

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

REBLOZYL (LUSPATERCEPT)

Tratamento da anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

23/02/2024

Reblozyl (Luspatercept)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 20/02/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Luspatercept

Nome do medicamento: Reblozyl

Apresentações:

Reblozyl - 1 Unidade, Pó para solução injetável, 25 mg, registo n.º 5797758

Reblozyl - 1 Unidade, Pó para solução injetável, 75 mg, registo n.º 5797766

Titular da AIM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Reblozyl é indicado para o tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel e sem del5q, que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Reblozyl (Luspatercept) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o *tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina.*

Face a terapêutica de suporte transfusional, na subpopulação de doentes com SMD sem del5q, o medicamento demonstrou prova de valor terapêutica acrescentado não quantificável.

Na subpopulação de doentes com SMD com del5q que não foram submetidos dados que a permitissem avaliar.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: é indicado apenas para o tratamento da subpopulação de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel e sem del5q, que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Reblozyl (Luspatercept), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não era custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo de malignidades hematológicas caracterizadas por neoplasmas clonais que surgem a partir de mutações em células estaminais hematopoiéticas, uma ou mais citopenias (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia) e maturação celular anormal.

A incidência anual de SMD foi estimada em aproximadamente de 1 a 5 casos em 100,000 na população em geral, mas aumenta para cerca de 20 casos/100,000 na faixa etária com mais de 70 anos de idade. Não existem dados portugueses, mas os dados europeus apontam para uma incidência de 3-4 casos/100.000 habitantes/ano.

Os SMD são um grupo de doenças heterogêneas com prognósticos muito variáveis, com alguns subgrupos de doentes que sobrevivem por uma década ou mais apenas com terapêutica de suporte. A única cura possível da doença é o transplante alogénico de células hematopoiéticas, que não está indicado na maioria dos casos. O principal objetivo do tratamento da maioria dos doentes com SMD (particularmente aqueles com doença de baixo risco) é o controlo de sintomas e o aumento da qualidade de vida (que inclui minimizar a toxicidade das terapêuticas utilizadas na gestão da doença).

A anemia é a citopenia mais frequentemente associada a SMD e pode ser manifestada através de astenia, fraqueza, intolerância ao esforço, angina, tonturas, compromisso cognitivo e/ou uma sensação de mal-estar geral. Cerca de 80% dos doentes com SMD encontram-se anémicos à apresentação.

Quando sintomática (ou assintomática, mas grave, nalguns casos), há indicação para tratamento imediato. O tratamento pode ser: 1) tratamento de suporte, que inclui transfusões de eritrócitos e utilização de antibióticos para infeções; 2) terapêutica de baixa intensidade, que inclui administração de fatores hematopoiéticos, agentes hipometilantes, terapêutica imunossupressora e lenalidomida; 3) tratamentos de alta intensidade, que incluem poliquimioterapia e transplante alogénico, que requerem hospitalização e têm maior risco de toxicidade e mortalidade, mas podem alterar o curso da doença.

Apesar de cerca de metade dos doentes com anemia devido a SMD responder inicialmente a agentes estimulantes da eritropoiese, a maioria irá apresentar recaídas. A dependência de transfusões está associada com mortalidade aumentada e pior qualidade de vida em doentes com SMD.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Luspatercept é um agente na maturação eritroide, assumindo-se como uma proteína recombinante de fusão entre uma forma modificada de uma porção extracelular do recetor humano da activina tipo IIB (ActRIIB) e a porção Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1-Fc). O recetor ActRIIB e os seus ligandos são membros da família do "*transforming growth factor- β (TGF- β)*" que estão envolvidos no desenvolvimento, diferenciação e maturação de vários tecidos. A molécula atua nos inibidores endógenos da fase tardia da eritropoiese (ex. fator de crescimento e diferenciação 11, GDF11), aumentando assim a libertação de progenitores eritroides maduros para a circulação periférica. A atuação ao nível da regulação negativa da fase tardia da maturação eritroide, promove o desenvolvimento da série eritroide e representa uma abordagem diferente à eritropoiese ineficaz, como é o caso da talassemia- β e SMD, uma vez que é independente da via de estimulação da eritropoetina.

O tratamento *standard* para a SMD de baixo risco/intermédio baixo continua a centrar-se no tratamento de suporte com agentes estimulantes de eritropoiese (eritropoietina e darbepoetina), administração de hemoderivados (transusão de concentrado eritrocitário ou plaquetas), profilaxia da infeção com antibioterapia e tratamento com fatores de estimulação de granulócitos.

ESA (agentes estimuladores de eritropoetina) (ex. eritropoetina recombinante ou darbepoetina): representa a opção mais utilizada para esta população, com anemia sintomática e níveis de eritropoetina inferiores a 500U/L - recomendação de *guidelines* europeias e norte-americanas. A utilização de G-CSF não é mandatária, mas pode ser utilizada caso existam leucopenias. A eficácia desta estratégia foi recentemente comprovada em ensaios clínicos de fase 3.

Transusão de concentrado eritrocitário: importante componente do tratamento deste grupo de doentes, expondo o paciente a deficiência correção da anemia, aloimunização e sobrecarga de ferro.

Os doentes com SMD com del5q, têm como alternativa terapêutica a lenalidomida, aumentando a independência transfusional em 67%, pelo que devem ser excluídos deste grupo.

Os doentes com SMD de alto risco ou risco intermédio 2 (International Prognostic Scoring System) têm como alternativas terapêuticas a azacitidina - agente hipometilante.

Adequação das apresentações à posologia¹

Um frasco para injetáveis em pó para solução para perfusão de 50 e 75mg de luspatercept. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento, a posologia recomendada inicial é 1,0 mg/kg administrado uma vez a cada 3 semanas. Considerando o exposto, conclui-se que a embalagem proposta para o fármaco é adequada e está enquadrada com a legislação em vigor. Não se prevê desperdício.

Horizonte temporal¹

O estudo MEDALIST teve uma duração de 48 semanas, pelo que apenas se conhecem as consequências da terapêutica até este horizonte temporal.

No entanto, os doentes com SMD de risco intermédio apresenta sobrevivência média de cerca de 3,5 anos, e doentes com SMD de risco muito baixo podem apresentar sobrevivências até 5,7 anos, dados que devem ser considerados para o horizonte temporal de aplicação das consequências do fármaco.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento¹

A incidência anual de SMD foi estimada em aproximadamente de 1 a 5 casos em 100,000 na população em geral, mas aumenta para cerca de 20 casos/100,000 na faixa etária com mais de 70 anos de idade. Não existem dados portugueses, mas os dados europeus apontam para uma incidência de 3-4 casos/100.000 habitantes/ano.

