sup>90</sup> .....	85
<b>5.11 Discussão das evidências clínicas .....</b>	<b>88</b>
<b>6 Recomendações de Agências de ATS e outros Órgãos Governamentais .....</b>	<b>89</b>
<b>7 Avaliação Econômica – Análise de Custo-utilidade .....</b>	<b>89</b>
<b>7.1 Objetivo .....</b>	<b>89</b>
<b>7.2 Metodologia .....</b>	<b>89</b>
7.2.1 População-alvo .....	89
7.2.2 Comparadores .....	89
7.2.3 Perspectiva .....	90
7.2.4 Horizonte temporal .....	90
7.2.5 Taxa de desconto .....	90
7.2.6 Aspectos gerais do modelo .....	90
7.2.7 Parâmetros e variáveis clínicas .....	96
7.2.8 Desfechos baseados em preferências (utilidade) .....	104
7.2.9 Custos e uso de recursos .....	106
7.2.10 Análises .....	117
<b>7.3 Incertezas .....</b>	<b>119</b>
<b>7.4 Resultados .....</b>	<b>120</b>
7.4.1 Resultados do caso base .....	120
7.4.2 Resultados da análise de sensibilidade estrutural .....	122
7.4.3 Resultados da análise de sensibilidade determinística .....	123
7.4.4 Resultados da análise de sensibilidade probabilística .....	123
<b>7.5 Considerações finais da avaliação econômica .....</b>	<b>125</b>
<b>8 Avaliação do Impacto Orçamentário .....</b>	<b>127</b>
<b>8.1 Objetivo .....</b>	<b>127</b>
<b>8.2 Metodologia .....</b>	<b>127</b>
8.2.1 Tipo de modelo .....	127
8.2.2 População alvo .....	128
8.2.3 Cenários comparados .....	128
8.2.4 Taxa de penetração .....	128
8.2.5 Perspectiva .....	130

8.2.6	Horizonte temporal .....	130
8.2.7	Aspectos gerais do modelo .....	130
8.2.8	Identificação de pacientes elegíveis .....	131
8.2.9	Uso de recursos e custos .....	133
<b>8.3</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>134</b>
8.3.1	Custos e impacto orçamentário do caso base (resposta fixa) .....	134
8.3.2	Custos e impacto orçamentário da análise de sensibilidade estrutural (resposta rolante) .....	139
8.3.3	Análises de sensibilidade determinísticas .....	142
<b>8.4</b>	<b>Considerações finais da avaliação de impacto orçamentário .....</b>	<b>142</b>
<b>9</b>	<b>Referências .....</b>	<b>145</b>

## **Lista de figuras**

Figura 1. Fisiopatogênese da eritropoiese normal e ineficaz. ....	19
Figura 2. Fisiopatologia da beta-talassemia.....	20
Figura 3. Classificação da Beta-talassemia.....	22
Figura 4. A região tipicamente associada à maior prevalência de Beta-talassemia está circulada em vermelho. ....	24
Figura 5. Probabilidade de sobrevida de acordo com os níveis de ferritina sérica. ....	27
Figura 6. Causa de morte entre pacientes com Beta-talassemia DT.....	29
Figura 7. Fluxograma PRISMA para a seleção dos estudos.....	51
Figura 8. Proporção de pacientes com redução da demanda transfusional de ao menos 33% ou ao menos 50% em relação ao baseline, somada a uma redução de ao menos 2 unidades de CH. ....	57
Figura 9. Análise de subgrupos do desfecho primário (resposta eritroide: $\geq 33\%$ de redução nas transfusões nas semanas 13–24). ....	58
Figura 10. Comparação dos resultados do SF-36 no baseline em seus diferentes domínios entre os pacientes portadores de Beta-talassemia e a população geral nos Estados Unidos da América (EUA). ....	66
Figura 11. Taxa de melhora clínica nos domínios selecionados do TranQol e SF-36 em respondedores e não-respondedores ao luspatercepte e placebo, conforme desfecho de redução de 33% na demanda transfusional. ....	67
Figura 12. Taxa de melhora clínica nos domínios selecionados do TranQol e SF-36 em respondedores e não-respondedores ao luspatercepte e placebo, conforme desfecho de redução de 50% na demanda transfusional. ....	68
Figura 13. Mudança na quantidade de unidades de CH transfundidas em relação ao baseline por período de estudo e por grupo/subgrupo. ....	70
Figura 14. Mudança na quantidade visitas hospitalares para transfusão em relação ao baseline por período de estudo e por grupo/subgrupo.....	70
Figura 15. Número cumulativo de unidades de CH transfundidas por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) nas primeiras 48 semanas do estudo BELIEVE.....	72
Figura 16. Número cumulativo de unidades de CH transfundidas por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) até a semana 120 do estudo BELIEVE.....	73
Figura 17. Número cumulativo de visitas para transfusão por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) nas primeiras 48 semanas do estudo BELIEVE.....	73
Figura 18. Número cumulativo de visitas para transfusão por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) até a semana 120 do BELIEVE trial.....	74
Figura 19. Mudança média em relação ao baseline na média de carga transfusional de CH. ....	75
Figura 20. Reduções na dose média diária de quelantes de ferro conforme resposta ao luspatercepte. ....	76
Figura 21. Redução no nível de ferritina sérica entre respondedores e não-respondedores a luspatercepte. ....	77

Figura 22. Proporção de pacientes que atingiram níveis de ferritina <1.000 µg/L (baseline ≥1.000 µg/L).....	78
Figura 23. Avaliação do risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática.....	79
Figura 24. Mudança média da transfusão de CH até a semana 192.....	84
Figura 25. Redução da carga de transfusão de CH durante qualquer período de 12 semanas ou 24 semanas até o fim do tratamento.....	85
Figura 26. Estrutura do modelo.....	92
Figura 27. Probabilidade de complicação cardíaca obtida do Kaplan Meier de Borgna-Pignatti et al. 2006 e ajustada de acordo com a distribuição paramétrica exponencial.....	101
Figura 28. Probabilidade de complicações hepáticas de acordo com a idade. Observado no estudo de Cunningham et al. 2004 e estimado com distribuição de Weibull.....	102
Figura 29. Probabilidade de múltiplas endocrinopatias. Dados obtidos do Kaplan Meier reportado por Chirico et al. 2015 e reconstruídos com distribuição paramétrica exponencial	103
Figura 30. Número médio de CH nos pacientes vivos por ciclo e intervenção .....	122
Figura 31. Variação da razão de custo-efetividade incremental na análise de sensibilidade determinística (preço proposto com impostos) .....	123
Figura 32. Resultados da análise de sensibilidade probabilística no plano de custo-efetividade incremental .....	124
Figura 33. Curva de aceitabilidade.....	125
Figura 34. Funil populacional (Ano 1). .....	133
Figura 35. Gráfico de tornado com resultados das análises de sensibilidade determinística do impacto orçamentário .....	142

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Quantitativo de pacientes com B-talassemia no Brasil de acordo com cadastro de pacientes no sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias e ABRASTA.....	24
Tabela 2. Reações adversas reportadas em $\geq 5\%$ dos pacientes com Beta-Talassemia tratados com luspatercepte: .....	42
Tabela 3. Questão clínica do presente Parecer Técnico Científico, no formato PICOS. ....	44
Tabela 4. Estratégias de busca para diferentes bases de dados. ....	46
Tabela 5. Características demográficas dos pacientes randomizados. ....	55
Tabela 6. Eventos adversos de qualquer grau ou de grau $\geq 3$ nos grupos luspatercepte e placebo .....	60
Tabela 7. Média de unidades de CH transfundidas e visitas para transfusão por período de estudo, incluindo período estendido, considerando toda a população que recebeu luspatercepte .....	71
Tabela 8. Certeza da evidência para comparação entre luspatercepte e placebo para beta-talassemia dependente de transfusão.....	81
Tabela 9. Sumários dos resultados obtidos acerca dos desfechos de interesse.....	86
Tabela 10. Características gerais do modelo de custo-efetividade .....	91
Tabela 11. Critérios de resposta avaliados .....	93
Tabela 12. Definição das categorias de dependência transfusional .....	95
Tabela 13. Definição das categorias de ferritina sérica .....	95
Tabela 14. Dados demográficos da população por intenção de tratar do BELIEVE .....	96
Tabela 15. Avaliação da resposta e categoria de dependência transfusional na semana 48 (critério de resposta: redução $\geq 33\%$ de CH transfundidos avaliados em um período fixo).....	97
Tabela 16. Probabilidade de transição entre categorias de dependência transfusional para MTS e não respondedores ao Luspatercepte .....	98
Tabela 17. Distribuição de pacientes em cada categoria de ferritina sérica no início do estudo BELIEVE no grupo luspatercepte e no grupo MTS .....	98
Tabela 18. Alteração em relação ao último período observado na distribuição das categorias de ferritina sérica .....	98
Tabela 19. Estimativas do efeito dos níveis de ferritina sérica no desenvolvimento de complicações relacionadas ao ferro identificadas na literatura.....	99
Tabela 20. Proporção de complicações endocrinológicas.....	100
Tabela 21. Taxas de incidência de eventos adversos de grau 3/4 da TQF durante um ano de tratamento.....	103
Tabela 22. Risco relativo de morte por complicações da sobrecarga de ferro .....	104
Tabela 23. Utilidades aplicadas no caso base do modelo .....	106
Tabela 24. Custo de aquisição do Luspatercepte .....	107
Tabela 25. Número de frascos por dose de luspatercepte em cada ciclo de tratamento de 21 dias .....	108
Tabela 26. Proporção de pacientes que tiveram dose aumentada ou reduzida no estudo BELIEVE.....	108
Tabela 27. Atraso médio de dose no estudo clínico BELIEVE .....	109

Tabela 28. Dose por dia da terapia de quelante de ferro com base na ferritina sérica .....	109
Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos TQFs.....	110
<i>Tabela 30. Proporção de pacientes em uso de terapias quelantes de ferro no estudo BELIEVE</i>	110
Tabela 31. Frequência de Monitoramento de TQF por ano .....	111
Tabela 32. Custos unitários do monitoramento de TQFs .....	111
Tabela 33. Número de concentrados de hemácias por categoria de dependência transfusional .....	112
Tabela 34. Número de visitas transfusionais por categoria de dependência transfusional .....	112
Tabela 35. Uso de recursos relacionados a transfusão de CH para pacientes com B-tal DT .....	113
<i>Tabela 36. Custos unitários relacionados a transfusão de CH</i> .....	113
Tabela 37. Custos com salários considerados .....	114
<i>Tabela 38. Custos relacionados com profissionais por transfusão de CH</i> .....	115
Tabela 39. Custo com complicações .....	116
<i>Tabela 40. Frequência de eventos adversos do estudo BELIEVE e custos de eventos adversos imputados no modelo.</i> .....	116
Tabela 41. Limites inferior e superior de parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística .....	118
Tabela 42. Resultados do caso base- preço proposto com impostos .....	120
Tabela 43. Resultados do caso base – preço proposto desonerado .....	120
Tabela 44. Custos por categoria – cenário base com preço proposto com impostos.....	121
Tabela 45. Anos de vida ajustados para qualidade ganhos por estado de saúde do modelo ...	121
Tabela 46. Análise de sensibilidade estrutural considerando-se o critério de resposta rolante – preço proposto com impostos.....	122
Tabela 47. Análise de sensibilidade estrutural considerando-se o critério de resposta rolante – preço proposto sem impostos .....	122
Tabela 48. Taxa de penetração para o cenário proposto .....	128
Tabela 49. Taxa de penetração no cenário proposto no caso base .....	129
Tabela 50. Características gerais da análise do impacto orçamentário .....	130
Tabela 51. Demanda aferida do sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias.....	131
Tabela 52. Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência).....	133
Tabela 53. Impacto orçamentário para preço proposto com impostos e critério de resposta fixo .....	135
Tabela 54. Impacto orçamentário em 5 anos (preço proposto com impostos) .....	136
Tabela 55. Impacto orçamentário para preço proposto sem impostos e critério de resposta fixo .....	138
Tabela 56. Impacto orçamentário para preço proposto com impostos e critério de resposta rolante (análise de sensibilidade estrutural) .....	140
Tabela 57. Impacto orçamentário para preço proposto sem impostos e critério de resposta rolante (análise de sensibilidade estrutural) .....	141

## Lista de abreviaturas e siglas

Sigla	Significado
ABRASTA	Associação Brasileira de Talassemia
AEE	Agentes estimuladores da eritropoiese
AIC	<i>Akaike's Information Criteria</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias de saúde
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
B-tal	Beta-talassemia
CFH	Concentração de ferro hepática
CH	Concentrado de hemácias
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CID-10-CM	Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão, Modificação Clínica
DFP	Deferiprona
DFO	Desferoxamina
DFX	Deferasirox
DP	Desvio padrão
DT	Dependente de transfusão
EAs	Eventos adversos
ECR	Estudo clínico randomizado
EfHb	Eletroforese de Hemoglobina
EP	Erro padrão
EPO	Eritropoietina
EQ-5D	Euro-QoL 5
EUA	Estados Unidos da América
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
Hb	Hemoglobina
HbE	Hemoglobina E
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HEM	Massas hematopoéticas extramedulares
HLA	Human leukocyte antigen
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HR	Hazard ratio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IM	Infarto do miocárdio
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>

ITT	<i>Intention to treat</i>
LAI	Lei de acesso à informação
LDH	Lactato desidrogenase
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
MTS	Melhor tratamento de suporte
NDT	Não dependente de transfusão
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR-AE	PCR-Alelo Específica
PCR-ARMS	<i>Polymerase chain reaction-amplification refractory mutation system</i>
PCR-RE	<i>Restriction-endonuclease</i>
PCR-RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
PF	Preço Fábrica
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCUI	Razão de Custo Utilidade Incremental
RDW	<i>Red cell distribution width</i>
RHem	Resposta hematológica
RM	Ressonância magnética
Rob2	<i>Risk of Bias Tool v. 2</i>
RR	Risco relativo
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SC	Subcutânea
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TEFC	Total de estoques de ferro corporal
TGF-β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TIF	<i>Thalassemia International Federation</i>
RMP	Razão de mortalidade padronizada
TQF	Terapia de quelação de ferro
TranQoL	<i>Transfusion-dependent QoL questionnaire</i>
UFC-E	Células eritroides formadoras de colônias
VCM	Volume corporcular médio
WHOQoL-BREF	<i>World Health Organization Quality of Life Brief Version</i>

## 1 Apresentação

### 1.1 Descrição do Documento

Este documento apresenta as evidências que demonstram a eficácia e segurança, além da avaliação econômica e do impacto orçamentário, de luspatercepte para tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia. O documento tem por objetivo a submissão para incorporação deste medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 1.2 Conflitos de Interesses

Formulário de conflitos de interesse dos autores deste documento, de acordo com as diretrizes atuais do Ministério da Saúde, foram encaminhados como documentação de suporte à esta submissão.

### 1.3 Objetivo do Parecer

Luspatercepte está sendo proposto para a seguinte indicação: **Anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia em adultos**

### 1.4 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A beta-talassemia (B-tal) é uma doença genética ultrarrara<sup>1-3</sup> no Brasil que afeta a produção adequada de cadeias de beta-globina, levando à eritropoiese ineficaz e, como consequência, à anemia e outras graves complicações. Globalmente, estima-se uma prevalência de 1 a 9 pacientes com B-tal a cada 1.000.000 de pessoas.<sup>1,4</sup> No Brasil, há 449 adultos com as formas mais graves (B-tal intermediária e maior), que se encontram registrados no sistema HEMOVIDA Hemoglobinopatias Web (dados conforme resposta à solicitação de acesso à informação Nº 25072050332202406 em setembro de 2024).<sup>5</sup>

A atual classificação fenotípica da B-tal está estreitamente relacionada à necessidade de transfusão, sendo categorizada em Dependente de Transfusão (DT) e Não Dependente de transfusão (NDT).<sup>6</sup> Essa classificação é definida pela dependência ou não de transfusões regulares ao longo da vida para sobreviver e manter os níveis adequados de hemoglobina.<sup>6</sup>

Os pacientes com B-tal DT sofrem de complicações multissistêmicas causadas pela anemia e pela sobrecarga de ferro decorrente da eritropoiese ineficaz e das recorrentes transfusões, frequentemente necessárias desde os primeiros anos de vida de maneira crônica. Essas complicações levam a um impacto cumulativo no organismo associado a maior morbidade e mortalidade. Dentre elas estão complicações cardiovasculares, hepáticas, endócrinas e esplênicas.<sup>6-8</sup>

De acordo com as Orientações para o Diagnóstico e Tratamento das Talassemias Beta do Ministério da Saúde,<sup>7</sup> o tratamento da B-tal DT baseia-se em 3 pilares: transfusões de hemácias regulares (com bolsas fenotipadas e filtradas), quelação eficaz de ferro e adesão ao tratamento.

A terapia transfusional rotineira é capaz de modificar significativamente a sobrevida dos pacientes com B-tal DT, aliviando os sintomas da anemia e reduzindo as consequências da eritropoiese ineficaz. No entanto, as transfusões crônicas de hemácias levam a limitações e desafios importantes que podem resultar nas comorbidades associadas à condição, além de riscos clínicos agudos e crônicos.<sup>6</sup>

Entre eles, destaca-se a sobrecarga de ferro que pode causar danos irreversíveis a órgãos vitais.<sup>8</sup> Além disso, as transfusões frequentes demandam um tempo considerável, impactando diretamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores, com prejuízos como dias perdidos de trabalho/estudos e implicações financeiras.<sup>9</sup> Para os sistemas de saúde, essa terapia é desafiadora, pois exige a disponibilidade contínua de unidades adequadas de concentrado de hemácias para cada paciente e um maior consumo de recursos. A aloimunização, associada às transfusões frequentes, é um obstáculo adicional, que pode atrasar em vários dias a disponibilização do concentrado de hemácias para os pacientes, especialmente em períodos de escassez dos estoques de sangue.

Ainda que tenha representado um avanço no manejo do paciente, a terapia de quelação de ferro pode apresentar limitações no controle adequado da sobrecarga de ferro causada pelas transfusões frequentes, especialmente devido a desafios na adesão ao tratamento e necessidade de utilização de drogas em combinação, o que pode acarretar eventos adversos, má adesão ao tratamento e impactos para os serviços médico-assistenciais.

Nesse contexto, o luspatercepte, apresenta-se como uma opção inovadora, sendo a única terapia modificadora da doença<sup>6</sup> atualmente aprovada no Brasil para pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à B-tal. Ao atuar diretamente na eritropoiese ineficaz, luspatercepte reduz a necessidade de transfusões, aliviando o fardo do tratamento atual tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Assim, este dossiê tem como objetivo apresentar as evidências que sustentam sua incorporação ao SUS.

## 2 Resumo Executivo

**Tecnologia:** Luspatercepte

**População-alvo proposta:** Pacientes adultos com anemia associada a Beta-Talassemia (B-tal), Dependente de Transfusão (DT).

**Introdução:** A B-tal é uma condição genética ultrarrara no Brasil, caracterizada pela produção deficiente de beta-globina, causando distúrbios na síntese de hemoglobina e, consequentemente, anemia, sendo esta a sua principal manifestação clínica. Os pacientes com formas mais graves da doença, classificados fenotipicamente como dependentes de transfusão (DT) – essencialmente aqueles com B-tal maior e alguns com B-tal intermediária – necessitam de transfusões crônicas de concentrados de hemácias (CH) para sobreviverem e manejarem a anemia. Estas transfusões estão associadas a desafios como sobrecarga de ferro, reações transfusionais e formação de anticorpos (aloimunização), além de demandar um tempo considerável para sua realização, com impacto na qualidade de vida. A sobrecarga de ferro associada as transfusões é a principal responsável pelo aumento da morbimortalidade na B-tal DT em comparação com a população geral e, embora a terapia de quelação de ferro (TQF) seja essencial para mitigar essa sobrecarga, sua eficácia pode ser dificultada devido a toxicidades, necessidade de utilização de drogas em combinação e problemas de adesão.

**Pergunta:** Qual é a eficácia e a segurança do luspatercepte para pacientes adultos com anemia DT associada com B-tal, em comparação com alternativas de tratamento, incluindo Melhor Tratamento de Suporte (MTS)?

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, onde foram incluídos estudos que avaliaram o uso de luspatercepte na população proposta. As bases de dados consultadas foram MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. Estratégias de busca ajustadas à questão de pesquisa foram elaboradas para cada uma das bases de dados. A revisão sistemática foi elaborada de acordo com as “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” do Ministério da Saúde e as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, sendo relatado de acordo com o PRISMA (Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses). Um total de 140 referências (após exclusão de duplicatas) foram selecionadas para rastreamento de títulos e resumos. Dentre estas, 28 publicações foram revisadas em seu texto integral, sendo que ao término deste processo de revisão por pares, 8 publicações que descrevem o mesmo estudo clínico randomizado (ECR) (sendo uma delas o estudo pivotal de 2020, BELIEVE – Capellini et al) foram incluídas. Nenhuma revisão sistemática com metanálise foi identificada sobre o tema.

**Resumo dos resultados do estudo selecionado:** O estudo BELIEVE (NCT02604433) foi um ECR multicêntrico duplo-cego controlado por placebo, que incluiu 336 adultos com B-tal que estavam recebendo regularmente transfusões. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber luspatercepte ou placebo, de forma subcutânea, a cada 21 dias, por um período de 48 semanas. Pacientes em ambos os grupos recebiam o MTS, incluindo terapia transfusional e TQF, de acordo com as diretrizes regionais. Durante o período central de tratamento de 48 semanas, uma porcentagem significativamente maior de pacientes atingiu o desfecho primário de resposta eritroide (RE) com luspatercepte, definido como uma redução

na demanda transfusional de pelo menos 33% em relação ao baseline nas semanas 13 a 24, somada a uma redução de pelo menos 2 unidades de CH neste período de 12 semanas (21,4% vs. 4,5%,  $P<0,001$ , Odds ratio (OR), 5,79). Todos os desfechos secundários e explanatórios mostraram-se consistentemente favoráveis ao luspatercepte, incluindo desfecho de redução da carga transfusional de pelo menos 33% na semana 37 a 48 (19,6% vs. 3,6%,  $p <0,001$ , OR 6,44) e redução da carga transfusional de pelo menos 33% em qualquer intervalo de 12 semanas (70,5% vs. 29,5%, OR 5,69) e 24 semanas (41,1% vs. 2,7%, OR 25,02). Tais resultados significaram uma redução estimada de 6,55 unidades de hemácias por paciente a cada 6 meses (dentre os pacientes que alcançaram pelo menos 33% de redução da demanda transfusional) e de 8,27 unidades de hemácias por paciente a cada 6 meses (dentre os pacientes que alcançaram pelo menos 50% de redução da demanda transfusional). Os níveis de hemoglobina pré-transfusão foram mantidos, portanto, o benefício observado do luspatercepte na redução da carga de transfusão não se deveu à variação nos limiares de hemoglobina para transfusão. Na publicação principal do estudo, a diferença média dos mínimos quadrados entre os grupos nos níveis de ferritina sérica na semana 48 foi de -348 µg por litro (intervalo de confiança de 95%, -517 a -179) a favor do luspatercepte. Os eventos adversos mais comuns observados com maior frequência no grupo luspatercepte em comparação ao placebo incluíram dor óssea transitória, artralgia, tontura, hipertensão e hiperuricemias. Em publicações secundárias, foi observado que pacientes que responderam ao luspatercepte tiveram maior probabilidade de apresentar melhorias na qualidade de vida. Análises de longo prazo do estudo BELIEVE mostraram que pacientes tratados com luspatercepte continuaram a apresentar reduções na carga transfusional, sem surgirem novas preocupações de segurança. Estas análises também começaram a mostrar melhorias nos índices de sobrecarga de ferro de forma sustentada e diminuição no uso e na dosagem geral de quelantes de ferro com luspatercepte.

**Avaliação econômica:** Um modelo de custo-utilidade de Markov com árvore de decisão na perspectiva do SUS foi construído para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento com luspatercepte, com ciclos de 24 semanas e horizonte temporal de toda a vida (70 anos). O modelo considerou estados de saúde mutuamente exclusivos, com base na carga transfusional, complicações por sobrecarga de ferro (cardíacas, hepáticas, endócrinas e múltiplas) e morte, a partir de dados extraídos do estudo BELIEVE, estudos encontrados em revisão sistemática de literatura e fontes secundárias nacionais. No caso base, a adição do luspatercepte ao MTS resultou em um incremento de 0,465 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQs) vs. MTS. A Razão de Custo Utilidade Incremental (RCUI) foi de R\$ 777.320,64 por AVAQ considerando o preço proposto com impostos, podendo ser reduzida para R\$ 557.234,19 por AVAQ ao considerar o preço proposto desonerado. Luspatercepte associado ao MTS também levou a uma redução de custos associados a transfusões de CH, TQF e complicações associadas à sobrecarga de ferro. Os parâmetros com maior impacto na RCUI foram as taxas de desconto aplicada aos desfechos clínicos e custos. Embora não exista limiar de custo-efetividade para doenças ultrarraras, todas as interações da análise de sensibilidade probabilística demonstram que a incorporação do luspatercepte leva a ganhos de AVAQ e custo adicional em relação ao MTS isolado.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário em cinco anos no caso base corresponde a R\$ 51,5 milhões variando de R\$ 29,3 a R\$ 67,1 milhões em análises de cenário com taxa de penetração conservadora ou acelerada considerando o preço proposto com impostos. O impacto orçamentário positivo é explicado pelos custos de aquisição e administração do luspatercepte, que somam R\$ 59,6 milhões em cinco anos. Em contrapartida, observa-se uma economia de R\$ 4,4 milhões relacionada aos custos de aquisição e monitoramento das terapias de queiação de ferro e economia de R\$ 3,2 milhões em relação aos custos com transfusões em cinco anos, além de economia com manejo de complicações por sobrecarga de ferro. Considerando o preço proposto com desoneração de impostos a incorporação de luspatercepte resultaria em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 35,5 milhões ao final de cinco anos para o cenário proposto, variando de R\$ 19,5 milhões a R\$ 46,9 milhões com taxa de penetração conservadora ou acelerada.

**Considerações finais:** A B-tal DT representa uma condição crônica e desafiadora. As evidências apontam que o MTS no tratamento da B-tal DT apresenta desafios aos pacientes e sistema de saúde. O tempo dedicado ao tratamento transfusional foi mencionado por pacientes de B-tal no Brasil, resultando em menor socialização e perda de dias de trabalho ou estudos. Para o sistema de saúde, foi visto que obter quantidades adequadas de hemoderivados para atender cada paciente pode ser desafiador devido a aloimunização e, mesmo quando as transfusões são adequadas, elas acabam agravando a sobrecarga de ferro, que pode ser difícil de ser manejada. Diante desses desafios, a busca por alternativas que possam reduzir a necessidade de transfusões e, diminuindo, consequentemente, a sobrecarga de ferro e a dependência da queiação, continua sendo um objetivo central em pesquisas e no desenvolvimento de novas terapias. Nesse contexto, as evidências clínicas apontam que luspatercepte é uma opção terapêutica eficaz e segura para pacientes adultos com B-tal DT, capaz de minimizar a necessidade transfusional, melhorar a qualidade de vida dos pacientes respondedores e proporcionar uma gestão mais eficaz da doença. A avaliação econômica da incorporação do luspatercepte resultou em RCUI e impacto orçamentário positivo em cinco anos esperados para uma condição ultrarrara sem um tratamento farmacológico específico aprovado. Desta forma, conclui-se que os benefícios clínicos e sociais de luspatercepte para a indicação proposta suportam a proposta de incorporação.

### 3 Introdução

#### 3.1 Descrição da doença relacionada ao uso da tecnologia: Beta-Talassemia

##### Contexto

As talassemias são doenças genéticas, hereditárias, e autossômicas recessivas, caracterizadas por mutações que promovem a redução ou a ausência de síntese de uma ou mais cadeias de globina formadoras da hemoglobina. A B-tal, mais especificamente, é caracterizada pela síntese reduzida ou ausente da cadeia de  $\beta$ -globina, ocasionando desequilíbrio na produção das cadeias de globina e tendo como maior consequência a eritropoiese ineficaz.<sup>6,7,10,11</sup> A B-tal apresenta manifestações fenotípicas heterogêneas e variam de uma condição leve e assintomática a uma doença com risco de vida.<sup>4,6,8,12</sup>

Define-se eritropoiese ineficaz como a produção insuficiente de eritrócitos maduros e uma produção aumentada de progenitores de eritrócitos.<sup>13</sup> A eritropoiese ineficaz atua como um dos principais contribuintes para a anemia crônica, que é a principal característica de formas mais graves da B-tal e está correlacionada ao desenvolvimento de inúmeras complicações graves, incluindo doenças cardíacas e hepáticas, eventos tromboembólicos, deformidades esqueléticas e endocrinopatias.<sup>8,14</sup>

O manejo da anemia crônica em casos graves da doença requer transfusões regulares de concentrados de hemácias (CH) para garantir a sobrevida.<sup>14</sup> A terapia de transfusão regular, quando adequada, melhora o processo da doença subjacente, mas leva a várias morbidades clínicas, principalmente atribuídas à sobrecarga de ferro devido ao acúmulo de ferro no organismo.<sup>4,14</sup> A sobrecarga de ferro contribui para o desenvolvimento de várias complicações da doença, principalmente disfunção cardíaca (exemplo: arritmia, insuficiência cardíaca), distúrbios endócrinos e doenças hepáticas, em última análise promovendo danos irreversíveis aos órgãos e morte.<sup>15</sup>

A sobrecarga de ferro geralmente é manejada com a terapia de quelação de ferro (TQF), que aumenta a excreção de ferro pela urina e/ou pelas fezes.<sup>14</sup> No entanto, muitos pacientes com B-tal persistem com o desenvolvimento de complicações por sobrecarga de ferro, apesar de receberem TQF.<sup>16,6,39</sup> A TQF também introduz requisitos adicionais de monitoramento para os pacientes, está associada à baixa adesão e tem o potencial de causar complicações adicionais.<sup>14</sup>

Além do tratamento de suporte com transfusões regulares de CH e TQF, as opções de tratamento para pacientes com B-tal são limitadas. O único tratamento potencialmente curativo para B-tal e atualmente sugerido pelas diretrizes de tratamento é o transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, mas esse procedimento normalmente é restrito a pacientes com menos de 14 anos de idade e que têm doador HLA-compatível (*Human Leukocyte Antigen*).<sup>14</sup>

Outros tratamentos não são recomendados devido ao risco de eventos adversos (por exemplo, esplenectomia) ou não são respaldados por evidências substanciais oriundas de estudos clínicos randomizados.<sup>14</sup>

### Fisiopatologia

A fisiopatologia da B-tal é marcada por mutações genéticas no gene da beta-globina, localizado no cromossomo 11, resultando na produção defeituosa ou ausente desta proteína. A síntese prejudicada de beta-globina compromete a sinalização celular, incluindo a ativação anômala das proteínas Smad2/3, culminando em eritropoiese ineficaz.<sup>13,17</sup>

A eritropoiese é um processo complexo, que envolve vários reguladores nos vários estágios de proliferação e maturação celular.<sup>18</sup> Por exemplo, a eritropoietina (EPO) desempenha um papel importante na diferenciação dos progenitores eritroides iniciais, mas os progenitores eritroides perdem a expressão do receptor da EPO após a proliferação e diferenciação terminal.<sup>18</sup> Em contraste, a sinalização de TGF-β e Smad2/3 subsequente afeta principalmente os estágios posteriores da eritropoiese, inibindo a proliferação de progenitores eritroides e conduzindo sua diferenciação para estágios mais maduros da linhagem de células eritroides.<sup>19</sup> Este processo está representado na Figura 1.

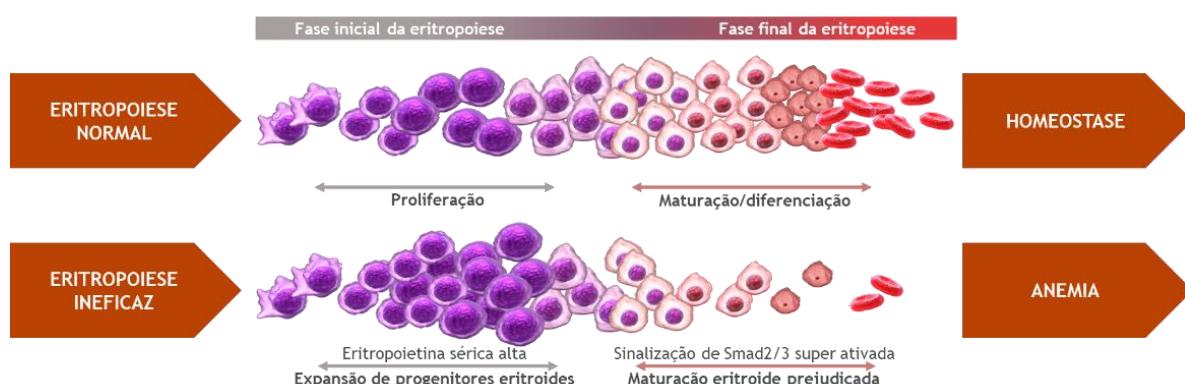


Figura 1. Fisiopatogênese da eritropoiese normal e ineficaz.

Fonte: Oikonomidou et al<sup>20</sup>. **Nota:** smad2/3, Mothers against decapentaplegic homolog 2/3.

O desequilíbrio entre a produção de cadeias de alfa-globina e beta-globina na B-tal contribui significativamente para a fisiopatologia da condição.<sup>8,17</sup> A redução na produção de β-globina compromete o emparelhamento com as cadeias de α-globina, favorecendo sua agregação. Esses agregados interferem em várias vias de sinalização, incluindo a ativação anormal de Smad2/3, o que diminui a diferenciação eritroide e aumenta a proliferação de progenitores, culminando na morte precoce de células eritrocitárias.<sup>13,17</sup>

A morte eritrocitária precoce é normalmente denominada eritropoiese ineficaz quando localizada na medula óssea, e hemólise periférica quando ocorre nos eritrócitos do sangue periférico.<sup>8,17</sup> A combinação desses processos patológicos resulta na anemia crônica característica da B-tal, além de causar outras complicações, como litíase biliar e disfunção vascular.<sup>8,17</sup> O mecanismo de *feedback* compensatório inicial para contrabalancear a eritropoiese ineficaz e a consequente anemia é a produção de EPO e o aumento da proliferação de precursores eritroides na medula óssea e em sítios hematopoiéticos fora da medula óssea.<sup>8,14</sup> Contudo, além de insuficiente, a hiperplasia eritroide contribui para o desenvolvimento de deformidades ósseas, esplenomegalia, hepatomegalia e formação de pseudotumores extramedulares.<sup>8,14</sup>

Outra consequência da eritropoiese ineficaz é a expressão reduzida do hormônio hepcidina, que leva ao aumento da absorção de ferro pelo intestino e pode resultar no desenvolvimento de sobrecarga de ferro, mesmo em pacientes que não necessitam de suporte transfusional.<sup>8,14</sup> Em pacientes com sobrecarga de ferro, o transportador de ferro transferrina torna-se saturado, permitindo que o ferro não ligado à transferrina na corrente sanguínea se acumule em órgãos como coração, fígado e glândulas endócrinas.<sup>15,17</sup> Tal acúmulo de ferro leva à produção de espécies reativas de oxigênio que induzem dano celular através de seus efeitos negativos sobre genes supressores tumorais e de reparo de DNA, levando, por fim, à morte celular.<sup>15</sup>

A interação entre eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro, e sua contribuição para danos aos órgãos e desenvolvimento de complicações da doença, é retratada na Figura 2.

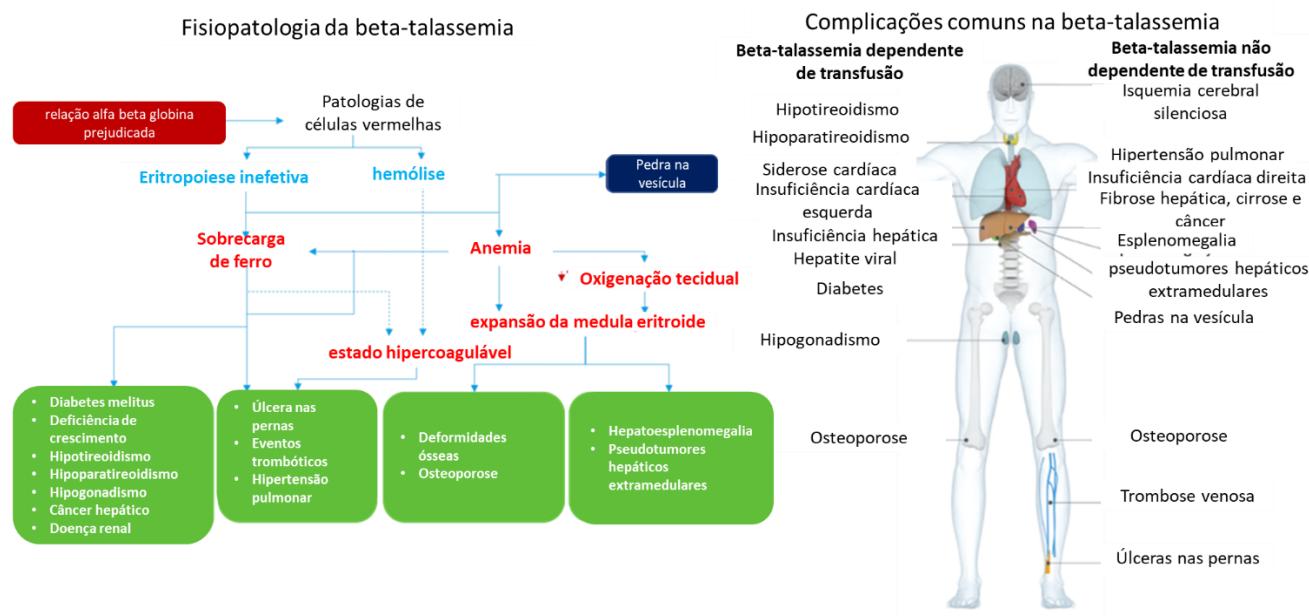


Figura 2. Fisiopatologia da beta-talassemia.

Fonte: Musallam et al<sup>21</sup>.

### Classificação

Pacientes com B-tal podem ser classificados com base em seu status mutacional.<sup>10</sup> As mutações no gene da  $\beta$ -globina variam de mutações silenciosas a mutações que reduzem ( $\beta+$ ) ou impedem completamente ( $\beta 0$ ) a produção da cadeia de  $\beta$ -globina.<sup>7,22</sup> A classificação em B-tal menor, intermediária e maior, foi por muito tempo utilizada e ainda é vista em publicações e registros, sendo baseada em aspectos mutacionais e clínicos, sendo:<sup>7,22</sup>

- **Beta-talassemia menor:** pessoas com mutações heterozigotas

$\beta+/\beta$  ou  $\beta 0/\beta$ , com apenas um gene mutante. Os pacientes geralmente se mostram assintomáticos, embora possam exibir discreta anemia microcítica e hipocrômica com aumento da resistência osmótica das hemácias, sem que haja dependência transfusional.<sup>7</sup>

- **Beta-talassemia intermediária:** mutações homozigotas  $\beta^+/\beta^+$  ou heterozigotas compostas  $\beta^+/\beta 0$ . Tendem a apresentar um quadro clínico mais ameno do que a B-tal maior, sendo que uma Hb de 7,0 g/dL costuma ser utilizada como ponto de corte para discriminar a forma intermediária da maior. O quadro clínico costuma ser bastante variável, desde pacientes assintomáticos sem tratamento estabelecido, necessidade de transfusões regulares em períodos específicos da vida, até pacientes com DT crônica importante nos mesmos moldes da B-tal maior.<sup>7</sup>
- **Beta-talassemia maior:** também denominada Anemia de Cooley, representa mutações homozigotas para mutações  $\beta 0/\beta 0$  ou  $\beta^+/\beta^+$  e heterozigotas compostas  $\beta^+/\beta 0$ . Para o genótipo  $\beta 0/\beta 0$ , a produção de  $\beta$ -globina é inexistente, e o grau de anemia é bastante severo, enquanto para os outros genótipos, a anemia tende a ser um pouco menos grave, mas igualmente impõe a necessidade de transfusões regulares. Estes pacientes tendem a exibir níveis de Hb basal entre 3,0 e 7,0 g/dL, podem apresentar sinais de hematopoiese extramedular (como alterações ósseas e hepatoesplenomegalia) e hemólise.<sup>7</sup> Devido a gravidade, para garantir a sobrevida, pacientes com B-tal maior necessitam de transfusões sanguíneas crônicas desde os primeiros meses/anos de vida.

A Thalassemia International Federation (TIF) introduziu um novo sistema de classificação clínica para B-tal em 2012, com pacientes classificados como Dependentes de Transfusão (DT) ou Não Dependentes de Transfusão (NDT) com base em sua necessidade de transfusões regulares de CH ao longo da vida para sobreviverem.<sup>23</sup>

Os pacientes NDT podem precisar de transfusões em fases mais tardias da vida ou apenas de forma ocasional ao longo da vida.<sup>8</sup> Já os pacientes DT dependem de transfusões regulares, usualmente desde a infância de forma crônica. Pacientes com B-tal maior e formas graves de hemoglobina E (HbE)/B-tal têm alta probabilidade de serem DT, apresentando anemia grave.<sup>4,8</sup> No entanto, deve-se notar que pacientes identificados como B-tal NDT podem necessitar de transfusões de CH em situações pontuais (infecções, gravidez, cirurgias) ou passar para o grupo da B-tal DT (especialmente pacientes B-tal intermediária) com necessidade de transfusões

regulares de CH para manejar situações específicas (anemia associada a esplenomegalia, alterações ósseas, atraso do crescimento, comprometimento da qualidade de vida, entre outras) ou ainda receber transfusão de forma crônica para prevenção primária em populações de alto risco, manejo ou prevenção secundária de trombose, hipertensão pulmonar, hematopoiese extramedular, úlceras de perna e anemia grave.<sup>6,10</sup> Nos casos em que os pacientes inicialmente classificados como B-tal NDT passam a receber transfusões de CH de forma periódica, como na B-tal DT, esses pacientes passam a ser reconhecidos como B-tal DT e seguem as mesmas orientações transfusionais e de tratamento da B-tal DT.<sup>8</sup> Os esquemas de classificação para a B-Tal com base na necessidade de transfusão e a relação com os subtipos moleculares e apresentação clínica são apresentados na Figura 3.

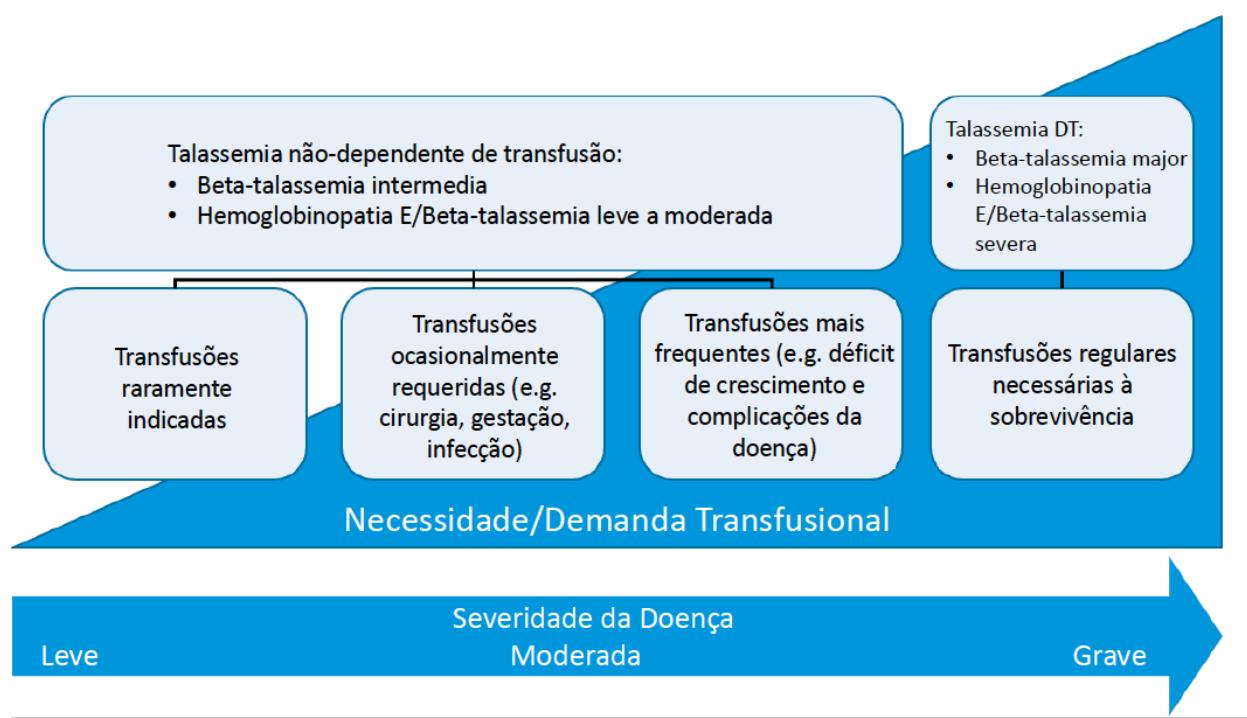


Figura 3. Classificação da Beta-talassemia.

Fonte: adaptado de Ben Salah et al (2017)<sup>24</sup> e Taher et al (2017).<sup>25</sup> Nota: DT, dependente de transfusão.

#### Apresentação clínica

Os pacientes com B-tal DT tipicamente apresentam sintomas clínicos entre 6 meses e 2 anos de idade.<sup>4,12</sup> Crianças com B-tal DT têm problemas de crescimento e de alimentação,

diarreia, febre, esplenomegalia e hepatomegalia.<sup>4</sup> Se não forem manejados adequadamente, esses pacientes desenvolvem complicações adicionais que incluem deformidades esqueléticas potencialmente irreversíveis, retardo de crescimento, icterícia e úlceras nas pernas.<sup>4</sup> O retardo do crescimento e as deformidades esqueléticas têm um impacto duradouro e incluem alterações craniofaciais, alterações nos ossos longos que podem causar dor óssea e uma maior propensão para fraturas ósseas tardivamente.<sup>4,12</sup> Após a fase da adolescência, os pacientes podem desenvolver complicações relacionadas à eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro que estão associadas, em última análise, à redução da sobrevida.<sup>4,8,12,26</sup>

### Epidemiologia

A prevalência global da β-talassemia é estimada de 1 a 9 casos para cada 1.000.000 de habitantes, com uma incidência anual de B-tal sintomática de 1/100.000.<sup>1,4</sup> Um relatório sobre a epidemiologia global das hemoglobinopatias desenvolvido por Modell *et al* (2008), com base em análises de pesquisas, visitas a países e dados do grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre distúrbios de Hb, estimou que existem 40.618 nascimentos anuais de β-talassemia (β-talassemia homozigótica, Hb E/ β-talassemia), dos quais 25.511 são DT.<sup>27</sup>

A partir desses dados, é possível observar que a B-tal satisfaz os critérios da definição de doenças ultrarraras ou ultraórfãs adotada pelas agências de avaliação de tecnologia de saúde (ATS) do Reino Unido e da Escócia, que definem uma doença ultraórfã como tendo uma prevalência de 20/1.000.000 ou inferior.<sup>2</sup> Da mesma forma, a condição também se enquadra na definição de doenças ultrarraras da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):<sup>3</sup>

**Condição ultrarrara:** enfermidade crônica, debilitante ou com risco de vida, com incidência igual ou inferior a 1 caso para cada 50.000 habitantes.<sup>3</sup>

As regiões com maior prevalência de B-tal incluem países ao redor do Mediterrâneo (incluindo Sul da Europa e Norte da África), Oriente Médio, Índia, Ásia Central, Leste e Sudeste Asiático.<sup>4</sup> Essa regionalização da B-tal é atribuída a uma vantagem proporcionada aos portadores por meio da resistência à malária por *Plasmodium falciparum*.<sup>8</sup> No entanto, os padrões modernos de migração observam que a prevalência geográfica da B-tal está mudando, e agora é uma doença

global que pode ser encontrada fora das regiões nas quais era anteriormente endêmica (por exemplo, na América do Norte, Europa do Norte e Austrália).<sup>4,8,28,29</sup> Ainda assim, há uma variação regional substancial na prevalência de B-tal conforme observado na Figura 4.<sup>4,8,30</sup>



Figura 4. A região tipicamente associada à maior prevalência de Beta-talassemia está circulada em vermelho.

Fonte: adaptado de IthaMaps 2018. Nota: k, mil pacientes.

No Brasil, dados mais recentes, obtidos através da Lei de Acesso à Informação (LAI) - Pedido 25072050332202406,<sup>5</sup> mostram que estavam registrados no Sistema Informatizado Hemovida Web Hemoglobinopatias, até o dia 26/09/2024, 1.243 pessoas com beta-talassemia, independente da classificação e idade (incluídos desde traço beta-talassêmico até beta-talassemia maior).

Uma fonte alternativa para o quantitativo de pacientes com B-tal no país foi identificada em um estudo realizado pela ABRASTA. Com base no cadastro de pacientes da associação, estavam registrados 1.010 pacientes com diagnóstico autorrelatado de B-tal até setembro de 2024. No entanto, o estudo ressalta que, por se tratar de dados baseados em diagnósticos autorrelatados, pode haver inconsistências e limitações decorrentes da ausência de verificação médica especializada.<sup>31</sup> A descrição do quantitativo de pacientes destas duas bases estratificados por classificação e idade estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Quantitativo de pacientes com B-talassemia no Brasil de acordo com cadastro de pacientes no sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias e ABRASTA

	Sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias (até 26/09/2024) <sup>5</sup>	Cadastro de pacientes ABRASTA (setembro de 2024) <sup>31</sup>
<b>Todas as idades</b>		
<b>B-tal menor/traço talassêmico</b>	651	337
<b>B-tal intermediária</b>	259	307
<b>B-tal maior</b>	333	366
<b>≥ 18 anos</b>		
<b>B-tal menor/traço talassêmico</b>	498	302
<b>B-tal intermediária</b>	206	281
<b>B-tal maior</b>	243	300

Outro estudo brasileiro que avaliou os dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde, coletados entre os anos de 2014 e 2015 em uma amostra de 8.952 pessoas, chegou ao resultado da presença de hemoglobinopatias em 3,7% da população estudada (n = 327). Ao somar a talassemia menor e a suspeita de talassemia maior, a prevalência foi de 1,1% - suspeita de talassemia maior (0,8%) e talassemia menor (0,3%).<sup>32</sup> Contudo, é provável que tenha havido uma importante superestimação do dado de prevalência neste estudo dado o método laboratorial utilizado (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência [HPLC]) que pode resultar em número significativo de falsos positivos.

Assim, considerando as diferentes fontes de dados por demanda aferida apresentadas para o país, a B-tal pode ser considerada ultrarrara, dada sua prevalência calculada (conforme dados do Hemovida Web Hemoglobinopatias<sup>5</sup> e ABRASTA<sup>31</sup>) de 1.222 e 1.010 pacientes em 212.583.750 habitantes (segundo dados do IBGE para 01/07/2024<sup>33</sup>), o que resulta em uma estimativa de 0,29 casos/50.000 habitantes e 0,23 casos/50.000 habitantes respectivamente (considerando o limiar de menos de 1 caso para 50.000 habitantes da Resolução CNS 563/17<sup>3</sup>).

Embora o número de portadores de traço beta-talassêmico possa ser subestimado devido à natureza assintomática da condição, as formas mais graves da doença (B-tal maior e B-tal intermediária) tendem a ser devidamente identificadas e se enquadram na classificação ultrarrara no Brasil.

## Diagnóstico

O diagnóstico da B-tal é usualmente estabelecido através da caracterização do perfil de Hb, e quantificação de HbA<sub>2</sub> através de metodologias como eletroforese convencional, focalização isoelétrica, eletroforese capilar ou HPLC.<sup>34</sup>

A suspeição clínica estabelece-se através do hemograma com níveis baixos de hemoglobina (que variam com base no tipo de mutação envolvida) e da avaliação dos índices do eritrograma. O volume corpuscular médio (VCM: 60-70 fl) e a hemoglobina corpuscular média (HCM: 19-23 pg) estão tradicionalmente reduzidos na B-tal. Da mesma forma, a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) também costuma estar reduzida nestes pacientes. O *red cell distribution width* (RDW) costuma apresentar-se normal na B-tal, o que auxilia no diagnóstico diferencial com a anemia por deficiência de ferro.<sup>10,34</sup>

## Sobrevida e Complicações

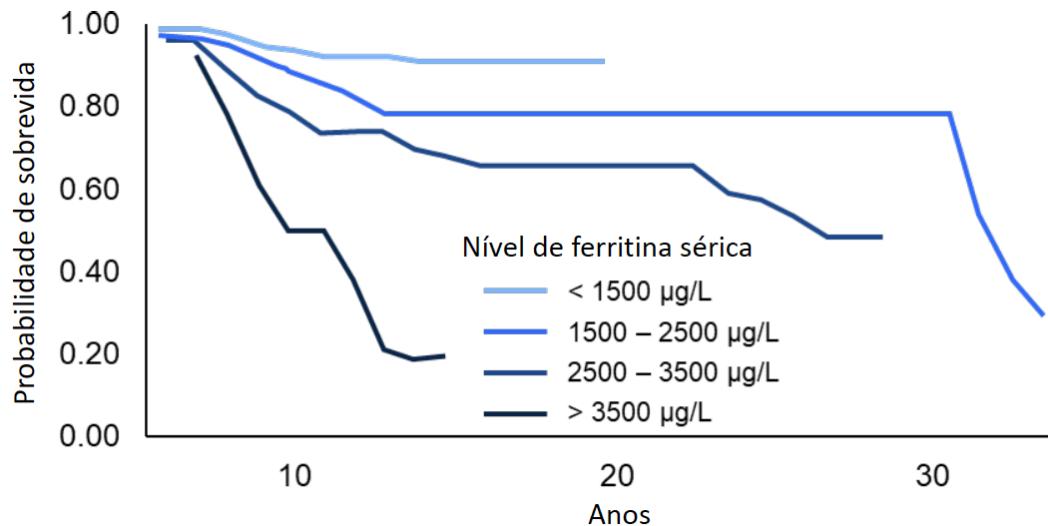
### 3.1.1.1 Sobrevida

A terapia de suporte da B-tal possibilitou uma redução de mortalidade pela doença, permitindo que os pacientes vivam por mais de 50 anos, embora uma expectativa de vida ainda inferior à da população geral.<sup>8,14,35</sup> Se não tratada, a B-tal DT leva à morte, em geral ainda na primeira década de vida.<sup>4</sup>

Dados publicados de sobrevida para a população brasileira não foram encontrados, contudo algumas regiões do mundo contam com estimativas mais consolidadas.

