

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBLOZYL 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 25 mg luspatersept içerir.

Sulandırıldıktan sonra, her 1 mL çözeltide 50 mg luspatersept bulunur.
Luspatersept, Çin Hamsteri Over (CHO) hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Beyaz ile beyaza yakın liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REBLOZYL, yetişkinlerde çok düşük, düşük ve orta riskli miyelodisplastik sendromlar (MDS) nedeniyle görülen transfüzyona bağımlı aneminin tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

REBLOZYL, yetişkinlerde transfüzyona bağımlı ve transfüzyona bağımlı olmayan beta-talasemi ile ilişkili aneminin tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

REBLOZYL tedavisi, hematolojik hastalıkların tedavisi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Her REBLOZYL uygulamasından önce hastaların hemoglobin (Hb) düzeyi değerlendirilmelidir. Dozlam öncesinde alyuvar (RBC) transfüzyonu söz konusu olması durumunda, dozlam amacıyla transfüzyon öncesi Hb düzeyi göz önünde bulundurulmalıdır.



Önerilen REBLOZYL başlangıç dozu her 3 haftada bir 1,0 mg/kg'dır.

- *Miyelodisplastik sendromlar*

Önerilen istenen Hb konsantrasyon aralığı 10 g/dL ile 12 g/dL arasındadır. Yetersiz yanıt için doz artışı aşağıda verilmiştir.

Tablo 1: Yetersiz yanıt için doz artışı

1 mg/kg doz	Doz artışı
Eğer 1,0 mg/kg'lık en az 2 ardışık dozdan sonra, bir hasta • RBC transfüzyonundan bağımsız değilse ya da • ≥ 10 g/dL Hb konsantrasyonuna ulaşmamışsa ve Hb artışı < 1 g/dL ise	• Doz 1,33 mg/kg'a çıkarılmalıdır
1,33 mg/kg doz	Doz artışı
Eğer 1,33 mg/kg'lık en az 2 ardışık dozdan sonra, bir hasta • RBC transfüzyonundan bağımsız değilse ya da • ≥ 10 g/dL Hb konsantrasyonuna ulaşmamışsa ve Hb artışı < 1 g/dL ise	• Doz 1,75 mg/kg'a çıkarılmalıdır

Doz artışı her 6 haftada birden (2 uygulama) daha sık olmamalı ve her 3 haftada bir 1,75 mg/kg olan maksimum dozu aşmamalıdır. Doz, bir doz gecikmesinin hemen ardından arttırılmamalıdır.

Doz öncesi Hb düzeyi > 9 g/dL olan ve henüz transfüzyondan bağımsız olamamış hastalar için doktorun kararı doğrultusunda doz artışı gerekebilir; Hb'nin eşzamanlı transfüzyonla hedef eşğin üzerine çıkma riski göz ardı edilemez.

Bir hastada yanıt (yani transfüzyondan bağımsız olma) kaybı olması durumunda doz bir doz düzeyi kadar arttırılmalıdır. (bkz. Tablo 2).

- *Transfüzyona bağımlı β -talasemi*

1,0 mg/kg başlangıç dozunda, ≥ 2 ardışık dozdan (6 hafta) sonra RBC transfüzyon yükünde en azından üçte bir azalma olarak tanımlanan yanıtı ulaşmayan hastalarda doz 1,25 mg/kg'a çıkarılmalıdır. Doz, her 3 haftada bir 1,25 mg/kg olan maksimum dozun üzerinde olacak şekilde arttırılmamalıdır.

Bir hastada yanıt kaybı olması durumunda (ilk yanıt sonrasında RBC transfüzyon yükünün yeniden artması halinde) doz bir doz düzeyi kadar arttırılmalıdır. (bkz. Tablo 2).

- *Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi*

Aynı doz düzeyinde ≥ 2 ardışık dozdan (6 hafta) sonra (transfüzyon olmadan yani son transfüzyondan en az 3 hafta sonra) doz öncesi Hb'de başlangıca göre ≥ 1 g/dL artış olarak



tanımlanan bir yanıt elde edemeyen veya bu yanıtı sürdüremeyen hastalarda doz, bir sonraki doz düzeyine artırılmalıdır (bkz. Tablo 2). Doz, her 3 haftada bir 1,25 mg/kg olan maksimum dozu geçmemelidir.

Bir sonraki doz düzeyine artış;

Mevcut doza dayalı olarak bir sonraki doz düzeyine artış aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 2: MDS için sonraki doz düzeyine artış

Mevcut doz	Artırılmış doz
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tablo 3: β -talasemi için sonraki doz düzeyine artış

Mevcut doz	Artırılmış doz
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Yalnızca transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi için geçerlidir.

Doz azaltma ve doz erteleme

Transfüzyon olmadan 3 hafta içinde önceki dozdaki Hb değerine kıyasla Hb’de > 2 g/dL artış olması durumunda, REBLOZYL dozu bir doz düzeyi kadar azaltılmalıdır.

En az 3 hafta boyunca transfüzyon olmadan Hb’nin ≥ 12 g/dL olması halinde, Hb $\leq 11,0$ g/dL olana dek doz ertelenmelidir. Aynı zamanda önceki dozdaki Hb değerine kıyasla Hb değerinde (transfüzyon olmadan 3 hafta içerisinde > 2 g/dL) eşzamanlı hızlı bir artış olması durumunda, doz ertelemesinden sonra bir basamak aşağı doz azaltımı düşünülmelidir.

Doz, 0,8 mg/kg’ın (MDS veya transfüzyona bağımlı β -talasemi için) veya 0,6 mg/kg’ın (transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi için) altına indirilmemelidir.

Luspatersept tedavisi sırasındaki azaltılmış dozlar aşağıda sunulmaktadır.

Tablo 4: MDS için azaltılmış doz

Mevcut doz	Azaltılmış Doz
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tablo 5: β -talasemi için azaltılmış doz

Mevcut doz	Azaltılmış Doz
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Sadece transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi için geçerlidir

Advers reaksiyonlar nedeniyle doz modifikasyonu

Luspatersept tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle doz kesintileri veya doz azaltımlarına ilişkin talimatlar Tablo 6’da özetlenmiştir.



Tablo 6: Doz modifikasyon talimatları

Tedaviyle ilişkili advers reaksiyonlar*	Doz kesintileri
2. Derece hipertansiyon dahil (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8) 2. Derece advers reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.8)	• Tedaviye ara verin • Advers reaksiyon düzeldiğinde veya başlangıca döndüğünde önceki dozda yeniden başlayın
≥ 3. Derece hipertansiyon (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8)	• Tedaviye ara verin • Kan basıncı kontrol altına alındığında doz azaltım rehberine uygun şekilde azaltılmış dozda tedaviye yeniden başlayın
Diğer kalıcı ≥ 3. Derece advers reaksiyonlar (bkz. bölüm 4.8)	• Tedaviye ara verin • Advers reaksiyon düzeldiğinde veya başlangıca döndüğünde önceki dozda veya doz azaltım rehberine uygun şekilde azaltılmış dozda tedaviye yeniden başlayın
Ciddi komplikasyonlara yol açan ekstrapredüller hematopoez (EMH) kitleleri (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8)	• Tedaviyi sonlandırın

* 1. Derece: hafif; 2. Derece: orta; 3. Derece: şiddetli ve 4. Derece 4: yaşamı tehdit eden.

Unutulan dozlar

Planlı tedavinin atlanması ya da gecikmesi durumunda, mümkün olan en kısa süre içerisinde hastaya REBLOZYL uygulanmalı ve dozlar arasında en az 3 hafta olacak şekilde belirtildiği gibi devam edilmelidir.

Yanıt kaybı yaşayan hastalar

Hastaların REBLOZYL'e karşı yanıt kaybı yaşaması durumunda neden olan faktörler (ör. kanama olayı) değerlendirilmelidir. Hematolojik yanıt kaybının tipik nedenleri dışlanmışsa, tedavi edilmekte olan ilgili endikasyon için yukarıda açıklandığı şekilde doz artışı düşünülmelidir. (bkz. Tablo 2 ve Tablo 3).

Tedavinin kesilmesi

Maksimum doz düzeyinde 9 haftalık tedaviden sonra (3 doz) hastaların transfüzyon yükünün azalmaması (transfüzyona bağımlı β -talasemi hastaları için) veya transfüzyon olmadan başlangıç Hb değerinde bir artış olmaması (transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastaları için), ya da başlangıç Hb değerinde artış olmaması dahil transfüzyon yükünün azalmaması (MDS hastaları için) ve yanıt kaybına yönelik alternatif açıklama (ör. kanama, cerrahi, diğer eşzamanlı hastalıklar) yapılamaması durumunda veya herhangi bir zamanda kabul edilemez toksisite meydana gelmesi durumunda REBLOZYL tedavisi kesilmelidir.

Uygulama şekli:

Subkutan kullanım içindir.

Sulandırma sonrasında REBLOZYL çözeltisi üst kol, uyluk veya karın kısmına subkutan yoldan enjekte edilmelidir. Sulandırılmış çözeltinin hasta için gerekli olan kesin toplam dozaj hacmi hesaplanmalı ve tek doz flakonlardan enjektöre yavaşça çekilmelidir.

Her enjeksiyon bölgesi için önerilen maksimum tıbbi ürün hacmi 1,2 mL'dir. 1,2 mL'den daha fazla gerekiyorsa, toplam hacim eşit hacimdeki enjeksiyonlara bölünmeli ve aynı anatomik konum, ancak vücudun zıt tarafları kullanılarak farklı bölgelerde uygulanmalıdır.



Birden fazla enjeksiyon gerekli ise her subkutan enjeksiyon için yeni bir enjektör ve iğne kullanılmalıdır. Bir flakondan birden fazla doz uygulanmamalıdır.

REBLOZYL çözeltisi sulandırıldıktan sonra buzdolabına konmuşsa, oda sıcaklığına gelmesi için enjeksiyondan 15-30 dakika önce buzdolabından çıkarılmalıdır. Bu daha rahat bir enjeksiyon sağlayacaktır.

Uygulama öncesi tıbbi ürünün sulandırma talimatları için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

REBLOZYL'in pediyatrik popülasyonda miyelodisplastik sendromlar veya 6 yaştan daha küçük pediyatrik hastalarda β -talasemi endikasyonu ile ilgili herhangi bir kullanımı bulunmamaktadır. Klinik dışı veriler için bölüm 5.3'e bakınız.

REBLOZYL'in 6 yaş ila 18 yaşından küçük pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği β -talasemide henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2). 60 yaş ve üzeri β -talasemi hastaları için sınırlı veri mevcuttur.

Karaciğer yetmezliği:

Toplam bilirubin (BIL) > normalin üst sınırı (ULN) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) < 3 x ULN olan hastalar için başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2). ALT veya AST ≥ 3 x ULN ya da karaciğer hasarı Derece ≥ 3 olan hastalar için veri bulunmaması nedeniyle spesifik doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derece böbrek yetmezliği olan (tahmini bireysel glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 30 ila 89 mL/dak/) hastalar için başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Ciddi böbrek yetmezliği (bireysel eGFR < 30 mL/dak) olan hastalar için klinik verilerin bulunmaması nedeniyle spesifik doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2). Başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksek maruziyet düzeyleri gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.2). Sonuç olarak, bu hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır. (bkz. Tablo 6).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik (Bkz. bölüm 4.6).
- Ekstramedüller hematopoez (EMH) kitlelerinin büyümesini kontrol altına almak için tedavi gereken hastalar.