A anemia é a citopenia mais frequentemente associada a SMD e pode ser manifestada através de astenia, fraqueza, intolerância ao esforço, angina, tonturas, compromisso cognitivo e/ou uma sensação de mal-estar geral. Cerca de 80% dos doentes com SMD encontram-se anémicos à apresentação. Apesar de cerca de metade dos doentes com anemia devido a SMD responder inicialmente a agentes estimulantes da eritropoiese, a maioria irá apresentar recaídas. É difícil estimar um número concreto de doentes devido a esta incerteza.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de luspatercept “no tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de luspatercept.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none"> Doentes adultos com anemia dependente de transfusão, devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, excluída a del5q, com resposta insatisfatória ou sem indicação para agentes estimulantes da eritropoiese 	<ul style="list-style-type: none"> Luspatercept 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de suporte transfusional
<ul style="list-style-type: none"> Doentes adultos com anemia dependente de transfusão, devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com del5q, com resposta insatisfatória ou sem indicação para agentes estimulantes da eritropoiese 	<ul style="list-style-type: none"> Luspatercept 	<ul style="list-style-type: none"> Lenalidomida

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><u>Luspatercept</u></p> <p>Dose: 1,0 mg/kg administrado uma vez a cada 3 semanas.</p> <p>Em doentes que continuem a necessitar de transfusões de TGV após pelo menos 2 doses consecutivas na dose inicial de 1,0 mg/kg, a dose deve ser aumentada para 1,33 mg/kg.</p> <p>Se os doentes continuam a necessitar de TGV após pelo menos 2 doses consecutivas na dose inicial de 1,33 mg/kg, a dose deve ser aumentada para 1,75 mg/kg.</p> <p>Duração: Durante a vida do doente.</p>
	Medicamento comparador	<p><u>Tratamento de suporte transfusional</u></p> <p>Transfusões conforme necessário</p>

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Custos de hospital de dia referentes à realização de transfusões.
	Medicamento comparador	Custos de hospital de dia referentes à realização de transfusões.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medida de resultados* e classificação da sua importância

Medidas de Resultado	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de Eficácia		
Sobrevivência Global	9	Crítica
Qualidade de Vida	8	Crítica
Progressão para Leucemia Mieloide Aguda	8	Crítica
Taxa de dependência de transfusões	7	Crítica
Resposta hematológica	5	Importante
Medidas de Segurança		
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

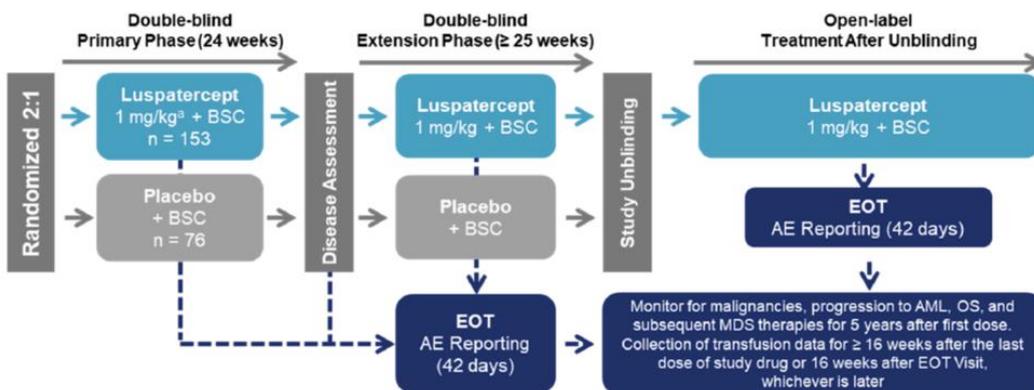
Estudo MEDALIST (NCT01772472)²

Desenho de estudo

Estudo de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, com dupla ocultação, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do luspatercept em doentes com SMD de muito baixo risco, baixo risco ou risco intermédio, com sideroblastos em anel, que estivesse a receber transfusões de eritrócitos regulares.

O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo*



AE = adverse event; AML = acute myeloid leukemia; BSC = best supportive care; EOT = end of treatment; Hgb = hemoglobin; IWG = International Working Group; MDS = myelodysplastic syndromes; OS = overall survival; q3w = every 3 weeks; RBC = red blood cell; SC = subcutaneous.

No crossover between treatment arms was allowed. Subjects who experienced clinical benefit (ie, decreased RBC transfusion requirement or increased Hgb) and absence of disease progression per IWG-MDS criteria per protocol at the Week 25 Visit (which includes bone marrow assessment) continued double-blind treatment and assessments q3w per protocol in the Extension Phase of the Treatment Period, including beyond Week 48 after study unblinding, until they met any discontinuation criteria per protocol.

² Luspatercept starting dose was 1 mg/kg q3w by SC injection. The dose could be titrated up to 1.75 mg/kg per protocol.

Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

Os doentes foram considerados elegíveis se tivessem 18 ou mais anos de idade; apresentassem SMD com sideroblastos em anel de acordo com o critério da OMS (ou seja, com $\geq 15\%$ de sideroblastos em anel ou com $\geq 5\%$ de sideroblastos em anel na presença de uma mutação SF3B1, e com $< 5\%$ blastos na

medula óssea), cuja doença era de muito baixo, baixo ou intermédio risco de acordo com o IPSS-R (pontuação $\leq 4,5$); recebessem transfusões de eritrócitos regulares (≥ 2 unidades a cada 8 semanas durante as 16 semanas anteriores à aleatorização); adicionalmente, os doentes elegíveis tinham que apresentar doença refratária a eritropoetina recombinante humana ou darbepoetina alfa ou ser improvável responderem a estes agentes (devido a um nível endógeno de eritropoetina >200 U/L nos doentes não previamente tratados) ou ter descontinuado ESA devido a intolerância ou eventos adversos.

Foram excluídos do ensaio doentes que apresentassem SMD associada a del5q ou secundária, com anemia devido a deficiências de ferro, vitamina B12 ou folato ou por hemorragia gastrointestinal; tratamento prévio com medicamentos imunomoduladores (por exemplo, lenalidomida), agentes hipometilantes, terapêutica imunossupressora, luspatercept ou sotatercept; transplante de células estaminais hematopoiéticas ou cirurgia *major* 8 semanas ou menos antes da aleatorização; utilização, nas 5 semanas antes da aleatorização, de quimioterapia, corticosteroides (exceto numa dose estável ou decrescente pelo menos 1 semana antes da aleatorização para outras condições que não as SMD), terapêutica quelante de ferro (exceto numa dose estável ou decrescente pelo menos 8 semanas antes da aleatorização), fatores de crescimento hematopoiéticos eritroides (por exemplo, interleucina-13) ou fármacos/dispositivos experimentais.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 2:1 para um dos grupos de tratamento: luspatercept ou placebo, administrados por via subcutânea a cada 3 semanas durante 24 semanas.