Em um estudo com 1.044 pacientes gregos, a sobrevida global aos 50 anos para pacientes portadores de B-tal foi estimada em 65% (Intervalo de Confiança de 95% [IC95%]: 57,0%-71,9%).<sup>35</sup> A razão de mortalidade padronizada (RMP) neste estudo para as idades de 20 a 29 anos foi estimada em 13,5 (IC95%: 10,3 - 17,7) no período de 2000 a 2008 (indicando um excedente de mortalidade quando comparada à população em geral para a mesma faixa etária), ainda que tenha havido uma redução em termos de mortalidade em relação ao período de 1990 a 1999 (TMP 28,9; IC95%: 23,2 – 36,0).<sup>35</sup> Já as estimativas de sobrevida de 20, 40 e 60 anos em uma coorte de 911 pacientes com B-tal no Irã foram 85%, 63% e 54% respectivamente.<sup>36</sup> Outro estudo realizado no mesmo país demonstrou que pacientes com B-tal que recebiam transfusões mensais

e TQF de 5 a 6 vezes por semana apresentaram uma probabilidade geral de sobrevida significativamente menor quando tinham níveis elevados de ferritina sérica. A maior taxa de mortalidade (39,2%) foi observada em pacientes com níveis de ferritina sérica entre 2.500 e 3.500  $\mu\text{g/L}$  ( $P = 0,003$ ; Figura 5).<sup>37</sup>



*Figura 5. Probabilidade de sobrevida de acordo com os níveis de ferritina sérica.*

Fonte: Yavarian et al (2006).<sup>37</sup>

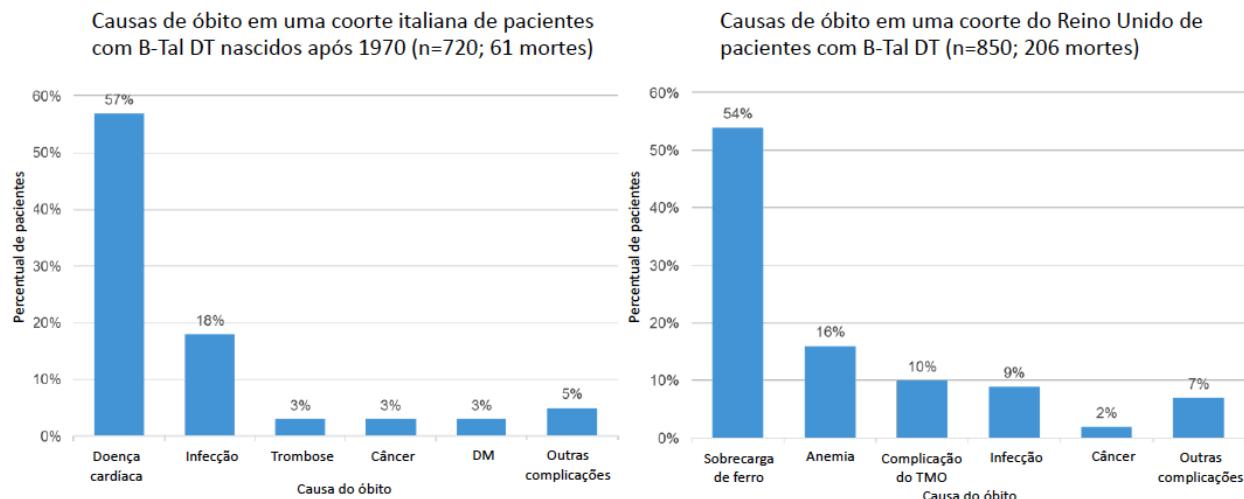
De maneira consistente, a correlação do nível de ferritina sérica com morte e complicações cardíacas também foi avaliada por um estudo italiano com 977 pacientes, onde níveis mais altos de ferritina ( $> 1000 \mu\text{g/L}$  vs.  $< 1000 \mu\text{g/L}$ ) foram associados a uma maior probabilidade de insuficiência cardíaca (Razão de risco = 3,35;  $p < 0,005$ ) e a um maior risco de morte (Razão de risco = 2,45;  $p < 0,005$ ).<sup>38</sup>

### 3.1.1.2 Complicações

Apesar dos avanços na sobrevida, os pacientes com B-tal ainda apresentam morbimortalidade aumentada por meio de uma série de complicações da doença resultantes de anemia crônica e hemólise, eritropoiese ineficaz e principalmente sobrecarga de ferro, esta última agravada pelo suporte transfusional.<sup>12,24</sup>

Em uma revisão sistemática da literatura (2007 a 2017), as taxas relatadas de complicações em pacientes com B-tal DT variaram de 2,9% a 20,9% para insuficiência cardíaca, de 4,0% a 15,5% para doença hepática e de 0% (pediátricos) a 97,7% (adultos) para distúrbios endócrinos.<sup>39</sup> Pacientes com B-tal em suporte transfusional desenvolvem mais complicações quando comparados à população normal (58,0% x 17,2%;  $p<0,0001$ ), com maior prevalência de doenças cardíacas (30,0% x 1,6%;  $p<0,0001$ ), hipogonadismo (22,0% x 6,8%;  $p=0,002$ ), diabete melito (18,0% x 6,0%;  $p=0,009$ ) e osteoporose (16,0% x 1,2%;  $p<0,0001$ ).<sup>40</sup> Além disso, a frequência de complicações aumenta progressivamente ao longo da vida, sendo que o *odds ratio* (OR) ajustado (comparado à faixa etária 12 a 17 anos) de complicações é de 2,22 (IC95% 0,69-7,10) entre 18 e 25 anos, de 10,4 (IC95% 3,35-32,28) entre 26 e 40 anos, e de 34,01 (IC95% 6,01-193,5) acima dos 40 anos.<sup>41</sup> Além da idade, a demanda transfusional também impacta a incidência de complicações. Quando comparado com o estrato de pacientes B-tal NDT, o subgrupo de pacientes DT que apresenta carga transfusional  $\geq 12$  unidades de CH/12 semanas mostrou maior frequência de complicações como doença cardíaca (29,89% x 10,35%;  $P<0,0001$ ), doença endócrina (40,66% x 12,57%;  $p<0,0001$ ) e doença hepática (36,07% x 19,20%;  $p<0,0001$ ).<sup>42</sup>

Entre as complicações da B-tal, a doença cardíaca destaca-se como a principal causa de mortalidade em pacientes DT, sendo responsável por cerca de 60% a 70% das mortes, mesmo entre pacientes nascidos após o início do uso da TQF.<sup>4,35,43,44</sup> Um estudo sobre complicações cardíacas revelou que a sobrecarga de ferro é a principal causa de danos cardíacos nesses pacientes. A incidência de cardiomiopatia por acúmulo de ferro variou de 11,4% a 15,1%. A prevalência de infarto do miocárdio (IM) em DT foi de 2,11% (comparado a 0,71% em NDT). A hipertensão pulmonar variou de 10% a 78% e a fibrilação atrial, uma arritmia comum, teve prevalência de 2% a 33%, chegando a 40% em indivíduos com mais de 40 anos, números superiores aos da população geral.<sup>45</sup> Infecções (9-18%) e doenças hepáticas (1-4%) também são causas comuns de óbito<sup>35,43,44</sup>, além de câncer e outras complicações (Figura 6).<sup>43,44</sup>



*Figura 6. Causa de morte entre pacientes com Beta-talassemia DT.*

**Nota:** DT, dependente de transfusão. DM, Diabete Melito. TMO, Transplante de medula óssea. Fonte: Borgna-Pinatti et al<sup>43</sup> e Modell et al<sup>44</sup>.

### 3.2 Abordagem Terapêutica

Os objetivos do tratamento para pacientes adultos com B-tal DT incluem o controle da anemia, o controle de complicações coexistentes, a redução da sobrecarga de ferro, a prevenção de complicações adicionais e a manutenção da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).<sup>4,6,46</sup> A abordagem de tratamento atualmente disponível no Brasil para pacientes adultos com anemia crônica associada à B-tal DT envolve o suporte transfusional com CH e TQF.<sup>7</sup> O detalhamento de ambas as terapias está descrito nas recomendações de tratamento de diferentes sociedades científicas a seguir.

#### Diretrizes de tratamento internacionais e locais

##### 3.2.1.1 Thalassaemia International Federation (TIF) – Diretrizes para o Manejo da Talassemia Dependente de Transfusão (2025)<sup>6</sup>

A TIF é uma organização não-governamental sem fins lucrativos que surgiu da união de associações nacionais de pacientes e seus pais em países como Chipre, Grécia, Reino Unido, EUA e Itália. De forma regular, a TIF publica manuais e diretrizes, com o apoio técnico de especialistas na área.

Conforme diretriz mais recente, o suporte transfusional deve ser iniciado quando o diagnóstico de B-tal DT for estabelecido, guiado por critérios como a detecção de Hb <7,0 g/dL

em duas ocasiões, com mais de 2 semanas de intervalo (excluindo-se fatores contribuintes como infecções). Também deve ser iniciada, independentemente do nível de Hb, caso sejam identificados sintomas significativos de anemia, atraso de crescimento, baixo ganho pôndero-estatural, complicações secundárias à eritropoiese ineficaz ou hematopoiese intramedular excessiva (como fraturas patológicas e alterações faciais) e hematopoiese extramedular clinicamente significativa.

O suporte transfusional é necessário de forma crônica, com transfusões regulares a cada 2 a 5 semanas, com o objetivo de manter o nível de Hb pré-transfusional de 9,5 a 10,5 g/dL. Este regime de transfusão promove o crescimento normal, permite a realização habitual de atividades físicas, suprime a atividade da medula óssea e minimiza a sobrecarga de ferro.<sup>47</sup> Para este alvo de Hb pré-transfusional é habitual manter uma Hb pós-transfusional de 13,0 a 15,0 g/dL. O uso de um alvo de Hb pré-transfusional de 11,0-12,0 g/dL pode ser apropriado para pacientes com doença cardíaca e hematopoiese extramedular, entre outras condições médicas.

O CH utilizado para o suporte transfusional destes pacientes deve ser deleucocitado e compatibilizado de acordo com o fenótipo ABO, Rh (C, c, D, E, e) e Kell do paciente para prevenir aloimunização eritrocitária para tais抗ígenos. Preferencialmente, o volume de transfusão para adultos deve ser determinado por unidades (1 ou 2 unidades de CH) e não por volume para evitar a exposição desnecessária a doadores.

De acordo com a diretriz, a monitorização da sobrecarga de ferro pode ser realizada através da ferritina sérica, um parâmetro de fácil acesso, útil para avaliar tendências. Atualmente, acredita-se que a manutenção de um nível de ferritina sérica abaixo de 1.000 mcg/L pode estar associado benefícios no que tange à morbimortalidade ligada ao ferro.<sup>38</sup> A dosagem simples da ferritina sérica é, portanto, amplamente utilizada na prática clínica por tratar-se de um método simples, de baixo custo e que pode ser realizado de forma seriada.<sup>48</sup>

O documento cita ainda a RM que é considerada o padrão ouro para a quantificação dos depósitos de ferro hepático e cardíaco, sendo este o método capaz de oferecer estimativas mais precisas em relação à quantificação de ferro corporal.<sup>6</sup> A despeito de seu comprovado valor clínico, a RM ainda não é amplamente disponível para todos os pacientes. Além disso, para fins

de segmento e avaliação de tendência em estudos clínicos, pode oferecer limitações adicionais em relação à dosagem sérica da ferritina.

A TQF recomendada pela TIF pode ser realizada por três medicamentos: a desferroxamina, o deferasirox e a deferiprona. A desferroxamina é o quelante de ferro mais antigo, sendo utilizado na forma de infusão subcutânea contínua realizada usualmente durante 8 a 12 horas, diariamente, por pelo menos 5 dias na semana. É recomendado para pacientes acima de 2 anos, e pode causar eventos adversos oculares, auditivos, retardamento de crescimento e possíveis reações alérgicas no local da infusão. Já o deferasirox e a deferiprona têm administração oral, com o deferasirox apresentando meia-vida de 12-16 horas (vs. 20-30 minutos da desferroxamina), administração uma vez ao dia ou a cada 12 horas e eventos adversos predominantemente gastrointestinais e renais.<sup>49</sup> A deferiprona tem meia-vida de 3-4 horas, administração a cada 8 horas ou a cada 12 horas e eventos adversos predominantemente gastrointestinais e neutropenia.<sup>50</sup> Para melhores desfechos, a terapia quelante deve começar antes da sobrecarga significativa de ferro ou lesão irreversível das células.

O TCTH alogênico é uma alternativa terapêutica potencialmente curativa para pacientes com B-tal maior, mas sua indicação deve ser parte de uma avaliação bastante criteriosa. Quando adequado, ele deve ser oferecido para os pacientes em uma idade precoce, antes que complicações relacionadas à sobrecarga de ferro ocorram, com disponibilidade de doador aparentado totalmente compatível.

Dentre as terapias emergentes, a diretriz cita o luspatercepte como uma das terapias modificadoras da doença da nova era de tratamento da B-tal. De forma genérica, entende-se por Terapia Modificadora de Doença (Disease-Modifying Therapy) um tipo de tratamento que atua na progressão de uma doença, reduzindo sua gravidade, retardando seu avanço ou prevenindo complicações a longo prazo. Dentre os pacientes mais beneficiados pelo tratamento, destacam-se aqueles que residem em áreas com pouco acesso ao serviço de saúde, onde a realização de transfusões de CH se torna um obstáculo cotidiano ao suporte adequado dos pacientes. A diretriz recomenda a utilização de luspatercepte para os pacientes B-tal com necessidade regular de transfusão e idade maior ou igual a 18 anos. Baseado em opinião de especialistas e nas variações na magnitude de respostas de certos subgrupos do estudo BELIEVE, a diretriz sugere a priorização

de alguns pacientes, como aqueles que recebem  $\leq 4$  unidades de CH por mês, pacientes com genótipo não- $\beta 0/\beta 0$ , pacientes esplenectomizados, pacientes que não conseguem alcançar o nível alvo de Hb pré-transfusão com o regime de transfusão e pacientes com sobrecarga de ferro progressiva (má adesão, baixa tolerância ou resposta inadequada à TQF).

### 3.2.1.2 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) – Consenso da ABHH sobre Talassemia (2024)<sup>10</sup>

Recentemente publicado, o Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Talassemia traz recomendações para o tratamento da B-tal no Brasil.

O critério para início da terapia transfusional nos pacientes B-tal DT é similar ao utilizado na diretriz da TIF<sup>6</sup>: Hb  $<7,0$  g/dL em pelo menos duas medidas com intervalo maior do que duas semanas (excluindo-se outras causas de anemia). Cerca de metade destes pacientes recebe sua primeira transfusão por volta dos seis meses de idade e 80% até 1 ano de idade. A absoluta maioria dos pacientes DT iniciam terapia transfusional antes dos dois anos de idade. O alvo de Hb pré-transfusional é 9,5-10,5 g/dL, com intervalo transfusional entre 2-5 semanas. O CH utilizado deve ser desleucocitado e fenotipado (compatibilizando antígenos do sistema ABO, Rh e Kell), e idealmente coletado há menos de 2 semanas. Deve-se evitar a exposição a múltiplos doadores e a Hb pós-transfusão não deve ultrapassar 14-15 g/dL.

A diretriz recomenda que a TQF deve ser iniciada após a transfusão cumulativa de 10-20 unidades de CH, ou quando a ferritina sérica  $> 1.000$  ng/mL. A coleta da ferritina pode ser feita após a 10<sup>ª</sup> transfusão e, se estiver  $\geq 1.000$  ng/mL, deve-se repetir a coleta em 30 dias para confirmar a tendência de ascensão ou de queda da ferritina. Além da ferritina sérica, a avaliação de ferro tecidual deve ser realizada através da RM T2\* de coração e fígado, e idealmente do pâncreas. A RM deve ser realizada a partir dos 9 anos de idade ou antes, assim que a criança consiga manter-se imóvel para a realização do exame.

Havendo indicação de TQF, a diretriz recomenda o uso de um dos agentes em monoterapia ou de forma combinada (desferoxamina + deferiprona; desferoxamina + deferasirox ou deferiprona + deferasirox), sem aumentar a toxicidade. A terapia combinada é recomendada nos casos de sobrecarga de ferro hepática, cardíaca ou pancreática moderada ou grave. Durante

o tratamento, RM T2\* anual deve ser realizada para monitoramento, além de medidas regulares (a cada 3 meses) de ferritina e controle de eventos adversos relacionadas aos quelantes. Caso haja queda dos níveis de ferritina para menos de 1.000 ng/mL, a redução da TQF deve ser considerada para evitar excesso de quelação. A quelação é desencorajada durante a gestação.

O manejo da eritropoiese ineficaz também é abordado no consenso. Terapias emergentes são citadas entre elas os inibidores do receptor de activina II (luspatercepte e sotatercepte) e inibidores da JAK2 (ruxolitinibe). Dentre estas, o luspatercepte, única terapia farmacológica aprovada no Brasil para esta indicação, é recomendado em pacientes maiores de 18 anos, com B-tal DT, e houve uma extensão da sua recomendação também para pacientes com B-tal NDT, desde que de acordo com as agências regulatórias e seguindo-se as informações contidas em bula (luspatercepte foi aprovado pela European Medicines Agency para pacientes NDT em 2023). O TCTH alogênico também figura na diretriz para pacientes com B-tal DT seguindo as indicações constantes das diretrizes da TIF<sup>6</sup> (descrita anteriormente).

### 3.2.1.3 Ministério da Saúde – Orientações para o diagnóstico e tratamento das talassemias beta (2016)<sup>7</sup>

O Ministério da Saúde publicou orientações quanto ao diagnóstico e manejo das B-tal em 2016. Neste compilado de orientações figuram essencialmente a terapia transfusional e a TQF como abordagens terapêuticas para estes pacientes, além do controle de complicações causadas pelo curso da doença.

O critério para início do suporte transfusional citado na publicação é similar ao já descrito nas diretrizes anteriores, contemplando também, independentemente do nível de Hb, as mudanças faciais, crescimento comprometido, fraturas ou hematopoiese extramedular. A dor lombar próxima ao período de transfusão é citada também como potencial marcador da necessidade de intensificação do regime transfusional. A Hb pré-transfusional deve se manter em cerca de 9,5-10 g/dL e a Hb pós-transfusional deve atingir entre 14 e 15 g/dL. Os CH destinados a pacientes com B-tal devem ser desleucocitados e fenótipo-compatível para sistemas ABO, Rh e Kell.

Para o manejo da sobrecarga de ferro, é recomendado que após 10 transfusões de CH seja iniciado o monitoramento regular do nível de ferritina sérica. A quelação de ferro deve ser indicada quando o paciente apresentar duas medidas de ferritina sérica, em até 60 dias, maiores do que 1.000 ng/mL ou índice de saturação da transferrina maior do que 70%. Após o início da TQF, a ferritina sérica deve ser monitorada a cada 3 meses. Também deve fazer parte da avaliação, a RM T2\* para mensuração de ferro hepático e cardíaco. Os três quelantes mencionados anteriormente figuram como alternativa nesta publicação. A dose de quelante deve ser revista nos pacientes que demonstrarem redução da ferritina sérica para <1.000 ng/mL, e a dose deve ser reduzida para aqueles que exibirem ferritina sérica <500 ng/mL.

### 3.2.1.4 Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Sobrecarga de Ferro (2018)<sup>51</sup>

Em 2018, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o manejo da sobrecarga de ferro, abrangendo enfermidades que necessitam de suporte transfusional crônico como anemia falciforme, síndrome mielodisplásica e talassemias, destacando que as transfusões sanguíneas aliviam as complicações da anemia e a expansão compensatória da medula óssea, porém resultam em acúmulo de ferro nos tecidos que, sem tratamento, é fatal na segunda década de vida. No protocolo são incluídos pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de seis transfusões/ano) e apresentem uma das seguintes condições:

- ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL;
- biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco;
- ressonância magnética por T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro.

Para uso dos quelantes utilizados por via oral, os pacientes devem, além desses critérios, comprovar diagnóstico de B-tal maior e ter impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldade de operacionalização no caso da deferiprona e, para deferasirox, ter sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.

Segundo o PCDT, a cada 3 meses, com base na dosagem de ferritina sérica e nos marcadores de segurança, deve-se adequar a dose da TQF. A desferroxamina figura como primeira opção no PCDT, sendo a deferiprona e o deferasirox alternativas viáveis. O uso combinado da TQF não é mencionado.

O documento também menciona que pacientes em uso de desferroxamina precisam de avaliações visual e auditiva antes e durante o tratamento devido a riscos como catarata e perda auditiva. Já pacientes em uso de deferiprona requerem monitoramento hematológico rigoroso devido ao risco de agranulocitose, com suspensão imediata se ocorrer neutropenia severa. Para deferasirox, é necessária avaliação renal e hepática inicial e contínua, com suspensão do tratamento em caso de insuficiência hepática ou depuração de creatinina reduzida. Por fim, caso a ferritina sérica atinja níveis inferiores a 1.000 ng/mL, ressalta-se que a TQF deve ter sua dose ajustada, mas não deve ser interrompida.

#### Resumo das recomendações de tratamento

Apesar de não haver um PCDT específico para a B-tal, o tratamento de pacientes adultos com B-tal DT no Brasil baseia-se na associação da terapia regular de CH com as estratégias de TQF.<sup>7,14</sup>

O pilar básico do tratamento é a manutenção dos níveis de Hb em um patamar estável, com níveis de Hb pré-transfusional de 9,5 a 10,5 g/dL.<sup>7,10</sup> Pacientes que não recebem transfusões adequadas e não alcançam os níveis alvo de Hb podem experimentar diversas manifestações da doença não controlada. Alcançar esses níveis de Hb requer uma elevada demanda transfusional na maioria dos pacientes, o que pode tornar difícil o cumprimento do objetivo terapêutico.<sup>14</sup>

A TQF<sup>12,14,52</sup> é recomendada para prevenir a sobrecarga de ferro, contribuindo para a redução da morbidade e aumento da expectativa de vida, porém com introdução de toxicidades adicionais e necessidade de monitoramento frequente.<sup>12,14,52</sup> Esta terapia deve ser iniciada em pacientes com > 2 anos de idade, que receberam de 10 a 12 transfusões de CH ou que apresentam níveis de ferritina sérica >1.000 µg/L em duas leituras consecutivas com >2 semanas de intervalo.<sup>15,12</sup>

É importante ressaltar que a TQF não é uma terapia voltada para controle da doença de base do paciente com B-tal, ou mesmo para controle de sintomas, e sim uma forma de reduzir a morbidade inerente à doença e exacerbada pelo regime transfusional. Estratégias voltadas à eritropoiese ineficaz, como o uso de luspatercepte, emergem como opções terapêuticas recomendadas pela ABHH e TIF.<sup>6,10</sup> Para pacientes com B-tal DT, esta terapia se destaca como uma estratégia para minimizar os efeitos da sobrecarga transfusional e de ferro, possibilitando que os níveis de Hb preconizados sejam alcançados de forma menos prejudicial. Além disso, representa um avanço significativo, sendo a única terapia farmacológica aprovada no país para o manejo da B-tal DT.

### 3.3 Necessidades Médicas não Atendidas

O cenário de tratamento para pacientes com B-tal DT evoluiu consideravelmente nas últimas décadas com práticas de transfusão mais seguras e avanços na detecção e manejo da sobrecarga de ferro. Isso se traduziu em melhorias na sobrevida dos pacientes, como evidenciado pelas comparações entre coortes de nascimento mais antigas e mais recentes.<sup>39</sup> No entanto, várias necessidades não atendidas permanecem para esta condição com fisiopatologia complexa e carga de tratamento crônica. A terapia transfusional regular e a TQF podem não ser acessíveis ou estar adequadamente disponíveis de forma universal. Mesmo em países com bons recursos, as limitações do suprimento de sangue, eventos adversos relacionados às transfusões e à TQF, e a carga da terapia a longo prazo continuam impactando uma proporção significativa de pacientes, levando a uma qualidade de vida diminuída, baixa adesão, maior utilização de recursos de saúde, resultando em morbidade e mortalidade.<sup>53</sup>

A identificação sistemática da carga da B-tal após a introdução dos tratamentos contemporâneos é escassa na literatura publicada. Assim, existe uma lacuna na compreensão da carga basal sobre a qual avaliar os tratamentos futuros. Uma revisão sistemática da literatura foi realizada para avaliar o manejo e os desfechos em pacientes com B-tal DT que receberam regimes de transfusão a longo prazo.<sup>39</sup> Nesta revisão, foram avaliadas 135 publicações que refletiam a carga da doença na prática clínica de países como Itália, Grécia, França, Alemanha, Estados Unidos e Reino Unido. As complicações associadas à transfusão que foram relatadas incluíram sobrecarga de ferro, reações transfusionais, aloimunização e infecções. Análises de 42, 25 e 73 estudos que

relataram a concentração de ferro no fígado (mediana, 8,5 mg/g de peso seco; intervalo interquartil [IQR], 4,5–11,0 mg/g peso seco), ressonância magnética cardíaca T2\* (mediana, 27,4 ms; IQR, 26,0–30,2 ms) e ferritina sérica (mediana, 1465,0 ng/mL; IQR, 1238,2–1797,0 ng/mL), respectivamente, mostraram amplas variações nos níveis de ferro e uma tendência geral para o melhor controle do ferro nos últimos anos. Reações adversas à transfusão e aloimunização foram relatadas em aproximadamente 50% e 10–20% dos pacientes, respectivamente. As taxas de infecções transmitidas por transfusão foram altamente variáveis entre os estudos, mas foram menores em coortes mais recentes. Complicações decorrentes da sobrecarga de ferro e da doença subjacente capturadas nesta revisão incluíram doenças cardíacas, doenças hepáticas e distúrbios endócrinos e musculoesqueléticos. Aproximadamente 10% dos pacientes foram diagnosticados com insuficiência cardíaca, com taxas variando de 2,9% a 20,9% em 6 estudos. Outras complicações significativas relatadas com a B-tal incluíram dor (25–69%), distúrbios psiquiátricos (25–30%) e redução da qualidade de vida relacionada à saúde. Apesar das melhorias substanciais na sobrevida, os pacientes com B-tal DT continuaram a apresentar um risco aumentado de mortalidade precoce.<sup>39</sup>

Em pacientes com B-tal DT, a sobrecarga de ferro resulta principalmente do suporte transfusional rotineiro, com uma pequena contribuição da absorção intestinal aumentada resultante da eritropoiese ineficaz. Pacientes com BT DT tem aumento da absorção intestinal de ferro para 3-5 mg/dia, comparado a 1-2 mg/dia em indivíduos sem talassemia. Levando em consideração que uma unidade de CH a partir de 420 mL de sangue doado contém aproximadamente 200 mg de ferro, espera-se que um paciente adulto de 65kg recebendo um esquema transfusional conforme recomendações receba uma carga adicional anual de ferro de 7,5 a 15,1g.<sup>6,39</sup>

Embora a introdução da TQF tenha trazido avanços no manejo do ferro, as complicações decorrentes da sobrecarga de ferro continuam sendo a principal causa de mortalidade em pacientes com B-tal DT, conforme dados apresentados na seção 3.1 sobre sobrevida e complicações.

No Brasil, a sobrecarga de ferro na B-tal é alta. Um estudo brasileiro (2004-2007) com 115 pacientes revelou que 84% apresentaram depósito pancreático de ferro, 92% siderose

hepática e 36% siderose cardíaca (dos quais 19% foram classificados como graves).<sup>54</sup> Além disso, a toxicidade da TQF, problemas de acesso e a baixa adesão ao tratamento, dificultada também por sua complexidade de administração, também são desafios.<sup>55</sup> Uma pesquisa com 101 pacientes brasileiros com B-tal realizada em 2022, apontou que 44% tiveram dificuldade para acesso aos medicamentos nos doze meses anteriores, sendo falta de medicação (80%) o principal problema. Neste mesmo estudo, foi identificado que poucos pacientes (38%) possuíam bomba de infusão própria, dispositivo necessário para a infusão da desferroxamina. Entre os pacientes que possuem o equipamento, 79% não realizam a troca há mais de 10 anos.<sup>56</sup>

O tempo associado à terapia transfusional é uma complicação adicional, o que representa um fardo significativo para pacientes e cuidadores. Em um estudo de levantamento com 100 pacientes ≥18 anos de idade com B-tal DT identificados pela Cooley's Anemia Foundation nos EUA, os pacientes relataram demandas substanciais de tempo para transfusões de sangue.<sup>57</sup>

Neste estudo, 71% dos pacientes relataram "imaginar como seria a vida sem a betatalassemia", 86% relataram "sentir fadiga" antes das transfusões e 42% relataram "não serem tão sociáveis com amigos/familiares devido ao tempo necessário para realizar as transfusões".<sup>57</sup> Nesta temática, estudo conduzido pela ABRASTA apontou que a B-tal e seu tratamento atual no Brasil impõem dificuldades para inserção e manutenção no mercado de trabalho, bem como realização de atividades sociais. Na pesquisa (n=101), 46% dos entrevistados relataram dificuldade para conseguir emprego, 22% relataram preconceito e 18% dificuldade em socializar.<sup>56</sup> O absenteísmo frequente do trabalho e da faculdade pode resultar em potencial de emprego limitado e dificuldades financeiras.

Considerando um país de dimensões continentais como o Brasil, a locomoção até o centro de transfusão também é uma questão significativa. Muitos pacientes com B-tal entrevistados pela ABRASTA em 2022 relataram levar mais de 1 hora para chegar ao centro ou precisarem se deslocar a outra cidade ou a outro estado.<sup>58</sup>

Não obstante, há ainda riscos inerentes ao tratamento transfusional como eventos adversos, destacando-se infecções e aloimunização. Embora os avanços na hemovigilância tenham reduzido alguns desses riscos, as transfusões continuam a ser um procedimento associado a complicações, que impactam a saúde e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>42,57,59,60</sup>

Em um estudo internacional com 100 pacientes, 74% relataram erupções cutâneas, 61% fadiga e 52% dor no local da infusão.<sup>57</sup> O aumento da carga transfusional está diretamente relacionado a um maior risco de ocorrência desses eventos.<sup>61</sup>

A formação de aloanticorpos também é um desafio clínico significativo, pois pode resultar em reações hemolíticas agudas ou tardias e dificultar a busca por unidades de CH compatíveis.<sup>62</sup> Entre os pacientes com B-tal DT, essa questão se torna ainda mais relevante. Um estudo mostrou que a prevalência de aloanticorpos eritrocitários na B-tal maior (25%) é significativamente mais elevada do que na população geral (4%).<sup>62</sup> Pesquisas da ABRASTA mostraram que 43% dos pacientes com B-tal relataram dificuldade para realizar transfusão no ano anterior a pesquisa, sendo o motivo mais frequente a falta de sangue (83%),<sup>58</sup> especialmente sangue fenotipado (44%).<sup>56,58</sup> Em regiões com maior prevalência de condições que exigem transfusões crônicas ou durante períodos de escassez de sangue, a gestão dos estoques se torna complexa, sendo crucial garantir o número adequado de unidades de CH para não comprometer a saúde e o bem-estar dos pacientes.<sup>63,64</sup>

Assim, embora TQF e transfusões tenham melhorado o prognóstico dos pacientes, o tratamento da B-tal DT permanece um desafio significativo devido à falta de inovação no cenário da doença,<sup>37,65</sup> impondo uma alta carga social, clínica, logística e de tempo aos pacientes, cuidadores e sistema de saúde.<sup>28</sup>

Estas necessidades não atendidas podem, em última análise, levar a incapacidade de atingir níveis médios de Hb adequados e parâmetros de controle de sobrecarga de ferro recomendados pelas diretrizes, traduzindo-se em não alcançar os objetivos terapêuticos.<sup>12,66</sup>

Dessa forma, surge uma clara oportunidade para uma terapia que trate diretamente a anemia crônica, reduzindo a carga transfusional e mantendo níveis adequados de Hb<sup>4,67</sup> e que pode aliviar todos os riscos, desafios e complicações associadas ao tratamento atual, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## 4 Luspatercepte

**Nome comercial:** Rojuzda™.

**Apresentações:** é apresentado na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável para uso subcutâneo na concentração de 25 mg/frasco e 75 mg/frasco.

**Detentor do registro:** BMS Bristol Myers Squibb

**Indicações aprovada na Anvisa:** Luspatercepte é indicado para:

- *tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia.*
- *tratamento de pacientes adultos com anemia devido à síndrome mielodisplásica (SMD) de risco muito baixo a intermediário que requeira transfusão; e*
- *tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel e que sejam refratários, intolerantes ou inelegíveis para tratamento com AEEs;*

### 4.1 Mecanismo de ação

O luspatercepte é uma proteína de fusão recombinante que atua como um agente de maturação eritroide, ligando-se seletivamente aos ligantes da superfamília do fator de transformação do crescimento-β (TGF-β)<sup>68</sup> (como por exemplo, fator de diferenciação de crescimento-11 e ativina B), inibindo a sinalização Smad2/3. Tal via encontra-se hiperativada em doenças caracterizadas por eritropoiese ineficaz (ex: SMD e B-tal). A regulação desta via anormal promove a maturação eritroide por meio da diferenciação de precursores eritroides de estágio avançado (normoblastos) na medula óssea.<sup>68</sup>

A eritropoiese é composta pela proliferação de células progenitoras em estágio inicial e maturação celular em estágio avançado e a eritropoiese ineficaz é caracterizada por um bloqueio na maturação eritroide e aumento de progenitores eritroides imaturos.<sup>13,69</sup> Inúmeros fatores estão envolvidos na eritropoiese, podendo ser direcionados para aumentar a produção de hemácias.<sup>69,70</sup> Por exemplo, a eritropoetina atua promovendo a sobrevida e a diferenciação de progenitores eritroides precoces. Após a proliferação terminal e a diferenciação dos progenitores eritroides, cessa a expressão do receptor de EPO.<sup>18,70</sup> Em contraste, a sinalização de TGF-β e

Smad2/3 induz a parada da proliferação de progenitores precoces e conduz a diferenciação de células eritroides formadoras de colônias (UFC-E) para estágios mais maduros da linhagem de células eritroides.<sup>71</sup> Ao inibir a sinalização de Smad2/3, o luspatercepte supera diretamente o bloqueio da maturação eritroide que ocorre na eritropoiese ineficaz.<sup>13,72</sup>

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

O luspatercepte é fornecido na forma de pó liofilizado que deve ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde. Para pacientes com B-tal, a dose inicial recomendada de luspatercepte é de 1,0 mg/kg administrada por injeção subcutânea (SC) uma vez a cada 3 semanas.

Caso não se consiga a redução da transfusão de hemácias após 6 semanas (2 doses consecutivas) de tratamento com a dose de 1 mg/kg, deve-se aumentar a dose para 1,25 mg/kg a cada 3 semanas. Se não houver redução da carga de transfusão de hemácias depois de 3 doses consecutivas de tratamento com a dose de 1,25 mg/kg, deve-se interromper o tratamento.<sup>73</sup>

Antes de cada administração, os pacientes devem ter seus níveis de Hb avaliados. Se ocorreu uma transfusão de hemácias antes da administração, a Hb pré-transfusão deve ser considerada para fins de administração de luspatercepte. Se a Hb é  $\geq 11,5$  g/dl na ausência de transfusão durante pelo menos 3 semanas, a dose deve ser atrasada até que a Hb seja  $\leq 11,0$  g/dl. Se existir também um aumento rápido concomitante na Hb ( $> 2$  g/dl no prazo de 3 semanas em ausência de transfusão), deve ser considerada uma redução da dose para um nível mais baixo (mínimo 0,8 mg/kg) após o atraso de dose. A dose não deve ser reduzida abaixo de 0,8 mg/kg.<sup>73</sup>

Se os pacientes experimentarem reações adversas persistentes de grau 3 ou superiores relacionadas com o tratamento, o tratamento deve ser adiado até que a toxicidade melhore ou retorne ao nível basal. Após um atraso de dose, os pacientes devem ser reiniciados com a sua dose anterior ou com uma dose reduzida, de acordo com a orientação de redução de dose.<sup>73</sup>

#### **4.3 Eventos Adversos**

As estimativas de frequência para reações adversas são definidas como: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

muito rara (< 1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis – relatos espontâneos).

As reações adversas reportadas mais frequentemente (mais de 15%) do luspatercepte na B-tal foram cefaleia (26%), dor óssea (20%) e artralgia (19%). Maior detalhe sobre os eventos adversos mais frequentes está ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2. Reações adversas reportadas em ≥ 5% dos pacientes com Beta-Talassemia tratados com luspatercepte:

Evento Adverso	Frequência	Luspatercepte (N=223)		Placebo (N=109)	
		Todos os Graus, N (%)	Grau 3/4, N (%)	Todos os Graus, N (%)	Grau 3/4, N (%)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dor Óssea	Muito Comum	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	Muito Comum	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
<b>Infecções e infestações</b>					
Gripe	Comum	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Cefaleia	Muito Comum	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Tontura	Muito Comum	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>					
Fadiga	Muito Comum	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Astenia	Muito Comum	22 (10)	0 (0)	11 (10)	0 (0)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito Comum	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)
Náuseas	Muito Comum	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipertensão	Comum	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>					
Hiperuricemias	Comum	16 (7)	6 (3)	0 (0)	0 (0)

Fonte: Bula Luspatercepte

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com B-tal recebendo luspatercepte incluíram vertigem/vertigem posicional, sícope/pré-sícope, reações no local da injeção, hipersensibilidade, HEM e compressão da medula espinhal.<sup>73</sup>

## 5 Evidências Clínicas

### 5.1 Diretrizes e checklist

O presente dossiê e revisão sistemática foi elaborado de acordo com as “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados” do Ministério da Saúde e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>74,75</sup> e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*).<sup>76</sup>

### 5.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado previamente, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia e a segurança do luspatercepte para o tratamento da anemia em pacientes adultos com B-tal DT.

### 5.3 Questão de Pesquisa

Estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS, cujos componentes estão detalhados na Tabela 3: Qual é a eficácia e a segurança do luspatercepte para pacientes adultos com anemia associada com B-tal DT, em comparação com outras opções de tratamento, incluindo Melhor Tratamento de Suporte (MTS)?

Tabela 3. Questão clínica do presente Parecer Técnico Científico, no formato PICOS.

Área	Objeto
<b>População</b>	Pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia
<b>Intervenção</b>	Luspatercepte
<b>Comparadores</b>	Placebo ou outro comparador (melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta eritroide</li> <li>• Redução da carga transfusional</li> <li>• Duração de resposta</li> <li>• Independência transfusional</li> <li>• Marcadores bioquímicos (hemoglobina, ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico), quantidade de quelantes de ferro utilizada</li> <li>• Eventos adversos não graves e graves</li> </ul>
<b>Tipo de estudo (Study)</b>	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos, caso disponíveis

#### 5.4 Critérios de Elegibilidade

##### População

Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com B-tal DT, conforme indicação de bula. Não houve restrição em relação ao gênero dos pacientes e aos critérios diagnósticos da condição de saúde. Foram excluídos estudos que tinham população mista (p.e., pacientes com outras enfermidades igualmente dependentes de transfusão) na qual a população que não era de interesse ultrapassasse 25% do total analisado na randomização. Pacientes com hemoglobinopatias variantes como HbS/B-tal ou alfa-talassemia não foram considerados para esta revisão.

##### Intervenção

Os estudos elegíveis precisavam ter realizado a intervenção com o luspatercepte, especificamente para o tratamento da anemia associada a B-tal em pacientes dependentes de transfusão.

## Comparadores

Para a seleção dos comparadores, foram incluídas outras modalidades de tratamento para B-tal DT, como melhor tratamento de suporte transfusional associado a TQF. Ainda, para a elegibilidade dos comparadores, não foram utilizadas restrições adicionais quanto ao tempo de tratamento, forma de administração, número de pacientes por braço, dentre outras.

## Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos: resposta eritroide, redução de carga transfusional, duração de resposta, independência transfusional, marcadores bioquímicos (hemoglobina, ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico), quantidade de quelantes de ferro utilizada, eventos adversos não graves e graves. Foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento do uso dos medicamentos. Os desfechos foram validados por um médico especialista na área e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente avaliados em estudos da área. Considerou-se a definição dos desfechos da seguinte maneira:

- *Resposta eritroide: definida como a redução da necessidade de transfusões necessárias ao tratamento do paciente como consequência da manutenção de níveis mais elevados de hemoglobina devido ao aumento da eritropoiese;*
- *Redução de carga transfusional: definida como a variação negativa no número de CH transfundidos por período de tratamento em relação ao baseline;*
- *Duração de resposta: intervalo de tempo máximo preenchendo critérios de resposta eritroide;*
- *Independência transfusional: frequência de períodos pré-estabelecidos não sobrepostos sem necessidade de transfusão;*
- *Evento adverso (EA) não grave: identificado pelo número de EA totais, correspondendo ao número de indivíduos que tiveram qualquer aparecimento de sintomas, sinais ou condições médicas indesejáveis;*
- *EA grave: caracterizado como graus 3, 4 ou 5 de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.<sup>77</sup>*

## Delineamentos de estudos

Os delineamentos de estudos elegíveis foram revisões sistemáticas de ensaios ou estudos clínicos randomizados (ECR). Não houve restrição com relação ao idioma ou ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Além de textos completos, também eram considerados elegíveis publicações no formato de resumo de evento (desde que houvesse alguma publicação do estudo em formato de texto completo), que contivessem informações sobre desfechos de relevância (como dados atualizados com maior tempo de acompanhamento).

### 5.5 Estratégia de busca

#### Fontes de informação e estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS apresentada na Tabela 3, em 01 de agosto de 2024, foram realizadas buscas da literatura científica nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. Adicionalmente, foi realizada uma busca por estudos em andamento na base de registros de ECR (clinicaltrials.gov). Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase de leitura e seleção de textos completos da revisão sistemática, bem como nos resumos de congressos incluídos na mesma fase.

A busca não apresentou restrição para data, idioma ou *status* de publicação (resumo ou texto completo). Quando pertinente, foi utilizada a estratégia de truncagem. As estratégias de busca detalhadas das quatro bases de dados encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Estratégias de busca para diferentes bases de dados.

MEDLINE	Número de Referências
#1 População "beta-Thalassemia"[Mesh] OR "Microcytemia, beta Type" OR "Microcytemias, beta Type" OR "Type Microcytemia, beta" OR "Type Microcytemias, beta" OR "beta Type Microcytemia" OR "beta Type Microcytemias" OR "beta Thalassemia" OR "Thalassemia, beta Type" OR "Thalassemias" OR "Thalassemia Intermedia" OR "Hemoglobin F Disease" OR "Thalassemia Major" OR "Anemias, Erythroblastic" OR "Mediterranean Anemia" OR "Cooley's Anemia"	16.501

<b>#2 Intervenção</b>	"Iuspatercept"[Supplementary Concept] OR "Iuspatercept"[All Fields] OR "Reblozyl"[All Fields] OR "Rojuzda" [All Fields] OR "ACE-536"[All Fields]"	233
<b>#3 Tipo de estudo</b>	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	6.574.965
<b>Busca completa</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>42</b>

**EMBASE**

<b>#1 População</b>	'beta thalassemia' OR 'thalassemia intermedia' OR 'thalassemia minor' OR 'thalassemia major' OR 'hemoglobin F disease' OR 'erythroblastic anemia' OR 'mediterranean anemia' OR 'mediterranean anemias' OR 'Cooley's Anemia'	91.934
<b>#2 Intervenção</b>	Iuspatercept OR reblozyl OR 'ace 536' OR Rojuzda	1.006
<b>#3 Tipo de estudo</b>	#1 'randomized controlled trial'/exp #2 'controlled clinical trial'/de #3 random*:ti,ab,tt #4 'randomization'/de #5 'intermethod comparison'/de #6 placebo:ti,ab,tt #7 (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) #8 ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) #9 (open NEXT/1 label):ti,ab,tt #10 ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt #11 'double blind procedure'/de #12 (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt #13 (crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt) #14 ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt #15 (assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt) #16 (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt #17 (volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt) #18 'human experiment'/de #19 trial:ti,tt #20 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #21 (((random* NEXT/1 samp1* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database or	5.913.598

databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR  
 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR  
 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly  
 assigned':ti,ab,tt))  
 #22 ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized  
 controlled trial')/exp OR 'controlled clinical study'/de OR  
 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR  
 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR  
 'control groups':ti,ab,tt))  
 #23 ('case control\*':ti,ab,tt AND random\*:ti,ab,tt NOT  
 ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized  
 controlled':ti,ab,tt))  
 #24 ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))  
 #25 (nonrandom\*:ti,ab,tt NOT random\*:ti,ab,tt)  
 #26 'random field\*':ti,ab,tt  
 #27 ('random cluster' NEAR/4 sampl\*):ti,ab,tt  
 #28 (review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt  
 #29 ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))  
 #30 'update review':ab  
 #31 (databases NEAR/5 searched):ab  
 #32 ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR  
 swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR  
 lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR  
 rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt  
 OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt  
 OR trout:ti,tt OR marmoset\*:ti,tt) AND 'animal  
 experiment'/de)  
 #33 ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de  
 OR 'human'/de))  
 #34 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR  
 #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33  
 #35 #20 NOT #34

<b>Combinação</b>	<b>#1 AND #2 AND #35</b>	<b>89</b>
<b>Cochrane Central</b>		
<b>#1 População</b>	MeSH descriptor: [beta-Thalassemia] explode all trees OR "beta Thalassemia" OR "Thalassemia Intermedia" OR "Thalassemia Minor" OR "Hemoglobin F Disease" OR "Thalassemia Major" OR "Erythroblastic Anemia" OR "Mediterranean Anemia"	1.941
<b>#2 Intervenção</b>	"luspatercept" OR "Reblozyl" OR "ACE-536" OR "Rojuzda"	96
<b>#3 Tipo de estudo</b>	Utilizada aba "trials" da ferramenta de busca	
<b>Combinação</b>	<b>#1 AND #2 AND #3</b>	<b>34</b>
<b>Busca total (PubMed + Embase + Cochrane CENTRAL)</b>		
	Após exclusão de duplicatas	140

## Seleção dos estudos

As referências obtidas pelas bases de dados foram carregadas no software web-based Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) e avaliadas quanto a presença de duplicatas e estas foram removidas. O processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por dois revisores independentes e as discordâncias foram avaliadas em consenso ou se necessário um terceiro revisor foi consultado.

Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma, sendo que as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).<sup>78</sup> O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados também por meio da plataforma Rayyan.

## Extração de dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este dossiê no Microsoft Excel. Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado.

Foram extraídos os seguintes dados dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo e tempo de seguimento); características do *baseline* dos participantes (isto é, idade, gênero, etnia, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, qualidade de vida, escala de avaliação e estadiamento, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento e uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos, dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos). Foram coletados preferencialmente os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou intenção de tratar modificada (ITT modificada), quando julgada apropriada. Foram extraídos os dados de todos os tempos de

seguimento avaliados nos estudos incluídos. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse.

### Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés de ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2).<sup>79</sup>

### Análise da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) de graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro (<https://www.gradepro.org/>). A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o handbook do GRADE.<sup>80</sup>

### Análise de dados

Os dados foram analisados qualitativamente e foram descritos de forma narrativa em formato de figuras, tabelas ou quadros de caracterização dos estudos (informações da publicação, da população e da intervenção) e análise dos desfechos primários e secundários (método de mensuração, tempo de seguimento e resultados). O tamanho do efeito do tratamento avaliado nos estudos foi apresentado pelas proporções encontradas em cada grupo por desfecho categórico, média ou mediana (com distribuição) por grupo por desfecho contínuo, *hazard ratio* (HR), *odds ratio* (OR) ou por risco relativo (RR) para os desfechos primários e secundários e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

## 5.6 Resultados

O fluxograma PRISMA para o processo de seleção dos estudos está detalhado na Figura 7.

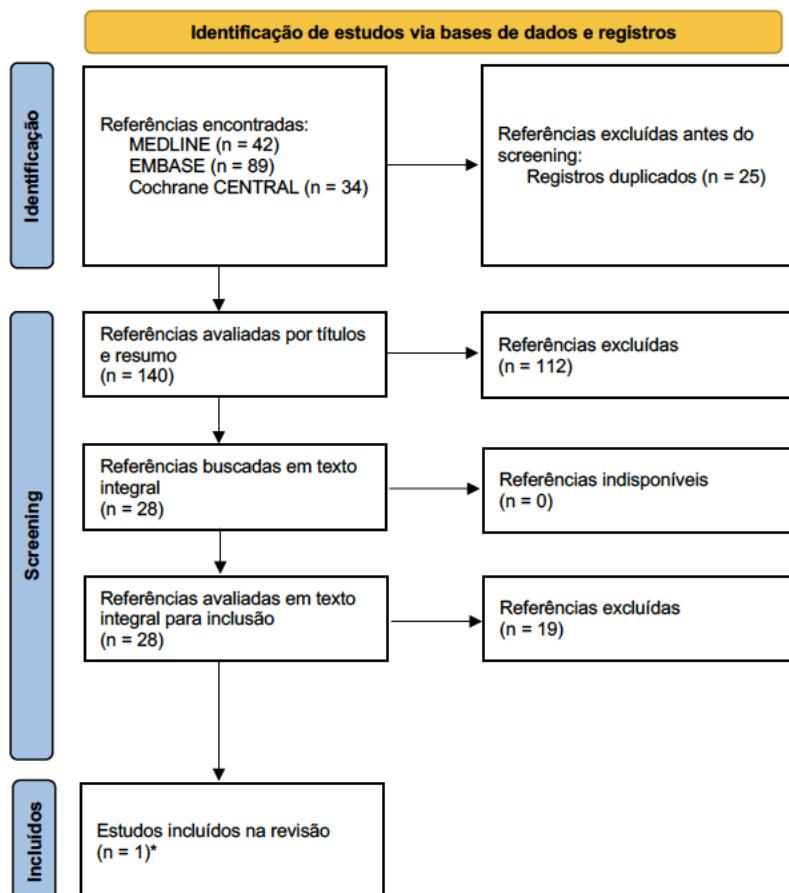


Figura 7. Fluxograma PRISMA para a seleção dos estudos.

**\*Nota:** Foram selecionados um (01) ensaio clínico randomizado, que foi descrito em 7 publicações independentes, em um total de 8 referências finais.

As razões para exclusão de cada estudo não incluído na revisão sistemática encontram-se como material suplementar (Apêndice I).

## 5.7 Descrição dos Estudos

### Cappellini et al (BELIEVE Trial)<sup>16</sup>

O estudo BELIEVE foi um estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 65 centros em 15 países diferentes (Austrália, Europa, Oriente Médio, América do Norte, sudeste da Ásia e norte da África), que comparou a eficácia e segurança do uso de luspatercepte contra placebo em pacientes portadores de B-tal DT. O estudo foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov (NCT02604433) e no EudraCT (2015 -003224-31).

#### 5.7.1.1 Métodos

Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico documentado de B-tal ou Hemoglobina E-B-tal, com ECOG 0-1, e recebendo regularmente transfusões (6 a 20 unidades de CH nas últimas 24 semanas prévias à randomização, sem nenhum intervalo livre de transfusão superior a 35 dias). Não foram incluídos pacientes com hemoglobina S/ $\beta$ -talassemia ou doença da hemoglobina H ( $\alpha$ -talassemia) ou que tiveram exposição prévia a luspatercepte ou sotatercepte. Pacientes com condições médicas concomitantes significativas, como HIV, hepatite B ou C ativa, diabetes mellitus mal controlado, hipertensão não controlada, trombose venosa profunda ou acidente vascular cerebral recentes, danos graves a órgãos ou malignidade prévia também foram excluídos. Pacientes recebendo terapia de quelação de ferro iniciada  $\leq 24$  semanas antes da randomização também não foram elegíveis para inclusão.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber luspatercepte ou placebo, de forma subcutânea, a cada 21 dias, por um período de 48 semanas. Pacientes em ambos os grupos recebiam o MTS, incluindo terapia transfusional e TQF, de acordo com as diretrizes regionais. A randomização foi estratificada por regiões, para garantir grupos balanceados em cada centro e foi realizada por uma central interativa (*Interactive Response Technology* – IRT) à qual apenas alguns membros da pesquisa tinham acesso em cada centro. Os pacientes randomizados recebiam códigos que identificavam seu tratamento, garantindo o sigilo de alocação.

O braço intervenção recebia luspatercepte numa dose inicial de 1,0 mg/kg de peso, que poderia ser ajustada para 1,25 mg/kg caso a redução na demanda transfusional após pelo menos

dois ciclos fosse inferior a 33% em comparação com a média transfusional do paciente (unidades/semana) no *baseline*. Para pacientes com reduções entre 33% e 50%, o incremento da dose era permitido, mas facultado ao pesquisador. Reduções de dose ou atraso de dose eram previstas conforme elevação observada na hemoglobina, intolerância e surgimento de eventos adversos.

Ao completarem o período de 48 semanas de tratamento, os pacientes eram autorizados a seguir utilizando a droga alocada (seja luspatercepte ou placebo) até que o último paciente randomizado terminasse seu período de 48 semanas de tratamento, momento em que os grupos de alocação seriam revelados. Após esse período, todos os pacientes que ainda estavam recebendo tratamento em qualquer um dos braços do estudo foram elegíveis para receber luspatercepte em uma fase de extensão aberta. O tratamento na fase aberta poderia continuar até que todos os pacientes que haviam sido randomizados para receber luspatercepte no período duplo-cego tivessem completado 5 anos de tratamento, seguidos por 3 anos de acompanhamento pós-tratamento.

O desfecho primário do estudo foi o percentual de pacientes com resposta eritroide (RE), definida como uma redução na demanda transfusional de pelo menos 33% em relação ao *baseline* (definido como o período de 12 semanas antes da primeira dose de luspatercepte ou placebo) nas semanas 13 a 24, somada a uma redução de pelo menos 2 unidades de CH neste período de 12 semanas.

Desfechos secundários foram a redução na demanda transfusional de pelo menos 33% em relação ao *baseline* durante as semanas de 37 a 48 (somada a uma redução de pelo menos 2 unidades de CH), redução da demanda transfusional de pelo menos 50% em relação ao *baseline* nas semanas 13 a 24 e nas semanas 37 a 48 (somadas a uma redução de pelo menos 2 unidades de CH) e diferença média na demanda transfusional durante as semanas 13 a 24.

Outros desfechos de eficácia considerados foram reduções na demanda transfusional, somada a uma redução de ao menos 2 unidades de CH, de pelo menos 33% e pelo menos 50% em relação ao *baseline* durante quaisquer períodos de 12 semanas, reduções na demanda transfusional de pelo menos 33% e pelo menos 50% em relação ao *baseline* durante quaisquer períodos de 24 semanas, duração da resposta eritroide contínua mais longa e o tempo até a

primeira resposta eritroide durante qualquer intervalo de 12 semanas, independência transfusional (IT) e duração do período de IT durante quaisquer períodos de 8 ou 12 semanas, redução média em relação ao baseline na demanda transfusional em qualquer período de 24 semanas, mudança média em relação ao baseline no nível de Hb pré-transfusional (em períodos pré-definidos de 12 semanas), o nível sérico de ferritina durante as semanas 37 a 48 ou nas 12 semanas antes da descontinuação da droga alocada e concentração de ferro hepática e cardíaca na semana 48 (por ressonância magnética [RM]). Desfechos de segurança incluíram a avaliação de incidência de eventos adversos durante o tratamento e até 9 semanas após a descontinuação.

As análises foram realizadas na população *ITT*, incluindo pacientes randomizados que não receberam nenhuma dose da droga alocada. Para aqueles pacientes que interromperam a droga alocada, os dados da demanda transfusional foram computados por um período de 9 semanas após a última dose ou até 48 semanas do início do tratamento, o que fosse mais prolongado.

#### 5.7.1.2 Resultados

Entre julho de 2016 e junho de 2017, um total de 336 pacientes foram randomizados para receber luspatercepte (224 pacientes) ou placebo (112 pacientes), representando a população *ITT*. Destes, 4 pacientes não receberam a droga alocada (um no grupo luspatercepte e 3 no grupo placebo), restando uma população de 332 pacientes que foi considerada para as avaliações de segurança. A idade mediana foi de 30 anos; 30,7% tinham genótipo  $B^0/B^0$ ; e 57,7% haviam realizado esplenectomia. A Hb pré-transfusional mediana era 9,3 g/dL e os pacientes haviam recebido uma mediana de 14 unidades de CH nas 24 semanas de baseline do estudo (12 semanas pré-randomização e 12 semanas de dados de run-in coletados prospectivamente). O uso de TQF estava bem balanceado entre os braços do estudo. As características demográficas dos pacientes recrutados para cada grupo encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5. Características demográficas dos pacientes randomizados.

Parâmetro	Luspatercepte (N=224)	Placebo (N=112)	Total (N=336)
<b>Idade mediana (intervalo) - anos</b>	30 (18-66)	30 (18-59)	30 (18-66)
<b>Sexo feminino – N (%)</b>	132 (58,9)	63 (56,3)	195 (58,0)
<b>Região geográfica – N (%)</b>			
<b>Europa e América do Norte</b>	100 (44,6)	51 (45,5)	151 (44,9)
<b>Ásia-Pacífico</b>	72 (32,1)	35 (31,3)	107 (31,8)
<b>Oriente Médio e norte da África</b>	52 (23,2)	26 (23,2)	78 (23,2)
<b>Hemoglobina E/B-tal – N (%)</b>	31 (13,8)	21 (18,8)	52 (15,5)
<b>Genótipo B0/B0 – N (%)</b>	68 (30,4)	35 (31,3)	103 (30,7)
<b>Mediana da hemoglobina pré-transfusional (intervalo) – g/dL</b>	9,3 (4,5-11,4)	9,2 (5,8-11,7)	9,3 (4,5-11,7)
<b>Mediana da demanda transfusional (intervalo) – N de CH em 24 semanas</b>	14 (6-24)	15 (6-26)	14 (6-26)
<b>Categoria de demanda transfusional – N (%)<sup>§</sup></b>			
<b>≤10 CH/24 sem (baixa)</b>	33 (14,7)	14 (12,5)	47 (14,0)
<b>&gt;10 até ≤15 CH/24 sem (média)</b>	96 (42,9)	47 (42,0)	143 (42,6)
<b>&gt;15 CH/24 sem (alta)</b>	95 (42,4)	51 (45,5)	146 (43,5)
<b>Esplenectomia prévia - N (%)</b>	129 (57,6)	65 (58,0)	194 (57,7)
<b>Média de bilirrubina total - μmol/L</b>	2,07	2,09	NR
<b>Mediana da concentração de ferro hepático (intervalo) – mg/g de peso seco hepático</b>	6,14 (0,8-125,0)	5,05 (0,2-53,2)	5,69 (0,2-125,0)
<b>Categoria de concentração de ferro hepático – N (%)</b>			
<b>0 - 3 mg/g</b>	70 (31,3)	37 (33,0)	107 (31,8)
<b>&gt;3 - 7 mg/g</b>	51 (22,8)	30 (26,8)	81 (24,1)
<b>&gt;7 - 15 mg/g</b>	38 (17,0)	19 (17,0)	57 (17,0)
<b>&gt;15 mg/g</b>	65 (29,0)	26 (23,2)	91 (27,1)
<b>Mediana de depósito miocárdico de ferro (intervalo) - miliseg</b>	34,7 (3,0-205,9)	36,3 (6,4-57,5)	35,0 (3,0-205,9)

<b>Mediana da ferritina sérica (intervalo)</b>	1441,3 (88,0- - μg/L	1301,5 (136- 6400,0)	NA
<b>Uso de terapia de quelação de ferro –</b>	222 (99,6) <b>N (%)*</b>	109 (100)	331 (99,7)

**Nota:** CH, concentrado de hemácias. NR, não reportado; \* O uso de terapia quelante combinada foi permitido; \$ A carga de transfusão basal foi definida como o número de unidades de CH transfundidas nas 24 semanas antes da primeira dose de luspatercepte ou placebo. As unidades de CH transfundidas no dia da primeira dose foram consideradas parte da carga de transfusão basal.

