



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUSPATERCEPT

INDICAȚIE: la adulți pentru tratamentul anemiei dependente de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar

Data depunerii dosarului

30.05.2024

Număr dosar

17649

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LUSPATERCEPT

1.2.1. DC: REBLOZYL 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.2.2. DC: REBLOZYL 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: B03XA06

1.4. Data eliberării APP: 25.06.2020

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție injectabilă	
Concentrația	25 mg	75 mg
Calea de administrare	Administrare injectabilă	
Mărimea ambalajului	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil galben din PP x 0,5 ml de luspatercept	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil portocaliu din PP x 1,5 ml de luspatercept

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, pentru REBLOZYL 25 mg și REBLOZYL 75 mg:

	REBLOZYL 25 mg	REBLOZYL 75 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	5927,72 lei	17640,76 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5927,72 lei	17640,76 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare pentru Reblozyl conform RCP :

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Reblozyl este indicat la adulți pentru tratamentul anemiei dependente de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar.	Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni. Intervalul recomandat pentru concentrația țintă a Hb este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl. Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient este prezentată în tabelul 1. Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere	Administrarea Reblozyl trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor (pentru pacienții cu SMD sau β -talasemie dependentă de transfuzii) sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor (pentru pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii) după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

a administrării dozei. Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl și care nu au ajuns la independență de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus. Dacă un pacient pierde răspunsul (adică independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei (vezi Tabelul 2).

Tabelul 1: Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient

Doza de 1 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,0 mg/kg, un pacient: <ul style="list-style-type: none"> • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg
Doza de 1,33 mg/kg	Creșterea dozei
Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,33 mg/kg, un pacient: <ul style="list-style-type: none"> • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg

Tabelul 2: Creșterea la următorul nivel al dozei pentru SMD

Doza actuală	Doza crescută
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei, comparativ cu valoarea Hb la doza anterioară, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel.

Dacă Hb este $\geq 11,5$ g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb față de valoarea Hb la doza anterioară (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după amânarea administrării dozei.

Doza redusă în timpul tratamentului cu luspatercept pentru sindromele mielodisplazice sunt furnizate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Doza redusă pentru SMD

Doza curentă	Doza redusă
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru Reblozyl. Datele disponibile pentru pacienții cu β -talasemie cu vârsta \geq 60 de ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] < 90 și ≥ 30 ml/min/1,73 m). Datele disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate. Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m din cauza lipsei datelor clinice). S-a constatat că pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial au o expunere mai mare. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru eventuale reacții adverse și ajustarea dozei trebuie gestionată în consecință.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu bilirubina totală (BIL) $>$ limita superioară a normalului (LSN) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT) sau aspartat-aminotransferaza (AST) $< 3 \times$ LSN.

Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN sau leziune hepatică de Grad ≥ 3 clasificării CTCAE din cauza lipsei datelor.

Copii și adolescenți

Nu se justifică administrarea Reblozyl la copii și adolescenți pentru indicația de sindroame mielodisplazice sau la copii cu vârsta sub 6 ani în β -talasemie. Siguranța și eficacitatea administrării Reblozyl la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite în β -talasemie.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 01.05.2024, medicamentul cu DCI Luspatercept este inclus în Sublista C, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%*, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 167. Tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și se poate administra și în regim de spitalizare de zi². Deasemenea este cuprins și în **P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.1: Hemofilie și talasemie la** poziția 16, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI LUSPATERCEPT aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este următorul:



Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicația terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu sideroblaști inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaști inelari, cărora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranță la tratamentul cu ESA.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți Sarcina

IV. Tratament

Doze:

Doza inițială recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza inițială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl și care nu au ajuns la independența de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este $\geq 11,5$ g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența

transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Pacienți care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.



V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea.

Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților.

În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda respectiv Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului REBLOZYL, în acord cu prevederile Ordinului Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1 – „Criteriile pentru adaugarea unei DCI compensate”.