A aleatorização foi estratificada de acordo com a carga transfusional de eritrócitos na *baseline* (<6 vs. ≥ 6 unidades/8 semanas, com base na média dos 2 períodos consecutivos de 8 semanas imediatamente antes da aleatorização) e na categoria IPSS-R na *baseline* (muito baixo ou baixo risco vs. risco intermédio).

A aleatorização foi realizada através de um algoritmo de aleatorização, por um sistema de *Interactive Response Technology* (IRT), que alocava o próximo doente a recrutar no estrato respetivo de acordo com a carga transfusional e a categoria IPSS-R. É referido no CSR que a cedência do número de

aleatorização em si ao investigador não implicava a quebra de ocultação da alocação de um doente, mas não é claro se o processo de alocação foi corretamente ocultado.

Procedimentos

A dose inicial de luspatercept foi de 1,0 mg/kg. Caso fosse necessária uma nova transfusão após considerar-se que o doente alcançou independência de transfusão, os doentes puderam continuar a receber luspatercept com um ajuste da dose para 1,33 mg/kg e, posteriormente, para 1,75mg/kg.

Os doentes de ambos os braços continuaram a receber TST, incluindo transfusões de concentrados eritrocitários e quelação do ferro à discricção do medico, para níveis baixos de hemoglobina, sintomas associados a anemia ou comorbilidade. Não foi permitido *crossover* entre os braços de tratamento.

Foi realizada uma avaliação da resposta na semana 25 do estudo. Os doentes sem benefício clínico avaliado pelo investigador descontinuaram o tratamento com luspatercept ou placebo e seguiram para *follow-up*. Os doentes com benefício clínico e sem progressão de doença puderam entrar na fase de extensão do estudo e continuar a receber luspatercept ou placebo (de forma duplamente oculta) até apresentarem progressão de doença, sofrerem toxicidade inaceitável, retirarem o consentimento ou cumprirem algum critério para descontinuação.

Os doentes que descontinuaram o tratamento do estudo por qualquer razão foram seguidos por um período de 42 dias após a última dose de medicamento experimental para notificação de eventos adversos. Todos os doentes do estudo que receberam, pelo menos, uma dose de medicamento experimental foram ainda monitorizados quanto a progressão para LMA ou outras neoplasias (pré-)malignas, bem como relativamente a terapêuticas subsequentes para as SMD e à sobrevida global (SG), durante pelo menos 3 anos após a última dose de medicamento do estudo (exceto nos casos de retirada de consentimento, morte ou perda de *follow-up*)

Medidas de resultado

O *endpoint* primário do estudo foi avaliar a independência de transfusão de eritrócitos ao longo de 8 ou mais semanas durante as semanas 1 a 24 sob luspatercept em comparação com placebo. Este período

de tempo foi definido para reduzir o potencial viés devido à perda de doentes em tratamento com placebo sem resposta precoce e está de acordo com os critérios de avaliação de resposta do IWG 2018.

O *endpoint* secundário principal foi a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, avaliada tanto nas semanas 1 a 48 como 1 a 24.

Outros *endpoints* secundários foram a resposta eritroide; duração mais longa da resposta primária; qualidade de vida avaliada pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30); aumento médio dos níveis de hemoglobina de pelo menos 1,0 g/dl; progressão para LMA; alteração média nos níveis séricos de ferritina.

Os *endpoints* exploratórios foram análises de subgrupos, de biomarcadores e mutações, da QV avaliada pelo instrumento Quality of Life E (QOL-E) e do impacto do luspatercept na utilização de recursos de cuidados de saúde. Foi ainda avaliada a independência de transfusão ao longo de 16 ou mais semanas (durante as semanas 1 a 24 e 1 a 48).

Foram avaliadas ainda medidas de segurança.

Análise estatística

Foi estimado que um tamanho amostral total de 210 doentes (140 no braço de luspatercept e 70 no braço placebo) permitiria alcançar um poder estatístico de 90% para detetar uma diferença significativa entre uma taxa de resposta de 0,30 no braço experimental e de 0,10 no braço de controlo. O cálculo da amostra considerou um erro tipo I de 0,025 (*one-sided*) e baseou-se no teste estatístico de diferença de proporções usando uma estimativa agregada da variância. Foi ainda considerado que a taxa de abandono do estudo seria de 10%.

Todas as análises de eficácia foram realizadas com base na população por intenção de tratar (ITT), que incluiu todos os doentes aleatorizados, independentemente de terem ou não recebido o tratamento do estudo ou de cumprirem os critérios de elegibilidade. A análise da QVRS foi conduzida na população avaliável quanto a este parâmetro.

Os doentes que não apresentaram independência de transfusão por 8 semanas ou mais à semana 24 foram considerados não apresentar resposta relativa ao *outcome* primário.

A percentagem de doentes com uma resposta no *outcome* primário e secundário principal foram comparadas através de um teste de Cochran–Mantel–Haenszel com um nível de significância (*two-sided*) de 0,05 e utilizando os fatores de estratificação de aleatorização como estratos: carga transfusional de eritrócitos na *baseline* (<6 vs. ≥6 unidades/8 semanas, com base na média dos 2 períodos consecutivos de 8 semanas imediatamente antes da aleatorização) e na categoria IPSS-R na *baseline* (muito baixo ou baixo risco vs. risco intermédio).

Foi utilizada uma estratégia de *gatekeeping* sequencial para os *endpoints* primário e secundários.

A duração da independência de transfusão de 8 semanas ou mais foi estimada através do uso de uma análise de Kaplan–Meier do período mais longo de resposta com qualquer dose.

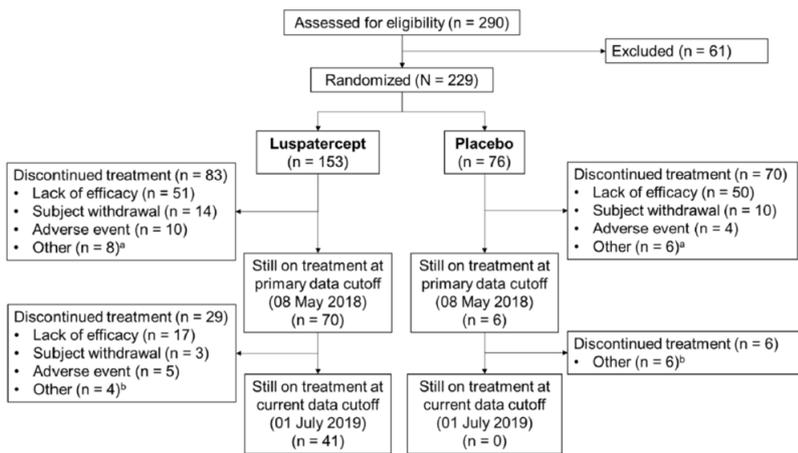
A análise primária do estudo correspondeu à data de *cut-off* dos dados de 8 de maio de 2018, altura em que todos os doentes já tinham realizado a visita da semana 48 do estudo ou o tinham descontinuado precocemente

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos no ensaio 229 doentes, 153 dos quais receberam luspatercept e 76 receberam placebo. A mediana de idades obtida foi de 71 anos (26-95) com 63% de doentes do sexo masculino. A distribuição pelas categorias R-IPSS foi de 10%, 72% e 17% no risco muito baixo, baixo e intermédio, respetivamente. As necessidades transfusionais basais eram de pelo menos 6 unidades (em 2 meses) em 43% dos doentes. (Figura 2).