A proporção de pacientes com RE (desfecho primário) foi significativamente maior no grupo luspatercepte em relação ao grupo placebo (21,4% [48/224] x 4,5% [5/112]; odds ratio [OR] 5,79; intervalo de confiança 95% [IC95%] 2,24-14,79; P<0,001). Demais desfechos que contabilizavam a redução da demanda transfusional por período (desfechos secundários) também demonstraram a superioridade do luspatercepte contra o placebo (Figura 8). A análise do desfecho primário estratificada por subgrupos favoreceu o luspatercepte na maioria dos subgrupos (Figura 9). A partir dos dados de redução de 33% e de 50% na demanda transfusional a partir do *baseline*, foi possível estimar uma redução na carga transfusional em 24 semanas de 6,55 unidades de CH e de 8,27 unidades de CH, respectivamente, dentre os respondedores.

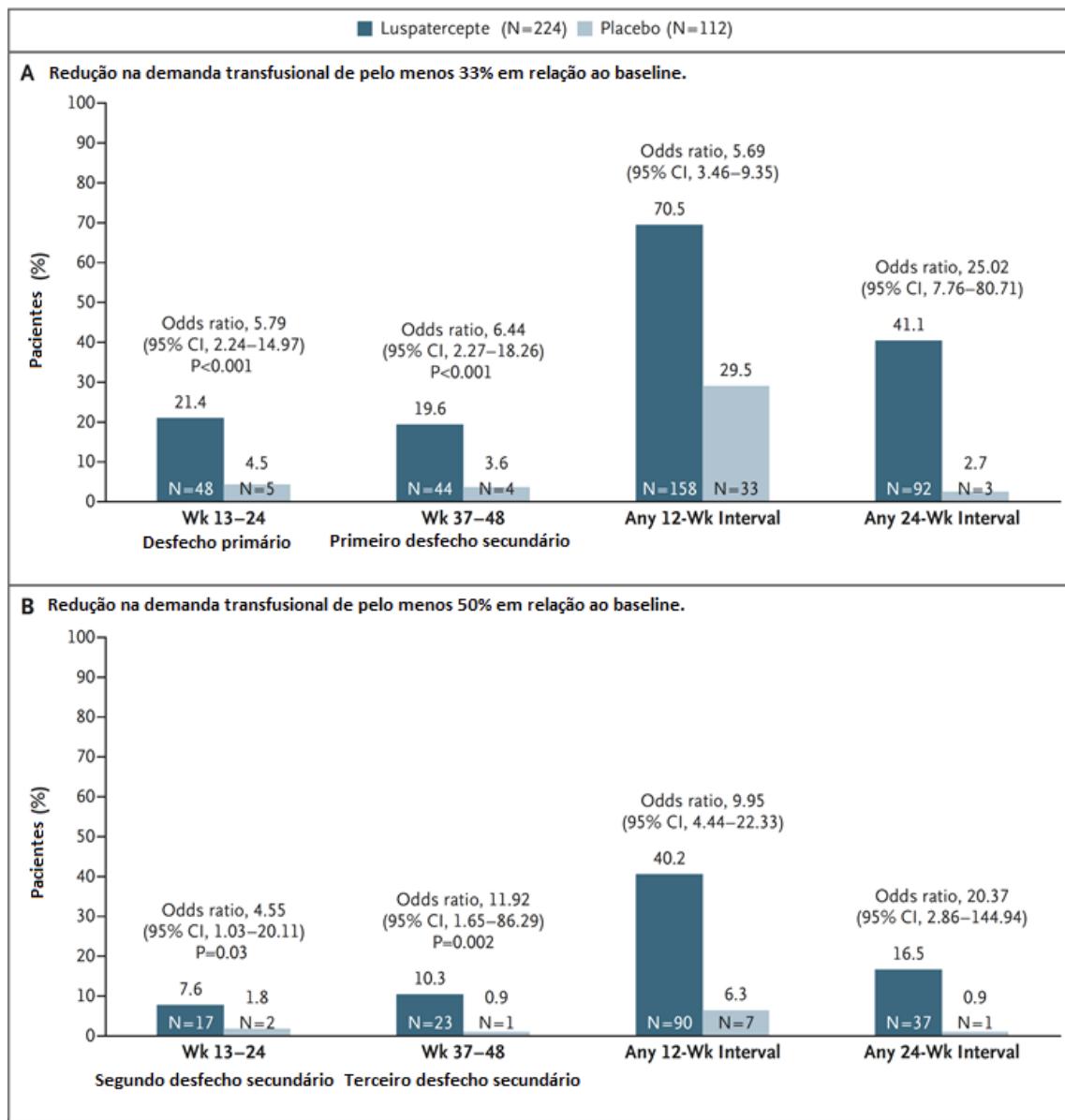


Figura 8. Proporção de pacientes com redução da demanda transfusional de ao menos 33% ou ao menos 50% em relação ao baseline, somada a uma redução de ao menos 2 unidades de CH.

**Nota:** 95% CI, intervalo de confiança de 95%. Wk, semana. Any 12-Wk Interval, qualquer intervalo de 12 semanas. Any 24-Wk Interval, qualquer intervalo de 24 semanas.

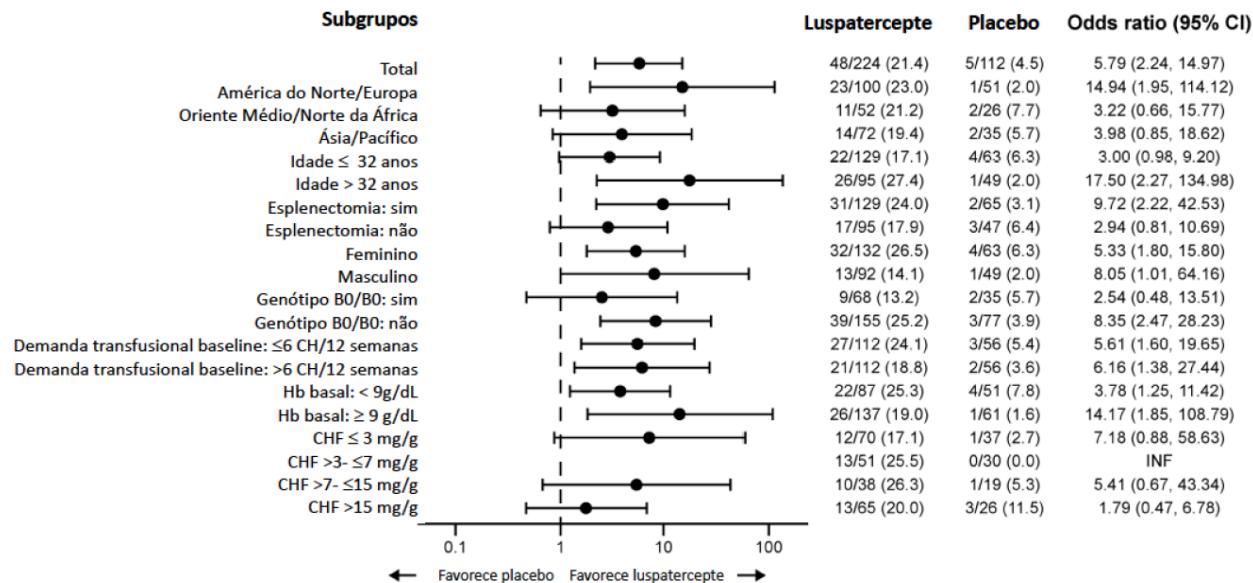


Figura 9. Análise de subgrupos do desfecho primário (resposta eritroide: ≥33% de redução nas transfusões nas semanas 13–24).

A redução da carga transfusional nas semanas 13 a 24 favoreceu de forma significativa o luspatercepte em relação ao placebo (-1,35 unidades de CH/12 semanas, IC95% -1,77 a -0,93;  $P<0,001$ ). Uma redução na carga de transfusão com o luspatercepte (e um aumento com o placebo) foi observada de forma consistente nos outros intervalos de tempo fixos avaliados.

A maior parte dos pacientes (80,4%) no grupo luspatercepte que responderam com redução das transfusões em pelo menos 33% em relação ao *baseline* em qualquer período de 12 semanas, tiveram ao menos dois episódios distintos de resposta, enquanto 51,3% tiveram quatro ou mais episódios de resposta. De forma similar, 68,9% dos pacientes no grupo luspatercepte que responderam com redução das transfusões em pelo menos 50% em relação ao baseline em qualquer período de 12 semanas, tiveram ao menos dois episódios de resposta distintos, enquanto 33,3% tiveram 4 ou mais episódios.

Uma maior proporção de pacientes no grupo luspatercepte em relação ao placebo apresentou IT durante qualquer período de 8 semanas (10,7% [24 pacientes] x 1,8% [2 pacientes]; OR 6,76 IC95% 1,56 a 29,28), ou seja, ausência de qualquer transfusão durante quaisquer intervalos consecutivos de 8 semanas ao longo do período do estudo.

Os valores de Hb pré-transfusionais não se reduziram durante o período de duração do estudo. Em contrapartida, houve um leve incremento na Hb pré-transfusional em todos os intervalos de 12 semanas pré-especificados (de 0,09 a 0,38 g/L) no grupo luspatercepte. Já no grupo placebo, uma mudança mínima foi detectada na Hb pré-transfusional nestes mesmos intervalos (-0,04 a 0,03 g/dL).

A ferritina sérica na semana 48 apresentou uma redução em relação ao *baseline* no grupo luspatercepte (média [desvio padrão] -248 ± 800 µg/L) e uma elevação no grupo placebo (média [desvio padrão] +107 ± 526 µg/L). A diferença média na ferritina sérica entre os dois grupos (luspatercepte – placebo) foi de -348 µg/L (IC95% -517 a -179 µg/L). Não foram observadas mudanças clinicamente significativas nas concentrações de ferro hepático e miocárdico, no entanto, cabe ressaltar que o período de observação de 48 semanas fora considerado pelos autores demasiado curto para esta avaliação. O tempo de duração de tratamento apresentou uma mediana de 64 semanas em ambos os grupos (range: 3 a 97 semanas para o luspatercepte e 9 a 92 semanas para o placebo, com data de *cutoff* para as análises da publicação do estudo pivotal em 11/05/2018).

A maior parte dos pacientes apresentou ao menos um evento adverso (214/223 [96%] no grupo luspatercepte e 101/109 no placebo [92,7%]). Os eventos adversos com frequência ≥5% no grupo luspatercepte e cuja incidência foi pelo menos 5% maior em relação ao placebo foram dor óssea (19,7% x 8,3%), artralgia (19,3% x 11,9%), tontura (11,2% x 4,6%), hipertensão (8,1% x 2,8%), e hiperuricemia (7,2% x 0%). A dor óssea foi geralmente de curta duração e de baixo grau, sendo manejada com o uso de analgésicos. Eventos tromboembólicos (3,6% no grupo luspatercepte versus 0,9% no grupo placebo) foram encontrados apenas em pacientes esplenectomizados e com fatores de risco adicionais para tromboembolismo. A frequência dos eventos adversos observada encontra-se na Tabela 6. Nenhum evento maligno ou pré-maligno foi observado, assim como nenhum óbito potencialmente relacionado ao tratamento. A descontinuação do luspatercepte ou do placebo por eventos adversos ocorreu em 12 pacientes (5,4%) e 1 paciente (0,9%), respectivamente, durante o estudo.

Tabela 6. Eventos adversos de qualquer grau ou de grau  $\geq 3$  nos grupos luspatercepte e placebo

Evento adverso	Luspatercepte (N=223)		Placebo (N=109)	
	Qualquer grau	Grau $\geq 3$	Qualquer grau	Grau $\geq 3$
Número (%)				
<b>Pacientes com <math>\geq 1</math> eventos adversos</b>	214 (96,0)	65 (29,1)	101 (923)	17 (15,6)
<b>Dor lombar</b>	61 (27,4)	3 (1,3)	32 (29,4)	1 (0,9)
<b>Infecção do trato respiratório superior</b>	59 (26,5)	2 (0,9)	36 (33,0)	0
<b>Cefaleia</b>	58 (26,0)	1 (0,4)	26 (23,9)	1 (0,9)
<b>Dor óssea</b>	44 (19,7)	3 (1,3)	9 (8,3)	0
<b>Artralgia</b>	43 (19,3)	0	13 (11,9)	0
<b>Febre</b>	36 (16,1)	0	23 (21,1)	0
<b>Tosse</b>	32 (14,3)	1 (0,4)	12 (11,0)	0
<b>Fadiga</b>	30 (11,5)	0	14 (12,8)	0
<b>Dor orofaríngea</b>	28 (12,6)	0	12 (11,0)	0
<b>Diarreia</b>	27 (12,1)	1 (0,4)	11 (10,1)	0
<b>Tontura</b>	25 (11,2)	0	5 (4,6)	0
<b>Mialgia</b>	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
<b>Astenia</b>	22 (9,9)	0	11 (10,1)	0
<b>Dor na extremidade</b>	21 (9,4)	0	9 (8,3)	0
<b>Faringite</b>	20 (9,0)	1 (0,4)	13 (11,9)	0
<b>Náusea</b>	20 (9,0)	0	6 (5,5)	0
<b>Gripe</b>	19 (8,5)	0	6 (5,5)	0
<b>Dor abdominal</b>	18 (8,1)	0	7 (6,4)	0
<b>Vômito</b>	18 (8,1)	1 (0,4)	8 (7,3)	0
<b>Hipertensão</b>	18 (8,1)	4 (1,8)	3 (2,8)	0
<b>Síndrome influenza-like</b>	17 (7,6)	0	8 (7,3)	0
<b>Hiperuricemia</b>	16 (7,2)	6 (2,7)	0	0
<b>Dor abdominal superior</b>	15 (6,7)	0	7 (6,4)	0
<b>Infecção das vias aéreas superiores</b>	14 (6,3)	1 (0,4)	2 (1,8)	0
<b>Dor musculoesquelética</b>	14 (6,3)	0	9 (8,3)	0
<b>Dor</b>	13 (5,8)	0	4 (3,7)	0
<b>Gastroenterite</b>	12 (5,4)	2 (0,9)	8 (7,3)	0
<b>Congestão nasal</b>	12 (5,4)	0	5 (4,6)	0
<b>Aumento na CHF</b>	12 (5,4)	6 (2,7)	2 (1,8)	1 (0,9)
<b>Cervicalgia</b>	10 (4,5)	0	8 (7,3)	0
<b>Osteoporose</b>	9 (4,0)	0	6 (5,5)	0
<b>Dor torácica musculoesquelética</b>	5 (2,2)	0	7 (6,4)	0
<b>Infecção do trato urinário</b>	4 (1,8)	0	7 (6,4)	0
<b>Queda</b>	4 (1,8)	0	7 (6,4)	0

*Nota: Dados apresentados como N (%). CHF, concentração hepática de ferro.*

#### 5.7.1.3 Conclusão

O estudo BELIEVE demonstrou a eficácia do luspatercepte na diminuição da demanda transfusional em pacientes portadores de B-tal DT. Os resultados de todas as análises de desfechos primários e secundários foram favoráveis ao luspatercepte em comparação com o placebo. Tal resultado impactou, nos pacientes respondedores, na redução estimada de cerca de 6,55 a 8,27 unidades (com 33% e 50% de redução da demanda transfusional, respectivamente) de CH por paciente, a cada 6 meses. Na prática, os pacientes poderiam receber menos unidades de CH por visita ou ter um intervalo maior entre as visitas de transfusão. Estes resultados são principalmente importantes ao considerar que cada unidade de CH pode levar cerca de 1h30min para transfundir e cada unidade de CH introduzem aproximadamente 200 mg de ferro no organismo do paciente.<sup>6</sup>

Os níveis de hemoglobina pré-transfusão foram mantidos; portanto, o benefício observado do luspatercepte na redução da carga de transfusão não se deveu à variação nos limiares de hemoglobina para transfusão. A demonstração de que o limiar de transfusão não se reduziu ao longo do período de estudo garante que tal efeito não se deve a uma mudança no protocolo transfusional dos centros recrutados. A mudança neste padrão transfusional traz ganhos secundários para o paciente com B-tal, que acaba reduzindo sua necessidade de visitas ao serviço de saúde e tempo associado as transfusões, assim como impacta favoravelmente no grau de sobrecarga de ferro secundária à transfusão.

#### Publicações secundárias do estudo BELIEVE (artigos completos)

##### 5.7.1.4 Garbowski et al, 2024<sup>81</sup>

Esta foi uma análise post-hoc do estudo BELIEVE,<sup>16</sup> focando em dados clínicos, transfusionais e de biomarcadores relacionados ao metabolismo do ferro que foram coletados ao longo da execução do estudo. Aspectos do delineamento e condução do estudo já foram detalhados acima na seção 5.7.1.1.

#### 5.7.1.4.1 Métodos

Para esta análise, foi realizado cálculo da carga de ferro dos pacientes, calculada em mg/kg/dia, considerando o número de unidades de CH transfundidas por período de acompanhamento e admitindo um quantitativo de ferro de 200 mg para cada unidade de CH.

A TQF abrangeu o uso de três fármacos diferentes de acordo com as preferências de cada centro envolvido no estudo: deferasirox (DFX), deferiprona (DFP) e desferroxamina (DFO). O percentual de pacientes utilizando TQF em monoterapia ou de forma combinada foi como segue: DFX: 49,2%, DFP: 14,9%, DFO: 5,8%, DFP + DFO: 16,4%, DFX + DFO: 7,2%, DFX + DFP: 4,6%, e DFX + DFP + DFO: 1,9%. Para que se pudesse comparar a contribuição da TQF no metabolismo do ferro entre todos estes diferentes regimes de tratamento, foi calculado o equivalente de ligação do ferro para cada esquema de quelação de ferro com base na dose em mg/kg de cada quelante transformada em  $\mu$ mol/kg e, em seguida, a dose molar foi ajustada dividindo-se pelo constante de denticidade (quantidade de átomos que podem se ligar ao ferro) (1 para DFO, 2 para DFX, 3 para DFP) para obter os equivalentes de ligação ao ferro do quelante. A dose equivalente molar de ligação ao ferro para DFO foi corrigida em função do número de dias de infusão por semana.

A cada visita do paciente no centro de referência foram avaliados biomarcadores eritropoéticos, hematológicos e ligados ao metabolismo do ferro, por período igual ou superior a 48 semanas. Além disso, a concentração de ferro hepática (CFH) foi medida através de RM e a partir dessa informação foi calculado o depósito total de ferro no corpo através da fórmula de Angelucci<sup>82</sup> e o balanço de ferro foi calculado a partir das mudanças no depósito total de ferro no corpo e do total de ferro transfundido.

#### 5.7.1.4.2 Resultados

As características iniciais dos pacientes estavam bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A dependência transfusional no ano anterior ao início do estudo era similar entre os grupos de tratamento, com uma taxa de sobrecarga de ferro por transfusão (média  $\pm$  DP) de  $0,31 \pm 0,09$  mg de Ferro/kg/dia para ambos os grupos. O luspatercepte reduziu a média de taxa de sobrecarga de ferro por transfusão em 20% durante as 48 semanas de tratamento (placebo vs luspatercepte: 0,31 vs 0,25 mg Fe/kg/dia;  $P < 0,0001$ ), totalizando uma redução de 1,4 g de ferro (equivalente a 7 unidades de CH por ano). O luspatercepte reduziu a ferritina sérica após 4 doses

(12 semanas), atingindo  $-103,6 \pm 690,3$   $\mu\text{g/L}$  ( $P<0,0001$ ) ou  $-4,9 \pm 33\%$ . Esta redução seguiu progredindo até a semana 48, chegando a  $-269,3 \pm 963,7$   $\mu\text{g/L}$  ( $P<0,0001$ ) ou  $-12,8 \pm 45,9\%$ . Os níveis de ferritina sérica se mantiveram estáveis no braço placebo. Apesar da diminuição na carga de transfusões com o luspatercepte, não houve, em 48 semanas, redução do CFH, com aumento de cerca de 5,0 para 6,5 mg/g de peso seco pelo FerriScan (sem significância estatística) e aumento de cerca de 10,0 para 11,5 mg/g de peso seco pela RM T2\* ( $p<0,05$ ).

Não houve evidência de que a média de exposição à quelação apresentou mudanças significativas nas primeiras 48 semanas de tratamento. Tendo sido observada apenas uma tendência não significativa de maior ligação ao quelante com o uso de luspatercepte em comparação ao placebo até a semana 48.

Os resultados de CFH, a redução da ferritina sérica e a diminuição na taxa de sobrecarga de ferro por transfusão, em combinação com taxas de quelação inalteradas, sugerem que houve redistribuição de ferro dos macrófagos para os hepatócitos.

A redução da ferritina sérica ocorreu de forma similar nos genótipos B0/B0 e não-B0/B0, à despeito de haver ou não resposta hematológica. Também se verificou que o volume do baço no *baseline* era menor entre os pacientes que tiveram queda na ferritina sérica sendo que a esplenectomia prévia não-modificou as proporções entre respondedores e não-respondedores. O número de pacientes utilizando luspatercepte que apresentaram redução na taxa de carga de ferro foi 5 vezes maior do que com placebo ( $P<0,0001$ ).

Com base nos achados desta análise exploratória do estudo BELIEVE, os autores advogam que o padrão de resultados nos biomarcadores encontrados justifica a não-redução da CFH, mesmo à despeito da redução da ferritina sérica, por mecanismos ligados ao aumento da eritropoiese, consequente aumento da eritroferrona e redução da hepcidina, aumento da hemólise (pela maior produção de hemácias talassêmicas) e redistribuição do ferro do sistema macrofágico para o hepatócito.

#### 5.7.1.5 Cappellini et al, 2023<sup>83</sup>

Este trabalho analisa os desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do estudo clínico BELIEVE avaliados através do Short Form Health Survey de 36 itens (SF-36) e do

Transfusion-dependent Quality of Life questionnaire (TranQol). Detalhes sobre o desenho e condução do estudo BELIEVE já foram descritos na seção 5.7.1.1.

#### 5.7.1.5.1 Métodos

Os desfechos de QVRS foram coletados no *baseline* ( $\leq 4$  semanas antes da primeira dose da droga alocada), a cada 12 semanas durante as 48 semanas do estudo, e a cada 12 semanas durante o período estendido de tratamento além das 49 semanas.

A QVRS foi avaliada por meio dos questionários TranQol e SF-36. O questionário TranQol inclui os domínios saúde física, saúde emocional, atividade sexual, funcionamento familiar e funcionamento escolar/carreira, com pontuações variando de 0 a 100 para cada domínio. Pontuações mais altas denotam melhor QVRS em todos os domínios e na pontuação total. O TranQol demonstrou ter boa validade, confiabilidade e capacidade de resposta na B-tal.

O questionário SF-36 é composto por oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, saúde mental, aspectos emocionais e aspectos sociais. Para obter pontuações para o domínio, as pontuações brutas de cada domínio do SF-36 foram transformadas em escalas de 0 a 100 pontos, que foram então normalizadas usando a transformação de pontuação T com média de 50 e DP de 10 para facilitar a interpretação no contexto de outras populações. O escore T permite comparações entre diferentes escalas do SF-36, uma vez que cada escala possui a mesma pontuação média e desvio padrão ( $50 \pm 10$ ). Em seguida, os compostos dessas pontuações de domínio foram usados para formar as escalas resumidas de dois componentes, o sumário do componente físico e o sumário do componente mental. Para domínios e sumários de componente, escores T mais altos indicam melhor QVRS.

Como desfecho primário de QVRS, as diferenças na mudança média no TranQol e SF-36 do baseline até a semana 48 foram avaliadas entre os braços e dentro dos braços randomizados. Havia cinco domínios primários de interesse, dois para o TranQol (pontuação total e saúde física) e três para o SF-36 (sumário do componente físico, capacidade funcional e estado de saúde geral).

Entre os desfechos secundários de QVRS, figuravam a proporção de pacientes que experimentou uma melhora clinicamente significativa nas pontuações de QVRS avaliadas na

semana 48 e as diferenças na oscilação média na QVRS ao longo do tempo, que foram comparadas entre respondedores clínicos e não-respondedores ao luspatercepte.

O ponto de corte para as análises de QVRS foi 1º de julho de 2019. Duas populações de estudo foram definidas para as análises: (1) a população *ITT*, e (2) a população avaliável para QVRS. A população avaliável de QVRS incluiu todos os pacientes que concluíram a avaliação de QVRS na baseline e concluíram  $\geq 1$  visita de avaliação pós-baseline. O TranQol foi considerado completo se  $\geq 75\%$  dos itens fossem respondidos em um determinado momento. O SF-36 foi considerado completo se  $\geq 50\%$  dos itens fossem respondidos em um determinado momento.

#### 5.7.1.5.2 Resultados

A população avaliável para QVRS somou 316 pacientes, 94,6% dos pacientes no luspatercepte (212/224) e 92,9% dos pacientes no grupo placebo (104/112). A taxa de respondedores no *baseline* foi acima de 99% para ambos os grupos, e foi superior a 87,5% entre os pacientes que se mantinham em tratamento na semana 48.

No início do estudo, a pontuação obtida nos questionários do SF-36 dos pacientes com B-tal foi similar entre os dois braços do estudo e similar aos escores observados na população geral dos EUA na maioria dos domínios, com exceção dos domínios “estado geral de saúde”, “aspectos emocionais” e “aspectos físicos”, que se mostravam abaixo dos parâmetros populacionais (Figura 10). Para os domínios de interesse no SF-36, as pontuações médias não se modificaram significativamente, seja entre os grupos ou dentro dos grupos, durante o período do estudo. Da mesma forma, os escores obtidos nos domínios de interesse do questionário TranQol se mantiveram estáveis durante o tratamento e similares entre os braços de estudo e dentro dos mesmos. Este resultado foi mantido no tratamento de longo prazo até a semana 96, sem diferença significativa ao longo do tempo entre e dentro dos grupos de tratamento.

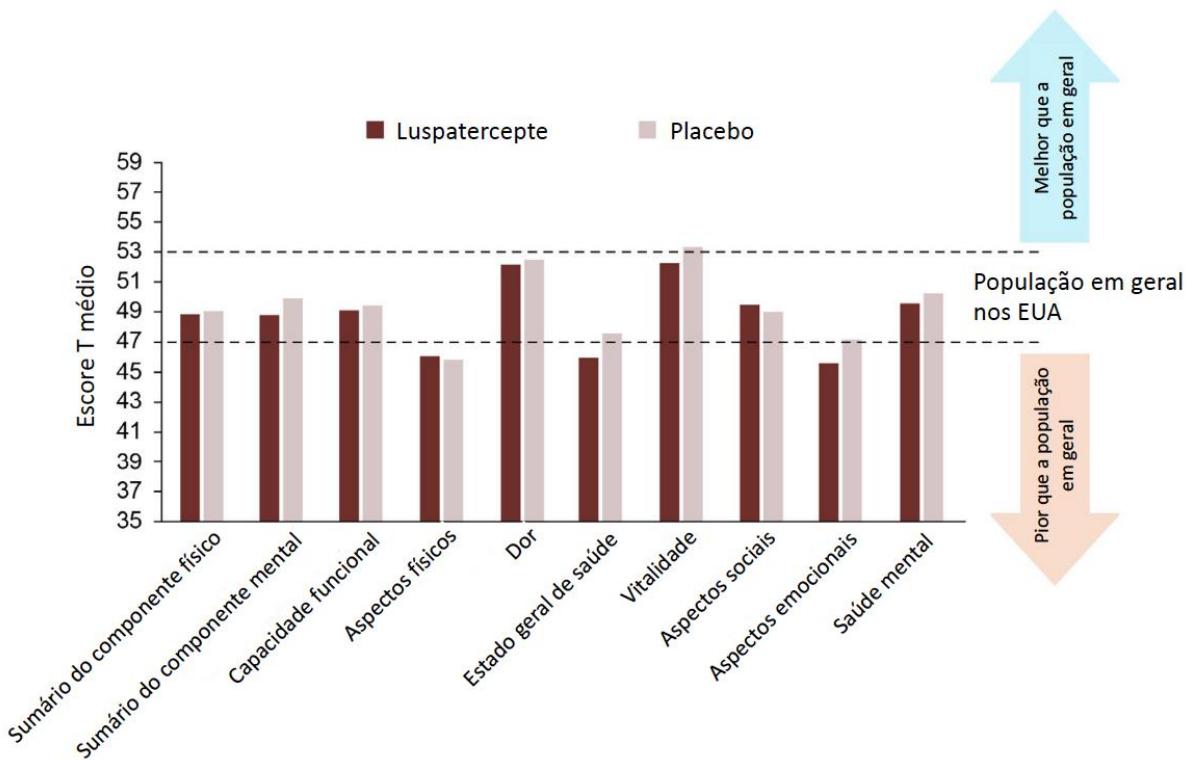


Figura 10. Comparação dos resultados do SF-36 no baseline em seus diferentes domínios entre os pacientes portadores de Beta-talassemia e a população geral nos Estados Unidos da América (EUA).

Os desfechos de QVRS também foram avaliados segundo o status de resposta ao luspatercepte. Numericamente, quando avaliado o grupo de respondedores ao luspatercepte em separado na semana 48, este se mostrou superior ao placebo em todos os cinco domínios de interesse (do SF-36 e do TranQol). Contudo, o grupo de não-respondedores ao luspatercepte obteve resultados similares ao grupo placebo. Para os domínios de interesse do SF-36, observou-se, considerando o status de respondedor para o desfecho de redução de 33% na demanda transfusional (Figura 11), 23,6% de melhora clínica contra 11,5% no placebo, para o domínio de capacidade funcional (OR 2,37 [IC95% 1,12-5,01]; P=0,025). Para domínio sumário do componente físico, luspatercepte e placebo evidenciaram melhor clínica em 27,4% e 14,4%, respectivamente (OR 2,23 [IC95% 1,12-4,47]; P=0,023). Quando considerado o desfecho de redução de 50% (Figura 12) na demanda transfusional, foram observadas no luspatercepte e placebo taxas de melhora clínica no domínio capacidade funcional de 27,1% e 11,5%,

respectivamente (OR 2,85 [1,19-6,84]; P=0,019). Contudo, para este subgrupo a diferença no domínio sumário do componente físico entre luspatercepte e placebo não atingiu significância estatística (OR 1,98 [IC95% 0,84-4,64]; P=0,117).

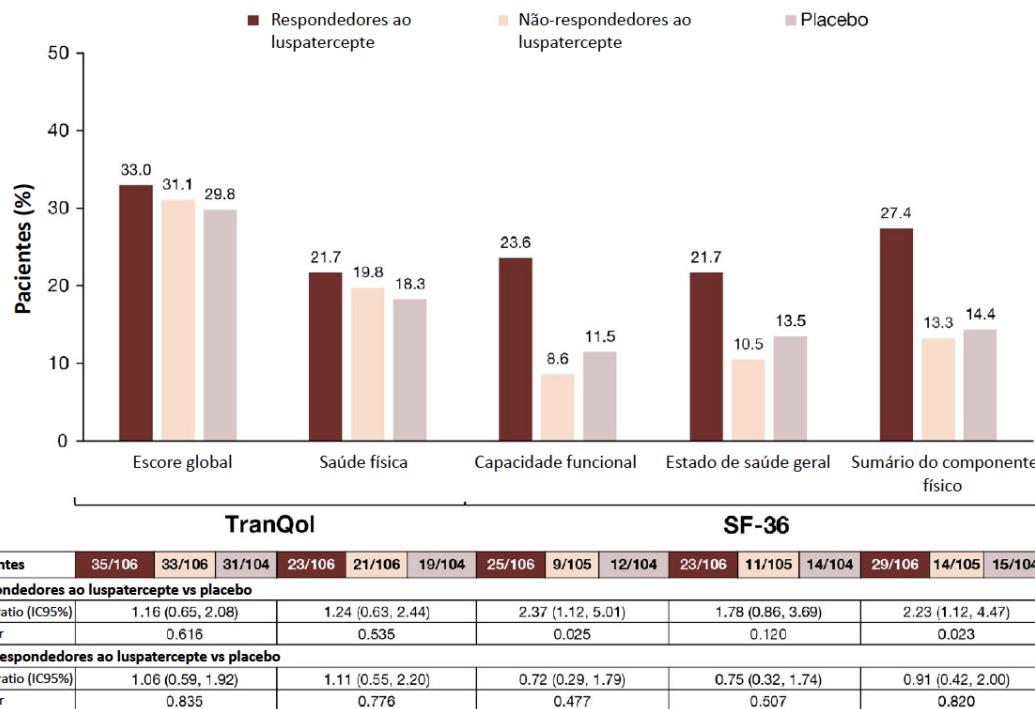


Figura 11. Taxa de melhora clínica nos domínios selecionados do TranQol e SF-36 em respondedores e não-respondedores ao luspatercepte e placebo, conforme desfecho de redução de 33% na demanda transfusional.

**Nota:** SF-36, Short Form Health Survey de 36 itens. TranQol, Transfusion-dependent Quality of Life questionnaire. IC95%, intervalo de confiança de 95%.

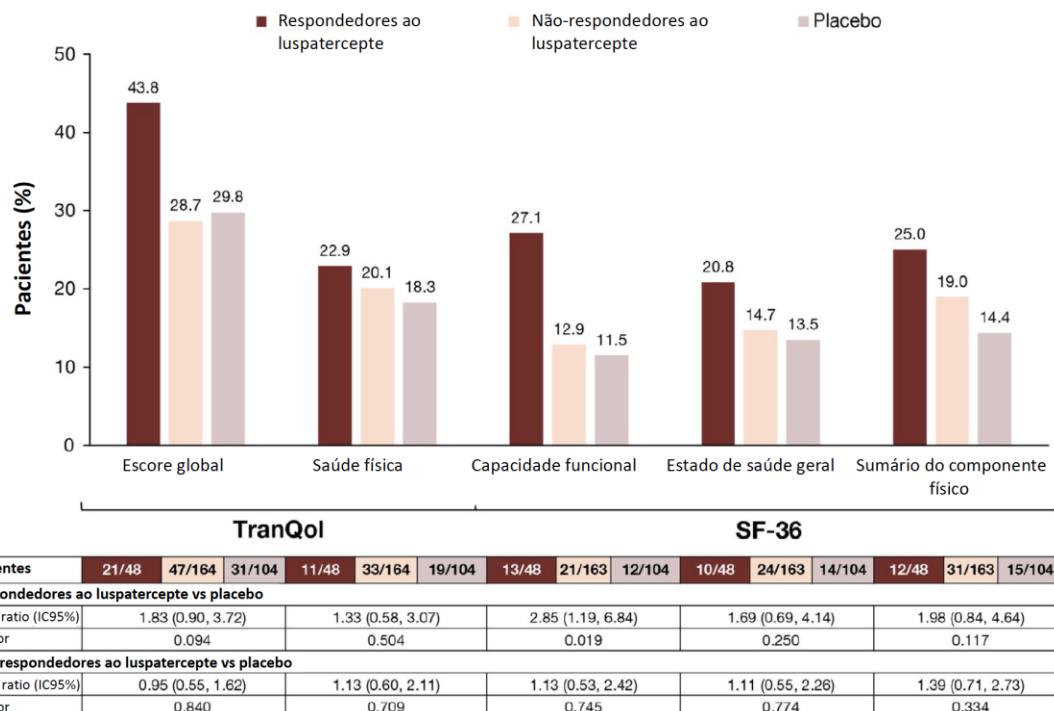


Figura 12. Taxa de melhora clínica nos domínios selecionados do TranQol e SF-36 em respondedores e não-respondedores ao luspatercepte e placebo, conforme desfecho de redução de 50% na demanda transfusional.

**Nota:** SF-36, Short Form Health Survey de 36 itens. TranQol, Transfusion-dependent Quality of Life questionnaire. IC95%, intervalo de confiança de 95%.

#### 5.7.1.5.3 Conclusão

Neste estudo, pode-se observar que houve manutenção ou melhora em determinados aspectos da QVRS entre os pacientes tratados com luspatercepte, especialmente entre aqueles que demonstravam redução na demanda transfusional (de 33% e 50%) e independência transfusional (por qualquer período de 8 semanas), sendo perceptíveis melhorias nos domínios do SF-36. A população não-respondedora ao luspatercepte demonstrou QVRS similar ao placebo, evidenciando, por outro ponto de vista, que não há piora na percepção de qualidade de vida entre os pacientes tratados com luspatercepte, a despeito de um incremento em alguns eventos adversos, como visto no estudo pivotal. Outro ponto a destacar é, que de uma forma geral, a população do estudo BELIEVE era composta de pacientes com baixo comprometimento da QVRS, com escores semelhantes à população em geral, deixando pouca oportunidade de melhoria. É

possível que, pelo início precoce da doença e por sua natureza crônica, os pacientes portadores de B-tal DT tenham uma visão diferenciada do comprometimento que sua doença traz em seu cotidiano, adaptando-se a uma realidade de maior dificuldade sem que isso impacte em sua percepção de funcionamento. Ademais, uma diferença maior entre os grupos de tratamento poderia ter sido mais evidente se fosse possível um tempo de acompanhamento muito mais longo.

**Outras publicações do BELIEVE trial (resumos publicados em anais de congresso).**

#### 5.7.1.6 Taher et al, 2020/2021<sup>84,85</sup>

Neste estudo foi apresentada uma análise longitudinal dos benefícios do luspatercepte na redução do número de transfusões realizadas e das visitas ao serviço médico para receber a transfusão, por grupo de alocação e por status de resposta ao desfecho primário (resposta eritroide) durante as 48 semanas iniciais do estudo e no período estendido do estudo após 48 semanas, onde o cegamento foi mantido até que o último paciente randomizado completasse 48 semanas de seguimento (data cutoff 01 Julho de 2019).

Houve redução no número de unidades de CH transfundidas (Figura 13) e no número de visitas para transfusão (Figura 14) no braço luspatercepte em relação ao placebo, tanto nas primeiras 24 semanas, quanto nas semanas 25-48, de forma equivalente, sendo essa diferença de maior magnitude quando se comparava pacientes respondedores e não respondedores ao luspatercepte. Durante as semanas 1-24 e 25-48, os respondedores ao luspatercepte (redução  $\geq$  33% na carga transfusional de CH durante as semanas 13-24 associada a redução de  $\geq$  2 unidades de CH em relação ao início do estudo) apresentaram redução média de transfusão de -5,32 e -4,83 unidades de CH/24 semanas, respectivamente. Os pacientes não respondedores ao luspatercepte apresentaram alterações médias de -1,30 e -1,85 unidades de CH/24 semanas, respectivamente. Essa diferença persistiu além das 48 semanas iniciais do tratamento até ao menos cerca de 2 anos de tratamento (144 semanas) (Tabela 7).

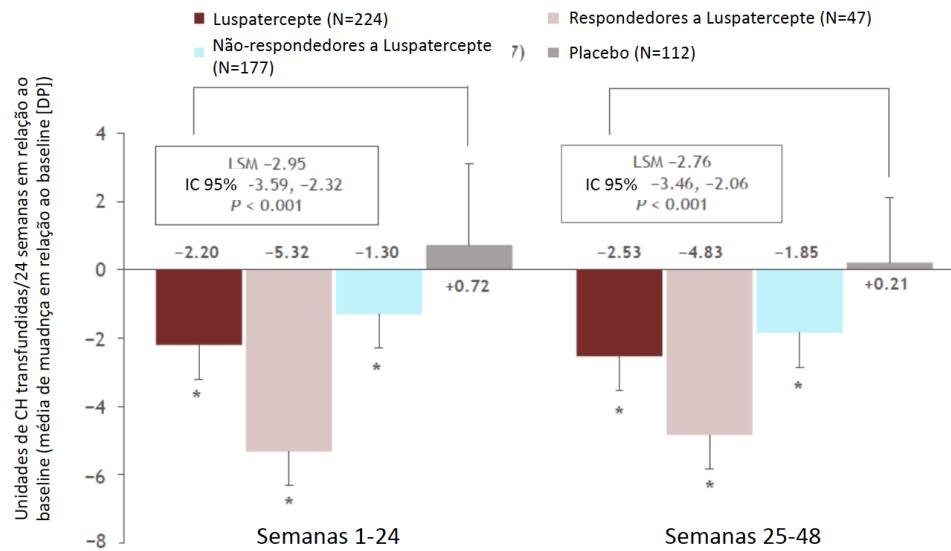


Figura 13. Mudança na quantidade de unidades de CH transfundidas em relação ao baseline por período de estudo e por grupo/subgrupo.

**Nota:** IC 95%, intervalo de confiança de 95%. CH, concentrado de hemácias. DP, desvio padrão.

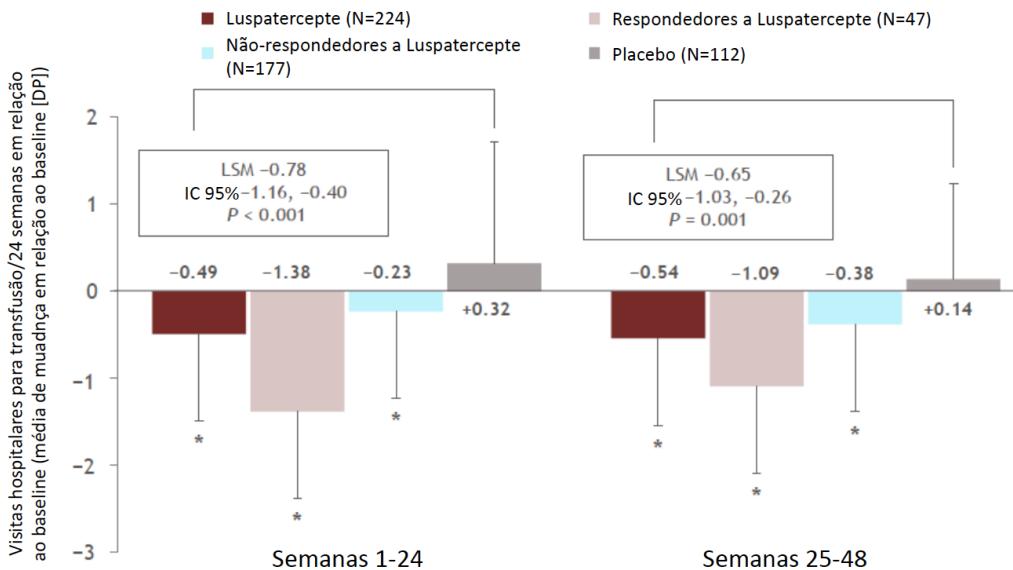


Figura 14. Mudança na quantidade visitas hospitalares para transfusão em relação ao baseline por período de estudo e por grupo/subgrupo.

**Nota:** IC 95%, intervalo de confiança de 95%. CH, concentrado de hemácias. DP, desvio padrão.

Tabela 7. Média de unidades de CH transfundidas e visitas para transfusão por período de estudo, incluindo período estendido, considerando toda a população que recebeu luspatercepte

	Baseline	S 1-24	S 25-48	S 49-72	S 73-96	S 97-120	S 121-144
<b>Unid. CH transfundida/S</b>							
Média (DP)	14,53 (3,6)	12,27 (4,4)	11,85 (4,7)	11,71 (4,5)	11,38 (4,6)	10,93 (4,6)	11,27 (4,1)
Mudança média (DP)*		-2,2 (2,8)	-2,53 (3,3)	-2,67 (3,1)	-2,83 (3,2)	-3,36 (3,0)	-4,16 (3,4)
P-valor		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,092
<b>Visitas para transfusão/S</b>							
Média (DP)	7,65 (1,9)	7,13 (2,0)	7,01 (2,0)	7,02 (2,0)	7,01 (2,1)	6,88 (2,3)	7,25 (0,5)
Mudança média (DP)*		-0,49 (1,9)	-0,54 (2,0)	-0,53 (2,0)	-0,40 (2,2)	-0,54 (2,2)	-0,50 (1,3)
P-valor		<0,001	<0,001	<0,001	0,025	0,014	0,495

Nota: CH, concentrado de hemácias. DP, desvio padrão. S, semana. \*Relativo ao baseline.

Conclui-se, portanto, que os pacientes em tratamento com luspatercepte apresentam benefícios sustentados com o uso contínuo da medicação por pelo menos 2 anos. Esses benefícios incluem uma redução consistente no número de unidades de CH transfundidas, bem como uma diminuição no número de visitas necessárias para transfusão (para aqueles pacientes respondedores ao luspatercepte).

#### 5.7.1.7 Taher et al, 2021<sup>86</sup>

Neste trabalho, os autores avaliaram o número de unidades de CH e o número de visitas para transfusão de forma cumulativa entre os grupos luspatercepte e placebo durante o período inicial de estudo do BELIEVE e no seu período estendido até 120 semanas (data cutoff 01/07/2019). As definições de resposta eritroide e demanda transfusional (baixa, média e alta) estão descritos no item 5.7.1.1. Alinhado aos resultados da publicação anteriormente discutida (Taher et al, 2020/2021<sup>84,85</sup>), houve um menor número de CH transfundidas no grupo de respondedores ao luspatercepte, tanto no período até as 48 semanas (Figura 15), como no período estendido até 120 semanas (Figura 16), independentemente da demanda transfusional no início do tratamento. O mesmo ocorreu com o número cumulativo de visitas para transfusão, em todos os níveis de demanda transfusional (Figura 17 e Figura 18). Neste desfecho, houve

especial benefício para pacientes respondedores ao luspatercepte e para paciente com baixa demanda transfusional na linha de base.

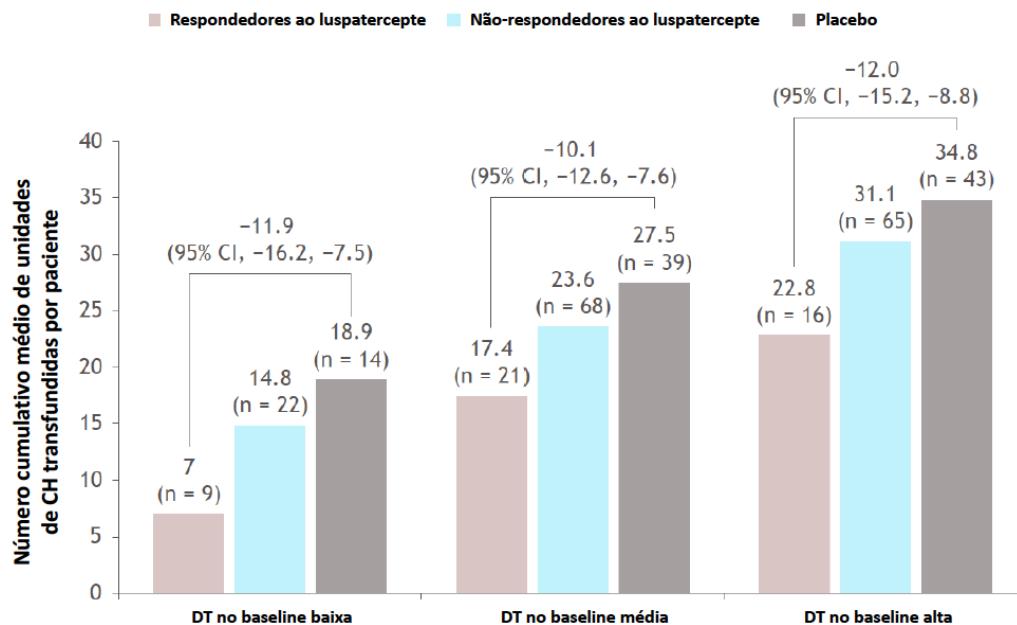


Figura 15. Número cumulativo de unidades de CH transfundidas por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) nas primeiras 48 semanas do estudo BELIEVE.

Nota: CH, concentrado de hemácias. DT, demanda transfusional.

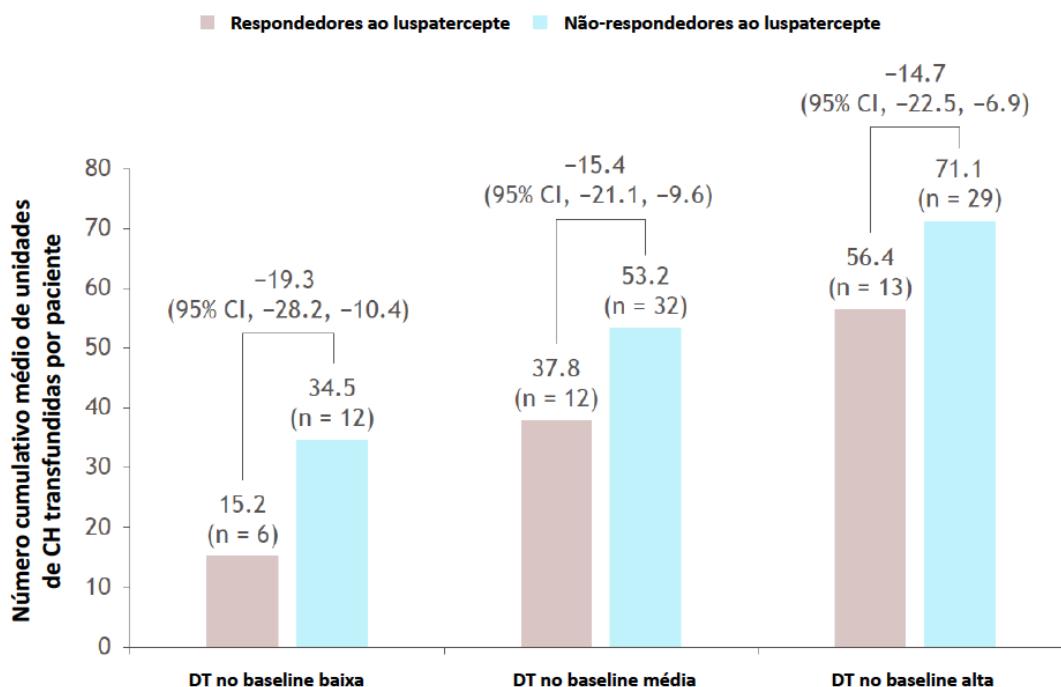


Figura 16. Número cumulativo de unidades de CH transfundidas por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) até a semana 120 do estudo BELIEVE.

Nota: CH, concentrado de hemácias. DT, demanda transfusional.

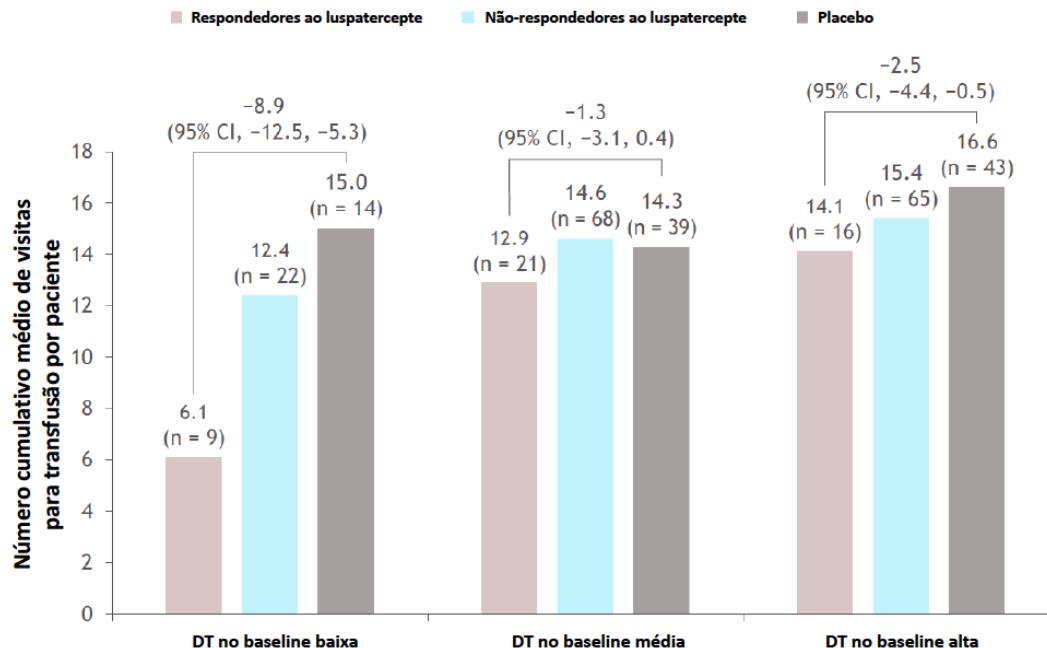


Figura 17. Número cumulativo de visitas para transfusão por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) nas primeiras 48 semanas do estudo BELIEVE.

Nota: CH, concentrado de hemácias. DT, demanda transfusional.

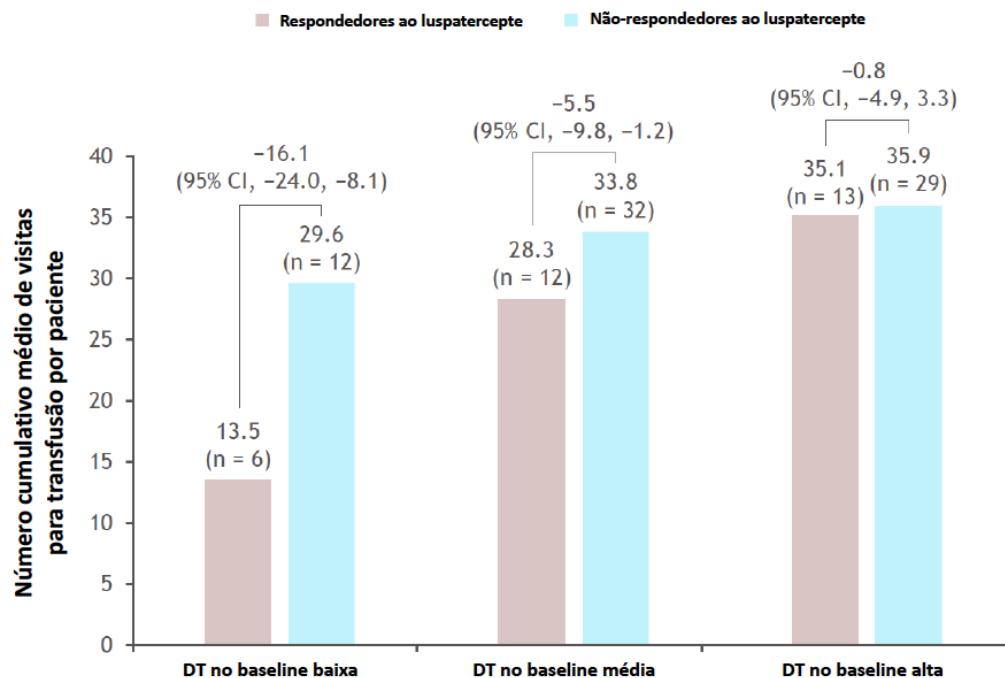


Figura 18. Número cumulativo de visitas para transfusão por subgrupo (braço de alocação, status de resposta eritroide e grau de DT) até a semana 120 do BELIEVE trial.

Nota: CH, concentrado de hemácias. DT, demanda transfusional.

Este estudo conclui que os respondedores ao luspatercepte no estudo BELIEVE receberam menos unidades de CH e visitas de transfusão ao longo de 120 semanas.

#### 5.7.1.8 Hermine et al, 2022<sup>87</sup>

Esta atualização avaliou no longo prazo o comportamento de desfechos do estudo BELIEVE de carga de transfusão, terapia de quelação de ferro e sobrecarga de ferro até 288 semanas, considerando também a população de crossover do estudo (92 pacientes), com data cutoff 15 de janeiro de 2022. A duração mediana do tratamento foi de 229,1 (17–285,9) semanas para luspatercepte, 176,5 (61–180,4) semanas para luspatercepte crossover e 74,7 (89–104,0) semanas para placebo. Os dados para os pacientes que receberam placebo foram apresentados até a semana 96, pois a maioria já havia mudado para receber luspatercepte.

A média de variação no número de unidades de CH transfundidas em relação ao *baseline* foi de -6,16 para os pacientes randomizados para luspatercepte (semanas 193–240), -5,18 para

os pacientes que fizeram crossover para luspatercepte (semanas 97–144) e +0,31 para o grupo placebo (semanas 47-96) (Figura 19). Os pacientes do grupo crossover também responderam ao luspatercepte.