Adăugarea noului segment populațional în cadrul indicației compensate (*pacienții adulți cu anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar*) este conformă indicației terapeutice actualizate aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), din data de 02.04.2024.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/*inclusiunea unei noi linii de tratament* pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI LUSPATERCEPT la indicația deja compensată, răspunde pacienților adulți cu *anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar.*

Sindroamele mielodisplazice (SMD) constau în boli clonale ale măduvei osoase asociate cu o hematopoieză inefficientă, care se manifestă prin displazie morfologică în elementele hemopietice și citopenii periferice.

Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor hematolimfoide a introdus termenul de neoplazii mielodisplazice (prescurtat SMD) pentru a înlocui sindroamele mielodisplazice, subliniind natura lor neoplazică și armonizând terminologia cu cea a NMP. Aceste neoplasme hematopietice clonale sunt definite prin citopenii și displazie morfologică. Definițiile citopeniei sunt adoptate pentru a asigura coerența între CCUS, SMD și SMD/MPN. În plus, pragul recomandat pentru displazie este stabilit la 10 % pentru toate liniile genetice. Entitățile SMD sunt acum grupate ca fiind cele care au anomalii genetice definitorii și cele care sunt definite morfologic.

Se presupune că o astfel de reorganizare sporește rigoarea clasificării prin evidențierea tipurilor de boală definite genetic și renunțarea la accentul pus anterior pe gruparea "bazată pe risc" în clasificare (bazată pe procentul de blast, sideroblastele inelare și numărul de linii cu displazie) în favoarea unor scheme mai cuprinzătoare de stratificare a riscului, cum ar fi Sistemul internațional revizuit de scorare a prognosticului pentru SMD (IPSS-R).

Incidența anuală este de 1/17.000-25.000 de persoane, cu o vârstă medie la diagnostic de 70 de ani. Doar 5-10% dintre pacienți sunt diagnosticați sub vârsta de 50 de ani.

SDM poate evolua în LMA la aproximativ 30% dintre pacienți. Prognosticul diferă în funcție de un set de criterii punctate de IPSS-R și IPSS-M, inclusiv numărul și importanța citopeniilor, procentul de blastocite din măduvă și anomaliile citogenetice ale măduvei. Acest scor separă schematic pacienții în risc scăzut (caracterizat în principal prin anemie și mai rar prin trombocitopenie) și risc crescut (cu citopenii în general severe, incluzând și neutropenia) de evoluție spre LMA, în cinci (IPSS-R) sau șase (IPSS-M) categorii care merg de la risc foarte scăzut (2,8% risc de transformare în LMA până la 4 ani) la risc foarte ridicat (42,8% risc de transformare în LMA până la 4 ani).

Agenții hipometilcanți (HMA), azacitidină și decitabină, reprezintă standardul de tratament pentru pacienții cu SMD cu risc mai ridicat și deși acești agenți induc răspuns clinic la până la 40-60% dintre pacienți, rezistența primară sau secundară la medicamente este relativ frecventă.



Din această cauză este nevoie o diagnosticare rapidă și opțiuni terapeutice eficiente pentru tratamentul sindroamelor mielodisplazice.

Luspatercept, un medicament de maturizare eritroidiană, este o proteină de fuziune recombinantă care se leagă de anumiți liganzi din superfamilia factorilor β de creștere transformatori (TGF- β). Prin legarea la liganzi endogeni specifici (de exemplu, GDF-11, activină B), luspatercept inhibă semnalizarea Smad2/3, ceea ce duce la maturizarea eritroidiană prin expansiunea și diferențierea precursorilor eritroidieni de stadiu tardiv (normoblaști) în măduva osoasă, restabilind astfel eritropoieza eficientă. Semnalizarea Smad2/3 este anormal de crescută în modelele de boală caracterizate prin eritropoieză inefficientă, adică SMD și β -talasemie, și în măduva osoasă a pacienților cu SMD.

