



Brasília, DF | Dezembro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

MEDICAMENTO

**Luspatercepte** para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)

Tayná Felicíssimo Gomes de Souza Bandeira

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Alícia Dorneles Dornelles

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

### **Propriedade Intelectual (patente)**

Munique Gonçalves Guimarães (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

### **Perspectiva do paciente**

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/ SCTIE /MS

### **Revisão**

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/ SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE)– e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Fluxograma do processo de elegibilidade .....	26
<b>Figura 2.</b> Risco de viés do ECR BELIEVE.....	29
<b>Figura 3.</b> Modelo de custo-efetividade utilizado.....	46
<b>Figura 4.</b> Gráfico da análise de sensibilidade probabilística.....	54
<b>Figura 5.</b> Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada.....	54
<b>Figura 6.</b> Funil populacional (Ano 1).....	57
<b>Figura 7.</b> Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário. ....	62

## Lista de Quadros

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
<b>Quadro 2.</b> Preço da tecnologia.....	21
<b>Quadro 3.</b> Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).....	22
<b>Quadro 4.</b> Pergunta PICO reestruturada pelo NATS .....	24
<b>Quadro 5.</b> Principais características dos estudos incluídos pelo NATS e demandante.....	27
<b>Quadro 6.</b> Redução de pelo menos 33% na carga transfusional avaliados no BELIEVE (Cappellini, 2020)(24) .....	38
<b>Quadro 7.</b> Redução de pelo menos 50% na carga transfusional avaliados no BELIEVE (Cappellini, 2020)(24) .....	39
<b>Quadro 8.</b> Resultados de segurança do estudo BELIEVE (Cappellini, 2020) (24) .....	40
<b>Quadro 9.</b> Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante. ....	43
<b>Quadro 10.</b> Preço do luspatercepte considerado no modelo. ....	50
<b>Quadro 11.</b> Número de frascos por dose de luspatercepte em cada ciclo de tratamento de 21 dias .....	50
<b>Quadro 12.</b> Custo de administração do luspatercepte .....	51
<b>Quadro 13.</b> Custo de aquisição de medicamentos TQFs.....	51
<b>Quadro 14.</b> Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante. ....	56
<b>Quadro 15.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia .....	65
<b>Quadro 16.</b> Estratégia de busca nas plataformas consultadas. ....	79

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança do estudo BELIEVE(24).....	31
<b>Tabela 2.</b> Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto com impostos (R\$ 5.187,40 para luspatercepte 25 mg e R\$ 15.560,45 para luspatercepte 75 mg). ....	53
<b>Tabela 3.</b> Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (R\$ 3.797,92 para luspatercepte 25 mg e R\$ 11.392,47 para luspatercepte 75 mg).....	53
<b>Tabela 4.</b> Estimativa da população elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência).....	58

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

<b>Tabela 5.</b> Taxa de penetração para o cenário proposto.....	58
<b>Tabela 6.</b> População elegível no primeiro ano (prevalência) e demais anos (incidência) ao luspatercepte nos cenários apresentados pelo demandante.....	59
<b>Tabela 7.</b> Resultados da análise de impacto orçamentário.....	60
<b>Tabela 8.</b> Custo anual do tratamento por paciente. ....	61
<b>Tabela 9.</b> Critérios de resposta avaliados desenvolvida pelo demandante. ....	80
<b>Tabela 10.</b> Probabilidade de transição entre categorias de dependência transfusional para MTS e não respondedores ao luspatercepte .....	80
<b>Tabela 11.</b> 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).....	80
<b>Tabela 12.</b> Distribuição de pacientes em cada categoria de ferritina sérica no início do estudo BELIEVE no grupo luspatercepte e no grupo MTS .....	80
<b>Tabela 13.</b> Estimativas do efeito dos níveis de ferritina sérica no desenvolvimento de complicações relacionadas ao ferro identificadas na literatura.....	81
<b>Tabela 14.</b> Proporção de complicações endocrinológicas.....	82
<b>Tabela 15.</b> Probabilidade de eventos adversos (grau 3 ou mais) durante 1 ano de tratamento (BELIEVE)(24) .....	82
<b>Tabela 16.</b> Taxas de incidência de eventos adversos de grau 3/4 da TQF durante um ano de tratamento.....	82
<b>Tabela 17.</b> Utilidades aplicadas no caso base do modelo .....	82
<b>Tabela 18.</b> Risco relativo de morte por complicações da sobrecarga de ferro.....	83
<b>Tabela 19.</b> Proporção de pacientes que tiveram dose aumentada ou reduzida no estudo BELIEVE .....	83
<b>Tabela 20.</b> Atraso médio de dose no estudo clínico BELIEVE.....	83
<b>Tabela 21.</b> Dose por dia da TQF com base na ferritina sérica .....	83
<b>Tabela 22.</b> População projetada nos cenário base.....	83

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	INTRODUÇÃO	14
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2.	Fisiopatologia e diagnóstico da doença	15
4.3.	Tratamento recomendado	16
4.4.	Impacto da doença	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1.	Mecanismo de ação	19
5.2.	Contraindicações	19
5.3.	Precauções e advertências	20
5.4.	Eventos adversos	20
5.5.	Preço proposto para incorporação	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2.	Avaliação crítica da demanda	24
6.3.	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	25
6.4.	Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	26
6.5.	Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS	29
6.6.	Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	30
6.7.	Efeitos desejáveis da tecnologia	38
6.8.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	40
6.9.	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	40
6.10.	Evidências adicionais – Análise dos estudos post hoc completos	41
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	43
7.1.	Avaliação econômica	43
7.1.1.	Estrutura do modelo	44
7.1.2.	Probabilidade de progressão e morte	47
7.1.3.	Qualidade de vida	48
7.1.4.	Descontinuação do tratamento	48
7.1.5.	Mortalidade	49
7.1.6.	Custos	49

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



7.1.7.	Análise de sensibilidade	52
7.1.8.	Resultados	52
7.1.9.	Análise crítica da avaliação econômica	55
7.2.	Análise de impacto orçamentário	56
7.2.1.	Resultados	60
7.2.2.	Análise crítica do impacto orçamentário	62
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	63
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	65
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	69
12.	DISCUSSÃO NA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	70
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	71
14.	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE 1 - PATENTES VIGENTES	77
	APÊNDICE 2 – EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	79
	APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA	80

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Bristol Myers Squibb sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do Luspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia, visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Luspatercepte.

**Indicação:** Pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia.

**Demandante:** BMS Bristol Myers Squibb.

**Introdução:** A beta-talassemia é uma hemoglobinopatia de alta prevalência, especialmente nas regiões do Mediterrâneo, Oriente Médio, Ásia Central, Índia e África, com estimativas de que cerca de 1,5% da população caucasóide brasileira seja portadora da forma heterozigota. A forma mais grave, a talassemia maior, requer transfusões regulares de sangue desde os primeiros meses de vida, além de terapia quelante de ferro para prevenir a toxicidade por sobrecarga de ferro. Sua fisiopatologia envolve o desequilíbrio na produção das cadeias globínicas beta, levando à anemia grave, hemólise e complicações decorrentes da sobrecarga de ferro, que afeta órgãos vitais como coração e fígado. O diagnóstico é realizado por exames laboratoriais, eletroforese de hemoglobinas e análise molecular. O tratamento padrão inclui transfusões de sangue, agentes quelantes e suporte às complicações, com avanços recentes em terapias emergentes, como a terapia gênica. Apesar dos progressos, a doença ainda impõe impacto na saúde, na qualidade de vida e nos custos do sistema de saúde, especialmente devido às complicações relacionadas à sobrecarga de ferro e às desigualdades no acesso ao tratamento adequado.

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

**Evidências clínicas:** O benefício-risco do luspatercepte foi avaliado considerando-se os desfechos de eficácia e segurança observados no estudo. O tratamento mostrou-se eficaz na redução significativa da carga transfusional, com proporções de pacientes apresentando diminuições de 33% e 50% na necessidade transfusional, além de resposta eritroide sustentada e episódios de independência transfusional temporária. Entretanto, a segurança evidenciou alta incidência de eventos adversos, predominantemente leves a moderados, incluindo dor óssea, artralgia, tontura e hipertensão, além de ocorrência de eventos tromboembólicos em uma parcela reduzida de pacientes com fatores de risco adicionais. A frequência de eventos adversos graves foi superior no grupo tratado em comparação ao placebo, com uma pequena proporção de descontinuação do tratamento (5,4%) decorrente desses eventos no grupo tratado com luspatercepte.

**Avaliação econômica:** O demandante propôs uma análise de custo-utilidade do luspatercepte associado ao melhor tratamento de suporte (MTS), comparado ao MTS isolado. A abordagem apresentada empregou modelo de semi-Markov combinado à árvore de decisão para avaliar, em ciclos de 24 semanas, a dependência transfusional e as complicações em função da ferritina sérica, considerando um horizonte temporal de toda a vida. O resultado da análise conduzida pelo demandante apresentou uma razão de custo-utilidade (RCUI) de R\$ 777.320,64/QALY e R\$ 557.234,19 com ganho de 0,465 QALYs considerando o preço com impostos e o preço desonerado proposto pelo demandante respectivamente, e de sendo a taxa de desconto nos desfechos de efetividade, custos e preço do luspatercepte os parâmetros de maior impacto na análise de sensibilidade. O NATS concorda que o modelo semi-Markov com árvore de decisão é adequado para analisar adultos B-tal DT, refletindo a progressão clínica e custos associados. Contudo, as limitações incluem a exclusão do transplante como possível desfecho e as incertezas decorrentes da extrapolação de dados de curto para longo prazo.

**Análise do impacto orçamentário:** O demandante considerou um aumento progressivo no market share após a incorporação, considerando três cenários (proposto, alternativo conservador e alternativo acelerado), partindo de 7,5% (n=24) no primeiro ano e atingindo 60% (n=192), 40% (n=128) e 80% (n=255) no quinto ano nos cenários proposto, alternativo conservador e alternativo acelerado respectivamente. O impacto orçamentário para a incorporação do luspatercepte foi de R\$ 5,4 milhões no primeiro ano e no período de 5 anos (2025-2029) foi de R\$ 51,5 milhões. Ao considerar o cenário alternativo conservador, em que os pacientes enfrentariam dificuldades de acesso ao tratamento, o impacto calculado foi de R\$ 29,3 milhões em 5 anos. Ao considerar o cenário alternativo acelerado, com a adoção mais rápida, o impacto calculado foi de R\$ 67 milhões em 5 anos. O grupo elaborador desta análise crítica considerou adequada o market share adotado no modelo, com diferentes cenários de adoção propostos.

**Recomendações internacionais:** Foram identificadas recomendações de reembolso público para o luspatercepte em 10 países, incluindo Canadá (*Canadian Agency for Drugs - CDA*), Grécia (*Ethnikós Organismós Parochís Ypiresión*

Ygeías/National Organization for the Provision of Health Services – EOPYY), Bélgica (Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité - INAMI), Taiwan (Center for Drug Evaluation / Health Technology Assessment - CDE HTA) e Alemanha (IQWiG). O CADTH recomendou o reembolso condicionado à prescrição por hematologista, avaliação periódica da resposta e redução significativa do preço para custo-efetividade. A Grécia aprovou o uso para anemia dependente de transfusões em beta-talassemia e síndromes mielodisplásicas específicas. A agência belga INAMI reconheceu o benefício clínico na redução da carga transfusional e segurança gerenciável, mas destacou o elevado custo e impacto orçamentário. Em Taiwan, o luspatercepte foi incluído nas regulamentações de pagamento. Já a agência alemã, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) concluiu que o medicamento não apresenta benefício adicional clínico relevante e indicou maior risco de eventos adversos graves. Agências da Itália, Espanha, China, República Tcheca, Romênia, Japão e França não emitiram recomendações específicas.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas 15 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos diagnosticados com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia. São eles: produtos de terapia avançada (Exagamlogene Autotemcel, Betibeglogene Autotemcel, Vebeglogene Autotemcel, ALS20-101, KL003 e BRL-101); estimulador da síntese de hemoglobina (Sirolimo); imunomodulador (Talidomida); mecanismo incerto (hidroxiureia e metformina); agente quelante (Emeramide); modulador do gene BCL11A (ST-400); estimulador da piruvato quinase PKLR (Mitapivat); inibidor da prolil-hidroxilase HIF (AND017) e estimulador de hepcidina (Rusfertide). Desses, apenas o Exagamlogene Autotemcel possui registro sanitário na EMA e na FDA desde 2024 e recomendação pelo Nice (2024) e pela CDA (2025). O medicamento betibeglogene autotemcel está registrado no FDA, mas teve seu registro retirado da EMA em 2022. Os demais medicamentos ainda estão somente em pesquisa clínica.

**Considerações finais:** As evidências disponíveis sugerem que o luspatercepte pode reduzir a carga transfusional em pacientes adultos com  $\beta$ -talassemia dependente de transfusão quando comparado à melhor terapia de suporte, com uma proporção limitada de pacientes alcançando reduções  $\geq 33\%$  e  $\geq 50\%$  entre as semanas 13 e 24, além de resposta eritroide e episódios de independência transfusional temporária. Entretanto, os resultados baseiam-se em um único ensaio clínico randomizado, com população reduzida, baixo número de eventos e amplos intervalos de confiança, resultando em certeza moderada da evidência. Quanto à segurança, observou-se alta incidência de eventos adversos, predominantemente leves a moderados, e maior frequência de eventos adversos graves, bem como descontinuação do tratamento no grupo tratado. Quanto à segurança, houve elevada incidência de eventos adversos, predominantemente leves a moderados, como dor óssea, artralgia, tontura e hipertensão. Eventos tromboembólicos ocorreram em uma parcela restrita de pacientes, sobretudo naqueles com fatores de risco adicionais. Eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo luspatercepte, com descontinuação do tratamento em 5,4% dos casos. A qualidade da certeza da evidência foi alta para o desfecho parâmetros de ferro e moderada para os demais desfechos avaliados. Verificou-se o valor de RCUI aproximado de R\$ 777.320,64/QALY e R\$ 557.234,19 considerando o preço com impostos e o preço desonerado, e o impacto orçamentário incremental no período de 5 anos (2025-2029) de aproximadamente R\$ 51,5 milhões no cenário proposto.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 51/2025 esteve aberta de 28/5/2025 a 6/6/2025 e recebeu quatro inscrições. O representante relatou ser paciente de talassemia maior, com dependência de transfusão sanguínea. Antes do uso do luspatercepte, realizava transfusões sanguíneas com três concentrados de hemácias a cada três semanas e apresentava acúmulo significativo de ferro hepático, mesmo com o uso combinado de dois quelantes de ferro. Após o uso do medicamento em avaliação, reduziu a quantidade de concentrados de hemácia utilizados (de três para um) no mesmo intervalo de tempo, eliminou o acúmulo de ferro no fígado, reduziu a dosagem de quelantes de ferro e não sente mais cansaço pré-transfusional, em razão do aumento dos níveis de hemoglobina. Referiu, ainda, não ter apresentado eventos adversos associados ao uso da tecnologia e ter obtido ganho significativo de qualidade de vida, especialmente devido à redução do tempo despendido com as transfusões sanguíneas.

**Discussão da Conitec na apreciação inicial:** Na apreciação inicial, o Comitê avaliou que o benefício do luspatercepte no ensaio pivotal foi limitado a uma parcela minoritária e acompanhado de incertezas relevantes. Em números absolutos, 48/224 ( $\approx 21\%$ ) atingiram redução  $\geq 33\%$  da carga transfusional e 17/224 redução  $\geq 50\%$ , com poucos casos de independência transfusional, além de imprecisão e ausência de dados de distribuição do efeito e de robustez de longo prazo no corpo principal analisado. Embora a empresa tenha argumentado a relevância clínica do desfecho, a existência de seguimento de longo prazo/dados de vida real e o proposto desconto (incluindo importação direta), prevaleceu a preocupação com custo-efetividade e impacto orçamentário ( $\approx$ R\$ 466 mil/paciente/ano com impostos;  $\approx$ R\$ 341 mil/paciente/ano sem impostos), considerado elevado frente à incerteza do benefício clínico. Assim, apesar de

reconhecida a possibilidade de benefícios e de alguns votos favoráveis à incorporação, a maioria deliberou por encaminhar à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2025, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do luspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia, considerando a magnitude limitada do benefício clínico observada no ensaio clínico pivotal, restrita a uma parcela minoritária de pacientes, associada a incertezas relevantes quanto à magnitude do efeito, imprecisão dos resultados (intervalos de confiança amplos e ausência de dados de distribuição da resposta), curta duração do acompanhamento e ausência de evidências robustas sobre a duração do efeito, bem como o descompasso entre o benefício observado e o elevado custo do tratamento, com impacto orçamentário considerado alto para o SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

As talassemias constituem um grupo de hemoglobinopatias hereditárias resultantes de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas da hemoglobina. Essas doenças são classificadas, de acordo com a cadeia afetada, em alfa, beta, delta e outras formas raras, sendo as formas alfa e beta as mais prevalentes e clinicamente relevantes (1,2). A B-Tal ocorre devido a mutações no gene da globina beta localizado no cromossomo 11, resultando em redução ( $\beta^+$ ) ou ausência ( $\beta^0$ ) da produção das cadeias beta da hemoglobina, o que leva ao desequilíbrio entre cadeias alfa e beta, precipitação de cadeias alfa livres e eritropoiese ineficaz (3).

No contexto brasileiro, a talassemia é considerada uma doença rara de acordo com a Portaria GM/MS nº 199/2014, que define doenças raras como aquelas com prevalência menor que 65 casos por 100.000 habitantes (4). No entanto, em algumas regiões do país, especialmente no Sudeste, a prevalência do traço beta-talassêmico pode chegar a 1,5% na população caucasóide, refletindo a influência da imigração de povos do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia (5,6).

A beta talassemia (B-Tal) é uma hemoglobinopatia de alta prevalência em várias regiões do mundo, caracterizada por alterações genéticas que afetam a síntese das cadeias globínicas, levando a uma anemia crônica de intensidade variável. Segundo estudos epidemiológicos, a prevalência global da herança de talassemia varia entre 1% e 15%, dependendo da região, sendo mais comum em populações do Mediterrâneo, do Oriente Médio, da Ásia Central, da Índia, da África e no Brasil, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, devido ao fluxo migratório dessas populações (5,7).

O manejo das anemias hemolíticas hereditárias, como a B-Tal, inclui inicialmente o tratamento de suporte, com suplementação de ácido fólico, vacinação, monitorização de crescimento e desenvolvimento, além de aconselhamento genético para famílias afetadas (8). O tratamento específico da B-Tal depende do fenótipo clínico, que pode variar de formas assintomáticas (talassemia menor) a quadros graves (talassemia maior), nos quais a dependência transfusional (DT) é uma característica central (9).

As diretrizes internacionais e as Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta publicadas pelo Ministério da Saúde brasileiro (2016) recomendam que o tratamento de suporte seja associado a medidas específicas para controle da sobrecarga de ferro, prevenção de infecções e monitoramento de complicações crônicas, incluindo as cardiovasculares, hepáticas, endócrinas e ósseas (5,10). Embora não exista um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para B-Tal no Brasil, o documento do Ministério da Saúde fornece orientações detalhadas sobre diagnóstico, manejo e acompanhamento desses pacientes, sendo referência para a prática clínica (5).

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A prevalência da B-Tal maior no Brasil é estimada em cerca de 1,5% na população caucasóide, refletindo a influência da imigração de povos mediterrâneos, árabes e asiáticos (5). A mortalidade e morbidade associadas à doença têm sido reduzidas com os avanços no diagnóstico precoce e no tratamento adequado; contudo, a doença ainda impõe

um impacto social e econômico, especialmente em regiões de baixa cobertura de serviços especializados (11).

A apresentação clínica da B-Tal é heterogênea e pode ser classificada em três grandes grupos, de acordo com a gravidade do fenótipo: talassemia menor (ou traço talassêmico), talassemia intermediária e talassemia maior (anemia de Cooley) (3,5,9). A talassemia menor é geralmente assintomática, sendo identificada em exames de rotina ou investigação familiar, enquanto a talassemia intermediária apresenta anemia moderada, podendo requerer transfusões esporádicas. Já a talassemia maior manifesta-se nos primeiros meses de vida com anemia grave, icterícia, hepatoesplenomegalia, alterações ósseas (face em “máscara de esquilo”), atraso no crescimento e, sem tratamento adequado, evolução para falência multiorgânica (1,3,5).

A DT é um dos principais determinantes do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes com B-Tal. Os pacientes podem ser classificados quanto à necessidade transfusional em: independentes de transfusão (IT), baixa dependência (BDT) (necessidade ocasional), média dependência (MDT) (transfusões regulares, mas com intervalos maiores) e alta dependência (ADT) (necessidade de transfusões frequentes, geralmente a cada 2-4 semanas) (5,9,10). O início precoce e a intensidade do regime transfusional correlacionam-se com a prevenção de complicações e melhor sobrevida, porém aumentam o risco de sobrecarga de ferro, principal fator de morbimortalidade a longo prazo (12).

#### 4.2. Fisiopatologia e diagnóstico da doença

A fisiopatologia da talassemia envolve a deficiência na síntese de uma ou mais cadeias globínicas, levando ao desequilíbrio na produção de hemoglobinas e à eritropoiese ineficaz. Nas formas beta, a mutação geralmente resulta na redução ou ausência de cadeias beta, causando anemia severa, hiperplasia medular e deformidades ósseas devido à expansão da medula óssea. O acúmulo de ferro, decorrente das transfusões recorrentes e da absorção intestinal aumentada, promove toxicidade em órgãos vitais, como coração, fígado e glândulas endócrinas, levando a complicações graves (5,7).

O diagnóstico laboratorial da B-Tal envolve a avaliação hematológica inicial (hemograma com microcitose e hipocromia desproporcionais ao grau de anemia), eletroforese de hemoglobina (aumento de HbA2 e HbF), dosagem de ferritina sérica e, quando necessário, testes de biologia molecular para identificação das mutações específicas (3,5,11). O diagnóstico diferencial com outras causas de anemia microcítica, como a deficiência de ferro, é importante para evitar atrasos diagnósticos e tratamentos inadequados.