Figura 2: Fluxo de doentes



AE = adverse event; OS = overall survival.

Subjects who discontinued were still followed for key outcomes such as OS.

^a Other reasons for treatment discontinuation included protocol violation, progressive disease, investigator's decision, lack of efficacy, and pre-existing condition precluding continued dosing following protocol amendment.

^b Other reasons for treatment discontinuation included protocol violation and progressive disease and could also include death, loss to follow up, pregnancy, study termination by sponsor, or specified as "other" on the electronic case report form.

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

As características basais encontravam-se equilibradas entre os braços de tratamento, à exceção de uma ligeira diferença no tempo desde o diagnóstico, que era menor no grupo placebo (36,1 meses vs. 44,0 meses) e o nível de eritropoetina mediano, também mais baixo no grupo placebo (130,8 vs. 156,9 U/L).

As características basais das populações incluídas no estudo por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: *Características basais das populações*

Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients at Baseline.*			
Characteristic	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)	Total (N = 229)
Median age (range) — yr	71 (40–95)	72 (26–91)	71 (26–95)
Male sex — no. (%)	94 (61)	50 (66)	144 (63)
Median time since original diagnosis of MDS (range) — mo	44.0 (3–421)	36.1 (4–193)	41.8 (3–421)
WHO classification of MDS — no. (%)†			
MDS with refractory anemia with ring sideroblasts	7 (5)	2 (3)	9 (4)
MDS with refractory cytopenia with multilineage dysplasia‡	145 (95)	74 (97)	219 (96)
IPSS-R risk category — no. (%)§			
Very low	18 (12)	6 (8)	24 (10)
Low	109 (71)	57 (75)	166 (72)
Intermediate	25 (16)	13 (17)	38 (17)
Median serum erythropoietin level (range) — U/liter¶	156.9 (12–2454)	130.8 (29–2760)	153.2 (12–2760)
Serum erythropoietin level category — no. (%)			
<100 U/liter	51 (33)	31 (41)	82 (36)
100 to <200 U/liter	37 (24)	19 (25)	56 (24)
200 to 500 U/liter	43 (28)	15 (20)	58 (25)
>500 U/liter	21 (14)	11 (14)	32 (14)
Missing data	1 (1)	0	1 (<1)
Mutated <i>SF3B1</i> — no./total no. (%)	138/148 (93)	64/74 (86)	202/222 (91)
Median red-cell transfusion burden (range) — no. of units/8 wk over period of 16 wk**	5 (1–15)	5 (2–20)	5 (1–20)
Red-cell transfusion-burden category — no. (%)			
≥6 units/8 wk	66 (43)	33 (43)	99 (43)
4 to <6 units/8 wk	41 (27)	23 (30)	64 (28)
<4 units/8 wk	46 (30)	20 (26)	66 (29)
Median pretransfusion hemoglobin level (range) — g/dl††	7.6 (6–10)	7.6 (5–9)	7.6 (5–10)
Received ESA previously — no. (%)	148 (97)	70 (92)	218 (95)
Disease refractory to ESA — no./total no. (%)	144/148 (97)	69/70 (99)	213/218 (98)
Discontinued previous ESA-containing regimen owing to an adverse event — no./total no. (%)	4/148 (3)	1/70 (1)	5/218 (2)
Previous iron chelation therapy — no. (%)	71 (46)	40 (53)	111 (48)
Median platelet count (range) — 10 ⁹ /liter	235.0 (59–892)	222.5 (60–689)	234.0 (59–892)

Fonte: Extraído de referência 2

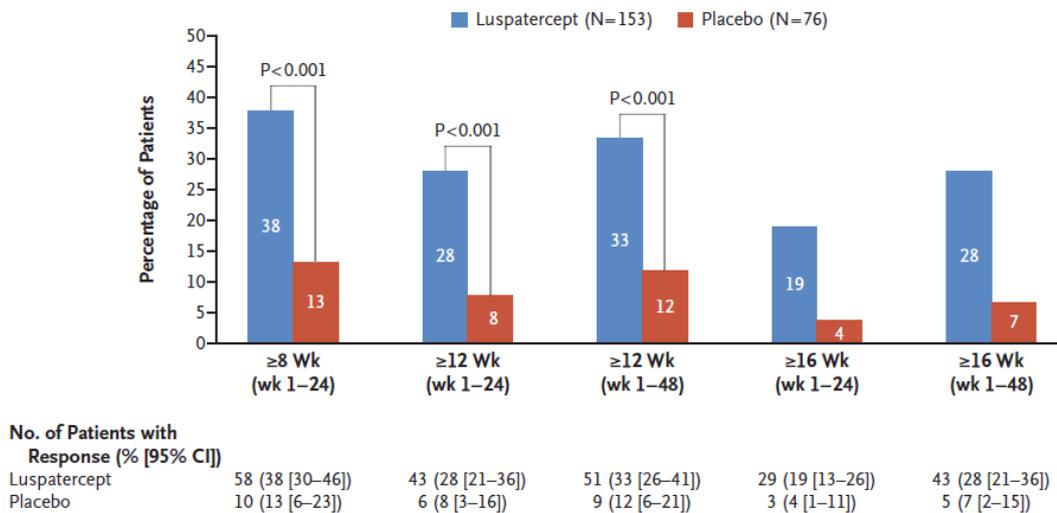
Eficácia

Outcome primário – Independência transfusional

Durante as primeiras 24 semanas do ensaio, 38% dos doentes no grupo de tratamento atingiram independência transfusional por 8 semanas ou mais, comparada com 13% no grupo placebo (P<0.001).

O *Odds ratio* (OR) para o *endpoint* primário foi de 5,07 (IC 95% 2,28-11,26) (Figura 3).

Figura 3: *Independência da transfusão de eritrócitos.*



Fonte: Extraído de referência 2

Dos doentes no grupo do luspatercept que obtiveram resposta, 62% tiveram pelo menos dois intervalos transfusionais superiores a 8 semanas.

