



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUSPATERCEPT

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu 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*

Data depunerii dosarului	18.01.2021
Numărul dosarului	1110

PUNCTAJ: 80





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:

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
REBLOZYL este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu 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.	Doza inițială recomandată de Reblozyl 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.	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.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND SINDROAMELE MIELODISPLAZICE

Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt tulburări ale celulelor stem hematopoietice predominante la vârstnici, caracterizate prin hematopoieza inefficientă care duce la citopenii sanguine și progresia către leucemie acută mieloidă într-o pătrime până la o treime din cazuri(1). Anemia este cel mai frecvent tip de citopenie; cu toate acestea, pot fi prezente și neutropenie și / sau trombocitopenie. Aproximativ 39% dintre pacienții cu SMD au anemie singură, 27% au o scădere a eritrocitelor și în 1 alt tip de celule, iar 15% au pancitopenie(2, 3).

Fiziopatologia acestora se caracterizează printr-un proces în mai multe etape care implică modificări citogenetice și/sau mutații genetice(4), anomalii ale micromediului măduvei osoase(5) și hipermetilare genică răspândită în stadii avansate(6, 7).

Vârsta medie la diagnosticarea SMD este de ± 70 de ani și <10% sunt mai mici de 50 de ani(8).

Incidența SMD este de aproximativ 4 cazuri / 100 000 locuitori / an (ajungând la 40-50 / 100 000 la pacienții cu vârsta ≥ 70 de ani)(8).

Nu există diferențe etnice cunoscute în incidența SMD, dar la populațiile asiatice, SMD tinde să apară la o vârstă mai timpurie, mai des cu măduvă hipocelulară și mai rar cu deleție 5q izolată („sindrom 5q”).

Trisomia 8 pare să apară și mai frecvent la populațiile asiatice comparativ cu populațiile occidentale(9). Etiologia SMD este cunoscută doar în 15% din cazuri. O predispoziție moștenită la SMD se observă la o treime dintre pacienții cu SMD pediatrici, inclusiv sindromul Down, anemia Fanconi și neurofibromatoza. Este mai puțin frecventă la adulți, dar o predispoziție moștenită trebuie evaluată la SMD care apare la adulții tineri sau la familiile cu alte cazuri de sindroame mielodisplazice, leucemie acută mieloidă sau anemie aplastică. Mutații punctuale ale mai multor gene, inclusiv DDX 41, GATA2, RUNX 1, ANKRD 26, ETV6 și gene complexe telomerazice (TERC, TERT) au fost găsite în astfel de cazuri familiale(10).



Factorii de mediu includ expunerea anterioară la chimioterapie (ChT), în special agenți alchilanți și analogi purinici, radioterapie (RT) sau radiații ionizante și fumatul de tutun. Factorii profesioniști recunoscuți includ benzenul și derivații acestuia,¹³ și mai multe cazuri de MDS sunt raportate în rândul lucrătorilor agricoli și industriali. Cazurile de „Sindroame mielodisplazice secundare”, în special cele care apar după ChT (MDS legat de terapie), au în general factori prognostici slabi, inclusiv descoperiri citogenetice complexe care implică cromozomii 5 și/sau 7 și/sau 17p(11).

Diagnostic și patologie/biologie moleculară

Diagnosticul SMD se bazează pe examinarea sângelui și a măduvei osoase, prezentând citopenii sanguine, în general măduvă hipercelulară (dar uneori hipocelulară) cu displazie, cu sau fără un exces de diferențieri⁽¹²⁾.

Instrumentele de diagnostic bine stabilite pentru SMD cu disponibilitate largă sunt numărul de sânge periferic și diferențiat, citomorfologia frotiurilor de sânge periferic și măduvă osoasă și citogenetica celulelor măduvei osoase [I, A]. La diagnostic, se recomandă insistent histologia biopsiilor de trefină din măduva osoasă, în special pentru a exclude alte cauze ale citopeniei și din cauza informațiilor sale prognostice potențiale [I, A]. În cazuri dificile, cum ar fi citopeniile cu modificări morfologice nespecifice și fără modificări citogenetice, analiza moleculară prin tehnici de secvențiere de generație următoare pentru a demonstra clonalitatea [I, A] și, în mâinile experimentate, citometria în flux a celulelor din sânge și măduvă poate fi utilă pentru diagnostic [II, B].