A estratificação da gravidade e o acompanhamento das complicações são realizados por meio de exames de imagem (ressonância magnética para quantificação de ferro hepático e cardíaco), avaliação endócrina e cardiológica, além do monitoramento regular de marcadores laboratoriais (13). Os dados de sobrevida têm melhorado nas últimas décadas, especialmente em centros especializados, com relatos de pacientes atingindo a terceira e quarta décadas de vida, embora a mortalidade precoce ainda seja observada em regiões com acesso restrito ao tratamento (13).



#### 4.3. Tratamento recomendado

O manejo da talassemia requer uma abordagem multidisciplinar, centrada na transfusão de hemácias, terapia quelante de ferro (TQF) e acompanhamento das complicações. Segundo o Ministério da Saúde, deve iniciar o regime transfusional quando a hemoglobina pré-transfusional estiver inferior a 7 g/dL, ou em níveis superiores quando houver sinais clínicos de insuficiência eritropoética, como crescimento comprometido, alterações ósseas ou esplenomegalia progressiva. O objetivo é manter a hemoglobina pré-transfusional entre 9,5 e 10 g/dL, com intervalos entre transfusões de 2 a 5 semanas, ajustados individualmente conforme a resposta clínica e hematológica (5). A TQF é indicada quando a ferritina sérica ultrapassa 1000 ng/mL ou quando há evidência de sobrecarga tecidual pelo exame de imagem. Os quelantes indicados no manual de orientações de manejo de B-Tal do Ministério da Saúde incluem a deferoxamina (DFO), administrada por via subcutânea ou intravenosa, e os agentes orais deferiprona (DFP) e deferasirox (DFX). A escolha do quelante e a dosagem devem ser individualizadas, baseadas na gravidade da sobrecarga e na tolerabilidade do paciente (7,11).

Além do tratamento transfusional e quelante, terapias emergentes, como a indução de hemoglobina fetal e a terapia gênica, vêm sendo estudadas com potencial de cura. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é considerado a única cura definitiva, embora sua aplicação seja limitada por fatores de compatibilidade e risco de complicações (11).

O tratamento de suporte inclui suplementação de ácido fólico, vacinação regular (incluindo contra hepatite B, pneumococo, meningococo e Haemophilus influenzae b), monitoramento de crescimento e desenvolvimento, acompanhamento nutricional e psicológico, além de orientação genética (2,5,8). As complicações relacionadas à ferritina sérica elevada e à sobrecarga de ferro incluem insuficiência cardíaca, arritmias, cirrose hepática, hipogonadismo, diabetes mellitus, hipotireoidismo, osteoporose e insuficiência renal, sendo a monitorização periódica essencial para detecção precoce e intervenção adequada (5,13,14). A ausência de PCDT dificulta a padronização do cuidado em todo o território nacional, mas o documento Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta do Ministério da Saúde de 2016 fornece diretrizes práticas para o manejo desses pacientes, sendo utilizado como referência para incorporação de tecnologias e definição de fluxos assistenciais no SUS (5).

#### 4.4. Impacto da doença

A anemia associada à beta-talassemia representa uma carga significativa de doença, afetando tanto a saúde física quanto a qualidade de vida dos pacientes. Em 2021, o número global de DALYs atribuídos à talassemia foi estimado em aproximadamente 817.875 (com intervalo de incerteza entre 578.580 e 1.043.254), correspondendo a uma taxa padronizada por idade de 11,65 por 100.000 pessoas (15). As complicações decorrentes do excesso de ferro, como insuficiência cardíaca, cirrose hepática e disfunções endócrinas, representam as principais causas de morbidade e mortalidade. Além disso, a doença acarreta um grande ônus social, incluindo a necessidade de tratamento contínuo,



acompanhamento especializado e suporte psicossocial, o que demanda recursos consideráveis do sistema de saúde. O avanço nas estratégias diagnósticas e terapêuticas tem contribuído para a melhora da sobrevida e da qualidade de vida, porém, a persistência de desigualdades no acesso ao cuidado adequado ainda representa um desafio global (7,11).

Os pacientes com B-Tal DT apresentam risco maior de complicações clínicas, principalmente devido à sobrecarga crônica de ferro, que resulta do acúmulo progressivo desse metal após múltiplas transfusões de concentrado de hemácias. A toxicidade do ferro é sistêmica e afeta de modo particular o coração, fígado e sistema endócrino, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes (5,13,14,16). Entre as complicações cardiovasculares, destacam-se a cardiomiopatia dilatada, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva, frequentemente associadas a níveis elevados de ferritina sérica e à deposição miocárdica de ferro detectada por ressonância magnética (13,14).

As complicações hepáticas, como hepatomegalia, fibrose, cirrose e insuficiência hepática, são comuns e resultam principalmente da hemossiderose hepática decorrente do acúmulo de ferro, mas também podem ser agravadas por infecções virais adquiridas por transfusões, como hepatite B e C, mesmo com os avanços nos protocolos de triagem sorológica (5,10,13). No eixo endócrino, a sobrecarga de ferro pode levar a hipogonadismo, diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e retardo do crescimento, sendo importante o rastreamento e tratamento precoce dessas condições (5,13,14).

Além das complicações diretamente relacionadas ao ferro, pacientes com DT estão expostos a eventos adversos transfusionais, como reações hemolíticas agudas e tardias, aloimunização eritrocitária (que pode dificultar futuras compatibilizações sanguíneas), infecções transmissíveis e, mais raramente, doença enxerto *versus* hospedeiro (*Graft-versus-Host Disease* - GVHD) pós-transfusional (5,10). A aloimunização é mais frequente em pacientes submetidos a transfusões regulares e pode chegar a taxas superiores a 20% em algumas coortes, especialmente quando não são adotadas estratégias de fenotipagem eritrocitária estendida (10).

A TQF, embora importante para a prevenção da sobrecarga, também está associada a eventos adversos, como reações locais (no caso da desferroxamina subcutânea), neutropenia e agranulocitose (com deferiprona), alterações gastrointestinais e elevação de creatinina sérica (com deferasirox), exigindo monitoramento rigoroso e individualização do tratamento (2,5,10). A adesão inadequada à quelação de ferro é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento das complicações crônicas e a redução da sobrevida (2,12). Portanto, a DT configura um ciclo de risco cumulativo: quanto maior a necessidade de transfusões, maior a sobrecarga de ferro e, consequentemente, maior a incidência de complicações cardíacas, hepáticas, endócrinas e infecciosas, impactando negativamente na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes (5,13,14,16).

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes com beta-talassemia é realizada por meio de instrumentos validados, como o SF-36 (*Short Form Health Survey*) e o TranQol (*Transfusion-dependent Quality of Life*), que avaliam aspectos físicos, emocionais, sociais e o impacto do tratamento crônico (17,18). O SF-36 é um questionário genérico de qualidade de vida, utilizado em pesquisas clínicas, enquanto o TranQol é específico para pacientes dependentes de

transusão, abrangendo sintomas, limitações diárias e efeitos psicológicos e sociais do tratamento. Os instrumentos permitem monitorar o impacto da doença e das intervenções terapêuticas.

Apesar dos avanços, permanecem necessidades não atendidas, como o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença acessíveis, estratégias para melhorar a adesão ao tratamento e a ampliação do acesso a centros de referência, especialmente em regiões remotas. A mortalidade geral da beta talassemia está relacionada principalmente às complicações cardíacas, infecciosas e hepáticas, com taxas variando conforme o acesso ao tratamento e o controle eficaz da sobrecarga de ferro (13,14,19).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Luspatercepte possui registro 101800411 na ANVISA, no cenário internacional, possui registro na *European Medicines Agency* (EMA) (EU/1/20/1452/001 e EU/1/20/1452/002) e na *Food and Drug Administration* (FDA) (761136).

A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Luspatercepte
<b>Apresentação</b>	Pó liofilizado para solução injetável de 25 mg e 75 mg
<b>Detentor do registro</b>	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA
<b>Fabricante</b>	Patheon Italia S.P.A, Monza, Itália; embalado por Enestia Belgium N.V., Bélgica
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo a intermediário, B-tal DT, e outras condições hematológicas que requerem transfusão.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de pacientes com beta-talassemia dependentes de transfusão (Concentrados de hemácias ou quelantes de ferro).
<b>Posologia e forma de administração</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose inicial recomendada: 1,0 mg/kg, administrada por injeção subcutânea (SC) na parte superior do braço, da coxa ou do abdômen, a cada 3 semanas.</li> <li>- Se o paciente continuar necessitando de transfusão após pelo menos 2 doses na dose inicial, a dose pode ser aumentada para 1,33 mg/kg, com intervalo de pelo menos 6 semanas entre doses.</li> <li>- Se ainda for necessária transfusão após 2 doses na dose de 1,33 mg/kg, a dose pode ser aumentada para 1,75 mg/kg, com intervalo de pelo menos 6 semanas.</li> <li>- Caso o paciente não apresente resposta (redução na carga de transfusão ou aumento de hemoglobina) após 3 doses na dose máxima (1,75 mg/kg), o tratamento deve ser descontinuado.</li> <li>- Reduções de dose: se ocorrer aumento de hemoglobina &gt; 2 g/dL em 3 semanas ou níveis de hemoglobina ≥ 11,5 g/dL sem transfusão, a dose deve ser atrasada ou reduzida para evitar hemoglobina excessiva.</li> <li>- O produto deve ser reconstituído suavemente com água para injetáveis, formando uma solução incolor a levemente amarelada, livre de partículas.</li> <li>- A administração deve ser feita por profissional de saúde treinado, dividindo volumes maiores em várias injeções, se necessário, e aplicando em locais diferentes.</li> </ul>
<b>Patente*</b>	Foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de dados do INPI, mas não se referem a patentes relacionadas à formulação ou ao produto.

\*Para mais informações, consultar o apêndice.

## 5.1. Mecanismo de ação

O luspatercepte é uma proteína de fusão recombinante desenvolvida para atuar como modulador da eritropoiese, com mecanismo de ação voltado para o tratamento de anemias associadas a síndromes mielodisplásicas e beta-talassemia. Sua estrutura é composta por domínios extracelulares do receptor de ativina fundidos à porção Fc de uma imunoglobulina G, permitindo a ligação seletiva a determinados ligantes da superfamília do fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), como GDF-11 (growth differentiation factor 11) e ativina B (20).

Ao se ligar a esses ligantes endógenos, o luspatercepte atua como um “ligand trap”, sequestrando-os e impedindo que interajam com seus respectivos receptores celulares. Dessa forma, o luspatercepte inibe a sinalização intracelular mediada pela via Smad2/3, que normalmente é hiperativada em situações de eritropoiese ineficaz, como ocorre nas síndromes mielodisplásicas e na beta-talassemia. A sinalização exacerbada por Smad2/3 resulta em bloqueio da maturação eritroide, hiperplasia de precursores eritroides e apoptose celular, culminando em anemia refratária (20).

A inibição seletiva da via Smad2/3 pelo luspatercepte remove esse bloqueio, promovendo a maturação dos precursores eritroides de estágio tardio (normoblastos) na medula óssea. Isso resulta em aumento da produção de eritrócitos maduros, elevação dos níveis de hemoglobina e restauração da eritropoiese eficaz (20).

Além disso, o início da resposta eritropoiética ao luspatercepte é rápido, sendo observada elevação dos níveis de hemoglobina já nos primeiros sete dias após o início da terapia, em correlação temporal com o pico de concentração sérica do fármaco (C<sub>max</sub>). O efeito máximo tende a ocorrer após a primeira dose, com incrementos adicionais nas doses subsequentes administradas em esquema de três em três semanas (20).

## 5.2. Contraindicações

O uso de luspatercepte é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, luspatercepte, ou a qualquer componente da formulação. A administração do medicamento também é contraindicada em mulheres grávidas, devido ao potencial risco de toxicidade embriofetal. Estudos em animais demonstraram que a administração do luspatercepte durante a gestação resultou em efeitos adversos significativos, incluindo aumento da perda pós-implantação, redução no número de fetos vivos, aumento da incidência de variações esqueléticas e outras malformações fetais. Por precaução, recomenda-se a descontinuação da amamentação durante o tratamento e por até três meses após a última dose do medicamento (20).

Além disso, pacientes com histórico de eventos tromboembólicos graves, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou acidente vascular cerebral, especialmente aqueles que passaram por esplenectomia e apresentam fatores de risco adicionais (como trombocitose ou uso concomitante de terapia hormonal), também não devem receber o medicamento devido ao aumento do risco de complicações tromboembólicas. Pacientes com massas hematopoéticas extramedulares ativas ou com risco de compressão medular, que possam agravar-se com o tratamento, também

representam contraindicação (20).

### 5.3. Precauções e advertências

A administração de luspatercepte requer monitoramento devido ao potencial de eventos adversos graves. Pacientes com fatores de risco para eventos tromboembólicos, como esplenectomia, trombocitose, hipertensão arterial, história de eventos tromboembólicos ou disfunções hepáticas e renais graves, devem ser avaliados antes e durante o tratamento. A hipertensão arterial, frequentemente observada durante o uso do medicamento, deve ser controlada e monitorada de forma contínua, pois pode evoluir para hipertensão grave (grau 3 ou 4), especialmente em pacientes com história de hipertensão ou outros fatores de risco cardiovascular. Para isso, recomenda-se o ajuste de terapia anti-hipertensiva conforme as diretrizes clínicas e o acompanhamento regular da pressão arterial (20).

A presença de massas hematopoéticas extramedulares, que podem causar compressão da medula espinhal ou de outros órgãos, é uma preocupação. Esses pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de compressão, como dor, fraqueza ou alterações neurológicas, e o tratamento deve ser descontinuado em caso de complicações graves. Ainda, a ocorrência de eventos tromboembólicos deve ser avaliada continuamente, especialmente em pacientes esplenectomizados ou com fatores de risco adicionais (20).

O uso do medicamento em populações pediátricas e adolescentes não foi avaliado, sendo contraindicado nesses grupos. Além disso, deve-se ter cautela ao administrar o produto em pacientes com disfunções hepáticas ou renais moderadas, uma vez que a farmacocinética nesses grupos não foi completamente estabelecida. Pacientes com história de doenças malignas hematológicas ou com potencial de desenvolvimento de tumores hematopoéticos devem ser avaliados cuidadosamente, pois há relatos de tumores hematológicos em estudos de toxicidade em animais jovens, embora sua relação com o uso do medicamento ainda não seja totalmente esclarecida (20).

### 5.4. Eventos adversos

Os eventos adversos associados ao uso de luspatercepte variam em frequência e gravidade, dependendo do perfil do paciente e do contexto clínico. Os efeitos mais comuns incluem reações no local da injeção, como dor, edema, sensibilidade e formação de nódulos, além de manifestações sistêmicas como fadiga, tontura, cefaleia, náusea e desconforto gastrointestinal. Eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral, foram relatados especialmente em pacientes com beta-talassemia que passaram por esplenectomia e apresentaram fatores de risco adicionais, como trombocitose e uso de terapia hormonal (20).

A hipertensão arterial foi observada em diversos estudos clínicos, com maior incidência em pacientes com B-tal DT. A hipertensão de grau 3 ou 4 foi relatada em até 1,8% dos pacientes, podendo levar a complicações cardiovasculares se não controlada adequadamente. Outros eventos adversos incluem massas hematopoéticas extramedulares, que

podem resultar em compressão medular ou de outros órgãos, ocasionando sintomas neurológicos ou compressivos, além de necessidade de interrupção do tratamento (20).

Alterações laboratoriais, como aumento da pressão arterial, elevações na hemoglobina e alterações na ferritina sérica, também foram observadas. A elevação da hemoglobina, embora desejável para o efeito terapêutico, deve ser monitorada para evitar níveis excessivos que possam predispor a eventos tromboembólicos ou hipertensão. A redução dos níveis de ferritina sérica ao longo do tratamento indica uma possível melhora na sobrecarga de ferro, mas requer acompanhamento laboratorial contínuo. A segurança do medicamento depende do monitoramento dos sinais clínicos, laboratoriais e de imagem, com ações corretivas imediatas em caso de eventos adversos graves (20).

5.5. Preço proposto para incorporação

O demandante não realizou buscas no Banco de Preços em Saúde (BPS). Desta forma, o NATS realizou a busca no BPS em 08/11/2025; foi encontrada apenas uma compra pública realizada pela Secretaria de SP, sem a especificação de apresentação. O NATS também realizou a busca do preço do medicamento com PMVG de 0% e PMVG sem impostos, conforme é mostrado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Preço da tecnologia.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante com impostos <sup>1</sup>	Preço proposto pelo demandante sem impostos <sup>2</sup>	PMVG 18% <sup>3</sup>	PMVG 0% <sup>3</sup>	PMVG sem Imposto <sup>3</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>4</sup>
Luspatercepte* 25 mg pó liofilizado para solução injetável subcutânea	R\$ 5.187,40 (57,31% de desconto sobre PMVG 18%)	R\$ 3.797,92 (61,88% de desconto sobre PMVG 0%)	R\$ 12.150,90	R\$ 9.963,74	R\$ 8.896,19	R\$12.169,25
Luspatercepte* 75 mg pó liofilizado para solução injetável subcutânea	R\$ 15.560,45 (57,31% de desconto sobre PMVG 18%)	R\$ 11.392,47 (61,88% de desconto sobre PMVG 0%)	R\$ 36.448,60	R\$ 29.887,86	R\$ 26.685,58	

<sup>1</sup>Desconto de 66,50% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 13.825,68) . <sup>2</sup>Desconto de 66,50% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 46.449,09). <sup>3</sup>Tabela CMED publicada em 06/06/2025, sendo que o medicamento não é isento. <sup>4</sup>Registro de compra pública, código CATMAT 601420, realizada em 08/11/2024, concentração:50 mg/mL frasco 0,68mL, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, única compra registrada no sistema BPS.\*Atualmente o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS. Fonte: Dossiê do demandante, BPS e CMED (21–23).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante BMS Bristol Myers Squibb sobre eficácia e segurança do luspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

## 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICO encontra-se no

### Quadro 3.

**Quadro 3.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS).

População	Pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia
Intervenção	Luspatercepte
Comparação	Placebo ou outro comparador (melhor tratamento de suporte, incluindo transfusões de CH e TQF)
Desfechos	<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>
Desenho dos Estudos	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos, caso disponíveis

Legenda: CH: Concentrado de hemácia; TQF: Terapia quelante de ferro; Fonte: Dossiê do demandante (pág. 44) (21).

**Pergunta:** 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)?

Com base na pergunta PICOS estruturada e na estratégia de busca realizada até agosto de 2024 pelo demandante, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. Complementarmente, foram realizadas buscas em registros de ensaios clínicos randomizados (ECR) em andamento (clinicaltrials.gov), pesquisa manual nas listas de referências dos estudos incluídos na revisão sistemática e análise de resumos de congressos. As estratégias de busca foram restritas a ensaios clínicos (conforme descrito na página 46 do dossiê) e utilizaram termos específicos para a doença e a intervenção, sem restrições de data ou idioma (21).

As evidências clínicas foram selecionadas com base nos seguintes critérios de elegibilidade estabelecidos pelo demandante:

- Critérios de inclusão: pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com B-tal DT, conforme indicação de bula, sem restrição de gênero ou critérios diagnósticos. Não houve limitações quanto ao tempo de tratamento, forma de administração, número de pacientes por braço dos estudos, idioma ou ano de publicação. Foram incluídos estudos com qualquer tempo de seguimento, independentemente do tamanho amostral, do risco de viés ou do delineamento do estudo. Publicações no formato de resumo de eventos foram aceitas, desde que acompanhadas por textos completos e dados relevantes, como



desfechos atualizados com maior tempo de acompanhamento (21).

- Critérios de exclusão: estudos com populações mistas em que mais de 25% dos pacientes não correspondessem ao público-alvo (como pacientes com outras condições dependentes de transfusão) e estudos com pacientes portadores de hemoglobinopatias variantes, como HbS/B-tal ou alfa-talassemia (21).

A partir dessa estratégia e desses critérios, foram identificadas 165 citações. Após a exclusão de duplicatas, 140 resumos foram avaliados, resultando na seleção de 28 artigos para leitura completa, dos quais um estudo foi incluído: o ECR BELIEVE, publicado por Cappellini et al., 2020 (24). Este foi um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, e avaliou a eficácia e segurança do luspatercepte em comparação ao placebo em pacientes com B-tal DT. As características e os resultados principais do estudo estão resumidos nas páginas 52 a 61 do dossiê (21).

A síntese dos dados foi apresentada de forma narrativa, complementada por sete publicações adicionais relacionadas ao estudo BELIEVE. Entre essas, destacam-se duas publicações completas: Garbowski et al. (2024)(25), uma análise post-hoc do ECR BELIEVE; Cappellini et al. (2023)(26), outra análise post-hoc que avaliou desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde. Além disso, foram incluídos cinco resumos de congressos: Taher et al. (2020/2021)(27,28), que analisaram os benefícios do luspatercepte na redução de transfusões e visitas médicas; Hermine et al. (2022)(29), que avaliou desfechos de longo prazo, como sobrecarga de ferro e terapia de quelação, até 288 semanas; e Cappellini et al. (2023)(30), que apresentou dados de seguimento de longo prazo em um novo estudo (Long Term Follow Up - LTFU, NCT04064060), incluindo pacientes do grupo placebo que migraram para o luspatercepte após a abertura do cegamento; e Taher et al. (2021)(31) que avaliou o impacto do luspatercepte na redução do número cumulativo de unidades de transfusão e visitas, considerando diferentes níveis de carga transfusional basal (baixa, média e alta).

Após a revisão sistemática, a busca foi atualizada em fevereiro de 2025, incluindo novas publicações, como a atualização de Cappellini et al. (2025) (32), um estudo post-hoc que reportou desfechos primários e dados de eficácia e segurança a longo prazo (aproximadamente 3 anos de seguimento), e Delaporta et al. (2022)(33), um estudo de mundo real (Real World Evidence - RWE) sobre o uso do luspatercepte em pacientes com B-tal DT. A avaliação de risco de viés dos ECRs foi realizada com a ferramenta RoB 2.0, classificando-os como de baixo risco de viés. Quanto à certeza das evidências, foi utilizada a ferramenta GRADE, considerando desfechos como redução  $\geq 33\%$  e  $\geq 50\%$  na demanda transfusional em diferentes períodos, independência transfusional por pelo menos 8 ou 12 semanas e eventos adversos graves. A qualidade das evidências foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados.

