



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUSPATERCEPT

INDICAȚIE: *indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie*

Data depunerii dosarului	18.01.2021
Numărul dosarului	1109

PUNCTAJ: 80 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LUSPATERCEPT

1.2. DC: REBLOZYL 25 mg si REBLOZYL 75 mg, pulb. pt. sol. inj.

1.3. Cod ATC: B03XA06

1.4. Data eliberării APP: 25.06.2020

1.5. Deținătorul de APP: Celgene Europe B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție injectabilă
Concentrația	50 mg/ml
Calea de administrare	Administrare subcutanată
Mărimea ambalajului REBLOZYL 25 mg	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil galben din PP x 0,5 ml de luspatercept (3 ani)
Mărimea ambalajului REBLOZYL 75 mg	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil portocaliu din PP x 1,5 ml de luspatercept (3 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat si completat :

REBLOZYL 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă	Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	7.699,19
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	7.699,19

REBLOZYL 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă	Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	22.950,71
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	22.950,71

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

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
REBLOZYL este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie.	Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni. La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.	Nu este menționată.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru Reblozyl.

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 m²). Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m²) din cauza lipsei datelor clinice. Pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial trebuie monitorizați îndeaproape pentru funcția renală conform standardului de îngrijire.

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 x LSN. Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu ALT sau AST ≥ 3 x 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 luni în β-talasemie. Siguranța și eficacitatea administrării Reblozyl la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite în β-talasemie.

GENERALITĂȚI PRIVIND BETA-TALASEMIA

Beta talasemia se caracterizează printr-un deficit genetic în sinteza lanțurilor de β-globină reprezentând o povară substanțială globală pentru sănătate (1,2). Producția defectuoasă a lanțurilor de β-globină a hemoglobinei adulte determină un raport dezechilibrat dintre α-globină și β-globină (2,3). Mutațiile genetice și modificatorii secundari care afectează acest dezechilibru determină severitatea eritropoiezei ineficiente și a anemiei cronice (2,3). Excesul relativ de lanțuri de α-globină duce la creșterea apoptozei precursorului eritroid, ineficiența eritropoiezei, expansiunea extramedulară, splenomegalie și anemie microcitară (4). Gena lanțului beta afectat este localizată în cromozomul 11 și este o genă specifică, activată în stadiile tardive ale eritropoiezei. La nivel biosintetic, sindroamele sunt clasificate în funcție de lanțurile de globină afectate și în special dacă există deficit parțial (β⁺) sau complet (β⁰) în producția de lanțului. Talasemia majoră este cea mai severă formă și se caracterizează printr-o anemie microcitară severă dependentă de transfuzii (Hb 3 până la 4 g/dl) cu genotip β⁰/β⁰ sau β⁰/β⁺ și constituirea corespunzătoare a hemoglobinei de tip HbA₂ ≥5%, HbF până la 95% și nu HbA. Beta talasemia intermedia se manifestă clinic sub forma anemiei microcitice moderate (are un genotip al β⁺ / β⁺ și al valorilor tipice pentru analiza hemoglobinei HbA₂ ≥4%, HbF până la 50%). Anemia microcitară moderată și ușoară sunt caracteristice beta talasemiei minore în care genotipul este β/β⁰ sau β/β⁺ analiza hemoglobinei și HbF este de până la 5 % (5).

Transfuzia combinată cu terapia de chelare pentru sindroamele β talasemice severe (talasemie transfuzio-dependentă a avut succes în extinderea speranței de viață, scăderea comorbidităților și îmbunătățirea calității vieții. Cu toate acestea, acest lucru pune solicitări pe tot parcursul vieții nu numai pacienților, ci și sistemelor de îngrijire a sănătății care au sarcina de a oferi tratament pe termen lung și sprijin cuprinzător. Programele de prevenire și abordările curative sunt, prin urmare, o parte importantă a



strategiei generale. Tratamentele curative modifică dinamica costurilor de îngrijire a sănătății unui pacient, de la angajamentul financiar de peste 50 de ani, la o investiție potențială „unică”. Începând cu anii 1980, acest lucru a fost de obicei disponibil doar pentru aproximativ 30% dintre copiii mici cu donatori de frate. Prin îmbunătățirea siguranței donatorilor înrudiți și a transplanturilor de celule stem hematopoietice haploidentice, dimensiunea potențială a fondului de donatori pentru terapiile curative poate fi crescută. Progresele recente în terapia genică demonstrează că chiar și pacienților lipsiți de un donator asociat li se poate face transfuzie independentă cu o autogrefă de celule stem autologe modificate genetic, cu un risc redus pe termen scurt. Tratamentele non-curative au, de asemenea, o valoare potențială prin scăderea utilizării sângelui și a chelatorilor și scăderea vizitelor la spital. Un exemplu este luspatercept, o capcană activin-receptor care modifică semnalizarea factorului de creștere transformant- β , crescând astfel eficiența eritropoiezei (6).