Diagnosticările diferențiale ale SMD includ antecedente de medicație sau ingestie de alcool sau alte medicamente și excluderea altor boli, inclusiv tulburări autoimune, insuficiență renală, tumori maligne, infecții cronice, anemie aplastică și hemoglobinurie nocturnă paroxistică (PNH)⁽¹³⁾.

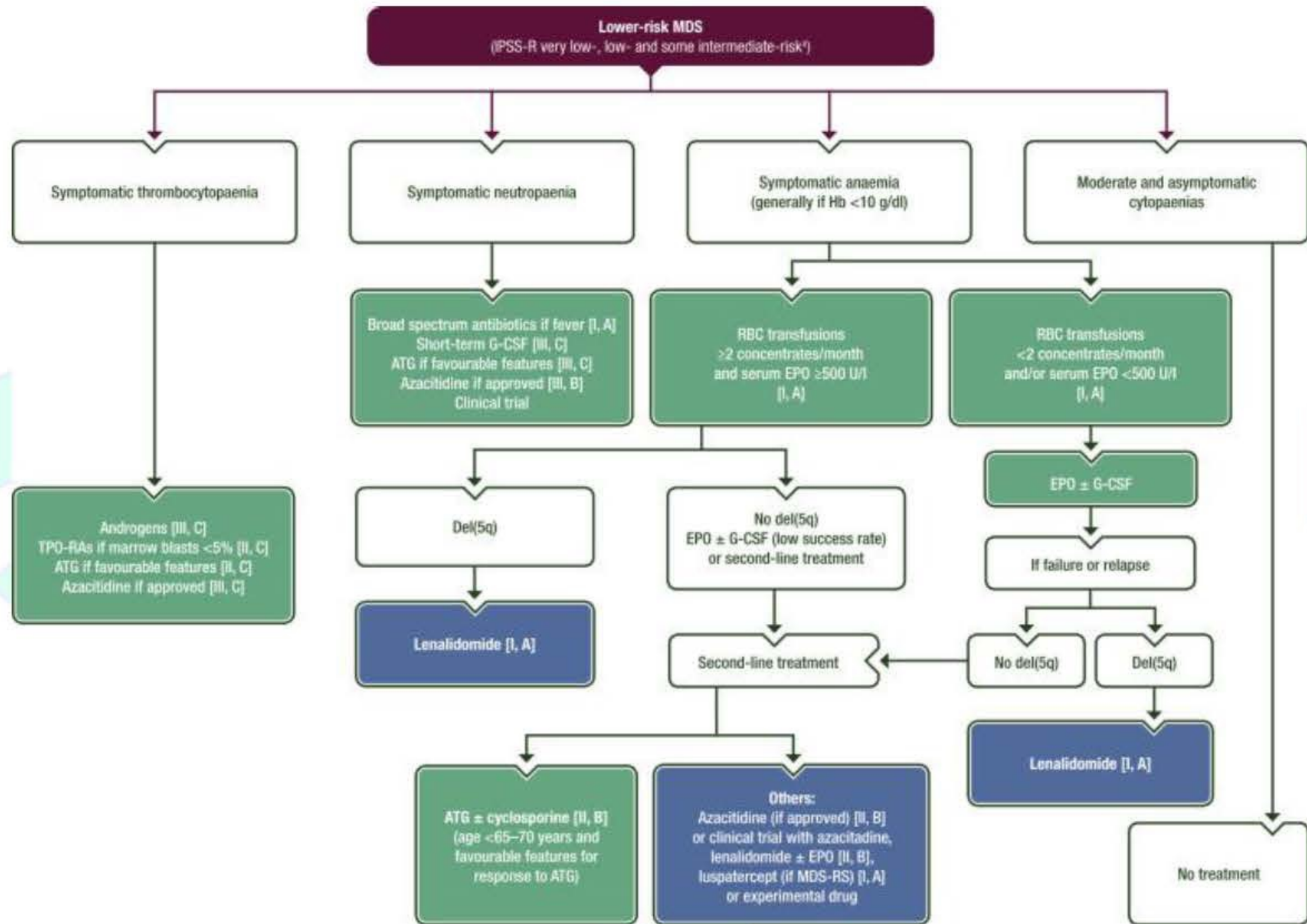
MDS ar trebui să fie clasificate în conformitate cu criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)⁽¹²⁾ cu prognostic stabilit de sistemul internațional de notare a prognosticului (IPSS)⁽³⁾ sau mai bine zis, versiunea sa revizuită (IPSS-R)⁽¹⁴⁾. Prognosticul se bazează pe procentul de explozie a măduvei, numărul și întinderea citopeniei și anomaliile citogenetice, care sunt grupate în IPSS-R^(3, 14). Tratamentul variază de la terapia simptomatică pentru citopenii, în special transfuzii, până la transplantul alogen de celule stem (allo-SCT).