O demandante concluiu que o luspatercepte demonstrou eficácia e segurança no tratamento da anemia associada à B-tal DT. O medicamento reduziu a necessidade transfusional em comparação ao placebo no estudo pivotal BELIEVE (24), mantendo os níveis de hemoglobina estáveis e apresentando benefícios em diversos desfechos clínicos, incluindo a redução da ferritina sérica e da carga transfusional, o que melhora a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o perfil de segurança foi considerado aceitável, com baixa incidência de eventos adversos graves e poucas descontinuações. Evidências adicionais, como dados de mundo real, reforçam a efetividade observada no estudo BELIEVE,

mesmo com seguimento limitado para avaliar impactos de longo prazo (33).

## 6.2. Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada; entretanto, é importante enfatizar que não houve um detalhamento adequado da intervenção e do comparador. Na pergunta estruturada segundo o modelo PICOS, o demandante considerou inicialmente o luspatercepte isoladamente como intervenção; entretanto, o luspatercepte é administrado em adição ao melhor tratamento de suporte (MTS), que pode ser transfusão de concentrado de hemácias (CH) ou utilização de terapia quelante de ferro (TQF). Dessa forma, o NATS incorporou o MTS na definição da intervenção do PICOS. Em relação ao comparador, o proponente indicou a possibilidade de ser placebo ou MTS; contudo, considerando as características do tratamento com luspatercepte, o comparador foi redefinido como placebo associado ao MTS.

A PICO elaborada pelo demandante foi reestruturada, considerando alterações na intervenção e comparador. Os desfechos foram categorizados em primários e secundários conforme estabelecido nas diretrizes de elaboração de PTC, conforme é apresentado no

### Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta PICO reestruturada pelo NATS

	Demandante	NATS
População	Pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia	Idem
Intervenção (tecnologia)	Luspatercepte	Luspatercepte associado a melhor tratamento de Suporte (transfusões de CH e TQF)
Comparação	Placebo	Placebo associado a melhor tratamento de Suporte (transfusões de CH e TQF)
Desfechos (Outcomes)	<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>	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Desfechos primários:</b></li><li>· Redução da carga transfusional</li><li>· Independência transfusional</li><li>· Resposta eritroide</li><li>· Qualidade de vida</li><li>· Eventos adversos não graves e graves</li><li>- <b>Desfechos secundários;</b></li><li>· Marcadores bioquímicos (hemoglobina, ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico);</li><li>· Quantidade de quelantes de ferro utilizada;</li><li>· Mortalidade</li></ul>
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos, caso disponíveis.	Idem

O demandante em sua análise incluiu 1 ECR pivotal, BELIEVE (24) que atendia aos critérios de elegibilidade, e incluiu nove estudos como evidências adicionais que não atendiam completamente os critérios de elegibilidade, dois estudos post-hoc do ECR BELIEVE publicados por Garbowski et al. (2024)(25) e Cappellini et al. (2023)(26), cinco resumos



de congressos publicados por Taher et al. (2020/2021)(27,28), Hermine et al. (2022)(29), Cappellini et al. (2023)(30) e Taher et al. (2021)(31). Após a conclusão da revisão sistemática, o demandante atualizou a busca e incluiu como evidência adicional mais dois estudos, uma análise post-hoc que avaliava os desfechos de longo prazo publicada por Cappellini et al. (2025) (32) e um estudo de mundo real publicado por Delaporta et al. (2022) (33).

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, com estratégias de buscas parcialmente adequadas. O proponente restringiu a busca a ensaios clínicos e revisões sistemáticas ao adicionar filtro específico na estratégia de busca, o que poderia ter limitado as evidências encontradas. Entretanto, o NATS realizou as buscas sem os filtros e, aplicando o mesmo critério de elegibilidade, encontrou os mesmos estudos que o demandante.

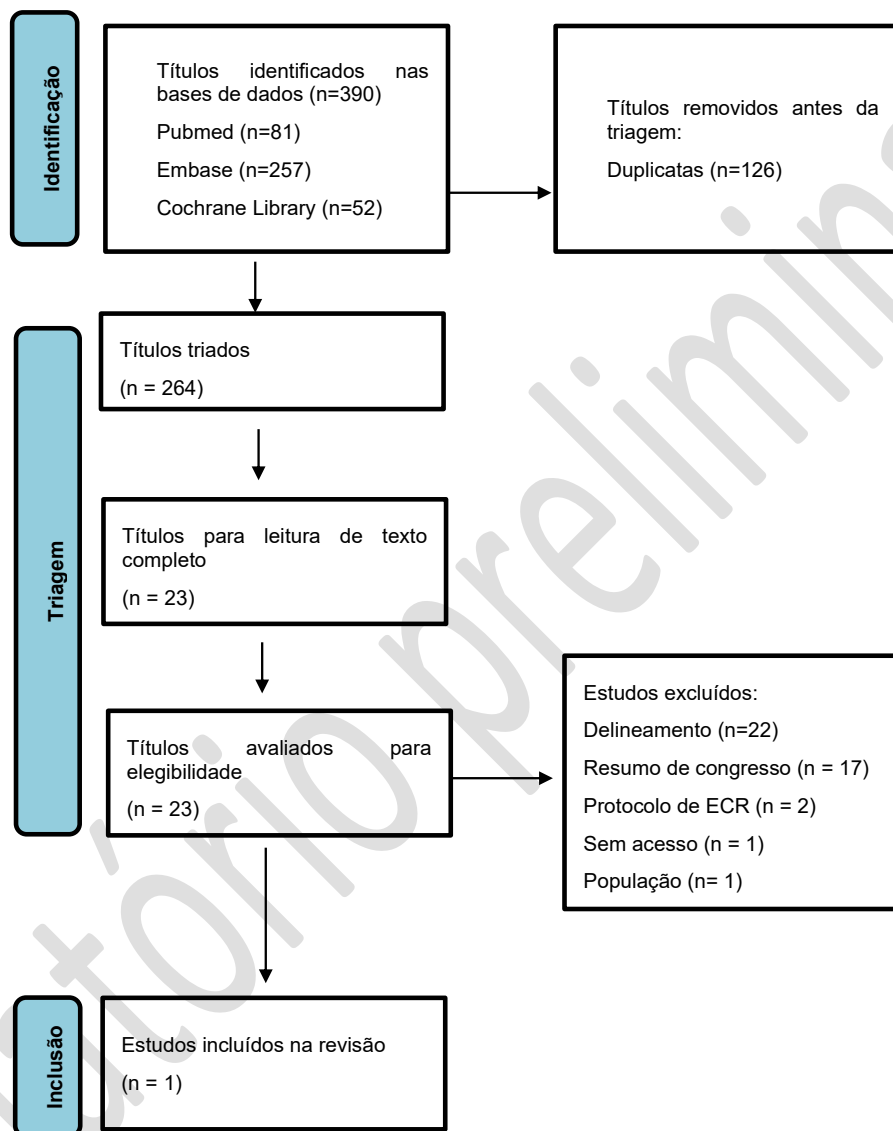
As ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés e certeza da evidência foram consideradas adequadas; entretanto, os desfechos relacionados aos marcadores bioquímicos que o estudo BELIEVE (24) avaliou e que foram mencionados na PICO do demandante não foram avaliados. Diante dos aspectos considerados críticos, foram reproduzidas as estratégias de busca apresentadas pelo demandante, sem a aplicação de filtros por tipo de estudo. Foi realizada uma seleção de estudos em concordância com a PICO reestruturada pelo NATS.

### 6.3. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Foram reproduzidas as buscas realizadas nas seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed e Embase, sem a utilização de filtros para quaisquer delineamentos de estudos, com o objetivo de tornar a busca mais abrangente. A busca foi realizada em junho de 2025, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante; entretanto, apenas as publicações completas foram consideradas na análise; resumos de congressos foram excluídos pelos pareceristas. O APÊNDICE 2 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados. O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo.

Foram encontradas 390 citações de estudos. Destas, 126 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e da elegibilidade por título e resumo, restaram 23 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foi incluído apenas um estudo. Na **Figura 1**, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade. A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados iguais aos apresentados pelo demandante, identificando o mesmo ECR BELIEVE publicado por Cappellini et al. (2020) (24) e incluído pelo demandante.

Considerando que a B-Tal é classificada como uma doença rara e que, na presente avaliação, foi identificado apenas um estudo clínico relevante na literatura, optou-se por realizar uma análise adicional dos estudos pós-hoc e de mundo real apresentados pelo proponente.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de elegibilidade

#### 6.4. Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

No **Quadro 5** são apresentadas as características do ECR BELIEVE publicado por Cappelli et al. (2020) (24).

**Quadro 5.** Principais características dos estudos incluídos pelo NATS e demandante

Estudo	Delineamento	Objetivo	População	Intervenção/Comparador	Duração do tratamento	Desfechos
Cappellini et al. (2020) (BELIEVE) (24)	ECR de fase III	O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do luspatercepte em adultos com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão.	Adultos ( $\geq 18$ anos) com $\beta$ -talassemia dependente de transfusão, que necessitavam de 6 a 20 unidades de concentrado de hemácias em um período de 24 semanas, sem intervalo livre de transfusão superior a 35 dias (n=336)	224 pacientes receberam luspatercepte + MTS  112 pacientes receberam placebo + MTS	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: 48 semanas  Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: 48 semanas	<u>Desfechos primários:</u> - Proporção de pacientes com resposta eritroide, definida como: * Redução de pelo menos 33% na carga transfusional (número total de unidades de glóbulos vermelhos transfundidos) em relação à linha de base durante as semanas 13 a 24 do tratamento, * Redução de pelo menos 2 unidades de glóbulos vermelhos nesse mesmo intervalo de 12 semanas. <u>Desfechos secundários:</u> * Proporção de pacientes com redução de pelo menos 33% na carga transfusional durante as semanas 37 a 48, também com redução de pelo menos 2 unidades. * Proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na carga transfusional durante as semanas 13 a 24, com redução de pelo menos 2 unidades. * Proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na carga transfusional durante as semanas 37 a 48, com redução de pelo menos 2 unidades. * Mudança média na carga transfusional em relação à linha de base durante as semanas 13 a 24. <u>Outros Desfechos de Eficácia</u>

					<p><u>Avaliados:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Reduções na carga transfusional de pelo menos 33% ou 50% durante qualquer intervalo de 12 semanas ou 24 semanas, com redução de pelo menos 2 unidades.</li> <li>* Duração da resposta eritroide contínua mais longa e tempo até a primeira resposta eritroide durante qualquer intervalo de 12 semanas.</li> <li>* Independência transfusional (ausência de transfusão) e duração da independência durante intervalos de 8 e 12 semanas.</li> <li>* Mudança média no nível pré-transfusão de hemoglobina durante intervalos definidos de 12 semanas.</li> <li>* Níveis séricos de ferritina durante as semanas 37 a 48 ou no período de 12 semanas antes da descontinuação do tratamento.</li> <li>* Concentração de ferro hepático e depósito de ferro miocárdico avaliados por ressonância magnética na semana 48.</li> </ul> <p><u>Desfechos de segurança:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Incidência e gravidade dos eventos adversos relacionados ao tratamento durante o período de tratamento e acompanhamento.</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

## 6.5. Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

A avaliação do risco de viés do ECR (BELIEVE) foi realizada através da ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoBs 2.0). Para cada um dos cinco domínios avaliados, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como de baixo risco de viés, de alto risco de viés ou com algumas preocupações.

O ECR BELIEVE, conduzido por Cappellini et al., apresenta baixo risco de viés em todos os domínios avaliados devido à adoção metodológica adequada. O processo de randomização foi realizado de forma aleatória e com ocultação da sequência de alocação até a inscrição e designação dos participantes, garantindo comparabilidade entre os grupos e minimizando potenciais vieses de seleção. Além disso, o desenho duplo-cego assegurou que tanto participantes quanto cuidadores e avaliadores de desfechos desconhecessem a intervenção atribuída, prevenindo desvios comportamentais e avaliações tendenciosas, com a utilização de análise de intenção de tratar (*intention-to-treat* - ITT) e métodos estatísticos apropriados para estimar o efeito da intervenção. O estudo apresentou dados completos para a maioria dos participantes, com acompanhamento adequado até pelo menos 48 semanas, data final de avaliação dos desfechos. Os desfechos principais eram de medidas objetivas e aplicados de maneira padronizada entre os grupos. Por fim, a análise dos resultados foi conduzida conforme um plano pré-especificado, sem indícios de seleção de desfechos ou análises múltiplas não planejadas, o que reforça a avaliação do estudo como de baixo risco de viés (Figura 2).

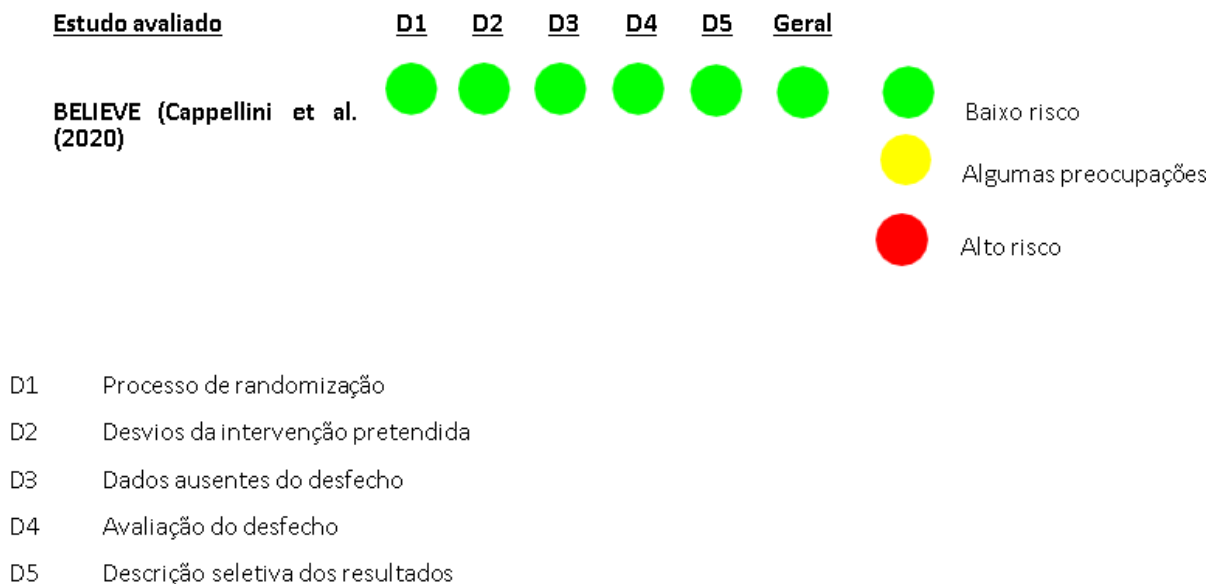


Figura 2. Risco de viés do ECR BELIEVE

## 6.6. Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

A avaliação da certeza da evidência foi conduzida de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para aplicação do sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (2ª edição ampliada), adotando-se o nível minimamente contextualizado, apropriado para revisões sistemáticas e análises por desfecho isolado (34). Nesse nível de contextualização, cada desfecho é avaliado individualmente, e o julgamento da imprecisão baseia-se primariamente na análise do intervalo de confiança (IC95%) do efeito absoluto, em relação ao limiar de decisão clínica, conforme recomendado pelo GRADE Guidance 34 (35). Na ausência de diferenças minimamente importantes (MID) padronizadas para os desfechos avaliados, utilizou-se como critério primário o comportamento do IC95% em relação ao efeito nulo, bem como a amplitude do intervalo e sua implicação para a interpretação da magnitude do efeito.

O rebaixamento da certeza da evidência por imprecisão foi aplicado quando os intervalos de confiança foram amplos e permitiram inferências clinicamente distintas quanto à magnitude do efeito, ainda que sem inversão da direção do efeito, em consonância com as recomendações metodológicas vigentes do sistema GRADE (34).

O tamanho ótimo da informação (*Optimal Information Size – OIS*) foi utilizado exclusivamente como critério complementar para os desfechos dicotômicos críticos, particularmente aqueles relacionados à resposta transfusional e à segurança, assumindo teste bicaudal ( $\alpha=0,05$ ), poder de 80% ( $\beta=0,20$ ), razão de alocação 2:1 e uma diferença absoluta mínima clinicamente relevante pragmática de 10%. Nessa análise, o OIS foi atingido para os desfechos de resposta transfusional ( $\geq 33\%$  e  $\geq 50\%$  de redução da carga transfusional e independência transfusional), enquanto não foi atingido para eventos adversos grau  $\geq 3$ , o que contribuiu para o rebaixamento da certeza da evidência por imprecisão nesse desfecho. Para os desfechos contínuos, como níveis pré-transfusionais de hemoglobina e parâmetros de ferro (ferritina sérica), o OIS não foi adotado como critério de julgamento, em consonância com as recomendações do GRADE quando não há MID estabelecida e quando a interpretação clínica se baseia prioritariamente na estimativa pontual e no IC95%. No caso da ferritina sérica, o intervalo de confiança foi relativamente estreito e não incluiu ausência de efeito, permitindo inferência consistente quanto à direção e à magnitude do efeito, razão pela qual não se procedeu ao rebaixamento por imprecisão. Em contraste, para os níveis pré-transfusionais de hemoglobina, a ausência de estimativa precisa acompanhada de intervalo de confiança claramente reportado e de um limiar clínico previamente definido limitou a interpretação da magnitude do efeito, caracterizando imprecisão séria e justificando o rebaixamento da certeza da evidência nesse desfecho (34,35).

O estudo BELIEVE (24) foi incluído nesta análise, sendo que os desfechos avaliados foram redução de pelo menos 33% na carga transfusional (Semana 13-24 - desfecho primário), redução de pelo menos 50% na carga transfusional (Semana 13-24 - desfecho secundário), independência transfusional, níveis pré-transfusão de hemoglobina, parâmetros de ferro e eventos adversos grau  $\geq 3$ . A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi alta para o desfecho de parâmetros de ferro e moderada para os demais desfechos avaliados (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança do estudo BELIEVE (24).

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Luspatercepte	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Redução de pelo menos 33% na carga transfusional (Semana 13-24)												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: 21,4% (n=48) Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: 4,5% (n=5) OR 5,79 (2,24–14,97) p<0,001		⊕⊕⊕○ Moderada		CRÍTICO	
Redução de pelo menos 50% na carga transfusional (Semana 13-24)												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: 7,6% (n=17) Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: 1,8% (n=2) OR 4,55 (1,03–20,11) p=0,03		⊕⊕⊕○ Moderada		CRÍTICO	
Independência transfusional												
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: 10,7% (n=24) Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: 1,8% (n=2) OR 6,76 (IC 95%, 1,56 a 29,28)		⊕⊕⊕○ Moderada		CRÍTICO	
Níveis pré-transfusão de hemoglobina 1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: aumento médio em torno de 0,09 a 0,38 g/dL. Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: Mudança próxima de zero ou ligeira redução.		⊕⊕⊕○ Moderada		IMPOR TANTE	
Parâmetros de ferro												

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: Houve uma redução média de aproximadamente 248 µg/L nos níveis séricos de ferritina durante o período de tratamento.</p> <p>Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: Apresentou um aumento médio de cerca de 107 µg/L na ferritina sérica.</p> <p>Diferença ajustada entre grupos: Cerca de -348 µg/L (IC 95%, -517 a -179; p&lt;0,001)</p>	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPOR TANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	----------------

#### Eventos adversos grau ≥3

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	<p>Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão: N=65 (29,1%)</p> <p>Placebo + melhor cuidado de suporte padrão: N= 17 (15,6%)</p>	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	------------------	---------

Legenda - IC: Intervalo de confiança; Explicações: a- Apesar do desfecho representar benefício clinicamente relevante, o intervalo de confiança é amplo e abrange magnitudes de efeito clinicamente distintas, variando de efeito moderado a efeito muito grande. Essa amplitude gera incerteza relevante quanto à real magnitude do benefício, especialmente considerando tratar-se de um único ensaio clínico randomizado e a proporção significativa de pacientes não respondedores. Não obstante, o IC não inclui ausência de efeito ou dano, razão pela qual não se caracteriza imprecisão muito grave; b- O intervalo de confiança é amplo e inclui desde um efeito pequeno até um efeito muito grande, introduzindo incerteza substancial quanto à magnitude do benefício clínico. Embora a direção do efeito seja consistente e não inclua ausência de efeito ou dano, a imprecisão é considerada séria em razão da baixa precisão da estimativa e do número reduzido de respondedores, justificando rebaixamento de um nível; c- Trata-se de evento com pequeno número absoluto de respondedores e intervalo de confiança amplo, o que limita a precisão da estimativa. Embora o IC não inclua a ausência de efeito, a magnitude do benefício permanece incerta, justificando o rebaixamento de um nível por imprecisão; d- A ausência de estimativa precisa acompanhada de ausência de intervalo de confiança e de limiar de importância clínica previamente estabelecido limita a interpretação da magnitude do efeito, caracterizando imprecisão séria; e- O tamanho amostral disponível é inferior ao tamanho de informação ótimo para detectar diferenças clinicamente relevantes em eventos adversos graves, resultando em estimativa imprecisa do risco associado ao tratamento.



## 6.7. Efeitos desejáveis da tecnologia

### *Redução de pelo menos 33% na carga transfusional*

No desfecho primário, 21,4% dos pacientes tratados com luspatercepte apresentaram uma redução de pelo menos 33% na carga transfusional concomitante à diminuição de pelo menos 2 unidades entre as semanas 13 e 24, enquanto no grupo placebo essa proporção foi de 4,5%. A diferença foi estatisticamente significativa, com *odds ratio* de 5,79 (IC 95%, 2,24 a 14,97;  $p < 0,001$ ). Durante as semanas 37 a 48, 19,6% dos pacientes do grupo luspatercepte mantiveram essa redução, comparados a 3,6% no grupo controle ( $p < 0,001$ ). Em qualquer intervalo de 12 semanas, 70,5% dos pacientes tratados obtiveram redução  $\geq 33\%$ , *versus* 29,5% no placebo. Para intervalos de 24 semanas, as taxas foram 41,1% para o luspatercepte e 2,7% para o placebo. Estimou-se uma redução média de 6,55 unidades por paciente em 24 semanas para essa faixa de redução (**Quadro 6**) (24).