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tromboembolik olaylar

β -talasemi hastalarında, transfüzyona bağımlı hastalarda pivot çalışmanın çift kör aşamasında luspaterseptle tedavi edilen hastaların %3,6'sında (8/223) ve transfüzyona bağımlı olmayan hastalarda pivot çalışmanın açık etiketli aşamasında hastaların %0,7'sinde (1/134) tromboembolik olaylar (TEO) bildirilmiştir. Bildirilen TEO arasında derin ven trombozu (DVT), portal ven trombozu, pulmoner emboli iskemik inme ve yüzeysel tromboflebit bulunuyordu (bkz. bölüm 4.8). TEO bulunan hastaların tümüne splenektomi uygulanmıştı ve TEO gelişimine yol açan en az bir başka risk faktörü (ör. trombositöz öyküsü veya eşzamanlı hormon replasman tedavisi) bulunuyordu. TEO oluşumu, yüksek Hb düzeyleri ile ilişkilendirilmemiştir. Luspatersept tedavisinin potansiyel faydasının splenektomi geçirmiş ve TEO gelişimine yol açan başka risk faktörlerinin söz konusu olduğu β -talasemi hastalarındaki potansiyel TEO riskiyle karşılaştırılması gerekmektedir. Güncel klinik kılavuzlara uygun olarak, yüksek risk altındaki β -talasemi hastalarında tromboprofilaksi göz önünde bulundurulmalıdır.

MDS hastalarında, luspatersept ile tedavi edilen hastaların %3,9'unda (13/335) TEO bildirilmiştir. Bildirilen TEO'lar arasında hastaların %1,2'sinde (4/335) serebral iskemik ve serebrovasküler olay bulunmaktadır. Tüm TEO'lar önemli risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, inme veya kalp yetmezliği ve periferik vasküler hastalık) olan hastalarda meydana gelmiş ve yüksek Hb, trombosit seviyeleri veya hipertansiyon ile ilişkilendirilmemiştir.

Ekstramedüller hematopoez (EMH) kitleleri

Transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarında, pivot çalışmada ve uzun süreli takip çalışmasında luspatersept ile tedavi edilen hastaların %3,2'sinde (10/315) EMH kitleleri gözlenmiştir. Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %1,9'unda (6/315) EMH kitlelerine bağlı omurilik basısı semptomları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında, pivot çalışmada luspatersept ile tedavi edilen hastaların %6,3'ünde (6/96) EMH kitleleri gözlenmiştir. Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %1'inde (1/96) EMH kitlelerine bağlı omurilik basısı meydana gelmiştir. Çalışmanın açık etiketli bölümünde, 2 ilave hastada olmak üzere hastaların toplam 8/134'ünde (%6) EMH kitleleri gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

EMH kitleleri olan hastalarda tedavi sırasında bu kitlelerde kötüleşme ve komplikasyonlar görülebilir. Belirti ve semptomlar anatomik yerleşim yerine göre değişiklik gösterebilir. Hastalar tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında EMH kitlelerinden kaynaklanan semptom ve bulgular veya komplikasyonlar açısından izlenmelidir ve klinik kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. EMH kitlelerine bağlı ciddi komplikasyonlar durumunda luspatersept tedavisi kesilmelidir.

Artan kan basıncı

MDS ve β -talasemideki pivot çalışmalarda, luspatersept ile tedavi edilen hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre ortalama 5 mmHg'a kadar artış olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

Luspatersept tedavisi gören transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında tedavinin ilk 12 ayında artmış bir hipertansiyon insidansı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye sadece kan basıncı yeterince kontrol edildiğinde başlanmalıdır. Her luspatersept uygulamasından önce kan basıncı izlenmelidir. Luspatersept dozunun ayarlanması gerekebilir veya ertelenebilir ve hastalar güncel klinik kılavuzlara göre hipertansiyon için tedav



edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 6). İnاتçı hipertansiyon veya önceden var olan hipertansiyonun alevlenmesi durumunda Reblozyl tedavisinin potansiyel faydası yeniden değerlendirilmelidir.

Travmatik kırık

Transfüzyon bağımlı β -talasemi hastalarında, luspatersept ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde (1/223) travmatik kırıklar bildirilmiştir.

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında, luspatersept ile tedavi edilen hastaların %8,3'ünde (8/96) travmatik kırıklar gözlenmiştir. Hastalar travmatik kırık riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Sodyum içeriğı

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi bir klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Demir şelatörü ajanların eşzamanlı kullanımının luspaterseptin farmakokinetiğı üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popölasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, Luspatersept tedavisi süresince ve son dozu takiben en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Luspatersept tedavisine başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için bir gebelik testi yapılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda luspatersept tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). luspatersept gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. Gebe kadınlarda Luspatersept kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz: bölüm 5.3). Luspatersept gebelikte kontrendikedir (bkz bölüm 4.3). Bir hastanın gebe kalması halinde Luspatersept sonlandırılmalıdır.



Laktasyon dönemi

Luspatersept veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren sıçanların sütünde Luspatersept tespit edilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Luspaterseptin yenidoğanlar/bebeklerdeki bilinmeyen yan etkileri nedeniyle, emzirmenin bebek açısından yararı ve tedavinin anne açısından yararı dikkate alınarak, Luspatersept tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 3 ay boyunca emzirmeye son verilmesi veya Luspatersept tedavisinin sonlandırılması konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Luspaterseptin insanlarda fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvanlardaki bulgular ışığında, luspatersept dişi fertilesini riske atabilir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REBLOZYL'in araç ve makine kullanımı üzerinde önemsenmeyecek düzeyde etkisi olabilir. Bu işler sırasında reaksiyon verebilme becerisi yorgunluk, vertigo, baş dönmesi veya senkop gibi riskler nedeniyle bozulabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, hastalara araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkilerini öğrenene dek dikkatli olmaları tavsiye edilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Miyelodisplastik sendromlar

REBLOZYL alan hastalarda en sık bildirilen (hastaların en az %15'i) advers ilaç reaksiyonları arasında yorgunluk, diyare, bulantı, asteni, baş dönmesi, periferik ödem, sırt ağrısı bulunuyordu. En yaygın şekilde bildirilen ≥ 3 . Derece advers ilaç reaksiyonları (hastaların en az %2'si) arasında hipertansiyon olayları (%12,5), senkop (%3,6), dispne (%2,7), yorgunluk (%2,4) ve trombositopeni (%2,4) bulunuyordu. En yaygın şekilde bildirilen ciddi advers ilaç reaksiyonları (hastaların en az %1'i) idrar yolu enfeksiyonu (%1,8), dispne (%1,5) ve sırt ağrısıydı (%1,2)..

Asteni, yorgunluk, bulantı, diyare, hipertansiyon, dispne, baş dönmesi ve baş ağrısı tedavinin ilk 3 ayında daha sık meydana gelmiştir.

Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %10,1'inde tedavi advers olay nedeniyle sonlandırılmıştır. Luspatersept tedavi kolunda tedavinin sonlandırılmasına yol açan en yaygın neden altta yatan MDS'nin progresyonuydu..

Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %24,3'ünde doz öncesi Hb $\geq 12,0$ g/dL olması nedeniyle doz ertelemeleri meydana gelmiştir.

Transfüzyona bağımlı β -talasemi

REBLOZYL alan hastalarda en sık bildirilen (hastaların en az %15'i) advers ilaç reaksiyonları arasında baş ağrısı, kemik ağrısı ve artralji bulunuyordu. En yaygın şekilde bildirilen seviye 3 ve üzeri advers ilaç reaksiyonu hiperürisemiydi. Bildirilen en ciddi yan etkiler arasında, derin ven trombozu, iskemik inme, portal ven trombozu ve pulmoner embolizm gibi tromboembolik olaylar bulunuyordu (bkz. bölüm 4.4).

Kemik ağrısı, asteni, yorgunluk, baş dönmesi ve baş ağrısı tedavinin ilk 3 ayında daha sık meydana gelmiştir.



Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %2,6'sında tedavi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Luspatersept tedavi kolunda tedavinin sonlandırılmasına yol açan yan etkiler artralji, sırt ağrısı, kemik ağrısı ve baş ağrısıydı.

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi

Reblozyl alan hastalarda en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (hastaların en az %15'i) kemik ağrısı, baş ağrısı, artralji, sırt ağrısı, prehipertansiyon ve hipertansiyon idi. En sık bildirilen ≥ 3 . Derece ve en ciddi advers reaksiyon (hastaların en az %2'si) travmatik kırıldı. Hastaların %1'inde EMH kitlelerine bağlı omurilik basısı meydana geldi.

Kemik ağrısı, sırt ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, artralji, baş ağrısı ve prehipertansiyon tedavinin ilk 3 ayında daha sık meydana geldi.

Advers ilaç reaksiyonlarının çoğu ciddi değildi ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmedi. Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %3,1'inde bir yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Tedavinin sonlandırılmasına yol açan yan etkiler omurilik basısı, ekstremiteler hematopoez ve artraljiydi.

Yan etkilerin tablo şeklindeki listesi

MDS ve β -talasemideki pivot çalışmalarda ve uzun süreli takip çalışmasındaki hastalarda gözlemlenen ve bildirilen her yan etki için en yüksek sıklık aşağıda Tablo -7'de gösterilmiştir. Yan etkiler aşağıda vücut organ sistem sınıfı ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\geq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\geq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\geq 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (sıklık mevcut verilerden hesaplanamamaktadır).



Tablo 7. MDS veya β -talasemi için dört pivot çalışmada REBLOZYL ile tedavi edilen hastalardaki advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler)

Sistem organ sınıfı	Tercih edilen terim	MDS için sıklık (tüm dereceler)	β -talasemi için sıklık (tüm dereceler)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bronşit	yaygın	Yaygın
	idrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	Yaygın
	solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	
	üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Çok yaygın
	influenza	Yaygın	Çok yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	ekstramedüller hematopoez	Bilinmiyor ^{VII}	Yaygın
	trombositopeni	Yaygın	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	aşırı duyarlılık ^{I, VI}	Yaygın	Yaygın
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	hiperürisemi	Yaygın	Yaygın
	dehidrasyon	Yaygın	
	iştah kaybı	Yaygın	
	elektrolit dengesizliği ^{IX}	Çok yaygın	
Psikiyatrik hastalıklar	insomnia	Yaygın	Çok yaygın ^b
	anksiyete	Yaygın	Yaygın
	irritabilite		Yaygın
	konfüzyonel durum	Yaygın	
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi	Çok yaygın	Çok yaygın
	baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
	migren		Yaygın ^b
	omurilik basısı ^{VI}		Yaygın
	senkop/resenkop	Yaygın	Yaygın ^a
Kulak ve iç kulak hastalıklar	vertigo/pozisyonel vertigo	Yaygın	Yaygın ^a
Kardiyak bozukluklar	atriyal fibrilasyon	Yaygın	
	kalp yetmezliği	Yaygın	
Vasküler hastalıklar	prehipertansiyon		Çok yaygın ^b
	hipertansiyon ^{II, VI}	Çok yaygın	Çok yaygın
	taşikardi	Yaygın	
	tromboembolik olaylar ^{IV, VI}	Yaygın	Yaygın
Solunum sistemi, torasik ve mediastinal hastalıklar	öksürük	Çok yaygın	
	epistaksis	Yaygın	Yaygın ^b
	dispne ^{VIII}	Çok yaygın	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	karın ağrısı	Yaygın	Çok yaygın ^b
	abdominal	Yaygın	



	rahatsızlık		
	diyare	Çok yaygın	Çok yaygın ^a
	Bulantı	Çok yaygın	Çok yaygın ^a
Cilt ve subkutan doku bozuklukları	Hiperhidroz	Yaygın	
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	sırt ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
	artralji ^{VI}	Yaygın	Çok yaygın
	kemik ağrısı ^{VI}	Yaygın	Çok yaygın
	miyalji	Yaygın	
	kas güçsüzlüğü	Yaygın	
Böbrek idrar yolu hastalıkları	proteinüri		Yaygın ^b
	albüminüri		Yaygın ^b
	böbrek hasarı ^X	Yaygın	
Genel bozukluklar ve uygulama uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	grip benzeri hastalık, kalp dışı göğüs ağrısı	Yaygın	
	yorgunluk	Çok yaygın	Çok yaygın
	asteni	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^{III, VI}	Yaygın	Yaygın
	periferik ödem	Çok yaygın	
Tetkikler	alanin aminotransferaz artışı	Yaygın	Yaygın
	aspartat aminotransferaz artışı	Yaygın	Çok yaygın ^V
	kan bilirubin artışı	Yaygın	Çok yaygın ^V
	gama-glutamilttransferaz artışı	Yaygın	
Yaralanma ve zehirlenme	travmatik kırık ^{VI}		Yaygın ^b

Dört pivot çalışma, ACE-536-MDS-001 (ESA refrakter veya intoleranslı MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfüzyona bağımlı β -talasemi) ve ACE-536-B-THAL-002 (transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi) çalışmalarıdır.