Tratamentul SMD cu risc mai mic

În SMD cu risc mai redus, riscul de progresie a LMA este mai mic și aproximativ jumătate dintre pacienții vârstnici mor din alte cauze decât SMD sau LMA. Prin urmare, principala prioritate este, în general, tratamentul citopeniei, în principal al anemiei (de obicei citopenia predominantă) și îmbunătățirea calității vieții (QoL). Totuși, unii dintre acești pacienți pot fi identificați ca având un prognostic mai slab, fie prin scorul lor IPSS-R⁽¹⁴⁾ sau prin alte caracteristici biologice, cum ar fi mutațiile somatice⁽¹⁵⁾ sau ulterior prin

rezistența lor la tratamentul de primă linie(16), și pot beneficia de tratamente aplicate în general la SMD cu risc mai mare [IV, C]. Acest lucru se aplică în special pacienților cu un IPSS-R intermediar (*Figura 1*).

Figura 1 Algoritm de tratament pentru MDS cu risc mai mic(11).



Anemia datorată eșecului tratamentelor specifice necesită adesea transfuzii repetate de masa eritrocitară, ceea ce duce la o supraîncărcare de fier.

Managementul actual se bazează pe transfuzii frecvente cu masa eritrocitară și pe factori de creștere eritroidă pentru a atenua simptomele. Cu toate acestea, dependența pacienților cu SMD de transfuziile repetate duc adesea la consecințe clinice și economice semnificative, la rezultate mai slabe și la o diminuarea calității vieții legate de sănătate. În plus, intensitatea și durata dependenței de transfuzia cu masa eritrocitară pot influența răspunsurile la tratament după progresia bolii. Factorii de creștere eritropoietică pot atenua nevoia de transfuziilor la unii pacienți cu SMD, deși doar o minoritate de pacienți prezintă răspunsuri. Strategiile de tratament emergente pentru a reduce sau elimina necesitatea transfuziilor de eritrocite la pacienții cu SMD includ medicamente imunomodulatoare, terapie imunosupresoare și agenți de diferențiere. Medicamentul imunomodulator lenalidomidă la pacienții care au SMD cu deleție 5q este unic printre abordările emergente, prin faptul că s-au realizat activitatea de remitere citogenetică și răspunsuri eritroide durabile(17).



3. LOCUL ȘI ROLUL LUSPATERCEPTULUI ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROAME MIELODISPLAZICE

Luspatercept (ACE-536) este o proteină de fuziune nouă care blochează factorii de creștere beta (TGF β) inhibitori ai superfamiliei eritropoiezei. Luspatercept (ACE-536) a demonstrat recent rezultate promițătoare în SMD dependente de transfuzia de masa eritocitară, cu risc mai mic, cu răspuns eritroid și RBC-TI de 63% și, respectiv, 38%, cu toxicitate limitată într-un studiu de fază II și chiar mai bine rezultă la pacienții cu mutație MDS-RS sau SF3B1. Rezultatele au fost confirmate într-un studiu randomizat de fază III controlat cu placebo la pacienții dependenți de transfuzie RBC cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar SMD-RS sau cu mutație SF3B1 refractară la ESA (clasificare conform sistemul internațional de evaluare a prognosticului revizuit) (18, 19).