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază 3, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), care a comparat luspatercept cu epoetină alfa la pacienții cu anemie din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R) sau cu neoplasm mielodisplazic/mieloproliferativ cu sideroblaști inelari și trombocitoză (SMD/NMP SI-T) la pacienții care nu fuseseră expuși la agenți de stimulare a eritropoiezei (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) (cu concentrații endogene de sEPO < 500 U/l) și care necesitau transfuzii de RBC. Pentru eligibilitate, pacienții trebuiau să fi necesitat 2 până la 6 unități de RBC/8 săptămâni, confirmate timp de cel puțin 8 săptămâni imediat înainte de randomizare. Pacienții cu SMD cu deleție 5q (del5q) au fost excluși din studiu.

Pacienții au fost tratați timp de cel puțin 24 de săptămâni, cu excepția cazului în care pacientul a prezentat toxicități inacceptabile, și-a retras consimțământul sau a îndeplinit orice alte criterii de oprire a tratamentului. Tratamentul a fost continuat după săptămâna 24 în caz de beneficiu clinic (definit ca o reducere a transfuziei cu ≥ 2 unități pRBC/8 săptămâni comparativ cu momentul inițial) și absența a progresiei bolii. Pe baza rezultatului acestor evaluări, pacienților fie li s-a oprit tratamentul și au intrat în perioada de urmărire post-tratament, fie le-a fost continuat tratamentul în regim deschis (cu luspatercept sau epoetină alfa) atâta timp cât criteriile de mai sus au continuat să fie îndeplinite sau până când pacientul a prezentat toxicități inacceptabile, și-a retras consimțământul sau a îndeplinit orice alte criterii de oprire a tratamentului.

În total, 363 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra luspatercept subcutanat (N=182) sau epoetină alfa (N=181) la o doză de 1,0 mg/kg o dată la 3 săptămâni sau, respectiv, de 450 U/kg o dată pe săptămână. Randomizarea a fost stratificată în funcție de încărcătura transfuziei cu RBC, statusul SI și concentrația serică a eritropoietinei endogene (sEPO) la momentul inițial. Pentru luspatercept au fost permise două niveluri de creștere a dozei (la 1,33 mg/kg și la 1,75 mg/kg). Dozele au fost suspendate și ulterior reduse în caz de reacții adverse, reduse dacă hemoglobina a crescut cu ≥ 2 g/dl față de ciclul anterior și suspendate dacă hemoglobina pre-doză era ≥ 12 g/dl. Toți pacienții au primit cea mai bună îngrijire de susținere (best supportive care, BSC), care a inclus transfuzii de

RBC, utilizarea de antibiotice, terapie antivirală și antifungică și asistență nutrițională, după cum era necesar. Pentru acest studiu, BSC a exclus utilizarea ESA în afara tratamentului de studiu. Caracteristicile inițiale importante ale bolii la pacienții cu SMD din studiul ACE-536-MDS-002 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Date demografice și caracteristicile inițiale ale bolii la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N=182)	Epoetină alfa (N=181)
Date demografice		
Vârsta^a (ani)		
Mediana (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Categoriile de vârstă, n (%)		
≤64 ani	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 ani	68 (37,4)	66 (36,5)
≥75	87 (47,8)	90 (49,7)
Sex, n (%)		
Bărbat	109 (59,9)	92 (50,8)
Femeie	73 (40,1)	89 (49,2)
Rasa, n (%)		
Asiatică	19 (10,4)	25 (13,8)
Afro-americană	2 (1,1)	0
Albă	146 (80,2)	143 (79)
Nu sunt colectate sau raportate	15 (8,2)	13 (7,2)
Caracteristicile bolii		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Mediana (min, max)	7,80 (4,7, 9,2)	7,80 (4,5, 10,2)
Durata de la diagnosticul inițial de SMD (luni)^c		
Mediana	7,97	5,13
Categoriile EPO (U/l) serică, n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
Mediana EPO serică	77,245	85,370
Feritină serică (μg/l)		
Mediana (min, max)	623,00 (12,4, 3170,0)	650,00 (39,4, 6960,5)
Încărcătura transfuziilor la momentul inițial/la 8 săptămâni^e (unități pRBC), n (%)		
< 4 unități	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 unități	64 (35,2)	70 (38,7)