^I Aşırı duyarlılık; göz kapağı ödemi, ilaç aşırı duyarlılığı, yüzde şişlik, periorbital ödem, yüz ödemi, anjiyoödem, dudaklarda şişme, ilaç erüpsiyonunu kapsamaktadır.

^{II} Hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon, hipertansiyon ve hipertansif krizi kapsamaktadır.^{III} Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında enjeksiyon bölgesi eritemi, enjeksiyon bölgesi pruriti, enjeksiyon bölgesinde şişlik ve enjeksiyon bölgesinde döküntü bulunmaktadır.

^{IV} TEO'ler, derin ven trombozu, portal ven trombozu, iskemik inme ve pulmoner embolizmi kapsar.

^V Sıklık, herhangi bir derecedeki laboratuvar değerlerine dayalıdır.

^{VI} Bkz. bölüm 4.8 Seçilmiş yan etkilerin tanımı.

^{VII} Yalnızca pazarlama sonrası bildirilmiştir.

^{VIII} Dispne, ACE-536-MDS-002 için efor dispnesini kapsar.

^{IX} Elektrolit dengesizliği kemik, kalsiyum, magnezyum ve fosfor metabolizması bozuklukları ile elektrolit ve sıvı dengesi durumlarını kapsar.

^X AİR benzer/gruplandırılmış terimleri kapsar.

^a Transfüzyona bağımlı β talasemi çalışması ACE-536-B-THAL-001'de gözlenen AİR'ler.

^b Transfüzyona bağımlı olmayan β talasemi çalışması ACE-536-B-THAL-002'de gözlenen AİR'ler.



Seçilmiş yan etkilerin tanımı

Kemik ağrısı

Luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %2,4'ünde kemik ağrısı bildirilmiştir ve tüm olaylar Derece 1-2'dir.

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyon bağımlı β -talasemi hastalarının %19,7'sinde (plasebo %8,3) kemik ağrısı bildirilmiş olup çoğu olay (41/44) Derece 1-2 ve 3 olay Derece 3'tü. 44 olaydan bir tanesi ciddiydi ve 1 olay tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur. Kemik ağrısı 4.-6. Aylar arasına (%3,7) kıyasla ilk 3 ay içerisinde en yaygındı (%16,6).

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyon bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %36,5'inde (plasebo %6,1) kemik ağrısı bildirilmiş olup çoğu olay (32/35) Derece 1-2 ve 3 olay Derece 3'tü. Hiçbir hasta kemik ağrısı nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır.

Artralji

Luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %7,2'sinde artralji bildirilmiş olup %0,6'sı Derece 3'tü.

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %19,3'ünde (plasebo %11,9) artralji bildirilmiş ve 2 hastada (%0,9) tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %29,2'sinde (plasebo %14,3) artralji bildirilmiş olup çoğu olay (26/28) Derece 1-2 ve 2 olay Derece 3'tü. Artralji 1 hastada (%1) tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Hipertansiyon

Luspatersept ile tedavi edilen MDS ve β -talasemi hastalarının sistolik ve diyastolik kan basıncı başlangıca göre ortalama 5 mmHg'a kadar artmış olup bu durum plasebo olan hastalarda gözlemlenmemiştir.

Luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %12,5'inde hipertansiyon olayları bildirilmiştir (plasebo %9,2). Luspatersept ile tedavi edilen 25/335 hastada (%7,5) 3. derece hipertansiyon olayları bildirilmiştir (plasebo %3,9)

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %19,8'inde hipertansiyon bildirilmiştir (plasebo %2,0). Luspatersept ile tedavi edilen hastalarda 3 olay 3. Derece (%3,1) olmak üzere çoğu olay (16/19) 1.-2. Dereceydi (plasebo %0,0). Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında ilk 8-12 ayda zaman içinde hipertansiyon insidansında artış gözlenmiştir (bölüm 4.4'e bakınız).

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %8,1'inde hipertansiyon bildirilmiştir (plasebo %2,8). Bölüm 4.4'e bakınız. Luspatersept ile tedavi edilen 4 hastada (%1,8) 3. derece olaylar bildirilmiştir (plasebo %0,0).

Aşırı duyarlılık

Aşırı duyarlılık türü reaksiyonlar arasında göz kapağı ödemi, ilaç aşırı duyarlılığı, yüzde şişlik, periorbital ödem, yüz ödemi, anjiyoödem, dudaklarda şişme, ilaç erüpsiyonu bulunuyordu.



MDS hastalarının %4,6'sında (plasebo %2,6) aşırı duyarlılık tipi reaksiyonlar bildirilmiş olup luspatersept ile tedavi edilen hastalarda tüm olaylar 1.-2. Dereceydi.

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %3,1'inde yüz ödemi meydana gelmiştir (plasebo %0).

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %4,5'inde (plasebo %1,8) aşırı duyarlılık tipi reaksiyonlar bildirilmiş olup olayların tümü 1.-2. Dereceydi. Aşırı duyarlılık 1 hastada (%0,4) tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında enjeksiyon bölgesi eritemi, enjeksiyon bölgesi pruriti, enjeksiyon bölgesinde şişlik ve enjeksiyon bölgesinde döküntü bulunuyordu.

MDS hastalarının %3,6'sında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir.

Transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %2,2'sinde (plasebo %1,8) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiş olup, bu olayların tümü 1. Dereceydi ve hiçbir tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %5,2'sinde (plasebo 0,0%) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiş olup, bu olayların tümü 1. Dereceydi ve hiçbir tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Tromboembolik olaylar

TEO'ler arasında derin ven trombozu, portal ven trombozu, iskemik inme ve pulmoner embolizmi bulunuyordu.

MDS hastalarının %3,9'unda TEO bildirilmiştir (plasebo %3,9). Bildirilen TEO'ler arasında hastaların %1,2'sinde serebral iskemi ve serebrovasküler olay bulunuyordu. Tüm TEO'ler önemli risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, inme veya kalp yetmezliği ve periferik vasküler hastalık) olan hastalarda meydana gelmiş ve yüksek Hb, trombosit seviyeleri veya hipertansiyon ile ilişkilendirilmemiştir. Bölüm 4.4'e bakınız.

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %3,6'sında TEO'ler meydana gelmiştir (plasebo %0,9).

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemide pivot çalışmanın açık etiketli fazında hastaların %0,7'sinde TEO (yüzeysel tromboflebit) meydana gelmiştir.

TEO olaylarının tümü splenektomi uygulanmış olan ve en az bir başka risk faktörü daha bulunan hastalarda bildirilmiştir. Bölüm 4.4'e bakınız.

Ekstramedüller hematopoez kitleleri

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının 10/315'inde (%3,2) EMH kitleleri meydana gelmiştir (plasebo %0). Beş olay 1-2. Derece, 4 olay 3. Derece ve 1 olay 4. Derece idi. EMH kitleleri nedeniyle üç hastada tedavi sonlandırılmıştır. Bkz. bölüm 4.4.

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının 6/96'sında (%6,3) EMH kitleleri meydana gelmiştir (plasebo %2,0). Olayların çoğu (5/6) 2. Derece ve 1'i 1. Derece idi. Bir hastada EMH kitleleri nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Çalışmanın açık etiketli bölümü sırasında, hastaların toplam 8/134'ü için (%60) ilave 2 hastada EMH kitleleri



gözlenmiştir. Olayların çoğu (7/8) 1-2. Derece idi ve standart klinik uygulama ile tedavi edilebildi. 6/8 hastada, olay başladıktan sonra luspatersept tedavisine devam edildi. Bkz. bölüm 4.4.

EMH kitleleri, luspatersept ile uzun süreli tedaviden sonra da ortaya çıkabilir (yani 96 hafta sonra).

Omurilik basısı

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının 6/315'inde (%1.9) omurilik basısı veya EMH kitlelerine bağlı semptomlar meydana gelmiştir (plasebo %0). Dört hastada, ≥ 3 . Derece omurilik basısı semptomları nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Luspatersept alan EMH kitlesi öyküsü olan, transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının 1/96'sında (%1) EMH kitlelerine bağlı omurilik basısı meydana gelmiştir. Bu hastada, 4. Derece omurilik basısı nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bkz. bölüm 4.4.

Travmatik kırık

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı 1 (%0,4) b-talasemi hastasında travmatik kırık meydana gelmiştir (plasebo %0).

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı olmayan b-talasemi hastalarının 8'inde (%8,3) travmatik kırık meydana gelmiş (plasebo %2,0) olup luspatersept ile tedavi edilen 4 hastada (%4,2) ve plasebo alan 1 hastada (%2) Derece ≥ 3 olaylar bildirilmiştir.

İmmünojenisite

MDS klinik çalışmalarında, luspatersept ile tedavi edilen ve anti-luspatersept antikorlarının varlığı açısından değerlendirilebilen 395 MDS hastasının analizi, luspaterseptte karşı nötralize edici antikorları bulunan 18 (%4,6) hasta dahil olmak üzere test edilen 36 (%9,1) hastanın tedavisiyle ortaya çıkan anti-luspatersept antikorları açısından pozitif olduğunu göstermiştir.

Transfüzyona bağımlı ve transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi klinik çalışmalarında, luspatersept ile tedavi edilen ve anti-luspatersept antikorlarının varlığı açısından değerlendirilebilen 380 β -talasemi hastasının analizi, luspaterseptte karşı nötralize edici antikorları bulunan 5 (%1,3) hasta dahil olmak üzere test edilen 7 (%1,84) hastanın tedavisiyle ortaya çıkan anti-luspatersept antikorları açısından pozitif olduğunu göstermiştir.

Luspatersept serum konsantrasyonu, anti-luspatersept antikorların varlığında düşme eğilimi göstermiştir. Anti-luspatersept antikorları bulunan hastalar için bildirilen ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunmuyordu. Aşırı duyarlılık türü reaksiyonlar veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile anti-luspatersept antikorlarının varlığı arasında bir ilişki yoktu. TD MDS havuzundaki anti-luspatersept antikorları olmayan hastalara kıyasla, tedavisiyle ortaya çıkan anti-luspatersept antikorları olan hastaların tedavisiyle ortaya çıkan ciddi bir advers olay (anti-luspatersept antikorları pozitif hastalar için %69,4 [25/36] ve anti-luspatersept antikorları negatif hastalar için %45,7 [164/359]) veya tedavi ile ortaya çıkan 3. veya 4. Derece advers olay bildirme olasılığı (anti-luspatersept antikorları pozitif hastalar için %77,8 [28/36] ve anti-luspatersept antikorları negatif hastalar için %56,8 [204/359]) daha yüksekti.