În cadrul studiului dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3, au fost repartizați în mod aleatoriu pacienți cu sindroame mielodisplazice cu risc foarte scăzut, risc scăzut sau cu risc intermediar (definit conform Sistemului internațional revizuit de evaluare a prognosticului) cu sideroblastic inelari, la care s-au administrat în mod regulat transfuzii de eritrocite și care au primit fie luspatercept (la o doză de 1,0 până la 1,75 mg per kilogram de greutate corporală), administrat subcutanat la fiecare 3 săptămâni, fie placebo.

Obiectivul principal a fost transfuzia independentă timp de 8 săptămâni sau mai mare pe perioada săptămânilor 1 până la 24, iar următorul obiectiv a fost transfuzia independentă timp de 12 săptămâni sau mai mare, evaluată în săptămânile 1-24 și săptămânile 1 - 48.

Dintre cei 229 de pacienți înrolați, 153 au fost repartizați aleatoriu să primească luspatercept iar 76 să primească placebo. Independența transfuziei timp de 8 săptămâni sau mai mult a fost observată la 38% dintre pacienții din grupul luspatercept, comparativ cu 13% dintre cei din grupul placebo ($P < 0,001$). Un procent mai mare de pacienți din grupul luspatercept decât din grupul placebo a atins punctul final cheie secundar (28% față de 8% pentru săptămânile 1 până la 24 și 33% față de 12% pentru săptămânile 1 până la 48). Cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu luspaterceptul (de orice grad) au inclus oboseală, diaree, astenie, greață și amețeli. Incidența evenimentelor adverse a scăzut în timp.

Analizând rezultatele acestui studiu se poate constata faptul că Luspaterceptul a redus severitatea anemiei la pacienții cu sindroame mielodisplazice cu risc mai mic cu sideroblaste inelare care primiseră transfuzii regulate de celule roșii și care aveau o boală refractară sau puțin probabilă să răspundă la agenții stimulatori ai eritropoiezei sau care au întrerupt acest lucru agenți din cauza unui eveniment advers(18).



4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA

STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La data de 22 august 2014 Comisia Europeană a acordat 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(20).

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.

La momentul desemnării, sindroamele mielodisplazice se întâlneau la un număr de aproximativ 2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a echivalat cu un total de aproximativ 103.000 de persoane și valoare ce se situează sub plafonul pentru desemnarea ca orfan (5 persoane din 10.000).

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, facând astfel dovada asigurării tratamentului pentru pacienți în acord cu indicația din RCP.*

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 85 de pacienți adulți cu 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 eligibili pentru terapia cu luspatercept.





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 pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; 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 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".

Referințe:

1. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9936):2239-52.
2. Lawrence LW. Refractory anemia and the myelodysplastic syndromes. *Clin Lab Sci*. 2004;17(3):178-86.
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
4. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2496-506.
5. Yang L, Qian Y, Eksioğlu E, Epling-Burnette PK, Wei S. The inflammatory microenvironment in MDS. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(10):1959-66.
6. Shen J, Wang S, Zhang YJ, Kappil MA, Chen Wu H, Kibriya MG, et al. Genome-wide aberrant DNA methylation of microRNA host genes in hepatocellular carcinoma. *Epigenetics*. 2012;7(11):1230-7.
7. Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O'Keefe C, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*. 2009;113(6):1315-25.
8. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011;35(12):1591-6.
9. Miyazaki Y, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS. *Leuk Res*. 2018;73:51-7.
10. Drazer MW, Kadri S, Sukhanova M, Patil SA, West AH, Feurstein S, et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv*. 2018;2(2):146-50.
11. Fenaux P, Haase D, Santini V. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 32:142-56.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
13. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res*. 2007;31(6):727-36.
14. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
15. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N, et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3376-82.
16. Park S, Hamel JF, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1591-7.
17. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2006;106(10):2087-94.
18. 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.
19. FDA. FDA approves luspatercept-aamt for anemia in adults with MDS. United States Food and Drug Administration: 2021; 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-luspatercept-aamt-anemia-adults-mds>. accessed jul 2021.
20. 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/2010/2010072782208/dec_82208_ro.pdf. accessed jul 2021.

Raport finalizat la data de: 25.11.2021

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