Clasificarea SMD conform OMS 2016 la momentul inițial, n (%)		
SMD-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
SMD-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
SMD-SI-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
SMD-SI-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
SMD/NMP-SI-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Lipsă	0	1 (0,6)
Categoria conform clasificării IPSS-R a riscului, n (%)		
Foarte scăzut	16 (8,8)	17 (9,4)
Scăzut	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermediar	34 (18,7)	29 (16,0)
Altele/lipsă	2 (1,1)	2 (1,1)
Statusul sideroblaștilor inelari (conform criteriilor OMS), n (%)		
SI+	133 (73,1)	130 (71,8)
SI-	49 (26,9)	50 (27,6)
Lipsă	0	1 (0,6)

	Luspatercept (N=182)	Epoetină alfa (N=181)
Statusul mutațional SF3B1, n (%)		
Cu mutații	114 (62,6)	101 (55,8)
Fără mutații	65 (35,7)	72 (39,8)
Lipsă	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb=hemoglobină; IPSS-R=Sistem internațional de atribuire a scorului de prognostic-Revizuit; SMD-SLD=SMD cu displazie de linie unică; SMD-MLD=SMD cu displazie multilinie; SMD-SI-SLD=SMD cu sideroblaști inelari cu displazie de linie unică; SMD-SI-MLD= SMD cu sideroblaști inelari cu displazie multilinie; SMD/NMP-SI-T= neoplasme mielodisplazice/mieloproliferative cu sideroblaști inelari și trombocitoză; SI+=cu sideroblaști inelari; SI-= fără sideroblaști inelari; SF3B1 = mutație SMD de tip splicing a factorului 3B subunitatea 1A

^a Vârsta a fost calculată pe baza datei semnării consimțământului informat.

^b După aplicarea regulii de 14/3 zile (pot fi utilizate doar valorile Hb măsurate la cel puțin 14 zile după o transfuzie, cu excepția cazului în care există o altă transfuzie în interval de 3 zile de la evaluarea Hb. Dacă are loc o transfuzie în interval de 3 zile de la evaluarea Hb, va fi utilizată valoarea Hb respectivă, în ciuda faptului că perioada de la transfuzia precedentă este < 14 zile), concentrația inițială a Hb (eficacitatea) este definită ca fiind cea mai scăzută valoare a Hb de la laboratorul central ori local sau valoarea Hb pre-transfuzie din evidențele transfuziei care a avut loc în intervalul de 35 de zile înainte de prima doză de medicament de studiu, dacă este disponibilă.

^c Numărul de luni de la data diagnosticului inițial până la data consimțământului informat.

^d Valoarea inițială a EPO a fost definită drept cea mai mare valoare EPO în intervalul de 35 de zile dinainte de prima doză de medicament de studiu.

^e Colectată timp de 8 săptămâni înainte de randomizare.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate mai jos.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu SMD în studiul ACE-536-MDS-002

Criteriul final de evaluare	Luspatercept (N=182)	Epoetină alfa (N=181)
Criteriul final de evaluare principal		
• RBC-TI timp de 12 săptămâni cu creștere Hb medie concomitentă asociată $\geq 1,5$ g/dl (Săptămânile 1-24)		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)
Diferența de risc frecventă (ÎI 95%) ^a	25,4 (15,8, 35,0)	
valoarea p	< 0,0001	
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a	3,1 (2,0, 4,8)	