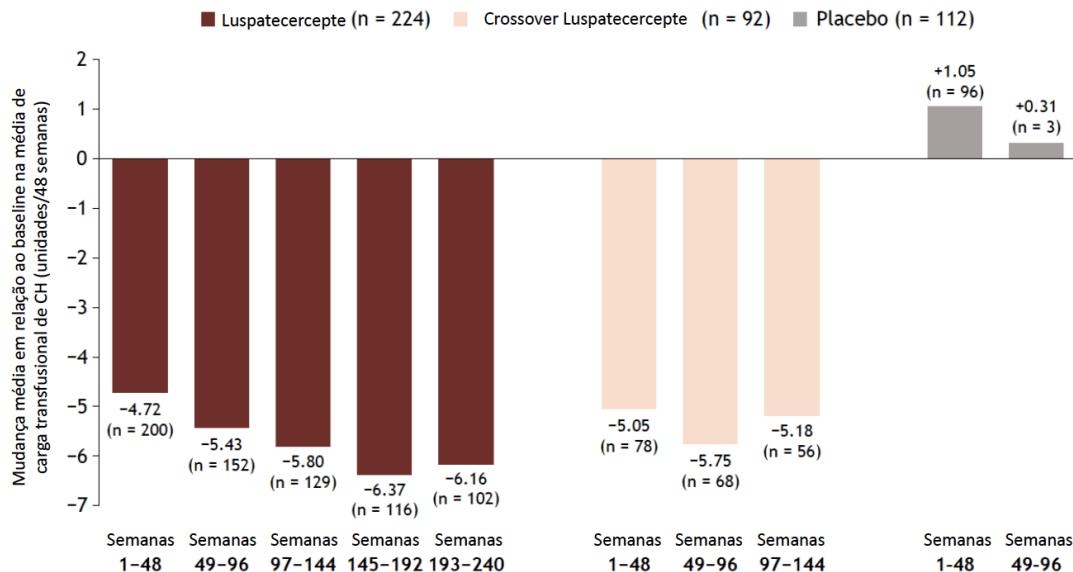


Figura 19. Mudança média em relação ao baseline na média de carga transfusional de CH.

Dados relacionados a dose de TQF e ferritina sérica também foram reportados. Entre os pacientes que receberam luspatercepte, a dose média diária de TQF diminuiu desde o início até a semana 240, sendo que as reduções na dose média diária foram mais pronunciadas entre os respondedores (Figura 20). Nos pacientes com luspatercepte, a dose média diária de quelante de ferro diminuiu, do início do tratamento até a semana 192, -231,7 mg (n = 51) para DFX, -278,0 mg (n = 15) para DFP e -214,3 mg (n = 3) para DFO. As reduções foram mais pronunciadas nos pacientes respondedores.

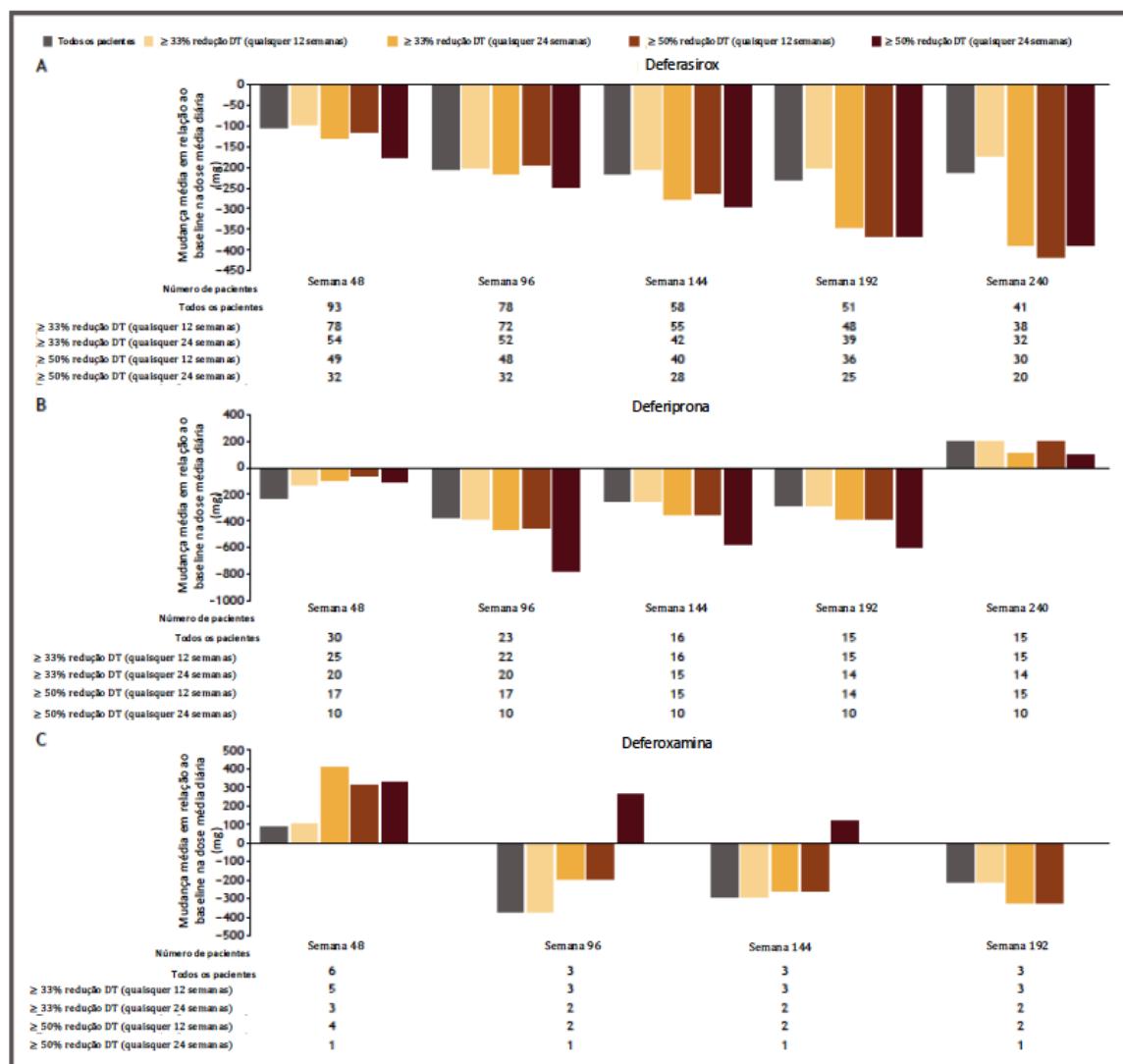


Figura 20. Reduções na dose média diária de quelantes de ferro conforme resposta ao luspatercepte.

Nota: DT, demanda transfusional.

De forma similar, os níveis de ferritina sérica apresentaram reduções consistentes com o uso de luspatercepte, sendo essas reduções mais acentuadas entre os pacientes respondedores em comparação às populações global e não respondedora (Figura 21). Pacientes em uso de luspatercepte tiveram maior possibilidade de mudar o nível de ferritina sérica de  $\geq 1000 \mu\text{g/L}$  no início do tratamento para  $< 1000 \mu\text{g/L}$  na semana 192 (39,5%), semana 240 (45,9%) e semana 288 (44,4%). Nas semanas 144 e 192, 33,3% e 38,7% dos pacientes de crossover, respectivamente, mudaram para um nível de ferritina sérica mais baixo (Figura 26).

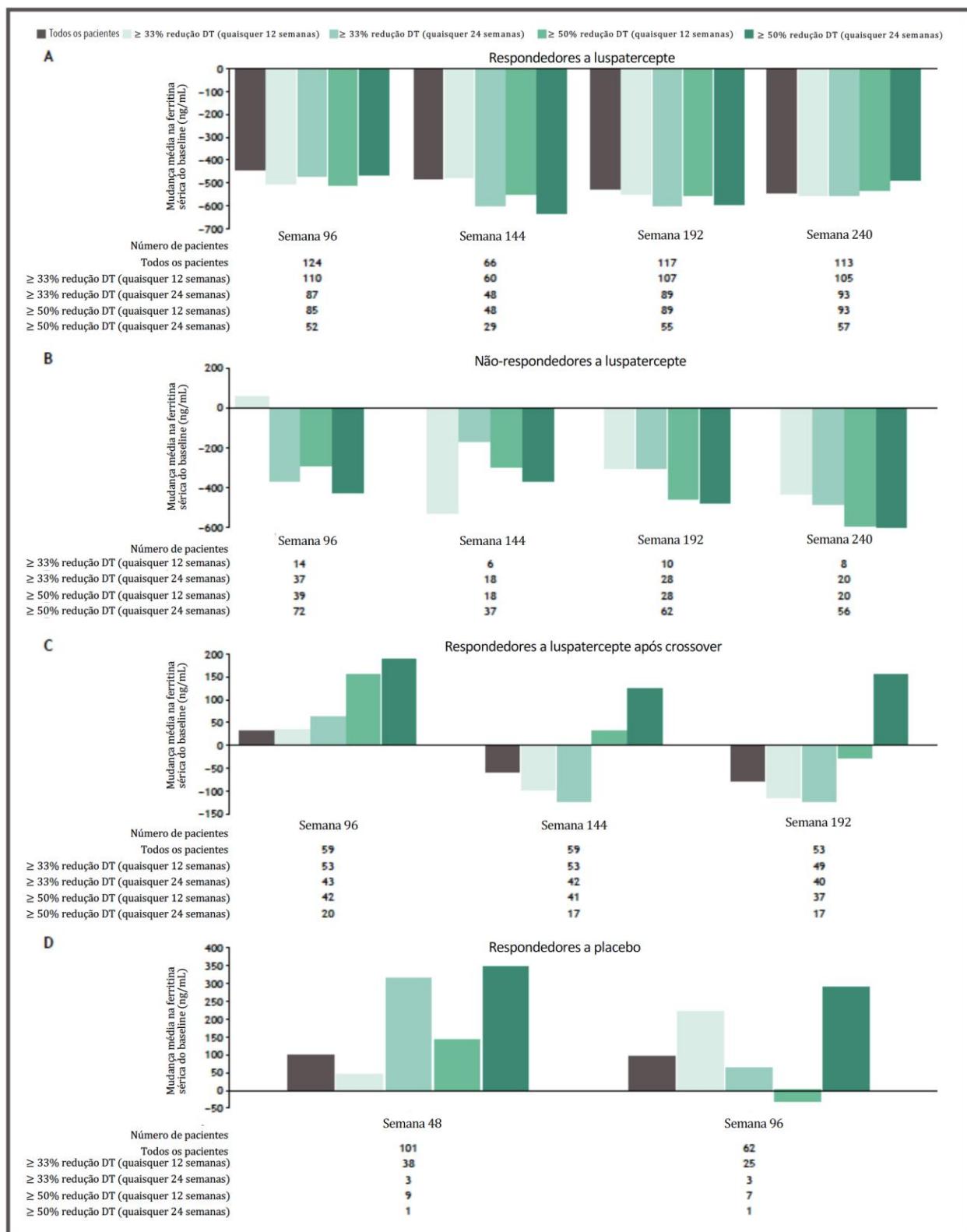


Figura 21. Redução no nível de ferritina sérica entre respondedores e não-respondedores a luspatercepte.

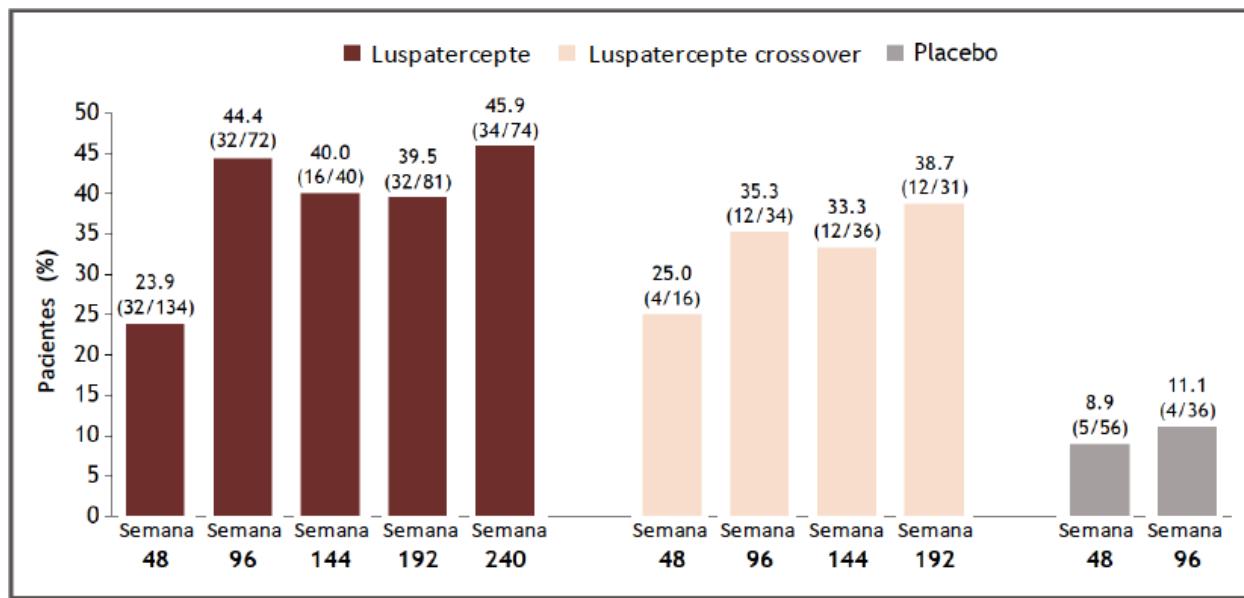


Figura 22. Proporção de pacientes que atingiram níveis de ferritina <1.000 µg/L (baseline ≥1.000 µg/L).

Este estudo concluiu que o tratamento de longo prazo com luspatercepte está associado a reduções sustentadas e duradouras na carga de transfusões de hemárias, na dose de TQF e nos níveis de ferritina sérica ao longo do tempo. Esses achados corroboram análises anteriores do estudo BELIEVE sobre parâmetros de ferro em estágios iniciais e destacam que o luspatercepte não apenas melhora, mas também estabiliza os parâmetros relacionados ao ferro, podendo contribuir para melhores desfechos a longo prazo em pacientes com B-tal DT.

#### 5.7.1.9 Cappellini et al, 2023<sup>88</sup>

Este resumo é uma atualização dos dados de seguimento de longo prazo do estudo BELIEVE, agora formalmente um novo estudo de Long Term Follow Up - LTFU (NCT04064060) com braço único, incluindo pacientes randomizados para o grupo luspatercepte e aqueles alocados no grupo placebo que realizaram *crossover* para o grupo luspatercepte após a abertura do cegamento das primeiras 48 semanas. Todos os pacientes foram reconsultados quanto à sua intenção de seguir na nova fase do estudo e assinaram termo de consentimento adicional. A data de *cutoff* desta análise é 2 de janeiro de 2023.

Um total de 194 pacientes foram incluídos neste estudo (127/224 [56,7%] do grupo luspatercepte e 67/92 [72,8%]) do grupo permitido para crossover. A duração mediana do tratamento foi de 229,1 semanas (intervalo 1,7-336,1) para o grupo luspatercepte e 221,2 semanas (range 6,1-230,7) para o grupo crossover.

De forma cumulativa e considerando os dados combinados dos estudos BELIEVE (NCT02604433) e do novo estudo de LTFU novo estudo (NCT04064060), 80,4% (180/224) dos pacientes no grupo luspatercepte, considerando todo o seu período de acompanhamento, atingiram resposta eritroide, definida aqui como uma redução  $\geq 33\%$  na demanda transfusional em relação ao baseline durante qualquer período de 12 semanas. No grupo *crossover*, a resposta encontrada foi similar (77,2%; 71/92).

Os dados de longo prazo dos pacientes em uso de luspatercepte comprovam sua eficácia prolongada para além do estudo pivotal, atingindo maior proporção de resposta eritroide à medida que aumenta o período de acompanhamento, mantendo o perfil de eventos adversos similar à fase randomizada do estudo BELIEVE.

## 5.8 Risco de Viés

O risco de viés foi avaliado para o segmento primário do único ECR incluído nesta revisão sistemática, o BELIEVE trial.<sup>16</sup> A avaliação demonstrou um baixo risco de viés global para todos os desfechos mais relevantes analisados (Figura 23).

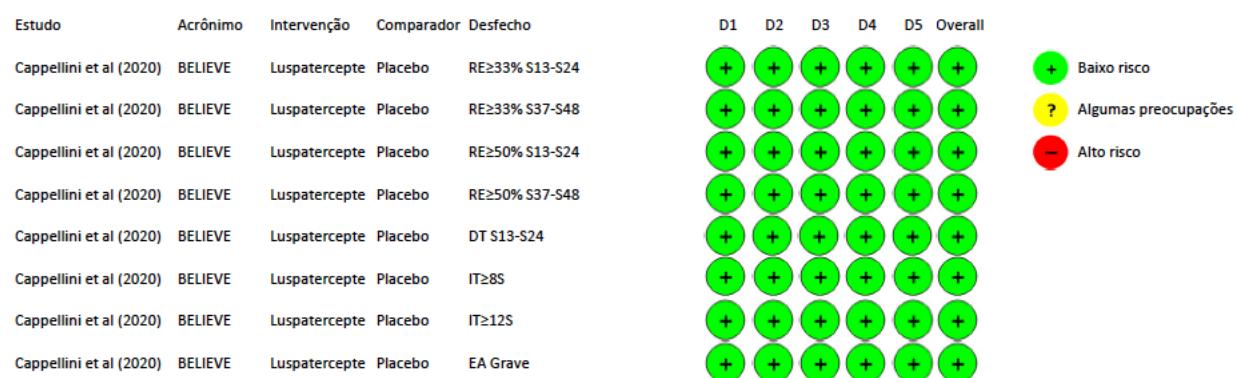


Figura 23. Avaliação do risco de viés do estudo incluído na revisão sistemática.

**Nota:** Domínios: D1, viés devido ao processo de randomização; D2, viés por desvios da intervenção pretendida; D3, viés devido a dados faltantes; D4, viés na aferição dos desfechos; D5, viés na seleção do resultado reportado.

*Desfechos: RE $\geq$ 33% S13-S24 (redução  $\geq$ 33% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 13 a 24); RE $\geq$ 33% S37-S48 (redução  $\geq$ 33% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 37 a 48); RE $\geq$ 50% S13-S24 (redução  $\geq$ 50% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 13 a 24); RE $\geq$ 50% S37-S48 (redução  $\geq$ 50% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 37 a 48); DT S13-S24 (Demanda transfusional nas semanas 13 a 24); Duração de Resposta (maior intervalo alcançado em resposta eritroide); IT $\geq$ 8S (independência transfusional em um período de pelo menos 8 semanas); IT $\geq$ 12S (independência transfusional em um período de pelo menos 12 semanas); EA Grave (eventos adversos graves).*

### 5.9 Certeza da evidência - GRADE

A avaliação da certeza da evidência para a comparação de luspatercepte com placebo na avaliação dos principais desfechos estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Certeza da evidência para comparação entre luspatercepte e placebo para beta-talassemia dependente de transfusão.

Nº dos estudos, delineamento	Avaliação de Qualidade					Número de Pacientes		Efeito		Certeza	
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Luspatercepte	Placebo	Diferença de Proporções (IC95%)	Odds Ratio (IC95%)		
<b>Luspatercepte vs. Placebo para pacientes com beta-talassemia dependentes de transfusão</b>											
<b>Desfecho 1 – RE≥33% S13-S24</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	48/224	5/112	<b>21,4% x 4,5%</b>	<b>5,79 (2,24 – 14,97)</b>	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 2 – RE≥33% S37-S48</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	44/224	4/112	<b>19,3% x 3,6%</b>	<b>6,44 (2,27 – 18,26)</b>	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 3 – RE≥50% S13-S24</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	17/224	2/112	<b>7,6% x 1,8%</b>	<b>4,55 (1,03 – 20,11)</b>	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 4 – RE≥50% S37-S48</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	23/224	1/112	<b>10,3% x 0,9%</b>	<b>11,92 (1,65 – 86,26)</b>	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 5 – IT≥8S</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	24/224	2/112	<b>10,7% x 1,8%</b>	<b>6,76 (1,56 – 29,28)</b>	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 6 – IT≥12S</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	9/224	0/112	<b>4,0% x 0,0%</b>	¥	⊕⊕⊕ Alta	
<b>Desfecho 7 – EA graves (graus 3 e 4)</b>											
<b>1 ECR</b>	NG	NG	NG	NG	Alocação 2:1	65/223*	17/109*	<b>29,1% x 15,6%</b>	<b>2,23 (1,23 – 4,03)</b>	⊕⊕⊕ Alta	

**Nota:** RE≥33% S13-S24 (redução ≥33% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 13 a 24); RE≥33% S37-S48 (redução ≥33% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 37 a 48); RE≥50% S13-S24 (redução ≥50% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 13 a 24); RE≥50% S37-S48 (redução ≥50% na demanda transfusional em relação ao baseline nas semanas 37 a 48); DT S13-S24 (Demandada transfusional nas semanas 13 a 24); IT≥8S (independência

*transfusional em um período de pelo menos 8 semanas); IT $\geq$ 12S (independência transfusional em um período de pelo menos 12 semanas); EA Grave (eventos adversos graves); NG = não grave. \*, população de segurança.*

## 5.10 Evidencias adicionais

Após a conclusão da revisão sistemática da literatura, foi identificada uma nova publicação de longo prazo do estudo BELIEVE, datada de fevereiro de 2025. Após a leitura do artigo completo, concluiu-se que essa atualização confirma os achados da revisão sistemática, e os novos resultados não alteram as conclusões sobre a eficácia e segurança apresentadas. Portanto, essa atualização é reportada abaixo como uma evidência adicional.

**Cappelini et al, 2025<sup>89</sup>**

Nesta análise final do estudo BELIEVE foram apresentados atualização do desfecho primário devido a eventos de transfusão reportados tarde e dados de eficácia a longo prazo (população ITT) e segurança (população de segurança) para pacientes acompanhados por aproximadamente 3 anos. Devido à diferença na duração do tratamento entre os grupos de luspatercepte e placebo, nenhuma análise comparativa entre os dois grupos foi realizada após a semana 96. Os dados são reportados até a semana 192 para a eficácia do luspatercepte e foram coletados até a última data de visita do último paciente (5 de janeiro de 2021), quando todos os pacientes haviam sido acompanhados por pelo menos 156 semanas após a última dose do medicamento do estudo ou descontinuação do estudo. Após a alocação do estudo ter sido revelada, 92 pacientes aleatoriamente atribuídos ao placebo passaram a receber luspatercepte (grupo de crossover). Portanto, no total, 315 pacientes receberam luspatercepte (incluindo o grupo de crossover) no estudo BELIEVE.

Ao considerar as transfusões reportadas tarde, os achados atualizados foram consistentes com os da análise primária do estudo BELIEVE, com 47 (21%) dos 224 pacientes no grupo de luspatercepte e cinco (5%) dos 112 pacientes no grupo de placebo alcançando o desfecho primário de redução de 33% ou mais na carga de transfusão de CH a partir da linha de base (com redução de  $\geq 2$  unidades de CH) durante as semanas 13–24 ( $p<0,0001$ ).

De forma geral, os pacientes no grupo de luspatercepte precisaram de menos unidades de CH transfundidas durante o tratamento em comparação com a linha de base. A redução na carga de transfusão foi observada durante as semanas 1–48 e semanas 49–96, com um leve aumento do número de unidades transfundidas no grupo placebo nos mesmo períodos.

Notavelmente, os pacientes do grupo de luspatercepte que continuaram o tratamento até a semana 192 mostraram melhoria sustentada da carga transfusional (Figura 24).

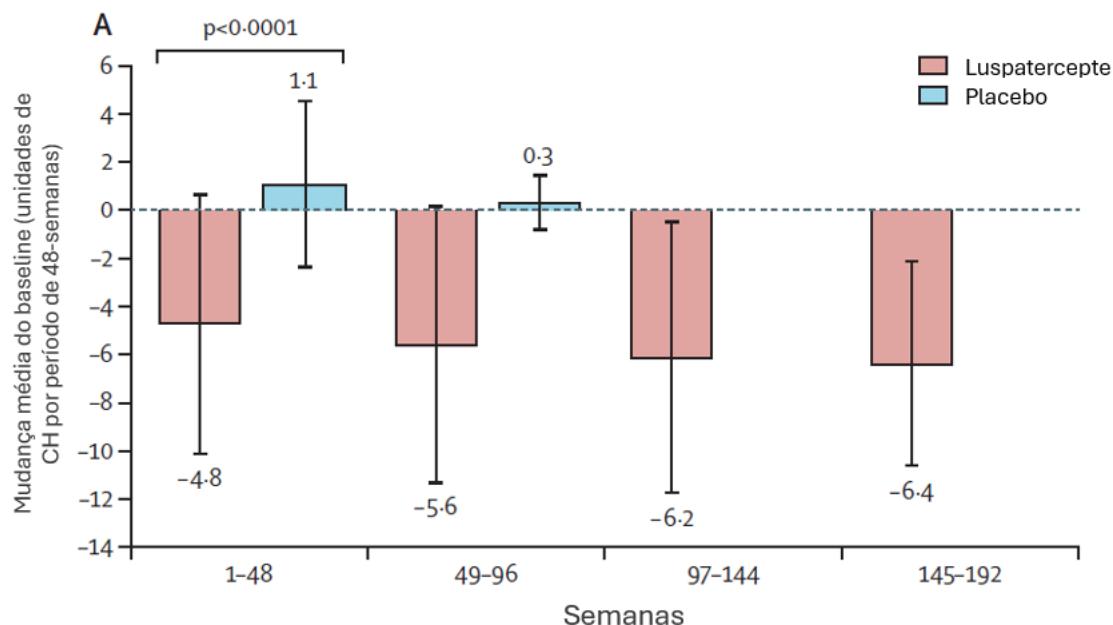


Figura 24. Mudança média da transfusão de CH até a semana 192.

**Abreviações.** CH: concentrado de hemácias.

Além disso, durante qualquer período contínuo de 12 semanas ao longo de todo o tratamento, 173 (77%) pacientes no grupo de luspatercepte e 39 (35%) pacientes no grupo de placebo apresentaram uma redução de 33% ou mais na carga de transfusão de CH a partir da linha de base (diferença de risco comum na taxa de resposta 42,4 [IC 95% 32,0–52,7]; razão de chances [OR] 6,4 [IC 95% 3,9–10,6];  $p < 0,0001$ ) (Figura 25).

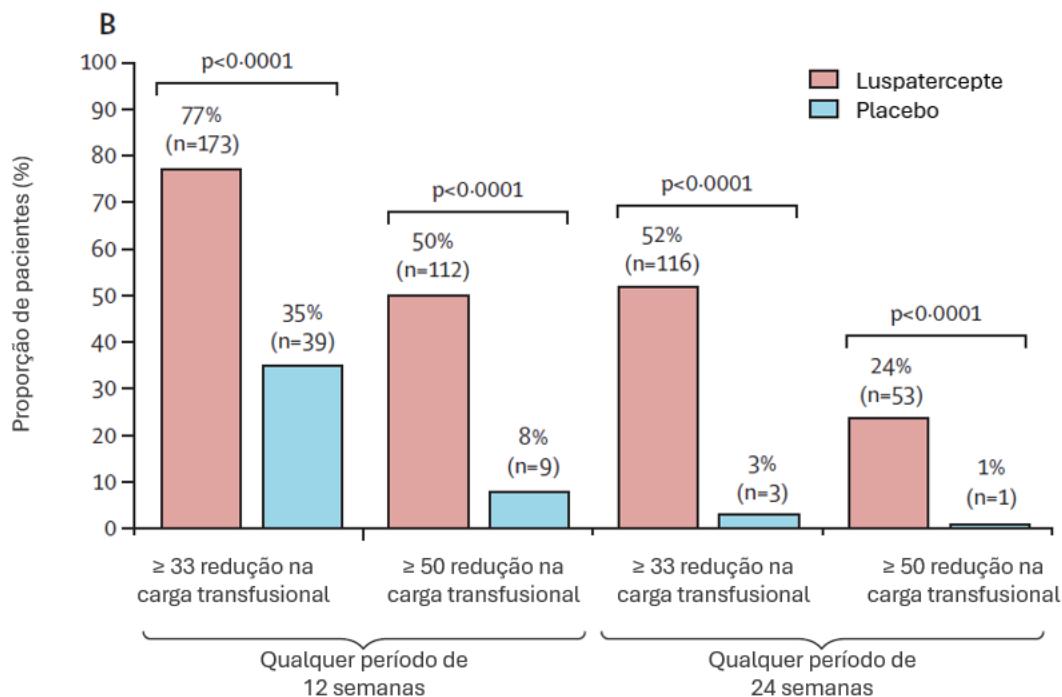


Figura 25. Redução da carga de transfusão de CH durante qualquer período de 12 semanas ou 24 semanas até o fim do tratamento.

*Nota: Os dados são apresentados para a população por intenção de tratar (luspatercepte, n=224; placebo, n=112).*

A duração da resposta de redução da carga de transfusão ( $\geq 12$  semanas) também foi avaliada. A duração total mediana (cumulativa) da redução de 33% ou mais foi de 586,0 dias (IQR 264,0–1010,0) para o grupo de luspatercepte e 171,0 dias (105,0–300,0) para o grupo de placebo. Já a duração total mediana (cumulativa) da redução da carga de transfusão de 50% ou mais ( $\geq 12$  semanas) foi de 357,5 dias (IQR 143,0–829,5) no grupo de luspatercepte e 169,0 dias (85,0–211,0) no grupo de placebo.

Delaporta et al, 2022<sup>90</sup>

Além dos estudos pivotais, classicamente identificados como norteadores dos parâmetros de eficácia de novos medicamentos, tem crescido o interesse em estudos reportando a experiência de utilização dos fármacos em cenários reais de utilização. Estes estudos de mundo real (Real World Evidence [RWE]) demonstram a efetividade do fármaco em um ambiente assistencial agregando as dificuldades enfrentadas no cotidiano de atendimento destes pacientes, que muitas não consegue replicar as mesmas condições de atendimento de ensaios

clínicos de grande porte. Também foi incluído como evidencia adicional um dos mais importantes estudos de RWE com pacientes B-tal DT em uso de luspatercepte apresentados até o momento.

Este resumo apresentado no 64º Encontro Anual da American Society of Hematology apresenta dados de mundo real relativos à utilização do luspatercepte. Trata-se de um estudo multicêntrico, retrospectivo, transversal realizado em 9 centros de tratamento de talassemia na Grécia.

Foram incluídos pacientes com B-tal dependentes de transfusão em uso de luspatercepte (de acordo com as indicações aprovadas) por um período de pelo menos 12 semanas. A data de *cutoff* dos dados foi 30 de junho de 2022. A demanda transfusional foi calculada de acordo com volume (em mL) de CH e o período considerado e baseline dos pacientes eram as 12 semanas prévias ao início do tratamento com luspatercepte.

Ao todo, foram incluídos 102 pacientes (mediana de idade de 47 anos; range 25-67 anos), com 55,9% de pacientes do sexo masculino. Sessenta e nove (67%) pacientes apresentavam demanda transfusional >20 unidades de CH/24 semanas, o que foi um critério de exclusão para o estudo BELIEVE. Os genótipos eram variáveis, e incluíam: β0/β0 (12 pts), β+/β0 (28 pts), β+/β+ (26 pts), β+/β++ (11 pts), β++/ β0 (10 pts), β++/β++ (1 pt), não disponível (14 pts). O luspatercepte foi administrado durante uma mediana de 24 semanas (range 12-70 semanas). Os principais resultados do estudo são apresentados na Tabela 9. Foi observada uma diminuição estatisticamente significativa ( $p<0,005$ ) nos volumes de CH transfundidos em comparação com o baseline em todos os intervalos de 12 semanas. Não houve alterações significativas na média de Hb pré-transfusional em comparação com o baseline. Um paciente (42 anos, HBB:c.92+1G>T /HBB:c.\*6C>G) tornou-se independente de transfusão.

Tabela 9. Sumários dos resultados obtidos acerca dos desfechos de interesse.

Intervalos de Tempo	Baseline	1-12 semanas	5-16 semanas	12 semanas após incremento de dose	13-24 semanas	Últimas 12 semanas*
Número de pacientes	102	102	77	47	52	42
Dose média (mg/kg/a cada 21 dias)	-	1,06	1,14	1,25	1,16	1,04
Hb pré-transfusional (g/dL) (média±DP)	9,8 ± 0,62	9,99 ± 0,81	9,88 ± 0,83	9,69 ± 0,50	9,7 ± 1,4	9,82 ± 0,59

Média de CH (mL)	3382	2539 <sup>†</sup>	2487 <sup>†</sup>	2718 <sup>†</sup>	2333 <sup>†</sup>	2506 <sup>†</sup>
Range CH (mL)	982–6793	190–5928	250–5975	480–4614	0–4090	362–5700
% média da oscilação da DT em relação ao baseline (range)	-	-25,1 (-90% a +60%)	-29,0 (-90% a +20%)	-21,6 (-80% a +60%)	-29,6 (-100% a +60%)	-24,0 (-80% a +50%)
% de pacientes com <sup>‡</sup> 33% redução na DT em relação ao baseline (N)	-	32,4 (33)	41,6 (32)	31,9 (15)	50,0 (26)	35,7 (15)

**Nota:** \*Para aqueles que fizeram uso do luspatercepte por período superior a 24 semanas. <sup>†</sup>, diferença estatisticamente significativa em relação ao baseline. Hb, hemoglobina. CH, concentrado de hemácias. DT, dependência transfusional.

A taxa de descontinuação do luspatercepte foi de 35% (36 pacientes) sendo que a maior parte (15 pacientes) ocorreu por falta de eficácia, e em segunda posição (8 pacientes) por eventos adversos. Um total de 50 pacientes (49%) apresentou pelo menos um evento adverso.

Os resultados obtidos neste trabalho demonstram resultados comparáveis e duradouros na experiência de vida real com o luspatercepte, demonstrando ainda a eficácia do medicamento em uma subpopulação de pacientes com demanda transfusional superior à do estudo BELIEVE.

### 5.11 Discussão das evidências clínicas

Luspatercepte demonstrou reduzir significativamente a necessidade transfusional dos pacientes em comparação ao placebo no estudo pivotal BELIEVE, mantendo os níveis de Hb estáveis. Tal resultado foi demonstrado de maneira consistente com superioridade de luspatercepte nos diversos desfechos clínicos avaliados na publicação original do estudo, e em diversas outras análises com dados de longo prazo publicadas em anais de congresso.<sup>84,85,87,88,91,92</sup> Os pacientes respondedores ao luspatercepte apresentaram melhoria em aspectos da qualidade de vida, enquanto os não respondedores não tiveram redução da qualidade de vida em relação ao placebo.<sup>83</sup>

A redução da carga transfusional com luspatercepte permite ampliar o intervalo entre transfusões ou reduzir o número de bolsas de CH por sessão. Tal benefício traz impactos positivos em diversas consequências associadas ao volume de CH transfundido e aos desafios do tratamento atual, como a menor inserção de ferro no organismo, observada pela redução dos níveis de ferritina sérica – fator diretamente relacionada à morbidade e mortalidade da doença<sup>37,38</sup> e uma diminuição do tempo despendido pelo paciente em visitas ao serviço de saúde. Adicionalmente, observa-se uma tendência de redução na dose necessária de TQF no longo prazo, especialmente para os respondedores.

O perfil de eventos adversos no estudo pivotal foi bastante aceitável, resultando em uma baixa incidência de eventos adversos graves, refletindo no baixo número de descontinuações da droga no estudo.<sup>16,83</sup> Em relação as evidências adicionais, a publicação recente do estudo BELIEVE<sup>89</sup> confirma os achados da revisão sistemática e o dado de mundo real (Real World Evidence - RWE) demonstrou que a efetividade do luspatercepte parece comprovada e foi similar a observada no estudo pivotal BELIEVE, mesmo com tempo de seguimento limitado para avaliar o impacto de longo prazo na sobrecarga de ferro.<sup>90</sup>

Dessa forma, conclui-se que o luspatercepte apresenta evidências robustas de eficácia e segurança no tratamento da anemia associada a B-tal DT.

## 6 Recomendações de Agências de ATS e outros Órgãos Governamentais

Foi identificado um total de 10 países com processo de ATS que recomendaram pelo reembolso público de Iuspatercepte para indicação proposta: Canadá (CADTH)<sup>93</sup>, Italia (AIFA)<sup>94</sup>, Espanha (AEMPS e DGCBSE)<sup>95</sup>, Grécia<sup>96</sup>, China (NRDL)<sup>97</sup>, República Tcheca (SUKL)<sup>98</sup>, Bélgica (INAMI)<sup>99</sup>, Taiwan (CDE HTA)<sup>100</sup>, Romenia (ANMD)<sup>101</sup> e Alemanha (GBA).<sup>102</sup>

## 7 Avaliação Econômica – Análise de Custo-utilidade

### 7.1 Objetivo

O objetivo desta avaliação econômica foi avaliar a custo-utilidade do Iuspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com B-tal na perspectiva do SUS, em comparação com o MTS preconizado neste sistema de saúde.

### 7.2 Metodologia

Foi realizada uma análise de custo-utilidade, comparando os benefícios em termos de anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (AVAQs) do Iuspatercepte adicionado ao MTS no tratamento da B-tal DT em comparação ao MTS isolado. A análise foi realizada de acordo com as diretrizes metodológicas para avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>103</sup>

#### 7.2.1 População-alvo

A população-alvo consistiu em pacientes adultos com B-tal dependentes de transfusões regulares de CH, de acordo com a indicação pleiteada, conforme bula aprovada pela ANVISA.

Na análise do caso base, a idade de entrada no modelo (30 anos) e as demais características iniciais da coorte hipotética foram informadas pelos dados demográficos iniciais da população ITT do estudo BELIEVE.<sup>16</sup>

#### 7.2.2 Comparadores

Foi considerado como comparador o MTS, que foi definido como transfusões regulares de CH e tratamento da sobrecarga de ferro com TQF. Estas são as opções de manejo preconizadas pelo documento de Orientações para o Diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta do Ministério da Saúde e que estão atualmente disponíveis no SUS para adultos com a condição<sup>7</sup>. Com base no PCDT de

tratamento da sobrecarga de ferro<sup>51</sup>, apenas três TQFs estão recomendadas para uso clínico: DFO, DFP e DFX.

Espera-se que os pacientes que utilizam luspatercepte continuem a receber transfusões de CH e TQFs, embora em quantidades reduzidas. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas não foi considerado como comparador na análise atual, por ser comumente considerado em populações pediátricas.<sup>104</sup>

### **7.2.3 Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) de acordo com a diretriz metodológica de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>103</sup>

### **7.2.4 Horizonte temporal**

Um horizonte temporal de toda a vida (70 anos) foi utilizado para modelar a progressão da B-tal na análise do caso base. Considerando-se a idade média de entrada no modelo (30 anos), espera-se que mais de 99% dos pacientes transitem para o estado de saúde de morte durante este período.

### **7.2.5 Taxa de desconto**

Após o primeiro ano do modelo, foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% tanto aos custos quanto aos desfechos de efetividade, de acordo com de acordo com a diretriz metodológica de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>103</sup> O impacto das taxas de desconto de 0% e 10% foi explorado em análises de sensibilidade.

### **7.2.6 Aspectos gerais do modelo**

As características gerais do modelo estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Características gerais do modelo de custo-efetividade

Componente	Especificação
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-utilidade
<b>Tipo de modelo</b>	Modelo semi-Markov combinado à árvore de decisão
<b>Horizonte de tempo</b>	Horizonte de tempo de vida (70 anos)
<b>Duração do ciclo</b>	24 semanas; correção de meio ciclo foi aplicada
<b>População alvo</b>	Adultos ( $\geq 18$ anos) com B-tal dependentes de transfusão
<b>Tecnologia avaliada</b>	Luspatercepte associado ao melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF
<b>Comparador</b>	Melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF
<b>Taxa de desconto</b>	Custos e desfechos em saúde descontados a 5%
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, manejo de eventos adversos e acompanhamento e manejo de complicações por sobrecarga de ferro
<b>Estados de saúde</b>	Estados de saúde mutuamente exclusivos, com base na carga transfusional, complicações da sobrecarga de ferro e morte
<b>Resultados</b>	Anos de vida ajustados para qualidade (AVAQs)

**Abreviações.** CH: concentrados de hemácias; TQF: terapia quelante de ferro.

#### 7.2.6.1 Estrutura do modelo

Foi construído um modelo semi-Markov, cuja estrutura está apresentada na Figura 26.

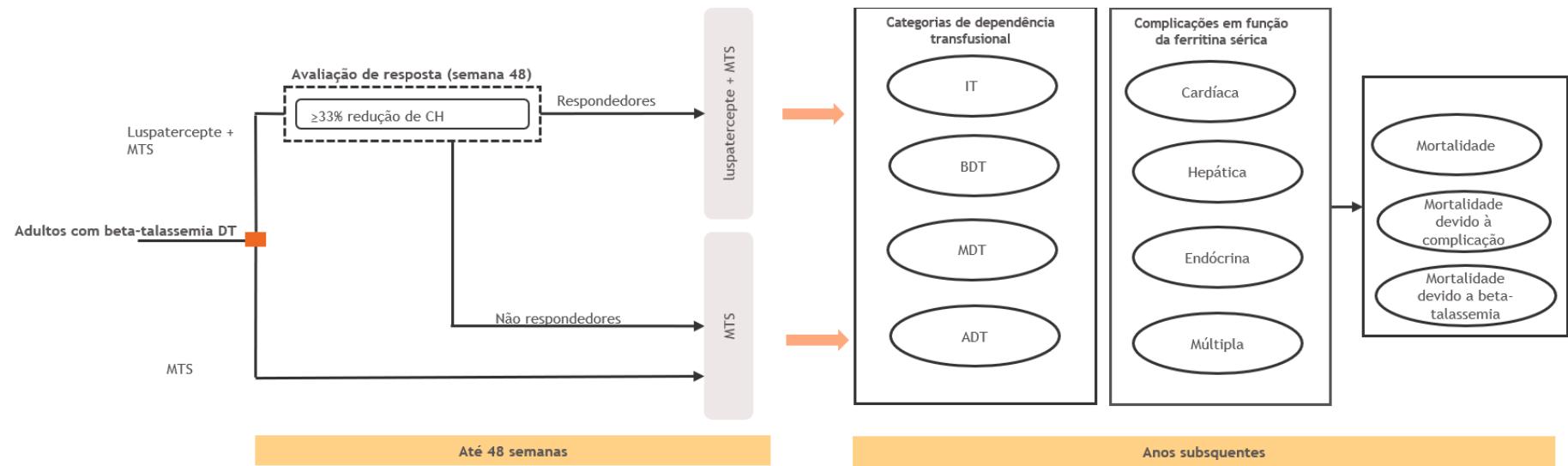


Figura 26. Estrutura do modelo.

**Abreviações.** CH: concentrado de hemácias, MTS: melhor tratamento de suporte, IT: Independente de transfusão, BDT: Baixa dependência transfusional, MDT: Média dependência transfusional, ADT: alta dependência transfusional.

No modelo, os pacientes iniciam o tratamento com luspatercepte associado ao MTS ou somente MTS na semana 0 e são avaliados quanto à resposta ao tratamento na semana 48 em uma fase de árvore de decisão.

No cenário base, considerou-se como resposta ao tratamento uma redução  $\geq$  33% na carga transfusional avaliados em um período fixo em relação a linha de base. Essa abordagem reconhece como respondedores os pacientes que atingiram esse critério de resposta nas 24 semanas anteriores a avaliação na semana 48 – ou seja, entre as semanas 25 e 48. Este critério de resposta foi selecionado para o cenário base, por estar em linha com o desfecho primário do estudo BELIEVE.<sup>16</sup> Além disso, este critério e forma de avaliação foram selecionados com base na recomendação de especialistas, para melhor refletir as práticas clínicas esperadas do manejo de luspatercepte.<sup>60</sup> Uma redução de 33% na carga transfusional é considerada clinicamente significativa para pacientes que recebem transfusões regulares, devido à diminuição cumulativa de ferro que pode ser alcançada. Por exemplo, um paciente que necessita de 2 unidades de CH a cada 4 semanas pode passar a receber 2 unidades a cada 6 semanas, ocorrendo uma redução na introdução transfusional de ferro de aproximadamente 1,7 g/ano, com base em uma estimativa de 200 mg de ferro por unidade de CH.<sup>6</sup>

Em uma análise de sensibilidade estrutural, foi explorado o critério de resposta rolante, considerando como respondedores aqueles pacientes que tiveram redução  $\geq$  33% na carga de transfusão em qualquer intervalo de 24 semanas durante as primeiras 48 semanas de tratamento em comparação com a linha de base.

As proporções de pacientes que obtiveram resposta de acordo com os critérios de resposta fixo e rolante são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11. Critérios de resposta avaliados

Critérios de resposta	N (%) na semana 48	
	Luspatercepte (n=224)	Placebo (n=112)
<b>Caso base</b>		
Resposta Fixa - 33% de redução nas unidades de CH no período de 24 semanas imediatamente anterior a 48 <sup>a</sup> semana	44 (19,6%)	4 (3,6%)
<b>Análise de sensibilidade estrutural</b>		
Resposta Rolante - $\geq$ 33% de redução nas unidades de CH em qualquer período de 24 semanas	82 (36,6%)	3 (2,7%)

**Abreviações.** CH: concentrados de hemácias. Fonte: estudo BELIEVE

Após a semana 48, considerou-se que os pacientes no braço do luspatercepte que alcançaram resposta continuariam o tratamento, enquanto aqueles que não atingiram o limiar de resposta descontinuariam o uso de luspatercepte e passariam a receber somente MTS nos ciclos subsequentes do modelo baseado em opinião de especialistas.

Embora o desfecho primário do estudo BELIEVE tenha avaliado a resposta entre as semanas 13 e 24<sup>16</sup>, esse intervalo curto e restrito pode não refletir a prática clínica. De acordo com especialistas consultados o período mínimo de 48 semanas pode ser mais adequado para avaliar os benefícios do tratamento. Dados do estudo BELIEVE corroboram com este pressuposto, pois houve pacientes que apresentaram resposta mais tarde (Swimmer Plot de resposta para pacientes com redução de pelo menos 50% na carga de transfusão em qualquer Período de 12 semanas)<sup>16</sup>.

Após a avaliação da resposta e a estratificação do tratamento, a progressão da doença é modelada através de um modelo de semi-markov, que rastreou a carga transfusional e a ferritina sérica separadamente, com base na resposta a nível de pacientes do estudo BELIEVE, em que:

- O nível de carga transfusional determina o número de unidades de CH e consultas e tem impacto na qualidade de vida dos pacientes (utilidade).
- O nível de ferritina sérica determina a dose de TQF necessária e o risco de complicações (cardíacas, endocrinológicas e hepáticas), o que subsequentemente resulta em um risco aumentado de morte e redução de qualidade de vida dos pacientes (utilidade).

O nível de ferritina sérica foi utilizado como parâmetro que influencia no risco de desenvolvimento de complicações, pois as razões de risco associadas a complicações graves devido à sobrecarga de ferro são mais bem documentadas por meio deste marcador.<sup>105,106</sup> Além disso, o estudo clínico BELIEVE não foi projetado para capturar os desfechos de longo prazo relacionados ao ferro, medidos por meio da concentração de ferro hepática e ressonância magnética T2\*.

Em relação a carga transfusional, os pacientes são classificados em quatro categorias de dependência transfusional, determinadas pelo número de unidades de CH transfundidas ao longo de 24 semanas no estudo BELIEVE. Essas categorias definem quatro estados de saúde distintos: independente de transfusão (IT), baixa dependência transfusional (BDT), média dependência transfusional (MDT) e alta dependência transfusional (ADT), conforme detalhado na *Tabela 12*.

**Tabela 12.** Definição das categorias de dependência transfusional

Grupo	Definição
<b>Independente de transfusão (IT)</b>	0 unidades de CH/12 semanas
<b>Baixa dependência transfusional (BDT)</b>	>0 - ≤ 5 unidades de CH/12 semanas
<b>Média dependência transfusional (MDT)</b>	>5 - ≤ 7 unidades de CH/12 semanas
<b>Alta dependência transfusional (ADT)</b>	>7 unidades de CH/12 semanas

**Abreviações.** CH: concentrados de hemácias.

A resposta ao luspatercepta também determina o nível de ferritina sérica, com a distribuição dos pacientes em quatro categorias de ferritina sérica derivadas de dados a nível do paciente do BELIEVE. No modelo, a transição de um estado de saúde sem complicações para um estado de saúde com complicações foi modelada de acordo com o nível de ferritina sérica, em linha com o que foi feito em avaliações econômicas anteriores para B-tal.<sup>107-110</sup> A definição destas categorias é apresentada na *Tabela 13*.

**Tabela 13.** Definição das categorias de ferritina sérica

Grupo	Definição
<b>Ferritina sérica mais baixa</b>	<500µg/L
<b>Ferritina sérica baixa</b>	≥ 500 µg/L a <1.000 µg/L
<b>Ferritina sérica média</b>	≥ 1.000 µg/L a <2.500 µg/L
<b>Ferritina sérica elevada</b>	≥ 2.500 µg/L

A probabilidade de desenvolver complicações ligadas à sobrecarga de ferro baseados nos níveis de ferritina sérica incluem complicações cardíacas (insuficiência cardíaca e arritmia), endocrinológicas (diabetes, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e hipogonadismo) e complicações hepáticas.

Na literatura, pacientes com nível de ferritina sérica superior a 2.500 µg/L têm risco consistentemente aumentado de complicações,<sup>105,106,111</sup> enquanto a manutenção

do nível de ferritina sérica <1.000 µg/L tem sido associada a um menor risco de complicações.<sup>106</sup> Nenhuma evidência foi encontrada na literatura para sugerir que o risco de complicações seria diferente quando o nível de ferritina sérica é <500 µg/ em comparação ao nível entre 500 e 1.000 µg/L. Consequentemente, o mesmo nível de risco de complicações foi assumido para estas duas categorias.

Os dados de eficácia na análise do caso base foram obtidos a partir do corte de dados individuais a nível do paciente mais recente do estudo BELIEVE disponíveis até o momento de confecção do modelo (data cut: 1º de julho de 2019, onde duração mediana do tratamento para os pacientes nos grupos luspatercepte e placebo, ambos associados ao MTS, foi de 119,1 e 74,7 semanas, respectivamente).

### 7.2.7 Parâmetros e variáveis clínicas

#### 7.2.7.1 Característica da população

As características iniciais da coorte hipotética foram baseadas nos dados demográficos da população ITT do estudo BELIEVE e estão detalhadas na Tabela 14. Essas características foram consideradas semelhantes às observadas no Brasil (como proporção feminino:masculino e faixa etária), de acordo com o estudo Panorama da Talassemia publicado pela ABRASTA.<sup>112</sup>

Tabela 14. Dados demográficos da população por intenção de tratar do BELIEVE

Parâmetro	Luspatercepte (n=224)	Placebo (n=112)
<b>Idade (anos)</b>		
Média (DP)	32,2 (10,67)	31,9 (9,89)
Mediana (mín., máx.)	30 (18, 66)	30 (18, 59)
Feminino, n (%)	132 (58,9)	63 (56,3)
Peso (kg), média (DP)	57,1 (10,25)	59,1 (12,49)

**Abreviações.** DP: desvio padrão.

Para a análise, assumiu-se que todos os pacientes iniciaram o modelo sem complicações pré-existentes relacionadas à sobrecarga de ferro, ou seja, sem comprometimentos cardíacos, endócrinos ou hepáticos.

### 7.2.7.2 Resposta ao tratamento

Após a avaliação da resposta ao luspatercepte na semana 48, os pacientes foram classificados em uma das quatro categorias de dependência transfusional (Tabela 15).

Tabela 15. Avaliação da resposta e categoria de dependência transfusional na semana 48 (critério de resposta: redução  $\geq 33\%$  de CH transfundidos avaliados em um período fixo)

	Respondedores				Não respondedores			
	IT	BDT	MDT	ADT	IT	BDT	MDT	ADT
<b>Luspatercepte</b>	1,8%	16,1%	1,3%	0,4%	0,0%	20,5%	33,8%	26,1%
<b>Placebo</b>	0,0%	2,7%	0,9%	0,0%	0,0%	10,5%	27,3%	58,7%

**Abreviações.** MTS: melhor tratamento de suporte, IT: Independente de transfusão, BDT: Baixa dependência transfusional, MDT: Média dependência transfusional, ADT: alta dependência transfusional.

Presumiu-se que aqueles no braço luspatercepte + MTS que apresentaram resposta ao tratamento manteriam a eficácia observada na semana 48, permanecendo na mesma categoria de dependência transfusional até a eventual interrupção do tratamento. Este pressuposto é corroborado por publicações de longo prazo do estudo BELIEVE, incluindo seguimento de até 5 anos, que mostrou que a redução da carga transfusional em comparação com a linha de base se mantém sustentada ou aumenta a longo prazo com luspatercepte.<sup>84-87,113</sup>

Ademais, após a semana 48, aplica-se uma taxa anual de descontinuação equivalente à taxa de descontinuação por todas as causas observada no estudo BELIEVE, o que inclui pacientes que perdem a resposta após a semana 48.<sup>84-87</sup>

Para os pacientes que não alcançaram o limiar de resposta no braço luspatercepte + MTS, bem como para aqueles originalmente no braço MTS, presumiu-se que a transição entre as categorias de dependência transfusional manteriam a tendência observada na semana 48 do estudo BELIEVE,<sup>16</sup> conforme mostrado na Tabela 16. Embora não existam dados empíricos na literatura que demonstrem a projeção a longo prazo da carga transfusional dos pacientes em tratamento com MTS, a B-tal é uma doença progressiva associada ao desenvolvimento de complicações a longo prazo, por esse motivo o pressuposto acima foi julgado o mais adequado. Ademais, a projeção da carga transfusional a longo prazo com esta abordagem permanece bastante estável, o que está alinhado com a opinião de especialistas.

Tabela 16. Probabilidade de transição entre categorias de dependência transfusional para MTS e não respondedores ao Luspatercepte

De/Para	IT	BDT	MDT	ADT
<b>Independente de transfusão (IT)</b>	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
<b>Baixa dependência transfusional (BDT)</b>	0,0%	63,6%	36,4%	0,0%
<b>Média dependência transfusional (MDT)</b>	0,0%	10,4%	62,7%	26,9%
<b>Alta dependência transfusional (ADT)</b>	0,0%	0,0%	9,2%	90,8%

**Abreviações.** MTS: melhor tratamento de suporte, IT: Independente de transfusão, BDT: Baixa dependência transfusional, MDT: Média dependência transfusional, ADT: alta dependência transfusional.

### 7.2.7.3 Alteração na ferritina sérica

A distribuição dos pacientes nas quatro categorias de ferritina sérica foi modelada com base nos dados a nível do paciente do estudo BELIEVE<sup>16</sup> e está apresentada na Tabela 17.

Tabela 17. Distribuição de pacientes em cada categoria de ferritina sérica no início do estudo BELIEVE no grupo luspatercepte e no grupo MTS

	<500µg/L	≥ 500 µg/L a <1.000 µg/L	≥1,0 00µg/L a <2.500µg/L	≥ 2.500 µg/L
<b>Proporção de pacientes no início do estudo</b>	24%	34%	26%	16%

A distribuição de ferritina sérica observada no estudo BELIEVE, por braço de tratamento e status de resposta, foi utilizada diretamente para alimentar o modelo até a semana 96.<sup>16</sup> (Tabela 18).

Tabela 18. Alteração em relação ao último período observado na distribuição das categorias de ferritina sérica

	<500µg/L	≥ 500 µg/L a <1.000 µg/L	≥1,0 00µg/L a <2.500µg/L	≥ 2.500 µg/L
<b>Para respondedores ao luspatercepte</b>				
<b>Linha de base – 24 semanas</b>	+14%	-5%	-11%	+2%
<b>24 semanas – 48 semanas</b>	+5%	+7%	-7%	-5%
<b>48 semanas – 72 semanas</b>	-2%	+9%	-5%	-2%
<b>72 semanas – 96 semanas</b>	+5%	+2%	-5%	-2%
<b>Para não respondedores e pacientes do braço MTS</b>				

<b>Linha de base – 24 semanas</b>	-2%	-2%	1%	2%
<b>24 semanas – 48 semanas</b>	2%	-1%	-6%	5%
<b>48 semanas – 72 semanas</b>	0%	-4%	6%	-2%
<b>72 semanas – 96 semanas</b>	-4%	8%	-12%	8%

**Fonte:** estudo BELIEVE

Durante o estudo BELIEVE, observou-se que os pacientes em tratamento com luspatercepte migraram para categorias mais baixas de ferritina sérica (<500 µg/L e ≥500 µg/L a <1.000 µg/L), com manutenção desta tendência em dados de longo prazo recentemente publicados e que foram observadas a despeito da redução da dose de TQF entre os respondedores de luspatercepte.<sup>84-87</sup> No entanto, de maneira conservadora, presumiu-se que a distribuição entre as categorias de ferritina sérica observadas na semana 96 para os pacientes em uso de luspatercepte e para os pacientes que iniciaram no grupo MTS, permaneceriam constantes ao longo do tempo.