**Quadro 6.** Redução de pelo menos 33% na carga transfusional avaliados no BELIEVE (Cappellini, 2020) (24)

Desfechos	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão (Mudança Média $\pm$ DP)	Placebo + melhor cuidado de suporte padrão (Mudança Média $\pm$ DP)	OR (IC 95%)
Semana 13-24 (desfecho primário)	21,4% (n=48)	4,5% (n=5)	5,79 (2,24–14,97) $p < 0,001$
Semana 37-48 (desfecho secundário)	19,6% (n=44)	3,6% (n=4)	6,44 (2,27–18,26) $p < 0,001$
Qualquer intervalo de 12 semanas (desfecho secundário)	70,5% (n=158)	29,5% (n=33)	5,69 (3,46–9,35)
Qualquer intervalo de 24 semanas (desfecho secundário)	41,1% (n=92)	2,7% (n=3)	25,02 (7,76–80,71)

Fonte: Adaptação do estudo BELIEVE (Cappellini, 2020) (24).

### *Redução de pelo menos 50% na carga transfusional*

Quanto à redução mais acentuada, de pelo menos 50%, observou-se que 7,6% dos pacientes tratados com luspatercepte alcançaram esse desfecho entre as semanas 13 e 24, contra 1,8% no grupo placebo ( $p = 0,03$ ). Entre as semanas 37 e 48, essa resposta foi observada em 10,3% dos pacientes do grupo luspatercepte, comparado a 0,9% no placebo ( $p = 0,002$ ). Em qualquer intervalo de 12 semanas, 40,2% dos pacientes tratados apresentaram redução  $\geq 50\%$ , em contraste com 6,3% no grupo controle.

Para intervalos de 24 semanas, os percentuais foram 16,5% e 0,9%, respectivamente. A redução média estimada por paciente para essa categoria foi de 8,27 unidades em 24 semanas (**Quadro 7**) (24).

**Quadro 7.** Redução de pelo menos 50% na carga transfusional avaliados no BELIEVE (Cappellini, 2020)(24)

Desfechos	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão (Mudança Média $\pm$ DP)	Placebo + melhor cuidado de suporte padrão (Mudança Média $\pm$ DP)	OR (IC 95%)
Semana 13-24 (desfecho secundário)	7,6% (n=17)	1,8% (n=2)	4,55 (1,03–20,11) p=0,03
Semana 37-48 (desfecho secundário)	10,3% (n=23)	0,9% (n=1)	11,92 (1,65–86,29) p=0,002
Qualquer intervalo de 12 semanas (desfecho secundário)	40,2% (n=90)	6,3% (n=7)	9,95 (4,44–22,33)
Qualquer intervalo de 24 semanas (desfecho secundário)	16,5% (n=37)	0,9% (n=1)	20,37 (2,86–144,94)

Fonte: Adaptação do estudo BELIEVE (Cappellini, 2020) (24).

#### *Duração da Resposta Eritroide*

O estudo BELIEVE demonstrou que o tempo mediano até a primeira resposta foi curto, ocorrendo dentro do primeiro ciclo de tratamento, com mediana de 12 dias para redução  $\geq 33\%$  e 24,5 dias para redução  $\geq 50\%$ . A duração mediana da resposta variou entre 98 e 104 dias. Além disso, a maioria dos pacientes que responderam apresentou múltiplos episódios de resposta ao longo do tratamento, sendo que 75% dos que alcançaram redução  $\geq 33\%$  tiveram pelo menos duas respostas (24).

#### *Independência Transfusional*

O estudo BELIEVE demonstrou que durante qualquer intervalo de 8 semanas, 10,7% dos pacientes tratados com luspatercepte ficaram independentes de transfusões, em comparação com 1,8% no grupo placebo, indicando que o tratamento possibilitou, em alguns casos, a suspensão temporária das transfusões (24).

#### *Níveis Pré-Transfusão de Hemoglobina*

O estudo BELIEVE demonstrou que os níveis pré-transfusão de hemoglobina foram mantidos ou ligeiramente aumentados no grupo luspatercepte ao longo do estudo, sugerindo que a redução na carga transfusional não comprometeu a oxigenação sanguínea dos pacientes (24).

#### *Parâmetros de Ferro*

O estudo BELIEVE demonstrou que, entre os parâmetros relacionados ao ferro, o grupo luspatercepte apresentou uma redução média nos níveis séricos de ferritina de aproximadamente 248 µg/L, enquanto o grupo placebo mostrou um aumento médio de 107 µg/L. A diferença ajustada entre os grupos foi de -348 µg/L (IC 95%, -517 a -179), indicando uma melhora no balanço de ferro. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nas concentrações de ferro hepático ou cardíaco durante o período avaliado (24).

## 6.8. Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Segurança

O estudo BELIEVE demonstrou que a maioria dos pacientes (96%) no grupo luspatercepte apresentou pelo menos um evento adverso, predominantemente de gravidade leve. Os eventos adversos mais frequentemente associados ao tratamento foram dor óssea (19,7%), artralgia (19,3%), tontura (11,2%), hipertensão (8,1%) e hiperuricemia (7,2%). Eventos tromboembólicos ocorreram em 3,6% dos pacientes tratados, todos com histórico de esplenectomia e fatores adicionais de risco. Eventos adversos graves foram relatados em 29,1% dos pacientes do grupo luspatercepte, comparados a 15,6% no grupo placebo. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi observada em 5,4% dos pacientes tratados (**Quadro 8**) (24).

**Quadro 8.** Resultados de segurança do estudo BELIEVE (Cappellini, 2020) (24)

EA	Luspatercepte + melhor cuidado de suporte padrão N(%)	Placebo + melhor cuidado de suporte padrão N(%)
Qualquer grau	214 (96,0)	101 (92,7)
Grau ≥3	65 (29,1)	17 (15,6)

Fonte: Adaptação do estudo BELIEVE (Cappellini, 2020) (24).

## 6.9. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O benefício-risco do luspatercepte foi avaliado considerando-se os desfechos de eficácia e segurança observados no estudo. O tratamento mostrou-se eficaz na redução significativa da carga transfusional, com proporções de pacientes apresentando diminuições de 33% e 50% na necessidade transfusional, além de resposta eritroide sustentada e de episódios de independência transfusional temporária. Entretanto, a segurança evidenciou alta incidência de eventos adversos, predominantemente leves a moderados, incluindo dor óssea, artralgia, tontura e hipertensão, além de ocorrência de eventos tromboembólicos em uma parcela reduzida de pacientes com fatores de risco adicionais. A frequência de eventos adversos graves foi superior no grupo tratado em comparação ao placebo, com uma pequena proporção de descontinuação do tratamento decorrente desses eventos.

## 6.10. Evidências adicionais – Análise dos estudos post hoc completos

### Garbowski et al. (2024) (25)

O estudo conduzido por Garbowski et al. (2024) teve como objetivo avaliar os efeitos do luspatercepte em pacientes adultos com B-Tal DT, com foco em marcadores fisiológicos e clínicos de eritropoiese e metabolismo do ferro. Trata-se de uma análise post-hoc que avalia os biomarcadores da coorte do estudo BELIEVE (NCT02604433). Foram avaliados a carga transfusional, parâmetros de sobrecarga de ferro (ferritina sérica, conteúdo de ferro hepático [LIC]), marcadores de eritropoiese (eritropoietina, eritroferrona, GDF15, sTfR1, reticulócitos), hepcidina, além de marcadores hemolíticos (bilirrubina indireta, LDH).

Os resultados demonstraram que o luspatercepte foi capaz de reduzir a carga transfusional dos pacientes. Durante o período de 48 semanas de tratamento, a taxa média de sobrecarga de ferro transfusional diminuiu 20% no grupo tratado (de 0,31 para 0,25 mg Fe/kg/dia;  $p < 0,0001$ ), o que equivale a uma redução aproximada de 1,4 g de ferro por paciente, ou cerca de sete unidades de sangue ao ano.

Além disso, observou-se uma redução nos níveis de ferritina sérica, que diminuíram em média 19,2% (redução média de  $269,3 \pm 963,7 \mu\text{g/L}$ ;  $p < 0,0001$ ) ao final de 48 semanas, enquanto o grupo placebo manteve níveis estáveis. Esse achado indica redução do ferro estocado nos macrófagos. Em contraste, o conteúdo de ferro hepático, avaliado por métodos de ressonância magnética, não apresentou diminuição significativa; ao contrário, houve uma tendência de aumento não significativo, passando de aproximadamente 5,0 para 6,5 mg/g de peso seco, principalmente em pacientes com baço intacto.

O tratamento com luspatercepte também resultou em alterações nos biomarcadores de eritropoiese e metabolismo do ferro. Houve aumento de 93% nos níveis de eritropoietina, de 51% na eritroferrona, de 59% no GDF15, de 66% no receptor solúvel de transferrina (sTfR1) e de 112% na contagem de reticulócitos, todos com  $p < 0,0001$ . Paralelamente, os níveis de hepcidina apresentaram queda expressiva de 53% (de 24,8 para 11,6 ng/mL;  $p < 0,0001$ ), favorecendo a liberação de ferro dos macrófagos para o plasma. Essas alterações refletem uma intensificação da eritropoiese endógena, com maior incorporação de ferro ao compartimento eritroide e aumento da produção de eritrócitos.

No entanto, a redução da ferritina sérica não foi acompanhada por uma diminuição do LIC, sugerindo que o ferro mobilizado dos macrófagos foi redirecionado para os hepatócitos, promovendo uma redistribuição do ferro corporal. Esse fenômeno foi evidente em pacientes com baço intacto, nos quais o LIC aumentou em relação aos esplenectomizados (mediana de aumento de 1,19 mg/g;  $p = 0,006$ ). Adicionalmente, a redução da ferritina correlacionou-se com elevações nos marcadores hemolíticos, como bilirrubina indireta (aumento de 35%) e LDH (aumento de 67%), sugerindo que os novos eritrócitos produzidos endogenamente eram submetidos a maior turnover e hemólise, com subsequente liberação de ferro heme para o fígado.

A análise dos fatores preditivos de resposta demonstrou que pacientes com níveis basais mais altos de hepcidina

e mais baixos de eritroferrona, bilirrubina indireta e eritropoietina apresentaram maior redução de ferritina durante o tratamento. O efeito benéfico do luspatercepte sobre a ferritina foi mais pronunciado em pacientes com LIC basal inferior a 15 mg/g de peso seco. Não houve diferença significativa quanto ao genótipo  $\beta 0/\beta 0$  versus não- $\beta 0/\beta 0$  na resposta da ferritina, embora a resposta hematológica tenha sido mais frequente entre os pacientes não- $\beta 0/\beta 0$ .

Por fim, o estudo demonstrou que a redução da dependência transfusional promovida pelo luspatercepte foi acompanhada de aumento da eritropoiese endógena e redistribuição do ferro corporal, com possível acúmulo hepático em alguns pacientes.

### **Cappellini et al. (2023) (26)**

O estudo de Cappellini et al. (2023) avaliou o impacto do luspatercepte na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) de pacientes adultos com  $\beta$ -talassemia dependente de transfusões, utilizando dados do ensaio clínico de fase 3 BELIEVE. A avaliação da qualidade de vida foi realizada no início do estudo e a cada 12 semanas, até a semana 48, por meio dos questionários SF-36 e TranQoL, ambos validados para a população com talassemia.

Para os desfechos de HRQoL, os resultados mostraram que, ao longo das 48 semanas, as médias dos escores dos domínios do SF-36 e do TranQoL se mantiveram estáveis em ambos os grupos, sem alterações clinicamente significativas em relação ao valor basal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos luspatercepte + MTS e placebo + MTS quanto à variação média dos escores dos principais domínios de interesse, que incluíram o componente físico do SF-36, funcionamento físico e saúde geral, bem como o escore total e o domínio de saúde física do TranQoL.

A análise por subgrupos demonstrou que pacientes que atingiram resposta clínica ao luspatercepte – definida como uma redução  $\geq 50\%$  na carga transfusional ao longo de 24 semanas consecutivas – apresentaram maior proporção de melhora clinicamente significativa no domínio de funcionamento físico do SF-36 na semana 48, em comparação ao grupo placebo (27,1% vs. 11,5%;  $p = 0,019$ ). Resultados similares foram observados para o componente físico do SF-36, em que 27,4% dos respondedores ao luspatercepte apresentaram melhora clinicamente significativa, contra 14,4% no grupo placebo ( $p = 0,023$ ). Quando analisados outros critérios de resposta, como redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional ou períodos de independência transfusional de 8 ou 12 semanas, também se observaram maiores taxas de melhora em domínios físicos entre os respondedores ao luspatercepte, embora nem todos os resultados tenham alcançado significância estatística, especialmente devido ao pequeno número de pacientes em alguns subgrupos.

No entanto, entre os pacientes que não responderam clinicamente ao luspatercepte, os escores de qualidade de vida permaneceram semelhantes aos observados no grupo placebo, indicando que o tratamento não impactou negativamente a HRQoL. Além disso, a manutenção de escores de HRQoL ao longo do tempo, mesmo com a redução da carga transfusional, sugere que o luspatercepte permite a diminuição da dependência de transfusões sem prejuízo da qualidade de vida dos pacientes.

O estudo destaca ainda que os escores basais de HRQoL dos participantes eram comparáveis aos da população geral dos Estados Unidos para a maioria dos domínios do SF-36, o que pode ter limitado o potencial de observação de melhorias expressivas nesses parâmetros ao longo do estudo.

### Cappellini et al. (2025) (32)

O estudo realizado por Cappellino et al. é uma atualização da análise do desfecho primário em decorrência de eventos transfusionais relatados tardiamente. Este estudo apresenta dados de eficácia a longo prazo (população por intenção de tratar) e de segurança (população de segurança) para pacientes acompanhados por aproximadamente três anos. Este ensaio está registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02604433) e foi concluído.

Os pacientes do grupo luspatercepte apresentaram redução sustentada da carga transfusional de hemácias desde o início do estudo até a semana 192, com reduções médias de 6,2 unidades de hemácias (desvio padrão [DP]: 5,7) durante as semanas 97–144 e de 6,4 unidades (DP: 4,3) durante as semanas 145–192. No grupo luspatercepte, uma redução igual ou superior a 33% na carga transfusional, em relação ao início do estudo, foi observada em 173 (77%) pacientes em qualquer intervalo de 12 semanas e em 116 (52%) pacientes em qualquer intervalo de 24 semanas. A duração total mediana da resposta, considerando redução de 33% ou mais na carga transfusional durante qualquer período de pelo menos 12 semanas, foi de 586,0 dias (IIQ: 264,0–1010,0).

Os eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) de grau 3 ou superior mais frequentes entre todos os pacientes que receberam luspatercepte (n = 315, incluindo 92 pacientes que migraram de tratamento após a desmistificação do estudo) foram anemia (nove pacientes [3%]), aumento da concentração de ferro hepático (sete pacientes [2%]) e dor óssea (sete pacientes [2%]). EAETs graves ocorreram em 71 (23%) pacientes.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

O demandante conduziu uma análise de custo-utilidade de luspatercepte em comparação com MTS. As principais características do modelo são descritas no **Quadro 9**.

**Quadro 9.** Características da avaliação econômica desenvolvida pelo demandante.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com B-tal dependentes de transfusão
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Luspatercepte associado ao MTS, incluindo transfusões de CH e TQF

<b>Comparadores</b>	MTS, incluindo transfusões de CH e TQF
<b>Horizonte temporal</b>	70 anos
<b>Desfecho de saúde</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade
<b>Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Foram utilizados dados de utilidade obtidos do estudo BELIVE e ajustada para a população brasileira
<b>Taxa de desconto</b>	5%
<b>Estimativa de custos</b>	Custos diretos
<b>Moeda</b>	Real (R\$)
<b>Modelo</b>	Modelo semi-Markov combinado à árvore de decisão
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>Duração do ciclo: 24 semanas.</p> <p>Foi utilizada correção no meio do ciclo.</p> <p>Foi assumida uma idade inicial de 30 anos para a população com B-tal, dados provenientes do estudo BELIEVE.</p> <p>Foi considerada uma resposta clínica uma redução mínima de 33% na carga transfusional de CH em um período fixo de 24 semanas antes da avaliação na semana 48. Pacientes respondedores mantêm essa redução enquanto estiverem em tratamento.</p> <p>As transições entre estados consideraram a progressão natural da doença, resposta ao tratamento, e risco aumentado de complicações cardíacas, endócrinas e hepáticas conforme níveis de ferritina sérica, baseando-se em dados clínicos e da literatura científica;</p> <p>Pacientes que não responderam ao tratamento até a semana 48 descontinuem o luspatercepte e retornam ao MTS. A mortalidade geral foi ajustada para refletir o maior risco em pacientes com beta-talassemia, e a mortalidade relacionada às complicações foi incorporada.</p> <p>As utilidades para cálculo dos AVAQS foram derivadas de estudos internacionais com ajuste para a população brasileira, considerando diferentes estados de dependência transfusional e tipos de terapia quelante.</p>
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística

Legenda: MTS: Melhor tratamento de suporte; CH: Concentrado de hemácia; TQF: Terapia quelante de ferro;

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 91.(21)

A população foi definida de acordo com a indicação pleiteada, que é de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com B-tal DT. O horizonte temporal de 70 anos, dividido em ciclos de 24 semanas, foi considerado equivalente ao tempo de vida, visto que os pacientes entram no modelo com 30 anos, idade média de linha de base do estudo BELIEVE (24). Assumiu-se ainda que 58% dos pacientes são mulheres (24).

A intervenção consiste em luspatercepte associado ao MTS, incluindo transfusões de CH e TQF, com administração subcutânea a cada 3 semanas (ciclo de 24 semanas, dividido em 8 doses), sendo esse intervalo utilizado para calcular o número total de aplicações ao longo do horizonte temporal do modelo. O comparador é o MTS que compreende principalmente transfusões regulares de CH e TQF. As transfusões de CH são realizadas em ciclos regulares, geralmente a cada 3 a 4 semanas, com volume médio estimado por paciente conforme dados clínicos e protocolos brasileiros. Já o TQF inclui tanto a terapia quelante oral quanto a injetável, com custos e frequências de administração diferenciados.

#### 7.1.1. Estrutura do modelo



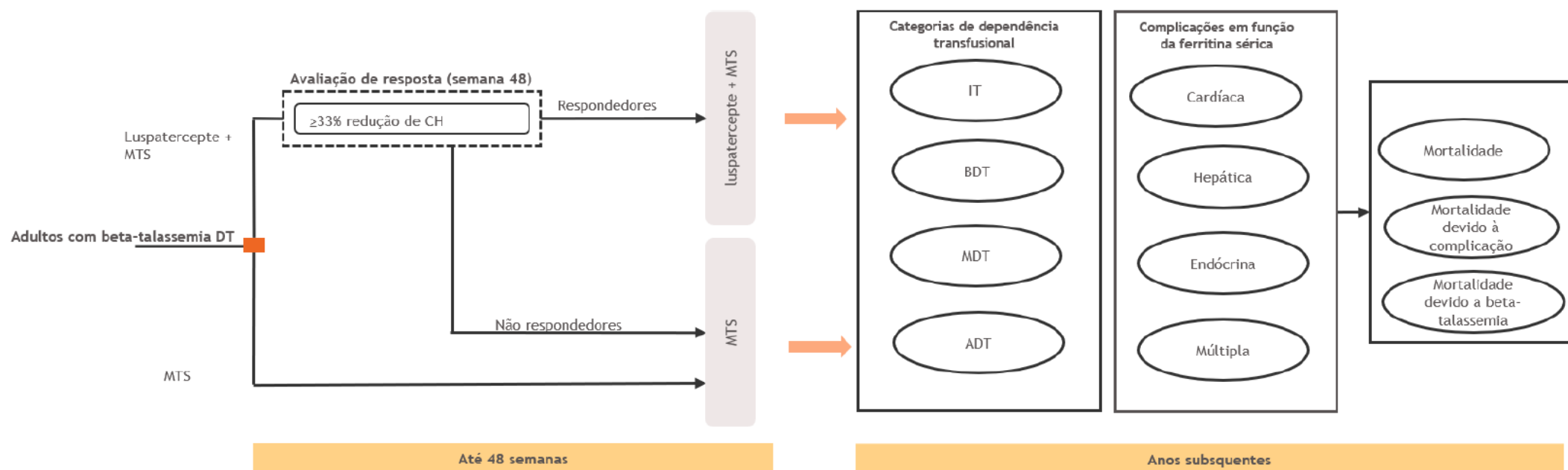
Foi desenvolvido um modelo de semi-Markov combinado à árvore de decisão. A análise inicia-se com uma árvore de decisão que modela a resposta inicial ao tratamento com luspatercepte associado ao MTS *versus* MTS isolado. Nesta etapa, os pacientes são classificados como respondedores ou não respondedores ao luspatercepte com base em critérios clínicos pré-definidos, como a redução mínima de 33% na carga transfusional em um período específico (24 semanas antes da semana 48), conforme estabelecido no ECR BELIEVE (24). Essa classificação determina o seguimento terapêutico e o encaminhamento para os estados de saúde subsequentes no modelo semi-Markov.

Após a fase inicial da árvore de decisão, a progressão clínica dos pacientes é simulada por meio de um modelo semi-Markov, que permite a consideração da história prévia do paciente para definir as transições entre estados de saúde. O modelo semi-Markov inclui estados definidos pela combinação de: a) dependência transfusional: quatro categorias (independente, baixa, média e alta dependência), refletindo o volume e a frequência das transfusões necessárias; b) níveis séricos de ferritina: quatro categorias que indicam a sobrecarga de ferro, fator crítico para o risco de complicações associadas, como disfunções cardíacas, endócrinas e hepáticas.

O modelo utiliza ciclos de 24 semanas, alinhados com o intervalo de avaliação clínica do tratamento. As probabilidades de transição entre estados consideram a resposta ao tratamento, a progressão natural da doença, o risco de complicações e a mortalidade ajustada para a população com B-tal DT. O modelo incorpora também a possibilidade de descontinuação do tratamento e eventos adversos, influenciando as transições e os custos associados (**Figura 13**).



**Figura 3.** Modelo de custo-efetividade utilizado.



Fonte: Dossiê do demandante, pag. 92(21).