Diğer özel popülasyon

Halka sideroblastı olmayan (RS-) MDS hastaları

RS- hastalarının ciddi advers olaylar, 5. Derece tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar, ilacın kesilmesine veya doz azaltılmasına neden olan advers olaylar yaşama olasılığı, halk:



sideroblastlı (RS+) hastalara kıyasla daha yüksektir. ACE-536-MDS-002 çalışmasında, RS- hastalarında her iki tedavi kolunda da RS+ hastalara kıyasla bazı advers reaksiyonlarda daha yüksek insidans görülmüştür. Luspatersept kolundaki RS alt grupları karşılaştırıldığında, asteni, bulantı, kusma, dispne, öksürük, tromboembolik olaylar, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı ve trombositopeni RS- alt grubunda daha sık görülmüştür.

Mutasyon durumu SF3B1 mutasyona uğramamış olan MDS hastaları

Mutasyon durumu SF3B1 mutasyona uğramamış olan hastaların, mutasyon durumu SF3B1 mutasyona uğramış olan hastalara kıyasla tedavi ile ortaya çıkan 3. veya 4. Derece advers olaylar, ciddi advers olaylar, tedavi ile ortaya çıkan 5. Derece advers olaylar, ilacın kesilmesine, doz azaltımına ve doz kesilmesine neden olan advers olaylar yaşama olasılığı daha yüksektir. Mutasyona uğramamış SF3B1 luspatersept kolu alt grubunda sıklığı $\geq$ %3 daha yüksek olan luspaterseptin bilinen advers reaksiyonları arasında kusma, dispne ve hipertansiyon bulunuyordu.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; telefon: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

Luspatersept doz aşımı, Hb değerlerinde arzu edilenin düzeyin üzerinde bir artışa neden olabilir. Doz aşımı durumunda, luspatersept tedavisi Hb $\leq$ 11g/dL olana dek ertelenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antianemik preparatlar, diğer antianemik preparatlar,
ATC kodu: B03XA06.

Etki mekanizması

Bir eritroid matürasyon ajanı olan luspatersept, seçili dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) süper aile ligandlarını bağlayan rekombinant füzyon proteindir. Luspatersept, spesifik endojen ligandlara (ör. GDF-11, aktivin B) bağlanarak, Smad2/3 sinyalini inhibe eder ve kemik iliğindeki geç evre eritroid prekürsörlerinin (normoblastlar) genişlemesi ve farklılaşması yoluyla eritroid matürasyonuna neden olarak etkili eritropoezi geri kazandırır. MDS ve β -talasemi gibi etkisiz eritropoez ile karakterize hastalık modellerinde ve MDS hastalarının kemik iliğinde Smad2/3 sinyali anormal şekilde yüksektir.

MDS hastalarında somatik mutasyonlar

Luspatersept, CBL gen mutasyonları haricinde düşük riskli MDS'de sıklıkla gözlenen çoklu genomik mutasyonlarda epoetin alfaya göre klinik fayda ve avantaj sergilemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Miyelodisplastik sendromlar

Luspaterseptin etkililiği ve güvenliliği, Revize Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-R) 'ne göre çok düşük, düşük veya orta riskli MDS ya da halka sideroblast ve



trombositozu olan miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm (MDS/MPN RS-T) nedeni ile anemisi olan daha önce ESA tedavisi almamış (endojen sEPO seviyesi < 500 U/L olan) alyuvar transfüzyonuna bağımlı hastalarda luspatersept ve EPO'nun karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü COMMANDS (ACE-536-MDS-002) çalışmasında değerlendirilmiştir. Uygunluk açısından, hastaların randomizasyondan hemen önceki en az 8 hafta boyunca onaylanmış 2 ila 6 RBC ünite/8 hafta almış olması gerekiyordu. 5q (del5q) delesyonu olan MDS hastaları çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalar, kabul edilemez toksisiteler yaşamadıkları, onamlarını geri çekmedikleri veya başka herhangi bir tedavi sonlandırma kriterini karşılamadıkları sürece en az 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Klinik fayda (transfüzyon yükünde başlangıca kıyasla ≥ 2 pRBC ünitesi/8 hafta azalma olarak tanımlanmıştır) ve hastalık progresyonu olmaması durumunda tedaviye 24. haftadan sonra da devam edilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonucuna göre, hastalar tedaviyi bırakmış ve Tedavi Sonrası Takip Dönemine girmiş ya da yukarıdaki kriterler karşılanmaya devam ettiği sürece veya hasta kabul edilemez toksisiteler yaşayana, onamını geri çekene veya başka bir sonlandırma kriterini karşılayana kadar açık etiketli tedaviye (luspatersept veya epoetin alfa ile) devam etmiştir.

Toplam 356 hasta subkutan olarak 3 haftada bir 1,0 mg/kg dozunda luspatersept (N=182) veya haftada bir 450 U/kg dozunda epoetin alfa (N=181) alacak şekilde randomize edilmiştir. Randomizasyon, RBC transfüzyon yükü, RS durumu ve başlangıçtaki endojen serum eritropoietin (sEPO) seviyesine göre katmanlandırılmıştır. Luspatersept için iki doz seviyesi artışına izin verilmiştir (1,33 mg/kg ve 1,75 mg/kg'a). Advers olay nedeni ile tedavi dozları ertelenmiş ve devamında azaltılmıştır, son tedavi döngüsüne göre hemoglobin artışının ≥ 2 g/dL olması durumunda doz azaltılmıştır ve tedavi uygulanmadan önce ölçülen hemoglobin seviyesi ≥ 12 g/dL olması durumunda doz ertelenmiştir. Tüm hastalar, RBC transfüzyonları, antibiyotik kullanımı, antiviral ve antifungal tedavi ile gerektiğinde beslenme desteği dahil olmak üzere en iyi destekleyici bakımı almıştır. Bu çalışma için BSC, çalışma tedavisi dışında ESA kullanımını hariç tutmuştur. ACE-536-MDS-002'deki MDS hastalarının önemli başlangıç hastalık özellikleri Tablo 8'te gösterilmiştir.

Tablo 8. ACE-536-MDS-002'deki MDS hastalarının Başlangıçtaki demografik özellikleri ve hastalık özellikleri

	Luspatersept (N=182)	Epoetin alfa (N=181)
Demografik bilgiler		
Yaş^a (yıl)		
Medyan (min, maks)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Yaş kategorileri, n (%)		
≤ 64 yaş	27 (14,8)	25 (13,8)
65 -74 yaş	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Cinsiyet, n(%)		
Erkek	109 (59,9)	92 (50,8)
Kadın	73 (40,1)	89 (49,2)
İrk, n (%)		
Asyalı	19 (10,4)	25 (13,8)
Siyah	2 (1,1)	0
Beyaz	146 (80,2)	143 (79)
Toplanmamış ya da bildirilmemiş	15 (8,2)	13 (7,2)
Hastalık Özellikleri		
Hb (g/dL), n (%)^b		
Medyan (min, maks)	7,80 (4,7, 9,2)	7,80 (4,5, 10,2)
İlk MDS tanısından sonra geçen süre (ay)^c		



	Luspatersept (N=182)	Epoetin alfa (N=181)
Medyan	7,97	5,13
Serum EPO (U/L) kategorileri, n (%)^d		
≤200	145 (79,7)	144 (79,6)
>200	37 (20,3)	37 (20,4)
Medyan serum EPO	77,245	85,370
Serum ferritin (µg/L)	623,00	650,00
Medyan (min, maks)	(12,4, 3170,0)	(39,4, 6960,5)
Başlangıçtaki transfüzyon yükü / 8 hafta^e (pRBC ünitesi), n (%)		
<4 ünite	118 (64,8)	111 (61,3)
≥4 ünite	64 (35,2)	70 (38,7)
Başlangıçtaki MDS Sınıflandırması WHO 2016, n (%)		
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)
Eksik	0	1 (0,6)
IPSS-R sınıflandırması risk kategorisi, n (%)		
Çok düşük	16 (8,8)	17 (9,4)
Düşük	130 (71,4)	133 (73,5)
Orta	34 (18,7)	29 (16,0)
Diğer / eksik	2 (1,1)	2 (1,1)
Halka sideroblast durumu (WHO kriterlerine göre), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Eksik	0	1 (0,6)
SF3B1 mutasyon durumu, n (%)		
Mutasyonlu	114 (62,6)	101 (55,8)
Mutasyonsuz	65 (35,7)	72 (39,8)
Eksik	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = hemoglobin; IPSSR=Revize Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi; MDS-SLD=tek seride displazili MDS; MDS-MLD=çok seride displazili MDS; MDS-RS-SLD=tek seride displazili halka sideroblastlı MDS; MDS-RS-MLD= çok seride displazi ile birlikte halka sideroblastlı MDS; MDS/MPN-RS-T= halka sideroblastlar ve trombositlerle birlikte miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazm; RS+=halka sideroblastlı; RS= halka sideroblastlar bulunmayan; SF3B1= Ekleme Faktörü 3B Alt Birimi 1A MDS mutasyonu

^a Yaş, bilgilendirilmiş onam imzalamaya tarihine göre hesaplanmıştır.

^b 14/3 gün kuralı uygulandıktan sonra (Hb değerlendirmesinden sonraki 3 gün içinde başka bir transfüzyon olmadığı sürece yalnızca transfüzyondan en az 14 gün sonra ölçülen Hb değerleri kullanılabilir). Hb değerlendirmesinden sonraki 3 gün içinde bir transfüzyon gerçekleşirse (önceki transfüzyondan <14 gün sonra olmasına rağmen bu Hb değeri kullanılacaktır), başlangıç Hb değeri (etkililik) merkezi veya yerel laboratuvarından alınan en düşük Hb değeri veya mevcutsa, çalışma ilacının ilk dozundan önceki 35 gün içinde transfüzyon kayıtlarından alınan transfüzyon öncesi Hb değeri olarak tanımlanır.

^c İlk tanı tarihinden bilgilendirilmiş onam tarihine kadar geçen ay sayısı.

^d EPO, çalışma ilacının ilk dozundan önceki 35 gün içerisinde en yüksek EPO değeri olarak tanımlanmıştır.

^e Randomizasyondan önceki 8 hafta içinde toplanan.

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.



Tablo 9: ACE-536-MDS-002’de MDS hastalarındaki etkililik sonuçları

Sonlanım Noktası	Luspatersept (N=182)	Epoetin (N=181)	alfa
Primer sonlanım noktası			
Eş zamanlı ortalama Hb artışının $\geq 1,5$ g/dL olduğu 12 hafta boyunca RBC-TI (1.-24. Haftalar)			
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) (%95 GA)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)	
Ortak Risk Farkı (%95 GA) ^a	25,4 (15,8, 35,0)		
p-değeri	< 0,0001		
Odds Oranı (% 95 GA) ^a	3,1 (2,0, 4,8)		
Sekonder sonlanım noktaları			
IWG’ye göre HI-E ≥ 8 hafta (1.-24. Haftalar)b			
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) (%95 GA)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)	
Ortak Risk Farkı (%95 GA) ^a	21,5 (12,2, 30,7)		
p-değeri	<0,0001		
Odds Oranı (% 95 GA) ^a	2,8 (1,8, 4,5)		
24 hafta boyunca RBC-TI (1.-24. Haftalar)			
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) (%95 GA)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)	
Ortak Risk Farkı (%95 GA) ^a	16,3 (7,1, 25,4)		
p-değeri	0,0003		
Odds Oranı (% 95 GA) ^a	2,3 (1,4, 3,7)		
≥ 24 hafta boyunca RBC-TI (1.-48. Haftalar)	163	167	
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) (%95 GA)	99 (60,7) (52,8, 68,3)	66 (39,5) (32,1, 47,4)	
Ortak Risk Farkı (%95 GA) ^a	20,7 (10,8, 30,6)		
p-değeri	p <0,0001 ^c		
Odds Oranı (% 95 GA) ^a	2,6 (1,6, 4,3)		

EOT = Tedavi sonu. Hb=hemoglobin; NE = Hesaplanamaz; RBC = alyuvar transfüzyonu

^a Başlangıçtaki RBC transfüzyon yüküne (< 4 , ≥ 4 pRBC ünitesi), RS durumuna (RS+, RS-) ve sEPO seviyesine (≤ 200 , > 200 U/L) göre katmanlandırılmış CMH testine göre. 1 taraflı p-değeri sunulmuştur.