Quando avaliado de acordo com a carga transfusional basal, a independência transfusional durante 8 semanas ou mais foi atingida em 80% dos doentes no grupo do luspatercept que estavam a receber 4 unidades ou menos de concentrado eritrocitário por cada 8 semanas, e de 40% no grupo placebo com a mesma carga transfusional; em 37% dos doentes sob luspatercept e 4% dos doentes sob placebo que estavam a receber 4 a 6 unidades por cada 8 semanas; e em 9% dos doentes sob luspatercept e 3% dos doentes sob placebo que estavam a receber 6 ou mais unidades por cada 8 semanas. Noventa por cento do grupo de tratamento teve a sua primeira resposta na dose inicial (1mg/Kg).

Em relação ao *endpoint* secundário principal, avaliado na semana 24, 28% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 8% no grupo placebo (p<0,001). Na avaliação às 48 semanas, 33% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 12% no grupo placebo (p<0,001).

À data de *cut-off* dos dados, a duração mediana do período mais longo de independência transfusional era de 30,6 semanas no grupo sob luspatercept e de 13,6 semanas no grupo placebo.

Resposta Hematológica

Relativamente à resposta hematológica, os doentes com uma carga transfusional basal de 4 ou mais unidades de concentrado eritrocitário durante 8 semanas que apresentaram uma redução de, pelo menos, 4 unidades por 8 semanas e os doentes com uma carga transfusional basal inferior a 4 unidades de concentrado eritrocitário durante 8 semanas com um aumento médio da concentração de hemoglobina face à *baseline* $\geq 1,5$ g/dl foram considerados respondedores do ponto de vista hematológico e comparados entre os braços. Durante as semanas 1 a 24, 81 doentes (53%) no braço de luspatercept, em comparação com 9 (12%) no braço placebo, apresentaram resposta hematológica. O número de doentes com esta resposta aumentou para 90 (59%) e 13 (17%) doentes nos braços, respetivamente, de luspatercept e placebo, na análise até à semana 48 (Tabela 5).

Tabela 5: Resposta Transfusional

End Point	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Erythroid response during wk 1–24*		
No. of patients (% [95% CI])	81 (53 [45–61])	9 (12 [6–21])
Reduction of ≥ 4 red-cell units/8 wk — no./total no. (%) †	52/107 (49)	8/56 (14)
Mean increase in hemoglobin level of ≥ 1.5 g/dl — no./total no. (%) ‡	29/46 (63)	1/20 (5)
Erythroid response during wk 1–48*		
No. of patients (% [95% CI])	90 (59 [51–67])	13 (17 [9–27])
Reduction of ≥ 4 red-cell units/8 wk — no./total no. (%) †	58/107 (54)	12/56 (21)
Mean increase in hemoglobin level of ≥ 1.5 g/dl — no./total no. (%) ‡	32/46 (70)	1/20 (5)
Mean increase in hemoglobin level of ≥ 1.0 g/dl — no. (% [95% CI]) §		
During wk 1–24	54 (35 [28–43])	6 (8 [3–16])
During wk 1–48	63 (41 [33–49])	8 (11 [5–20])

Fonte: Extraído de referência 2

Progressão para LMA

A proporção de doentes que apresentou progressão para LMA foi baixa e comparável entre os braços de tratamento (2,0% no braço de luspatercept e 2,6% no braço do placebo).

Sobrevida Global

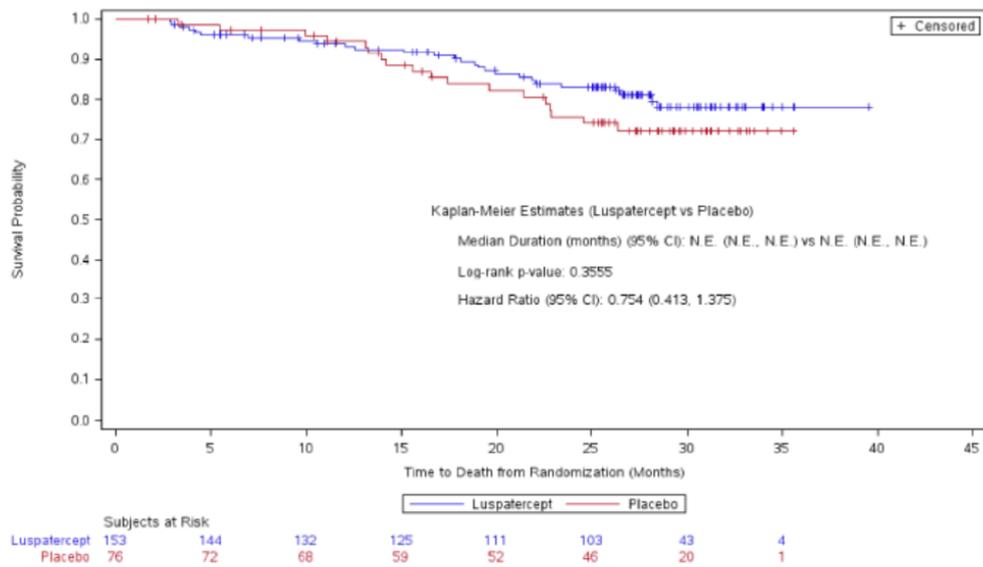
Quanto à sobrevivência global, os dados à data do *cut-off* mais recente, 1 de julho de 2019, mostram que 27 doentes (17,6%) no braço de luspatercept e 18 doentes (23,7%) no braço do placebo tinham

Reblozyl (Luspatercept)

morrido, sendo os dados comparativos de mortalidade ainda imaturos, com um *Hazard ratio* (HR) sem vantagem estatisticamente significativa: 0,754 (IC 95%: 0,413-1,375).

A figura 4 mostra os resultados da sobrevida global no estudo.

Figura 4: *Sobrevida Global*



BSC = best supportive care; CI = confidence interval; NE = not estimable; OS = overall survival.
OS was calculated as the time from randomization to death of any cause and censored at the last date that the subject was known to be alive for subjects who were alive at the time of analysis and for subjects who discontinued from the study or were lost to follow up. A log-rank test was used to compare luspatercept and placebo.

Fonte: Extraído de referência 4

Qualidade de Vida

Relativamente a qualidade de vida, foram aplicados os questionários EORTC QLQ-C30 e QOL-E no âmbito dos objetivos secundários e exploratórios do estudo.