### 7.1.2. Probabilidade de progressão e morte

As probabilidades de transição entre os estados de saúde no modelo semi-Markov foram derivadas principalmente dos dados do estudo clínico BELIEVE (24), complementadas por literatura científica e registros epidemiológicos brasileiros. Todas as tabelas estão no Apêndice 3. Essas probabilidades incluem:

a) **Resposta ao Tratamento:** A probabilidade de resposta ao luspatercepte, definida como redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional em 24 semanas antes da semana 48, foi estimada em aproximadamente 19,6% dos pacientes tratados com luspatercepte e 3,6% para MTS isolado, conforme dados do estudo BELIEVE (24). O demandante realizou uma análise de sensibilidade estrutural que avalia o impacto das escolhas metodológicas e estruturais do modelo sobre os resultados. A análise estrutural investiga como mudanças nas suposições fundamentais do modelo, como a definição dos estados de saúde, podem influenciar as conclusões do estudo. O critério de resposta rolante é uma abordagem que define a resposta ao tratamento ao longo do tempo, em vez de considerar um único ponto fixo para avaliação. Em vez de classificar pacientes como respondedores ou não com base em um único momento (semana 48), o critério rolante considera a resposta ao tratamento em múltiplos períodos consecutivos. Desta forma, foi realizada esta análise de sensibilidade estrutural onde 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, sendo estimada em 36,6% para o tratamento com luspatercepte e 2,7% para o tratamento com MST (**Tabela 9**).

**Transições na Dependência Transfusional:** Os pacientes poderiam transitar entre os estados de dependência transfusional. Essa dependência estava relacionada ao 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) (0 unidades de CH/12 semanas), baixa dependência transfusional (BDT) ( $0 - \leq 5$  unidades de CH/12 semanas), média dependência transfusional (MDT) ( $>5 - \leq 7$  unidades de CH/12 semanas) e alta dependência transfusional (ADT) ( $>7$  unidades de CH/12 semanas) (

b) **Tabela 10).** Além disso, as probabilidades de cada estado de transição de dependência transfusional relacionadas às respostas (pacientes respondedores e não respondedores) são apresentadas na **Tabela 11**.

**Variações nos Níveis de Ferritina Sérica:** A redução dos níveis de ferritina está associada à eficácia da terapia quelante e à diminuição da carga transfusional; 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. A probabilidade de desenvolver complicações ligadas à sobrecarga de ferro baseada nos níveis de ferritina sérica inclui complicações cardíacas (insuficiência cardíaca e arritmia), endocrinológicas (diabetes, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo e hipogonadismo) e complicações hepáticas (36–38). 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 (24) (

c) **Tabela 12).**

Para estimar as probabilidades de transição dos estados de saúde sem complicação para os estados de saúde com complicações, foram aplicadas hazard ratios obtidas da literatura para cada nível de ferritina sérica. Estas probabilidades são descritas na

**Tabela 13.**

Além disso, o proponente calculou a média ponderada dos HR de cada complicação endocrinológica,

considerando-se a frequência das complicações endócrinas observada em Belhoul et al.(2012) (38) (**Tabela 14**).

d) Eventos Adversos:

Os eventos adversos computados no modelo estavam relacionados aos eventos adversos de grau 3/4, relatados por braço de tratamento, e foram extraídos do estudo BELIEVE durante o acompanhamento de 48 semanas. Estas taxas foram convertidas em taxas de 24 semanas e aplicadas continuamente no modelo (24) (**Tabela 15**).

Foram considerados os eventos adversos associados às TQF (**Tabela 16**), que foram obtidos da literatura (39). Não foram considerados eventos adversos da terapia com DFO, de acordo com a análise de custo-efetividade previamente publicada.

### 7.1.3. Qualidade de vida

O demandante não utilizou dados de utilidade do estudo BELIEVE devido à aplicação dos questionários genéricos SF-36 e específicos TranQoL (26); entretanto, o mapeamento para o EQ-5D não foi possível em razão da ausência de algoritmos validados. Diante disso, o demandante utilizou as evidências disponíveis, ajustando as utilidades obtidas em populações estrangeiras para a brasileira, por meio de um multiplicador obtido Santos et al. 2021 (40) calculado como a razão entre as utilidades médias da população brasileira e inglesa para cada faixa etária, e o ajuste para a população brasileira foi realizado diretamente no modelo, de acordo com os multiplicadores para cada faixa etária, conforme recomendação das diretrizes nacionais de avaliação econômica (41).

Para os estados de saúde relacionados à carga transfusional, o demandante utilizou valores derivados de dois estudos de time-trade-off (TTO) conduzidos com a população geral do Reino Unido. Para pacientes independentes de transfusão, aplicou-se a utilidade de 0,91 (ajustada para 0,84 no modelo), conforme Matza et al. (2018) (42). 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 (43) (**Tabela 17**).

### 7.1.4. Descontinuação do tratamento

Os dados relacionados à descontinuação do tratamento foram retirados do estudo BELIEVE (24). No estudo, a avaliação da descontinuação foi realizada ao longo de todo o período do estudo, sendo registrada sempre que um paciente interrompia permanentemente o uso do luspatercepte ou do placebo. A descontinuação foi avaliada durante as 48 semanas previstas para o tratamento ativo, bem como durante o período de acompanhamento pós-tratamento, até a data final de análise dos dados. O acompanhamento dos pacientes foi mantido mesmo após a interrupção do tratamento, com o objetivo de avaliar a segurança e os desfechos finais (24).

Os principais motivos identificados para a descontinuação do tratamento com luspatercepte incluíram a

ocorrência de eventos adversos, a falta de resposta clínica, a retirada do consentimento e outros fatores diversos. Os pacientes alocados ao grupo luspatercepte descontinuaram devido à ocorrência de eventos adversos, em decorrência de tromboembolismo, hipertensão e reações de hipersensibilidade, que se destacaram entre os efeitos colaterais mais frequentes. Além disso, alguns participantes foram excluídos em virtude de ausência de eficácia terapêutica, caracterizada pela falta de redução significativa na necessidade transfusional (24).

A descontinuação do tratamento com luspatercepte foi considerada por meio de duas abordagens distintas: a) Descontinuação na semana 48: Todos os pacientes que não apresentaram resposta clínica significativa ao final de 48 semanas — definida como redução clinicamente relevante na carga transfusional — tiveram o tratamento interrompido. Aqueles que atingiram essa redução continuaram recebendo o luspatercepte a partir da semana 48 em diante. b) Descontinuação após a semana 48: Para os pacientes que permaneceram em tratamento após a semana 48, foi aplicada uma probabilidade anual de descontinuação baseada na taxa por todas as causas observada no estudo BELIEVE, equivalente a 11,6% ao ano (24). Além disso, foi levada em consideração uma taxa de descontinuação devido a eventos adversos graus 3/4 de 5,40% e uma taxa de descontinuação por ciclo de 24 semanas dos anos subsequentes de 5,75%.

#### 7.1.5. Mortalidade

A mortalidade no modelo semi-Markov foi estruturada considerando tanto a mortalidade geral quanto a específica associada às complicações da B-tal DT. As probabilidades de transição do estado “vivo sem complicações” para “morte” foram derivadas das tábuas de mortalidade da população brasileira, ajustadas por um risco relativo de 4,9 para refletir a maior mortalidade observada em pacientes com B-talassemia (**Tabela 18**). Para os indivíduos em estados com complicações, as taxas de mortalidade foram parametrizadas a partir de estimativas extraídas da literatura, contemplando o impacto das complicações relacionadas à sobrecarga de ferro e disfunções orgânicas na redução da sobrevida. Essa abordagem permite modelar de forma integrada e realista a sobrevida dos pacientes, incorporando tanto a mortalidade basal quanto os efeitos adversos decorrentes da progressão da doença.

#### 7.1.6. Custos

O demandante assumiu que os custos do manejo da B-Tal DT. Os custos associados ao tratamento foram estimados com base em diversas fontes oficiais brasileiras, como o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), o Banco de Preços em Saúde (BPS) e dados do DATASUS. Para refletir os custos totais, os valores unitários encontrados no SIGTAP foram ajustados por um fator de correção de 2,8, pois os valores originais consideram apenas os custos federais, não incluindo despesas estaduais e municipais.

Em relação ao luspatercepte, o demandante assumiu diversos cenários em seu modelo no Excel, conforme apresentado no **Quadro 10**. Mas, os resultados de avaliação de custo-efetividade foram relacionados ao preço com desconto com impostos e sem impostos.

**Quadro 10.** Preço do luspatercepte considerado no modelo.

Medicamento	Preço proposto pelo demandante com impostos <sup>1</sup>	Preço proposto pelo demandante sem impostos <sup>2</sup>	PMVG 18% <sup>3</sup>	PMVG 0% <sup>3</sup>	PMVG sem Imposto <sup>3</sup>
Luspatercepte* 25 mg pó liofilizado para solução injetável subcutânea	R\$ 5.187,40 (57,31% de desconto sobre PMVG 18%)	R\$ 3.797,92 (61,88% de desconto sobre PMVG 0%)	R\$ 12.150,90	R\$ 9.963,74	R\$ 8.896,19
Luspatercepte* 75 mg pó liofilizado para solução injetável subcutânea	R\$ 15.560,45 (57,31% de desconto sobre PMVG 18%)	R\$ 11.392,47 (61,88% de desconto sobre PMVG 0%)	R\$ 36.448,60	R\$ 29.887,86	R\$ 26.685,58

<sup>1</sup> Desconto de 66,50% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 13.825,68). <sup>2</sup> Desconto de 66,50% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 46.449,09). <sup>3</sup>Tabela CMED publicada em 06/06/2025. \*Atualmente o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS. Fonte: Dossiê do demandante, BPS e CMED (21–23).

a) Dose e Administração do luspatercepte:

A dose padrão do luspatercepte é de 1 mg/kg administrada a cada 21 dias, podendo ser ajustada para até 1,25 mg/kg ou reduzida para 0,8 mg/kg conforme necessidade clínica. A dose máxima foi limitada a 125 mg, considerando que pacientes com B-Tal raramente pesam mais de 125 kg.

A distribuição dos frascos para cada paciente foi definida com base no peso corporal, por exemplo, pacientes entre 51 kg e 75 kg recebem um frasco de 75 mg, e aqueles acima de 100 kg recebem frascos adicionais para atingir a dose necessária (**Quadro 11**).

**Quadro 11.** Número de frascos por dose de luspatercepte em cada ciclo de tratamento de 21 dias

Peso do paciente	Dose de luspatercepte limitada a 125 mg
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: BELIEVE e dossiê do demandante, pág. 108 (21,24).

Para o cálculo do custo médio ponderado do luspatercepte, foram utilizados a intensidade de dose observada no estudo clínico BELIEVE, ajustada pela proporção de doses utilizadas e pela frequência de atrasos na administração (que resultou em uma utilização efetiva de 92% das doses previstas) (Tabela 19 e Tabela 20), e o preço apresentado pelo demandante no **Quadro 10**.

A distribuição de peso observada na população ITT do estudo BELIEVE foi utilizada para calcular o custo médio

ponderado do luspatercepte por ciclo de 24 semanas, resultando em R\$ 111.833,74 para o preço proposto com impostos e R\$ 81.878,27 para o preço proposto sem impostos. A administração do luspatercepte requer supervisão de profissional de saúde, devido à necessidade de reconstituição do medicamento em ambiente ambulatorial ou hospitalar. Para este procedimento, foi considerado um custo de R\$ 1,76, correspondente à administração de medicamento em atenção especializada (código SIGTAP 03.01.10.001-2), ajustado pelo fator de correção do SIGTAP de 2,8 (**Quadro 12**).

**Quadro 12.** Custo de administração do luspatercepte

Categoria	Custo unitário	Custo em uso	Fonte
Luspatercepte administração ambulatorial	R\$ 0,63	R\$ 1,76	SIGTAP - Administração de medicamento em atenção especializada; 03.01.10.001-2
Luspatercepte administração em casa	R\$ 0,00	R\$ 0,00	

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 108 (21).

b) Custos Relacionados à Transfusão de CH:

O custo total por unidade transfundida inclui várias etapas: doação e triagem do doador, processamento da bolsa de sangue, exames pré-transfusionais, o procedimento de transfusão em si e o manejo de eventos adversos relacionados à transfusão. Para estimar esses custos, foi realizado um microcusteio, considerando o tempo dispendido por profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, hematologistas) e seus salários médios por hora, além de custos hospitalares para eventos adversos. O custo médio total estimado por unidade transfundida ficou em torno de R\$ 657,66, sendo a maior parte referente aos custos ambulatoriais do procedimento.

c) Custos das TQF:

A terapia para sobrecarga de ferro, comum em pacientes com B-tal DT, envolve o uso de quelantes de ferro orais (deferassirox e deferiprona) e injetáveis (desferroxamina) (5,42,43). Os custos dos medicamentos foram obtidos do BPS, considerando a média ponderada das compras recentes (**Quadro 13**).

**Quadro 13.** Custo de aquisição de medicamentos TQFs

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

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

Fonte: Informações retiradas do dossiê demandante, pág. 110 (21).

A dose diária média foi definida com base nos níveis de ferritina sérica dos pacientes, conforme PCDT de sobrecarga de ferro do Ministério da Saúde (45) e consulta a especialistas (**Tabela 21**. Dose por dia da TQF com base na ferritina sérica (**Tabela 22**). Os custos de monitoramento clínico das TQF foram baseados em dados do SUS e literatura nacional, também corrigidos pelo fator 2,8. Não foram considerados custos referentes à administração da DFO, visto que a bomba de infusão não é fornecida no SUS.

d) Custos de Eventos Adversos e Complicações:

O modelo incorporou os custos associados a eventos adversos relacionados à transfusão e ao uso de luspatercepte, utilizando dados do estudo BELIEVE (24) e do sistema de informações hospitalares do SUS. Foram considerados custos hospitalares para internações decorrentes de complicações, como insuficiência cardíaca, complicações hepáticas e endocrinológicas, além de custos ambulatoriais para acompanhamento médico e exames laboratoriais. Estes custos foram atualizados para o ano de 2024 utilizando o índice oficial de inflação (IPCA).

#### 7.1.7. Análise de sensibilidade

a) Análises de sensibilidade estruturais

Foi utilizada pelo demandante para explorar o impacto de critério de resposta do modelo nos resultados. Foi conduzida análise de sensibilidade estrutural, considerando o critério de resposta rolante (redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional).

b) Análises de sensibilidade determinística e probabilística

O demandante conduziu principalmente análises de sensibilidade univariada, variando individualmente os principais parâmetros de entrada dentro de intervalos de confiança, baseados em fontes bibliográficas ou variações clínicas relevantes. Entre os parâmetros avaliados destacam-se as utilidades associadas aos estados de saúde, custos dos tratamentos (incluindo o luspatercepte e TQF), taxas de eventos adversos, bem como as probabilidades de transição entre os estados do modelo semi-Markov.

As análises de sensibilidade probabilística consideraram distribuições estatísticas que foram atribuídas aos parâmetros para simular múltiplas iterações do modelo, permitindo estimar a variabilidade dos resultados e a probabilidade de custo-efetividade do tratamento sob diferentes cenários. Foi conduzida com 5000 iterações para avaliar o impacto da incerteza.

#### 7.1.8. Resultados

O tratamento com luspatercepte resultou em uma RCUI de R\$ 777 mil/QALY, considerando o preço proposto para



incorporação do medicamento (

**Tabela 2)** com impostos e utilizando a taxa de desconto de 5%.

**Tabela 2.** Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço proposto com impostos (R\$ 5.187,40 para luspatercepte 25 mg e R\$ 15.560,45 para luspatercepte 75 mg).

Tratamento	MTS	Luspatercepte + MTS	Incremental
Custos descontados (R\$)	R\$ 828.011,79	R\$ 1.189.087,86	R\$ 361.076,07
AVAQ descontados	4,88	5,34	0,465
<b>RCUI</b>			<b>R\$ 777.320,64</b>

Legenda: AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental, QALYs descontados e custos descontados = aplicação da taxa de desconto de 5%.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120(21).

Ao considerar o preço proposto de luspatercepte incluindo a desoneração de impostos prevista pelo demandante (R\$ 3.797,92 para luspatercepte 25 mg e R\$ 11.392,47 para luspatercepte 75 mg), o tratamento com luspatercepte resultou em uma RCUI de R\$ 557 mil por QALY (**Tabela 3**). Reforça-se que, apesar do cenário de preço desonerado ter sido proposto pelo demandante, a tecnologia não possui isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS.

**Tabela 3.** Resultado da análise de custo-utilidade considerando o preço desonerado (R\$ 3.797,92 para luspatercepte 25 mg e R\$ 11.392,47 para luspatercepte 75 mg).

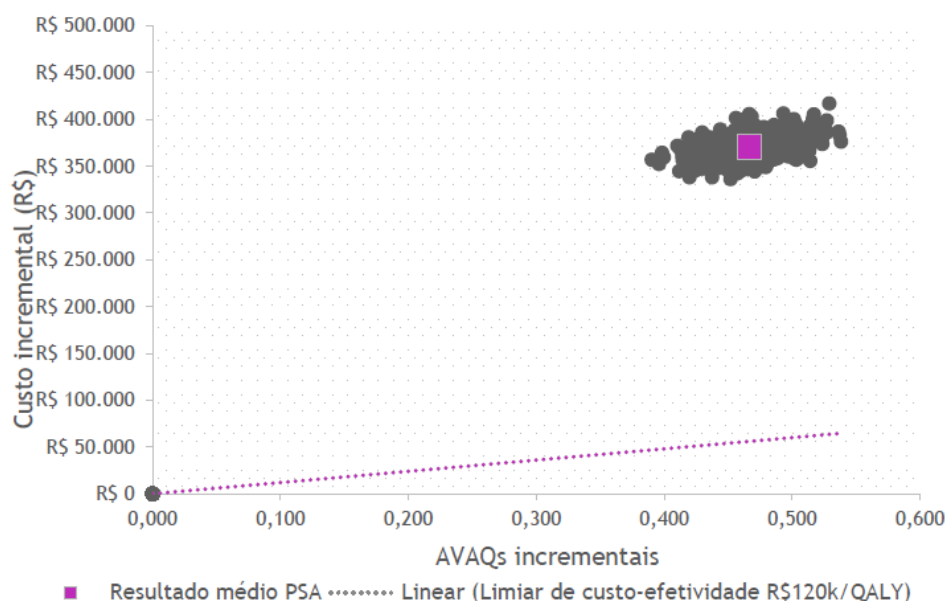
Tratamento	MTS	Luspatercepte + MTS	Incremental
Custos descontados (R\$)	R\$ 828.011,79	R\$ 1.086.854,70	R\$ 258.842,90
AVAQ descontados	4,88	5,34	0,465
<b>RCUI</b>			<b>R\$ 557.234,19</b>

Legenda: AVAQ: Anos de vida ajustados para qualidade, RCUI: razão de custo-utilidade incremental, QALYs descontados e custos descontados = aplicação da taxa de desconto de 5%.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120 (21).

Quanto à análise de sensibilidade, no cenário hipotético, com o critério de resposta rolante em vez do fixo adotado no caso base, o resultado pouco se altera, com uma RCUI de R\$ 848 mil/QALY, considerando o preço com impostos, e de R\$ 609 mil, considerando o preço desonerado.

Na análise de sensibilidade probabilística, foi observado que os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstram que todas as 5.000 iterações se encontram no quadrante superior direito, apontando para uma custo-efetividade do luspatercepte + MTS em relação a MTS isolado (**Figura 4**).

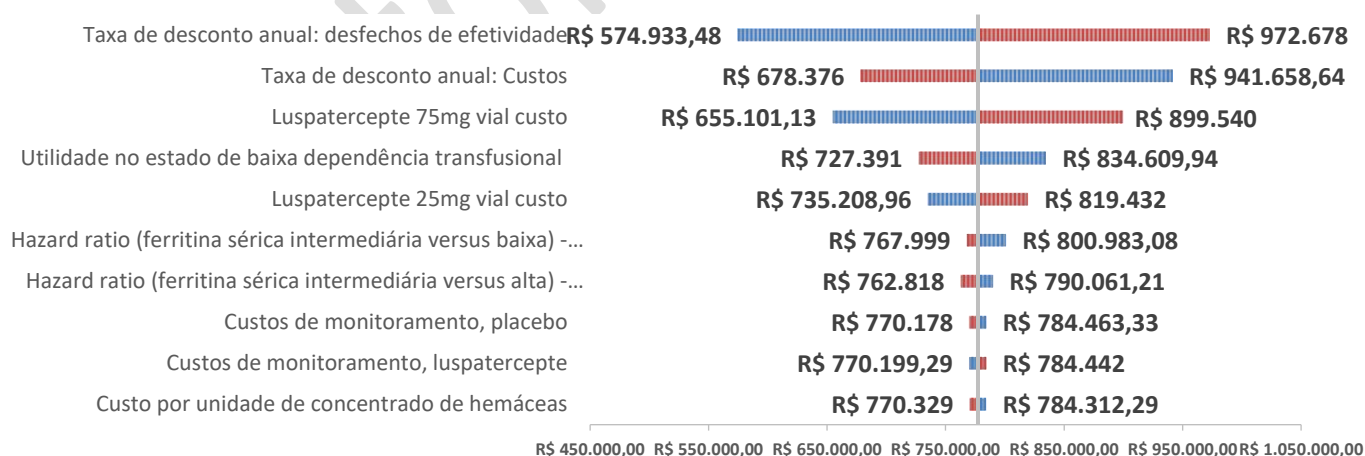


**Figura 4.** Gráfico da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 124 (21).

*Os resultados das análises de sensibilidade determinística considerando-se o preço do luspatercepte com impostos estão apresentados no gráfico tornado*

**Figura 5).** Os parâmetros com maior impacto na RCUI foram as taxas de desconto aplicadas aos desfechos clínicos e aos custos. 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%.RCUI.



**Figura 5.** Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada.

Fonte Dossiê do demandante, pág. 123 (21).

### 7.1.9. Análise crítica da avaliação econômica

O NATS considera que o modelo de semi-Markov com árvore de decisão proposto atende ao objetivo da análise. A população de interesse, que compreende pacientes adultos com B-tal DT, é adequada à indicação pleiteada.

