



Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Luspatercept

Handelsnavn:

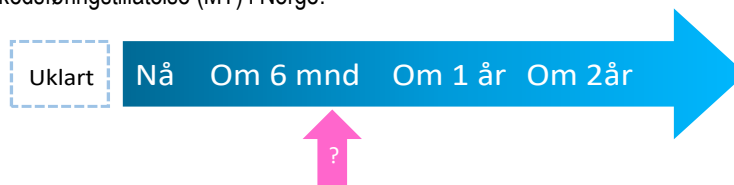
ATC-kode: B03X (andre midler mot anemi)

MT søker/innehaver: Celgene Europe Ltd. (1)

Finansierungsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Luspatercept er et rekombinant activin type II reseptorprotein som binder seg til ligander for transformerende vekstfaktor (TGF) beta. Proteiner i TGF-superfamilien er involvert i erytropoesen (produksjonen av røde blodceller). Ved å binde seg til endogene ligander for TGF-beta kan luspatercept regulere differensieringen og modningen av røde blodceller slik at produksjonen av friske røde blodceller øker. Luspatercept er formulert som subkutane injeksjoner (1, 2, 3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Anemi betyr at for få røde blodceller sirkulerer rundt i kroppen. Et indirekte mål på antall røde blodceller fås ved å måle konsentrasjonen av hemoglobin i blodet. Hemoglobin binder oksygen og sørger for oksygentransport fra lungene og til kropsvev. Både pasienter med myelodysplastiske syndromer og betatalassemi kan utvikle behandlingstrengende anemi.

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Tilstandene karakteriseres av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller som fører til perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni) og økt risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er omtrent 73 år (4).

Talassemi er en heterogen gruppe med arvelige anemier som fører til feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Hemoglobin består av to globinkjeder (alfa- og betaglobulin) med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin og redusert syntese av normale betakjeder. Dette fører til nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og anemi av varierende alvorlighetsgrad. Pasienter med betatalassemi major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediær, mens pasienter med betatalassemi minor har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer. Det antas at 80-90 millioner mennesker i verden bærer på en kopi av sykdomsgenet for betalassemi og at om lag 15 millioner av disse er rammet av klinisk symptomgivende talassemi. Betatalassemi rammer gjerne befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av Asia. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. I 1996 kjente sykehusene til 28 tilfeller av betatalassemi i Norge, hvorav fem betatalassemi major og tre intermediær. Antall tilfeller i Norge vil påvirkes av innvandring fra høyprevalente områder. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet (5, 6).

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Dagens behandling

Myelodysplastiske syndromer (MDS) behandles etter Nasjonale faglige retningslinjer. MDS inndeles i ulike alvorlighetsgrader (lav og intermediær risiko utgjør om lag 70% av tilfellene) og behandlingen tilpasses deretter. Pasienter under 70 år vurderes som potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon som er eneste kurative behandling. Umiddelbar behandling med azacitidin (cytostatikum) kan være aktuelt. Pasienter med anemi vurderes for behandling med erythropoietin med eller uten granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Immunsuppresjon kan også være aktuelt hos enkelte pasienter. Hvis pasienten har anemi og ikke er aktuell for erythropoietin eller immunsuppressiv behandling, gis pasienten blod slik at livskvalitetet opprettholdes. Jernchelering kan være nødvendig (4).

Alvorlig betatalassemi behandles med blodtransfusjoner og folat-substitusjon. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling. Eneste kurative behandling er allogen beinmargstransplantasjon (5, 6).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

Det er identifisert to registrerte forslag/ID om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2017_077](#) Darbepoetin alfa (Aranesp) (behandling av anemi hos voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer) og [ID2019_046](#) Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi).

Metodevurdering eller systematiske oversikter – internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (7).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 2, 3).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N = antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N=229 adults with very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Placebo	Red blood cell transfusion independence $\geq$ 8 weeks (week 1 through week 24)	MEDALIST, NCT02631070 (fase 3)	2020
N=336 adults who require regular red blood cell transfusions due to beta thalassemia	Luspatercept (once every 21 days) plus best supportive care	Placebo plus best supportive care	Hematological improvement from week 13 to week 24 compared to 12-week prior to randomization ($\leq$ week 24)	BELIEVE, NCT02604433 (fase 3)	2025
Estimated N=350 adults with very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes (erythropoietin stimulating agents naïve)	Luspatercept (1 mg/kg s.c. inj. every 3 weeks)	Epoetin alfa 450 IU/kg s.c. weekly	Red blood cell transfusion independence for 24 weeks (randomization through week 24)	COMMANDS, NCT03682536 (fase 3)	2022
Estimated N=665 adults who have participated in other luspatercept clinical trials	Luspatercept (s.c. inj.)	NA	Long-term safety of luspatercept	NCT04064060 (fase 3b)	2028

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Luspatercept. (08.08.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 30.09.2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/luspatercept/>
2. Luspatercept for myelodysplastic syndromes (MDS) associated anaemia. (2018). Evidence Briefing NIHRIO ID 8558. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 30.09.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/luspatercept-for-myelodysplastic-syndromes-mds-associated-anaemia/>
3. Luspatercept for treating beta-thalassaemia ID1554. (2019). Proposed [GID-TA10506]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 30.09.2019 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10506/documents>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. (2018). Nasjonale faglige retningslinjer IS-2806. Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 28.10.2019 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. Talassemier. (12.04.2017). Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 28.10.2019 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/anemier/talassemier/>
6. Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A (2001). Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen; 121: 678–80. Hentet 01.03.2019 fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>
7. Luspatercept for adult patients with beta-thalassemia who require red blood cell transfusions. (2018). Evidence Briefing NIHRIO ID 10210. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 30.09.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/luspatercept-for-adult-patients-with-beta-thalassemia-who-require-red-blood-cell-transfusions/>

Dato for første publisering 15.11.2019
Siste oppdatering 15.11.2019