#### ***7.2.7.4 Complicações atribuíveis à sobrecarga de ferro***

Para estimar as probabilidades de transição dos estados de saúde sem compilação para os estados de saúde com complicações, foram aplicadas *hazard ratios* obtidos da literatura para cada nível de ferritina sérica descritos anteriormente. As taxas estão apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19. Estimativas do efeito dos níveis de ferritina sérica no desenvolvimento de complicações relacionadas ao ferro identificadas na literatura

Nível de ferritina sérica	HR	Limite inferior IC	Limite superior IC	Fonte
<b>Complicações cardíacas</b>				
Ferritina sérica alta versus <2.500 µg/L	3,71	2,97	4,45	Borgna-Pignatti et al. <sup>106</sup>
≥ 1.000 µg/L versus ferritina sérica baixa	1,18	1,00	1,33	Lu et al. <sup>111</sup>
<b>Complicações endócrinas</b>				
Ferritina sérica alta versus <2.500 µg/L	2,70	1,24	5,63	Calculado ponderado pelas proporções de diabetes, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo

$\geq 1.000 \mu\text{g/L}$ versus ferritina sérica baixa	1,78	0,43	6,73	Calculado ponderado pelas proporções de Diabetes, hipotireoidismo e hipoparatireoidismo
<b>Diabetes: ferritina sérica alta versus baixa<sup>a</sup></b>	<b>3,19</b>	<b>1,09</b>	<b>7,93</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Diabetes: ferritina sérica média versus baixa<sup>b</sup></b>	<b>2,93</b>	<b>0,49</b>	<b>12,87</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipotireoidismo: ferritina sérica alta versus baixa<sup>c</sup></b>	<b>3,08</b>	<b>1,07</b>	<b>8,81</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipotireoidismo: ferritina sérica média versus baixa<sup>d</sup></b>	<b>2,07</b>	<b>0,27</b>	<b>12,51</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipoparatireoidismo: ferritina sérica alta versus baixa<sup>e</sup></b>	<b>2,99</b>	<b>1,27</b>	<b>6h40</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipoparatireoidismo: ferritina sérica média versus baixa<sup>f</sup></b>	<b>1,59</b>	<b>0,35</b>	<b>6,16</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipogonadismo: ferritina sérica alta versus baixa<sup>g</sup></b>	<b>2,29</b>	<b>1,32</b>	<b>3,62</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Hipogonadismo: ferritina sérica média versus baixa<sup>h</sup></b>	<b>1,32</b>	<b>0,48</b>	<b>3,08</b>	Belhoul et al. <sup>105</sup>
<b>Complicações hepáticas</b>				
<b>Ferritina sérica alta versus &lt;2.500 µg/L</b>	<b>2,70</b>	<b>1,24</b>	<b>5,63</b>	Pressuposto igual a complicações endócrinas
<b><math>\geq 1.000 \mu\text{g/L}</math> versus ferritina sérica baixa</b>	<b>1,78</b>	<b>0,43</b>	<b>6,73</b>	Pressuposto igual a complicações endócrinas

**Abreviações:** IC: intervalo de confiança. HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: risco relativo.

**Nota:** Ferritina sérica baixa definida como  $<1.000 \mu\text{g/L}$ , ferritina sérica média como  $\geq 1.000 \mu\text{g/L}$  a  $<2.500 \mu\text{g/L}$  e ferritina sérica elevada como  $\geq 2.500 \mu\text{g/L}$

<sup>a</sup> OR 3,53 (1,09; 11,4) convertido em RR assumindo prevalência de 4,2%; <sup>b</sup> OR 3,2 (0,48; 26,85) convertido em RR assumindo prevalência de 4,2%; <sup>c</sup> OR 3,25 (1,07; 10,9) convertido em RR assumindo prevalência de 2,4%; <sup>d</sup> OR 2,12 (0,26; 17,45) convertido em RR assumindo prevalência de 2,4%; <sup>e</sup> OR 3,27 (1,27; 8,39) convertido em RR assumindo prevalência de 4,2%; <sup>f</sup> OR 1,63 (0,34; 7,96) convertido em RR assumindo prevalência de 4,2%; <sup>g</sup> OR 2,75 (1,38; 5,49) convertido em RR assumindo prevalência de 11,5%; <sup>h</sup> OR 1,38 (0,45; 4,22) convertido em RR assumindo prevalência de 11,5%

Foi calculada a média ponderada dos HR de cada complicaçāo endocrinológiaca, considerando-se a frequência das complicações endócrinas observada em Belhoul et al<sup>105</sup>, apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20. Proporção de complicações endocrinológicas

Complicação	Proporção
<b>Diabetes</b>	<b>19,7%</b>
<b>Hipotireoidismo</b>	<b>11,8%</b>
<b>Hipoparatireoidismo</b>	<b>19,7%</b>
<b>Hipogonadismo</b>	<b>48,8%</b>

**Fonte:** Belhoul et al.<sup>105</sup>

A taxa anual de complicações cardíacas foi estimada a partir de dados de incidência relatados em Borgna-Pignatti et al.<sup>106</sup> Uma distribuição exponencial foi ajustada ao Kaplan-Meier reconstruído para estimar a taxa e a probabilidade de transição para o grupo de referência (carga transfusional média), conforme apresentado na Figura 27.

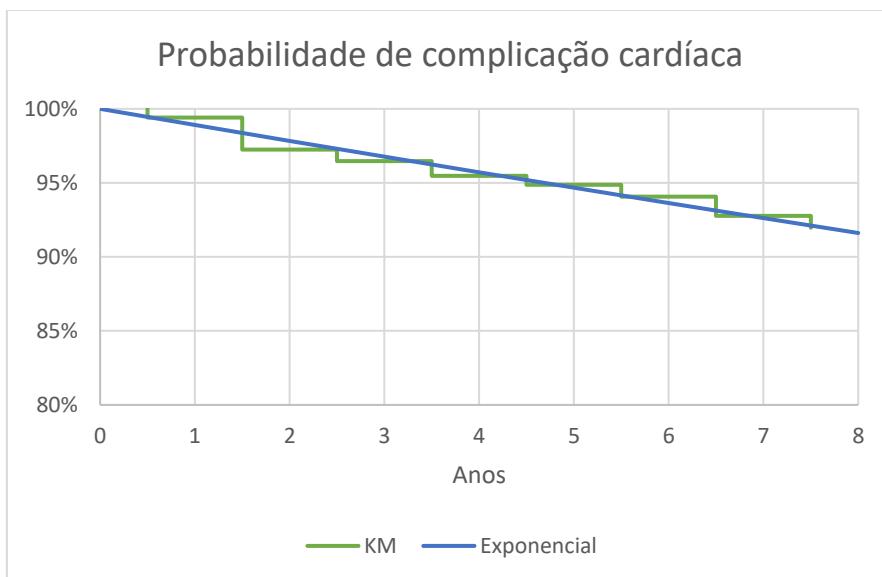


Figura 27. Probabilidade de complicações cardíacas obtida do Kaplan Meier de Borgna-Pignatti et al. 2006 e ajustada de acordo com a distribuição paramétrica exponencial.

A taxa de complicações da B-tal maior relatada em Cunningham et al. foi usado para calcular a taxa de complicações hepáticas.<sup>114</sup> O estudo relatou uma incidência de cirrose identificada por biópsia de 10% para pacientes com idade entre 16 e 24 anos e 15% para aqueles com idade  $\geq 25$  anos. As distribuições Weibull e exponencial foram consideradas para a estimativa paramétrica. O ajuste de Weibull foi considerado melhor com base na avaliação visual (Figura 28).

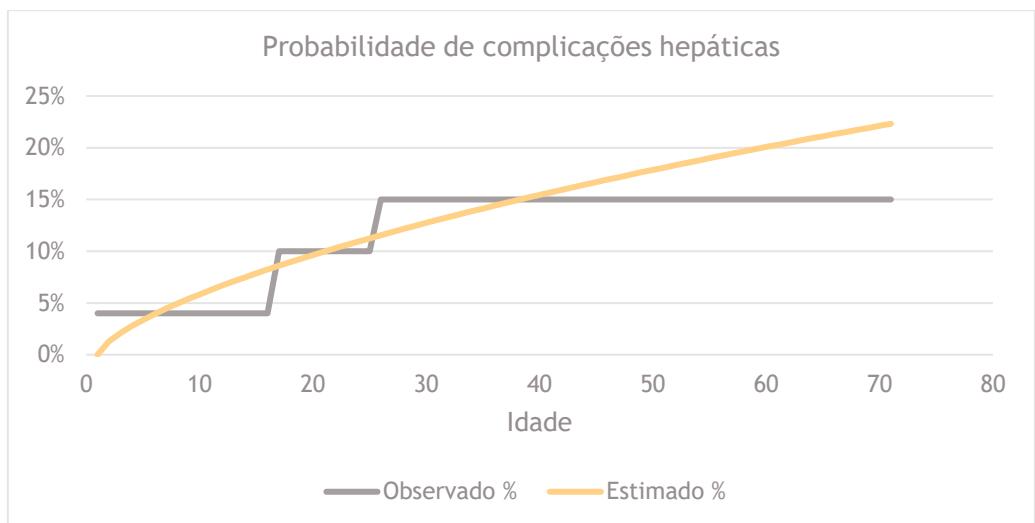


Figura 28. Probabilidade de complicações hepáticas de acordo com a idade. Observado no estudo de Cunningham et al. 2004 e estimado com distribuição de Weibull

A taxa de complicações endocrinológicas foi derivada de Chirico et al.<sup>115</sup> A curva de sobrevida para endocrinopatias múltiplas foi reconstruída a partir da curva de Kaplan-Maier publicada e distribuições paramétricas foram ajustadas aos dados. A distribuição exponencial foi selecionada com base no menor AIC e ajuste visual ao gráfico de Kaplan-Meier reconstruído (Figura 29).

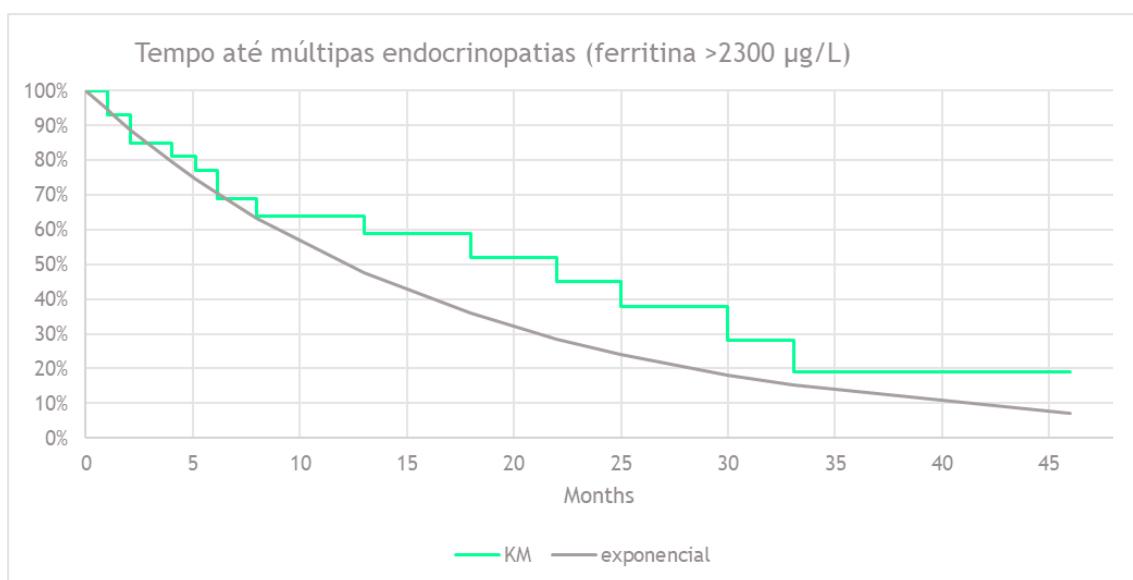


Figura 29. Probabilidade de múltiplas endocrinopatias. Dados obtidos do Kaplan Meier reportado por Chirico et al. 2015 e reconstruídos com distribuição paramétrica exponencial

#### 7.2.7.5 Taxas de incidência de eventos adversos

Taxas de eventos adversos de grau 3/4, relatadas por braço de tratamento, foram extraídas do estudo BELIEVE durante o acompanhamento de 48 semanas. Estas taxas foram convertidas para taxas de 24 semanas e aplicadas continuamente no modelo. Além disso, foram considerados os eventos adversos associados às TQF (Tabela 21), que foram obtidos da literatura.<sup>107</sup> Não foram considerados eventos adversos da terapia com DFO, de acordo com análise de custo-efetividade previamente publicada.<sup>107</sup>

Tabela 21. Taxas de incidência de eventos adversos de grau 3/4 da TQF durante um ano de tratamento

Evento	DFP	DFO	DFX
Agranulocitose	0,6%	0,0%	0,0%
Neutropenia	2,5%	0,0%	0,0%
Hepatite	0,0%	0,0%	0,7%
Síndrome de Fanconi	0,0%	0,0%	0,8%

**Abreviações.** DFO: desferoxamina; DFP: deferiprona; DFX: deferasirox

**Fonte:** Bentley et al. 2013<sup>107</sup>

#### 7.2.7.6 Descontinuação do tratamento

A descontinuação do tratamento com luspatercepte no caso base foi modelada de duas formas diferentes:

- Descontinuação na semana 48

Conforme exposto anteriormente, o luspatercepte foi descontinuado em todos os pacientes que não obtiveram resposta ao final de 48 semanas. Pacientes que alcançaram essa redução clinicamente significativa na carga de transfusão continuaram o tratamento da semana 48 adiante.

- Descontinuação após a semana 48

A probabilidade anual de descontinuação a partir de 48 semanas foi considerada igual à taxa anual de descontinuação por todas as causas relatada no BELIEVE (11,6%).

### 7.2.7.7 Mortalidade

A transição para o estado de saúde de morte no modelo poderia ocorrer devido à mortalidade geral e à mortalidade relacionada com complicações.

- Mortalidade geral

As probabilidades de transição dos estados “vivo sem complicações” para o estado de “morte” foram calculadas com base nas tábuas de mortalidade extrapoladas pelo Ministério da Previdência, que refletem a mortalidade geral da população brasileira.<sup>116</sup> Além disso, aplicou-se um risco relativo adicional de 4,9 à probabilidade de óbito da população geral, para refletir a maior taxa de mortalidade e menor sobrevida de pacientes com B-tal.<sup>117</sup>

As transições do estado de saúde “vivo com complicações” para o estado de saúde de “morte” foram informadas por estimativas de mortalidade relacionada a complicações identificadas na literatura (Tabela 22).

Tabela 22. Risco relativo de morte por complicações da sobrecarga de ferro

	Risco relativo	Fonte
<b>Cardíaco (insuficiência cardíaca e arritmia)</b>	25,6	Borgna-Pignatti et al. 2004 <sup>38</sup>
<b>Endócrino (diabetes, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo)</b>	1,89	Collier et al. (2018) <sup>118</sup>
<b>Fígado (cirrose)</b>	5,43	Fleming et al. (2011) <sup>119</sup>
<b>Complicações múltiplas</b>	25,6	Pressuposto equivalente à complicações de maior risco

### 7.2.8 Desfechos baseados em preferências (utilidade)

#### 7.2.8.1 Estudos de qualidade de vida relacionados à saúde

Foi realizada uma revisão da literatura direcionada para identificar todos os estudos relevantes sobre QVRS para utilização no modelo econômico. Não foram encontrados estudos que elicitaram utilidades baseadas no EQ-5D especificamente para a população brasileira. O estudo BELIEVE coletou dados de qualidade de vida utilizando duas ferramentas: o questionário inespecífico SF-36 e o questionário específico para a doença TranQoL. O mapeamento do formulário TranQoL para o EQ-5D não foi possível por ausência de algoritmo de mapeamento. Embora seja possível o mapeamento do SF-

36 para EQ-5D, os resultados do SF-36 demonstraram que essa ferramenta não foi capaz de detectar diferenças de QVRS entre estados de dependência transfusional, intensidade e tipo de quelantes de ferro ou complicações. Esta limitação do SF-36 pode ser explicada pelo tempo de seguimento do BELIEVE (48 semanas), e porque o instrumento SF-36 é muito genérico para esta população. De qualquer maneira, estudo que avaliou a adequação do EQ-5D na captura da QVRS em indivíduos com B-tal DT, concluiu que este instrumento carece de validade de conteúdo e o índice de utilidade da saúde derivado pode não representar totalmente a carga desta condição de saúde.<sup>120</sup>

Dessa forma, optou-se por selecionar a melhor evidência disponível, e as utilidades foram ajustadas considerando a norma brasileira de acordo com a recomendação da diretriz de qualidade de vida em avaliações econômicas.<sup>121</sup> Em detalhes, o multiplicador foi calculado como a razão entre a utilidade da população geral brasileira obtida do estudo de Santos et al.<sup>122</sup> e a utilidade da população geral inglesa para cada faixa etária, e este multiplicador foi utilizado para ajustar os valores de utilidade no modelo (por exemplo, a utilidade da população geral inglesa de 30 anos é 0,922 e da população brasileira é 0,85, resultando no multiplicador 0,92 (0,85/0,922). Este foi então utilizado para ajustar as utilidades de cada estado de saúde. O mesmo foi feito para cada faixa etária).

Dois estudos de *time-trade-off* (TTO) foram utilizados para informar utilidade para cada um dos estados de saúde da carga transfusional (Tabela 23). Para pacientes IT, foram aplicados valores de utilidade obtidos de Matza et al.<sup>123</sup> Este estudo aplicou a metodologia de TTO em 207 indivíduos da população geral no Reino Unido.<sup>123</sup> Já as estimativas de utilidade para os estados de saúde de BDT, MDT e ADT foram obtidas de um estudo TTO conduzido com 188 indivíduos da população geral no Reino Unido.<sup>124</sup> Este estudo TTO demonstrou que a utilidade de pacientes que estão em uso de quelantes injetáveis é menor do que daqueles pacientes em uso de quelantes orais. Dessa forma, as utilidades foram ponderadas de acordo com a proporção de pacientes em uso de quelantes orais (36% em uso de DFP e 59% em uso de DFX) e de quelantes injetáveis (29% em uso de DFO) de acordo com dados do início do estudo BELIEVE.

Tabela 23. Utilidades aplicadas no caso base do modelo

Estado de saúde	Utilidade	Fonte	Utilidade ajustada*
<b>Independente de transfusão</b>	<b>0,91</b>	Matza et al. 2018 <sup>123</sup>	<b>0,84</b>
<b>Baixa carga de transfusão</b>	<b>0,73</b>	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	<b>0,67</b>
Quelante oral	0,74	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	
Quelante injetável	0,70	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	
<b>Média carga de transfusão</b>	<b>0,58</b>	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	<b>0,54</b>
Quelante oral	0,60	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	
Quelante injetável	0,54	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	
<b>Alta carga de transfusão</b>	<b>0,41</b>	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	<b>0,38</b>
Quelante oral	0,43	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	
Quelante injetável	0,37	Martin et al.2023 <sup>124</sup>	

\*Os valores ajustados apresentados consideram o multiplicador para população brasileira com idade de 30 anos. No modelo o ajuste para a população brasileira por estado de saúde foi realizado diretamente na engenharia do modelo, de acordo com os multiplicadores para cada faixa etária.

Valores alternativos de utilidade encontrados na busca de literatura também foram avaliados. O estudo de Goss et al.<sup>124</sup> foi preferido, pois foi realizado com apenas oito pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica dependentes de transfusão nos Estados Unidos. Além do pequeno número amostral, os estados de saúde não representam a doença de interesse no presente modelo.

Da mesma forma, o estudo de Karon et al. foi preferido visto que se trata de um estudo de custo-utilidade, cuja referência primária dos valores de utilidade corresponde a um resumo publicado em congresso.<sup>125</sup> Dessa forma, a aplicabilidade dos valores para o modelo foi dificultada.

#### 7.2.9 Custos e uso de recursos

Todos os custos do modelo estão em reais (R\$) para o ano de 2024. Os custos de anos anteriores foram inflacionados utilizando o IPCA.<sup>126</sup> Os custos de monitoramento e acompanhamento de luspatercepte e de TQF, bem como custos associados a transfusão de CH e manejo de eventos adversos foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e

foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais.<sup>127</sup>

#### 7.2.9.1 Custo de aquisição e administração do luspatercepte

##### 7.2.9.1.1 Preço Proposto para incorporação

Para este pedido de incorporação, a Bristol Myers Squibb apresenta proposta de desconto para incorporação de luspatercepte na indicação proposta no SUS.

O preço proposto, considerando a incidência dos impostos do Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social (PIS/COFINS) e 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), é de R\$ 5.187,40 para luspatercepte 25 mg e R\$ 15.560,45 para luspatercepte 75 mg, consistindo em um desconto de 66,50% sobre o PF 18% (57,31% sobre o PMVG 18%).

Caso a aquisição do luspatercepte ocorra sem incidência de impostos, o preço da ampola de luspatercepte de 25 mg e 75 mg é de R\$ 3.797,92 e R\$ 11.392,47 respectivamente, mantendo-se o mesmo percentual de desconto (66,50% sobre PF sem impostos). Os preços propostos para incorporação estão detalhados na Tabela 24.

Tabela 24. Custo de aquisição do Luspatercepte

Tratamento	Apresentação	PF 18%*	PMVG 18%*	Preço Proposto com impostos (66,50% desconto sobre PF18%)	Preço proposto sem impostos (66,50% desconto sobre PF sem impostos)
Luspatercepte*	25 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS	R\$ 15.484,77	R\$ 12.150,90	R\$ 5.187,40	R\$ 3.797,92
	75 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS	R\$ 46.449,09	R\$ 36.448,60	R\$ 15.560,45	R\$ 11.392,47

PF: Preço Fábrica; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. \* Atualmente o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS. Fonte: # Lista CMED, Abril 2025. <sup>128</sup>

#### Cálculo do custo de luspatercepte

A dose inicial recomendada de luspatercepte é de 1,00 mg/kg por ciclo de tratamento de 21 dias.

No cenário base não foi considerado o compartilhamento de vial de luspatercepte. Pacientes com peso ≤ 50kg recebem dois frascos de 25mg, pacientes com

peso entre 51kg e 75kg recebem um frasco de 75mg. Pacientes com mais de 75kg recebem um frasco adicional de 25mg, e acima de 100Kg, dois frascos adicionais de 25mg. A dose de luspatercepte é limitada a 125mg, pois seria altamente improvável que um paciente com B-tal pesasse mais de 125kg (Tabela 25).

Tabela 25. Número de frascos por dose de luspatercepte em cada ciclo de tratamento de 21 dias

Peso do paciente	Dose de luspatercepte limitada a 125mg
34-50 kg	Dois frascos de 25 mg
51-75 kg	Um frasco de 75 mg
76-100 kg	Um frasco de 75 mg e um frasco de 25 mg
>100 kg	Um frasco de 75 mg e dois frascos de 25 mg

**Fonte:** Estudo BELIEVE

Embora a dose padrão do luspatercepte seja 1mg/kg, a bulha do medicamento permite ajustes na dosagem, podendo ser aumentada para 1,25 mg/kg ou reduzida para 0,8 mg/kg. Dessa forma, para o cálculo de aquisição de luspatercepte foi considerado uma intensidade de dose ponderada baseada no que foi observado no estudo BELIEVE (Tabela 26).

Tabela 26. Proporção de pacientes que tiveram dose aumentada ou reduzida no estudo BELIEVE

Parâmetro	Proporção
1,25mg/kg	28,9%
1,00mg/kg	66%
0,80mg/kg	4,8%
0,60mg/kg	0,5%
<b>Intensidade de dose ponderada</b>	<b>106%</b>

**Fonte:** Estudo BELIEVE CSR

O atraso médio de dose foi estimado com base no número de semanas de atraso, ponderado pela proporção de pacientes no grupo do luspatercepte com atraso na dose. O atraso médio durante o acompanhamento do estudo BELIEVE (48 semanas) foi de 4,03 semanas, resultando em uma utilização de 92% das doses previstas (Tabela 27). O atraso ocorreu por indicação clínica, principalmente em pacientes com Hb > 11,5 g/dL.

Tabela 27. Atraso médio de dose no estudo clínico BELIEVE

Número de atrasos nas doses	% de pacientes no braço do luspatercepte
0	38,6%
1	23,8%
2	15,2%
3	9,4%
≥4	13,0%

**Fonte:** Estudo BELIEVE CSR

Para cálculo do custo de aquisição do luspatercepte foi então multiplicada a intensidade de dose ponderada (106%) pela proporção de utilização das doses previstas (92%), resultando em uma intensidade de dose corrigida de 97,2%. A distribuição de peso observada na população ITT do estudo BELIEVE foi usada para definir o custo médio ponderado do luspatercepte por ciclo de 24 semanas: R\$ 111.833,74 para preço proposto com impostos e R\$ 81.878,27 para preço proposto sem impostos.

Além disso, o luspatercepte deve ser administrado com a supervisão de um profissional de saúde por ter reconstituição em ambiente ambulatorial e/ou hospitalar. Para a administração do luspatercepte foi considerado o custo de R\$ 1,76 referente à administração de medicamento em atenção especializada (código SIGTAP 03.01.10.001-2), corrigido pelo fator SIGTAP de 2,8.

#### 7.2.9.2 Custo de aquisição, administração e monitoramento dos eventos adversos das TQFs

De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde e diretrizes clínicas sobre o tratamento da B-tal<sup>6,7,51</sup> a ferritina sérica foi utilizada para determinar a dose diária média necessária de TQFs. A Tabela 28 apresenta a dose diária média presumida por kg para DFP, DFO e DFX por categoria de ferritina sérica, que foi definida em consulta com especialistas e está em linha com o PCDT de sobrecarga de ferro.<sup>51</sup>

Tabela 28. Dose por dia da terapia de quelante de ferro com base na ferritina sérica

Tipo de quelante	<500 µg/L	≥500 µg/L; <1000 µg/L	≥1000 µg/L; <2500 µg/L	≥2500 µg/L
DFO	20,0mg/kg	25,0mg/kg	40,0mg/kg	60,0mg/kg
DFP	75,0mg/kg	75,0mg/kg	100,0mg/kg	100,0mg/kg
DFX	20,0mg/kg	20,0mg/kg	30,0mg/kg	40,0mg/kg

**Abreviações.** Desferroxamina (DFO), Deferiprona (DFP), Deferasirox (DFX)

O preço de cada TQF foi obtido no banco de preços em saúde (BPS). O preço considerado foi a mediana do valor unitário por apresentação considerando as compras realizadas nos últimos 12 meses a fim de contabilizar todas as negociações feitas no período, e a busca foi feita em julho de 2024 (Tabela 29). Primeiro, o custo por comprimido foi convertido em custo por mg. O custo das TQF foi então estimado utilizando a dose média diária por paciente, com base no peso da população ITT do estudo BELIEVE, a duração do ciclo de tratamento de 7 dias e o número necessário de doses por ciclo de tratamento. Não foram considerados custos referentes à administração da DFO, visto que a bomba de infusão não é fornecida no SUS. Os custos podem estar subestimados, visto que devido ao acesso restrito a bombas de infusão, alguns pacientes são internados para receber a medicação, prática esta identificada em consulta com especialistas.

Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos TQFs

Medicamento	Apresentação	Dose	Custo unitário	Fonte
DFO	Pó liof para injeção	500 mg	R\$ 24,60	BPS
DFP	Comprimido	500 mg	R\$ 10,05	BPS
		125 mg	R\$ 16,01	BPS
DFX	Comprimido	250 mg	R\$ 12,59	BPS
		500 mg	R\$ 34,17	BPS

**Abreviações.** Desferroxamina (DFO), Deferiprona (DFP), Deferasirox (DFX); BPS: banco de preços em saúde. Os custos unitários se referem a ao valor mediano unitário das compras realizadas entre julho 2023 e julho 2024, BPS

A proporção de pacientes em uso de cada TQF observada na população ITT do estudo BELIEVE foi utilizada para definir a proporção de pacientes que receberam DFO, DFP e DFX no modelo (Tabela 30). A distribuição soma 124,4%, visto que as terapias combinadas foram permitidas.

Tabela 30. Proporção de pacientes em uso de terapias quelantes de ferro no estudo BELIEVE

Terapia quelante de ferro (TQF)	Proporção de pacientes
Desferroxamina (DFO)	29,2%
Deferiprona (DFP)	36,3%
Deferasirox (DFX)	58,9%

**Fonte:** Estudo BELIEVE CSR

Os custos de monitoramento clínico dos pacientes que recebem TQF (Tabela 31), foram baseados no uso de recursos reportados por Bentley et al.<sup>107</sup> e no PCDT de sobrecarga de ferro do Ministério da Saúde.<sup>51</sup>

Tabela 31. Frequência de Monitoramento de TQF por ano

Evento	DFP	DFO	DFX
Contagem de neutrófilos	52	0	0
Zinco sérico	4	0	0
Ferritina	12	4	12
Audiometria	0	4	1
Oftalmologia	0	4	1
Creatinina sérica	0	0	12
Função hepática	0	0	12
Exame comum de urina	0	0	12

**Fonte:** Bentley et al. 2013<sup>107</sup> **Abreviações.** Desferrioxamina (DFO), Deferiprona (DFP), Deferasirox (DFX)

Os custos de monitoramento foram obtidos da tabela SIGTAP e corrigidos pelo fator de 2,8. Os valores unitários sem correção estão apresentados na Tabela 32.

Tabela 32. Custos unitários do monitoramento de TQFs

Evento	Custo unitário	Fonte
Contagem de neutrófilos	R\$ 4,11	SIGTAP (02.02.02.038-0)
Zinco sérico	R\$ 15,65	SIGTAP (02.02.07.035-2)
Dosagem de ferritina	R\$ 15,59	SIGTAP (02.02.01.038-4)
Audiometria tonal limiar (via aérea/óssea)	R\$ 21,00	SIGTAP (02.11.07.004-1)
Oftalmologista avaliação	R\$ 10,00	SIGTAP (03.01.01.007-2)
Dosagem de creatinina	R\$ 1,85	SIGTAP (02.02.01.031-7)
Urina I	R\$ 3,70	SIGTAP (02.02.05.001-7)
Lesão e função hepática <sup>a</sup>	R\$ 20,05	
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP)	R\$ 2,01	SIGTAP (02.02.01.065-1)
Dosagem de Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO)	R\$ 2,01	SIGTAP (02.02.01.064-3)
Dosagem de bilirrubina total e frações	R\$ 2,01	SIGTAP (02.02.01.020-1)
Determinação de tempo e atividade de protrombina (TAP)	R\$ 2,73	SIGTAP (02.02.02.014-2)
Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)	R\$ 5,77	SIGTAP (02.02.02.013-4)

<b>Dosagem de fosfatase alcalina (FA)</b>	R\$ 2,01	SIGTAP (02.02.01.042-2)
<b>Dosagem de Gama-Glutamil-Transferase (Gama-GT)</b>	R\$ 3,51	SIGTAP (02.02.01.046-5)
<b>Acompanhamento de paciente com hemoglobinopatias</b>	R\$ 27,50	SIGTAP (03.01.12.003-0)
<b>Consulta ambulatorial atenção especializada</b>	R\$ 10,00	SIGTAP (03.01.01.007-2)

<sup>a</sup>Função hepática se refere ao conjunto dos seguintes exames bioquímicos: TGP, TGO, bilirrubina total e frações, FA, GGT, TAP e TPPA.

### 7.2.9.3 Custos de transfusão

Os recursos relacionados à transfusão de CH baseou-se nos dados a nível do paciente do estudo BELIEVE até à semana 120. A Tabela 33 e a Tabela 34 mostram o número médio de CH e de visitas transfusionais por categoria de dependência transfusional e estado de resposta no início do estudo e em cada período de 24 semanas entre as semanas 48 e 120. Como a resposta é medida às 48 semanas, assumiu-se que até este ponto aos pacientes em tratamento com luspatercepte e MTS seria atribuído o mesmo número de unidades de CH. O número médio de unidades de glóbulos vermelhos e visitas observadas às 120 semanas para cada estado de dependência transfusional foi transportado para o resto do horizonte temporal do modelo.

Tabela 33. Número de concentrados de hemácias por categoria de dependência transfusional

Semanas	Respondedores luspatercepte			MTS / Não respondedores luspatercepte		
	BDT	MDT	ADT	BDT	MDT	ADT
<b>Linha de base até semana 48</b>	8,5	12,7	17,2	8,5	12,7	17,2
<b>Semana 48 - 72</b>	7,4	11,8	17,2	8,1	12,6	17,3
<b>Semana 72 - 96</b>	6,4	11,8	17,2	8,1	12,4	16,9
<b>Semana 96 - 120</b>	6,5	13,0	17,2	8,3	12,2	16,8

**Fonte:** Estudo BELIEVE CSR

Tabela 34. Número de visitas transfusionais por categoria de dependência transfusional

Semanas	Respondedores luspatercepte			MTS / Não respondedores luspatercepte		
	BDT	MDT	ADT	BDT	MDT	ADT
<b>Linha de base até semana 48</b>	6,8	7,2	8,2	6,8	7,2	8,2
<b>Semana 48 - 72</b>	6,8	7,2	8,2	6,8	7,2	8,2
<b>Semana 72 - 96</b>	6,8	7,2	8,2	6,8	7,2	8,2
<b>Semana 96 - 120</b>	6,2	7,6	8,2	6,6	7,4	8,1

**Fonte:** Estudo BELIEVE CSR

Para estimar o custo de transfusão, foi realizado um micro custeio considerando todos os processos relacionados à transfusão, ou seja, a doação e o screening laboratorial do doador, o processamento da bolsa, os exames pré transfusionais, o procedimento de transfusão em si e os eventos adversos relacionados a transfusão.

Foi realizada uma pesquisa com especialistas para estimar a frequência de eventos adversos e o uso de recursos relacionados à transfusão, conforme apresentado na Tabela 35.

**Tabela 35. Uso de recursos relacionados a transfusão de CH para pacientes com B-tal DT**

Parâmetros	Valor	Fonte
<b>Proporção média de transfusões necessitando de componentes filtrados</b>	100%	Consulta com especialistas
<b>Proporção média de transfusões necessitando de fenotipagem</b>	100%	Consulta com especialistas
<b>Proporção média de transfusões necessitando de componentes lavados</b>	24,7%	Consulta com especialistas
<b>Proporção média de transfusões necessitando de componentes irradiados</b>	32,9%	Consulta com especialistas
<b>Frequência de eventos adversos do total de transfusões</b>	15%	Consulta com especialistas
<b>Proporção de eventos adversos resultantes em admissão hospitalar</b>	5%	Consulta com especialistas

Os custos unitários de procedimentos associados à transfusão de CH foram valorados de acordo com a tabela SIGTAP e multiplicados pelo fator 2.8, e os valores unitários não ajustados estão apresentados na Tabela 36. Os custos hospitalares de eventos adversos associados à transfusão e CH foram obtidos de via Tabwin do DATASUS, do sistema de informações hospitalares para o CID10 T80 (Complicações secundárias a infusões, transfusões e injeções terapêuticas) do ano de 2023 e ajustados para 2025 de acordo com o IPCA.

**Tabela 36. Custos unitários relacionados a transfusão de CH**

Procedimento	Custo unitário (R\$)	Fonte
<b>Pré-transfusão</b>		
<b>Triagem clínica de doador (a) de sangue</b>	R\$ 10,00	SIGTAP (03.06.01.003-8)
<b>Exames imuno-hematológicos em doador de sangue</b>	R\$ 15,00	SIGTAP (02.12.01.001-8)

<b>Exames pré-transfusionais I (tipagem ABO, RH)</b>	R\$ 17,04	SIGTAP (02.12.01.002-6)
<b>Exames pré transfusionais II (prova cruzada)</b>	R\$ 17,04	SIGTAP (02.12.01.003-4)
<b>Coleta de sangue p/ transfusão</b>	R\$ 22,00	SIGTAP (03.06.01.001-1)
<b>Preparo</b>		
<b>Deleucotização de CH<sup>a</sup></b>	R\$ 45,00	SIGTAP (02.12.02.001-3)
<b>Irradiação de sangue e componentes destinados a transfusão<sup>b</sup></b>	R\$ 13,61	SIGTAP (02.12.02.003-0)
<b>Preparo de componentes lavados<sup>c</sup></b>	R\$ 5,00	SIGTAP (02.12.02.005-6)
<b>Preparo de componentes aliquotados</b>	R\$ 5,00	SIGTAP (02.12.02.004-8)
<b>Processamento de sangue</b>	R\$ 10,05	SIGTAP (02.12.02.006-4)
<b>Fenotipagem de sistema RH-HR<sup>e</sup></b>	R\$ 10,65	SIGTAP (02.02.12.003-1)
<b>Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA e JKB<sup>e</sup></b>	R\$ 10,00	SIGTAP (02.12.01.004-2)
<b>Transfusão</b>		
<b>Transfusão de CH</b>	R\$ 8,09	SIGTAP (03.06.02.006-8)
<b>Pós transfusão</b>		
<b>Eventos adversos (custos hospitalares)<sup>e</sup></b>	R\$ 652,85	Sistema de informações hospitalares para o CID10 T80. Eventos adversos (custos hospitalares)

**Abreviações.** CH: concentrados de hemácias. Proporção de uso de recursos considerados no microcusteio, conforme descrito na tabela 35. Em detalhes, <sup>a</sup>100% dos CH são deleucocitados/filtrados; <sup>b</sup> Apenas 32,9% dos CH são irradiados; <sup>c</sup>24,7% dos CH são lavados, <sup>d</sup> 100% dos CH são fenotipados <sup>e</sup> 15% das transfusões têm eventos adversos, e destes, apenas 5% resultam em internação hospitalar com duração média de 3 dias, o custo médio com eventos adversos por paciente seria de R\$ 14,69.

Para valoração dos custos com salários, foram considerados salários médios anuais para a população brasileira de 2024 (ajustados para taxa de desemprego) obtidos da *Institute ERI Economic Research*.<sup>129</sup> Para o cálculo do custo com profissional médico e de enfermagem por hora considerou-se também o número de horas trabalhadas por semana de 37,9 horas.<sup>130</sup> Os custos com salários estão considerados na Tabela 37.

Tabela 37. Custos com salários considerados

Profissional	Salário médio anual (R\$)	Salário médio por hora (R\$)
	Média	Média
<b>Médico</b>	296.565,00	150,50
<b>Enfermagem</b>	99.819,00	50,60

**Fonte:** *Institute ERI Economic Research*<sup>129</sup> e *International Labour Organization*<sup>130</sup>

O tempo dispendido por cada profissional foi obtido através da consulta com especialistas, e estão apresentados na Tabela 38. A mediana de tempo dispendida por cada profissional em cada etapa do procedimento de transfusão foi multiplicada pelo

custo por hora de cada profissional, para se obter o custo total com salários. No total, os custos com salários foram estimados em R\$ 151,33 por CH transfundido.

*Tabela 38. Custos relacionados com profissionais por transfusão de CH*

Profissional	Mediana de tempo (horas)	Custo (R\$) <sup>a</sup>
<b>Pré transfusão</b>		
<b>Hematologista</b>	0,25	R\$ 37,62
<b>Enfermeira</b>	0,42	R\$ 21,10
<b>Transfusão</b>		
<b>Hematologista</b>	0,17	R\$ 25,08
<b>Enfermeira</b>	1,00	R\$ 50,65
<b>Pós transfusão</b>		
<b>Hematologista</b>	0,00	R\$ 0,00
<b>Enfermeira</b>	0,33	R\$ 16,88
<b>Custo total</b>		<b>R\$ 151,33</b>

<sup>a</sup> Calculado como mediana de tempo dispendida por cada profissional em cada etapa do procedimento de transfusão multiplicada pelo custo por hora de cada profissional.

O custo total por CH transfundido foi estimado em R\$ 657,66, e inclui custos ambulatoriais relacionados ao procedimento de transfusão com aplicação do fator de correção de 2,8 (R\$ 491,63), custos hospitalares relacionados a eventuais eventos adversos das transfusões (R\$ 14,69) e custos com salários de profissionais da saúde (R\$ 151,33). Os custos ambulatoriais relacionados ao procedimento de transfusão representam a maior parte dos custos relacionados à transfusão de CH.

#### *7.2.9.4 Custo de complicações*

Os custos com complicações foram estimados a partir da literatura (Tabela 39). O custo de complicações cardíacas foi obtido do estudo com pacientes com insuficiência cardíaca no SUS.<sup>131</sup> Pressupõe-se que os custos das complicações hepáticas correspondem a uma internação anual, baseado em estudo de custeio da B-tal no Reino Unido.<sup>132</sup> Os custos de internação no Brasil foram então obtidos do DATASUS, do sistema de informações hospitalares (SIH) do SUS via TabWin, referentes ao valor médio das AIH aprovadas associadas ao código de procedimento SIGTAP 03.03.07.007-2 de julho de 2023 a julho de 2024.

Os custos das complicações endócrinas foram estimados como uma média ponderada com base na proporção de pacientes com (19,7%) e sem diabetes (80,3%).<sup>105</sup>

Os custos anuais do tratamento do diabetes correspondem aos custos médicos diretos publicados por Bahia et al.<sup>133</sup> Os custos de complicações endocrinológicas não diabetes foram estimados através de microcusteio utilizando parâmetros de custo do SIGTAP, e considerando uso de recursos previstos pelos PCDTs de hipoparatiroidismo, em diretrizes clínicas de tratamento do hipopituitarismo e do hipotireoidismo<sup>134-136</sup>. Os custos de medicamentos do BPS foram calculados como a média ponderada das compras dos últimos 12 meses com pesquisa realizada em setembro de 2024.

Tabela 39. Custo com complicações

Complicações	Custo anual	Fonte
<b>Complicações cardíacas</b>		
<b>Insuficiência cardíaca</b>	R\$ 10.307,53	Araujo et al. <sup>131</sup>
<b>Complicações endocrinológicas</b>		
<b>Diabetes</b>	R\$ 6.203,65	Bahia et al. <sup>133</sup>
<b>Hipogonadismo</b>	R\$ 1.705,96	Microcusteio baseado em Bhasin et al. <sup>134</sup>
<b>Hipoparatiroidismo</b>	R\$ 2.380,00	Microcusteio baseado no PCDT <sup>135</sup>
<b>Hipotireoidismo</b>	R\$ 220,28	Microcusteio baseado em Jonklaas et al. <sup>136</sup>
<b>Complicações hepáticas</b>	R\$ 1.597,45	Custo por internação obtido do Sistema de informações hospitalares (código SIGTAP 03.03.07.007-2)

#### 7.2.9.5 Custo de eventos adversos

O custo total dos eventos adversos foi estimado por ciclo com base na incidência relatada no estudo BELIEVE,<sup>16</sup> e foram computados por todo o período que os pacientes permaneceram em tratamento com luspatercepte. Os custos para eventos adversos de grau 3/4 para luspatercepte e MTS foram obtidos do sistema de informações hospitalares (SIH), considerando o valor médio pago por AIH no período de julho de 2023 a julho de 2024 ou da literatura (Tabela 40).

*Tabela 40. Frequência de eventos adversos do estudo BELIEVE e custos de eventos adversos imputados no modelo.*

Evento	Luspatercepte + MTS (n=223)	MTS (n=109)	Custo unitário	Fonte
<b>Dor lombar</b>	1,3%	0,9%	R\$ 391,28	Mendonça et al. <sup>137</sup>

<b>Infecção respiratória</b>	0,9%	0,0%	R\$ 1.365,00	SIH via Tabwin para o código SIGTAP - (03.03.14.015-1 - Tratamento de pneumonias ou influenza ([Gripe])
<b>Cefaleia</b>	0,4%	0,9%	R\$ 0,00	Pressuposto - sem custos adicionais
<b>Dor óssea</b>	1,3%	0,0%	R\$ 164,70	SIGTAP - inclui consulta médica em atenção especializada, radiografia de coluna tóraco-lombar e radiografia de coluna lombo-sacra
<b>Tosse</b>	0,4%	0,0%	R\$ 0,00	Pressuposto - sem custos adicionais
<b>Diarreia</b>	0,4%	0,0%	R\$ 0,00	Pressuposto - sem custos adicionais
<b>Faringite</b>	0,4%	0,0%	R\$ 0,00	Pressuposto - sem custos adicionais
<b>Vômitos</b>	0,4%	0,0%	R\$ 123,99	SIH via Tabwin para o código SIGTAP - 03.01.06.006.1 - Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em Clínica Médica
<b>Hipertensão</b>	1,8%	0,0%	R\$ 497,63	SIH via Tabwin para o código SIGTAP - 03.03.06.010-7- Tratamento de crise hipertensiva
<b>Hiperuricemia</b>	2,7%	0,0%	R\$ 123,99	SIH via Tabwin para o código SIGTAP - 03.01.06.006.1 - Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em Clínica Médica
<b>Gastroenterite</b>	0,9%	0,0%	R\$ 496,10	SIH via Tabwin para o código SIGTAP - 03.03.07.009-9 - Tratamento de enterites e colites não infecciosas

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte; SIH: Sistema de informação hospitalar

## 7.2.10 Análises

### 7.2.10.1 Análises de sensibilidade estruturais

Para explorar o impacto de critério de resposta do modelo nos resultados, foi conduzida análise de sensibilidade estrutural, considerando:

- *Critério de resposta rolante (redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional).*

### 7.2.10.2 Análises de sensibilidade determinística e probabilística

Foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística para explorar o impacto de 49 parâmetros de entrada nos resultados, o limite inferior e superior dos parâmetros avaliados estão apresentados na Tabela 41. Os parâmetros foram variados dentro do seu intervalo de confiança, quando este foi reportado, ou então variados em  $\pm 20\%$ . Os resultados foram apresentados em um diagrama de tornado.

Tabela 41. Limites inferior e superior de parâmetros incluídos na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto anual: Custos	0%	10%
Taxa de desconto anual: desfechos de efetividade	0%	10%
Proporção de mulheres (%)	0,46	0,70
Peso médio (kg)	46,24	69,36
Probabilidade de descontinuação do Luspatercepte após 48 semanas	4,6%	6,9%
Hazard ratio (ferritina sérica intermediária versus alta) - Complicações cardíacas	2,97	4,45
Hazard ratio (ferritina sérica intermediária versus alta) - Complicações endocrinológicas	1,24	5,63
Hazard ratio (ferritina sérica intermediária versus baixa) - Complicações cardíacas	1,00	1,33
Hazard ratio (ferritina sérica intermediária versus baixa) - Complicações endocrinológicas	0,43	6,73
Hazard ratio (ferritina sérica intermediária versus baixa) - Complicações hepáticas	0,43	6,73
Complicações hepáticas: taxa (exponential)	0,0040	0,0060
Aumento de mortalidade por complicações cardíacas, RR	20,48	30,72
Aumento de mortalidade por complicações endocrinológicas, RR	1,51	2,27
Aumento de mortalidade por complicações hepáticas, RR	4,35	6,52
Aumento de mortalidade por múltiplas complicações, RR	20,48	30,72
Aumento de mortalidade relacionada à beta talassemia	3,92	5,88
Proporção de pacientes em uso de desferrioxamina (DFO)	0,23	0,35
Proporção de pacientes em uso de deferiprona (DFP)	0,29	0,44
Proporção de pacientes em uso de deferasirox (DFX)	0,47	0,71
Luspatercepte 25mg frasco custo <sup>a</sup>	4149,92	6224,88
Luspatercepte 75mg frasco custo <sup>a</sup>	12448,36	18672,53
Desferrioxamina (DFO) 500mg custo	2,96	3,86
Deferiprona (DFP) 500mg custo	8,04	12,06
Deferasirox (DFX) 125mg custo	12,81	19,21
Deferasirox (DFX) 250mg custo	10,07	15,11
Deferasirox (DFX) 500mg custo	27,34	41,00
Custo por visita de transfusão	61,60	92,40
Custo por unidade de concentrado de hemácia	526,12	789,19
Custo por consulta médica para prova cruzada	22,40	33,60
Custo por ciclo (24 semanas) para complicações cardíacas	4123,01	6184,52
Custo por ciclo (24 semanas) para complicações endocrinológicas	1019,75	1529,62
Custo por ciclo (24 semanas) para complicações não cardíacas	638,98	958,47
Custo com eventos adversos, luspatercepte	16,90	25,34
Custo com eventos adversos de terapia quelante de ferro (TQF), luspatercepte	7,75	11,63
Custo com eventos adversos de terapia quelante de ferro (TQF), placebo	7,75	11,63
Custos de monitoramento, luspatercepte	597,64	896,46
Custos de monitoramento, placebo	597,64	896,46
Utilidade no estado de independente de transfusão <sup>b</sup>	0,90	0,94
Utilidade no estado de baixa dependência transfusional <sup>b</sup>	0,58	0,87
Utilidade no estado de dependência transfusional intermediária <sup>b</sup>	0,47	0,70
Utilidade no estado de alta dependência transfusional <sup>b</sup>	0,33	0,50
Desutilidade de complicações cardíacas	0,09	0,14

<b>Desutilidade de complicações endocrinológicas</b>	0,06	0,10
<b>Desutilidade de complicações hepáticas</b>	0,06	0,10
<b>Desutilidade de complicações múltiplas</b>	0,12	0,17
<b>Desutilidade de eventos adversos, luspatercepte</b>	0,000008	0,000012
<b>Desutilidade de eventos adversos, placebo</b>	0,000003	0,000004
<b>Desutilidade de eventos adversos de terapia quelante de ferro (TQF), luspatercepte</b>	0,000390	0,000586
<b>Desutilidade de eventos adversos de terapia quelante de ferro (TQF), placebo</b>	0,000390	0,000586

<sup>a</sup>Custo com impostos; <sup>b</sup>Os valores na tabela não estão ajustados para a população brasileira, um multiplicador foi utilizado para ajustar as utilidades para cálculo diretamente no modelo.

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida com 5000 iterações para avaliar o impacto da incerteza relacionada aos parâmetros nos resultados do modelo. As probabilidades, proporções e utilidades foram variadas de acordo com a distribuição beta, e os custos foram variados de acordo com a distribuição gama.

### 7.3 Incertezas

A elaboração de um modelo de custo-utilidade sempre se mostra desafiadora, uma vez que consiste em uma representação matemática simplificada de fenômenos complexos em saúde, além de sua interação com o sistema de saúde em si. O modelo foi adaptado para acomodar as premissas metodológicas, clínicas e econômicas aplicáveis ao cenário brasileiro.

O modelo econômico buscou captar o benefício relacionado à redução da carga transfusional em termos da melhora da qualidade de vida e das complicações relacionadas à sobrecarga de ferro. No entanto, representar as consequências a longo prazo desta condição ultrarrara e de progressão lenta representa um grande desafio. Com objetivo de traduzir os benefícios clínicos do luspatercepte, a análise econômica foi construída com as melhores evidências disponíveis e considerando estados de saúde relevantes na B-tal.

Os principais parâmetros de incerteza no modelo foram avaliados em análises de sensibilidade estruturais, determinística e probabilística. Além disso, o modelo baseado em Excel permite que premissas alternativas relacionadas a ajustes paramétricos usando caixas drop-down sejam escolhidas. Os resultados são mostrados para os cenários mais relevantes.

As principais premissas adotadas para construção do modelo e suas justificativa são apresentados no Apêndice II.

## 7.4 Resultados

### 7.4.1 Resultados do caso base

As Tabela 42 e Tabela 43 apresentam os resultados da análise do caso base. O tratamento com luspatercepte + MTS resultou em ganho de 0,465 AVAQs vs. MTS isolado. A RCUI foi de R\$ 777,320,64 por AVAQ ao considerar o preço proposto com impostos (R\$ 5.187,40 para luspatercepte 25 mg e 15.560,45 para luspatercepte 75 mg) e R\$ 557.234,19 por AVAQ ao considerar o preço proposto desonerado (R\$ 3.797,92 para luspatercepte 25 mg e R\$ 11.392,47 para luspatercepte 75 mg).

Tabela 42. Resultados do caso base- preço proposto com impostos

	Luspatercepte + MTS	MTS
<b>Totais por tratamento (descontado)</b>		
Custo total	R\$ 1.189.087,86	R\$ 828.011,79
AVAQ totais	5,34	4,88
<b>Resultados incrementais (vs. MTS)</b>		
Custo incremental	R\$ 361.076,07	
AVAQ ganhos	0,465	
RCUI (por AVAQ)	R\$ 777.320,64	

*Abreviações. AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental.*

Tabela 43. Resultados do caso base – preço proposto desonerado

	Luspatercepte + MTS	MTS
<b>Totais por tratamento (descontado)</b>		
Custo total	R\$ 1.086.854,70	R\$ 828.011,79
AVAQ totais	5,34	4,88
<b>Resultados incrementais (vs. MTS)</b>		
Custo incremental	R\$ 258.842,90	
AVAQ ganhos	0,465	
RCUI (por AVAQ)	R\$ 557.234,19	

*Abreviações. AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental.*

A associação de luspatercepte ao MTS resultou em uma redução de custos associados a transfusões de CH, TQF e complicações associadas à sobrecarga de ferro (Tabela 44)

Tabela 44. Custos por categoria – cenário base com preço proposto com impostos

Categoria de custo	Luspatercepte	MTS	Incremental
<b>Luspatercepte</b>	R\$ 381.718,46	R\$ 0,00	R\$ 381.718,46
<b>Custo do medicamento Luspatercepte</b>	R\$ 381.670,41	R\$ 0,00	R\$ 381.670,41
<b>Custo de administração de Luspatercepte</b>	R\$ 48,05	R\$ 0,00	R\$ 48,05
<b>Terapia de quelação de ferro</b>	R\$ 570.392,81	R\$ 573.999,64	-R\$ 3.606,83
<b>Custo do medicamento</b>	R\$ 553.853,01	R\$ 557.410,24	-R\$ 3.557,24
<b>Monitoramento</b>	R\$ 16.539,81	R\$ 16.589,40	-R\$ 49,59
<b>Transfusões de CH</b>	R\$ 217.271,19	R\$ 234.014,25	-R\$ 16.743,05
<b>Complicações</b>	R\$ 19.428,14	R\$ 19.782,76	-R\$ 354,63
<b>Complicações cardíacas</b>	R\$ 3.059,11	R\$ 3.082,62	-R\$ 23,51
<b>Complicações endócrinas</b>	R\$ 10.563,85	R\$ 10.688,61	-R\$ 124,76
<b>Complicações hepáticas</b>	R\$ 285,20	R\$ 286,73	-R\$ 1,52
<b>Complicações múltiplas</b>	R\$ 5.519,98	R\$ 5.724,81	-R\$ 204,83
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 277,26	R\$ 215,14	R\$ 62,12
<b>Luspatercepte/placebo</b>	R\$ 62,76	R\$ 0,00	R\$ 62,76
<b>TQF</b>	R\$ 214,50	R\$ 215,14	-R\$ 0,64

**Abreviações.** MTS: melhor tratamento de suporte; CH: concentrado de hemácias, TQF: terapia quelante de ferro

O ganho de AVAQs por estado de saúde do modelo está apresentado na Tabela 45. Nota-se que o ganho de AVAQ concentrou-se principalmente nos estados de saúde sem complicações, principalmente relacionados a diminuição da dependência transfusional.

Tabela 45. Anos de vida ajustados para qualidade ganhos por estado de saúde do modelo

	Luspatercepte	MTS	Incremental
<b>Transfusão</b>	5,802	5,339	0,463
<b>Complicações</b>	-0,446	-0,453	0,007
<b>Cardíacas</b>	-0,034	-0,034	0,000
<b>Endocrinológicas</b>	-0,332	-0,335	0,004
<b>Hepáticas</b>	-0,014	-0,014	0,000
<b>Múltiplas</b>	-0,067	-0,069	0,002
<b>Eventos adversos</b>	-0,011	-0,011	0,000
<b>Luspatercepte</b>	0,000	0,000	0,000
<b>TQF</b>	-0,011	-0,011	0,000

**Abreviações.** TQF: terapia quelante de ferro

A Figura 30 mostra a diferença no número médio de CH nos pacientes vivos por ciclo do modelo para a intervenção luspatercepte e para o comparador MTS.

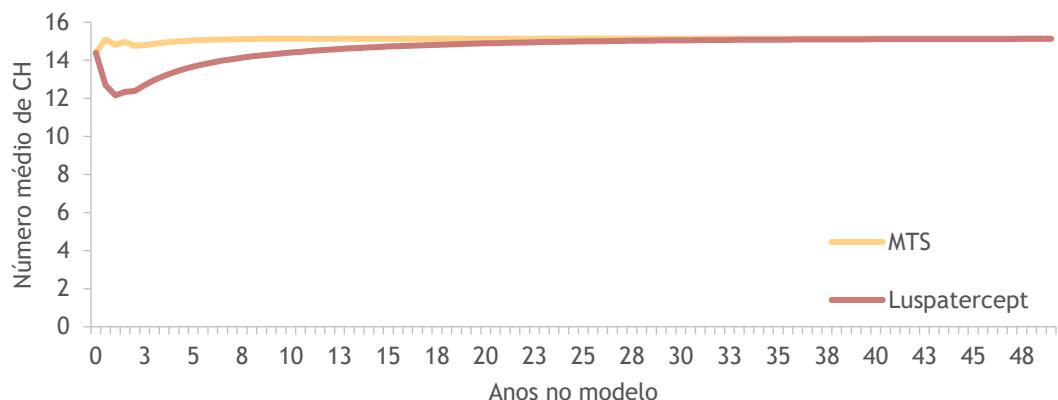


Figura 30. Número médio de CH nos pacientes vivos por ciclo e intervenção

#### 7.4.2 Resultados da análise de sensibilidade estrutural

Considerando-se o critério de resposta rolante ao invés do fixo adotado no caso base, o ganho incremental de AVAQs seria de 0,644. A RCUI nesta análise seria de R\$ 848.320,38 por AVAQ considerando preço proposto com impostos (Tabela 46) e R\$ 609.844,40 por AVAQ considerando preço proposto sem impostos (Tabela 47)

Tabela 46. Análise de sensibilidade estrutural considerando-se o critério de resposta rolante – preço proposto com impostos

	Luspatercepte + MTS	MTS
<b>Totais por tratamento (descontado)</b>		
Custo total	R\$ 1.374.197,38	R\$ 827.983,56
AVAQ totais	5,52	4,88
<b>Resultados incrementais (vs. MTS)</b>		
Custo incremental	R\$ 546.213,82	
AVAQ ganhos	0,644	
RCUI (por AVAQ)	R\$ 848.320,38	
<b>Abreviações.</b> AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental.		