A estrutura do modelo econômico, que combina uma árvore de decisão para avaliação inicial da resposta ao tratamento com um modelo semi-Markov para simulação da progressão da doença, é adequada para capturar tanto decisões clínicas quanto a evolução temporal da B-tal DT. O horizonte temporal de 70 anos é apropriado para refletir o impacto crônico e progressivo da doença, permitindo a inclusão de custos e benefícios futuros, incluindo complicações tardias. A escolha de ciclos de 24 semanas também está alinhada com a prática clínica e o desenho do estudo BELIEVE (24). Contudo, apesar da adequação geral, o modelo simplifica a complexidade clínica ao utilizar apenas quatro estados de dependência transfusional e categorias de ferritina sérica, o que pode não capturar toda a heterogeneidade da progressão da doença. Além disso, a exclusão do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, embora justificada pela prevalência pediátrica, pode limitar a aplicabilidade do modelo para subpopulações adultas específicas.

A definição da população-alvo, composta por adultos com B-tal DT conforme indicação aprovada pela ANVISA, está alinhada com o contexto clínico. A utilização dos dados individuais do estudo clínico BELIEVE (24) para parametrizar eficácia, resposta ao tratamento, carga transfusional e níveis de ferritina sérica confere realismo ao modelo. A consideração de diferentes critérios de resposta — fixo e rolante — permite explorar cenários clínicos alternativos para análise. No entanto, o modelo assume que todos os pacientes iniciam sem complicações relacionadas à sobrecarga de ferro, o que pode não refletir a realidade clínica, onde pacientes frequentemente apresentam graus variados de acometimento já no início do tratamento. Além disso, apesar das características demográficas serem consideradas semelhantes às do Brasil, variações regionais e práticas locais podem afetar a generalização dos resultados.

A modelagem das transições clínicas baseia-se em categorias bem definidas de dependência transfusional e níveis de ferritina sérica, fundamentadas nos dados do estudo BELIEVE (24), o que é adequado para refletir diferentes graus de gravidade e risco. A incorporação das complicações relacionadas à sobrecarga de ferro por meio de hazard ratios obtidos da literatura, com ponderação para múltiplas complicações, é metodologicamente correta e contribui para a precisão do modelo. A mortalidade é modelada combinando a mortalidade geral ajustada para o risco aumentado em pacientes com B-tal e a mortalidade específica atribuída às complicações, o que é consistente com a epidemiologia da doença. Entretanto, algumas suposições podem limitar o modelo, como a estabilidade da carga transfusional em pacientes não respondedores e no braço controle, que pode subestimar a progressão natural da doença. A taxa anual de descontinuação do tratamento, baseada no estudo BELIEVE (24), pode não representar fielmente o cenário real pós-incorporação, onde fatores relacionados à adesão e ao acesso ao medicamento podem variar.

O modelo apresenta detalhamento abrangente dos custos, utilizando a tabela SIGTAP corrigida por um fator de 2,8 para refletir custos federais e estaduais. O microcusteio realizado para o procedimento de transfusão de concentrados de hemácias, considerando desde a doação até os eventos adversos e custos com profissionais de saúde, proporciona

precisão na estimativa dos custos diretos. A incorporação dos custos de aquisição do luspatercepte, ponderando a dose média, atrasos e distribuição de peso da população, reflete o uso do medicamento no cenário clínico. Além disso, a inclusão dos custos das TQF e de seus eventos adversos, baseada em dados do estudo BELIEVE e literatura, amplia a abrangência da análise.

A seleção de utilidades baseadas em estudos de time-trade-off (TTO) aplicados à população geral britânica, ponderadas conforme o tipo de terapia quelante e ajustadas para a população brasileira, representa uma abordagem criteriosa para estimar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em análise do estudo publicado por Santos et al. (2021) (40), o cálculo realizado pelo demandante para o ajuste da qualidade de vida foi considerado adequado. É importante destacar que os dados de qualidade de vida são limitados a um seguimento relativamente curto (48 semanas), o que pode não capturar as mudanças ao longo do tempo.

A análise econômica conduzida pelo demandante demonstrou que o tratamento com luspatercepte associado ao MTS proporciona um ganho em AVAQ, com um incremento de 0,465 em comparação ao MTS isolado. No cenário que inclui o preço do medicamento com impostos, a RCUI foi estimada em R\$ 777 mil/AVAQ; ao considerar o preço proposto desonerado de impostos, a RCUI reduz-se para R\$ 557 mil/AVAQ, valores elevados e que ultrapassam o limiar aceito para o Brasil. Esse resultado indica que, apesar dos benefícios clínicos do luspatercepte, o seu custo total com impostos pode comprometer a viabilidade econômica do tratamento para adoção em larga escala. A realização de análises de sensibilidade, explorando diferentes critérios de resposta, taxas de desconto, custos e utilidades, permite identificar os parâmetros que mais impactam os resultados, aumentando a confiabilidade da avaliação.

## 7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante conduziu análise do impacto orçamentário da incorporação de luspatercepte no SUS considerando os aspectos sumarizados no **Quadro 14**.

**Quadro 14.** Características da análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes adultos com B-tal que necessitam de transfusões regulares de CH (dependentes de transfusão).
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparação	Luspatercepte + MTS <i>versus</i> MTS isolado
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos decorrentes da análise de custo-efetividade
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Dinâmico (considera entrada de pacientes e custos da doença ajustados pela mortalidade).

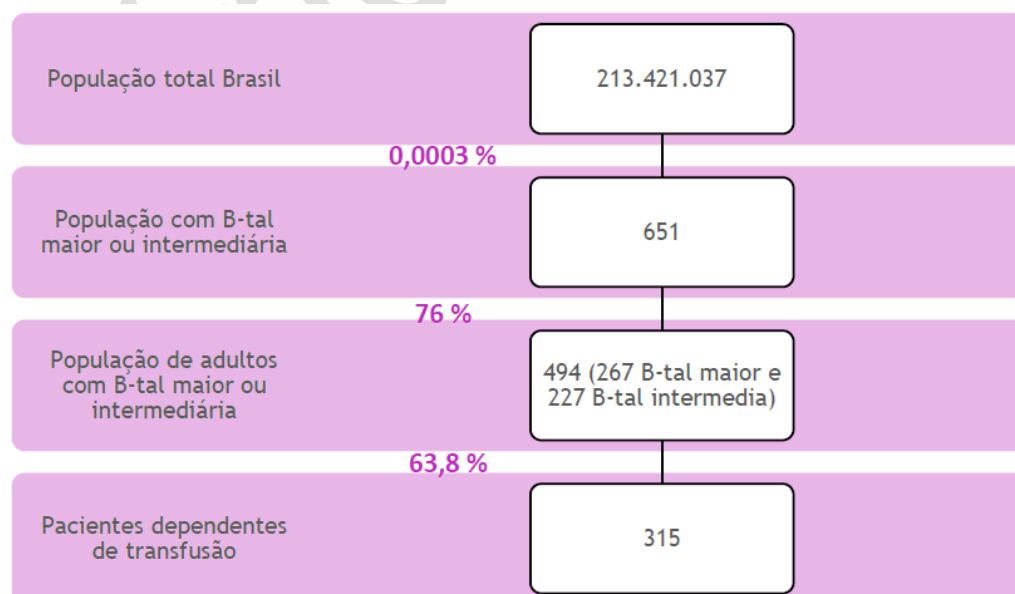
Fonte: Dossiê do demandante, pág. 127-128 (21).

O demandante definiu a população-alvo do modelo de impacto orçamentário para pacientes adultos com beta-talassemia dependentes de transfusão a partir da utilização da demanda aferida, baseada nos dados do sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web do Ministério da Saúde (46), que registra pacientes com diagnóstico confirmado e acompanhamento médico regular.

Essa abordagem foi validada por especialistas locais devido às limitações e inconsistências das estimativas epidemiológicas disponíveis no Brasil, como as provenientes do Global Burden of Disease e do cadastro da ABRASTA, que foram descartadas por apresentarem subnotificação ou inclusão de autodeclarações imprecisas. Para compor o funil populacional, foram considerados inicialmente 494 pacientes adultos com beta-talassemia maior ou intermediária cadastrados, dos quais aproximadamente 63,8% foram estimados como dependentes de transfusão, resultando em uma população elegível de 315 pacientes no primeiro ano (**Figura 6**).

Além disso, foi considerado o crescimento populacional brasileiro para estimar a incidência de novos casos, com uma previsão de quatro pacientes incidentes ao longo de cinco anos. Para compensar eventuais subnotificações, o número de pacientes foi ajustado em 10%, com possibilidade de simular um aumento de até 20% (**Tabela 4**).

Assim, no primeiro ano do horizonte temporal, o modelo contempla a totalidade da população adulta previamente diagnosticada e dependente de transfusões regulares, refletindo a demanda reprimida — isto é, o contingente de pacientes que, embora já acometidos pela enfermidade. Esta abordagem assegura que todos os pacientes potencialmente beneficiários sejam considerados imediatamente elegíveis à intervenção. Nos anos subsequentes, a análise restringe-se à incidência anual de novos casos, estimada em apenas um paciente por ano, dada a extrema raridade da condição e a estabilidade demográfica da população-alvo.



**Abreviações.** CH concentrado de hemácias

**Figura 6.** Funil populacional (Ano 1).  
Fonte Dossiê do demandante, pág. 133 (21).

**Tabela 4.** 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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 133 (21).

É importante ressaltar que nem todos os pacientes elegíveis inicialmente serão tratados com luspatercepte. Para refletir a adoção gradual da nova tecnologia no sistema de saúde, o modelo aplica, sobre a população elegível de cada ano, uma taxa de penetração de mercado (market share) específica para cada ano do horizonte. Por exemplo, no cenário base, apenas 7,5% dos pacientes elegíveis no primeiro ano seriam efetivamente tratados com luspatercepte, percentual que aumenta progressivamente nos anos seguintes (35% no segundo ano, 45% no terceiro e assim por diante). O restante dos pacientes permanece em tratamento padrão (MTS). A população elegível no ano 1 que não seria tratada se soma à população no ano 2 e assim sucessivamente.

Para avaliar a velocidade de difusão do luspatercepte no modelo de impacto orçamentário, foram definidos diferentes cenários de adoção gradual do medicamento. No cenário proposto, a penetração inicia em 7,5% no primeiro ano após a incorporação, aumentando progressivamente até atingir 60% no quinto ano. Já o cenário alternativo conservador considera uma taxa de penetração mais lenta, alcançando apenas 40% no quinto ano. Por outro lado, o cenário alternativo acelerado pressupõe uma adoção mais rápida e ampla do luspatercepte, com a penetração alcançando 80% no quinto ano.

Aplicando os *market shares* propostos à população elegível e incorporando a mortalidade por braço de tratamento, obtém-se o número de pacientes em tratamento com cada alternativa em cada cenário (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Taxa de penetração para o cenário proposto.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário referência					
Luspatercepte + MTS	0	0	0	0	0
MTS	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto (caso base)					
Luspatercepte + MTS	7,50%	35,00%	45,00%	57,50%	60,00%
MTS	92,50%	65,00%	55,00%	42,50%	40,00%
Cenário alternativo conservador					
Luspatercepte + MTS	7,50%	15,00%	20,00%	30,00%	40,00%
MTS	92,50%	85,00%	80,00%	70,00%	60,00%
Cenário alternativo acelerado					

Luspatercepte + MTS	7,50%	35,00%	50,00%	65,00%	80,00%
MTS	92,50%	65,00%	50,00%	35,00%	20,00%

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 128-129 (21).

Foram considerados custos diretos de aquisição do medicamento, tempo de uso de tratamento, acompanhamento da doença e tratamento de surtos. O custo anual por ano de tratamento foi obtido das coortes da ACU, para ambos os braços, e aplicado conforme o ano de entrada do paciente na AIO. A população elegível em números absolutos nos três cenários é apresentada na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** População elegível no primeiro ano (prevalência) e nos demais anos (incidência) ao luspatercepte nos cenários apresentados pelo demandante.

Parâmetro / ano	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes novos elegíveis	315	1	1	1	1
Total de pacientes elegíveis acumulado por ano	315	316	317	318	319
Cenário base	24	111	143	183	192
Cenário alternativo conservador	24	47	63	95	128
Cenário alternativo acelerado	24	111	159	207	255

Fonte: Elaboração própria.

No cenário proposto do caso base, a taxa de penetração do luspatercepte é aplicada considerando subcoortes de pacientes que iniciam o tratamento em diferentes anos, refletindo a dinâmica realista de entrada contínua de novos pacientes no modelo. Por exemplo, a coorte 1, que inicia o tratamento em 2025, começa com uma penetração de 7,5%. No ano seguinte, 2026, dentro dessa mesma coorte, 7,5% dos pacientes estarão no segundo ano de tratamento, enquanto novos pacientes que entram em 2026 compõem uma nova subcoorte que inicia o tratamento com uma penetração maior, de 35%. Esse padrão se repete para os anos subsequentes, com subcoortes entrando no primeiro ano de tratamento com a taxa de penetração crescente (45% em 2027, 57,5% em 2028 e 60% em 2029), enquanto os pacientes das coortes anteriores avançam para os anos seguintes de tratamento com as taxas correspondentes ao seu ano de terapia. Essa estrutura permite que o modelo incorpore de forma detalhada e precisa o impacto orçamentário ao considerar tanto a entrada de novos pacientes quanto a continuidade do tratamento dos pacientes já em terapia, ajustando os custos conforme o tempo de exposição ao luspatercepte e a probabilidade de descontinuação ao longo dos anos, e está demonstrada na **Tabela 22**.

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística 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.



### 7.2.1. Resultados

A AIO elaborada demonstrou que a incorporação do luspatercepte para pacientes com B-tal DT resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 5.405.687 no primeiro ano e de R\$ 173.480.415,85 em cinco anos no cenário proposto, de R\$ 173.480.415,85 em cinco anos, no cenário alternativo conservador, e de R\$ 67.052.799,44 no cenário proposto acelerado (Tabela 7).

**Tabela 7.** Resultados da análise de impacto orçamentário.

	2025	2026	2027	2028	2029	Total acumulado
<b>Cenário atual (R\$)</b>						
Luspatercepte +MTS	0	0	0	0	0	0
MTS	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>Total</b>	<b>R\$ 24.353.221</b>	<b>R\$ 25.329.221</b>	<b>R\$ 24.687.214</b>	<b>R\$ 24.271.435</b>	<b>R\$ 23.314.832</b>	<b>R\$ 121.955.923</b>
<b>Cenário proposto (R\$)</b>						
Luspatercepte +MTS	R\$ 7.261.171	R\$ 29.093.848	R\$ 22.045.025	R\$ 27.670.423	R\$ 22.049.510	R\$ 108.119.977
MTS	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>Total</b>	<b>R\$ 29.758.908</b>	<b>R\$ 43.600.822</b>	<b>R\$ 33.842.409</b>	<b>R\$ 36.330.130</b>	<b>R\$ 29.948.147</b>	<b>R\$ 173.480.416</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 5.405.687</b>	<b>R\$ 18.271.601</b>	<b>R\$ 9.155.195</b>	<b>R\$ 12.058.695</b>	<b>R\$ 6.633.315</b>	<b>R\$ 51.524.493</b>
<b>Cenário alternativo conservador (R\$)</b>						
Luspatercepte +MTS	R\$ 7.261.171	R\$ 10.033.275	R\$ 10.230.020	R\$ 16.344.939	R\$ 19.163.390	R\$ 63.032.795
MTS	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>Total</b>	<b>R\$ 29.758.908</b>	<b>R\$ 29.590.631</b>	<b>R\$ 28.120.778</b>	<b>R\$ 31.728.524</b>	<b>R\$ 32.078.001</b>	<b>R\$ 151.276.842</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 5.405.687</b>	<b>R\$ 4.261.410</b>	<b>R\$ 3.433.564</b>	<b>R\$ 7.457.089</b>	<b>R\$ 8.763.169</b>	<b>R\$ 29.320.919,20</b>
<b>Cenário alternativo acelerado (R\$)</b>						
Luspatercepte +MTS	R\$ 7.261.171	R\$ 29.093.848	R\$ 27.188.354	R\$ 32.054.387	R\$ 36.021.654	R\$ 131.619.414
MTS	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>Total</b>	<b>R\$ 29.758.908</b>	<b>R\$ 43.600.822</b>	<b>R\$ 37.658.503</b>	<b>R\$ 38.779.074</b>	<b>R\$ 39.211.415</b>	<b>R\$ 189.008.722</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 5.405.687</b>	<b>R\$ 18.271.601</b>	<b>R\$ 12.971.289</b>	<b>R\$ 14.507.638</b>	<b>R\$ 15.896.583</b>	<b>R\$ 67.052.799,44</b>

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 135 (21).

Considerando o preço proposto de luspatercepte, incluindo a desoneração de impostos, a incorporação de luspatercepte 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. O custo anual do tratamento por paciente é apresentado na Tabela 8. Foi levado em consideração o custo de compra do medicamento para o tratamento de um paciente, considerando a dosagem

máxima de 125 mg (1 frasco de 75 mg e 2 frascos de 25 mg), como mencionado pelo demandante em seu relatório.

**Tabela 8.** Custo anual do tratamento por paciente.

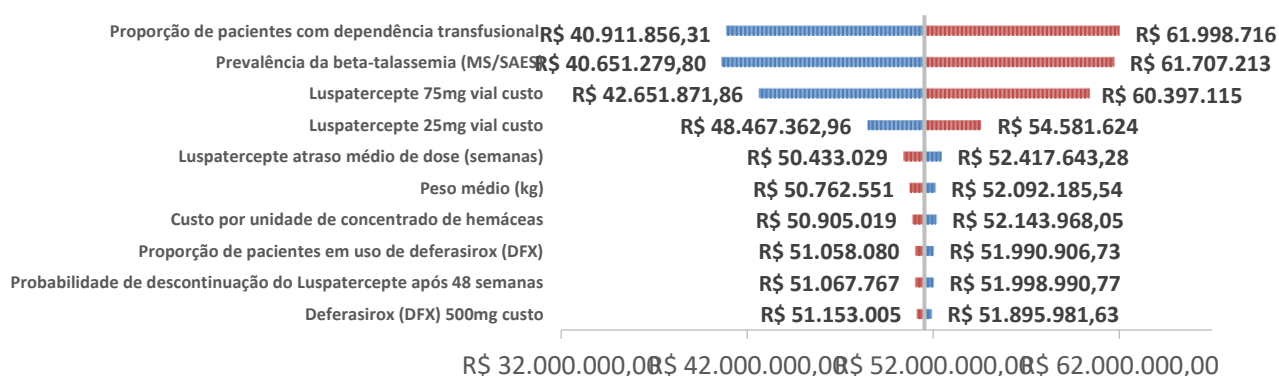
Item	Quantidade/mês	Preço proposto pelo demandante com impostos	Total com impostos	Preço proposto pelo demandante sem impostos	Total sem impostos
Frasco de 25 mg	2	R\$ 5.187,40	R\$ 10.374,80	R\$ 3.797,92	R\$ 7.595,84
Frasco de 75 mg	1	R\$ 15.560,45	R\$ 15.560,45	R\$ 11.392,47	R\$ 11.392,47
<b>Total por ciclo (21 dias)</b>			R\$ 25.935,25		R\$ 18.988,31
<b>Total anual (18 ciclos)</b>			<b>R\$ 466.834,50</b>		<b>R\$ 341.789,58</b>

Fonte: Elaborado pelo NATS.

Além disso, o proponente realizou uma análise de sensibilidade estrutural que avaliou como diferentes cenários de adoção do luspatercepte afetam o impacto orçamentário acumulado ao longo de cinco anos, considerando o critério de resposta rolante (redução  $\geq 33\%$  na carga transfusional em 12 semanas consecutivas). O impacto orçamentário para a incorporação de luspatercepte com preço proposto, incluindo impostos, foi de: a) cenário proposto, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos é de aproximadamente R\$ 65 milhões. b) cenário conservador, o impacto é menor, cerca de R\$ 36 milhões, refletindo a adoção mais lenta do medicamento. c) cenário acelerado: o impacto é maior, cerca de R\$ 82 milhões, devido à adoção mais rápida e ao maior número de pacientes tratados.

O impacto orçamentário para a incorporação de luspatercepte com preço proposto desonerado foi de: a) cenário proposto, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos é de aproximadamente R\$ 45 milhões. b) cenário conservador: o impacto é menor, cerca de R\$ 24 milhões, refletindo a adoção mais lenta do medicamento. c) cenário acelerado: o impacto é maior, cerca de R\$ 58 milhões, devido à adoção mais rápida e ao maior número de pacientes tratados.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que a estimativa da população elegível, como a proporção de pacientes com dependência transfusional e a prevalência da beta-talassemia segundo dados do Ministério da Saúde (MS/SAES), impactou mais a variação do custo total. O preço dos frascos de luspatercepte (tanto o de 75 mg quanto o de 25 mg) também exerceu grande influência no impacto orçamentário, refletindo que alterações no custo unitário do medicamento mudam diretamente o orçamento necessário. Outros parâmetros que também influenciaram a análise de sensibilidade foram: o atraso médio na administração da dose (semanas), peso médio dos pacientes, que influencia a dosagem total necessária, custo por unidade de concentrado de hemácias (transfusões) e probabilidade de descontinuação do tratamento com luspatercepte após 48 semanas (**Figura 7**).



**Figura 7.** Gráfico de tornado com resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário  
Fonte: Dossiê do demandante, pág. 142 (21).

### 7.2.2. Análise crítica do impacto orçamentário

A avaliação de impacto orçamentário foi conduzida utilizando um modelo dinâmico acoplado à análise de custo-efetividade, desenvolvido em Microsoft Excel, com estrutura semi-Markov combinada à árvore de decisão, similar ao modelo econômico. A adoção dessa estrutura permite que a AIO reflita as transições clínicas e os custos ao longo do tempo, incorporando variabilidades como resposta ao tratamento, descontinuação e desenvolvimento de complicações. O horizonte temporal de cinco anos é adequado para análises orçamentárias.

A modelagem da taxa de penetração gradual do luspatercepte no mercado, iniciando em 7,5% no primeiro ano e chegando a 60% no quinto ano no cenário base, permite simular a adoção progressiva do medicamento. A inclusão de cenários alternativos, com penetração conservadora (40%) e acelerada (80%), amplia a análise e permite avaliar o impacto orçamentário sob diferentes penetrações de mercado, também foi considerada adequada.