^b HI-E = hematolojik düzelme– eritroid. Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre HI-E kriterlerini karşılayan hastaların oranı belirtilen tedavi dönemi sırasında ardışık 56 günlük süre boyunca korunmuştur. Başlangıç RBC transfüzyon yükü ≥ 4 ünite/8 hafta olan hastalar için HI -E, RBC transfüzyon yükünde en az 4 ünite/8 haftalık azalma olarak tanımlanmıştır. Başlangıç RBC transfüzyon yükü < 4 ünite/8 hafta olan hastalar için HI-E, RBC transfüzyonu olmadığında 8 hafta boyunca ortalama $\geq 1,5$ g/d Hb artışı olarak tanımlanmıştır.

^c Nominal p-değeri



Luspaterseptin RBC-TI ≥ 12 hafta ve $\geq 1,5$ g/dL Hb artışı üzerindeki tedavi etkisi luspaterseptin tedavi etkisinin epoetin alfa ile benzer olduğu halka sideroblastları olmayan hastalar hariç, klinik açıdan ilgili tüm başlangıç demografik özellikleri ve çoğu hastalık özelliği alt gruplarında epoetin alfa'dan daha yüksekti.

ESA-dirençli veya ESA-intolerant hastalarda miyelodisplastik sendromlar

Luspaterseptin etkililik ve güvenliliği, halka sideroblastları olan ($\geq 15\%$), IPSS-R çok düşük, düşük ya da orta riskli MDS nedeniyle RBC transfüzyonları (≥ 2 ünite/8 hafta) gereken yetişkin anemi hastalarındaki çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışma olan MEDALIST'te (ACE-536-MDS-001) değerlendirilmiştir. Del5q MDS hastaları veya halka sideroblastları (RS-) olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların daha önce ESA tedavisine yetersiz yanıt vermiş olmaları, ESA'lar için uygun olmamaları (serum eritropoietin (EPO) > 200 U/L ile ESA tedavisine yanıt verme olasılığı düşük olarak belirlenen) veya ESA tedavisini tolere edememeleri gerekmektedir...

Her iki koldaki hastalar 24 hafta boyunca tedavi edilmiş ardından klinik fayda görmeleri ve hastalık progresyonunun olmaması durumunda tedavilerine devam edilmiştir. Tüm hastalar en az 48 hafta tedavi gördüğünde ya da tedaviyi sonlandırdığında analizler için çalışmanın körlemesi kaldırılmıştır.

Toplam 229 hasta, her 3 haftada bir subkutan yoldan luspatersept 1,0 mg/kg (N=153) veya plasebo (N=76) alacak şekilde randomize edilmiştir. Sırasıyla luspatersept ve plasebo alan toplam 128 (%83,7) ve 68 (%89,5) hasta 24 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. Sırasıyla luspatersept ve plasebo alan toplam 78 (%51) ve 12 (%15,8) hasta 48 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. 1,75 mg/kg'a kadar doz titrasyonuna izin verilmiştir. Hb düzeyine bağlı olarak doz ertelenebilmiş ya da azaltılabilmektedir. Tüm hastalar, RBC transfüzyonları, demir şelatörü ajanlar, antibiyotik kullanımı, antiviral ve antifungal tedavi ve beslenme takviyesi dahil olmak üzere en iyi destekleyici bakımı (BSC) gerektiğinde alabilmektedir. ACE-536-MDS-001 çalışmasındaki MDS hastalarının önemli başlangıç hastalık karakteristikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: ACE-536-MDS-001 çalışmasında $<5\%$ ilik blastları olan MDS hastalarının başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri

	Luspatersept (N=153)	Plasebo (N=76)
Demografik Bilgiler		
Yaş^a (yıl)		
Medyan (min, maks)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Yaş kategorileri, n (%)		
<64 yaş	29 (19,0)	16 (21,1)
65 -74 yaş	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	94 (61,4)	50 (65,8)
Kadın	59 (38,6)	26 (34,2)
İrk, n (%)		
Siyah	1 (0,7)	0 (0,0)
Beyaz	107 (69,9)	51 (67,1)
Toplanmamış ya da bildirilmemiş	44 (28,8)	24 (31,6)
Diğer	1 (0,7)	1 (1,3)



Hastalık özellikleri		
Serum EPO (U/L) kategorileri^b, n (%)		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 ila 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Eksik	1 (0,7)	0
Serum ferritin (µg/L)		
Medyan (min,maks)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R sınıflandırması risk kategorisi, n (%)		
Çok düşük	18 (11,8)	6 (7,9)
Düşük	109 (71,2)	57 (75,0)
Orta	25 (16,3)	13 (17,1)
Diğer	1 (0,7)	0
Başlangıç RBC transfüzyon yükü/ 8 hafta^c, n (%)		
≥ 6 ünite	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 ila < 8 ünite	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 ila < 12 ünite	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 ünite	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 ünite	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 ila < 6 ünite	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 ünite	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dL)		
Medyan (min, maks)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutasyonlu	149 (92,2)	65 (85,5)
Mutasyonsuz	12 (7,8)	10 (13,2)
Eksik	0	1 (1,3)

EPO=eritropoietin; Hb=hemoglobin; IPSS-R=Revize Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi

^a Yaş, bilgilendirilmiş oluru imzalama tarihine göre hesaplanmıştır.

^b Başlangıç EPO, çalışma ilacının ilk dozundan sonraki 35 gün içerisinde en yüksek EPO değeri olarak tanımlanmıştır.

^c Randomizasyondan önceki 16 hafta içinde toplanan.

^d BaşlangıçHb değeri, araştırma ürününün (IP) ilk dozunun uygulandığı gün ya da öncesinde ölçülen son değer olarak tanımlanmıştır. 14/3 gün kuralının uygulanmasından sonra, Hb araştırma ürününün (IP) ilk dozu veya öncesindeki 35 gün içerisindeki en düşük Hb değeri olarak tanımlanmıştır.

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 11: ACE-536-MDS-001 çalışmasında MDS hastalarındaki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=153)	Plasebo (N=76)
Primer sonlanım noktası		
• RBC-TI ≥ 8 hafta (Hafta 1-24) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	24,56 (14,48, 34,64)	
Olasılık oranı (%95 GA) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
p-değeri ^a	<0,0001	
Sekonder sonlanım noktaları		
• RBC-TI ≥ 12 hafta (Hafta 1-24) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	20,00 (10,92, 29,08)	



Olasılık oranı (%95 GA) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
p-değeri ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 hafta (Hafta 1-48) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	21,37 (11,23, 31,51)	
Olasılık oranı (%95 GA) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
p-değeri ^a	0,0003	
Transfüzyon olayının sıklığı^c		
• 1.-24. Haftalar Aralıklı transfüzyon oranı (%95 GA)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Plasebo karşısında bağıl risk	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25.-48. Haftalar Aralıklı transfüzyon oranı (%95 GA)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Plasebo karşısında bağıl risk	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC Transfüzyon üniteleri^c		
• 1.-24. Haftalar Başlangıçtaki transfüzyon yükü <6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Başlangıçtaki transfüzyon yükü ≥6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	18,9(0,93) 17,1, 20,8	23,7(1,32) 21,1, 26,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• 25.-48. Haftalar Başlangıçtaki transfüzyon yükü <6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8(0,82) 10,1, 13,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Başlangıçtaki transfüzyon yükü ≥6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	19,6(1,13) 17,4, 21,9	22,9(1,60) 19,7, 26,0
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-3,3(1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: RBC Transfüzyona Bağımlı Olmayan; GA: güven aralığı, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a Ortalama başlangıç transfüzyon yükü için katmanlandırılmış CMH testi (her 8 hafta için ≥ 6 ünite *karşısında* < 6 ünite) ile başlangıç IPSS-R skoru (çok düşük veya düşük *karşısında* orta).

^b 25. Hafta hastalık değerlendirmesi ziyaretinden sonra, artık fayda görmeyen hastalar tedaviyi bırakmıştır; birkaç plasebo hastası ve luspatersept hastaları daha sonraki zaman diliminde değerlendirme için veriye katkıda bulunmuştur (sırasıyla N=12 ve N=78).

^c Başlangıç impütasyonu kullanılan post-hoc analiz.

Başlangıçta yüksek endojen EPO seviyesine (200-500 U/L) sahip hastalar dahil olmak üzere ≥12 hafta transfüzyondan bağımsızlık kullanılarak analiz edilen çoğu alt grupta, plasebo



karşısında luspatersept lehine bir tedavi etkisi gözlenmiştir, (%0 karşısında %23,3, keşifsel analiz).

Transfüzyon yükü ≥ 8 ünite/8 hafta olan grup için yalnızca sınırlı veri bulunmaktadır. Transfüzyon yükü >12 ünite/8 hafta olan hastalar için güvenlik ve etkililik belirlenmemiştir.

Keşifsel bulgular

Tablo 12. ACE-536-MDS-001 çalışmasında MDS hastalarındaki keşifsel etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=153)	Plasebo (N=76)
mHI-E^a		
• 1.-24. Haftalar		
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(%95 GA)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
RBC transfüzyonunda azalma, 4 ünite/8 hafta, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
8 hafta boyunca ortalama $\geq 1,5$ g/d Hb artışı, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• 1.-48. Haftalar		
Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(%95 GA)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
RBC transfüzyonunda azalma, 4 ünite/8 hafta, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
8 hafta boyunca ortalama $\geq 1,5$ g/d Hb artışı, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Başlangıca göre impütasyonla ortalama serum ferritinde başlangıca göre ortalama değişiklik (ITT popülasyonu)		
9. Haftadan 24. Haftaya kadar ortalaması alınan serum ferritinde başlangıca göre ortalama değişiklik ($\mu\text{g/L}$) ^b		
LS Ortalaması (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
LS Ortalaması için %95 GA	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Tedavi karşılaştırması (Luspatersept karşısında Plasebo) ^c		
LS ortalaması farkı (SE)	-180,1 (65,81)	
LS ortalaması farkı için %95 GA	-309,8, -50,4	

Hb=hemoglobin

^a mHI-E = modifiye hematolojik düzelme- eritroid. Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) kriterlerine göre HI-E kriterlerini karşılayan hastaların oranı belirtilen tedavi dönemi sırasında ardışık 56 günlük süre boyunca korunmuştur. Başlangıç RBC transfüzyon yükü ≥ 4 ünite/8 hafta olan hastalar için mHI-E, RBC transfüzyon yükünde en az 4 ünite/8 haftalık azalma olarak tanımlanmıştır. Başlangıç RBC transfüzyon yükü < 4 ünite/8 hafta olan hastalar için mHI-E, RBC transfüzyonu olmadığında 8 hafta boyunca ortalama $\geq 1,5$ g/d Hb artışı olarak tanımlanmıştır.