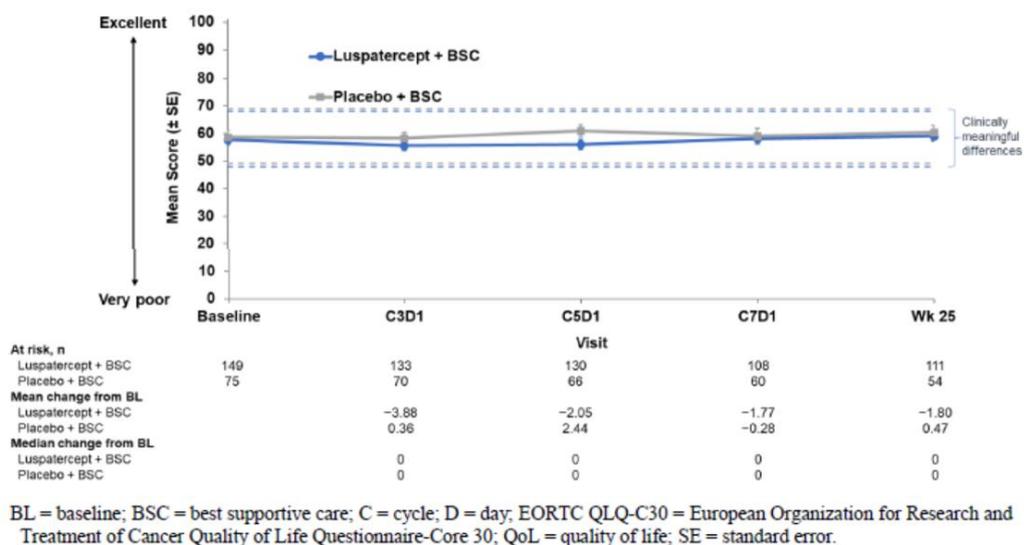
A população avaliável quanto à QVRS incluiu 225 doentes (149 no braço de luspatercept e 76 no braço placebo), e foi definida como todos os doentes da população ITT que completaram o questionário EORTC QLQ-30 na *baseline* e em uma ou mais visitas de avaliação. A QVRS foi avaliada aquando da

triagem, no dia 1 de ciclos de 3 semanas alternados e na visita da semana 25 utilizando os questionários EORTC QLQ-C30 e QOL-E.

Relativamente ao EORTC QLQ-C30, as escalas da fadiga, da dispneia, do estado de saúde/qualidade de vida global, da função física e da função emocional foram considerados os principais domínios de interesse. Uma alteração de 10 ou mais pontos face à *baseline* em qualquer domínio do EORTC QLQ-C30 foi considerada clinicamente importante. Para o QOL-E, a diferença minimamente importante seguiu uma abordagem baseada numa distribuição calculando $\pm 0,5 * \text{desvio padrão}$ do valor na *baseline* de um domínio ou escala sumária.

Relativamente ao EORTC QLQ-C30, não se verificaram diferenças estatisticamente ou clinicamente significativas entre luspatercept e o placebo nas alterações médias obtidas no questionário desde a *baseline* até à semana 25 em nenhum dos 5 domínios de interesse. Os doentes de ambos os grupos mantiveram a sua QVRS ao longo do estudo, sem diminuições clinicamente importantes na pontuação média do estado de saúde/qualidade de vida global do EORTC-QLQ-C30 (Figura 5).

Figura 5 – Qualidade de vida



Extraído da fonte de referência 4

Para o QOL-E, os resultados foram consistentes com os do EORTC QLQ-C30, apesar do QOL-E ser o único questionário que permite avaliar as perturbações específicas da SMD. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes nas alterações à semana 25 face à *baseline* para nenhum dos domínios ou para a pontuação geral do QOL-E, nem em cada braço, nem entre eles (Tabela 6).

Tabela 6 – Domínios da Avaliação da Qualidade de Vida

Domain	Relative Mean Difference: Cycle 7, Day 1	Relative Mean Difference: Week 25	MCID
Physical Well-being	-2.916	-4.448	10.69
Functional Well-being	-4.089	-5.533	16.13
Social and Family Life	-5.595	-7.506	18.76
Sexual Well-being	0.963	0.858	18.14
Fatigue	-3.930	-5.046	7.14
MDS-specific Disturbances	-0.842	-2.294	11.9
Treatment Outcome Index	-3.079	-4.622	10.31
General	-4.466	-5.683	10.51
All	-3.124	-4.963	10.57

HRQoL = health-related quality of life; MDS = myelodysplastic syndromes; QOL-E = psychometric questionnaire assessing HRQoL in MDS patients.

Mean difference in change score is shown as luspatercept versus placebo.

Extraído da fonte de referência 4

Segurança

No que diz respeito aos dados de segurança, os efeitos mais frequentes foram a fadiga (27% vs. 13%, luspatercept vs. placebo), diarreia (22% vs. 12%), astenia (20% vs. 12%), náusea (20% vs. 8%), tonturas (20% vs. 5%), dorralgia (19% vs. 7%). Os efeitos adversos grau 3/4 foram notados em 42% do grupo tratamento e 45% no grupo placebo.

Os dados de descontinuação terapêutica, secundários a efeitos adversos, foram de 8% em ambos os grupos.

Em termos de progressão de doença, ocorreram em 2% vs. 1%, no grupo de tratamento versus o controlo. Ocorreram 21 falecimentos no ensaio, 8% no grupo do luspatercept e 12% no grupo placebo, 3% vs. 5% relativos a efeitos adversos, respetivamente.

Tabela 7– Resumo dos Resultados de Segurança

Event	Luspatercept (N=153)		Placebo (N=76)	
	Any Grade	Grade 3	Any Grade	Grade 3
<i>number of patients with event (percent)</i>				
General disorder or administration-site condition				
Fatigue	41 (27)	7 (5)	10 (13)	2 (3)
Asthenia	31 (20)	4 (3)	9 (12)	0
Peripheral edema	25 (16)	0	13 (17)	1 (1)
Gastrointestinal disorder				
Diarrhea	34 (22)	0	7 (9)	0
Nausea†	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0
Constipation	17 (11)	0	7 (9)	0
Nervous system disorder				
Dizziness	30 (20)	0	4 (5)	0
Headache	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0
Musculoskeletal or connective-tissue disorder				
Back pain†	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0
Arthralgia	8 (5)	1 (1)	9 (12)	2 (3)
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder				
Dyspnea†	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0
Cough	27 (18)	0	10 (13)	0
Infection or infestation				
Bronchitis†	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0
Urinary tract infection†	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Injury, poisoning, or procedural complication: fall	15 (10)	7 (5)	9 (12)	2 (3)

Fonte: referência 5

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Apenas existem dados da subpopulação 1 – Doentes sem Del5q

Sobrevivência Global (crítico, 9)

À data do *cut-off* de 1 de julho de 2019, 27 doentes (17,6%) no braço de luspatercept e 18 doentes (23,7%) no braço do placebo tinham morrido, sendo os dados comparativos de mortalidade ainda imaturos, com um *Hazard ratio* (HR) que cruza o valor nulo: 0,754 (IC 95%: 0,413-1,375).

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do luspatercept no *outcome* sobrevivência global.

