

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

I. Indicatia terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar, la adulți.

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)

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.

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 mai jos.

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: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	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: • necesită în continuare transfuzii de RBC sau • nu a atins concentrația Hb ≥ 10 g/dl și creșterea Hb este < 1 g/dl	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 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, doza trebuie crescută cu un nivel al dozei conform tabelului de mai jos:

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 ≥ 12 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 nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Dozele reduse în timpul tratamentului cu luspatercept

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

Modificări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse

Instrucțiunile privind întreruperea administrării sau reducerea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Instrucțiuni privind modificarea dozei

Reacții adverse legate de tratament	Instrucțiuni privind doza
Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial
Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3	- Se întrerupe tratamentul - Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform

	ghidului de reducere a dozei
Alte reacții adverse de Gradul ≥ 3 persistente	• Se întrerupe tratamentul • Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei
Mase hematopoitice extramedulare (mase EMH) care cauzează complicații grave	• Se oprește administrarea tratamentului

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 intrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o scădere a încărcăturii transfuziilor, inclusiv fără creșterea Hb față de valoarea inițială, 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 care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie si oncologie (după caz).”