^b Bir hastanın belirlenen başlangıç sonrası aralık içerisinde bir serum ferritin değerinin olmaması halinde, serum ferritinbaşlangıç değerinden alınır.

^c Tedavi grupları arasındaki tedavi farkını karşılaştırmak üzere eşdeğişken analizi kullanılmıştır (nominal p-değeri dahil), burada serum ferritindeki değişiklik bağımsız değişken, tedavi grubu (2 düzey) faktör ve başlangıç serum ferritin değeri eşdeğişken olup, ortalama başlangıç RBC transfüzyonu gerekliliğine (≥ 6 ünite karşısında < 6 ünite RBC / 8 hafta) ve başlangıç IPSS-R'e (çok düşük ve düşük karşısında orta) göre katmanlandırılmıştır.

Luspatersept tedavi kolunda yanıt verenler arasında, RBC tranfüzyonuna bağımlı olunmayan (RBC-TI) en uzun dönemin medyan süresi 30,6 haftaydı.

Luspaterseptte yanıt veren, 1.-24. Hafta arasında RBC-TI ≥ 8 haftaya ulaşanların %62,1'inde (36/58) analiz sırasında 2 ya da daha fazla RBC-TI epizodu bulunuyordu.



Transfüzyona bağımlı β -talasemi

Luspaterseptin etkililiği ve güvenliliği, RBC transfüzyonu (6-20 RBC ünitesi/24 hafta) gerektiren ve bu dönemde >35 gün süreli transfüzyon bağımsızlığı görülmeyen, *transfüzyona bağımlı* β -talasemi ile ilişkili anemisi olan yetişkinlerde, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) çalışmasında değerlendirilmiştir.

Hem luspatersept hem de plasebo kolundaki hastalar en az 48 ve en çok 96 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Körlemenin kaldırılmasından sonra, plasebo hastaları luspatersepte çapraz geçiş yapabilmektedir.

Toplam 336 yetişkin hasta, her 3 haftada bir subkutan yoldan luspatersept 1,0 mg/kg (N=224) veya plasebo (N=112) alacak şekilde randomize edilmiştir. 1,25 mg/kg'a kadar doz titrasyonuna izin verilmiştir. Hb düzeyine bağlı olarak doz ertelenebilmiş ya da azaltılabilmektedir. Tüm hastalar, RBC transfüzyonları, demir şelasyon ajanları, antibiyotik, antiviral ve antifungal tedavi kullanımı ve beslenme desteği dahil olmak üzere en iyi destekleyici bakımı (BSC) gerektiğinde alabilmektedir. Çalışmaya Hb S/ β -talasemi veya alfa (α)-talasemi ya da majör organ hasarı (karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği) olan hastalar dahil edilmemiştir. Yakın zamanda DVT veya inme veya yakın zamanda ESA, immünosüpresan veya hidroksiüre tedavisi görmüş hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasındaki β -talasemi hastalarının önemli başlangıç hastalık karakteristikleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasındaki transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri

	Luspatersept (N=224)	Plasebo (N=112)
Demografik Bilgiler		
Yaş (yıl) Medyan (min, maks)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Yaş kategorileri, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 ila ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	92 (41,1)	49 (43,8)
Kadın	132 (58,9)	63 (56,3)
İrk, n (%)		
Asyalı	81 (36,2)	36 (32,1)
Siyah	1 (0,4)	0
Beyaz	122 (54,5)	60 (53,6)
Toplanmamış ya da bildirilmemiş	5 (2,2)	5 (4,5)
Diğer	15 (6,7)	11 (9,8)



Hastalık özellikleri		
Transfüzyon öncesi Hb eşiği^a, 12 haftalık hazırlık (g/dL)		
Medyan (min, maks)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (6,2, 11,5)
Başlangıçtaki transfüzyon yükü 12 hafta		
Medyan (min, maks)		
(ünite/12 hafta) (-12. Hafta ila 1. Gün)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
B-talasemi gen mutasyonu gruplandırması, n (%)		
β0/β0	68 (30,4)	35 (31,3)
β0/β0 olmayan	155 (69,2)	77 (68,8)
Eksik ^b	1 (0,4)	0

^a12-haftalık transfüzyon öncesi eşik, 1. Kür 1. Günden önceki 12 hafta boyunca bir hasta için belgelenen tüm transfüzyon öncesi Hb değerlerinin ortalaması olarak tanımlanmıştır.

^b "Eksik" kategorisi, popülasyonda listedeki parametre için sonucu bulunmayan hastaları kapsar.

Tüm hastalar en az 48 hafta tedavi gördüğünde ya da tedaviyi sonlandırdığında analizler için çalışmanın körlemesi kaldırılmıştır.

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 14. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasında transfüzyona bağımlı β-talasemi hastalarındaki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=224)	Plasebo (N=112)
<i>Primer sonlanım noktası</i>		
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre ≥%33 azalma		
13.-24. Haftalar	47 (21,40)	5 (4,5)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	16,5 (10,40, 23,1)	
p-değeri ^b	<0,0001	
37.-48. Haftalar	44 (19,6)	4 (3,6)
<i>Sekonder sonlanım noktası</i>		
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
p-değeri ^b	<0,0001	
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre ≥%50 azalma		
13.-24. Haftalar	16 (7,1)	2 (1,8)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	5,4 (1,2, 9,5)	
p-değeri ^b	0,0402	
37.-48. Haftalar	23 (10,3)	1 (0,9)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
p-değeri ^b	0,0017	

GA = güven aralığı.

^a Oranlardaki fark (luspatersept + BSC – plasebo + BSC) ve koşulsuz kesin testinden hesaplanan %95 GA'lar.

^b Coğrafi bölgeye göre katmanlandırılmış Cochran Mantel-Haenszel testindeki P-değeri.



Keşifsel bulgular

Tablo 15. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasındaki transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarındaki keşifsel etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=224)	Plasebo (N=112)
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre $\geq$%33 azalma		
Herhangi ardışık 12 hafta*	173 (77,2)	39 (34,8)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	42,4 (31,5, 52,5)	
Herhangi ardışık 24 hafta*	116 (51,8)	3 (2,7)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	49,1 (41,3, 56,2)	
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre $\geq$%50 azalma		
Herhangi ardışık 12 hafta*	112 (50,0)	9 (8,0)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	42,0 (32,7, 49,9)	
Herhangi ardışık 24 hafta*	53 (23,7)	1 (0,9)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	22,8 (16,5, 29,1)	
Transfüzyon yükünde başlangıca göre en küçük karede (LS) ortalama değişiklik (RBC ünitesi/48 hafta)		
1. Hafta ila 48. Hafta		
LS ortalaması	-4,69	+1,17
LS farkı ortalaması (luspatersept-plasebo) (%95 GA) ^b	-5,86 (-7,04, -4,68)	
49. Hafta ila 96. Hafta		
LS ortalaması	-5,43	+1,80
LS farkı ortalaması (luspatersept-plasebo) (%95 GA) ^b	-7,23 (13,84, 0,62)	

ANCOVA=kovaryans analizi; GA = güven aralığı.

^a Oranlardaki fark (luspatersept + BSC – plasebo + BSC) ve koşulsuz kesin testinden hesaplanan %95 GA'lar.

^b Hesaplamalarda, coğrafi bölgeler ve başlangıç transfüzyon yükünün eşdeğişkenler olduğu ANCOVA modeli esas alınmaktadır.

* Plasebo hastaları luspaterseptte geçmeden öncesine kadar değerlendirilir. Herhangi bir ardışık 12 / 24 haftadaki geçiş analizleri için, luspatersept tedavi kolu, luspaterseptte geçen plasebo hastalarını kapsamaz.

48. haftada plasebo kolundaki bir artışa kıyasla luspatersept kolunda başlangıca göre ortalama serum ferritin seviyelerinde bir düşüş gözlemlenmiştir (-342,59 g/L en küçük kare tedavi farkı ile sonuçlanan +107,03 μ g/L karşısında -235,56 μ g/L (%95 GA: -(498,30, -186,87))

Luspaterseptte yanıt veren, herhangi bir ardışık 12 haftalık aralıkta transfüzyon yükünde en az %33 azalma görülenlerin toplamda %85'i (147/173) analiz sırasında 2 veya daha fazla yanıt epizodlarına ulaşmıştır.

Transfüzyona -bağımlı olmayan β -talasemi

Luspaterseptin etkililiği ve güvenliliği, transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi ile ilişkili anemisi (Hb konsantrasyonu $\leq$ 10 g/dL) olan yetişkin hastalarda yapılan bir Faz 2 çok merkezli, randomize, çift -kör, plasebo kontrollü BEYOND çalışmasında (ACE-536-B-THAL-002) değerlendirilmiştir.



Başlangıç Hb düzeyi ≤ 10 g/dL olup (randomizasyondan önceki 4 hafta içinde >1 hafta arayla en az 2 Hb ölçümünün ortalaması olarak tanımlanır) RBC transfüzyonu alan (randomizasyondan önceki 24 haftalık dönemde 0-5 RBC ünitesi) toplam 145 yetişkin hasta 3 haftada bir subkütan luspatersept (N=96) veya plasebo (N=49) almak üzere randomize edilmiştir. Hastalar, başlangıç Hb düzeylerine ve transfüzyona -bağımlı olmayan β -talasemi (NTDT) hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO; NTDT-PRO) Yorgunluk/Güçsüzlük (T/W) haftalık alan skoruna göre randomizasyonda katmanlandırılmıştır. 1,25 mg/kg'a doz titrasyonuna izin verilmiştir. Doz, Hb düzeyine bağlı olarak geciktirilebilmiş veya azaltılabilmektedir. Genel olarak, luspatersept alan hastaların %53'ü (N=51) ve plasebo alan hastaların %92'sinde (N=45) 48 haftalık tedavi dönemi içinde doz 1,25 mg/kg'a yükseltilmiştir. Luspatersept alan hastalardan %96'sı 6 ay veya daha uzun süre ve %86'sı 12 ay veya daha uzun süre tedavi almıştır. Luspatersept alan toplam 89 (%92,7) hasta ve plasebo alan 35 (%71,4) hasta 48 haftalık tedaviyi tamamlamıştır.