A definição da população-alvo como pacientes adultos com B-tal DT está alinhada com a indicação terapêutica do luspatercepte e com a população considerada na análise de custo-utilidade. A identificação dos pacientes elegíveis foi baseada em dados de demanda aferida do sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web do Ministério da Saúde (46). Essa escolha é adequada para o contexto brasileiro, especialmente diante da ausência de estimativas epidemiológicas específicas para B-tal no país.

A aplicação de um filtro para considerar apenas pacientes dependentes de transfusão, com base em dados de registros estrangeiros e validação local (aproximadamente 63,8%), é uma solução pragmática e justificada (47). A estimativa inicial de 315 pacientes adultos elegíveis no primeiro ano, com crescimento populacional projetado, é consistente com a raridade da condição e as limitações dos dados disponíveis.

Os custos considerados na AIO são os mesmos da análise de custo-utilidade, abrangendo aquisição e administração do luspatercepte, monitoramento, transfusões, TQF e eventos adversos. Assim, as mesmas críticas apontadas para os custos na análise de ACE são aplicadas à análise de AIO.

Os resultados indicam que a incorporação do luspatercepte no SUS acarretaria um impacto orçamentário acumulado de aproximadamente R\$ 51,5 milhões em cinco anos no cenário base com preço proposto com impostos. Cenários alternativos de penetração geram variações, com impacto entre R\$ 29,3 milhões (conservador) e R\$ 67 milhões (acelerado), o que demonstra a sensibilidade do impacto orçamentário à adoção do medicamento.

Ao considerar o preço proposto desonerado de impostos, o impacto orçamentário diminui para cerca de R\$ 35,5 milhões no cenário base, com variações proporcionais nos cenários alternativos. É importante destacar que o custo adicional é explicado pelos custos de aquisição e administração do luspatercepte (aproximadamente R\$ 59,6 milhões em cinco anos), parcialmente compensados por economias em TQF (-R\$ 4,4 milhões) e transfusões (-R\$ 3,3 milhões).

As análises de sensibilidade estrutural, incluindo o critério alternativo de resposta rolante, mostram que o impacto orçamentário pode aumentar, chegando a mais de R\$ 65 milhões no cenário base com impostos. As análises determinísticas indicam que o parâmetro com maior influência no impacto orçamentário é a estimativa do número de pacientes elegíveis, o que é esperado dada a raridade da doença e a dificuldade em mensurar com precisão a população-alvo.

Outros parâmetros, como a proporção de pacientes em uso de deferasirox, têm impacto marginal, indicando que as incertezas relacionadas ao perfil de uso de TQF são menos relevantes para o orçamento. Essa informação é útil para direcionar esforços futuros de coleta de dados e avaliação. A principal limitação da AIO reside na dificuldade de estimar com precisão o número de pacientes elegíveis para o tratamento no Brasil. Embora o sistema Hemovida Hemoglobinopatias Web seja confiável e abrangente, ele não cobre 100% dos centros de referência, e a subnotificação pode acontecer.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “Luspatercept”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

O demandante informa que o foi identificado um total de 10 países com processo de ATS que recomendaram pelo reembolso público de luspatercepte para indicação proposta, mas não descreveu o que cada agência especificou em relação a recomendações e reembolsos, as agências mencionadas foram: Canadá (*Canada's Drug Agency - CDA*)(48), Italia (*Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA*), Espanha (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS e Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia - DGCSF*), Grécia (*National Organization for the Provision of Health Services- EOPYY*)(49), China (*National Reimbursement Drug List - NRDL*), República Tcheca (*State Institute for Drug Control - SUKL*), Bélgica (*Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité / Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering – INAMI/RIZIV*)(50), Taiwan (*Center for Drug Evaluation / Health Technology*

Assessment - CDE HTA)(51), Romenia (*Agência Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România - ANMD*) e Alemanha (*Gemeinsamer Bundesausschuss - GBA*).

Desta forma, o NATS realizou a busca nas agências citadas pelo demandante; entretanto, não encontrou recomendações específicas na Itália (AIFA), Espanha (AEMPS e DGCBSF), China (NRDL), República Tcheca (SUKL), Romênia (ANMD), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), Haute Autorité de Santé, França (HAS) e Alemanha (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA). As demais agências que emitiram recomendações são descritas a seguir.

A Inglaterra (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*) não pode fazer recomendação sobre o uso do luspatercepte no NHS para o tratamento da anemia causada por beta-talassemia em adultos. A empresa Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA confirmou que não pretende enviar uma submissão de evidências para a avaliação. A BMS considera que não há evidências suficientes para fornecer uma submissão para essa avaliação (52).

A *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)*, do Canadá, recomendou que o medicamento luspatercepte deva ser reembolsado pelos planos públicos de saúde para o tratamento de anemia transfusional dependente associada à beta-talassemia em pacientes adultos, porém somente se certas condições forem atendidas: o medicamento deve ser prescrito por um hematologista, deve haver uma redução no preço do medicamento de pelo menos 85% para que seja considerado custo-efetivo, o uso deve ser restrito a pacientes adultos que necessitam de transfusões regulares de sangue, a resposta ao tratamento deve ser avaliada a cada 6 meses, considerando como resposta uma redução de pelo menos 33% na carga de transfusão, o tratamento deve ser descontinuado se não houver resposta após 9 semanas no máximo da dose (48).

O Ministério da Saúde da Grécia aprovou o luspatercepte para o tratamento de anemia dependente de transfusões em adultos com síndromes mielodisplásicas de risco muito baixo, baixo e intermediário que apresentam sideroblastos em anel, e que tiveram resposta insuficiente ou são inadequados para terapias baseadas em eritropoietina, e tratamento de anemia dependente de transfusões em adultos com beta-talassemia (49).

Nas publicações da agência na Bélgica (*Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité - INAMI*), o fabricante solicita o reembolso do luspatercepte, um agente de maturação da eritropoiese, para duas indicações orfãs: anemia dependente de transfusão em  $\beta$ -talassemia e síndrome mielodisplásica (SMD) de baixo risco com sideroblastos em coroa, após falha ou inelegibilidade para terapia com eritropoietina. O luspatercepte representa uma nova classe terapêutica com benefício comprovado na redução da necessidade de transfusões em pacientes adultos com  $\beta$ -talassemia e SMD de baixo risco. Apresenta perfil de segurança gerenciável e melhora parâmetros relacionados à sobrecarga de ferro. O impacto na qualidade de vida é neutro segundo os estudos, embora a redução das transfusões seja clinicamente relevante. O custo elevado ( $\beta$ -talassemia: estimativa entre 2,1 a 3,2 milhões de euros/ano para cerca de 50 pacientes (possivelmente superestimado), SMD: estimativa entre 5,5 a 12,9 milhões de euros/ano para cerca de 150 pacientes), e a necessidade de monitoramento são pontos importantes para a avaliação de sua incorporação, além do impacto orçamentário relevante, especialmente devido a doses elevadas em SMD (até 137.540 €/paciente/ano)(50).

O Taiwan (*Center for Drug Evaluation / Health Technology Assessment* - CDE HTA) incluiu o luspatercepte e seus regulamentos de pagamento de medicamentos (51). Na Alemanha, o *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (53) emitiu, em 2023, um parecer indicando que o luspatercepte não demonstra benefício adicional comprovado em relação à terapia padrão para pacientes adultos com anemia associada à beta-talassemia transfusional dependente. Há indícios de maior risco de eventos adversos graves. O benefício observado na redução da carga transfusional não foi considerado clinicamente relevante nem suficiente para compensar os riscos (53).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia. A busca foi realizada em 09 de maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10: D561- Talassemia beta, fases de estudo 2,3,4 (54)
- (2) ClinicalTrials: *Beta thalassemia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (55)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Transfusion dependent thalassemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (56)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (57–59). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada’s Drug Agency*) (60,61).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 15 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia (**Quadro 15**)

**Quadro 15.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à beta-talassemia

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)	Produto de terapia avançada - Modulador do gene BCL11A	IV	Fase 2 e 3 <sup>a</sup> (62); Fase 3 <sup>b</sup> (63)	EMA (2024) FDA (2024)	NICE (2024) CDA (2025)
betibeglogene	Produto de terapia	IV	Fase 3 <sup>c</sup> (64,65)	FDA (2022)	-



autotemcel (Zynteglo®)	avançada			EMA (retirado em 2022)	
Vebeglogene Autotemcel	Produto de terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 <sup>d</sup> (66)	-	-
ALS20-101	Produto de terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 <sup>d</sup> (67)	-	-
KL003	Produto de terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 <sup>d</sup> (15)	-	-
BRL-101	Produto de terapia avançada	IV	Fase 1 e 2 <sup>b</sup> (68)	-	-
Sirolimo	Estimulador da síntese de hemoglobina	VO	Fase 2 <sup>c</sup> (69)	-	-
Talidomida	imunomodulador	VO	Fase 3 <sup>c</sup> (70); Fase 2 <sup>a</sup> (71); Fase 2 <sup>d</sup> (72)	-	-
Talidomida + hidroxiureia	incerto	VO	Fase 2 e 3 <sup>c</sup> (54)	-	-
Hidroxiureia + Metformina	incerto	VO	Fase 4 <sup>d</sup> (73)	-	-
Emeramide	Agente quelante		Fase 2 <sup>c</sup> (74)	-	-
Mitapivat	Estimulador da piruvato quinase PKLR	VO	Fase 3 <sup>a</sup> (75)	-	-
Rusfertide (PTG-300)	Estimulador de hepcidina	SC	Fase 2 <sup>c</sup> (76,77)	-	-
ST-400	Modulador do gene BCL11A	IV	Fase 1 e 2 <sup>c</sup> (78)	-	-
AND017	Inibidor da proliferação hidroxilase HIF	VO	Fase 2 <sup>d</sup> (79)	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em julho de 2025.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency

<sup>a</sup> Ativo, não recrutando

<sup>b</sup> inscrição por convite

<sup>c</sup> completo

<sup>d</sup> recrutando

### Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas:

Exagamlogene autotemcel é um produto de terapia avançada com células-tronco hematopoiéticas humanas autólogas CD34+ modificadas por CRISPR-Cas9 e células progenitoras. Está sendo estudado em ensaio clínico de fase 2 e 3. Possui registro sanitário na EMA e FDA desde 2024 e recomendação pelo Nice (2024) e CDA (2025).

Betibeglogene autotemcel ou LentiGlobin BB305 é produto de terapia avançada, sendo estudada em dois ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança em indivíduos com beta talassemia dependente de transfusão por meio do transplante de células-tronco CD34+ autólogas transduzidas ex vivo com um vetor lentiviral βA-T87Q-Globina em indivíduos com idade ≤ 50 anos. O medicamento possui registro no FDA desde 2022 e na EMA teve o seu registro retirado devido uma revisão de dados de segurança em 2022. No Nice teve sua avaliação por recomendação descontinuada devido à falta de recebimento de documentos pela empresa.

Vebeglogene Autotemcel é um produto de terapia avançada baseada em células-tronco hematopoiéticas e progenitoras autólogas transduzidas com vetor lentiviral que codifica o gene da subunidade beta da hemoglobina



funcional em pacientes com talassemia beta dependente de transfusão.

A molécula ALS20-101 é um produto de terapia avançada com células-tronco hematopoiéticas autólogas transduzidas com um novo vetor lentiviral. O principal objetivo deste estudo é descobrir se a doença sanguínea chamada talassemia beta dependente de transfusão pode ser tratada com segurança pela modificação de células-tronco sanguíneas. Isso é feito por meio da coleta de células-tronco sanguíneas do indivíduo, sua modificação, a adição de um gene da beta globina saudável e a sua devolução ao indivíduo. As células-tronco sanguíneas geneticamente modificadas são chamadas de CHOP-ALS20.

KL003 é um produto de terapia avançada baseada em células-tronco CD34+ autólogas transduzidas ex vivo com um vetor lentiviral que codifica  $\beta$ A-T87Q-Globina. Está sendo estudada em ensaio clínico de fase 1 e 2, na etapa de recrutamento.

BRL-101 é produto de terapia avançada estimulador do gene da subunidade da hemoglobina e estimulador do gene BCL11A sendo estudado em ensaio clínico de fase 1 e 2. O estudo avalia a segurança e eficácia de células-tronco hematopoiéticas e progenitoras humanas CD34+ modificadas por CRISPR-Cas9 autólogas.

Sirolimo é um imunossupressor que está sendo estudado com a ação de indutor da hemoglobina fetal, para o tratamento potencial da beta talassemia.

A talidomida é um agente imunomodulador com espectro de ação não completamente compreendido, com potencial de induzir a produção de hemoglobina fetal. Está sendo estudado para beta talassemia em monoterapia e associado a outros medicamentos como a hidroxiureia. Associado a hidroxiureia está sendo estudado em ensaio clínico de fase 2 e 3, completo em 2021. O mecanismo de ação é incerto, mas tem demonstrado benefício na redução do número de transfusões em outras condições de anemias como a falciforme, onde já possui registro no FDA.

Hidroxiureia associado a Metformina está sendo estudado em ensaio clínico de fase 4 com objetivo de avaliar e comparar os efeitos e a segurança em pacientes com beta talassemia maior dependente de transfusão e correlacionar os respondedores e não respondedores com as mutações de polimorfismo de nucleotídeo único por meio de análise de DNA.

Emeramide é um agente quelante sendo estudado para avaliar a segurança e eficácia em pacientes com beta talassemia major que necessitam de quelação de ferro.

Mitapivat é um estimulador da piruvato quinase sendo estudado em ensaio clínico de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança em pacientes com beta ou alfa talassemia dependente de transfusão. Não possui registro para esta condição ainda, mas tem registro para anemia hemolítica no FDA.

Rusfertide é um modulador do metabolismo de ferro estudado em ensaio clínico de fase 2 já completo em pacientes com beta talassemia dependentes de transfusão e não dependentes.

ST-400 é uma molécula sendo estudada em ensaio clínico de fase 1 e 2, aberto e de braço único para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ST-400 para tratamento

da beta-talassemia dependente de transfusão.

AND017 é uma molécula sendo estudada em ensaio clínico de fase 2 em recrutamento, com pacientes com beta talassemia dependente e não dependente de transfusão.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação crítica do luspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com  $\beta$ -talassemia dependente de transfusão ( $\beta$ -tal DT) indica que o medicamento pode representar um avanço terapêutico ao atuar diretamente na eritropoiese ineficaz, principal mecanismo fisiopatológico da doença. Entretanto, do ponto de vista das evidências clínicas, a análise fundamenta-se em um único ensaio clínico randomizado, com população reduzida, e os principais desfechos de eficácia — redução  $\geq 33\%$  e  $\geq 50\%$  da carga transfusional entre as semanas 13 e 24 — apresentaram baixo número de eventos, poucos pacientes atingindo os desfechos e intervalos de confiança amplos, caracterizando imprecisão e resultando em certeza moderada da evidência. Quanto à segurança, observou-se elevada incidência de eventos adversos, predominantemente leves a moderados, como dor óssea, artralgia, tontura e hipertensão, além da ocorrência de eventos tromboembólicos em uma parcela limitada de pacientes, especialmente naqueles com fatores de risco adicionais; eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo tratado em comparação ao placebo, com descontinuação do tratamento em 5,4% dos pacientes tratados com luspatercepte.

Do ponto de vista econômico, a análise custo-utilidade conduzida apresenta um modelo estruturado e fundamentado em dados clínicos. O uso de um modelo semi-Markov combinado à árvore de decisão, o horizonte temporal de 70 anos e a perspectiva do SUS são adequados para capturar a complexidade da doença e os efeitos do tratamento a longo prazo. As estimativas de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) indicam um ganho para os pacientes tratados com luspatercepte, embora o custo incremental associado seja elevado (R\$ 361.076,07 - preço do luspatercepte com impostos), refletindo o desafio inerente à incorporação de terapias inovadoras para doenças raras e complexas.

A AIO complementa essa análise, fornecendo uma estimativa do impacto financeiro da incorporação do luspatercepte no SUS ao longo de cinco anos. O modelo dinâmico adotado incorpora variabilidades clínicas e econômicas, incluindo taxas de penetração progressivas, descontinuação do tratamento e desenvolvimento de complicações. Os resultados indicam um impacto orçamentário significativo (aproximadamente R\$ 51,5 milhões em cinco anos no cenário base), explicado pelos custos de aquisição e administração do medicamento, parcialmente compensados por reduções nos custos de transfusões e terapias quelantes. É importante ressaltar que, apesar das evidências favoráveis, existem limitações inerentes às análises, como a escassez de dados epidemiológicos nacionais específicos.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 51/2025 esteve aberta durante o período de 28/5/2025 a 6/6/2025 e recebeu quatro inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante titular declarou como conflitos de interesses ter a condição de saúde indicada, fazer uso da tecnologia e integrar uma associação de pacientes que recebe recursos da empresa detentora do registro do medicamento em avaliação, a Associação Brasileira de Talassemia. Conforme o Manual de Gerenciamento e Gestão de Conflitos da Conitec, os conflitos informados foram considerados pouco importantes para a participação na ação da Perspectiva do Paciente.

O participante, de 46 anos, relatou ser paciente de talassemia maior, com dependência de transfusão sanguínea. Sua primeira transfusão ocorreu aos sete meses de vida. À época, conforme relato, os médicos estimavam uma expectativa de vida de apenas sete anos. Informou que, durante a infância, se deslocava do sul de Minas Gerais até Campinas para realizar as transfusões sanguíneas, o que acarretava cansaço, além de elevado gasto de tempo e de recursos financeiros.

Antes do uso do luspatercepte, realizava transfusões sanguíneas com três concentrados de hemácias a cada três semanas e apresentava acúmulo significativo de ferro hepático, mesmo com o uso combinado de dois quelantes de ferro.

Declarou fazer uso do luspatercepte há dois anos, por meio de plano privado de saúde, como primeiro paciente a utilizar o medicamento no Brasil. Mencionou que a tecnologia apresentou resultados positivos, uma vez que reduziu a quantidade de concentrados de hemácia utilizados (de três para um) no mesmo intervalo de tempo, eliminou o acúmulo de ferro no fígado, possibilitou a redução da dosagem de quelantes de ferro e preveniu o cansaço pré-transfusional, em razão do aumento dos níveis de hemoglobina. Referiu, ainda, não ter apresentado eventos adversos associados ao uso da tecnologia.

Ademais, avaliou ter obtido ganho significativo de qualidade de vida, especialmente devido à redução do tempo despendido com as transfusões sanguíneas. Anteriormente, destinava, em média, seis horas por transfusão (duas horas para cada concentrado de hemácias utilizado). Desse modo, considerou que passou a ser mais produtivo no trabalho e nas atividades cotidianas.

Por fim, destacou que outros pacientes com talassemia enfrentam dificuldades logísticas para realizar as transfusões sanguíneas, como aqueles que residem em áreas remotas e precisam se deslocar por dias até o hemocentro, bem como aqueles em situação de vulnerabilidade social, que não conseguem custear o deslocamento ou acessar o auxílio de Tratamento Fora de Domicílio (TFD) para realizar o tratamento adequado. Nesse sentido, defendeu que a incorporação de novas tecnologias para talassemia pode ampliar as possibilidades de garantia de acesso ao tratamento para muitos pacientes.

O vídeo da 147ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

## 12. DISCUSSÃO NA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Durante a apreciação inicial do luspatercepte para tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada à  $\beta$ -talassemia, o Comitê concentrou a discussão principalmente na magnitude do benefício clínico observado no ensaio pivotal, na incerteza/limitações dos dados e no descompasso entre benefício e custo para o SUS. Ao avaliar os resultados do estudo com 224 pacientes no braço luspatercepte e 112 no braço placebo/melhor suporte, foi destacado que, em números absolutos, apenas 48 pacientes ( $\approx 21\%$ ) atingiram redução de  $\geq 33\%$  da carga transfusional, e apenas 17 pacientes atingiram redução de  $\geq 50\%$ , com poucos casos de independência transfusional. Esse achado foi interpretado como um contingente reduzido de respondedores, reforçando a percepção de relevância clínica incerta para a maioria dos pacientes e corroborando a preocupação com imprecisão (intervalos de confiança amplos) e com a ausência de informações que permitissem caracterizar melhor o efeito (distribuição da resposta entre os não respondedores e intensidade do benefício entre os respondedores). Registrou-se que o estudo avaliou desfechos em janelas até 24 semanas e teve duração de 48 semanas, sendo apontada como limitação a falta de dados robustos de longo prazo no corpo principal analisado para sustentar a durabilidade da resposta, sendo os estudos de longo prazo análises *post hoc* e resumo de congresso.

Na fase de esclarecimentos, a empresa (BMS) argumentou que o desfecho de redução de 33% seria clinicamente justificável por potencial impacto em sobrecarga de ferro/ferritina e que haveria evidências adicionais de seguimento prolongado (até 5 anos) e dados de “vida real” sugerindo maior proporção de resposta com o tempo, inclusive com “conversão” de não respondedores. Também informou recomendação positiva por agências de ATS em outros países e apresentou proposta de desconto, incluindo cenário de importação direta e desoneração. Apesar disso, membros do Comitê mantiveram a avaliação de que, no material discutido, persistiam incertezas relevantes sobre eficácia (inclusive sem dados de distribuição do efeito), além de preocupação com a relação custo–efetividade e o impacto orçamentário.

Em relação à avaliação econômica, foi mencionado o custo anual estimado do tratamento com o medicamento em torno de R\$ 466 mil/paciente/ano (com impostos) e aproximadamente R\$ 341 mil/paciente/ano (sem impostos), considerando 18 ciclos anuais. Esse custo foi contrastado com o benefício observado para uma parcela minoritária de pacientes, sustentando a percepção de alto custo para ganho incerto e provável NNT elevado para atingir a redução transfusional do desfecho primário. Houve ainda debate sobre operacionalização: alguns participantes foram cautelosos quanto ao modelo de importação direta e aos riscos de imprevisibilidade orçamentária; em contraponto, foi registrado que contratos de importação direta podem ser firmados em valores fixos em reais, devendo, de todo modo, constar termo de compromisso e condições explícitas em eventual incorporação.