Tabela 47. Análise de sensibilidade estrutural considerando-se o critério de resposta rolante – preço proposto sem impostos

	Luspatercepte + MTS	MTS
<b>Totais por tratamento (descontado)</b>		
Custo total	R\$ 1.2220.648,22	R\$ 827.983,56
AVAQ totais	5,52	4,88

#### Resultados incrementais (vs. MTS)

<b>Custo incremental</b>	R\$ 392.664,66
<b>AVAQ ganhos</b>	0,644
<b>RCUI (por AVAQ)</b>	R\$ 609.844,40

**Abreviações.** AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, AVG: Anos de vida ganhos, RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

#### 7.4.3 Resultados da análise de sensibilidade determinística

Os resultados das análises de sensibilidade determinística considerando-se o preço do luspatercepte com impostos estão apresentados no gráfico tornado (Figura 31). Os parâmetros com maior impacto na RCUI foram as taxas de desconto aplicadas aos desfechos clínicos e custos.

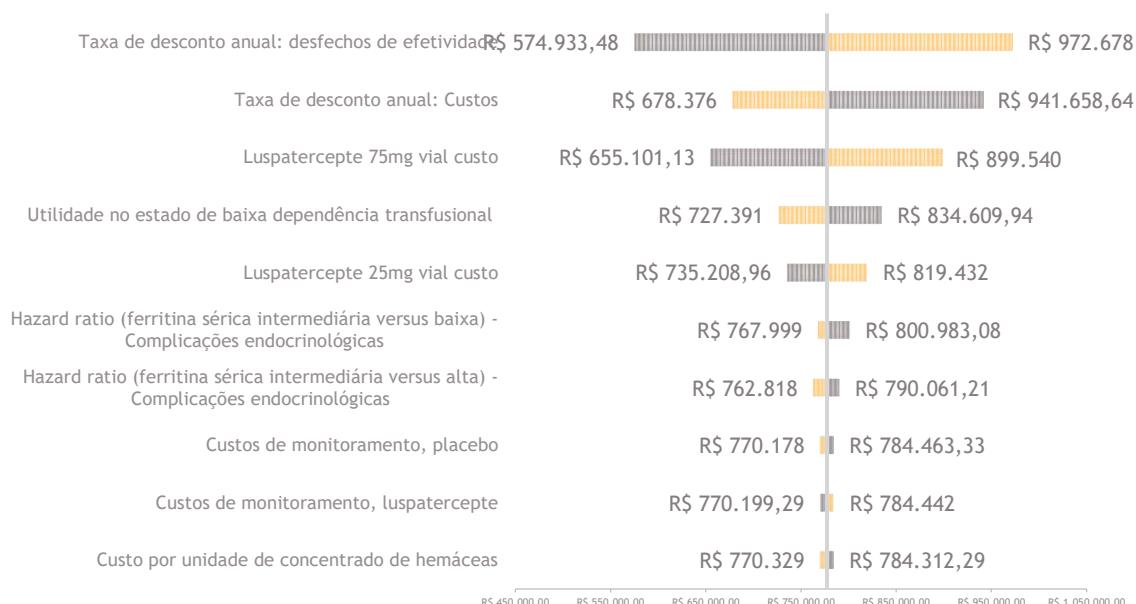


Figura 31. Variação da razão de custo-efetividade incremental na análise de sensibilidade determinística (preço proposto com impostos)

*Legenda: barras cinza: limite inferior do parâmetro e barras amarelas: limite superior do parâmetro.*

A proporção de pacientes em uso de DFX, DFP e DFO, bem como outros parâmetros testados na análise de sensibilidade determinística não aparecem no gráfico de tornado, visto que levaram a uma variação da RCUI menor do que 1%.

#### 7.4.4 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que todas as 5.000 iterações se encontram no quadrante superior direito, ou seja, o luspatercepte +

MTS é mais efetivo do que o comparador MTS e resultam em incremento de custo. Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental na Figura 32.

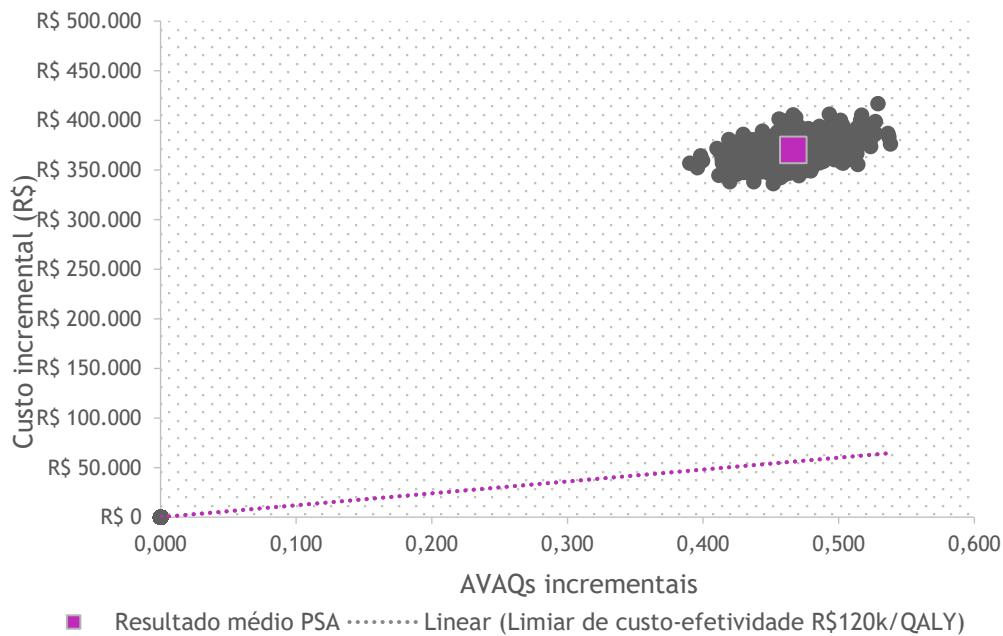


Figura 32. Resultados da análise de sensibilidade probabilística no plano de custo-efetividade incremental

A curva de aceitabilidade (Figura 33) mostra que o luspatercepte associado ao MTS torna-se a opção mais custo-efetiva quando adotado um limiar de disponibilidade para pagar de R\$ 800.000,00 por QALY.

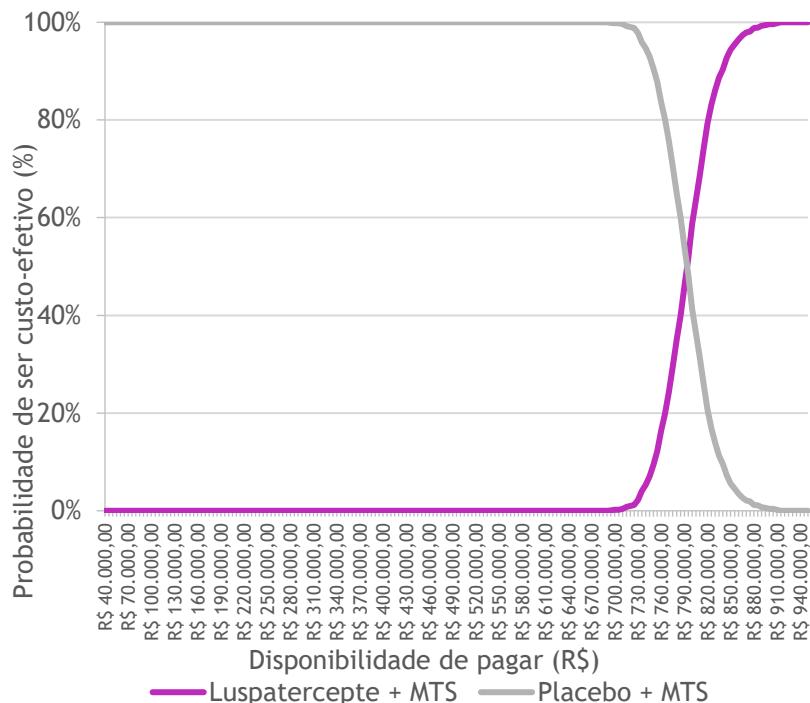


Figura 33. Curva de aceitabilidade

### 7.5 Considerações finais da avaliação econômica

Apesar de importante em um processo de ATS, o método utilizado na análise de custo-utilidade pode não capturar adequadamente o valor que o luspatercepte oferece aos pacientes, especialmente por não considerar o principal objetivo do tratamento da B-tal DT, que é manter níveis adequados de Hb, redução da sobrecarga de ferro e manutenção/melhora na QVRS.<sup>6,7,10</sup> Isso inclui a atenuação dos desafios crônicos e agudos do MTS, que podem ser obtidos pela redução da carga de transfusões.

Traduzir o benefício clínico em resultados de um modelo de custo-utilidade que calcula o benefício incremental por meio de anos de vida ajustados pela qualidade, com base na sobrevida global (SG) e na qualidade de vida, representa um grande desafio para condições ultrarraras e de progressão lenta.<sup>138-140</sup>

Para evidenciar uma melhora significativa na SG e na qualidade de vida entre luspatercepte e seu comparador, seria necessário um período de acompanhamento muito longo, um número maior de pacientes, e o estudo teria que ter a finalidade de capturar esses resultados. Desenhar um estudo com essas características é praticamente inviável devido ao tamanho limitado da população de pacientes com B-

tal,<sup>1</sup> e acompanhar esses pacientes por mais de 5 anos não seria prático, considerando a alta probabilidade de perda de acompanhamento.<sup>141</sup>

Considerando os objetivos do tratamento da B-tal e desafios do MTS, o estudo BELIEVE foi desenhado com um desfecho primário atrelado a redução da carga transfusional, por ser um desfecho clínicamente significativo para pacientes regularmente transfundidos e que permitiria que os pacientes com B-tal tivessem a possibilidade de utilizar um tratamento inovador.

Ainda que a B-tal seja uma doença genética ultrarrara no país<sup>1,2</sup>, e, portanto, não há limiar de custo-efetividade definido pela CONITEC<sup>142</sup>, o modelo econômico apresentado, utilizado também em outras avaliações de ATS internacionais, buscou capturar os principais efeitos a curto e longo prazo da B-Tal, incluindo as complicações relacionadas à sobrecarga de ferro que estão diretamente relacionadas com o nível de ferritina sérica.

A análise de custo-utilidade apontou que a incorporação do luspatercepte resulta em ganhos de 0,465 AVAQs em relação ao MTS, com uma RCUI de R\$ 777.320,64 por AVAQ (cenário base – preço proposto com impostos) e R\$ 557.234,19 por AVAQ (cenário base - preço proposto sem impostos). A redução da carga de transfusão por luspatercepte foi associada redução de introdução de ferro no organismo traduzida em menores custos com transfusões, TQF e complicações por sobrecarga de ferro.

Em relação às limitações deste modelo, é preciso mencionar a dificuldade de projetar a dependência transfusional dos pacientes com B-tal a longo prazo.

Embora apenas uma parte dos pacientes possa atingir o limiar necessário de resposta (redução de 33% na carga transfusional), presume-se que este nível de resposta em pacientes respondedores seja sustentado enquanto o paciente permanecer em tratamento. Esta suposição foi apoiada por estudos de longo prazo do ensaio BELIEVE, que mostrou um nível sustentado de redução de transfusões para pacientes que continuaram com luspatercepte.<sup>85</sup> Uma taxa de descontinuação também foi aplicada no modelo após a semana 48, o que inclui descontinuações por perda de resposta.

Em consulta com especialistas para validação dos parâmetros de entrada do modelo, foi apontado que a proporção de pacientes em uso de DFX no Brasil seja potencialmente maior do que a observada no estudo BELIEVE, assim como a proporção

de pacientes em uso de DFP seja menor, devido ao acesso restrito a bombas de infusão. No entanto, optou-se por reproduzir no modelo o contexto do estudo BELIEVE, a fim de evitar fatores de confusão em relação ao efeito do luspatercepte. Ademais, o efeito da incerteza relacionada a estas proporções foi explorado em análises de sensibilidade determinística e probabilísticas, e demonstrou ter pouco impacto nos resultados do modelo.

Em relação aos parâmetros de utilidade aplicados no modelo, não foram encontradas utilidades derivadas utilizando o EQ-5D para a população brasileira. No entanto, estudos apontam que o EQ-5D carece de validade no contexto de pacientes com B-tal por não capturar totalmente a carga da doença do paciente com B-tal DT.<sup>120</sup> A carga de doença do paciente com B-tal é explicada por fatores físicos e psicológicos relacionados com o tratamento, que levam a impactos negativos nas atividades diárias, na vida social e familiar, no trabalho e na educação.<sup>120,143</sup> Estes impactos negativos afetam também a qualidade de vida de cuidadores e familiares, embora não incluídos na análise de custo-utilidade.<sup>143</sup> Dessa forma, a aplicação de utilidades derivadas pelo método TTO foi eleita como a melhor forma de capturar a QVRS dos pacientes. Além disso, as utilidades foram ajustadas para a população brasileira conforme recomendação da diretriz metodológica.<sup>121</sup>

## 8 Avaliação do Impacto Orçamentário

### 8.1 Objetivo

O objetivo desta avaliação econômica foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação de luspatercepte no SUS.

### 8.2 Metodologia

#### 8.2.1 Tipo de modelo

Foi elaborado um modelo dinâmico acoplado a análise de custo-efetividade utilizando o Microsoft Excel. O custo anual médio por paciente em tratamento varia conforme o ano de tratamento, pelos seguintes fatores:

- Após 48 semanas em uso de luspatercepte, os pacientes podem descontinuar a medicação caso não tenham resposta;

- Há uma curva de tempo em tratamento após as 48 semanas, baseada na descontinuação por todas as causas;
- Ao longo do tempo, os pacientes podem desenvolver complicações relacionadas à sobrecarga de ferro, consumindo mais recursos.

Dessa forma, é vantajoso acoplar a análise de impacto orçamentário ao modelo de custo-efetividade, pois o modelo incorpora e ajusta os resultados para todos os pontos de variabilidade.

### 8.2.2 População-alvo

A população-alvo compreende pacientes adultos com B-tal que necessitam de transfusões regulares de CH (dependentes de transfusão).

### 8.2.3 Cenários comparados

O cenário de referência considera que 100% dos pacientes são tratados com MTS.

O cenário intervenção pressupõe a disponibilização do luspatercepte associado ao MTS para os pacientes elegíveis, de acordo com uma taxa de penetração gradual.

### 8.2.4 Taxa de penetração

No cenário proposto, foi considerada uma taxa de penetração crescente de mercado para refletir a utilização de luspatercepte onde foi pressuposta uma taxa de penetração de 7,5% no primeiro ano, 35% no segundo ano, 45% no terceiro ano, 57,5% no quarto ano, e 60% no quinto ano para os pacientes no grupo luspatercepte.

Foram avaliadas em análises de sensibilidade dois cenários alternativos, um com penetração conservadora, em que a taxa de penetração chega a 40% no quinto ano, e uma acelerada, em que a taxa de penetração alcança 80% ao quinto ano após incorporação (Tabela 48).

Tabela 48. Taxa de penetração para o cenário proposto

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Cenário proposto</b>					
Luspatercepte + MTS	7,50%	35,00%	45,00%	57,50%	60,00%
MTS	92,50%	65,00%	55,00%	42,50%	40,00%
<b>Cenário alternativo conservador</b>					
Luspatercepte + MTS	7,50%	15,00%	20,00%	30,00%	40,00%

MTS	92,50%	85,00%	80,00%	70,00%	60,00%
<b>Cenário alternativo acelerado</b>					
Luspatercepte + MTS	7,50%	35,00%	50,00%	65,00%	80,00%
MTS	92,50%	65,00%	50,00%	35,00%	20,00%

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

Cabe destacar que, foi necessário estimar subcoortes de pacientes novos por ano de tratamento conforme o crescimento da taxa de penetração dentro de cada coorte por ano de entrada. Por exemplo, pacientes que entram em 2025 (Coorte 1) iniciam o modelo com market share de 7,5%, conforme descrito anteriormente. A estes pacientes é atribuído o custo do primeiro ano de tratamento. Entretanto, em 2026, o market share é de 35%, o que significa que dentro da coorte 1, 7,5% dos pacientes estão no segundo ano de tratamento, ao passo que 27,5% dos pacientes iniciam o primeiro ano de tratamento (ou seja, a eles é atribuído o custo do ano 1 no modelo), conforme apresentado na Tabela 49. Assim, para todos os novos pacientes ano a ano são atribuídos os custos relacionados ao primeiro ano de tratamento, enquanto os pacientes que já estão em tratamento são considerados os custos dos anos subsequentes, levando em consideração a probabilidade de morte ou de descontinuação.

Tabela 49. Taxa de penetração no cenário proposto no caso base

Coorte por ano de entrada	Subcoortes por ano de início de tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Taxa de penetração (MTS)		92,5%	65%	55%	42,5%	40%
Taxa de Penetração (Luspatercepte + MTS)	-	7,5%	35%	45%	57%	60%
Coorte 1 (entrada em 2025)	Inicia tratamento em 2025	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%	7,5%
	Inicia tratamento em 2026	-	27,5%	27,5%	27,5%	27,5%
	Inicia tratamento em 2027	-	-	10%	10%	10%
	Inicia tratamento em 2028	-	-	-	12,5%	12,5%
	Inicia tratamento em 2029	-	-	-	-	2,5%
Coorte 2 (entrada em 2026)	Inicia tratamento em 2026	35%	35%	35%	35%	35%
	Inicia tratamento em 2027	-	10%	10%	10%	10%
	Inicia tratamento em 2028	-	-	12,5%	12,5%	12,5%
	Inicia tratamento em 2029	-	-	-	-	2,5%
Coorte 3 (entrada em 2027)	Inicia tratamento em 2027	45,0%	45,0%	45,0%	45%	45%
	Inicia tratamento em 2028	-	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%
	Inicia tratamento em 2029	-	-	-	-	2,5%
Coorte 4 (entrada em 2028)	Inicia tratamento em 2028	57,5%	57,5%	57,5%	57,5%	57,5%

Inicia tratamento em 2029	-	2,5%
Coorte 5 (entrada em 2029)	Inicia tratamento em 2029	60%

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

### 8.2.5 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS de acordo com a diretriz metodológica de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>103</sup>

### 8.2.6 Horizonte temporal

O horizonte temporal foi definido como 5 anos, de acordo com a diretriz metodológica de avaliações econômicas do Ministério da Saúde.<sup>103</sup>

### 8.2.7 Aspectos gerais do modelo

As características gerais do modelo estão descritas na Tabela 50 e seguem as mesmas definições aplicadas à análise de custo-efetividade.

Tabela 50. Características gerais da análise do impacto orçamentário

Componente	Especificação
<b>Perspectiva</b>	SUS
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de impacto orçamentário
<b>Tipo de modelo</b>	Modelo dinâmico (semi-Markov combinado à árvore de decisão)
<b>Horizonte de tempo</b>	5 anos
<b>População alvo</b>	Adultos ( $\geq 18$ anos) com B-tal dependentes de transfusão
<b>Comparador</b>	Melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF
<b>Intervenção</b>	Luspatercepte + melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF
<b>Taxa de desconto</b>	Não aplicada
<b>Resultados</b>	Impacto orçamentário por ano e por categoria de custo

O modelo dinâmico foi elaborado utilizando a mesma estrutura do modelo utilizado na análise de custo-utilidade, apresentado na seção 7. Os pacientes no modelo iniciam o tratamento com luspatercepte associado à MTS ou somente MTS na semana 0 e são avaliados quanto à resposta ao tratamento na semana 48. No caso base, a resposta foi definida como uma redução  $\geq 33\%$  de CH transfundidos avaliado no período entre as semanas 25 a 48 (critério de resposta fixa).

O modelo pressupõe que os pacientes que não atingem o critério de resposta na semana 48 descontinuam o luspatercepte. E, após a semana 48, é aplicada uma taxa de

descontinuação de acordo com a descontinuação por todas as causas observada no BELIEVE.

Os parâmetros clínicos foram os mesmos aplicados na análise de custo-utilidade e pressupõe que o nível de ferritina sérica determina a dose de TQF necessária e o risco de complicações (cardíacas, endocrinológicas e hepáticas), o que subsequentemente resulta em um risco aumentado de morte.

### 8.2.8 Identificação de pacientes elegíveis

Devido a raridade da B-tal a abordagem de identificação dos pacientes elegíveis foi validada com especialistas locais. A abordagem epidemiológica não foi considerada nesta análise devido às restrições dos dados disponíveis na literatura, bem como às diferenças regionais na prevalência e incidência da B-tal globalmente, o que inviabiliza a generalização das estimativas, conforme detalhado na seção 3.1 (epidemiologia) deste documento. A abordagem baseada na demanda aferida foi considerada a mais apropriada pelos especialistas locais e será descrita a seguir. Abordagens alternativas, que foram posteriormente descartadas, estão detalhadas na seção de discussão da análise de impacto orçamentário.

#### Pacientes adultos com beta-talassemia registrados no Brasil

A estimativa dos pacientes elegíveis foi feita a partir de dados obtidos por demanda aferida referentes ao número de pacientes adultos com B-tal maior e intermediária (classificação histórica correspondente aos pacientes que são ou podem ser dependentes de transfusão, respectivamente) cadastrados no sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web do Ministério da Saúde/SAES. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados, via solicitação de acesso Nº 25072.036405/2024-49.<sup>5</sup> Esta última apresentada na Tabela 51.

Tabela 51. Demanda aferida do sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias

Diagnóstico	Nº acima 18 anos	Nº todas as idades
Hemoglobinopatia - doença da Hb h - tal alfa	44	150
Hemoglobinopatia - outras	573	1437
Hemoglobinopatia - S beta talassemia 0 e +	891	1719
Hemoglobinopatia - SC	3871	7621
Hemoglobinopatia - SD	28	67

<b>Hemoglobinopatia - SS</b>	11133	20523
<b>Hemoglobinopatia - talassemia beta intermediaria</b>	206	259
<b>Hemoglobinopatia - talassemia beta maior</b>	243	333
<b>Hemoglobinopatia - talassemia beta menor/traço beta</b>	498	651
<b>Outras talassemias</b>	16	47

**Nota:** O recorde dos dados trata-se de pacientes cadastrados até a data de 26/09/2024

Especialistas informaram que o sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web era utilizado por 60% dos centros de referência em talassemia no Brasil em 2024. Os centros que não utilizam o sistema, em sua maioria, atendem a menos de 5 pacientes. Para contabilizar pacientes não cadastrados, considerou-se que a estimativa de casos de B-tal maior e intermediária estava subestimada em 10%, conforme recomendação dos especialistas. O modelo também permite simular um aumento de 20% neste número de pacientes.

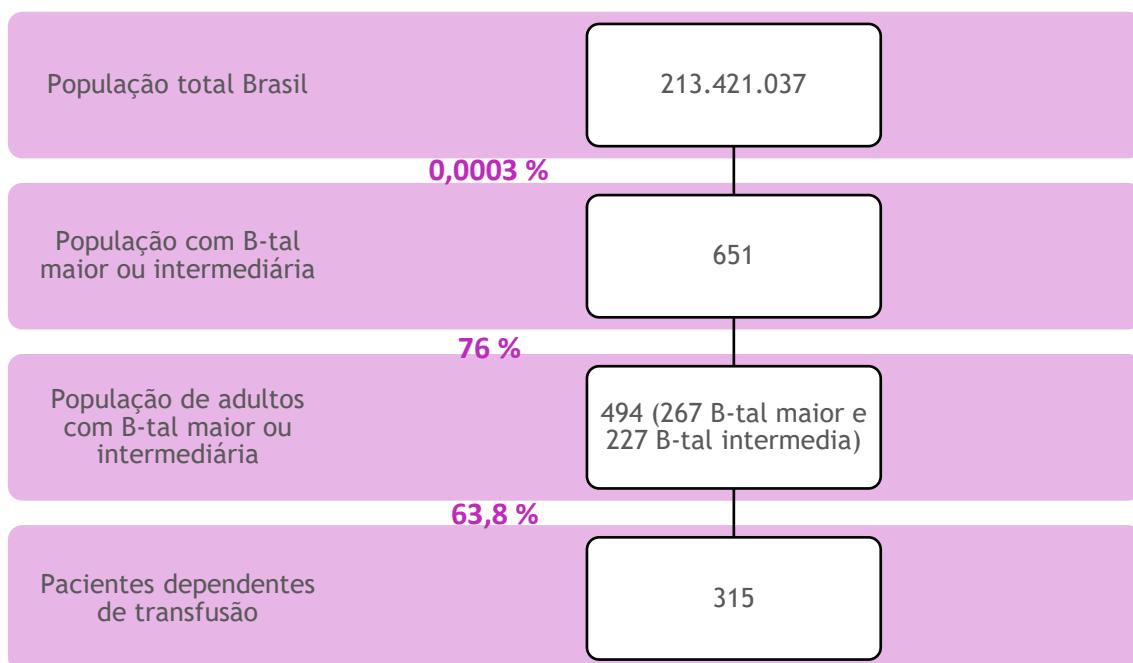
#### ***8.2.8.1 Pacientes dependentes de transfusão***

Além disso, considerou-se que apenas os pacientes dependentes de transfusão seriam elegíveis, em linha com a população pleiteada e indicação de bula de luspatercepte. Na ausência de dados brasileiros para calcular o número de pacientes dependentes de transfusão, foi aplicado um filtro de 63,8% em relação ao total de pacientes com beta-talassemia maior + intermediária, obtido de um registro nacional francês com 378 pacientes, neste estudo 99% dos pacientes com B-tal maior necessitavam de transfusões regulares de CH e 16% dos pacientes com B-tal intermediária apresentavam a mesma necessidade.<sup>144</sup>

Uma fonte alternativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere que a proporção de pacientes com B-tal dependentes de transfusão é de 62,8%, obtido de estimativas epidemiológicas baseadas em registros globais e revisão de literatura.<sup>27</sup> Além disso, este parâmetro foi validado com especialistas que confirmaram que no Brasil cerca de 60% dos pacientes com B-tal maior + intermediária são dependentes de transfusão.

O funil populacional considerado no caso base está apresentado na Figura 34.

Figura 34. Funil populacional (Ano 1).



**Abreviações.** CH concentrado de hemácias

Não foram identificadas estimativas epidemiológicas da incidência de B-tal no Brasil. Dessa forma, os pacientes incidentes foram estimados considerando-se o crescimento populacional do país.

No caso base, foram estimados 315 pacientes adultos B-tal dependentes de transfusão no ano 1. Considerando-se o crescimento populacional do Brasil, no horizonte temporal de 5 anos foram estimados 4 casos novos, um por ano (Tabela 52).

**Tabela 52.** Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência)

Parâmetro / Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira (Projeção IBGE)	213.421.037	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693
Pacientes adultos com B-tal	494	2	2	2	2
Pacientes adultos com B-tal DT	315	1	1	1	1

### 8.2.9 Uso de recursos e custos

Os custos e uso de recursos considerados na análise de impacto orçamentário são os mesmos considerados na análise de custo-utilidade. Foram incluídos os custos de aquisição e administração de medicamentos, os custos de monitoramento, os custos de

transfusão e os custos relacionados a incidência de eventos adversos do luspatercepte e da TQF. Assim como na análise de custo-utilidade, foram estimados os resultados de impacto orçamentário considerando o preço proposto com impostos (PIS/COFINS e 18% de ICMS) e desonerado (sem PIS/COFINS e sem ICMS).

### **8.2.10 Análises de cenário**

Para explorar o impacto de premissas importantes do modelo nos resultados, foram conduzidas algumas análises de cenário. Os cenários avaliados mantiveram os parâmetros e pressupostos do caso base, alterando exclusivamente os seguintes pontos:

- Taxas de penetração acelerada e conservadora, conforme definido na Tabela 49;
- *Critério de resposta rolante (redução ≥ 33% na carga transfusional).*

#### **8.2.10.1 Análises de sensibilidade determinística**

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas para explorar o impacto dos parâmetros do modelo nos resultados. Os parâmetros foram variados dentro do seu intervalo de confiança, ou então variados em 20%. Os resultados foram apresentados em um diagrama de tornado.

## **8.3 Resultados**

### **8.3.1 Custos e impacto orçamentário do caso base (resposta fixa)**

O custo total no cenário de referência foi de R\$ 121.955.922,57 em 5 anos, enquanto no cenário proposto foi de R\$ 173.480.415,85, com um impacto orçamentário acumulado de R\$ 51.524.493,28. No cenário alternativo com taxa de penetração conservadora, o impacto orçamentário acumulado foi de R\$ 29.320.919,20, enquanto no cenário de penetração acelerada o impacto orçamentário acumulado foi de R\$ 67.052.799,44.

Os resultados do caso base, considerando-se o preço proposto com impostos, estão apresentado na Tabela 53.

Tabela 53. Impacto orçamentário para preço proposto com impostos e critério de resposta fixo

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Proposto</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.758.908	R\$ 43.600.822	R\$ 33.842.409	R\$ 36.330.130	R\$ 29.948.147	R\$ 173.480.416
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.261.171	R\$ 29.093.848	R\$ 22.045.025	R\$ 27.670.423	R\$ 22.049.510	R\$ 108.119.977
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 14.506.974	R\$ 11.797.384	R\$ 8.659.707	R\$ 7.898.636	R\$ 65.360.439
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.405.687	R\$ 18.271.601	R\$ 9.155.195	R\$ 12.058.695	R\$ 6.633.315	R\$ 51.524.493
<b>Penetração conservadora</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.758.908	R\$ 29.590.631	R\$ 28.120.778	R\$ 31.728.524	R\$ 32.078.001	R\$ 151.276.842
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.261.171	R\$ 10.033.275	R\$ 10.230.020	R\$ 16.344.939	R\$ 19.163.390	R\$ 63.032.795
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 19.557.356	R\$ 17.890.758	R\$ 15.383.585	R\$ 12.914.610	R\$ 88.244.047
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.405.687	R\$ 4.261.410	R\$ 3.433.564	R\$ 7.457.089	R\$ 8.763.169	R\$ 29.320.919
<b>Penetração acelerada</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.758.908	R\$ 43.600.822	R\$ 37.658.503	R\$ 38.779.074	R\$ 39.211.415	R\$ 189.008.722
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.261.171	R\$ 29.093.848	R\$ 27.188.354	R\$ 32.054.387	R\$ 36.021.654	R\$ 131.619.414
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 14.506.974	R\$ 10.470.149	R\$ 6.724.686	R\$ 3.189.761	R\$ 57.389.308
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.405.687	R\$ 18.271.601	R\$ 12.971.289	R\$ 14.507.638	R\$ 15.896.583	R\$ 67.052.799

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

O custo adicional é explicado pelos custos de aquisição e administração do luspatercepte (R\$ 59.656.288,57 em cinco anos). Em contrapartida, observa-se uma economia relacionada aos custos de aquisição e monitoramento das TQFs (-R\$ 4.410.280) e custos de transfusões de CH (-R\$ 3.255.653) (Tabela 54).

Tabela 54. Impacto orçamentário em 5 anos (preço proposto com impostos)

	Cenário Intervenção	Cenário referência	Impacto orçamentário
<b>Luspatercepte</b>	R\$ 59.656.269	R\$ 0	R\$ 59.656.269
<b>Luspatercepte custo aquisição</b>	R\$ 59.648.759	R\$ 0	R\$ 59.648.759
<b>Luspatercepte custo administração</b>	R\$ 7.510	R\$ 0	R\$ 7.510
<b>Terapia quelante de ferro (TQF)</b>	R\$ 81.465.338	R\$ 85.875.618	R\$ 4.410.280
<b>Medicamentos</b>	R\$ 79.107.152	R\$ 83.401.859	-R\$ 4.294.708
<b>Monitoramento</b>	R\$ 2.358.185	R\$ 2.473.758	-R\$ 115.573
<b>Transfusões de CH</b>	R\$ 31.315.427	R\$ 34.571.080	-R\$ 3.255.653
<b>Complicações</b>			
<b>Complicação cardíaca</b>	R\$ 476.724	R\$ 665.322	-R\$ 188.598
<b>Complicação endocrinológica</b>	R\$ 341.598	R\$ 502.577	-R\$ 160.979
<b>Complicação hepática</b>	R\$ 19.926	R\$ 28.634	-R\$ 8.708
<b>Complicações Múltiplas</b>	R\$ 163.288	R\$ 280.611	-R\$ 117.323
<b>Eventos adversos</b>			
<b>Luspatercepte /placebo</b>	R\$ 11.264	R\$ 0	R\$ 11.264
<b>Terapia quelante de ferro (TQF)</b>	R\$ 30.582	R\$ 32.081	-R\$ 1.499
<b>Total em 5 anos</b>	R\$ 173.480.416	R\$ 121.955.923	R\$ 51.524.493

Considerando o preço proposto de Iuspatercepte incluindo a desoneração de impostos, a incorporação de Iuspatercepte resultaria em um impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 35.547.144,01 ao final de cinco anos para o cenário proposto e de R\$ 19.535.415,41 e R\$ 46.872.612,92 para os cenários alternativos com penetração conservadora e acelerada respectivamente (*Tabela 55*).

Tabela 55. Impacto orçamentário para preço proposto sem impostos e critério de resposta fixo

	Ano 1	Ano 2	Ano3	Ano 4	Ano5	Total
<b>Proposto</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.297.509	R\$ 38.045.249	R\$ 30.795.319	R\$ 32.554.559	R\$ 27.810.430	R\$ 157.503.067
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.799.772	R\$ 23.538.275	R\$ 18.997.935	R\$ 23.894.853	R\$ 19.911.794	R\$ 92.142.628
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 14.506.974	R\$ 11.797.384	R\$ 8.659.707	R\$ 7.898.636	R\$ 65.360.439
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.944.288	R\$ 12.716.028	R\$ 6.108.105	R\$ 8.283.124	R\$ 4.495.599	R\$ 35.547.144
<b>Penetração conservadora</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.297.509	R\$ 27.871.231	R\$ 26.664.315	R\$ 29.250.741	R\$ 29.407.542	R\$ 141.491.338
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.799.772	R\$ 8.313.875	R\$ 8.773.557	R\$ 13.867.156	R\$ 16.492.931	R\$ 53.247.291
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 19.557.356	R\$ 17.890.758	R\$ 15.383.585	R\$ 12.914.610	R\$ 88.244.047
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.944.288	R\$ 2.542.010	R\$ 1.977.102	R\$ 4.979.306	R\$ 6.092.710	R\$ 19.535.415
<b>Penetração acelerada</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.353.221	R\$ 25.329.221	R\$ 24.687.214	R\$ 24.271.435	R\$ 23.314.832	R\$ 121.955.923
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.297.509	R\$ 38.045.249	R\$ 33.576.256	R\$ 34.333.619	R\$ 34.575.903	R\$ 168.828.535
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.799.772	R\$ 23.538.275	R\$ 23.106.107	R\$ 27.608.933	R\$ 31.386.142	R\$ 111.439.228
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.497.737	R\$ 14.506.974	R\$ 10.470.149	R\$ 6.724.686	R\$ 3.189.761	R\$ 57.389.308
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.944.288	R\$ 12.716.028	R\$ 8.889.042	R\$ 10.062.184	R\$ 11.261.071	R\$ 46.872.612,92

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

### **8.3.2 Custos e impacto orçamentário da análise de sensibilidade estrutural (resposta rolante)**

Os resultados da análise de sensibilidade estrutural, considerando critério de resposta rolante de redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional, são apresentados na Tabela 56 e Tabela 57.

No cenário com preço proposto com impostos o impacto orçamentário incremental acumulado seria de R\$ 65.013.308,74 ao final de cinco anos para o cenário proposto e de R\$ 36.062.529,62 e R\$ 82.235.011,48 para os cenários alternativos com penetração conservadora e acelerada respectivamente, Tabela 56.

No cenário com preço proposto desonerado, o impacto orçamentário incremental acumulado seria de R\$ 45.113.345,39 ao final de cinco anos para o cenário proposto e de R\$ 24.289.952,02 e R\$ 57.648.470,77 para os cenários alternativos com penetração conservadora e acelerada respectivamente, Tabela 57.

Tabela 56. Impacto orçamentário para preço proposto com impostos e critério de resposta rolante (análise de sensibilidade estrutural)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Proposto</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.822.679	R\$ 44.619.974	R\$ 37.451.511	R\$ 40.477.536	R\$ 34.666.113	R\$ 187.037.813
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.325.716	R\$ 30.114.800	R\$ 25.654.975	R\$ 31.818.195	R\$ 26.767.667	R\$ 121.681.354
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 14.505.174	R\$ 11.796.536	R\$ 8.659.341	R\$ 7.898.446	R\$ 65.356.459
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.470.296	R\$ 19.293.902	R\$ 12.766.070	R\$ 16.207.110	R\$ 11.275.930	R\$ 65.013.308,74
<b>Penetração conservadora</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.822.679	R\$ 30.439.722	R\$ 29.623.290	R\$ 33.590.885	R\$ 34.610.457	R\$ 158.087.034
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.325.716	R\$ 10.884.796	R\$ 11.733.818	R\$ 18.207.943	R\$ 21.696.164	R\$ 69.848.436
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 19.554.926	R\$ 17.889.472	R\$ 15.382.942	R\$ 12.914.293	R\$ 88.238.597
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.470.296	R\$ 5.113.650	R\$ 4.937.850	R\$ 9.320.459	R\$ 11.220.274	R\$ 36.062.529,62
<b>Penetração acelerada</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 29.822.679	R\$ 44.619.974	R\$ 41.313.417	R\$ 43.505.522	R\$ 44.997.923	R\$ 204.259.515
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 7.325.716	R\$ 30.114.800	R\$ 30.844.024	R\$ 36.781.115	R\$ 41.884.151	R\$ 146.949.807
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 14.505.174	R\$ 10.469.393	R\$ 6.724.407	R\$ 3.113.772	R\$ 57.309.709
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 5.470.296	R\$ 19.293.902	R\$ 16.627.977	R\$ 19.235.096	R\$ 21.607.740	R\$ 82.235.011,48

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

Tabela 57. Impacto orçamentário para preço proposto sem impostos e critério de resposta rolante (análise de sensibilidade estrutural)

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Proposto</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.340.953	R\$ 38.767.862	R\$ 33.376.413	R\$ 35.509.093	R\$ 31.143.528	R\$ 167.137.849
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.843.990	R\$ 24.262.688	R\$ 21.579.877	R\$ 26.849.752	R\$ 23.245.083	R\$ 101.781.390
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 14.505.174	R\$ 11.796.536	R\$ 8.659.341	R\$ 7.898.446	R\$ 65.356.459
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.988.570	R\$ 13.441.790	R\$ 8.690.973	R\$ 11.238.667	R\$ 7.753.346	R\$ 45.113.345,39
<b>Penetração conservadora</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.340.953	R\$ 28.477.141	R\$ 27.736.516	R\$ 30.576.142	R\$ 31.183.704	R\$ 146.314.456
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.843.990	R\$ 8.922.215	R\$ 9.847.043	R\$ 15.193.200	R\$ 18.269.411	R\$ 58.075.859
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 19.554.926	R\$ 17.889.472	R\$ 15.382.942	R\$ 12.914.293	R\$ 88.238.597
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.988.570	R\$ 3.151.069	R\$ 3.051.075	R\$ 6.305.716	R\$ 7.793.521	R\$ 24.289.952,02
<b>Penetração acelerada</b>						
<b>Cenário referência</b>	R\$ 24.352.383	R\$ 25.326.072	R\$ 24.685.440	R\$ 24.270.426	R\$ 23.390.183	R\$ 122.024.504
<b>Cenário intervenção</b>	R\$ 28.340.953	R\$ 38.767.862	R\$ 36.188.763	R\$ 37.702.565	R\$ 38.672.831	R\$ 179.672.975
<b>Em uso de luspatercepte +MTS</b>	R\$ 5.843.990	R\$ 24.262.688	R\$ 25.719.370	R\$ 30.978.158	R\$ 35.559.059	R\$ 122.363.266
<b>Em uso de MTS</b>	R\$ 22.496.963	R\$ 14.505.174	R\$ 10.469.393	R\$ 6.724.407	R\$ 3.113.772	R\$ 57.309.709
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 3.988.570	R\$ 13.441.790	R\$ 11.503.323	R\$ 13.432.139	R\$ 15.282.649	R\$ 57.648.470,77

**Abreviações:** MTS: melhor tratamento de suporte

### 8.3.3 Análises de sensibilidade determinísticas

Os resultados das análises de sensibilidade determinística estão apresentados na Figura 35. Os parâmetros que mais influenciam no impacto orçamentário estão relacionados à estimativa de pacientes elegíveis. Nota-se que a proporção de pacientes em uso de deferasirox teve pequena influência no impacto orçamentário. Outros parâmetros que não aparecem no diagrama de tornado têm impacto ainda menor nos resultados.

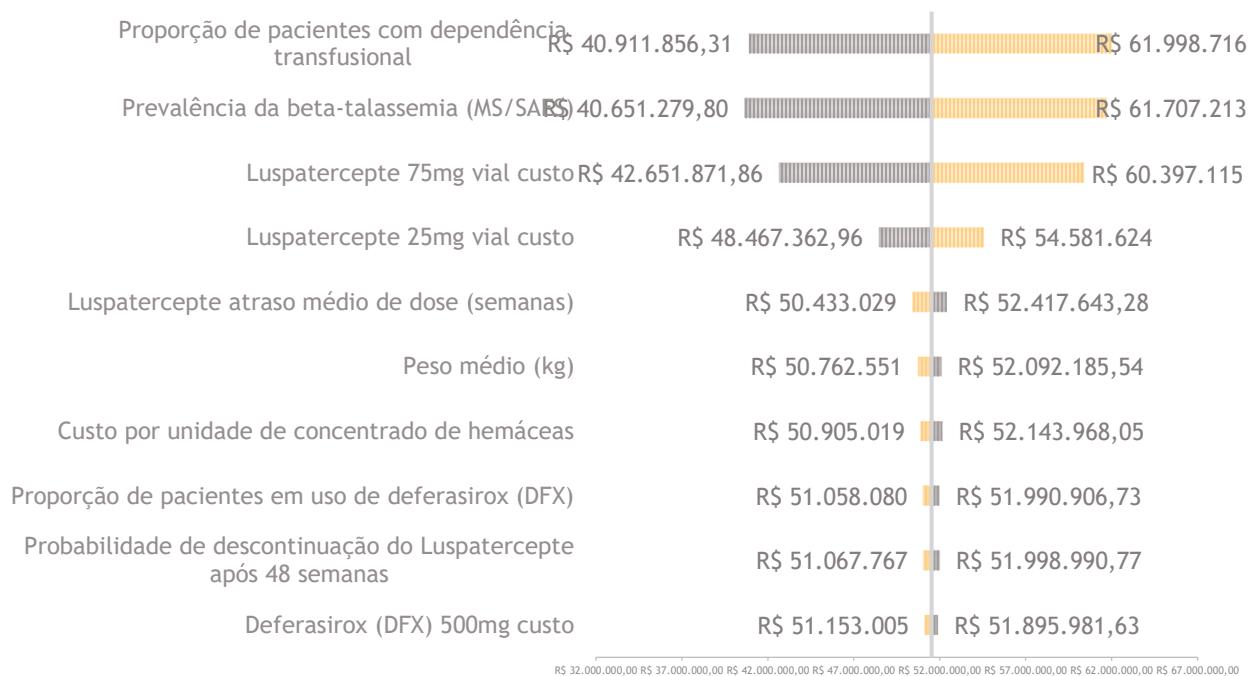


Figura 35. Gráfico de tornado com resultados das análises de sensibilidade determinística do impacto orçamentário

**Legenda:** barras cinza: limite inferior do parâmetro e barras amarelas: limite superior do parâmetro.

### 8.4 Considerações finais da avaliação de impacto orçamentário

De acordo com a AIO elaborada, a incorporação do luspatercepte resultaria em um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 51.524.493,28, variando de R\$ 29.320.919,20 a R\$ 67.052.799,44 utilizando taxas de penetração alternativas. Considerando o preço proposto com desoneração de impostos, o impacto orçamentário incremental em cinco anos seria R\$ 35.547.144,01, variando de R\$ 19.535.415,41 a R\$ 46.872.612,92 utilizando taxas de penetração alternativas.

O impacto orçamentário positivo é explicado pelos custos de aquisição e administração do Iuspatercepte. No entanto, a adição deste medicamento ao MTS se traduz em uma economia relacionada aos custos de aquisição e monitoramento das TQF, bem como custos associados as transfusões crônicas.

Além do valor econômico, a economia de recursos hemoterápicos é de particular interesse, devido a possíveis períodos de escassez dos estoques de banco de sangue e aloimunização.

Em relação às limitações desta análise de impacto orçamentário, destaca-se a dificuldade de estimar com precisão o número de pacientes elegíveis. Duas fontes alternativas foram exploradas durante a elaboração deste dossie, porém descartadas após avaliação crítica de especialistas consultados. A primeira metodologia preterida previa uma estimativa epidemiológica, obtida do Global Burden of Disease.<sup>145</sup> A segunda correspondia a uma estimativa por demanda aferida utilizando o número de pacientes cadastrados na ABRASTA.<sup>112</sup>

Em relação a primeira, foi identificado um estudo de prevalência do Global Burden of Diseases, que estimou a prevalência de todas as talassemias no Brasil em 0,008% (0,006 a 0,011%) e a incidência em 0,001% (0,0005% a 0,001%).<sup>145</sup> Esta estimativa epidemiológica não diferencia a B-tal de outras talassemias, e não há fontes confiáveis no país para estimar a proporção de B-tal maior e intermediária de outras formas menos graves da condição (exemplo: traço beta-talassemico). Embora os dados do Hemovida Hemoglobinopatias Web referente ao número de pacientes com B-tal maior e intermediária estejam provavelmente muito próximos do real devido a necessidade de acompanhamento médico regular, outras formas de talassemia com apresentação clínica leve (como talassemia beta menor/traço talassêmico) estão muito provavelmente subnotificadas por procurarem o serviço de saúde com menos frequência, impossibilitando a identificação correta da representatividade da B-tal maior e intermediária nas taxas epidemiológicas apresentados pelo GBD.

A segunda fonte avaliada foi o cadastro da ABRASTA que continha em setembro de 2024 1274 pacientes cadastrados com diagnóstico autodeclarado, dos quais 1010 relatavam ter B-tal (883 são adultos, sendo 303 com B-tal maior e 281 com B-tal intermediária).<sup>31</sup> Essa fonte foi preterida, pois o sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web inclui apenas pacientes com

diagnóstico confirmado por especialistas, enquanto a demanda aferida da ABRASTA inclui autorrelato do diagnóstico pelos pacientes. Devido a essa maior confiabilidade e precisão, a fonte do Hemovida Hemoglobinopatias foi selecionada para a análise.

De maneira geral, dúvidas em relação a confiabilidade dos dados, foram mitigadas em análises de sensibilidade apresentadas. Portanto, os resultados apresentados capturam de forma suficiente as estimativas de impacto orçamentário relacionadas a incorporação do luspatercepte para o tratamento de pacientes com B-tal dependentes de transfusão.

## 9 Referências

1. Orphanet. Beta-thalassemia. (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/848?name=Beta-thalassemia&mode=name>).
2. Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9(1263) (Original Research) (In English). DOI: 10.3389/fphar.2018.01263.
3. Resolução CNS nº 563, de 10 de novembro de 2017. In: Saúde. CNd, ed. Diário Oficial da União: Brasil, Ministério da Saúde.; 2017.
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5(1):11. DOI: 10.1186/1750-1172-5-11.
5. Informações atualizadas do número de pacientes com talassemias no país oriundas do sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias. - Pedido 25072050332202406. Ministério da Saúde, MS. (<https://buscalai.cgu.gov.br/PedidosLai/DetalhePedido?id=7743490>).
6. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Cappellini MD, Musallam KM. Guidelines for the management of transfusion dependent beta-thalassaemia (TDT). In: (TIF) TIF, ed.2025.
7. Araújo JPB, de Melo SMA. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta / Guidelines for the diagnosis and treatment of beta thalassemia: Ministério da Saúde, 2016.
8. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* (London, England) 2018;391(10116):155-167. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31822-6.
9. Knoth RL, Gupta S, Perkowski K, et al. Understanding the Association between Red Blood Cell Transfusion Utilization and Humanistic and Economic Burden in Patients with beta-Thalassemia from the Patients' Perspective. *J Clin Med* 2023;12(2). DOI: 10.3390/jcm12020414.
10. Loggetto SR, Veríssimo MPdA. 1º Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Talassemia. (<https://abhh.org.br/consensos/CONSENSO-TALASSEMIA3.pdf>).
11. Origa R. Beta-Thalassemia. *Genetics in Medicine* 2017;19(6):609-619. DOI: 10.1038/gim.2016.173.
12. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT. An overview of current treatment strategies for  $\beta$ -thalassemia. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014;2(7):665-679. DOI: 10.1517/21678707.2014.918503.
13. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *British journal of haematology* 2016;172(4):512-23. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.13820.
14. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood reviews* 2018;32(4):300-311. (In eng). DOI: 10.1016/j.blre.2018.02.001.
15. Bou-Fakhredin R, Elias J, Taher AT. Iron overload and chelation therapy in hemoglobinopathies. *Thalassemia Reports* 2018;8(1). DOI: 10.4081/thal.2018.7478.

16. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1219-1231. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1910182.
17. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the  $\beta$ -Thalassemias. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2(12):a011726. (In eng). DOI: 10.1101/cshperspect.a011726.
18. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood* 2011;118(24):6258-68. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2011-07-356006.
19. Blank U, Karlsson S. TGF- $\beta$  signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood* 2015;125(23):3542-50. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2014-12-618090.
20. Oikonomidou PR, Rivella S. What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? *Blood reviews* 2018;32(2):130-143. (In eng). DOI: 10.1016/j.blre.2017.10.001.
21. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98(6):833-44. (In eng). DOI: 10.3324/haematol.2012.066845.
22. Langhi D, Ubiali EMA, Marques JFC, et al. Guidelines on Beta-thalassemia major – regular blood transfusion therapy: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2016. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2016;38(4):341-345. (Article) (In English). DOI: 10.1016/j.bjhh.2016.09.003.
23. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematology/oncology clinics of North America* 2018;32(2):193-211. (In eng). DOI: 10.1016/j.hoc.2017.11.006.
24. Ben Salah N, Bou-Fakhredin R, Mellouli F, Taher AT. Revisiting beta thalassemia intermedia: past, present, and future prospects. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 2017;22(10):607-616. (In eng). DOI: 10.1080/10245332.2017.1333246.
25. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2nd edition ed: Thalassaemia International Federation, 2017.
26. Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, et al. The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *British journal of haematology* 2017;176(1):124-130. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.14381.
27. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86(6):480-7. (In eng). DOI: 10.2471/blt.06.036673.
28. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, et al.  $\beta$ -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2017;9(1):e2017018. (In eng). DOI: 10.4084/mjhid.2017.018.

29. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassemia in America: Implications for primary care. *Annals of medicine* 2015;47(7):592-604. (In eng). DOI: 10.3109/07853890.2015.1091942.
30. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105(6):692-703. (In eng). DOI: 10.1111/ejh.13512.
31. ABRASTA. Números da beta-talassemia no Brasil: Uma análise a partir do cadastro de pacientes da Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta). (<https://abrasta.org.br/noticias/2024/12/numeros-da-beta-talassemia-no-brasil-uma-analise-a-partir-do-cadastro-de-pacientes-da-associacao-brasileira-de-talassemia-abrasta/>).
32. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, et al. Prevalence of hemoglobinopathies in the Brazilian adult population: National Health Survey 2014-2015. *Rev Bras Epidemiol* 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190007 SUPPL 2. DOI: 10.1590/1980-549720190007.supl.2.
33. IBGE. Portaria IBGE - 1.041, de 28 de agosto de 2024. Diário Oficial da União; 2024.
34. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *International journal of laboratory hematology* 2016;38 Suppl 1:32-40. (In eng). DOI: 10.1111/ijlh.12527.
35. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *Eur J Haematol* 2011;86(4):332-8. (In eng). DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01582.x.
36. Rajaeefard A, Hajipour M, Tabatabaei HR, et al. Analysis of survival data in thalassemia patients in Shiraz, Iran. *Epidemiology and health* 2015;37:e2015031. (In eng). DOI: 10.4178/epih/e2015031.
37. Yavarian M, Farsheedfar G, Karimi M, Almoazzez M, Harteveld C, Giordano P. Survival Analysis of Transfusion Dependent  $\beta$ -Thalassemia Major Patients. *Journal of Research in Health Sciences* 2006;6(2):8-13. (<http://jrhs.umsha.ac.ir/index.php/JRHS/article/view/293>).
38. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89(10):1187-93. (In eng).
39. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia. *Clin Ther* 2020;42(2):322-337.e2. (In eng). DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.003.
40. Weiss M, Parisi Jun M, Sheth S. Clinical and economic burden of regularly transfused adult patients with  $\beta$ -thalassemia in the United States: A retrospective cohort study using payer claims. *American Journal of Hematology* 2019;94(5):E129-E132. DOI: <https://doi.org/10.1002/aih.25429>.
41. Bonifazi F, Conte R, Baiardi P, et al. Pattern of complications and burden of disease in patients affected by beta thalassemia major. *Curr Med Res Opin* 2017;33(8):1525-1533. (In eng). DOI: 10.1080/03007995.2017.1326890.
42. Tang CH, Furnback W, Wang BCM, et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with beta-thalassemia in

- Taiwan: A real-world analysis. *Transfusion* 2021;61(10):2906-2917. (In eng). DOI: 10.1111/trf.16636.
43. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Survival and complications in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1054:40-7. (In eng). DOI: 10.1196/annals.1345.006.
44. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008;10(1):42. (In eng). DOI: 10.1186/1532-429x-10-42.
45. Akiki N, Hodroj MH, Bou-Fakhredin R, Matli K, Taher AT. Cardiovascular Complications in  $\beta$ -Thalassemia: Getting to the Heart of It. *Thalassemia Reports*.
46. Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Porter JB. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta haematologica* 2013;130(2):64-73. (In eng). DOI: 10.1159/000345734.
47. Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, Ponchio L, Beguin Y, De Stefano P. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997;37(2):135-40. (In eng). DOI: 10.1046/j.1537-2995.1997.37297203514.x.
48. Al-Momen H, Jasim SK, Hassan QA, Ali HH. Relationship between liver iron concentration determined by R2-MRI, serum ferritin, and liver enzymes in patients with thalassemia intermedia. *Blood Res* 2018;53(4):314-319. (In eng). DOI: 10.5045/br.2018.53.4.314.
49. Panachiyil GM, Babu T, Sebastian J, Ravi MD. Efficacy and Tolerability of Twice-Daily Dosing Schedule of Deferasirox in Transfusion-Dependent Paediatric Beta-Thalassaemia Patients: A Randomized Controlled Study. *J Pharm Pract* 2023;36(4):749-755. (In eng). DOI: 10.1177/08971900211038301.
50. Badawy SM, Kattamis A, Ezzat H, et al. The safety and acceptability of twice-daily deferiprone for transfusional iron overload: A multicentre, open-label, phase 2 study. *British journal of haematology* 2022;197(1):e12-e15. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.17999.
51. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Sobrecarga de Ferro - Anexo da Portaria Conjunta no. 7 de 23 de fevereiro de 2018. In: Secretaria de Ciência TeIE, ed. Diário Oficial da União: Brasil, MInistério da Saúde.; 2018.
52. Tanno T, Miller JL. Iron Loading and Overloading due to Ineffective Erythropoiesis. *Advances in hematology* 2010;2010:358283. (In eng). DOI: 10.1155/2010/358283.
53. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Kattamis A, Kuo KHM, Taher AT. Luspatercept for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: time to get real. *Ther Adv Hematol* 2023;14:20406207231195594. (In eng). DOI: 10.1177/20406207231195594.
54. Assis RA, Kay FU, Rosenberg LA, et al. Iron overload in Brazilian thalassemic patients. *Einstein (Sao Paulo)* 2011;9(2):165-72. (In eng por). DOI: 10.1590/s1679-45082011ao1897.
55. Ho PJ, Hiwase D, Ramakrishna R, et al. Cardiac and hepatic siderosis in myelodysplastic syndrome, thalassemia and diverse causes of transfusion-dependent anemia: the TIMES study. *Hemasphere* 2019;3(3):e224. (In eng). DOI: 10.1097/hs9.0000000000000224.