Tüm hastalar, RBC transfüzyonları, demir şelasyon ajanları, antibiyotik, antiviral ve antifungal tedavi kullanımı ve beslenme desteği dahil olmak üzere en iyi destekleyici bakımı (BSC) gerektiğinde alabilmiştir. Düşük hemoglobin seviyeleri, anemi ile ilişkili semptomlar (örn. tedavi gerektiren hemodinamik veya pulmoner bozulma) veya komorbiditeler için hekimin takdirine bağlı olarak anemi için kan transfüzyonları ile eşzamanlı tedaviye izin verilmiştir. Çalışmaya Hb S/ β -talasemi veya alfa (α)-talasemi ya da majör organ hasarı (karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği), aktif hepatit C veya B veya HIV olan hastalar dahil edilmemiştir. Yakın zamanda DVT veya inme veya yakın zamanda ESA, immünosüpresan veya hidroksiüre tedavisi görmüş veya kronik antikoagülan kullanan hastalar veya kontrol altına alınmayan hipertansiyonu olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Pulmoner hipertansiyon, karaciğer ve böbrek hastalığı ve diyabet gibi altta yatan anemi ile ilişkili komorbiditeleri olan sadece sınırlı sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

ACE-536-B-THAL-002 çalışmasında transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemili Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyonundaki önemli başlangıç hastalık karakteristikleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 16 ACE-536-B-THAL-002 çalışmasındaki transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının başlangıçtaki demografik ve hastalık özellikleri

ITT popülasyonu		
	Luspatersept (N=96)	Plasebo (N=49)
Demografik özellikler		
Yaş (yıl)		
Medyan (min, maks)	39,5 (18,71)	41 (19,66)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	40 (41,7)	23 (46,9)
Kadın	56 (58,3)	26 (53,1)
İrk, n (%)		
Asyalı	31 (32,3)	13 (26,5)
Beyaz	59 (61,5)	28 (57,1)
Diğer	6 (6,3)	8 (16,3)



Hastalık özellikleri		
β -talasemi tanısı, n (%)		
β -talasemi	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ β -talasemi	28 (29,2)	11 (22,4)
α -talasemi ile kombine halde β -talasemi	5 (5,2)	4 (8,2)
Başlangıç Hb düzeyi^a (g/dL)		
Medyan (min, maks)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Ortalama başlangıç Hb düzeyi^a kategorisi olan hastalar (g/dL), n (%)		
< 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Başlangıç NTDT -PRO T/W alan skoru^b, n (%)		
Medyan (min, maks)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Başlangıç NTDT-PRO T/W alan skoru^b kategorisi, n (%)		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Başlangıçtaki transfüzyon yükü (ünite/24 hafta)		
Medyan (min, maks)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenektomi, n (%)		
Evet	34 (35,4)	26 (53,1)
MRG LIC (mg/g dw)^c n		
Medyan (min, maks)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRG dalak hacmi (cm³), n		
Medyan (min, maks)	60 879,9 (276,1; 2419)	22 1077 (276,5; 2243)
Başlangıç ICT kullanımı, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Başlangıç serum ferritin (μg/L)^d		
Medyan (min, maks)	456,5 (30; 3528)	360 (40; 2265)

Hb = hemoglobin; HbE = hemoglobin E; ICT = Demir Şelasyon Tedavisi; LIC = karaciğer demir konsantrasyonu; maks = maksimum; min = minimum; MRG = manyetik rezonans görüntüleme; NTDT-PRO T/W = transfüzyona bağımlı olmayan β - talasemi hasta tarafından bildirilen sonuç yorgunluk ve güçsüzlük alanı skoru;

^a 28 günlük tarama süresi boyunca merkezi laboratuvar tarafından alınan en az 2 Hb değerinin ortalaması.

^b Başlangıç, 1. Doz 1. Günden önceki 7 gün boyunca eksik olmayan NTDT-PRO T/W alan skorunun ortalaması olarak tanımlanır.



^c LIC değeri, MRG LIC edinimi için hangi tekniklerin ve yazılımın kullanıldığına bağlı olarak elektronik Olgu Rapor Formundan (eORF) toplanan değer veya T2*, R2* veya R2 parametresinden elde edilen değerdir.

^d Başlangıç ortalama serum ferritin, 1. Doz 1. Günde veya öncesinde 24 hafta boyunca hesaplanmıştır. Başlangıç ICT, 1. Doz 1. Günde veya öncesinde 24 hafta boyunca hesaplanmıştır.

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 17 ACE-536-B-THAL-002 çalışmasında transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında etkililik sonuçları

ITT popülasyonu		
Sonlanım noktası	Luspatersept (N=96)	Plasebo (N=49)
Primer sonlanım noktası Ardışık 12 hafta boyunca ortalama Hb'de başlangıca göre ≥ 1 g/dL artış (transfüzyon olmadan)		
• 13-24. Hafta Yanıt oranı ^a , n [(%) (95% GA)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p değeri ^c	< 0,0001	

GA = güven aralığı; Hb = hemoglobin

^a Başlangıca kıyasla RBC transfüzyonu olmadan ≥ 1 g/dL Hb artışı olan hasta sayısı olarak tanımlanır (1. Doz 1. Günden önceki 4 hafta içinde ≥ 1 hafta aryla ≥ 2 Hb ölçümünün ortalaması).

^b Yanıt oranı (%) için %95 GA, Clopper-Pearson kesinlik testinden hesaplanmıştır.

^c %95 GA ve p-değeri ile olasılık oranı (plaseboya karşı luspatersept), randomizasyonda ortak değişkenler olarak tanımlanan başlangıç Hb kategorisine ($< 8,5$ 'e karşı $\geq 8,5$ g/dL) ve başlangıç NTDT-PRO T/W alanı skoru kategorisine (≥ 3 'e karşı < 3) göre katmanlandırılmış CMH testinden hesaplanmıştır.

Not: 13-24. Haftalarda eksik Hb değeri olan hastalar, analizde yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılmıştır.

Luspatersept ile tedavi edilen hastaların toplam %77,1'i ardışık 12 haftalık aralıkta (transfüzyon olmadan) ortalama Hb'de başlangıca göre ≥ 1 g/dL artış elde etmiştir (13-24. Hafta). Bu etki, tedavinin 144. Haftasına ulaşan hastaların %57,3'ünde korunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Miyelodisplastik sendromlar

Avrupa İlaç Kurumu, miyelodisplastik sendromlarda REBLOZYL ile yapılan çalışmalarda bulguların, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında sunulması zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

β -talasemi

Avrupa İlaç Kurumu, β -talasemide pediyatrik popülasyonun 6 yaştan daha küçük bir veya daha fazla alt grubunda REBLOZYL ile yapılan çalışmaların bulgularının sunulması hakkında yükümlülüğünü ertelemiştir (Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için Bkz Bölüm 4.2).



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllüler ve hastalarda, luspatersept subkutan uygulamadan sonra yavaşça emilmekte olup, tüm doz seviyelerinde serumda C_{maks} genellikle dozdan yaklaşık 7 gün sonra gözlemlenmiştir. Popülasyon farmakokinetik (FK) analizi, dolaşımdaki luspatersept emiliminin incelenen doz aralığında doğrusal olduğunu ve emilimin subkutan enjeksiyon konumundan (üst kol, uyluk ve abdomen) önemli ölçüde etkilenmediğini düşündürmektedir. EAA'nın bireyler arası değişkenliği β -talasemi ve MDS hastalarında yaklaşık %37'di.

Dağılım:

Önerilen dozlarda, geometrik ortalama görünür dağılım hacmi MDS hastaları için 9,57 L ve β -talasemi hastaları için 7,26 L idi. Küçük dağılım hacmi, luspaterseptin büyük moleküler kütlesi ile tutarlı olarak özellikle ekstrasellüler sıvılarda tutulduğuna işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

Luspaterseptin, genel protein bozunma süreci ile amino asitlere katabolize olması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Glomerüler filtrasyon boyutu dışlama eşiğinin üzerindeki büyük moleküler kütlesi nedeniyle luspaterseptin idrarla atılması beklenmemektedir. Önerilen dozlarda, geometrik ortalama görünür toplam klirens MDS hastaları için 0,47 L/gün ve β -talasemi hastaları için 0,44 L/gün idi. Serumdaki geometrik ortalama yarı ömür MDS hastaları için yaklaşık 14 gün ve β -talasemi hastaları için 11 gündü.

Doğrusallık/Doğrusallık Olmayan Durum:

Serumda luspatersept C_{maks} ve EAA artışı 0,125 ila 1,75 mg/kg arasında yaklaşık olarak doz artışı ile orantılıdır. Luspatersept klirensi dozdan ya da süreden bağımsızdır.

Her üç haftada bir uygulandığında, luspatersept serum konsantrasyonu, 3 dozdan sonra yaklaşık 1,5 birikim oranı ile kararlı duruma ulaşmaktadır.

Hb yanıtı:

Çalışmadan önceki 8 hafta içinde <4 ünite RBC transfüzyonu alan hastalarda, Hb değeri tedavi başladıktan sonra 7 gün içinde artmış ve artış luspatersept C_{maks} 'a ulaşmak için gereken süre ile ilişkilidir. En büyük ortalama Hb artışı ilk dozdan sonra gözlemlenmiş, sonraki dozlardan sonra daha küçük artışlar gözlemlenmiştir. Hb seviyeleri son dozdan itibaren yaklaşık 6 ila 8 hafta içerisinde başlangıç değerine dönmüştür (0,6 ila 1,75 mg/kg). Artan luspatersept serum maruziyeti (EAA), ESA-refrakter ya da intoleranslı MDS veya β -talasemi hastalarında daha fazla Hb artışı ile ilişkilendirilmiştir.

24 hafta içinde başlangıç transfüzyon yükü 0 ila 5 ünite olan transfüzyona bağımlı olmayan β talasemi hastalarında, artan -luspatersept serum maruziyeti (zamana dayalı EAA), bir Hb artışı elde etme (≥ 1 g/dL veya $\geq 1,5$ g/dL) olasılığının daha yüksek olması ve bu Hb artışının daha uzun süre korunması ile ilişkilendirilmiştir. Hb üretimi üzerinde maksimum uyarıcı etkinin %50'sini sağlayan luspatersept serum konsantrasyonunun 7,6 μ g / mL olduğu hesaplanmıştır.



Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Luspatersept için popülasyon FK analizi, MDS hastaları için 72 medyan yaş ve β -talasemi hastaları için 33 medyan yaşla, yaşları 18 ila 95 arasında değişen hastaları kapsıyordu. MDS hastaları (<65 , $65-74$ ile ≥ 75 yaş) veya β -talasemi hastalarında (18 ila 71) yaş grupları arasında EAA ve klirenste klinik açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Luspatersept için popülasyon FK analizi, Ulusal Kansere Enstitüsünün hepatik fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmış normal karaciğer fonksiyonu (BIL, ALT ve $AST \leq ULN$; $N = 373$), hafif karaciğer yetmezliği ($BIL > 1 - 1,5 \times ULN$ ile ALT veya $AST > ULN$; $N = 216$), orta derecede karaciğer yetmezliği ($BIL > 1,5 - 3 \times ULN$, herhangi bir ALT ya da AST ; $N = 189$) veya şiddetli karaciğer yetmezliği ($BIL > 3 \times ULN$, herhangi bir ALT ya da AST ; $N = 74$) olan hastaları kapsıyordu. Karaciğer fonksiyonu kategorileri, yüksek karaciğer enzimleri (ALT veya AST , $3 \times ULN$ 'ye kadar) ve yüksek total BIL 'in ($4 - 246 \mu\text{mol/L}$) luspatersept klirensi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir. Karaciğer fonksiyonu gruplarında ortalama kararlı durum C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Karaciğer enzimleri (ALT veya AST) $\geq 3 \times ULN$ olan hastalar için FK verileri yeterli değildir. Özel bir çalışma yapılmadığından karaciğer sirozu olan hastalar (Child-Pugh Sınıf A, B ve C) için FK verisi mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Luspatersept için popülasyon FK analizi, Böbrek Hastalığında Beslenme Değişikliği Araştırması (MDRD) formülünde tanımlandığı gibi normal böbrek fonksiyonu (bireysel $eGFR \geq 90 \text{ mL/dak}$; $N = 471$), hafif böbrek yetmezliği (bireysel $eGFR$ 60 ila 89 mL/dak ; $N = 278$) veya orta derecede böbrek yetmezliği (bireysel $eGFR$ 30 ila 59 mL/dak ; $N = 93$) olan hastaları kapsıyordu. Luspatersept kararlı durum serum maruziyeti (EAA) hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre %24 ila %41 daha yüksekti. Ciddi böbrek yetmezliği (bireysel $eGFR < 30 \text{ mL/dak}$) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalar için FK verileri yetersizdir.