Na deliberação, embora tenha sido reconhecida a possibilidade de benefícios para o paciente (conveniência e menor dependência de hemotransfusões) e para o sistema (em contexto de crise histórica de bancos de sangue),

predominou a avaliação de que as evidências apresentadas não foram suficientemente robustas para recomendar incorporação naquele momento, especialmente pela baixa proporção de respondedores nos dados centrais discutidos, pelas incertezas metodológicas e pelo alto impacto financeiro. Houve alguns votos favoráveis, destacando-se a perspectiva do controle social (Conselho Nacional de Saúde) e menções a recomendações de sociedades científicas, além de considerações de especialista da área de hemoglobinopatias sobre heterogeneidade de resposta e necessidade de critérios de elegibilidade. Ainda assim, a maioria dos votos foi desfavorável, incluindo posicionamentos que enfatizaram a necessidade de dados mais robustos, e o Comitê decidiu encaminhar o tema à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de dezembro de 2025, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do luspatercepte para o tratamento de pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia, considerando a magnitude limitada do benefício clínico observada no ensaio pivotal, restrita a uma parcela minoritária de pacientes, associada a incertezas relevantes quanto à relevância clínica, imprecisão dos resultados (intervalos de confiança amplos e ausência de dados de distribuição da resposta), curta duração do acompanhamento no corpo principal do estudo e ausência de evidências robustas sobre a duração do efeito, bem como o descompasso entre o benefício observado e o elevado custo do tratamento, com impacto orçamentário considerado alto para o SUS.

## 14.REFERÊNCIAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. John Wiley & Sons; 2008.
2. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 2014;
3. Roberts NLS, Mountjoy-Venning WC, Anjomshoa M, Banoub JAM, Yasin YJ. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for. Lancet. 2019;393(10190):E44–E44.
4. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Ministério da Saúde [Internet]. 2014;41. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes\\_atencao-doencasraras.pdf/](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes_atencao-doencasraras.pdf/)
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta [Internet]. 2016. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_diagnostico\\_tratamento\\_talassemias\\_beta.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_diagnostico_tratamento_talassemias_beta.pdf)
6. Bonini-Domingos CR. Prevenção das hemoglobinopatias no Brasil: diversidade genética e metodologia laboratorial. São José do Rio Preto Inst Biociências, Let e Ciências Exatas, Univ Estadual Paul. 1993;
7. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:1–15.
8. Nathan DG, Oski FA. Hematology of infancy and childhood. 1987;
9. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood, J Am Soc Hematol. 2010;115(10):1886–92.
10. Verissimo MP de A, Loggetto SR, Fabron Junior A, Baldanzi GR, Hamerschlak N, Fernandes JL, et al. Brazilian Thalassemia Association protocol for iron chelation therapy in patients under regular transfusion. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35:428–34.
11. Clark BE, Thein SL. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. Clin Lab Haematol. 2004;26(3):159–76.
12. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica. 2004;89(10):1187–93.
13. Lopes A, Dantas MT, Ladeia AMT. Prevalência das complicações cardiovasculares nos indivíduos com anemia falciforme e outras hemoglobinopatias: Uma revisão sistemática. Arq Bras Cardiol. 2022;119:893–9.
14. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, et al. Cardiovascular function and treatment in  $\beta$ -thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(3):281–308.
15. Tuo Y, Li Y, Li Y, Ma J, Yang X, Wu S, et al. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. eClinicalMedicine [Internet]. 2024;72(May):102619. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102619>
16. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia: orphanet j rare dis. J Contin Educ Top Issues. 2012;14(1):33–4.
17. Ware JE, Sherbourne CD. SHERBOURNE CD. THE MOS 36 ITEM SHORTFORM HEALTH SURVEY (SF-36). 1992;
18. Klaassen R, Alibhai S, Kirby Allen M, Moreau K, Merelles-Pulcini M, Forgie M, et al. Introducing the TranQol: a new disease-specific quality of life measure for children and adults with thalassemia major. J Blood Disord Transfus.



2013;4(4).

19. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054(1):445–50.
20. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Bula para o Profissional de Saúde: ROJUZA, luspatercepte, pó liofilizado para solução injetável, 25 mg e 75 mg. 2023;1–40.
21. Ribeiro RA, Squibb BM. Luspatercepte para pacientes adultos com anemia dependente de transfusão associada com beta-talassemia. 2025;
22. Bps L. Ministério da Saúde - Paineis de Preços da Saúde. 2025;6–8.
23. Fábrica P, Preço PF, Laboratórios P, Fábrica P, Preço PF, Laboratórios P. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. 2015.
24. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1219–31.
25. Garbowski MW, Ugidos M, Risueño A, Shetty JK, Schwickart M, Hermine O, et al. Luspatercept stimulates erythropoiesis, increases iron utilization, and redistributes body iron in transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol.* 2024;99(2):182–92.
26. Cappellini MD, Taher AT, Piga A, Shah F, Voskaridou E, Viprakasit V, et al. Health-related quality of life in patients with  $\beta$ -thalassemia: Data from the phase 3 BELIEVE trial of luspatercept. *Eur J Haematol.* 2023;111(1):113–24.
27. Illidge T, Horwitz SM, O'Connor OA, Pro B, Iyer SP, Advani R, et al. ECHELON-2 (NCT01777152), a randomized, double-blind, phase 3 study of brentuximab vedotin plus cyclophosphamide doxorubicin and prednisone versus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in previously untreated patients with CD30-positive. *Br J Haematol.* 2021;193:38–40.
28. Taher AT, Viprakasit V, Hermine O, Porter JB, Piga A, Kuo KHM, 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* [Internet]. 2020;136:45–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013849761&from=export>
29. Hermine O, Cappellini MDD, Taher AT, Coates TD, Viprakasit V, Kattamis A, et al. Effect of luspatercept on red blood cell (RBC) transfusion burden, iron chelation therapy (ICT), and iron overload in adults with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) from the BELIEVE trial: a long-term analysis. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):8215–7.
30. Cappellini MD, Taher AT, Viprakasit V, Georgiev P, Kuo KHM, Holot N, 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.
31. Taher AT, Porter JB, Hermine O, Piga A, Coates TD, Kattamis A, 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. In: 26th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2021.
32. Cappellini MD, Viprakasit V, Georgiev P, Coates TD, Origa R, Khelif A, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BELIEVE): final results from a phase 3 randomised trial. *Lancet Haematol.* 2025;
33. Delaporta P, Kourakli A, Delicou S, Diamantidis MD, Kalkana C, Vlachaki E, et al. Real-world data on the use of luspatercept in Greek patients with transfusion dependent thalassemia. *Blood.* 2022;140(Supplement 1):8205–7.
34. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2ª ed. revista, ampliada e atualizada. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. :1–304.
35. Zeng L, Brignardello-petersen R, Hultcrantz M, Mustafa RA, Murad MH, Iorio A, et al. GRADE GUIDANCE SERIES GRADE Guidance 34 : update on rating imprecision using a minimally contextualized approach. 2022;150(20):216–



- 24.
36. Lu M, Peng SSF, Chang H, Yang Y, Chen C, Jou S, 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.
37. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine-or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733–7.
38. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AMA, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with  $\beta$  thalassemia major. *Ann Hematol*. 2012;91:1107–14.
39. Bentley A, Gillard S, Spino M, Connelly J, Tricta F. Cost–Utility Analysis of Deferiprone for the Treatment of  $\beta$ -Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload: A UK Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:807–22.
40. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):162.
41. Brasil. Diretriz metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2 edição. Vol. 4, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2014. 132 p. Available from: [http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484\\_SISTEM\\_PEMBETUNGAN\\_TERPUSAT\\_STRATEGI\\_MELESTARI](http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI)
42. Matza LS, Paramore C, Stewart KD, Syrad H, Jobanputra M, Dietz A. PSY191-Health state utilities associated with treatment for transfusion dependent B-thalassemia. *Value Heal*. 2018;21:S469.
43. Martin AP, Ferri Grazzi E, Mighiu C, Chevli M, Shah F, Maher L, et al. Health state utilities for beta-thalassemia: a time trade-off study. *Eur J Heal Econ*. 2023;24(1):27–38.
44. Thalassaemia International Federation. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). 2021;20.
45. De DEA, CI P, Terap D, Aten RIODE, Estrat I. Ministério da Saúde Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. 2016;
46. Ministério, da Saúde M. Informações atualizadas do número de pacientes com talassemias no país oriundas do sistema Hemovida Web Hemoglobinopatias [Internet]. Available from: <https://buscalai.cgu.gov.br/PedidosLai/DetalhePedido?id=7743490>
47. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, et al. Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. 2009;95(5):724.
48. CADHT. CADTH Reimbursement Recommendation Luspatercept (Reblozyl). 2021;1(6):1–11.
49. Ministério de Saúde da Grécia. Αναρτητέα στη διαύγεια. 2022;2019:1–11.
50. Bélgica. RAPPORT D'ÉVALUATION JOUR 90 1 F L A C O N P O U D R E P O U R S O L U T I O N I N J E C T A B L E.
51. Vinet L, Zhedanov A. A “missing” family of classical orthogonal polynomials. *J Phys A Math Theor* [Internet]. 2011;44(8):1–14. Available from: [http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484\\_SISTEM\\_PEMBETUNGAN\\_TERPUSAT\\_STRATEGI\\_MELESTARI](http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI)
52. National Institute for Health and Care Excellence. Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic syndromes. <https://www.nice.org.uk/Guidance/Ta843> [Internet]. 2022;(November 2022):1–3. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta844](http://www.nice.org.uk/guidance/ta844)
53. Iqwig G. Impressum. 2023;(1612).
54. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06490627>.
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Beta%20thalassemia&studyComp=2020-01->

- 01\_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int.
56. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
57. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
58. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
59. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
60. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
61. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>.
62. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678>.
63. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529>.
64. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02906202>.
65. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03207009>.
66. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308159>.
67. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364774>.
68. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06280378>.
69. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05577312>.
70. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03877809>.
71. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06146478>.
72. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06490601>.
73. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06153784>.
74. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606886>.
75. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770779>.
76. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03802201>.
77. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04054921>.
78. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03432364>.
79. Clinicaltrials.gov. Acessado em julho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302491>.
80. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
81. EPO. European Patent Office. Disponível em [https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP). Acesso em 23 de mai. de 2025.
82. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
83. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 23 de mai. de 2025.

84. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 23 de mai. de 2025.
85. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9279.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm). Acesso em 23 de mai. de 2025.
86. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/leis\\_2001/l10196.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm). Acesso em 23 de mai. de 2025.
87. Collier A, Connelly PJ, Hair M, Cameron L, Ghosh S, Waugh N. Mortality risk remains higher in individuals with type 1 diabetes: A population-based cohort study (the Ayrshire diabetes follow-up cohort [ADOC]). Diabetes, Obes Metab. 2018;20(8):1965–71.
88. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int. 2012;32(1):79–84.

## APÊNDICE 1 - PATENTES VIGENTES

### PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics* (80), Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)(81), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)(82); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)(83) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)(84), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 07 de maio de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) *Cortellis* e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["Luspatercept"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido" o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão vigentes para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia luspatercepte, foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

**TABELA 1.** Patentes vigentes para a tecnologia luspatercepte depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0808164	Proteína de actriib variante, proteína de fusão de actriib e preparações farmacêuticas compreendendo as mesmas	Acceleron Pharma Inc. (US)	04/02/2028	Produto (macromolécula) <sup>(a)</sup>
BR112016024319	Uso de uma composição compreendendo um antagonista de actrii para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma complicação de anemia falciforme	Acceleron Pharma Inc. (US)	17/04/2035	Novo uso <sup>(b)</sup>

<sup>(a)</sup> Produto (Macromolécula): produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. <sup>(b)</sup> Novo uso: novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento").

**FONTE:** Cortellis Inteligente(80) e INPI(83)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)(85), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou

produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996(85).

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula (86).

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)(85).

## APÊNDICE 2 – EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

**Quadro 16.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	("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 "beta Thalassemias" OR "Thalassemia, beta Type" OR "Thalassemia Intermedia" OR "Hemoglobin F Disease" OR "Thalassemia Major" OR "Anemias, Erythroblastic" OR "Mediterranean Anemia" OR " Cooley´s Anemia") AND ("luspatercept"[Supplementary Concept] OR "luspatercept"[All Fields] OR "Reblozyl"[All Fields] OR "Rojuzda" [All Fields] OR "ACE-536"[All Fields])	81
EMBASE (via Elsevier)	((('beta thalassemia' OR 'thalassemia intemedica' OR 'thalassemia minor' OR 'thalassemia major' OR 'hemoglobin F disease' OR 'erythroblastic anemia OR 'mediterranean anemia' OR 'mediterranean anemias' OR 'Cooley's Anemia') AND (luspatercept OR reblozyl OR 'ace 536' OR Rojuzda) AND ([embase]/lim))	257
Central (via Cochrane Library)	#1 MeSH descriptor: [beta-Thalassemia] explode all trees #2 "beta Thalassemia" OR "Thalassemia Intermedia" OR "Thalassemia Minor" OR "Hemoglobin F Disease" OR "Thalassemia Major" OR "Erythroblastic Anemia" OR "Mediterranean Anemia" #3 #1 OR #2 #4 "luspatercept" OR "Reblozyl" OR "ACE-536" OR "Rojuzda" #5 #3 AND #4	52

## APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA

**Tabela 9.** Critérios de resposta avaliados desenvolvida pelo demandante.

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 48ª semana	44 (19,6%)	4 (3,6%)
<b>Análise de sensibilidade estrutural</b>		
Resposta Rolante - ≥ 33% de redução nas unidades de CH em qualquer período de 24 semanas	82 (36,6%)	3 (2,7%)

Fonte: Dossiê do demandante, pag. 92 (21).

**Tabela 10.** Probabilidade de transição entre categorias de dependência transfusional para MTS e não respondedores ao luspatercepte

De/para	IT	BDT	MDT	ADT
IT	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
BDT	0,0%	63,6%	36,4%	0,0%
MDT	0,0%	10,4%	62,7%	26,9%
ADT	0,0%	0,0%	9,2%	90,8%

Legenda: MTS: melhor tratamento de suporte, IT: Independente de transfusão, BDT: Baixa dependência transfusional, MDT: Média dependência transfusional, ADT: alta dependência transfusional. Fonte: Dossiê do demandante, pag. 98 (21).

**Tabela 11.** Avaliação da resposta e categoria de dependência transfusional na semana 48 (critério de resposta: redução ≥ 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%

Legenda: MTS: melhor tratamento de suporte, IT: Independente de transfusão, BDT: Baixa dependência transfusional, MDT: Média dependência transfusional, ADT: alta dependência transfusional. Fonte: Dossiê do demandante, pag. 97 (21).

**Tabela 12.** 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%

Fonte: Dossiê do demandante, pag. 98 (21).



**Tabela 13.** 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. (2006)(37)
≥ 1.000 µg/L versus ferritina sérica Baixa	1,18	1,00	1,33	Lu et al.(2013)(36)
<b>Complicações endócrinas</b>				
Ferritina sérica alta versus <2.500 µg/L	2,70	1,24	5,63	Calculado ponderado pelas proporções de diabetes, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo.
≥ 1.000 µg/L versus ferritina sérica Baixa	1,78	0,43	6,73	Calculado ponderado pelas proporções de Diabetes, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo
Diabetes: ferritina sérica alta versus baixa <sup>a</sup>	3,19	1,09	7,93	Belhoul et al.(2012) (38)
Diabetes: ferritina sérica média versus baixa <sup>b</sup>	2,93	0,49	12,87	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipotireoidismo: ferritina sérica alta versus baixa <sup>c</sup>	3,08	1,07	8,81	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipotireoidismo: ferritina sérica média versus baixa <sup>d</sup>	2,07	0,27	12,51	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipoparatiroidismo: ferritina sérica alta versus baixa <sup>e</sup>	2,99	1,27	6,40	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipoparatiroidismo: ferritina sérica média versus baixa <sup>f</sup>	1,59	0,35	6,16	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipogonadismo: ferritina sérica alta versus baixa <sup>g</sup>	2,29	1,32	3,62	Belhoul et al.(2012) (38)
Hipogonadismo: ferritina sérica média versus baixa <sup>h</sup>	1,32	0,48	3,08	Belhoul et al.(2012) (38)
<b>Complicações hepáticas</b>				
Ferritina sérica alta versus <2.500 µg/L	2,70	1,24	5,63	Pressuposto igual a complicações endócrinas
≥ 1.000 µg/L versus ferritina sérica Baixa	1,78	0,43	6,73	Pressuposto igual a complicações endócrinas

Legenda: Abreviações: IC: intervalo de confiança.HR: hazard ratio;

Nota: Ferritina sérica baixa definida como <1.000 µg/L, ferritina sérica média como ≥1.000 µg/L a <2.500 µg/L e ferritina sérica elevada como ≥2.500 µg/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%

Fonte: Dossiê do demandante, pag. 99-100 (21).

**Tabela 14.** Proporção de complicações endocrinológicas

Complicação	<500µg/L
Diabetes	19,7%
Hipotireoidismo	11,8%
Hipoparatiroidismo	19,7%
Hipogonadismo	48,8%

Fonte: Belhoul et al.2012 e Dossiê do demandante, pag. 100 (21,38).

**Tabela 15.** Probabilidade de eventos adversos (grau 3 ou mais) durante 1 ano de tratamento (BELIEVE)(24)

Evento	Luspatercepte+MTS (n=223)	Placebo+MTS (n=109)
Dor lombar	1,3%	0,9%
Infeção respiratória	0,9%	0,0%
Cefaleia	0,4%	0,9%
Dor óssea	1,3%	0,0%
Tosse	0,4%	0,0%
Diarreia	0,4%	0,0%
Faringite	0,4%	0,0%
Vômitos	0,4%	0,0%
Hipertensão	1,8%	0,0%
Hiperuricemia	2,7%	0,0%
Infeção vias aéreas superiores (viral)	0,4%	0,0%
Gastroenterite	0,9%	0,0%
Aumento de concentração hepática de ferro	2,7%	0,9%

Fonte: BELIEVE e planilha de Excel do demandante, aba eventos adversos luspatercepte.

**Tabela 16.** Taxas de incidência de eventos adversos de grau 3/4 da TQF durante um ano de tratamento

Evento	DFP	DFO	DFX
Agranulocitose	0,006	0,000	0,000
Neutropenia	0,025	0,000	0,000
Hepatite	0,000	0,000	0,007
Síndrome de Fanconi	0,000	0,000	0,008

Abreviações. DFO: desferoxamina; DFP: deferiprona; DFX: deferassirox

Fonte: Bentley et al. 2013 e dossiê do demandante, pág 103(21,39).

**Tabela 17.** Utilidades aplicadas no caso base do modelo

Estado de saúde	Utilidade	Fonte	DFX
Independente de transfusão	0,91	Matza et al. 2018 (42)	0,84
Baixa carga de transfusão	0,73	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	0,67
Quelante oral	0,74	Martin et al.2023 (43)	
Quelante injetável	0,70	Martin et al.2023 (43)	
Média carga de transfusão	0,58	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	0,54
Quelante oral	0,60	Martin et al.2023 (43)	
Quelante injetável	0,54	Martin et al.2023 (43)	
Alta carga de transfusão	0,41	Ponderado pela proporção em uso de DFP, DFX e DFO	0,38
Quelante oral	0,43	Martin et al.2023 (43)	
Quelante injetável	0,37	Martin et al.2023 (43)	

\*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.

Fonte: dossiê do demandante, pág 106 (21).

**Tabela 18.** Risco relativo de morte por complicações da sobrecarga de ferro

Evento	Risco Relativo	DFO
Cardíaco (insuficiência cardíaca e arritmia)	25,6	Borgna-Pignatti et al. (2004) (12)
Endócrino (diabetes, hipotireoidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo)	1,89	Collier et al. (2018) (87)
Fígado (cirrose)	5,43	Fleming et al. (2011) (88)
Complicações múltiplas	25,6	Pressuposto equivalente à complicação de maior risco

Fonte: dossiê do demandante, pág 104 (21).

**Tabela 19.** 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%
Intensidade de dose ponderada	106%

Fonte: BELIEVE CSR e dossiê do demandante, pág 108 (21,24).

**Tabela 20.** Atraso médio de dose no estudo clínico BELIEVE

Parâmetro	Proporção
0	38,6%
1	23,8%
2	15,2%
3	9,4%
≥4	13,0%

Fonte: BELIEVE CSR e dossiê do demandante, pág 108 (21,24).

**Tabela 21.** Dose por dia da TQF 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)

Fonte: BELIEVE CSR e dossiê do demandante, pág 109 (21).

**Tabela 22.** População projetada nos cenário base.

Coorte por ano de entrada		2025	2026	2027	2028	2029
Taxa de penetração (MTS)		92,50%	65,00%	55,00%	42,50%	40,00%
Taxa de Penetração (Luspatercepte + MTS)	Subcoorte por ano de tratamento	7,50%	35,00%	45,00%	57,50%	60,00%
Coorte 1 (entrada em 2025)	Inicia tto em 2025	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%	7,50%
	Inicia tto em 2026	-	27,5%	27,5%	27,5%	27,5%
	Inicia tto em 2027	-	-	10,0%	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2028	-	-	-	12,5%	12,5%
	Inicia tto em 2029	-	-	-	-	2,5%

<b>Coorte 1 (entrada em 2026)</b>	Inicia tto em 2026	-	<b>35,0%</b>	35,0%	35,0%	35,0%
	Inicia tto em 2027	-	-	10,0%	10,0%	10,0%
	Inicia tto em 2028	-	-	-	12,5%	12,5%
	Inicia tto em 2029	-	-	-	-	2,5%
<b>Coorte 1 (entrada em 2027)</b>	Inicia tto em 2027			<b>45,0%</b>	45,0%	45,0%
	Inicia tto em 2028			-	12,5%	12,5%
	Inicia tto em 2029			-	-	2,5%
<b>Coorte 4 (entrada em 2028)</b>	Inicia tto em 2028				<b>57,50%</b>	57,50%
	Inicia tto em 2029				-	2,5%
<b>Coorte 5 (entrada em 2029)</b>	Inicia tto em 2029					<b>60,00%</b>

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 129-130 (21).



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**