Comitetul pentru medicamente orfane a recomandat Reblozyl-ul (proteina de fuziune recombinantă constând dintr-o formă modificată a domeniului extracelular al activinei umane receptorul IIb legat de domeniul IgG1 Fc uman), cu DCI luspatercept, pentru tratamentul beta-talasemiei intermediare și majore. Raportul de evaluare pentru menținerea desemnării ca afecțiune orfană se bazează pe faptul că Beta talasemia majoră provoacă o anemie hipocromă, microcitară, care se dezvoltă în primul an de viață. În lipsa transfuziilor, aproximativ 85% dintre pacienți mor la vârsta de cinci ani. Modificarile măduvei osoase datorate eritropoiezei ineficiente au ca rezultat deformările dureroase ale craniului și feței, sindromul periarticular, microfracturi și osteomalacie. Tulburările ce apar progresiv la nivel hepatic, cardiac endocrine sunt datorate acumulării și depunerii fierului în țesuturile ca urmare a transfuziilor (6).

Numarul persoanelor afectate sau aflate la risc, conform documentației din literatură de specialitate pusă la dispoziție de către sponsor este un interval cuprins de la 0,06 la 1,1 din 10.000 în conformitate la tipul de publicații utilizate pentru UE27 și Marea Britanie (6).

2. LOCUL ȘI ROLUL LUSPATERCEPTULUI ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU BETA-TALASEMIE

Pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzie au nevoie de transfuzii regulate de celule roșii. Luspaterceptul, proteina de fuziune recombinantă care se leagă pentru a selecta liganzii superfamiliei β cu factor de creștere transformant, poate spori maturarea eritroidei și reduce sarcina transfuzională (numărul total de unități de celule roșii transfuzate) la astfel de pacienți.

Conform studiului randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat în 65 de locații din 15 țări (Australia și țări din Europa, Orientul Mijlociu, Africa de Nord, America de Nord și Asia de Sud-Est), procentul pacienților cu β -talasemie dependentă de transfuzie care au avut o reducere a sarcinii transfuzionale a fost



semnificativ mai mare în grupul luspatercept decât în grupul placebo și puține evenimente adverse au condus la întreruperea tratamentului. Au fost eligibili pentru includerea în studiu pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste cu β -talasemie confirmată și care primeau în mod regulat transfuzii. Conform metodologiei din acest studiu randomizat, dublu-orb, de fază 3, s-a atribuit, într-un raport 2: 1, adulților cu β -talasemie dependentă de transfuzie să primească cea mai bună îngrijire de susținere plus luspatercept (la o doză de 1,00 la 1,25 mg pe kilogram greutate corporală) sau placebo timp de cel puțin 48 de săptămâni(7).

Acest studiu internațional, de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, a stabilit eficacitatea și siguranța luspatercept în reducerea sarcinii transfuzionale la pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzie. Rezultatele tuturor analizelor de eficacitate primare și secundare cheie au fost în favoarea luspatercept față de placebo. Mai mult, un procent mai mare de pacienți din grupul luspatercept decât din grupul placebo au avut reduceri ale sarcinii transfuzionale de cel puțin 33% sau cel puțin 50% față de valoarea inițială în timpul oricărui interval de 12 săptămâni sau 24 de săptămâni; în grupul luspatercept, reducerile sarcinii transfuzionale de cel puțin 33% și cel puțin 50% au fost atinse cu 71% și, respectiv, 40% dintre pacienți în timpul oricărui interval de 12 săptămâni. Independența transfuziei a fost atinsă de 11% dintre pacienții din grupul luspatercept în timpul oricărui interval de 8 săptămâni. Nivelurile de hemoglobină înainte de transfuzie au fost menținute; prin urmare, beneficiul observat al luspatercept asupra reducerii sarcinii transfuzionale nu s-a datorat variației pragurilor de hemoglobină pentru transfuzie (8).

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La data de 22 august 2014 Comisia Europeană acordată desemnarea orfană către IDEA Innovative Drug European Associates Limited, Regatul Unit, pentru proteina de fuziune recombinantă constând dintr-o formă modificată a domeniului extracelular al activinei umane receptorul IIB legat de domeniul IgG1 Fc uman pentru tratamentul sindroamelor mielodisplazice înregistrat în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU / 3/14/1331(9).