Qualidade de vida (crítico, 8)

Relativamente ao EORTC QLQ-C30, não se verificaram diferenças estatisticamente ou clinicamente significativas entre luspatercept e o placebo nas alterações medias obtidas no questionário desde a *baseline* até à semana 25 em nenhum dos 5 domínios de interesse. Os doentes de ambos os grupos mantiveram a sua QVRS ao longo do estudo, sem diminuições clinicamente importantes na pontuação média do estado de saúde/qualidade de vida global do EORTC-QLQ-C30.

Quanto ao QOL-E, também não foram observadas diferenças clinicamente importantes nas alterações à semana 25 face à *baseline* para nenhum dos domínios ou para a pontuação geral do QOL-E entre os grupos de tratamento.

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do luspatercept no *outcome* qualidade de vida.

Progressão para leucemia mieloide aguda (crítico, 8)

A progressão para leucemia mieloide aguda foi comparável nos dois braços (2,0% vs. 2.6% no braço de tratamento vs. placebo).

Assim, não existe evidência de valor terapêutico acrescentado do luspatercept no outcome progressão para LMA.

Dependência de transfusões (crítico, 7)

No global, 38% dos pacientes submetidos a luspatercept atingiram o *endpoint* primário de independência transfusional (8 semanas ou mais, nas primeiras 24 semanas do estudo), comparada com 13% do grupo placebo (OR 5,07; IC 95% 2,28-11,26). Na avaliação às 48 semanas, 33% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 12% no grupo placebo ($p < 0,001$). À data de *cut-off* dos dados, a duração mediana do período mais longo de independência transfusional era de 30,6 semanas no grupo sob luspatercept e de 13,6 semanas no grupo placebo.

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do luspatercept no outcome dependência de transfusões.

Resposta hematológica (importante, 5)

Em relação à melhoria hematológica, verificou-se superioridade estatística do braço do luspatercept face ao placebo (53% vs. 12%, às 24 semanas; 59% vs. 17%, às 48 semanas). Os doentes do braço de tratamento apresentaram níveis médios de hemoglobina superiores, de forma sustentada.

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do luspatercept no outcome resposta hematológica.

Eventos adversos (Importante, 6)

Os dados de segurança são comparáveis em ambos os grupos, verificando-se eventos adversos globais em 31.4% vs. 30.3% e 41.8% vs. 30.3%, para os braços luspatercept vs. controlo, na análises primárias e análise atualizada (julho/2019). Os eventos adversos mais frequentes foram a fadiga (27% vs. 13%, luspatercept vs. placebo), diarreia (22% vs. 12%), astenia (20% vs. 12%), náusea (20% vs. 8%), tonturas (20% vs. 5%), dorsalgia (19% vs. 7%).

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao luspatercept no outcome eventos adversos.

Eventos adversos grau 3 ou 4 (crítico, 7)

Foram reportados eventos adversos grau 3/4 em 42% do grupo tratamento e 45% dos doentes no grupo placebo.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao luspatercept no outcome eventos adversos grau 3 ou 4.

Descontinuação por eventos adversos (crítico, 8)

Verificou-se descontinuação da terapêutica por eventos adversos em 8% dos doentes em ambos os grupos.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao luspatercept no outcome descontinuação por eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio MEDALIST e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

Tabela 8 - Avaliação do risco de viés do estudo MEDALIST.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
MEDALIST	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 9 - Avaliação da qualidade da evidência

Outcomes	Risco de viés	Inconsistência	Comparação indireta	Imprecisão	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevida global	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(b)	Muito baixa	Crítico	1
Progressão para LMA	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Qualidade de vida	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(d)	Baixa	Crítico	1
Dependência de transfusões	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1
Resposta hematológica	Grave ^(a)	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante	1
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos grau 3-4	Grave ^(a)	NA	Não grave	Muito grave ^(c)	Muito baixa	Crítico	1
Taxa de eventos adversos	Grave ^(a)	NA	Não grave	Grave ^(c)	Baixa	Importante	1

(a) Ver tabela acima; (b) dados imaturos (c) eventos raros (d) IC 95% inclui resultados positivos e negativos.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de luspatercept “no tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação de 2 subpopulações: 1) Doentes com SMD sem del5q, cujo comparador seria a terapêutica de suporte transfusional; 2) Doentes com SMD com del5q, cujo comparador seria a lenalidomida.

Salienta-se que a empresa apresentou como evidência o estudo MEDALIST² de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, com dupla ocultação, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do luspatercept em doentes com SMD de muito baixo risco, baixo risco ou risco intermédio, com sideroblastos em anel, que estivesse a receber transfusões de eritrócitos regulares.

Salienta-se que no estudo MEDALIST foram excluídos os doentes com SMD e del5q, pelo que o estudo é adequado para responder à comparação definida pela subpopulação 1.

Salienta-se que a empresa não submeteu evidência para a subpopulação 2 SMD com del5q.

No estudo MEDALIST no global, 38% dos pacientes submetidos a luspatercept atingiram o *endpoint* primário de independência transfusional (8 semanas ou mais, nas primeiras 24 semanas do estudo), comparada com 13% do grupo placebo (OR 5,07; IC 95% 2,28-11,26). Na avaliação às 48 semanas, 33% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 12% no grupo placebo ($p < 0,001$).

No estudo MEDALIST existe prova de valor terapêutico acrescentado do luspatercept nos *outcomes* independência transfusional e resposta hematológica. Não existe evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevida global, qualidade de vida e progressão para LMA.

No estudo MEDALIST não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de luspatercept “no tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação de 2 subpopulações: 1) Doentes com SMD sem del5q, cujo comparador seria a terapêutica de suporte transfusional; 2) Doentes com SMD com del5q, cujo comparador seria a lenalidomida.

Concluiu-se que não foram submetidos dados que permitissem avaliar a subpopulação 2, pelo que se recomendou o não financiamento do medicamento nesta subpopulação, de doentes com del5q.

Para a subpopulação 1, de doentes com SMD sem del5q, concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável de luspatercept em comparação com a terapêutica de suporte transfusional.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Estudo MEDALIST² de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, com dupla ocultação, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do luspatercept em doentes com SMD de muito baixo risco, baixo risco ou risco intermédio, com sideroblastos em anel, que estivesse a receber transfusões de eritrócitos regulares.
- No estudo MEDALIST no global, 38% dos pacientes submetidos a luspatercept atingiram o *endpoint* primário de independência transfusional (8 semanas ou mais, nas primeiras 24 semanas do estudo), comparada com 13% do grupo placebo (OR 5,07; IC 95% 2,28-11,26). Na avaliação às 48 semanas, 33% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 12% no grupo placebo ($p < 0,001$).
- No estudo MEDALIST existe prova de valor terapêutico acrescentado do luspatercept nos *outcomes* independência transfusional e resposta hematológica. Não existe evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevivência global, qualidade de vida e progressão para LMA.
- No estudo MEDALIST não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de luspatercept “no tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a SMD de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação de 2 subpopulações: 1) Doentes com SMD sem del5q, cujo comparador seria a terapêutica de suporte transfusional; 2) Doentes com SMD com del5q, cujo comparador seria a lenalidomida.