56. Almeida ABM, Simão F, Oliveira N, Pinto CMF, Araújo TG, Fróes EM. JORNADA DO PACIENTE COM TALASSEMIA BETA NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO TRATAMENTO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2023;45:S50-S51. (10.1016/j.htct.2023.09.171). DOI: 10.1016/j.htct.2023.09.171.
57. Knoth RL, Gupta S, Perkowski K, et al. P1741: EXAMINING THE BURDEN OF ILLNESS ASSOCIATED WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA FROM THE PATIENT'S PERSPECTIVE. *Hemasphere* 2022;6(Suppl) (In eng). DOI: 10.1097/01.HS9.0000849820.37561.ca.
58. Jornada ABRASTA de Talassemia. Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA). (<https://abrasta.org.br/pesquisa/2023/01/jornada-abrasta-de-talassemia/>).
59. Forni GL, Grazzini G, Boudreaux J, Agostini V, Omert L. Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Frontiers in Hematology* 2023;2 (Review) (In English). DOI: 10.3389/frhem.2023.1187681.
60. Sheth S, Taher AT, Coates TD, Kattamis A, Cappellini MD. Management of luspatercept therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *British journal of haematology* 2023;201(5):824-831. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.18801.
61. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al. Transfusion Complications in Thalassemia Patients: A Report from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Transfusion* 2014;54(4):972-971. DOI: 10.1111/trf.12348.
62. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood* 2019;133(17):1821-1830. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2018-08-833962.
63. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115(22):4331-6. DOI: 10.1182/blood-2010-01-251348.
64. Cheraghali AM. Blood safety concerns in the Eastern Mediterranean region. *Hepatitis Monthly* 2011;11(6):422-426. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3212795/>).
65. Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in  $\beta$ -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96(11):1518-1531. (In eng). DOI: 10.1002/ajh.26316.
66. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A, eds. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (4th edition). Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation, 2021.
67. Mangani MV, Kini PS. Management of  $\beta$ -thalassemia – Consensus and controversies! *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2017;2(4):94-97. (Review) (In English). DOI: 10.1016/j.phoj.2017.10.003.
68. Markham A. Luspatercept: First Approval. *Drugs* 2020;80(1):85-90. (In eng). DOI: 10.1007/s40265-019-01251-5.
69. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2013;3(4):a011601. (In eng). DOI: 10.1101/cshperspect.a011601.
70. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Experimental hematology* 2008;36(12):1573-84. (In eng). DOI: 10.1016/j.exphem.2008.08.003.

71. Bataller A, Montalban-Bravo G, Soltysiak KA, Garcia-Manero G. The role of TGF $\beta$  in hematopoiesis and myeloid disorders. *Leukemia* 2019;33(5):1076-1089. (In eng). DOI: 10.1038/s41375-019-0420-1.
72. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20(4):408-14. (In eng). DOI: 10.1038/nm.3512.
73. BMS. Luspatercepte - Bula do medicamento. . 2025.
74. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2022.
75. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-análise de ensaios clínicos randomizados 2020*.
76. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):89. (In eng). DOI: 10.1186/s13643-021-01626-4.
77. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2021;112(1):90-92. (In eng spa). DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
78. Rethlefsen ML, Page MJ. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. *J Med Libr Assoc* 2022;110(2):253-257. (In eng). DOI: 10.5195/jmla.2022.1449.
79. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2019;366:l4898. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.l4898.
80. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. : The GRADE Working Group, 2013.
81. Garbowski MW, Ugidos M, Risueño A, et al. Luspatercept stimulates erythropoiesis, increases iron utilization, and redistributes body iron in transfusion-dependent thalassemia. *American Journal of Hematology* 2024;99(2):182-192. (Article) (In English). DOI: 10.1002/ajh.27102.
82. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327-31. (In eng). DOI: 10.1056/nejm200008033430503.
83. Cappellini MD, Taher AT, Piga A, et al. Health-related quality of life in patients with  $\beta$ -thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. *European Journal of Haematology* 2023;111(1):113-124. (Article) (In English). DOI: 10.1111/ehj.13975.
84. Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, et al. Sustained Reductions in Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden and Events in  $\beta$ -Thalassemia with Luspatercept: Longitudinal Results of the Believe Trial. *Blood* 2020;136:45-46. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1182/blood-2020-140310.
85. Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, et al. Longitudinal results of the BELIEVE trial: Sustained reductions in red blood cell transfusion burden and transfusion events in patients with beta-thalassaemia receiving luspatercept. *British journal of haematology* 2021;193(SUPPL 1):26-27. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1111/bjh.17490.

86. Taher AT, Porter JB, Hermine O, et al. Fewer red blood cell transfusion units and visits across baseline transfusion burden levels in patients with beta-thalassemia treated with luspatercept in the phase 3 believe trial. *HemaSphere* 2021;5(SUPPL 2):629-630. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1097/HS9.0000000000000566.
87. Hermine O, Cappellini MDD, Taher AT, et al. Effect of Luspatercept on Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Iron Chelation Therapy (ICT), and Iron Overload in Adults with Transfusion-Dependent β-Thalassemia (TDT) from the BELIEVE Trial: A Long-Term Analysis. *Blood* 2022;140:8215-8217. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1182/blood-2022-156985.
88. Cappellini MD, Taher AT, Viprakasit V, et al. Efficacy and Safety of Luspatercept in Patients Enrolled in the BELIEVE Trial: Data from the Phase 3b Long-Term Rollover Study. *Blood* 2023;142:3849. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1182/blood-2023-174089.
89. Cappellini MD, Viprakasit V, Georgiev P, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent β-thalassaemia (BELIEVE): final results from a phase 3 randomised trial. *Lancet Haematol* 2025;12(3):e180-e189. (In eng). DOI: 10.1016/s2352-3026(24)00376-4.
90. Delaporta P, Kourakli A, Delicou S, et al. Real-World Data on the Use of Luspatercept in Greek Patients with Transfusion Dependent Thalassemia. *Blood* 2022;140(Supplement 1):8205-8207. DOI: 10.1182/blood-2022-167675.
91. Cappellini MD, Taher AT, Porter JB, et al. LONGER-TERM ANALYSIS OF EFFICACY OF LUSPATERCEPT VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA ENROLLED IN THE BELIEVE STUDY. *HemaSphere* 2022;6:346-347. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8.
92. Viprakasit V, Cappellini MD, Porter JB, et al. LONG-TERM SAFETY RESULTS OF THE BELIEVE STUDY OF LUSPATERCEPT IN ADULTS WITH BETATHALASSEMIA. *HemaSphere* 2022;6:2664-2665. (Conference Abstract) (In English). DOI: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8.
93. Luspatercepte. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (<https://www.cda-amc.ca/luspatercept>).
94. Luspatercepte. Agenzia Italiana del Farmaco. ([https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-09&atto.codiceRedazionale=21A07129](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-09&atto.codiceRedazionale=21A07129)).
95. Luspatercepte. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>).
96. Luspatercepte. Ministério da Saúde - Grécia. (<https://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/epitroph-aksiologhshs-kai-apozhmiwshs-farmakwn/10937-entaksh-farmakwn-ston-katalogo-apozhmiomenwn-farmakwn>).
97. Luspatercepte. Chinese National Healthcare Security Administration. ([https://www.nhsa.gov.cn/art/2024/11/28/art\\_104\\_14886.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2024/11/28/art_104_14886.html)).
98. Luspatercepte. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV - Repùblica Tcheca.
99. Luspatercepte. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering - Bélgica. (<https://webappsa.riziv-inami.fgov.be/ssp/Publications>).

100. Luspatercepte. National Health Insurance Administration - Taiwan. (<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13402-9182e-3258-1.html>).
101. Luspatercepte. Agencia Nacional de Medicamentos e Dispositivos Médicos da Romênia. (<https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/evaluare-tehnologii-medicale/rapoarte-de-evaluare-a-tehnologiilor-medicale/>).
102. Luspatercepte. Comitê Conjunto Federal - Alemanha. (<https://www.g-ba.de/beschluesse/4661/>).
103. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde Ministério da Saúde.
104. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2012;2(5):a011825. (In eng). DOI: 10.1101/cshperspect.a011825.
105. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with  $\beta$  thalassemia major. *Annals of hematology* 2012;91(7):1107-14. (In eng). DOI: 10.1007/s00277-012-1412-7.
106. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107(9):3733-7. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2005-07-2933.
107. Bentley A, Gillard S, Spino M, Connelly J, Tricca F. Cost-utility analysis of deferiprone for the treatment of  $\beta$ -thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective. *Pharmacoconomics* 2013;31(9):807-22. (In eng). DOI: 10.1007/s40273-013-0076-z.
108. Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoconomics* 2007;25(4):329-42. (In eng). DOI: 10.2165/00019053-200725040-00005.
109. Luangasanatip N, Chaiyakunapruk N, Upakdee N, Wong P. Iron-chelating therapies in a transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand: a cost-effectiveness study. *Clin Drug Investig* 2011;31(7):493-505. (In eng). DOI: 10.2165/11587120-000000000-00000.
110. Pepe A, Rossi G, Bentley A, et al. Cost-Utility Analysis of Three Iron Chelators Used in Monotherapy for the Treatment of Chronic Iron Overload in  $\beta$ -Thalassaemia Major Patients: An Italian Perspective. *Clin Drug Investig* 2017;37(5):453-464. (In eng). DOI: 10.1007/s40261-017-0496-1.
111. Lu MY, Peng SS, Chang HH, et al. Cardiac iron measurement and iron chelation therapy in patients with  $\beta$  thalassaemia major: experience from Taiwan. *Transfus Med* 2013;23(2):100-7. (In eng). DOI: 10.1111/tme.12014.
112. ABRASTA. Panorama da Talassemia (<https://abrasta.org.br/pesquisa/2024/05/panorama-da-talassemia/>).
113. Piga A, Longo F, Gamberini MR, et al. Long-term safety and erythroid response with luspatercept treatment in patients with  $\beta$ -thalassemia. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221134404. (In eng). DOI: 10.1177/20406207221134404.

114. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104(1):34-9. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2003-09-3167.
115. Chirico V, Rigoli L, Lacquaniti A, et al. Endocrinopathies, metabolic disorders, and iron overload in major and intermedia thalassemia: serum ferritin as diagnostic and predictive marker associated with liver and cardiac T2\* MRI assessment. *Eur J Haematol* 2015;94(5):404-12. (In eng). DOI: 10.1111/ehj.12444.
116. Brasil. Ministério da Previdência Social. Tábuas de Mortalidade IBGE 2021 Extrapoladas. ([https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/rpps/atuaria/arquivos/2022/tabuas\\_de\\_mortalidade\\_ibge\\_2021\\_extrapoladas-mps-0212022.xlsx](https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/rpps/atuaria/arquivos/2022/tabuas_de_mortalidade_ibge_2021_extrapoladas-mps-0212022.xlsx)).
117. Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 µg/L at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):412-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.032.
118. Collier A, Connelly PJ, Hair M, et al. Mortality risk remains higher in individuals with type 1 diabetes: A population-based cohort study (the Ayrshire diabetes follow-up cohort [ADOC]). *2018;20(8):1965-1971*.
119. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West JJL. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *2012;32(1):79-84*.
120. Boateng-Kuffour A, Skrobanski H, Drahos J, et al. Appropriateness of the EQ-5D-5L in capturing health-related quality of life in individuals with transfusion-dependent β-thalassemia: a mixed methods study. *Health Qual Life Outcomes* 2024;22(1):54. (In eng). DOI: 10.1186/s12955-024-02265-8.
121. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em Análises Econômicas ([https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes\\_Metodologicas\\_Qualidade\\_de\\_Vida\\_em\\_Analises\\_Economicas.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf)).
122. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* 2021;19(1):162. (In eng). DOI: 10.1186/s12955-021-01671-6.
123. Matza L, Paramore C, Stewart K, Syrad H, Jobanputra M, Dietz A. PSY191-HEALTH STATE UTILITIES ASSOCIATED WITH TREATMENT FOR TRANSFUSION DEPENDENT B-THALASSEMIA. *Value in Health* 2018;21:S469.
124. Martin AP, Ferri Grazzi E, Mighiu C, et al. Health state utilities for beta-thalassemia: a time trade-off study. *Eur J Health Econ* 2023;24(1):27-38. (In eng). DOI: 10.1007/s10198-022-01449-7.
125. Karon J, Tolley K, Oyee J, Jewitt K, Ossa D, Akehurst R. Cost-utility analysis of deferasirox compared to standard therapy with desferrioxamine for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom. *Current medical research and opinion* 2008;24(6):1609-1621.
126. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IPCA - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo. (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html>).

127. Saúde; BMd. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 118 p. : il.
128. ANVISA. CMED. Abril de 2025. Listas de preços de medicamentos. (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>).
129. Institute ERI Economic Research. Salary Expert [Internet]. ( <https://www.salaryexpert.com/salary>).
130. International Labour Organization 1996-2024. (<https://www.ilo.org/> ).
131. Araujo DV TL, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET,. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. Arq Bras Cardiol 2005;84:5. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000500013>.
132. Weidlich D, Kefalas P, Guest JF. Healthcare costs and outcomes of managing β-thalassemia major over 50 years in the United Kingdom. Transfusion 2016;56(5):1038-45. (In eng). DOI: 10.1111/trf.13513.
133. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. Value Health 2011;14(5 Suppl 1):S137-40. (In eng). DOI: 10.1016/j.jval.2011.05.009.
134. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(5):1715-1744. (In eng). DOI: 10.1210/jc.2018-00229.
135. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica - Hioparatiroidismo. (<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/hipoparatiroidismo-pcdt.pdf/@download/file>).
136. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014;24(12):1670-751. (In eng). DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
137. Mendonça AG OV, Fonseca LS, Oliveira MX. Direct costs of low back pain in hospitals financed by the Unified Health System. Rev Pesqui Fisioter 2021;11:(1):181-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v11i1.3438>.
138. Hyry HI, Stern AD, Cox TM, Roos JC. Limits on use of health economic assessments for rare diseases. Qjm 2014;107(3):241-5. (In eng). DOI: 10.1093/qjmed/hcu016.
139. Postma MJ, Noone D, Rozenbaum MH, et al. Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):157. DOI: 10.1186/s13023-022-02283-z.
140. Grand TS, Ren S, Hall J, Astrom DO, Regnier S, Thokala P. Issues, Challenges and Opportunities for Economic Evaluations of Orphan Drugs in Rare Diseases: An Umbrella Review. Pharmacoeconomics 2024;42(6):619-631. DOI: 10.1007/s40273-024-01370-2.
141. Mishra S, Venkatesh MP. Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges. Orphanet J Rare Dis 2024;19(1):285. (In eng). DOI: 10.1186/s13023-024-03146-5.
142. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TeIEDdCeT. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ministério da Saúde.

- ([https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decises-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decises-em-saude.pdf)).
143. Paramore C, Levine L, Bagshaw E, Ouyang C, Kudlac A, Larkin M. Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Measured Using a Digital Application. *Patient* 2021;14(2):197-208. (In eng). DOI: 10.1007/s40271-020-00473-0.
  144. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010;95(5):724-9. (In eng). DOI: 10.3324/haematol.2009.018051.
  145. Tuo Y, Li Y, Li Y, et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine* 2024;72:102619. (In eng). DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102619.



## Apêndice I: Estudos Excluídos na íntegra

Número	Título	Ano	Autores	Periódico	Volume	Fascículo	Páginas	DOI	Razão para exclusão
1	Efficacy and Safety of Luspatercept in Patients with HbE/β-Thalassemia from the BELIEVE Study: A Subgroup Analysis	2023	Kuo, K. H. M. and Sutcharitchan, P. and Bee, P. C. and Chew, L. P. and Lim, S. M. and Goh, A. S. and Vodala, S. and Kuo, W. L. and Lai, Y. and Felber Medlin, L. and Perin, M. and Moro Bueno, L. and Coates, T. D. and Viprakasit, V.	Blood	142		3848	10.1182/blood-2023-174082	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
2	Splenic iron decreases without change in volume or liver parameters during luspatercept therapy	2023	Denton, C. C. and Vodala, S. and Veluswamy, S. and Hofstra, T. C. and Coates, T. D. and Wood, J. C.	Blood	142	22	1932-1934	10.1182/blood.2023021839	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
3	Effect of Luspatercept in β-Thalassemia Patients with β0/β0 Genotype: A Subgroup Analysis of the BELIEVE Study	2022	Sheth, S. and Hermine, O. and Taher, A. T. and Kuo, K. H. M. and Porter, J. B. and Piga, A. and Coates, T. D. and Kattamis, A. and Felber Medlin, L. and Kuo, W. L. and Holot, N. and Cappellini, M. D. D.	Blood	140		1946-1948	10.1182/blood-2022-157511	Análise de subgrupo post-hoc. Sem informações relevantes.
4	Assessment of the Longitudinal Effects of Luspatercept on Iron Overload and Iron Chelation Therapy Usage in Adults with ?-thalassaemia Enrolled in the Phase 3 BELIEVE Study	2021	Hermine, O. and Cappellini, M. D. and Taher, A. T. and Coates, T. D. and Viprakasit, V. and Voskaridou, E. and Lal, A. and Liew, H. K. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Kattamis, A. and Shetty, J. K. and Zhang, G. and Tian, Y. O. and Miteva, D. and Zinger, T. and Tang, D. and Backstrom, J. T. and Porter, J. B.	British Journal of Haematology	193		65-66	10.1111/bjh.17491	Informação já contida em outro resumo incluído.

5	Benefit of continuing therapy with luspatercept in patients with beta-thalassemia who do not achieve ≥33% reduction in red blood cell (rbc) transfusion burden (tb) in weeks 13-24 in the believe trial	2021	Piga, A. and Cappellini, M. D. and Porter, J. B. and Hermine, O. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. D. and Kattamis, A. and Shah, F. and Khelif, A. and Aydinok, Y. and Zhang, G. and Shetty, J. K. and Miteva, D. and Zinger, T. and Bueno, L. and Yucel, A. and Tang, D. and Taher, A. T.	HemaSphere	5	631	10.1097/HS9.00000000000566	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
6	Effects of Luspatercept on Health-Related Quality of Life Outcomes for Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassaemia in the BELIEVE Trial	2021	Cappellini, M. D. and Taher, A. T. and Piga, A. and Shah, F. and Voskaridou, E. and Viprakasit, V. and Porter, J. B. and Hermine, O. and Neufeld, E. J. and Thompson, A. A. and Tang, D. and Yu, P. and Guo, S. and Shetty, J. K. and Miteva, D. and Zinger, T. and Backstrom, J. T. and Oliva, E. N.	British Journal of Haematology	193	191-193	10.1111/bjh.17492	Informação já contida em outro resumo incluído.
7	Luspatercept redistributes body iron to the liver in transfusion-dependent-thalassemia (TDT) during erythropoietic response	2021	Garbowski, M. W. and Ugidos, M. and Risueño, A. and Suragani, R. N. V. S. and Shetty, J. K. and Vodala, S. and Thakurta, A. and Schwickart, M. and Porter, J. B.	Blood	138	761	10.1182/blood-2021-145975	Informação já contida em outro resumo incluído.
8	The use of luspatercept for thalassemia in adults	2021	Cappellini, M. D. and Taher, A. T.	Blood Advances	5	1	326-333	10.1182/BLOOD ADVANCES.2020 002725

9	Assessment of longer-term efficacy and treatment-emergent adverse events (TEAEs) in the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept to treat anemia in patients (pts) with β-thalassemia	2020	Cario, H. and Taher, A. and Viprakasit, V. and Cappellini, M. D. and Hermine, O. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Forni, G. L. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Shah, F. and Porter, J. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Kuo, W. L. and Zhang, J. and Miteva, D. and Zinger, T. and Sinsimer, D. and Louis, C. U. and Piga, A.	Oncology Research and Treatment	43	178-179	10.1159/000510995	Informação já contida em outro resumo incluído.
10	Assessment of response to luspatercept by B-globin genotype in adult patients with B-thalassemia in the believe trial	2020	Cappellini, M. D. and Hermine, O. and Piga, A. and Viprakasit, V. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Forni, G. L. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Shah, F. and Porter, J. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Kuo, W. L. and Zhang, J. and Miteva, D. and Zinger, T. and Sinsimer, D. and Louis, C. and Linde, P. G. and Taher, A. T.	HemaSphere	4	108-109	10.1097/HS9.00000000000404	Informação já contida em outro resumo incluído.

11	Assessment of response to luspatercept by $\beta$ -globin genotype in adult patients (pts) with $\beta$ -thalassemia in the BELIEVE trial	2020	Cario, H. and Cappellini, M. D. and Hermine, O. and Piga, A. and Viprakasit, V. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Forni, G. L. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Shah, F. and Porter, J. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Kuo, W. L. and Zhang, J. and Miteva, D. and Zinger, T. and Sinsimer, D. and Louis, C. U. and Taher, A. T.	Oncology Research and Treatment	43	178	10.1159/000510995	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
12	Effects of luspatercept on iron overload and impact on responders to luspatercept: Results from the BELIEVE Trial	2020	Porter, J. and Shah, F. and Drasar, E. and Hill, Q. A. and Viprakasit, V. and Taher, A. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Linde, P. G. and Hermine, O. and Piga, A. and Cappellini, M. D.	British Journal of Haematology	189	136-137	10.1111/bjh.16638	Resumo com informações com cut off defasado em relações a outras publicações incluídas.
13	Evaluating luspatercept responders in the phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled BELIEVE trial of luspatercept in adult beta-thalassaemia patients who require regular red blood cell transfusions	2020	Porter, J. and Shah, F. and Drasar, E. and Hill, Q. A. and Taher, A. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Forni, G. L. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Linde,	British Journal of Haematology	189	141-142	10.1111/bjh.16638	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.

		P. G. and Hermine, O. and Piga, A. and Cappellini, M. D. and Viprakasit, V.						
14	Health-Related Quality of Life Outcomes for Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia Treated with Luspatercept in the Believe Trial	2020	Cappellini, M. D. and Taher, A. T. and Piga, A. and Shah, F. and Voskaridou, E. and Viprakasit, V. and Porter, J. B. and Hermine, O. and Neufeld, E. J. and Thompson, A. A. and Tang, D. and Yu, P. and Guo, S. and Shetty, J. K. and Miteva, D. and Zinger, T. and Backstrom, J. T. and Oliva, E. N.	Blood	136	8-9	10.1182/blood-2020-136312	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
15	Longitudinal Effect of Luspatercept Treatment on Iron Overload and Iron Chelation Therapy (ICT) in Adult Patients (Pts) with β-Thalassemia in the Believe Trial	2020	Hermine, O. and Cappellini, M. D. and Taher, A. T. and Coates, T. D. and Viprakasit, V. and Voskaridou, E. and Lal, A. and Liew, H. K. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Kattamis, A. and Shetty, J. K. and Zhang, G. and Tian, Y. O. and Miteva, D. and Zinger, T. and Tang, D. and Backstrom, J. T. and Porter, J. B.	Blood	136	47-48	10.1182/blood-2020-136517	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
16	Sustained Reductions in Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden and Events in β-Thalassemia with Luspatercept: Longitudinal Results of the Believe Trial	2020	Taher, A. T. and Viprakasit, V. and Hermine, O. and Porter, J. B. and Piga, A. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. D. and Voskaridou, E. and Khelif, A. and Kattamis, A. and Shetty, J. K. and Zhang, G. and Tian, Y. O. and Miteva, D. and Zinger, T. and Tang, D. and Backstrom, J. T. and Cappellini, M. D.	Blood	136	45-46	10.1182/blood-2020-140310	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.

17	The BELIEVE Trial: Results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of luspatercept in adult b-Thalassaemia patients who require regular Red Blood Cell (RBC) transfusions	2019	Porter, J. and Shah, F. and Drasar, E. and Hill, Q. A. and Telfer, P. and Viprakasit, V. and Taher, A. and Georgiev, P. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Pazgal-Kobrowski, I. and Forni, G. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Lal, A. and Kattamis, A. and Vlachaki, E. and Origas, R. and Aydinok, Y. and Bejaoui, M. and Ho, P. and Chew, L. P. and Bee, P. C. and Lim, S. and Lu, M. Y. and Tantiworawit, A. and Ganeva, P. and Gercheva, L. and Neufeld, E. J. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Zou, J. and Miteva, D. and Zinger, T. and Linde, P. and Sherman, M. and Hermine, O. and Piga, A. and Cappellini, M. D.	British Journal of Haematology	185	112-113	10.1111/bjh.15854	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
18	Effects of Luspatercept on Iron Overload and Impact on Responders to Luspatercept: Results from the BELIEVE Trial	2019	Porter, J. and Cappellini, M. D. and Coates, T. and Hermine, O. and Viprakasit, V. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Kattamis, A. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Kuo, W. L. and Miteva, D. and Zinger, T. and Linde, P. G. and Sinsimer, D. and Taher, A.	Blood	134	2245	10.1182/blood-2019-122561	Informação já contida em outro resumo incluído.

---

19	Evaluating Luspatercept Responders in the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled BELIEVE Trial of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients (Pts) Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions	2019	Viprakasit, V. and Taher, A. and Hermine, O. and Porter, J. and Piga, A. and Kuo, K. H. M. and Coates, T. and Voskaridou, E. and Liew, H. K. and Perrotta, S. and Khelif, A. and Kattamis, A. and Laadem, A. and Shetty, J. K. and Kuo, W. L. and Miteva, D. and Zinger, T. and Sinsimer, D. and Linde, P. G. and Cappellini, M. D.	Blood	134	3545	10.1182/blood-2019-122685	Resumo em anais de congresso sem informações adicionais em relação aos artigos em texto integral.
----	--	------	---	-------	-----	------	---------------------------	---

---

## Apêndice II: Resumo e justificativa das premissas da estrutura do modelo de custo-utilidade

Elemento Estrutural	Abordagem	Justificativa
<b>Tipo de modelo</b>	<p>O modelo utilizou uma estrutura de semi-Markov com acompanhamento da carga de transfusão e ferritina sérica separadamente, com base na resposta dos pacientes. O modelo incluiu estados de saúde mutuamente exclusivos, representando o manejo da B-tal.</p> <p>Para permitir flexibilidade em torno da avaliação de resposta ao luspatercepte nas primeiras 48 semanas foi desenvolvido uma árvore de decisão.</p>	<p>A abordagem de modelagem foi desenvolvida para refletir os principais aspectos da B-tal, que determinam os resultados dos pacientes e influenciam as escolhas terapêuticas na prática clínica. A abordagem proposta foi desenvolvida com base em uma revisão de análises anteriores de custo-efetividade, informações relevantes identificadas em diretrizes clínicas, estudo pivotal de fase III de luspatercepte e validada pela opinião de especialistas clínicos.</p>
<b>População</b>	<p>A população-alvo consistiu de pacientes adultos com B-tal que necessitam de transfusões regulares de CH.</p> <p>Na análise, as características basais para a coorte hipotética foram baseadas nos dados demográficos de pacientes ITT do estudo BELIEVE.</p>	<p>A população proposta está de acordo com a bula de luspatercepte e indicação pleiteada.</p> <p>Os critérios de inclusão no BELIEVE foram determinados considerando práticas de transfusão (1 unidade a cada 4 semanas foi considerado o mínimo para pacientes dependentes de transfusão).</p>
<b>Peso e idade de entrada</b>	<p>No caso base é utilizado o peso médio e idade de entrada relatado no estudo BELIEVE.</p>	<p>O estudo BELIEVE é a principal fonte de dados de eficácia no modelo.</p> <p>Dados de peso médio de pacientes adultos com B-tal no Brasil não foram identificados.</p> <p>A idade de entrada no modelo é próxima a faixa etária observada em estudo da ABRASTA utilizando o DATASUS.</p> <p>A distribuição de peso observada no estudo BELIEVE é usada para definir o custo médio ponderado do luspatercepte por ciclo, o que inclui valores atípicos.</p>
<b>Comparador</b>	<p>A análise compara luspatercepte + MTS com MTS isoladamente.</p> <p>MTS foi definido como transfusão regular de CH e TQF.</p>	<p>O MTS, definido como transfusões regulares de CH e TQF, é a opção atual de tratamento para pacientes adultos com B-tal DT de acordo com diretrizes clínicas e validação de especialistas. Pacientes elegíveis a TCTH em B-tal geralmente são mais jovens (&lt;18 anos) e não estão dentro da população indicada em bula de luspatercepte.</p>

<b>Estados de Saúde</b>	<p>Após a avaliação da resposta e a estratificação do tratamento usando a árvore de decisão, a progressão da doença é modelada na fase de Markov, com dois módulos distintos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vivo sem complicações: onde os pacientes são classificados de acordo com sua carga de transfusão em IT, BDT, MDT e ADT.</li> <li>- Vivo com complicações: que acompanha pacientes que desenvolvem complicações por sobrecarga de ferro, cuja taxa é determinada pelo nível de ferritina sérica previsto pela carga de transfusão em três estados de saúde vivos com complicações únicas (cardíaca, hepática e endócrina) e um estado de saúde vivo com múltiplas complicações (cardíaca e hepática, cardíaca e endócrina, ou hepática e endócrina).</li> </ul> <p>A carga de transfusão desses pacientes continua sendo acompanhada ao longo do tempo da mesma maneira que os pacientes sem complicações.</p>	<p>Estados de saúde baseados na carga transfusional interferem na qualidade de vida e utilização de recursos (utilidade). O uso de estados de saúde com complicações por ferro na análise é consistente com avaliações econômicas anteriores e foi baseado nos níveis de ferritina sérica (FS) dos pacientes. Carga de transfusão e FS foram modeladas separadamente, pois de acordo com especialistas há um tempo de atraso entre a ingestão de ferro (transfusão) e o aumento da FS, o que torna a modelagem da FS como uma função da carga de transfusão potencialmente mais incerta. A FS foi escolhida pois os índices de risco associados a complicações relacionadas à sobrecarga de ferro são melhor documentados através dos níveis de FS em literatura e o estudo BELIEVE não foi projetado para captar os benefícios de ferro a longo prazo medidos por RM.</p>
<b>Duração do ciclo</b>	24 semanas; a correção de meio ciclo foi aplicada.	24 semanas são consideradas um período de tempo suficiente para avaliar os benefícios de um tratamento contínuo. Essa duração foi considerada curta o suficiente para garantir que múltiplas alterações na doença, decisões de tratamento ou nos custos não ocorram em um único ciclo.
<b>Horizonte temporal</b>	Tempo de vida (70 anos)	A implementação do horizonte de tempo de vida no modelo se baseia em evidências da literatura de sobrevida de paciente com B-tal DT.
<b>Tempo para avaliação da resposta (árvore de decisão)</b>	48 semanas	De acordo com especialistas consultados o período mínimo de 48 semanas é mais adequado para avaliar os benefícios do tratamento. Além disso, de acordo com o estudo BELIEVE houve pacientes que passaram a apresentar resposta mais tarde (Swimmer Plot de resposta para pacientes com redução de pelo menos 50% na carga de transfusão em qualquer Período de 12 semanas).
<b>Critério de resposta</b>	<p>Cenário base: 33% de redução na carga transfusional (fixo).</p> <p>Análise de sensibilidade estrutural: 33% de redução na carga transfusional (rolante).</p>	33% de redução na carga transfusional foi o desfecho primário do estudo BELIEVE e este patamar é clinicamente significativo devido a redução estimada de ferro introduzida no organismo.

<b>Resposta ao tratamento no longo prazo (respondedores luspatercepte)</b>	<p>Respondedores ao luspatercepte permanecem nas mesmas categorias de carga de transfusão a partir da semana 48. Nível de ferritina sérica observado com luspatercepte até semana 96 e depois permanece estável.</p>	<p><b>Carga transfusional:</b> Com base no feedback de especialistas a eficácia do luspatercepte é esperada para permanecer constante após 48 semanas para os pacientes respondedores ao tratamento.</p> <p>A análise de longo prazo dos dados do estudo BELIEVE mostra um nível sustentado ou aumentado de redução de transfusões para pacientes que continuam com o luspatercepte.</p> <p>Uma taxa anual de descontinuação igual à descontinuação por todas as causas do estudo BELIEVE é aplicada após a semana 48, o que leva em conta os pacientes que perdem a resposta além da semana 48.</p> <p><b>Nível de ferritina sérica:</b> Durante o estudo BELIEVE, observou-se que os pacientes em tratamento com luspatercepte migraram para categorias mais baixas de ferritina sérica (&lt;500 µg/L e &gt;500 µg/L a &lt;1.000 µg/L), com manutenção desta tendência em dados de longo prazo recentemente publicados. No entanto, de maneira conservadora, presumiu-se que a distribuição entre as categorias de ferritina sérica observadas na semana 96 para os pacientes em uso de luspatercepte permaneceriam constantes ao longo do tempo.</p>
<b>Resposta ao tratamento no longo prazo (não respondedores luspatercepte e MTS)</b>	<p>A transição entre as categorias de dependência transfusional mantém a tendência observada na semana 48 do estudo BELIEVE.</p> <p>Nível de ferritina sérica observado com MTS até semana 96 e depois permanece estável.</p>	<p><b>Carga transfusional:</b> Não há dados empíricos disponíveis para apoiar a projeção de longo prazo da carga de transfusões para pacientes em MTS. No entanto, a B-tal é considerada uma doença progressiva onde complicações se desenvolvem ao longo do tempo, e assumir que não haverá mudança na carga de transfusões ao longo do tempo é considerado excessivamente conservador para MTS.</p> <p><b>Nível de ferritina sérica:</b> O acompanhamento de longo prazo do estudo BELIEVE demonstrou um aumento significativo em SF e LIC para o grupo placebo na semana 96 em comparação com a linha de base. No entanto, de maneira conservadora presumiu-se que a distribuição de FS observadas na semana 96 permaneceriam constantes ao longo do tempo.</p>

<b>Descontinuação</b>	Descontinuação de luspatercepte na semana 48 caso o paciente não atinja o limiar de resposta (33%) e depois aplicado taxa de descontinuação por todas as causas do estudo BELIEVE	Uma regra de interrupção vinculada à resposta ao tratamento foi apoiada por especialistas clínicos e outras agências de ATS. Uma redução de $\geq 33\%$ na carga transfusional foi considerada clinicamente significativa. Os clínicos terão um ano para avaliar a resposta dos pacientes ao luspatercepte, o que é um tempo suficiente para julgar os benefícios do tratamento contínuo.
<b>Intensidade de dose relativa de luspatercepte para cálculo de custo</b>	Extraída do estudo BELIEVE	Devido a raridade da doença, o compartilhamento de frascos não foi considerado. Não há dados de intensidade de dose advindos de estudos de mundo real. Dados da proporção de pacientes em cada nível de dose de luspatercepte e atrasos foram extraídos do BELIEVE para refletir a prática clínica.
<b>Proporção de uso de TQFs</b>	Extraída do estudo BELIEVE	Estudo BELIEVE é a principal fonte de eficácia do modelo. Mudanças na proporção de TQFs foram avaliadas em análises de sensibilidade e interferiram pouco nos resultados.
<b>Qualidade de vida Relacionada a Saúde</b>	Todos os valores de utilidade do estado de saúde do caso de referência foram derivados de estudos TTO bem conduzidos realizados no Reino Unido, corretamente ajustados à população brasileira e proporção de utilização de TQF.	Na ausência de estudos que tenham elicitado utilidades na população brasileira, foi utilizada a melhor evidência de literatura. O EQ-5D-5L carece de validade de conteúdo e a tarifa de utilidade derivada pode não representar totalmente a carga da doença no paciente com TDT. Em estudo no Reino Unido, foi observada grande discordância entre os dados qualitativos dos participantes e as pontuações das dimensões do EQ-5D-5L. <sup>120</sup>

## Apêndice III: Bula de Rojuzda (luspatercepte) para profissional de saúde aprovada pela ANVISA



ROJUZDA™  
(luspatercepte)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.  
Pó liofilizado para solução injetável  
25 mg e 75 mg

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE



**ROJUZDA™**  
**(luspatercepte)**

**Ministério da Saúde**

**APRESENTAÇÕES**

ROJUZDA™ (luspatercepte) é apresentado na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável para uso subcutâneo na concentração de 25 mg/frasco e 75 mg/frasco. Quando reconstituído em quantidade determinada de água para injetáveis, contém 50 mg/mL de luspatercepte. É apresentado em 1 frasco-ampola de 25 mg ou 1 frasco-ampola de 75 mg.

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

ROJUZDA™ (luspatercepte) 25 mg:

Cada frasco-ampola contém 25 mg de luspatercepte e os seguintes excipientes: ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, sacarose, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

ROJUZDA™ (luspatercepte) 75 mg:

Cada frasco-ampola contém 75 mg de luspatercepte e os seguintes excipientes: ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, polissorbato 80, sacarose, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

• **Síndromes Mielodisplásicas (SMD)**

ROJUZDA™ (luspatercepte) é indicado para:

- Tratamento de pacientes adultos com anemia devida à síndrome mielodisplásica (SMD) de risco muito baixo a intermediário que requeira transfusão.

Ou

- Tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo a intermediário com sideroblastos em anel e que sejam refratários, intolerantes ou inelegíveis para tratamento com agente estimulante da eritropoiese (ESA).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CID 10D46 - Síndromes mielodisplásicas

- **Beta-Talassemia**

ROJUZDA™ (luspatercepte) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia.<sup>2</sup>

<sup>2</sup> CID 10D56.1 – talassemia beta

#### **Limitações de Uso:**

ROJUZDA™ (luspatercepte) não é indicado como um substituto das transfusões de sangue (glóbulos vermelhos) em pacientes que necessitam de correção imediata da anemia.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Síndromes Mielodisplásicas (COMMANDS)**

A eficácia de ROJUZDA™ foi avaliada em um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto,ativamente controlado (ACE-536-MDS-002, COMMANDS, NCT03682536), que comparou luspatercepte versus alfaepoetina em pacientes com anemia devido à síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo, baixo ou intermediário ou com neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose (SMD / MPN SR-T).

Um total de 356 pacientes adultos foram randomizados para receber ROJUZDA™ (luspatercepte) (n=178) a cada 3 semanas, com 354 desses pacientes recebendo tratamento. Todos os pacientes foram elegíveis para receber a melhor terapia de suporte disponível, incluindo transfusão de hemácias (RBC), conforme necessário. Foi requerido que os pacientes não tivessem recebido tratamento prévio com ESA (com níveis endógenos de sEPO < 500 U/L) e que tivessem recebido de 2 a 6 unidades de RBC por 8 semanas, confirmadas por um mínimo de 8 semanas imediatamente precedentes à randomização. Pacientes com SMD com deleção 5q (del5q) foram excluídos do estudo.

A randomização foi estratificada por carga de transfusão de hemácias em linha de base (< 4 vs. ≥ 4 pRBC unidades / 8 semanas), status de sideroblastos em anel (SR) em linha de base (com SR + definido como SR ≥ 15% dos precursores eritroides em medula óssea ou ≥ 5% [mas < 15%] se a mutação SF3B1 estivesse presente): SR+ vs. SR-; e nível de eritropoetina endógena sérica (sEPO)

em linha de base ( $\leq 200$  vs  $> 200$  a  $< 500$  U/L; por protocolo, foi requerido aos pacientes ter nível de sEPO endógeno  $< 500$  U/L). O tratamento foi iniciado em 1 mg/kg por via subcutânea a cada 3 semanas. Dois aumentos de dose foram permitidos (de 1,33 mg/kg e de 1,75 mg/kg). As doses foram mantidas e subsequentemente reduzidas para reações adversas, reduzidas se houve aumento de hemoglobina por  $\geq 2$  g/dL a partir do ciclo anterior, e mantidas se a pré-dose de hemoglobina era  $\geq 12$  g/dL. A média de idade era de 74 anos (variação: 33-93 anos). A população do estudo era de 55,6% homens e 79,5% brancos.

**Tabela 1: Características Basais Demográficas e da Doença no estudo COMMANDS**

	ROJUZDA™ (Iuspatercepte) (N=178)	Alfaepoetina (N=178)
<b>Característica Demográfica</b>		
Idade (anos)	74 (46, 93)	75 (33, 91)
Mediana (Min, Máx)		
<b>Categoria Etária, n (%)</b>		
<64 anos	27 (15,2)	23 (12,9)
65-74 anos	65 (36,5)	65 (36,5)
$\geq 75$	86 (48,3)	90 (50,6)
<b>Sexo, n (%)</b>		
Masculino	107 (60,1)	91 (51,1)
Feminino	71 (39,9)	87 (48,9)
<b>Raça, n (%)</b>		
Asiática	19 (10,7)	24 (13,5)
Negra	2 (1,1)	0
Branca	142 (79,8)	141 (79,2)
Não coletada ou Reportada	15 (8,4)	13 (7,3)
<b>Característica da Doença</b>		
<b>Hemoglobina (g/dL), n (%)<sup>a</sup></b>		
Mediana (Mín, Máx)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
<b>Tempo desde o diagnóstico original de SMD (meses)<sup>b, c</sup></b>		
Mediana	8,02	5,17
<b>Categorias séricas de EPO (U/L), n (%)</b>		
<200	141 (79,2)	141 (79,2)
>200	37 (20,8)	37 (20,8)
EPO sérica mediana	78,710	85,910

<b>Carga de transfusão basal (pRBC), n (%)<sup>d</sup></b>		
<4 unidades	114 (64,0)	109 (61,2)
= 2 unidades	80 (44,9)	79 (44,4)
≥4 unidades	64 (36,0)	69 (38,8)
<b>Classificação SMD Basal OMS 2016 – n(%)</b>		
SMD-SLD	1 (0,6)	4 (2,2)
SMD-MLD	49 (27,5)	46 (25,8)
SMD-SR-SLD	2 (1,1)	6 (3,4)
SMD-SR-MLD	125 (70,2)	117 (65,7)
SMD/MPN-SR-T	1 (0,6)	4 (2,2)
Ausente	0	1 (0,6)
<b>Classificação de categoria de risco IPSS-R, n (%)</b>		
Muito Baixa	16 (9,0)	17 (9,6)
Baixa	131 (73,6)	257 (72,2)
Intermediária	28 (15,7)	62 (17,4)
Outra / ausente	2 (1,2)	2 (1,1)
<b>Status de sideroblasto em anel (conforme critério da OMS), n (%)</b>		
SR+	130 (73,0)	128 (71,9)
SR -	48 (27,0)	49 (27,5)
Ausente	0 (0)	1 (0,6)
<b>Status de mutação SF3B1, n (%)</b>		
Mutado	111 (62,4)	99 (55,6)
Não-mutado	65 (36,5)	72 (40,4)
Ausente	2 (1,1)	7 (3,9)

a Depois de aplicar a regra acima de 14/3 dias, o valor basal Hb (eficácia) é definido como o menor valor de Hb do laboratório central, local ou pré-transfusional de registros de transfusão dentro de 35 dias ou antes da primeira dose do medicamento do estudo, se disponível.

b O número de meses a partir da data do diagnóstico original até a data do informe de consentimento.

c O diagnóstico de SMD foi feito utilizando-se o rastreamento da avaliação da medula óssea por 2 indivíduos. 1 indivíduo teve um diagnóstico original datado de 28/abril/2021 e um ICF datado de 23/abril/2021. 1 indivíduo teve o diagnóstico original datado de 15/julho/2021 e um ICF datado de 07/julho/2021.

d carga de transfusão em linha de base: o número de unidades de RBC recebidos 8 semanas antes ou na data da primeira dose.

A eficácia foi estabelecida por meio de análise interina planejada com base na proporção de pacientes que ficaram independentes de transfusão de hemácias (RBC-TI) com uma melhora média associada na hemoglobina de pelo menos 1,5 g/dL para qualquer período consecutivo de 12 semanas durante as semanas de 1-24.

Os principais resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2: Principais resultados de eficácia do estudo COMMANDS**

Desfecho	ROJUZDA™ (N=147)	Alfaepoetina (N=154)
<b>RBC-TI para 12 semanas associado com aumento médio de Hb de <math>\geq 1,5</math> g/dL (Semanas 1-24)</b>		
Taxa de Resposta, n (%) (95% IC)	86 (58,5) (50,1; 66,6)	48 (31,2) (24,0; 39,1)
Risco de Diferença Comum (95% IC) <sup>a</sup>	26,6 (15,8; 37,4)	
p-valor	<0,0001	
Razão de Riscos (95% IC) <sup>a</sup>	3,1 (1,9; 5,0)	
<b>HI-E conforme IWG <math>\geq 8</math> semanas (Semanas 1-24)</b>		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	109 (74,1) (66,3; 81,0)	79 (51,3) (43,1; 59,4)
Risco de Diferença Comum (95% IC) <sup>a</sup>	22,3 (11,8; 32,8)	
p-valor	<0,0001	
Razão de Riscos (95% IC) <sup>a</sup>	2,8 (1,7; 4,6)	
<b>RBC-TI para 24 semanas (semanas 1-24)</b>		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	70 (47,6) (39,3; 56,0)	45 (29,2) (22,2; 37,1)
Risco de Diferença Comum (95% IC) <sup>a</sup>	17,0 (6,7; 27,2)	
p-valor	0,0006	
Razão de Riscos (95% IC) <sup>a</sup>	2,3 (1,4; 3,8)	
<b>BC-TI para <math>\geq 12</math> semanas (semanas 1-24)</b>		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	98 (66,7) (58,4; 74,2)	71 (46,1) (38,1; 54,3)
Risco de Diferença Comum (95% IC) <sup>a</sup>	19,1 (8,6; 29,6)	
p-valor	0,0002	

Razão de Riscos (95% IC) <sup>a</sup>	2,4 (1,5; 4,0)	
<b>Duração (semanas) de RBC-TI ≥ 12 semanas (Semanas 1 a EOT)</b>		
Taxa de resposta, n (%)	98	71
Mediana (95% IC)	126,6 semanas (108,3; NE)	77,0 semanas (39,0; NE)
Razão de Riscos (95% IC) <sup>b, c</sup>	0,456 (0,260; 0,798)	
p-valor	0,0050	
<b>Tempo (dias) para a primeira transfusão RBC (Semanas 1 a EOT)</b>		
Taxa de resposta, n (%)	93	116
Mediana (Mín, Máx) <sup>d</sup>	168,0 (64,0; 323,0)	42,0 (22,0; 55,0)
Razão de Riscos (95% IC) <sup>b</sup>	0,557 (0,415; 0,747)	
p-valor <sup>c, e</sup>	< 0,0001	
<b>Mudança de Hb (g/dL) a partir da linha de base ao longo de 24 semanas (semanas 1-24)</b>		
Média (DP)	2,0 (1,10)	1,4 (1,15)
<b>Aumento de Hb ≥ 1,5 g/dL (Semanas 1-24)</b>		
Taxa de resposta (%)	72,1	48,7
Risco de Diferença Comum (95% IC) <sup>a</sup>	23,2 (12,2; 34,1)	
p-valor <sup>e</sup>	< 0,0001	

EOT = final do tratamento; NE = não estimável; RBC-TI = independentes de transfusão.

a Baseado no teste CMH estratificado pela carga de transfusão RBC em linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS +, RS -) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L). p-valor de 1 lado é apresentado.

b RR calculado por Cox modelo de riscos proporcionais estratificado por carga de transfusão RBC em linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS+, RS-) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L).

c p-valor (1-lado) a partir do teste de log-rank com carga de transfusão RBC por linha de base (< 4, ≥ 4 pRBC unidades), status RS (RS+, RS-) e nível sEPO (≤ 200, > 200 U/L) como variantes.

d Mediana calculada a partir do método de Kaplan-Meier não-estratificado.

e p-valor nominal.

O efeito do tratamento de ROJUZDA™ na RBC-TI ≥ 12 semanas e aumento de hemoglobina ≥ 1,5 g/dL foi consistente em todos os subgrupos de características demográficas e da doença clinicamente relevantes.

A maior proporção de pacientes (74/128) que receberam ROJUZDA™ (luspatercepte) (57,8%; 95% IC: 48,8; 66,5) atingiram RBC-TI para 24 semanas durante a semana de 1 a 48 comparado com pacientes (47/136) que receberam alfaepoetina (34,6%; 95% IC: 26,6; 43,2) em uma análise de pacientes cuja primeira dose de data é de pelo menos 48 semanas a partir da data de corte ou que descontinuou primeiro.

### **Síndromes Mielodisplásicas em pacientes intolerantes ou refratários a ESA (MEDALIST)**

A eficácia e a segurança de ROJUZDA™ (luspatercepte) foram avaliadas em um estudo Fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (ACE-536-MDS-001, MEDALIST, NCT02631070) em pacientes com anemia que exigia transfusões de sangue (glóbulos vermelhos)

devido ao IPSS-R (Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico-Revisado) de Síndromes Mielodisplásicas de Risco Muito Baixo, Baixo ou Intermediário que possuem sideroblastos em anel. A elegibilidade dos pacientes incluiu sideroblastos em anel  $\geq 15\%$  dos precursores eritroides na medula óssea ou  $\geq 5\%$  se a mutação SF3B1 estava presente. Pacientes com SMD com deleção 5q (del 5q) foram excluídos do estudo.

Um total de 229 pacientes adultos foram randomizados para receber ROJUZDA™ (luspatercepte) (n=153) ou placebo (n=76) 1 mg/kg via subcutânea a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber o melhor cuidado de suporte, incluindo transfusões de sangue (glóbulos vermelhos), agentes quelantes de ferro, uso de antibiótico, terapia antiviral e antifúngica e/ou suporte nutricional, conforme necessário.

Foi requerido que os pacientes tivessem recebido tratamento prévio com um agente estimulante da eritropoiese (ESA), constatando ser improvável que respondessem ao tratamento com ESA com eritropoietina sérica (EPO) ( $> 200$  U/L) ou intolerantes.

Os pacientes que apresentavam SMD com deleção do 5q (del 5q) foram excluídos do estudo. A idade mediana foi de 71 anos (variação: 26-95); 62,9% eram do sexo masculino e 69% eram brancos. A etnia não foi reportada em 29,7% dos pacientes.

A Tabela 3 resume os dados demográficos basais e as características relacionadas à doença do estudo MEDALIST.

**Tabela 3: Características Basais Demográficas e da Doença do Estudo MEDALIST**

Características Demográficas e da Doença	ROJUZDA™ (luspatercepte) (N=153)	Placebo (N=76)
<b>Dados demográficos</b>		
<b>Idade<sup>a</sup> (anos) Mediana (Mín, Máx)</b>	71 (40, 95)	72 (26, 91)
<b>Categorias Etárias, n (%)</b>		
<64 anos	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 anos	72 (47,1)	29 (38,2)
$\geq 75$	52 (34,0)	31 (40,8)
<b>Sexo, n (%)</b>		
Masculino	94 (61,4)	50 (65,8)
Feminino	59 (38,6)	26 (34,2)
<b>Raça, n (%)</b>		
Negra ou Afro-americana	1 (0,7)	0 (0,0)
Branca	107 (69,9)	51 (67,1)
Não Coletada ou Reportada	44 (28,8)	24 (31,6)

Outros	1 (0,7)	1 (1,3)
<b>Características da Doença</b>		
<b>Tempo Desde o Diagnóstico Original de SMD<sup>b</sup> (meses)</b>		
Média (DP)	57,8 (56,59)	52,7 (42,29)
Mediana (Mín, Máx)	44,0 (3, 421)	36,1 (4, 193)
<b>Categorias da EPO sérica (U/L)<sup>c</sup>, n (%)</b>		
<100	51 (33,3)	31 (40,1)
100 a <200	37 (24,2)	19 (25,0)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Ausente	1 (0,7)	0 (0,0)
<b>Classificação da SMD, n (%)</b>		
RARS da SMD	7 (4,6)	2 (2,6)
RCMD-RS da SMD	145 (94,8)	74 (97,4)
Outro <sup>d</sup>	1 (0,7)	0
<b>Classificação do IPSS-R</b>		
<b>Categoria de Risco, n (%)</b>		
Muito Baixo, Baixo	127 (83,0)	63 (82,9)
Muito Baixo	18 (11,8)	6 (7,9)
Baixo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermediário	25 (16,3)	13 (17,1)
Elevado	1 (0,7)	0
<b>Estado de Desempenho ECOG, n (%)</b>		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
<b>Transfusões de Sangue (RBC)/Categorias 8 Semanas, n (%)</b>		
<b>Semanas 1-16</b>		
≥ 6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 unidades	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 e < 6 unidades	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unidades	46 (30,1)	20 (26,3)

EPO=eritropoietina; IPSS-R=Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico-Revisado; ITT=intenção de tratar; SMD=síndromes mielodisplásicas; RARS=anemia refratária com sideroblastos em anel; RBC=eritrócitos; RCMD=citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens; DP=desvio padrão; OMS=Organização Mundial da Saúde.

<sup>a</sup> O tempo desde o diagnóstico original de SMD foi definido como o número de anos desde a data do diagnóstico original até a data do termo de consentimento livre e esclarecido.

<sup>b</sup> EPO basal foi definida como o maior valor de EPO no período de 35 dias da primeira dose da droga em estudo.

<sup>c</sup> De acordo com os critérios da OMS 2008

<sup>d</sup> SMD-RS e displasia de múltiplas linhagens diagnosticadas localmente

A eficácia foi estabelecida com base na proporção de pacientes que ficaram Independentes de Transfusão de Hemácias (RBC-TI), ou seja, ausência de qualquer transfusão de Hemácias durante

qualquer período de 56 dias consecutivos (8 semanas) ao longo das primeiras 24 semanas de tratamento, conforme os resultados de eficácia evidenciados na Tabela 4:

**Tabela 4: Resultados de Eficácia no MEDALIST**

Desfecho	ROJUZDA™ (luspatercepte) N=153	Placebo N=76	Diferença de Risco (IC de 95%)	Valor de p
<b>RBC-TI ≥8 semanas, n (%)</b> Semanas 1-24	58 (37,9)	10 (13,2)	24,56 (14,48; 34,64)	< 0,0001
<b>RBC-TI ≥12 semanas, n (%)</b> Semanas 1-24				
	43 (28,1)	6 (7,9)	20,00 (10,92; 29,08)	0,0002
Semanas 1-48	51 (33,3)	9 (11,8)	21,37 (11,23; 31,51)	0,0003

Dos pacientes que alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas (58 pacientes) da Semana 1 a 24, 62% (36/58 pacientes) apresentaram mais de 1 episódio de RBC-TI.

Dos pacientes que receberam ROJUZDA™ (luspatercepte), 69 pacientes (45,1%) alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas durante as Semanas de 1-48, comparado ao 12 pacientes (15,8%) que receberam placebo (OR = 5,306; p < 0,0001).

A duração mediana do episódio único mais longo de resposta da RBC-TI entre os respondedores no grupo ROJUZDA™ (luspatercepte) foi 30,6 semanas. Entre os pacientes que alcançaram RBC-TI maior ou igual a 8 semanas durante as Semanas de 1 a 48, 39,1% (27/69) dos pacientes do grupo de tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) mantiveram a resposta na última avaliação.

O tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) se mostrou favorável quando comparado ao placebo em todos os subgrupos observados, com análise de pacientes que ficaram Independentes de Transfusão de hemácias (RBC-TI) maior ou igual a 8 semanas, entre as Semanas 1 a 24, incluindo pacientes que apresentam nível de EPO endógena basal elevado (maior ou igual a 200 U/L) e carga de transfusão de hemácias elevada (maior ou igual a 4 unidades/8 semanas).

ROJUZDA™ (luspatercepte) demonstrou uma melhora da hemoglobina sustentada ou uma redução de, pelo menos, 4 unidades de eritrócitos ao longo de 8 semanas consecutivas [definidas pelo International Working Group (IWG) como a proporção de pacientes que atenderam aos critérios de melhora hematológica sustentada por 56 dias consecutivos (8 semanas) durante o período de

tratamento (Semanas 1 a 24) sem transfusões de sangue] em 52,9% dos pacientes em comparação com 11,8% dos pacientes que receberam placebo.

O tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) resultou em uma redução dos níveis médios de ferritina sérica comparado ao placebo entre o período basal à Semana 9-24 (-20,6 vs. +217,6; p nominal=0,0024) e no período da Semana 33-48 (-23,8 vs. +281,5; p nominal=0,0294).

Nos estudos Fase 2 abertos, a segurança e a eficácia de ROJUZDA™ (luspatercepte) foram avaliadas em 23 pacientes adultos que apresentam SMD de baixo risco sem sideroblastos em anel, que apresentavam uma carga de transfusão basal mediana de 4 unidades (intervalo: 2-8 unidades) e níveis de EPO medianos de 429 UI/L (intervalo: 0,3-1960 UI/L) com 48% dos pacientes apresentando um nível de eritropoietina acima de 500 UI/L. Desses pacientes, 30,4% (7/23, IC 95%: 13,2 a 52,9) dos pacientes alcançaram RBC-TI  $\geq 8$  semanas. A duração mediana da RBC-TI (mín, máx) foi 196 dias (70, 378). O perfil de segurança em pacientes que apresentavam SMD sem sideroblastos em anel foi geralmente compatível com o da população da Fase 3.

### **Beta-Talassemia**

A eficácia e a segurança de ROJUZDA™ (luspatercepte) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (ACE-536-B-THAL-001, NCT02604433, BELIEVE) em pacientes com beta ( $\beta$ ) talassemia.