În iunie 2015 sponsorizarea a fost transferată către Celgene Europe Limited, Regatul Unit și ulterior, în septembrie 2018 către Celgene Europe BV, Olanda. Proteina de fuziune recombinantă constând dintr-o formă modificată a domeniului extracelular al receptorului activin uman IIB legat de domeniul IgG1 Fc uman pentru tratamentul sindroamelor mielodisplazice a fost autorizată în UE ca Reblozyl începând cu 25 iunie 2020.

Sponsorizarea a fost transferată în februarie 2021 către Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda (9).





**4. AVIZUL DE DONAȚIE ELIBERAT DE ANMDMR ȘI DOVADA ASIGURĂRII TRATAMENTULUI CU
MEDICAMENTUL DONAT PENTRU O PERIOADĂ DE MINIMUM 12 LUNI, PENTRU INDICAȚIA DEPUȘĂ, PENTRU
O PROPORȚIE DE MINIMUM 50% DIN POPULAȚIA ELIGIBILĂ PENTRU TRATAMENT, CONFORM RCP**

Conform OMS 861/2014 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 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, precum și a căilor de atac, modificat și completat prin OMS 1353/2020, Anexa nr. 1, Criterii de evaluare, Tabelul nr. 5.

- Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată, dacă solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP, se pot primi 10 puncte în plus față de cele 70.

Astfel, prin adresa nr. 1109C/19.08.2021, deținătorul autorizației de punere pe piață a notificat ANMDMR cu privire la îndeplinirea acestui criteriu, atașând la dosarul medicamentului avizul de donație în acord cu OMS 1032/2011 pentru aprobarea Normelor privind donațiile de medicamente, materiale sanitare, dispozitive medicale, vaccinuri, seruri și consumabilele aferente, împreună cu anexele.

Comisia de specialitate Hematologie din cadrul Ministerului Sănătății, ca urmare a solicitării companiei Bristol Myers Squibb Marketing Services SRL a estimat un număr maxim de 75 de pacienți adulți cu anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie eligibili pentru terapia cu luspatercept.

Ca urmare a răspunsului primit din partea Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății





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

(The following table content is extremely blurry and illegible. It appears to be a multi-column table with various rows of data.)



vârstă mediană de 32 de ani

[Blurred text block]

[Blurred text block with green highlight]

[Blurred text block]

[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]
[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]
[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]
[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]
[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]	[Blurred]

[Blurred text block]

[Blurred text block]





5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul [...] d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP</i>	10
TOTAL PUNCTAJ	80

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Luspatercept** și **DC Reblozyl** întrunește punctajul de admitere **necondiționată** 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, 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 incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru cu **DCI Luspatercept** și **DC Reblozyl** pentru indicația: " *tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie*".

Referințe:

1. Weatherall DJ. Bolile moștenite ale hemoglobinei sunt o povară emergentă la nivel mondial pentru sănătate. *Blood* 2010; 115: 4331 - 4336.
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Talasemie. *Lancet* 2018; 391: 155 - 167.
3. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Talasemii non-transfuzionale dependente. *Haematologica* 2013; 98: 833 - 844.



4. Li H, Rybicki AC and all, Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice. *Nat Med.* 2010 Feb;16(2):177-82. doi: 10.1038/nm.2073. Epub 2010 Jan 24.
5. EMA, Committee for Orphan Medicinal Products, Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept) 25 June 2020, EMADOC-1700519818-468538
6. Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. Porter J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):361-370. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.361.
7. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT and all, A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1219-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. PMID: 32212518 Clinical Trial.
8. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020;382(2):140-51.
9. Agency EM. Decizia Comisiei EU/3/14/1331 privind desemnarea produsului "pentru proteina de fuziune recombinantă constând dintr-o formă modificată a domeniului extracelular al activinei umane receptorul IIB legat de domeniul IgG1 Fc uman pentru tratamentul sindroamelor mielodisplazice" ca produs medicamentos orfan - 22 August 2014 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210212150733/dec_150733_ro.pdf accessed jul 2021.
10. Alireza Abdollah Shamshirsaz¹, Mir Reza Bekheirnia, Mohammad Kamgar, Nima Pourzahedgilani, Navid Bouzari, Mohammadreza Habibzadeh, Reza Hashemi, Amirhooshang Abdollah Shamshirsaz, Shahriar Aghakhani, Hooman Homayoun, Bagher Larijani, " Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran
11. A T Soliman 1, N El Banna, M Abdel Fattah, M M ElZalabani, B M Ansari, Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data, *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 47, no.5, pp.541-548,1998.
12. Meropi Toumba 1, Andreas Sergis, Constantinos Kanaris, Nicos Skordis, Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major, vol. 5 no. 2, pp. 642-648,2007.

Raport finalizat la data de: 25.11.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