Criterii finale de evaluare secundare		
• HI-E conform IWG \geq 8 săptămâni (Săptămânile 1-24)^b		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)
Diferența de risc frecvență (ÎI 95%) ^a	21,5 (12,2, 30,7)	
valoarea p	< 0,0001	
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a	2,8 (1,8, 4,5)	
• RBC-TI timp de 24 săptămâni (Săptămânile 1-24)		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)
Diferența de risc frecvență (ÎI 95%) ^a	16,3 (7,1, 25,4)	
valoarea p	0,0003	
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a	2,3 (1,4, 3,7)	
• RBC-TI timp de \geq 24 săptămâni (Săptămânile 1-48)		
Numărul de respondenți (rata de răspuns %) (ÎI 95%)	99 (60,7) (52,8, 68,3)	66 (39,5) (32,1, 47,4)
Diferența de risc frecvență (ÎI 95%) ^a	20,7 (10,8, 30,6)	
valoarea p	p < 0,0001 ^c	
Raportul probabilităților (ÎI 95%) ^a	2,6 (1,6, 4,3)	

EOT=sfârșitul tratamentului; Hb=hemoglobină; NE=neestimabil; RBC=transfuzie de eritrocite

^a Pe baza testului stratificat CMH pentru încărcătura transfuziilor de RBC la momentul inițial (< 4, \geq 4 unități pRBC), statusul SI (SI+, SI-) și nivelul sEPO (\leq 200, > 200 U/l). Este prezentată valoarea p unilaterală.

^b HI-E = ameliorare hematologică – eritroide. Proporția de pacienți care îndeplinesc criteriile HI-E conform criteriilor Grupului de lucru internațional (IWG) din 2006, susținute pe o perioadă de 56 de zile consecutive în perioada de tratament indicată. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC \geq 4 unități/8 săptămâni, HI-E a fost definită ca o reducere a transfuziilor de RBC de cel puțin 4 unități/8 săptămâni. Pentru pacienții cu o încărcătură inițială a transfuziilor de RBC < 4 unități/8 săptămâni, HI-E a fost definită ca o creștere medie a Hb \geq 1,5 g/dl timp de 8 săptămâni în absența transfuziilor de RBC.

^c Valoarea p nominală

Efectul tratamentului cu luspatercept asupra RBC-TI \geq 12 săptămâni și creșterii concentrației Hb \geq 1,5 g/dl a fost mai mare decât al epoetinei alfa în toate subgrupurile bazate pe datele demografice inițiale relevante din punct de vedere clinic și în majoritatea subgrupurilor bazate pe caracteristicile bolii, cu excepția pacienților fără sideroblaști inelari, unde efectul tratamentului cu luspatercept a fost comparabil cu cel al epoetinei alfa.

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI LUSPATERCEPT este menționat în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C, la Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, P3: *Programul național de*

oncologie, poziția 167 și în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.1: Hemofilia și talasemie la poziția 16.

3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul DCI LUSPATERCEPT (DC REBLOZYL) este rambursat în 3 state membre ale Uniunii Europene, pentru indicația actualizată conform RCP, după cum urmează: Austria, Germania, și Grecia.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI LUSPATERCEPT (DC REBLOZYL) cu indicația „la adulți pentru tratamentul anemiei dependente de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar” **întreține criteriile de adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 prin completarea protocolului de prescriere a DCI LUSPATERCEPT cu includerea noului segment populațional conform RCP ului.

Referințe bibliografice

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Reblozyl. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240327162170/anx_162170_ro.pdf;
2. Hasserjian RP. Myelodysplastic Syndrome Updated. Pathobiology. 2019;86(1):7-13. doi: 10.1159/000489702. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30041243.
3. Loghavi S, Kanagal-Shamanna R, Khoury JD, Medeiros LJ, Naresh KN, Nejati R, Patnaik MM; WHO 5th Edition Classification Project. Fifth Edition of the World Health Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissue: Myeloid Neoplasms. Mod Pathol. 2024 Feb;37(2):100397. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100397. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38043791
4. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
5. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
6. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

Raport finalizat la data de: 19.07.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