Concluiu-se que não foram submetidos dados que permitissem avaliar a subpopulação 2, pelo que se recomendou o não financiamento do medicamento na subpopulação de doentes com del5q.

Para a subpopulação 1, de doentes com SMD sem del5q, concluiu-se que existe prova de valor terapêutico acrescentado não quantificável de luspatercept em comparação com a terapêutica de suporte transfusional.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Estudo MEDALIST2 de fase III, aleatorizado e controlado com placebo, com dupla ocultação, que pretendeu avaliar a eficácia e a segurança do luspatercept em doentes com SMD de muito baixo risco, baixo risco ou risco intermédio, com sideroblastos em anel, que estivesse a receber transfusões de eritrócitos regulares.
- No estudo MEDALIST no global, 38% dos pacientes submetidos a luspatercept atingiram o endpoint primário de independência transfusional (8 semanas ou mais, nas primeiras 24 semanas do estudo), comparada com 13% do grupo placebo (OR 5,07; IC 95% 2,28-11,26). Na avaliação às 48 semanas, 33% dos doentes sob luspatercept apresentaram a independência de transfusão durante 12 ou mais semanas, comparado com 12% no grupo placebo ($p < 0,001$).
- No estudo MEDALIST existe prova de valor terapêutico acrescentado do luspatercept nos outcomes independência transfusional e resposta hematológica. Não existe evidência de valor terapêutico acrescentado na sobrevivência global, qualidade de vida e progressão para LMA.
- No estudo MEDALIST não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento luspatercept com terapêutica de suporte transfusional (TST) no tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel, que tenham tido uma resposta insatisfatória, ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoietina em doentes que não apresentem deleção cromossómica 5q (sem del5q).

De notar que a CE-CATS concluiu que não foram submetidos dados que permitam avaliar a população com SMD com del5q. Assim, a avaliação económica apresenta dados apenas para a população sem del5q.

O comparador é a TST, que consiste no tratamento de suporte e de gestão de sintomas, incluindo tratamento de anemias, a mais comum das citopenias, com transfusões crónicas de eritrócitos.

Foi desenvolvido um modelo de tipo Markov com 8 estádios de saúde mutuamente exclusivos, definidos de acordo com a resposta ao tratamento e a progressão da doença: “Independência de transfusões (TI)”, “Carga transfusional muito baixa (VLTB)”, “Carga transfusional baixa (LTB)”, “Carga transfusional intermédia (ITB)”, “Carga transfusional alta (HTB)”, “SMD de alto/muito, alto risco (HR MDS)”, “LMA”, e estádio absorvente “morte”.

O estádio TI representa situações em que não há necessidade de transfusões. Os doentes identificados como respondedores no primeiro ano permanecem no estádio TI enquanto durar a sua resposta (período mínimo de 8 semanas). Após a perda de resposta, transitam para um dos restantes estádios, sendo distribuídos pelos outros estádios do modelo de acordo com os dados do MEDALIST. Nos estádios dependentes de transfusão (VLTB, LTB, ITB e HTB), os doentes podem transitar entre eles ou transitar para um estádio mais ou menos grave, conforme a resposta.

Nas análises de sobrevivência global (exceto no caso da LMA), considerando a duração limitada do ensaio MEDALIST, foram estimadas curvas paramétricas para a extrapolação dos resultados.

As probabilidades de resposta, por ciclo, até à semana 48, foram as observadas no estudo MEDALIST. Dado que os doentes não-respondedores descontinuam terapêutica à semana 25, as probabilidades de resposta após a semana 25 até à semana 48 correspondem às observadas no braço TST do MEDALIST. A duração da resposta foi estimada através de modelos paramétricos com base nos resultados do MEDALIST.

Dado o reduzido número observações no MEDALIST, a transição para LMA, a partir do segundo ano, foi estimada com recurso a dados da literatura. A sobrevivência no estágio LMA também foi estimada com base nos resultados de um estudo observacional.

O horizonte temporal foi de 40 anos, o que corresponde ao tempo máximo de vida restante dos doentes na coorte. Ao fim de 17,6 anos todos os doentes no grupo controlo faleceram. Apenas 0,1% dos doentes no grupo de intervenção continua vivo ao fim de 40 anos.

No que diz respeito à qualidade de vida, foram mapeados os resultados do EORTC-QLQ-C30 aplicado no MEDALIST, considerando as tarifas portuguesas, para os estádios de risco de transfusões de sangue. Foi assumida que a utilidade dos estádios TI, VLTB, LTB, ITB e HTB era igual. Havendo diferenças na transição para estádios dependentes de transição, esta opção resulta em diferenças de qualidade de vida entre tratamento e comparador. Embora o ensaio MEDALIST não tenha demonstrado qualquer diferença na qualidade de vida nos grupos de comparação, foi assumido que isto acontece devido ao carácter genérico dos instrumentos para medição da qualidade de vida, e foi considerado que esta hipótese era clinicamente contraintuitiva.

Foram incluídos no modelo os seguintes custos diretos: i) Custo da terapêutica; ii) Custo associado ao seguimento dos doentes em tratamento; iii) Custo de eventos adversos. O consumo de recursos de saúde pela população em estudo foi estimado com base num painel de peritos. O número de consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação foi estimado para o seguimento dos doentes, por estágio.

Com os dados existentes, haveria uma forte possibilidade do luspatercept ser uma terapêutica dominada (mais cara e menos efetiva):

- As conclusões do relatório da CE-CATS defendem não haveria prova de valor terapêutico adicional do medicamento luspatercept em termos de sobrevivência global, qualidade de vida, ou progressão para LMA.
- Não haveria prova que o efeito observado na redução do número de transfusões de sangue devido à terapêutica com luspatercept estivesse associada a uma melhoria de qualidade de vida.

Foi considerado que o estudo era válido para a tomada de decisão. Dada a forte incerteza, e o facto de uma probabilidade grande do medicamento ser dominado, considerou-se que o medicamento não era de todo custo-efetivo no contexto português, devendo ser o seu financiamento condicional a uma redução substancial do seu preço.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, concluiu-se que Reblozyl demonstrou prova de valor terapêutica acrescentado não quantificável apenas no *“tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão devido a síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco muito baixo, baixo e intermédio, com sideroblastos em anel e sem del5q, que tenham tido uma resposta insatisfatória ou que não sejam elegíveis para terapia baseada em eritropoetina”*, face a terapêutica de suporte transfusional.

Após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Reblozyl). INFARMED, I.P., 9 de março de 2021.
2. *Clinical Study Report* estudo MEDALIST.
3. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.