Um total de 336 pacientes com beta-talassemia que necessitavam de transfusões de sangue regulares (6 a 20 unidades de RBC / 24 semanas), sem período livre de transfusão superior a 35 dias, receberam durante este período ROJUZDA™ (luspatercepte) (n=224) ou placebo (n=112) 1mg/kg, via subcutânea uma vez a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram elegíveis para receber o melhor cuidado de suporte, incluindo transfusões de sangue; agentes quelantes de ferro; uso de antibiótico, terapia antiviral e antifúngica e/ou suporte nutricional, conforme necessário.

O estudo excluiu pacientes que apresentavam hemoglobina S/  $\beta$ -talassemia ou alfa-talassemia ou que apresentavam dano grave em órgão (doença hepática, doença cardíaca, doença pulmonar e insuficiência renal). Pacientes que apresentavam trombose venosa profunda ou acidente vascular cerebral recente ou uso recente de ESA (agente estimulante da eritropoiese), imunossupressor ou terapia com hidroxiureia também foram excluídos. A idade mediana foi de 30 anos (variação: 18-66). O estudo foi composto por 42% de pacientes do sexo masculino, 54,2% brancos, 34,8% asiáticos e 0,3% negros ou afro-americanos. A porcentagem de pacientes que reportaram sua raça como “outra” foi 7,7% e a raça não foi coletada ou reportada para 3% dos pacientes.

As Tabelas 5 e 6 resumem as Características Demográficas e da Doença do Paciente no estudo BELIEVE.

**Tabela 5: Dados Demográficos Basais do Paciente no estudo BELIEVE**

Característica Demográfica	ROJUZDA™ (Iuspatercepte) (N = 224)	Placebo (N = 112)
Idade (anos) <sup>a</sup>		
Mediana (Mín, Máx)	30,0 (18, 66)	30,0 (18,59)
Categoria Etária (Anos), n (%)		
≤32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 a ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sexo, n (%)		
Masculino	92 (41,1)	49 (43,8)
Feminino	132 (58,9)	63 (56,3)
Raça, n (%)		
Asiática	81 (36,2)	36 (32,1)
Negra ou Afro-americana	1 (0,4)	0
Branca	122 (54,5)	60 (53,6)
Não Coletada ou Reportada	5 (2,2)	5 (4,5)
Outros	15 (6,7)	11 (9,8)
Região, n (%)		
América do Norte e Europa	100 (44,6)	51 (45,5)
Oriente Médio e Norte da África	52 (23,2)	26 (23,2)
Ásia Pacífico	72 (32,1)	35 (31,3)

**Tabela 6: Características Basais da Doença no estudo BELIEVE**

Característica da Doença	ROJUZDA™ (Iuspatercepte) (N = 224)	Placebo (N = 112)
<b>Diagnóstico de β-Talassemia, n (%)</b>		
β-Talassemia	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/ β-talassemia	31 (13,8)	21 (18,8)
B-Talassemia combinada com α-talassemia	18 (8,0)	8 (7,1)
Ausente <sup>a</sup>	1 (0,4)	0
<b>Carga de transfusão basal 12 semanas antes da randomização</b>		
Mediana (Mín; Máx)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
<b>Agrupamento da Mutação Gênica da β-Talassemia, n (%)</b>		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
Não β0/β0	155 (69,2)	77 (68,8)
Ausente <sup>a</sup>	1 (0,4)	0
<b>Nível basal de ferritina sérica (μg/L)</b>		
N	220	111
Mediana (mín, máx)	1301,50 (136, 6400)	1301,50 (136, 6400)
<b>Esplenectomia, n (%)</b>		

Sim	129 (57,6)	65 (58,0)
Não	95 (42,4)	47 (42,0)
<b>Idade em que o Paciente Iniciou as Transfusões Regulares (Anos)</b>		
n	169	85
Mediana (Mín, Máx)	2,0 (0, 52)	2,0 (0, 51)

BSC = melhor cuidado de suporte; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group [Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia]; Hb = hemoglobina; HbE=hemoglobina E; ITT=intenção de tratar; DP=desvio padrão

<sup>a</sup> A categoria "Ausente" inclui pacientes na população que não apresentaram resultado para o parâmetro listado.

A eficácia foi baseada no desfecho primário de redução da carga de transfusão de hemácias (redução de  $\geq 33\%$  a partir do período basal) com uma redução de pelo menos 2 unidades da Semana 13 a 24.

Para demonstrar a proporção de pacientes que alcançaram benefício do tratamento com ROJUZDA™ (Iuspatercepte), a resposta foi avaliada em qualquer intervalo de 12 ou 24 semanas consecutivas.

Uma proporção mais elevada de pacientes no braço ROJUZDA™ (Iuspatercepte) alcançou uma redução maior ou igual a 33% e maior ou igual a 50% nas transfusões de sangue a partir do período basal, quando comparado ao braço placebo para ambos os intervalos de 12 e 24 semanas consecutivas.

Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 7.

**Tabela 7: Resultados de Eficácia no estudo BELIEVE**

Desfecho	ROJUZDA™ (Iuspatercepte) N= 224	Placebo N =112	Diferença de Risco (IC 95%)	Valor de p
<b><math>\geq 33\%</math> de redução a partir do período basal na carga de transfusão de hemácias com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)</b>				
Desfecho primário- Semanas 13 - 24	47 (21,0)	5 (4,5)	16,5 (9,9, 23,1)	<0,0001
Semanas 37 - 48	44 (19,6)	4 (3,6)	16,1 (9,8; 22,4)	<0,0001
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	173 (77,2)	39 (34,8)	42,4 (32,0, 52,7)	<0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas	116 (51,8)	3 (2,7)	49,2 (42,0, 56,4)	< 0,0001

<b>≥ 50% de redução desde o período basal na carga de transfusão de hemácias com uma redução de pelo menos 2 unidades por 12 semanas consecutivas, n (%)</b>				
Semanas 13 - 24	16 (7,1)	2 (1,8)	5,4 (1,2, 9,5)	0,0402
Semanas 37 - 48	23 (10,3)	1 (0,9)	9,4 (5,0; 13,7)	0,0017
Quaisquer 12 semanas consecutivas*	112 (50,0)	9 (8,0)	41,9 (33,6, 50,1)	< 0,0001
Quaisquer 24 semanas consecutivas*	53 (23,7)	1 (0,9)	22,8 (16,9, 28,6)	< 0,0001

\* Pacientes tratados com placebo são avaliados até antes da transição para luspatercepte. Para a análise contínua em quaisquer 12/24 semanas consecutivas, o braço de tratamento com luspatercepte não inclui pacientes com placebo que migraram para o luspatercepte.

Como pode ser visto na Tabela 7, é possível observar que há significativamente mais pacientes que alcançaram o desfecho primário no grupo recebendo ROJUZDA™ (luspatercepte) em comparação ao grupo placebo (21,0% vs. 4,5%, respectivamente; p <0,0001).

Um total de 85% dos respondedores de ROJUZDA™ (luspatercepte), que alcançaram uma redução da carga de transfusão de pelo menos 33% durante qualquer intervalo de 12 semanas consecutivas, alcançaram 2 ou mais episódios de respostas.

Foi observada uma redução dos níveis de ferritina sérica a partir do período basal até a Semana 48 em pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) quando comparado ao placebo, o que resultou em uma diferença média (regressão linear) de -342,59 µg/L (IC 95%: -498,30, -186,87).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

##### Mecanismo de Ação

O luspatercepte é uma proteína de fusão recombinante que se conecta aos ligantes selecionados da superfamília TGF-β. Ao se conectar aos ligantes endógenos específicos (por exemplo, GDF-11 e activina B), luspatercepte inibe a sinalização de Smad2/3, resultando na maturação eritroide por meio da expansão e diferenciação de precursores eritroides de estágio tardio (normoblastos) na medula óssea, portanto restabelecendo a eritropoiese eficaz. A sinalização de Smad2/3 é

anormalmente elevada em modelos de doença caracterizados por eritropoiese ineficaz, isto é, síndromes mielodisplásicas (SMD) e beta-talassemia e na medula óssea de pacientes que apresentam SMD.

Nos modelos de camundongo de SMD e beta-talassemia, luspatercepte diminuiu a sinalização de Smad2/3, reduziu a hiperplasia eritroide, potencializou a maturação eritroide, aumentou a hemoglobina e aumentou o número de glóbulos vermelhos no sangue. Nos modelos de camundongo de beta-talassemia, luspatercepte também melhorou a qualidade dos eritrócitos, conforme demonstrado pelo aumento de sua vida útil e redução de anomalias morfológicas e hemólise.

### **Eletrofisiologia Cardíaca**

O efeito de luspatercepte sobre o intervalo QTc foi avaliado em 638 pacientes que apresentam SMD ou beta-talassemia que foram tratados com doses múltiplas (0,125 a 1,75 mg/kg) de luspatercepte (N = 474) ou placebo (N = 164). No estado de equilíbrio, a  $C_{max}$  média para a dose terapêutica máxima (1,75 mg/kg), o limite superior do IC 90% bicaudal para a diferença média na alteração do QTc a partir do período basal entre luspatercepte e placebo foi inferior a 10 ms.

Portanto, luspatercepte não prolonga o intervalo QTc em doses terapêuticas.

### **Resposta da Hemoglobina**

O aumento da hemoglobina nos pacientes tratados com luspatercepte foi evidente no período de 7 dias do início da terapia e foi correlacionado temporalmente com o tempo de  $C_{max}$  de luspatercepte. O aumento mais pronunciado da Hb foi observado após a primeira dose, com aumentos adicionais nas doses subsequentes para esquema de administração 3 em 3 semanas. Em doses terapêuticas (0,6 – 1,75 mg/kg), o tempo para a Hb aumentada retornar ao seu valor basal pareceu ser, de aproximadamente, 6 a 8 semanas a partir da última dose.

O aumento da exposição sérica de luspatercepte (AUC) foi associado a um aumento maior da Hb em pacientes que apresentam SMD ou beta-talassemia.

### **PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

O aumento da  $C_{max}$  e da AUC de luspatercepte sérico é aproximadamente proporcional aos aumentos da dose de 0,125 a 1,75 mg/kg. A variabilidade interindividual na AUC foi 38% para os pacientes que apresentavam SMD e 36% para os pacientes que apresentavam beta-talassemia. Quando administrado a cada três semanas, a concentração sérica de ROJUZDA™ (luspatercepte) alcança o estado de equilíbrio após 3 doses, com uma taxa de acúmulo de aproximadamente 1,5.

### **Mutações somáticas em SMD (COMMANDS)**

Em pacientes com SMD que nunca receberam ESA (COMMANDS), o ROJUZDA™ demonstrou benefício clínico em múltiplas mutações genômicas e favorecimento sobre alfaepoetina.

### **Absorção**

Em voluntários saudáveis e pacientes, luspatercepte foi absorvido lentamente após a administração SC, com a  $C_{max}$  sérica observada em aproximadamente 7 dias após a dose entre todos os intervalos de doses, SMD (0,125-1,75 mg/kg) e beta-talassemia (0,2-1,25 mg/kg). A análise da farmacocinética populacional sugere que a absorção de luspatercepte na circulação é linear no intervalo de doses estudadas e a absorção não é significativamente afetada pela localização da administração via SC (parte superior do braço, coxa ou abdômen).

A biodisponibilidade absoluta de luspatercepte após a administração SC não foi avaliada em humanos.

### **Distribuição**

Nas doses recomendadas a média geométrica de volume aparente de distribuição foi 9,6 L (26,7%) para os pacientes que apresentam SMD e 7,3 L (24,2%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

O pequeno volume de distribuição indica que luspatercepte está confinado principalmente nos fluidos extracelulares, compatível com sua grande massa molecular.

### **Metabolismo**

Não foram realizados estudos de metabolismo. É esperado que luspatercepte seja catabolizado em pequenos peptídeos e aminoácidos pelo processo geral catabólico de degradação em múltiplos tecidos.

### **Excreção e Eliminação**

Não foram realizados estudos de excreção. Não se espera que luspatercepte seja excretado na urina devido à sua grande massa molecular, que está acima do limiar de exclusão de tamanho da filtração glomerular.

Nas doses recomendadas, a média geométrica do clearance total aparente foi 0,47 L/dia (42,9%) para os pacientes que apresentam SMD e 0,44 L/dia (36,7%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia. O clearance foi independente da dose ou do tempo. A média geométrica da meia-vida no soro foi de aproximadamente 14 dias (31,7%) para os pacientes que apresentam SMD e 11 dias (25,7%) para os pacientes que apresentam beta-talassemia.

### **Farmacocinética em Crianças**

A farmacocinética de luspatercepte em crianças não foi avaliada.

### **Farmacocinética em Idosos**

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes com idades variando de 18 a 95 anos de idade, com uma idade mediana de 72 anos para os pacientes que apresentam SMD e 32 anos para os pacientes que apresentam beta-talassemia. Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na  $C_{max}$  e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos etários (<65, 65-74 e  $\geq$  75 anos para SMD; 18-23, 24-31, 32-41 e 42-66 anos para beta-talassemia).

### **Farmacocinética na Insuficiência Renal**

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função renal normal (eGFR  $\geq$  90 mL/min; n = 463), insuficiência renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min; n=273) ou insuficiência renal moderada (eGFR 30 a 59 mL/min; n=91) conforme definido pela fórmula de Modificação de Dieta em Doença Renal (MDDR). Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na  $C_{max}$  e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos de função renal.

Os dados farmacocinéticos não estão disponíveis para os pacientes que apresentam insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal.

### **Farmacocinética no Comprometimento Hepático**

A análise da farmacocinética populacional para luspatercepte incluía pacientes que apresentavam função hepática normal (bilirrubina [BIL] total, alanina transaminase [ALT] e aspartato transaminase [AST]  $\leq$  limite superior da normalidade [LSN]; n = 361), comprometimento hepático leve (BIL > 1 – 1,5 x LSN ou ALT ou AST > LSN; n=213), comprometimento hepático moderado (BIL > 1,5 – 3 x LSN, qualquer ALT ou AST; n=187) ou comprometimento hepático grave (BIL > 3 x LSN , qualquer ALT ou AST; n = 74), conforme definido pelos critérios do Instituto Nacional do Câncer-Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG). Não foram observados efeitos das categorias de função hepática do NCI-ODWG, enzimas hepáticas elevadas (ALT ou AST, até 3 x LSN) e bilirrubina total elevada (4 – 246  $\mu$ mol/L) sobre o clearance de luspatercepte.

Não foi encontrada diferença clinicamente significativa na  $C_{max}$  e na AUC no estado de equilíbrio médio entre os grupos de função hepática.

Os dados farmacocinéticos são insuficientes para os pacientes que apresentam enzimas hepáticas (ALT ou AST)  $\geq$  3 x LSN.

### **Outros Fatores Intrínsecos**

O sexo e a raça (asiática vs. branca) não têm efeito clinicamente significativo sobre a exposição sérica (AUC) ou sobre o clearance de luspatercepte.

As seguintes características basais da doença não tiveram efeito clinicamente significativo sobre o clearance de luspatercepte: nível de eritropoietina sérica (2,4 a 2920 U/L), carga de transfusão de

hemácias (RBC), SMD com sideroblastos em anel, genótipo da beta-talassemia ( $\beta$ 0/ $\beta$ 0 vs. não  $\beta$ 0/ $\beta$ 0) e esplenectomia.

O peso corporal crescente aumentou o volume de distribuição e o clearance de luspatercepte, apoiando o esquema de administração com base no peso corporal.

## **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

Como nos seres humanos, foram observados aumentos no número de glóbulos vermelhos, hemoglobina e hematócrito em animais que receberam luspatercepte. Foi observada toxicidade renal em ratos e macacos após doses repetidas de luspatercepte. Não há evidência de malformações fetais, imunotoxicidade ou irritação dérmica.

### **Toxicidade de Dose Única e Repetida**

Após a administração repetida de luspatercepte em ratos, as toxicidades incluíam glomerulonefrite membranoproliferativa, congestão, necrose e/ou mineralização das glândulas adrenais, vacuolização e necrose hepatocelular e mineralização do estômago glandular. Também foi observada glomerulonefrite membranoproliferativa em macacos. A toxicidade adicional em macacos incluía degeneração vascular e infiltrados inflamatórios no plexo coroide.

Para o estudo de toxicidade de 6 meses, o estudo de duração mais longa em macacos, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi 0,3 mg/kg (0,3 vezes a exposição clínica em 1,75 mg/kg de 3 em 3 semanas). Não foi identificado um NOAEL em ratos e o nível de efeito adverso mais baixo observado (LOAEL) no estudo de 3 meses em ratos foi 1 mg/kg (0,9 vezes a exposição clínica em 1,75 mg/kg de 3 em 3 semanas).

### **Fertilidade e Desenvolvimento Embrionário Inicial**

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, luspatercepte foi administrado a fêmeas antes do acasalamento e durante a gestação inicial. Houve reduções significativas no número médio de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em exposições semelhantes à exposição clínica. Os efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Fertilidade**).

Estes efeitos não foram observados quando a exposição nos animais foi de 1,5 vez a exposição clínica. A administração de luspatercepte em ratos machos em doses superiores à dose humana mais elevada atualmente recomendada não teve efeito adverso sobre os órgãos reprodutores masculinos ou sobre sua capacidade de acasalar e produzir embriões viáveis. A dose mais elevada testada em ratos machos produziu uma exposição de aproximadamente 7 vezes a exposição clínica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Fertilidade**).

### **Desenvolvimento Embriofetal**

---

Não foram observadas malformações fetais em ratos ou coelhos tratados com Iuspatercepte. Foram realizados estudos de toxicologia no desenvolvimento embriofetal (estudos de determinação de intervalo e definitivos) em ratas Sprague Dawley e coelhas Brancas da Nova Zelândia prenhas. Nos estudos definitivos, doses de até 30 mg/kg ou 40 mg/kg semanalmente foram administradas duas vezes durante o período de organogênese. O Iuspatercepte foi um tóxico seletivo para o desenvolvimento (mãe não afetada; feto afetado) nos ratos e tóxico materno para o desenvolvimento fetal (coelha e feto afetados) nos coelhos. Os efeitos em ambas as espécies incluíam reduções nos números de fetos vivos e pesos corporais fetais e aumentos nas reabsorções, perda pós-implantação e variações esqueléticas. Em ambas as espécies, 5 mg/kg foi o NOAEL, correspondendo a uma AUC<sub>0-336h</sub> estimada de 12332 µg·h/mL em ratos e 24840 µg·h/mL em coelhos, aproximadamente, 2,7 e 5,5 vezes maior, respectivamente, que a AUC<sub>0-336h</sub> clínica estimada em 1,75 mg/kg a cada três semanas (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Gravidez**).

### **Desenvolvimento Pré e Pós-natal**

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, com doses de 3, 10 ou 30 mg/kg administradas uma vez a cada 2 semanas desde o DG 6 até o dia pós-natal (DPN) 20, os achados adversos em todas as doses consistiram em pesos corporais mais baixos dos filhotes F1 em ambos os sexos ao nascimento, durante a lactação e pós-desmame (DPN 28); pesos corporais inferiores durante o período pré-acasalamento inicial (Semana 1 e 2) nas fêmeas F1 (adversos apenas em 30 mg/kg/dose) e pesos corporais inferiores em machos F1 durante os períodos de pré-acasalamento, pareamento e pós-acasalamento e achados microscópicos renais (glomerulonefrite membranoproliferativa mínima, atrofia/hipoplasia tubular mínima a leve e/ou ectasia vascular mínima a leve ocasionalmente associada à hemorragia) nos filhotes F1. Achados adicionais e não adversos incluíam maturação sexual masculina atrasada em 10 e 30 mg/kg/dose. O atraso no crescimento e os achados adversos renais, na geração F1, impediram a determinação de um NOAEL para a toxicidade geral de F1. No entanto, não houve efeito sobre os índices comportamentais, a fertilidade ou os parâmetros reprodutivos em qualquer dose em qualquer sexo; portanto, o NOAEL para as avaliações comportamentais, de fertilidade e de função reprodutiva nos animais F1 foi considerado 30 mg/kg/dose (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação**).

### **Toxicidade Juvenil**

Foram observadas doenças malignas hematológicas em 3 dos 168 ratos examinados no estudo de toxicidade juvenil definitivo. A ocorrência desses tumores em animais jovens é incomum e tem relação incerta com o tratamento com Iuspatercepte. Na dose de 10 mg/kg, na qual os tumores foram observados, a exposição representa um múltiplo de exposição de aproximadamente 4 vezes a exposição estimada em uma dose clínica de 1,75 mg/kg a cada 3 semanas.

Não foram observadas outras lesões proliferativas ou pré-neoplásicas, atribuíveis a luspatercepte, em nenhuma das espécies em outros estudos de segurança não clínica realizados com luspatercepte, incluindo o estudo de 6 meses em macacos.

Um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) não foi determinado neste estudo e a exposição na dose mais baixa é menor que a exposição clínica estimada.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

Este medicamento é contra-indicado para mulheres grávidas.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Eventos Tromboembólicos**

Em pacientes adultos com beta-talassemia, foram reportados eventos tromboembólicos (ETE) em 8/223 (3,6%) pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e em 1/109 (0,9%) pacientes tratados com placebo em um estudo clínico controlado. Os ETEs reportados incluíam trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral isquêmico. Todos os pacientes que apresentam ETE foram esplenectomizados e apresentavam pelo menos 1 outro fator de risco para o desenvolvimento de ETE, como histórico de trombocitose ou uso concomitante de terapia de reposição hormonal. A ocorrência de ETE não foi correlacionada com níveis de hemoglobina elevados. O potencial benefício do tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) deverá ser avaliado em relação ao potencial risco de eventos tromboembólicos em pacientes com beta-talassemia que apresentam uma esplenectomia e outros fatores de risco para o desenvolvimento de ETE. De acordo com as diretrizes atuais, a tromboprofilaxia deverá ser considerada em pacientes que apresentam beta-talassemia em risco mais elevado. Não foi observado desequilíbrio no ETE em pacientes adultos que apresentam SMD em um estudo clínico controlado.

##### **Massa hematopoiética extramedular (HEM)**

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependentes de transfusão foram observados massas hematopoiéticas extramedular (HEM) em 10/315 (3,2%) tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e em nenhum paciente no tratamento com placebo (estudos BELIEVE e ACE-536-LTFU-001). Sintomas da compressão da medula espinhal devido às massas HEM ocorreram em 6/315 (1,9%) pacientes tratados com luspatercepte.

Pacientes com beta-talassemia com massas HEM já possuam fatores de risco conhecidos, como o histórico médico de HEM no período basal ou comorbidade de esplenectomia, esplenomegalia, hepatomegalia, baixa concentração de hemoglobina basal (< 8,5 g/dL). Sinais e sintomas podem variar dependendo da anatomia local. Monitore o paciente com beta-talassemia no início e durante o tratamento para os sinais e sintomas ou complicações resultados de massas HEM e trate-os de

acordo com os guias clínicos. Descontinue o tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) no caso de complicações sérias devido às massas HEM. ROJUZDA™ (luspatercepte) não é recomendado para pacientes que requerem tratamentos para o controle de crescimento das massas HEM.

### **Pressão Arterial Aumentada**

Em estudos clínicos controlados em pacientes adultos com SMD (MEDALIST) e beta-talassemia (BELIEVE), os pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) apresentaram um aumento médio na pressão arterial sistólica e diastólica de 5mm Hg do período basal, não observado no placebo.

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependente de transfusão (BELIEVE), a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 8,1% dos pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e em 2,8% dos pacientes que receberam placebo. Hipertensão grau 3 foi relatada em 4 (1,8%) dos pacientes tratados com luspatercepte.

Em pacientes adultos com SMD refratário ou intolerante a ESA (MEDALIST), a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 8,5% dos pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e em 7,9% dos pacientes que receberam placebo em um estudo clínico controlado. Hipertensão de grau 3 ou 4 foi relatada em 5 (3,3%) dos pacientes tratados com ROJUZDA™.

Em pacientes adultos com SMD (COMMANDS), a hipertensão foi relatada como uma reação adversa em 14% dos pacientes tratados com ROJUZDA™ e em 7,4% dos pacientes tratados com alfaepoetina em um estudo clínico controlado. Hipertensão de Grau 3 ou 4 foi relatada em 17 (9,6%) dos pacientes tratados com ROJUZDA™.

Em pacientes adultos com beta-talassemia dependente de transfusão (BELIEVE) com pressão sanguínea normal em linha de base, 13 (6,2%) dos pacientes desenvolveram pressão sanguínea sistólica (PSS)  $\geq$  130 mmHg e 33 (16,6%) dos pacientes desenvolveram pressão sanguínea diastólica (PSD)  $\geq$  80 mmHg.

Em pacientes adultos com SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) com pressão sanguínea normal em linha de base, 26 (29,9%) dos pacientes desenvolveram PSS  $\geq$  130 mmHg e 23 (16,4%) dos pacientes desenvolveram PSD  $\geq$  80 mmHg.

Em pacientes adultos com SMD (COMMANDS) com pressão sanguínea normal em linha de base, 23 (36,4%) pacientes desenvolveram pressão sanguínea sistólica  $\geq$  140 mm Hg e 11 (6,3%) pacientes desenvolveram pressão sanguínea diastólica  $\geq$  80 mm Hg.

A pressão arterial deve ser monitorada antes de cada administração e a hipertensão de início recente ou hipertensão preexistente deve ser tratada de acordo com as diretrizes atuais.

### **Risco embrio fetal**

Toxicidade embrio fetal: Não há dados disponíveis em humanos para informar o risco associado à droga; no entanto, com base nos achados em animais, ROJUZDA™ (luspatercepte) pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. Nos estudos de reprodução animal, a administração de luspatercepte em ratas e coelhas prenhas resultou em efeitos que incluem aumento da perda pós-implantação, reduções nos números de fetos vivos e aumento na incidência de variações esqueléticas. As mulheres grávidas devem ser aconselhadas sobre o potencial risco para o feto e as mulheres férteis devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento e por, pelo menos, 3 meses após a última dose.

### **Gravidez**

Não há estudos de ROJUZDA™ (luspatercepte) em mulheres grávidas. O luspatercepte foi um tóxico seletivo para o desenvolvimento nos ratos e tóxico materno para o desenvolvimento fetal nos coelhos. Os efeitos em ambas as espécies incluíam reduções nos números de fetos vivos e pesos corporais fetais e aumentos nas reabsorções e perda pós-implantação. Também houve um aumento na incidência de variações esqueléticas em ratos e coelhos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

As mulheres férteis deverão ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem recebendo tratamento com luspatercepte. Deve ser considerada a realização de um teste de gravidez em mulheres férteis antes de iniciar o tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte). As mulheres férteis devem ser orientadas a utilizar métodos de contracepção eficazes durante o tratamento com luspatercepte e por pelo menos 3 meses após a última dose. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver em tratamento, a paciente deverá ser informada do potencial risco ao feto.

### **Categoria de Risco na Gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Lactação**

O luspatercepte foi detectado no leite de ratas lactantes. O uso seguro de luspatercepte durante a lactação não foi estabelecido (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

Não se sabe se luspatercepte é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão por um bebê lactente. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e, devido aos efeitos desconhecidos de luspatercepte em bebês, levando em consideração a importância desta medicação para a mãe, é recomendado descontinuar a lactação durante o tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) e por mais 3 meses após a dose final ou descontinuar o tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte).

### **Fertilidade**

Não há dados sobre os efeitos de luspatercepte sobre a fertilidade humana.

Em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, houve reduções significativas nos números médios de corpos lúteos, implantações e embriões viáveis em fêmeas tratadas com luspatercepte. Não houve efeito sobre os parâmetros de acasalamento, fertilidade ou ninhada quando machos tratados com luspatercepte acasalaram com fêmeas não tratadas. Os efeitos sobre a fertilidade em ratas fêmeas foram reversíveis após um período de recuperação de 14 semanas. Com base nos achados em animais, a fertilidade feminina pode ser comprometida com luspatercepte (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de Segurança Pré-Clínica**).

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de luspatercepte sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas. Fadiga, síncope e tontura foram reportadas com o uso de luspatercepte. Portanto, recomenda-se cautela ao dirigir ou operar máquinas.

### **Atenção diabéticos: contém açúcar.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso concomitante de agentes quelantes de ferro não teve efeito sobre a farmacocinética de ROJUZDA™ (luspatercepte).

### **6.1 Interações Medicamentosas/Exames Laboratoriais**

Nenhuma interação conhecida.

### **6.2 Outras formas de interação**

Nenhuma interação conhecida.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ROJUZDA™ (luspatercepte), pó lyophilizado para solução injetável, deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar.

**Prazo de Validade:** 48 meses após a data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, utilizar o produto imediatamente.**

#### **Propriedades organolépticas e físicas**

ROJUZDA™ (luspatercepte) após reconstituição é uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

ROJUZDA™ (luspatercepte) deverá ser reconstituído e administrado por um profissional de saúde.

#### **Posologia**

##### **Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia**

A dose inicial recomendada de ROJUZDA™ (luspatercepte) é 1,0 mg/kg uma vez a cada 3 semanas por injeção subcutânea (SC) na parte superior do braço, coxa e/ou abdômen.

Se uma administração planejada de ROJUZDA™ (luspatercepte) for adiada ou perdida, administre ROJUZDA™ (luspatercepte) o mais rápido possível e continue a administração conforme prescrito, com pelo menos 3 semanas entre as doses.

Os pacientes devem ter sua hemoglobina (Hb) avaliada e ter resultados disponíveis antes de cada administração. Se ocorreu uma transfusão de hemácias antes da administração, a Hb pré-transfusão deve ser considerada para fins de administração.

Se a Hb pré-dose for maior ou igual a 11,5 g/dL e o nível de Hb não for influenciado pela transfusão recente, adie a administração até que a Hb seja menor ou igual a 11,0 g/dL.

#### **Aumentos da Dose Durante o Tratamento**

### Síndromes mielodisplásicas (COMMANDS e MEDALIST)

Se o paciente ainda necessitar de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas na dose inicial de 1,0 mg/kg, aumente a dose de ROJUZDA™ (luspatercepte) para 1,33 mg/kg.

Se o paciente ainda necessitar de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas na dose de 1,33 mg/kg, aumente a dose de ROJUZDA™ (luspatercepte) para 1,75 mg/kg.

Não aumente a dose com maior frequência do que a cada 6 semanas (2 doses) ou além da dose máxima de 1,75 mg/kg.

**Tabela 8: Aumentos de dose para resposta insuficiente no início do tratamento**

Não livre de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a dose para 1,33 mg/kg a cada 3 semanas</li> </ul>
Não livre de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose de 1,33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a dose para 1,75 mg/kg a cada 3 semanas</li> </ul>
Sem benefício clínico observado, por exemplo, sem redução na carga de transfusão RBC incluindo não-aumento a partir da hemoglobina de base depois de pelo menos 3 doses consecutivas (9 semanas) sob a dose de 1,75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar o tratamento</li> </ul>

### Beta-Talassemia

Se o paciente não atingir uma redução da carga de transfusão de hemácias após pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) na dose inicial de 1,0 mg/kg, aumente a dose de ROJUZDA™ (luspatercepte) para 1,25 mg/kg.

Não aumente a dose além da dose máxima de 1,25 mg/kg.

**Tabela 9: Aumentos de dose para resposta insuficiente no início do tratamento**

Sem redução na carga de transfusão RBC depois de pelo menos 2 doses consecutivas (6 semanas) sob a dose inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a dose para 1,25 mg/kg a cada 3 semanas.</li> </ul>
Sem redução na carga de transfusão de RBC depois de 3 doses consecutivas (9 semanas) sob a dose de 1,25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar o tratamento.</li> </ul>

### Redução da dose e atraso de dose

### **Síndromes Mielodisplásicas e Beta-Talassemia**

Em caso de aumento de Hb > 2 g/dl no prazo de 3 semanas de tratamento com luspatercepte em ausência de transfusão, a dose de ROJUZDA™ (luspatercepte) deve ser reduzida um nível de dosagem.

Se a Hb é  $\geq$  11,5 g/dl na ausência de transfusão durante pelo menos 3 semanas, a dose deve ser atrasada até que a Hb seja  $\leq$  11,0 g/dl. Se existir também um aumento rápido concomitante na Hb (>2 g/dl no prazo de 3 semanas em ausência de transfusão), deve ser considerada uma redução da dose para um nível mais baixo (mínimo 0,8 mg/kg) após o atraso de dose.

A dose não deve ser reduzida abaixo de 0,8 mg/kg.

As reduções de dose durante o tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) são indicadas abaixo.

**Tabela 10: Reduções de dose para SMD**

<b>Dose atual</b>	<b>Redução de dose</b>
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

**Tabela 11: Reduções de dose para Beta-talassemia**

<b>Dose atual</b>	<b>Redução de dose</b>
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Se os pacientes experimentarem reações adversas persistentes de grau 3 ou superiores relacionadas com o tratamento (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), o tratamento deve ser adiado até que a toxicidade melhore ou retorne ao nível basal.

Após um atraso de dose, os pacientes devem ser reiniciados com a sua dose anterior ou com uma dose reduzida, de acordo com a orientação de redução de dose.

### **Recomendações para Continuação e Descontinuação**

É recomendado que o paciente continue o tratamento enquanto o benefício clínico for observado.

Se o paciente tiver apresentado uma resposta seguida de uma falta ou perda da resposta ao ROJUZDA™ (luspatercepte), uma busca por fatores causais deve ser iniciada (por exemplo, um evento de sangramento). Se as causas típicas de falta ou perda de resposta hematológica forem

excluídas, siga as recomendações de administração para o tratamento de pacientes que apresentam resposta insuficiente à terapia com ROJUZDA™ (luspatercepte) (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**).

Se outra causa não for encontrada, descontinue ROJUZDA™ (luspatercepte) se o paciente não apresentar benefício clínico (por exemplo, uma diminuição na carga de transfusão incluindo ausência de crescimento a partir da hemoglobina em linha de base) após 9 semanas de tratamento (administração de 3 doses) na dose máxima, vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Aumentos da Dose durante o Tratamento**.

### **Pacientes com Beta-talassemia dependente de transfusão**

ROJUZDA™ (luspatercepte) deve ser descontinuado em caso de massas hematopoiéticas extramedulares (HEM) causando complicações graves (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

### **Populações especiais**

#### **População Pediátrica**

A segurança e a eficácia de ROJUZDA™ (luspatercepte) em pacientes pediátricos ou adolescentes (menores de 18 anos de idade) não foram estabelecidas.

ROJUZDA™ (luspatercepte) não é indicado e não é recomendado para uso em pacientes pediátricos ou adolescentes.

#### **Idosos**

Não foram observados problemas de segurança ou farmacocinética em pacientes idosos tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte). Não é recomendado o ajuste da dose inicial em pacientes idosos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética em Idosos**).

#### **Comprometimento renal**

Não é recomendado o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam insuficiência renal leve a moderada (eGFR 30 até 89 mL/min).

Não pode ser feita recomendação específica de dose para pacientes que apresentam insuficiência renal grave (eGFR <30 mL/min) devido à falta de dados clínicos.

Pacientes que apresentam insuficiência renal severa foram excluídos dos estudos clínicos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Renal**).

#### **Comprometimento hepático**

Não é necessário o ajuste da dose inicial em pacientes que apresentam bilirrubina total > limite superior da normalidade (LSN) e/ou alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase

(AST) <3 x LSN (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Não pode ser feita recomendação de dose específica para pacientes que apresentam ALT ou ASL  $\geq$  3 x LSN ou lesão hepática CTCAE Grau  $\geq$  3 devido à falta de dados.

Pacientes que apresentam lesões hepáticas CTCAE (Critérios de Terminologia Comuns do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos) Grau  $\geq$  3 não foram incluídos nos estudos clínicos (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética na Insuficiência Hepática**).

### **Método de administração**

ROJUZDA™ (luspatercepte) é administrado por injeção subcutânea (SC) na parte superior do braço, coxa e/ou abdômen. As doses calculadas que exigem volumes reconstituídos maiores (maiores que 1,2 mL) devem ser divididas em injeções de volume semelhante, separadas e administradas em locais diferentes.

### **Reconstituição do produto e administração**

ROJUZDA™ (luspatercepte) deve ser reconstituído suavemente para formar uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado, antes da administração. Evite a agitação agressiva. Durante a reconstituição, misture por agitação e inversão suaves, conforme indicado nas instruções de reconstituição descritas a seguir.

Reconstitua ROJUZDA™ (luspatercepte) com água para injetáveis. Este medicamento não deve ser reconstituído com água bacteriostática ou qualquer outra solução.

Concentração	Quantidade de água para injetáveis estéril para reconstituição	Concentração pós-reconstituição
Frasco-ampola de 25 mg	0,68 mL*	50 mg/mL
Frasco-ampola de 75 mg	1,6 mL**	50 mg/mL

\*Após a reconstituição com 0,68 mL de água para injetáveis, cada frasco de 25 mg, de dose única, permitirá a retirada de pelo menos 0,5 mL da solução de 50 mg/mL de luspatercepte.

\*\*Após a reconstituição com 1,6 mL de água para injetáveis, cada frasco de 75 mg, de dose única, permitirá a retirada de pelo menos 1,5 mL da solução 50 mg/mL de luspatercepte.

Reconstitua o número apropriado de frascos de ROJUZDA™ (luspatercepte) para alcançar a dose desejada. Uma seringa com graduações apropriadas deve ser usada para a reconstituição para garantir uma dose precisa.

### Instruções de Reconstituição

1. Adicione água para injetáveis no frasco e direcione o fluxo diretamente para o pó liofilizado. Deixe reposar por um minuto.
2. Descarte a agulha e a seringa utilizadas para a reconstituição. A agulha e a seringa utilizadas para reconstituição não deverão ser utilizadas para as injeções subcutâneas.
3. Agite suavemente o frasco em movimentos circulares por 30 segundos. Pare de girar e deixe o frasco na posição vertical por 30 segundos.
4. Verifique o frasco quanto à partículas não dissolvidas na solução. Se for observado pó não dissolvido, repita a etapa 3 até que o pó esteja completamente dissolvido.
5. Inverta o frasco e agite suavemente na posição invertida por 30 segundos. Traga o frasco de volta à posição vertical e deixe descansar por 30 segundos.
6. Repita a etapa nº 5 mais sete vezes para garantir a reconstituição completa do material nas laterais do frasco.
7. Iinspecione visualmente a solução reconstituída antes da administração. ROJUZDA™ (luspatercepte) é uma solução incolor a levemente amarelada, transparente à parcialmente opalescente e livre de material particulado. Não utilize se for observado produto não dissolvido ou material particulado estranho.

Descartar qualquer porção não utilizada. Não junte as porções não utilizadas dos frascos. Não administre mais de 1 dose de um frasco.

Calcule o volume de administração total exato de 50 mg/mL de solução exigida para o paciente e retire lentamente o volume de administração da solução reconstituída de ROJUZDA™ (luspatercepte) do(s) frasco(s) de dose única em uma seringa. As doses calculadas que exigem volumes reconstituídos maiores (isto é, maiores que 1,2 mL) devem ser divididas em injeções de volume semelhante, separadas e administradas em locais diferentes. Se forem exigidas várias injeções, uma nova seringa e agulha devem ser utilizadas para cada injeção subcutânea.

Administre a injeção via subcutânea na parte superior braço, coxa e/ou abdômen.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

As estimativas de frequência para reações adversas são definidas como: Muito comum ( $\geq 1/10$ ); Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito rara ( $< 1/10.000$ ) e Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis – relatos espontâneos).

### Síndromes Mielodisplásicas (COMMANDS)

No momento da análise interina planejada do estudo clínico COMMANDS (ACE-536-MDS-002), a duração média do tratamento no grupo de tratamento de ROJUZDA™ (luspatercepte) foi 1,5 a 2 vezes maior do que no braço da alfaepoetina (41,6 vs. 27,0 semanas, respectivamente) com uma proporção similar de pacientes nos braços de ROJUZDA™ e alfaepoetina completando 24 semanas de tratamento (71,3% vs. 67,0%, respectivamente). Entretanto, uma proporção maior de pacientes no grupo do ROJUZDA™ vs. a alfaepoetina completaram 48 semanas de tratamento: 45,5% vs. 32,4%, respectivamente. Pacientes foram tratados por pelo menos 24 semanas a menos que o paciente tivesse vivenciado toxicidade inaceitável, retirada de consentimento, ausência de benefício clínico ou progressão da doença. Os pacientes então descontinuaram o tratamento e entraram no período de acompanhamento pós-tratamento ou continuaram o tratamento aberto até que os critérios fossem atendidos.

As reações adversas mais frequentemente relatadas (maiores do que 10%) de ROJUZDA™ em SMD (COMMANDS) foram diarreia (14,6%), fadiga (14,6%), hipertensão (12,9%), edema periférico (12,9%), astenia (12,4%), náusea (11,8%), e dispneia (11,8%). As reações adversas mais comuns (> 2%) Grau 3 incluíram hipertensão e dispneia.

Descontinuação devido a uma reação adversa ocorreu em 17 (9,6%) dos pacientes tratados com ROJUZDA™ vs. 11 (6,3%) dos pacientes tratados com alfaepoetina. Interrupção de dose devido a uma reação adversa ocorreu em 48 (27,0%) dos pacientes tratados com ROJUZDA™ vs. 40 (22,7%) dos pacientes tratados com alfaepoetina. A redução de dose devido a uma reação adversa ocorreu em 5 (2,8%) dos pacientes tratados com ROJUZDA™ vs. 6 (3,4%) dos pacientes tratados com alfaepoetina.

Astenia, fadiga, náusea, diarreia, tontura, hipertensão, e dispneia ocorreram mais frequentemente durante as primeiras 3 semanas de tratamento.

**Tabela 12: Reações Adversas Relatadas em ≥5% dos Pacientes com SMD (COMMANDS) tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte)**

Reação Adversa	Frequência	ROJUZDA™ (luspatercepte) (N=178)			Alfaepoetina (N=176)		
		Todos os Graus	n (%)	Todos os Graus	n (%)		
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>							
Fadiga	Muito comum	26 (15)	0 (0)	12 (7)	0 (0)		

Edema periférico	Muito comum	23 (13)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Astenia	Muito comum	22 (12)	0 (0)	25 (14)	0 (0)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito comum	26 (15)	0 (0)	20 (11)	0 (0)
Náusea	Muito comum	21 (12)	0 (0)	13 (8)	0 (0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Tontura	Comum	16 (9)	0 (0)	15 (9)	0 (0)
Cefaleia	Comum	15 (8)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dorsalgia	Comum	16 (9)	2 (1)	13 (7)	3 (2)
Artralgia	Comum	10 (6)	0 (0)	14 (8)	0 (0)
Mialgia	Comum	9 (5)	0 (0)	5 (3)	0 (0)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos, e mediastinais</b>					
Dispneia	Muito comum	21 (12)	7 (3,9)	13 (8)	2 (1)
Dispneia de esforço	Comum	9 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Infecções e Infestações</b>					
Infecção do trato urinário	Comum	13 (7)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
<b>Distúrbios Vasculares</b>					
Hipertensão <sup>a</sup>	Muito comum	23 (13)	15 (8,4)	12 (7)	8 (5)
Trombocitopenia	Comum	11 (6,2)	0 (0)	3 (1,7)	0 (0)

a Termos preferidos para hipertensão: hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva.

Outra reação adversa relatada em menos de 5% dos pacientes com SMD (COMMANDS) em ROJUZDA™ foi reação no local da administração (que inclui eritema, prurido, e *rash*).

#### **Síndromes mielodisplásicas em pacientes refratários ou intolerantes a ESA (MEDALIST)**

No momento da análise primária do estudo MEDALIST, a duração mediana do tratamento no grupo de tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) era aproximadamente o dobro do grupo placebo (49,0 versus 24,0 semanas, respectivamente) e 46% dos pacientes permaneceram recebendo a terapia com luspatercepte. De acordo com o protocolo, após 24 semanas de terapia, os pacientes que não responderam deveriam ser descontinuados da terapia.

As reações adversas mais frequentemente reportadas (mais de 15%) de ROJUZDA™ (luspatercepte) em pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA foram fadiga (27%), diarreia (22%), astenia (20%), náuseas (20%), tontura (20%), dorsalgia (19%) e cefaleia (16%).

As reações adversas que levaram à descontinuação do medicamento em estudo no grupo de tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) para os pacientes com SMD foram fadiga (1%) e cefaleia (1%). No estudo MEDALIST, 6,5% dos pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e 5,3% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Astenia, fadiga, tontura e cefaleia ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

**Tabela 13: Reações adversas reportadas em ≥ 5% dos pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA (MEDALIST) tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte):**

Reação Adversa	Frequência	ROJUZDA™ (luspatercepte) (N=153)		Placebo (N=76)	
		Todos os Graus n (%)	Grau <sup>a</sup> 3 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau <sup>a</sup> 3 n (%)
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>					
Fadiga	Muito Comum	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Astenia	Muito Comum	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0 (0)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito Comum	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Náuseas <sup>b</sup>	Muito Comum	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Tontura	Muito Comum	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Cefaleia	Muito Comum	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Síncope/pré-síncope	Comum	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)

<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dorsalgia <sup>b</sup>	Muito Comum	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>					
Dispneia <sup>b</sup>	Muito Comum	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
<b>Distúrbios renais e urinários</b>					
Insuficiência renal <sup>d</sup>	Comum	12 (8)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
<b>Distúrbios cardíacos</b>					
Taquicardia <sup>d</sup>	Comum	12 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Infecções e infestações</b>					
Bronquite <sup>b</sup>	Muito Comum	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infecção do trato urinário <sup>b</sup>	Muito Comum	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infecção de vias aéreas superiores	Muito Comum	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Gripe	Comum	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipertensão <sup>c</sup>	Comum	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)
<b>Distúrbios do ouvido e labirinto</b>					
Vertigem + vertigem posicional	Comum	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

<sup>a</sup>Todos os dados incluídos são para eventos Grau 3. Não houve eventos Grau 4.

<sup>b</sup>Pelo menos 1 evento foi reportado como grave.

<sup>c</sup>Termos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão e crise hipertensiva.

<sup>d</sup>Reação inclui termos semelhantes/agrupados.

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com SMD refratários ou intolerantes a ESA recebendo ROJUZDA™ (luspatercepte) incluíam reações no local da injeção e hipersensibilidade.

Outras reações adversas relatadas incluíram dor nas costas, dispneia, bronquite, infecção no trato respiratório superior, infecção no trato urinário.

As mudanças de anormalidades de Graus 0-1 para Graus 2-4 para testes laboratoriais selecionados durante os primeiros 8 ciclos no estudo MEDALIST são apresentadas na Tabela 14.

**Tabela 14: Anormalidades laboratoriais emergentes do tratamento de graus 2 a 4 selecionadas até o ciclo 8 no estudo MEDALIST**

Parâmetro	ROJUZDA™		Placebo	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	n (%)
ALT elevada	151	13 (9)	74	5 (7)
AST elevada	152	6 (4)	76	0 (0)
Bilirrubina total elevada	140	17 (12)	66	3 (5)
Depuração de creatinina reduzida	113	30 (27)	62	13 (21)

<sup>a</sup> Número de pacientes nos Graus 0-1 no período basal.

ALT = alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase.

### Beta-Talassemia (BELIEVE)

No momento da análise primária do estudo BELIEVE, a duração mediana do tratamento no grupo com ROJUZDA™ (luspatercepte) era semelhante entre ROJUZDA™ (luspatercepte) e placebo (63,3 semanas vs. 62,1 semanas, respectivamente). De acordo com o protocolo, os pacientes (nos braços luspatercepte e placebo) deveriam permanecer recebendo a terapia por pelo menos 48 semanas.

As reações adversas reportadas mais frequentemente (mais de 15%) de ROJUZDA™ (luspatercepte) na beta-talassemia foram cefaleia (26%), dor óssea (20%) e artralgia (19%).

No estudo BELIEVE, 5,4% dos pacientes tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte) e 0,9% dos pacientes tratados com placebo descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

As reações adversas que levaram à descontinuação do medicamento em estudo no grupo de tratamento com ROJUZDA™ (luspatercepte) para pacientes com beta-talassemia foram artralgia (1%), dorsalgia (1%), dor óssea (menos de 1%) e cefaleia (menos de 1%).

Dor óssea, astenia, fadiga, tontura e cefaleia ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

**Tabela 15: Reações adversas reportadas em ≥ 5% dos pacientes com Beta-Talassemia (BELIEVE) tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte):**

Reação Adversa		ROJUZDA™ (luspatercepte)	Placebo (N=109)

		(N=223)					
		Frequência	Todos os Graus <sup>a</sup> n (%)	Grau 3/4 n (%)	Todos os Graus n (%)	Grau 3/4 n (%)	
		<b>Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo</b>					
Dor Óssea	Muito Comum	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)		
Artralgia	Muito Comum	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)		
		<b>Infecções e infestações</b>					
Gripe	Comum	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)		
		<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>					
Cefaleia	Muito Comum	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)		
Tontura	Muito Comum	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)		
		<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>					
Fadiga	Muito Comum	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)		
Astenia	Muito Comum	22 (10)	0 (0)	11 (10)	0 (0)		
		<b>Distúrbios gastrintestinais</b>					
Diarreia	Muito Comum	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)		
Náuseas	Muito Comum	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)		
		<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hipertensão <sup>b</sup>	Comum	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)		
		<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>					
Hiperuricemia	Comum	16 (7)	6 (3) <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)		

<sup>a</sup> Nenhum dos eventos foi reportado como grave.

<sup>b</sup> Termos preferidos para hipertensão: Hipertensão essencial, hipertensão, crise hipertensiva.

Outras reações adversas reportadas em menos de 5% dos pacientes com beta-talassemia recebendo ROJUZDA™ incluíam vertigem/vertigem posicional, síncope/pré-síncope, reações no local da injeção, hipersensibilidade, massas hematopoiéticas extramedular (HEM) e compressão da medula espinhal.

Outras reações adversas reportadas em pacientes com beta-talassemia recebendo ROJUZDA™ (luspatercepte) incluíam dor óssea, artralgia e hiperuricemias.

### **Resumo do Perfil de Segurança**

As reações adversas mais frequentemente reportadas (> 15% em qualquer indicação) nos estudos clínicos de luspatercepte foram fadiga, astenia, dorsalgia, dor óssea, artralgia, diarreia, náuseas, cefaleia, tontura, tosse e infecção de vias aéreas superiores.

As reações adversas Grau 3 mais comumente reportadas incluíam fadiga (4,6%), astenia (2,6%) e síncope (3,3%). Não foram reportadas reações adversas Grau 4 para pacientes com SMD. Para pacientes com beta-talassemia o único evento grau 4 reportado foi hiperuricemias.

As reações adversas graves mais comumente reportadas foram dorsalgia (2,0%), síncope (2%) e infecção do trato urinário (2%).

Dor óssea, astenia e fadiga ocorreram mais frequentemente durante os 3 primeiros meses de tratamento.

### **Descrição de reações adversas selecionadas e outras**

Reações de hipersensibilidade (incluindo edema palpebral, hipersensibilidade ao luspatercepte, inchaço facial, edema periorbital, hipersensibilidade, edema de face, angioedema, inchaço labial e erupção) foram reportadas em 1,7% dos pacientes com SMD (COMMANDS) (alfaepoetina 1,1%), em 4,6% dos pacientes com SMD refratário ou intolerantes à ESA (MEDALIST) (placebo 2,6%) e 4,5% com beta-talassemia dependentes de transfusão (placebo 1,8%) tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte). Nos estudos clínicos, todos os eventos seguiram o Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) Grau 1-2 e não graves.

Reações no local da injeção (incluindo eritema, prurido, inchaço e *rash* no local da injeção) foram reportadas em 2,8% dos pacientes com SMD (COMMANDS) (alfaepoetina 0,6%), 3,9% dos pacientes com SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) (placebo 0,0%), em 2,2% dos pacientes com beta-talassemia dependentes de transfusão (placebo 1,8%), tratados com ROJUZDA™ (luspatercepte). Nos estudos clínicos, todos os eventos foram CTCAE Grau 1 ou 2 e não graves e nenhum levou à descontinuação.

### **Achados laboratoriais**

#### **Síndromes Mielodisplásicas (COMMANDS)**

A tabela 16 lista as mudanças dos graus 0-2 no início do estudo para anormalidades de graus 2-3 para testes laboratoriais selecionados no ACE-536-MDS-002.

**Tabela 16: ACE-536-MDS-002: Teste de anormalidades laboratoriais emergentes de tratamento selecionado em COMMANDS (ACE-536-MDS-002) que muda para as séries 2-3**

Parametro	Estudo Pivotal Fase 3 (ACE-536-MDS-002)			
	Iuspatercepte mg/kg	Alfaepoetina		
	Nº	n(%)	Nº	n(%)
Bilirrubina total	171	38 (22)	165	19 (12)
TFG	171	60 (35)	167	36 (22)

a Número de pacientes graus 0-1 no início do estudo

b TFG= taxa de filtração glomerular (TFG(mL/min)

**Síndromes Mielodisplásicas em Pacientes refratários ou intolerantes a agentes estimulantes da eritropoiese (MEDALIST)**

A tabela 17 lista anormalidades laboratoriais selecionadas que ocorreram no estudo MEDALIST (ACE-536-MDS-001), uma incidência de pelo menos 2 pontos percentuais maior em pacientes tratados com Iuspatercepte do que foi observada em pacientes tratados com placebo.

**Tabela 17: Anormalidades clinicamente significativas no parâmetro químico selecionado (população de segurança)**

Limites	Estudo Pivotal Fase 3 (ACE-536-MDS-001)	
	Iuspatercepte mg/kg N=153 n (%)	Placebo N=76 n(%)
ALT>3 X LSN	23 (15,0)	6 (7,9)
AST>3 X LSN	11 (7,2)	0

ALT = alanina aminotransferase; AST= aspartato aminotransferase; SDM= síndromes mielodisplásicas; LSN= limite superior da normalidade.

**Beta Talassemia dependentes de transfusão (BELIEVE)**

A tabela 18 lista anormalidades laboratoriais selecionadas que ocorreram no estudo BELIEVE (ACE-536-B-THAL001), em uma incidência de pelo menos 2 pontos percentuais maior em pacientes tratados com ROJUZDA™ do que foi observada em pacientes tratados com placebo.

**Tabela 18: ACE-536-B-THAL-001: Anormalidades Clinicamente Significativas no Parâmetro Químico Selecionado (População de Segurança)**

Estudo Pivotal Fase 3 (ACE-536-B-THAL-001)		
Limites	luspatercepte mg/kg N=223 n (%)	Placebo N=109 n (%)
AST > 3 X LSN	25 (11,2)	5 (4,6)
ALF ≥ 2 X LSN	17 (7,6)	1 (0,9)
Bilirrubina total > 2 X LSN	143 (64,1)	51 (46,8)
Bilirrubina direta ≥ 2 X LSN	13 (5,8)	4 (3,7)

AST= aspartato aminotransferase; ALF = fosfatase alcalina; LSN= limite superior da normalidade.

## IMUNOGENICIDADE

Dos 331 pacientes com SMD (COMMANDS) ou SMD refratário ou intolerante à ESA (MEDALIST) que foram tratados com luspatercepte e avaliados quanto à presença de anticorpos antiluspatercepte, 21 pacientes (6,3%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiluspatercepte decorrentes do tratamento, incluindo 14 (4,2%) pacientes que apresentavam anticorpos neutralizantes.

Dos 284 pacientes com beta-talassemia que foram tratados com luspatercepte e avaliados quanto à presença de anticorpos antiluspatercepte, 4 pacientes (1,4%) apresentaram resultado positivo para anticorpos antiluspatercepte decorrentes do tratamento, incluindo 2 (0,7%) pacientes que apresentavam anticorpos neutralizantes.

A concentração sérica de luspatercepte tendeu a diminuir na presença de anticorpos neutralizantes. Não houve reações de hipersensibilidade sistêmica reportadas para pacientes que apresentavam anticorpos antiluspatercepte em estudos clínicos de luspatercepte e não houve associação entre o tipo de hipersensibilidade ou as reações no local da injeção e a presença de anticorpos antiluspatercepte.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem**

**ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSAGEM**

A superdosagem pode causar níveis de hemoglobina acima do nível desejado. No evento de uma superdosagem, o tratamento deverá ser adiado até Hb ≤ 11 g/dL.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **11. REFERÊNCIAS**

- Fenaux, P. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892
- Cappellini, M.D. et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182
- Platzbecker, U., Della Porta, M. G., Santini, V., Zeidan, A. M., Komrokji, R. S., Shortt, J., Valcarcel, D., Jonasova, A., Dimicoli-Salazar, S., Tiong, I. S., Lin, C. C., Li, J., Zhang, J., Giuseppi, A. C., Kreitz, S., Pozharskaya, V., Keeperman, K. L., Rose, S., Shetty, J. K., ... Garcia-Manero, G. (2023). Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 402(10399), 373-385. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00874-7)

## **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS – 1.0180.0416

Responsável Técnico:

Tais Helena Daronco Conti

CRF-SP nº 35.315

Fabricado por:

Patheon Italia S.P.A

Monza, Itália

Embalado por (Embalagem secundária):

Enestia Belgium N.V.

Hamont-achel, Limburg, Bélgica

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/12/2023.



ROJUZDA™\_MS\_VPS\_v03\_20032023