

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT

I. Indicatia terapeutică

Anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu anemie asociată β -talasemiei dependentă și non-dependentă de transfuzii

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Pacienți care necesită tratament pentru controlul creșterii masei hematopoietice
- extramedulare (mase EMH)

IV. Tratament⁸⁰

Doze:

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

La pacienții β -talasemiei dependentă de transfuzii 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. 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.

La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut sau nu s-a menținut un răspuns, definit ca o creștere a valorii inițiale a Hb înainte de administrarea dozei de ≥ 1 g/dl, după ≥ 2 doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeași valoare a dozei (în absența transfuziilor, adică la cel puțin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel

Creșterea la următorul nivel al dozei în funcție de doza actuală este prezentată mai jos.

Doza actuală	Doza crescută
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Se aplică numai pentru talasemia ne dependentă de transfuzii

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Reducerea dozei și amânarea 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 după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg pentru β -talasemie dependentă de transfuzii și sub 0,6 mg/kg pentru β -talasemie non-dependentă de transfuzii.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept:

Doza curentă	Doza redusă
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Instrucțiunile privind reducerea dozelor, amânarea sau oprirea administrării ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept:

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 hematopoietice extramedulare 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.

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

Evenimente tromboembolice

La pacienții cu β -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții cu dependență de transfuzii și la 0,7% dintre pacienții non-dependenți de transfuzii tratați cu luspatercept în cele 2 studii clinice pivot.

Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu β -talasemie cu risc crescut.

Mase hematopoietice extramedulare

La pacienții cu β -talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

La pacienții cu β -talasemie non-dependenți de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

Pacienții cu mase EMH trebuie monitorizați, la inițierea și în timpul tratamentului, pentru simptome și semne sau complicații cauzate de masele EMH.

Hipertensiune arterială

În studiile pivot, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial. S-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienții cu β -talasemie non-dependenți de transfuzii tratați cu luspatercept. Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat.

Fractură traumatică

La pacienții cu β -talasemie non-dependenți de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de fractură traumatică.

Reacții adverse

β -talasemie dependentă de transfuzii

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

β -talasemie non-dependenți de transfuzii

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială.

Durerea osoasă, durerea de spate, infecțiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea și prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament nu au fost grave și nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară și artralgia.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată tensiunea arterială și valoarea hemoglobinei (Hb) 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 oprire a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor pentru pacienții cu 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.

VIII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”