Diğer intrinsik faktörler:

Aşağıdaki popülasyon özelliklerinin luspatersept EAA veya klirensi üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi bulunmamaktadır: cinsiyet ve ırk (Asyalı *karşısında* Beyaz).

Aşağıdaki başlangıç hastalık özelliklerinin luspatersept klirensi üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi olmamıştır: serum eritropoietin seviyesi (2,4 – 2920 U/L), RBC transfüzyon yükü (0 – 43 ünite/24 hafta), MDS halka sideroblastlar, β -talasemi genotipi (β^0/β^0 *karşısında* β^0 olmayan/ β^0) ve splenektomi.

Luspaterseptin dağılım hacmi ve klirensi vücut ağırlığındaki (33 – 124 kg) artışla birlikte artmış olup bu durum ağırlık esaslı dozlam rejimini desteklemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tek ve tekrarlı doz toksisitesi

Luspaterseptin sıçanlarda tekrarlı uygulamasının ardından toksisiteler arasında membranoproliferatif glomerülonefrit, konjesyon, nekroz ve/veya adrenal bezlerin mineralizasyonu; hepatoselüler vakuolasyon ve nekroz; midenin glandüler kısmında mineralizasyon ile histoloji bulguları olmaksızın azalan kalp ve akciğer ağırlıkları yer alıyordu. Sıçanlarda ve tavşanlarda (juvenil ve üreme toksisitesi çalışmaları dahil) yapıları



çeşitli çalışmalarda şişmiş arka ayakların/ayakların klinik gözlemi kaydedilmiştir. Bir juvenil sıçanda, bu histopatolojik olarak yeni kemik oluşumu, fibrozis ve inflamasyon ile korelasyon göstermiştir. Maymunlarda ayrıca membranoproliferatif glomerülonefrit görülmüştür. Maymunlardaki diğer toksisiteler arasında vasküler dejenerasyon ve koroid pleksusta enflamatuvar infiltratları bulunuyordu.

Maymunlardaki en uzun süreli çalışma olan 6 aylık toksisite çalışması için herhangi bir advers etki gözlemlenmeyen düzey (NOAEL= 0,3 mg/kg'dı (her 3 haftada bir 1,75 mg/kg klinik maruziyetin 0,3 katı). Sıçanlarda bir NOAEL tanımlanmamıştır ve 3 aylık sıçan çalışmasındaki gözlenen en düşük beklenmeyen etki düzeyi (LOAEL) 1 mg/kg'dı (her 3 haftada bir 1,75 mg/kg klinik maruziyetin 0,9 katı).

Karsinogenez ve mutageniz

Luspatersept ile karsinogenez ya da mutajenizite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Definitif juvenil toksisitesi çalışmasında, en yüksek doz grubunda (10 mg/kg) incelenen 44 sıçandan 3'ünde hematolojik maligniteler gözlemlenmiştir. Bu tümörlerin genç hayvanlarda ortaya çıkması olağan değildir ve luspatersept tedavisi ile ilişkisi göz ardı edilememektedir. Tümörlerin gözlemlendiği 10 mg/kg dozunda, maruziyet üç haftada bir 1,75 mg/kg klinik dozundaki tahmini maruziyetin yaklaşık 4 katı kadar olan bir maruziyet çarpanını temsil eder.

Maymunlarda yapılan 6 aylık çalışma da dahil olmak üzere diğer klinik dışı güvenlik çalışmalarında, türlerin hiçbirisinde luspaterseptle bağlanabilen başka proliferatif veya pre-neoplastik lezyon gözlemlenmemiştir.

Fertilite

Sıçanlardaki bir fertilite çalışmasında, luspaterseptin dişilere önerilen en yüksek insan dozundan daha yüksek dozlarda uygulanması sarı cisimcikler, implantasyonlar ve canlı embriyoların ortalama sayısında düşüşe neden olmuştur. Hayvanlarda maruziyet klinik maruziyetin 1,5 katı olduğunda bu tür etkiler gözlenmemiştir. Dişi sıçanlarda fertilite üzerindeki etkiler 14 haftalık iyileşme döneminde reversibl idi.

Luspaterseptin erkek sıçanlara şu anda önerilen en yüksek insan dozundan daha yüksek dozlarda uygulanmasının, erkek üreme organları üzerinde veya bunların çiftleşme ve canlı embriyo üretme yetenekleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmamıştır. Erkek sıçanlarda test edilen en yüksek doz, klinik maruziyetin yaklaşık 7 katı maruziyetle sonuçlanmıştır.

Embriyo-fetal gelişim (EFD)

Embriyo fetal gelişimsel toksikoloji çalışmaları (aralık bulma ve definitif çalışmalar) gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Definitif çalışmalarda, haftada bir kez 30 mg/kg veya 40 mg/kg'a kadar olan dozlar organogenez dönemi boyunca iki kez uygulanmıştır. Luspatersept, sıçanda seçici gelişimsel toksik madde (anne etkilenmez; fetüs etkilenir) ve tavşanda maternal ve fetal gelişimsel toksik maddeydi (anne ve fetüs etkilenir). Her iki türde embriyofetal etkiler görülmüş olup bunlar arasında canlı fetusların ve fetal vücut ağırlıklarının azalması, rezorpsiyonlardaki artışlar, implantasyon sonrası kayıp ve iskelet varyasyonları ile tavşanların fetüslerinde kaburgalar ve vertebrada malformasyonlar bulunuyordu. Her iki türde, EFD çalışmalarında luspaterseptin etkileri test edilen en düşük doz olan 5 mg/kg'da gözlemlenmiş olup, bu, sıçanlarda ve tavşanlarda, tahmini klinik maruziyetten sırasıyla yaklaşık 2,7 ve 5,5 kat daha fazla tahmini maruziyete karşılık gelmektedir.



Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim

Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında, gebeliğin (GD) 6. Gününden doğum sonrası (PND) 20. Güne kadar her 2 haftada bir uygulanan 3, 10 veya 30 mg/kg doz seviyelerinde, tüm dozlardaki yan etkiler, her iki cinsiyette doğum sırasında, emzirme süresince ve sütten kesme sonrası (PND 28) daha düşük F₁ yavru vücut ağırlıkları; F₁ dişilerde çiftleşme öncesi erken dönemde (1. ve 2. Hafta) daha düşük vücut ağırlıkları (yalnızca 30 mg/kg/dozda advers) ve çiftleşme öncesi, çiftleşme ve çiftleşme sonrası dönemlerde F₁ erkeklerde daha düşük vücut ağırlığı ve F₁ yavrularda mikroskopik böbrek bulgularından oluşuyordu. Bunun yanı sıra advers olmayan bulgular arasında 10 ve 30 mg/kg/dozda erkek cinsel matürasyonunda gecikme bulunuyordu. F₁ jenerasyonunda büyümede gecikme ve advers böbrek bulguları, F₁ genel ve gelişimsel toksisitesi için bir NOAEL belirlenmesini engellemiştir. Bununla birlikte, herhangi bir doz seviyesinde her iki cinsiyette de davranış indisleri, fertilité veya üreme parametreleri üzerinde etki görülmediğinden, F₁ hayvanlardaki davranışsal değerlendirmeler, fertilité ve üreme fonksiyonu için NOAEL 30 mg/kg/doz olarak değerlendirilmiştir. Luspatersept gebe sıçanların ve tavşanların plasentasından aktarılır ve emziren sıçanların sütüne geçer.

Jüvenil toksisitesi

Jüvenil sıçanlardaki bir çalışmada, luspatersept doğum sonrası (PND) 7. Günden PND 91. Güne kadar 0, 1, 3 veya 10 mg/kg olarak uygulanmıştır. Yetişkin sıçanlardaki tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında görülen bulguların çoğu jüvenil sıçanlarda yinelenmiştir. Bu bulgular arasında böbrekte glomerülonefrit, hemoraji/konjesyon, nekroz ve adrenal bezde mineralizasyon, midede mukoza mineralizasyonu, düşük kalp ağırlıkları ile şişmiş arka ayaklar/ayaklar yer alıyordu. Jüvenil sıçanlara özgü luspatersept ile ilişkili diğer bulgular arasında tübüler atrofi/böbrek iç medulasında hipoplazi, erkeklerde ortalama cinsel olgunluk yaşında gecikmeler, üreme performansı (düşük çiftleşme indisleri) üzerindeki etkiler ve hem erkek hem de dişi sıçanlarda kemik mineral yoğunluğunda advers olmayan düşüşler yer alıyordu. Üreme performansı üzerindeki etkiler 3 aydan uzun bir iyileşme süresinden sonra gözlemlenmiş, bu da kalıcı bir etki olduğunu düşündürmüştür. Tübüler atrofi/hipoplazi geri çevrilebilirliğinin incelenmemiş olmasına rağmen, bu etkilerin geri çevrilemez olduğu düşünülmektedir. Böbrek ve üreme sistemi üzerindeki advers etkiler klinik olarak anlamlı maruziyet seviyelerinde gözlemlenmiş ve test edilen en düşük dozda görülmüştür bu nedenle bir NOAEL belirlenmemiştir. Buna ek olarak, en yüksek doz grubunda (10 mg/kg) incelenen 44 sıçandan 3'ünde hematolojik maligniteler gözlemlenmiştir. Bu bulguların tümü pediatrik hastalarda potansiyel riskler olarak kabul edilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat (E330)
Sodyum sitrat (E331)
Polisorbat 80
Sukroz
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.



6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

48 ay

Sulandırdıktan sonra

Orijinal kabında saklandığında, sulandırılmış tıbbi ürünün kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinin oda sıcaklığında ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) en fazla 8 saat ya da 2°C - 8°C 'de en fazla 24 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığında, kullanım sırasındaki saklama süresi ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğunda olup, 2°C - 8°C 'de 24 saatten uzun süre saklanmamalıdır.

Sulandırılmış çözeltiyi dondurmuyunuz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmuyunuz.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

REBLOZYL 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz

Hidrofobik iç kaplaması bromobutil lastik tıpa ve sarı polipropilen geçme kapaklı bir alüminyum kapakla kapatılan 3 mL Tip I cam flakon.

Ambalaj boyutu: 1 flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

REBLOZYL uygulanmadan önce hafifçe sulandırılmalıdır. Hızlı çalkalanmasından kaçınılmalıdır.

Ürünün sulandırılması

REBLOZYL, kullanmadan önce sulandırmak üzere liyofilize toz şeklinde sunulmaktadır. REBLOZYL'in sulandırırken yalnızca enjeksiyonluk su kullanılmalıdır.

İstenen dozu elde etmek için uygun sayıda REBLOZYL flakonu sulandırılmalıdır. Doğru dozajı sağlamak üzere sulandırmak için uygun ölçek çizgileri bulunan bir enjektör kullanılmalıdır.

Sulandırmak için aşağıdaki adımlar izlenmelidir:

1. Renkli kapak flakondan çıkarılır ve üst kısmı alkollü bezle silinir.
2. Uygun ölçek çizgileri bulunan bir enjektör yardımı ile flakona 0,68 mL enjeksiyonluk su eklenir, iğne bu sırada akışı liyofilize toz üzerine yönlendirir. Bir dakika bekletilir.



25 mg'lık flakon sulandırıldıktan sonra en az 0,5 mL çözelti (50 mg/mL luspatersept) içerecektir.

3. Sulandırma için kullanılan iğne ve enjektör atılır. Bunlar subkutan enjeksiyon için kullanılmamalıdır.
4. Flakon 30 saniye boyunca dairesel hareketle yavaşça döndürülür. Döndürme bırakılır ve 30 saniye boyunca flakon dik şekilde bekletilir.
5. Çözelti içerisinde çözünmemiş toz olup olmadığını görmek üzere flakon incelenir. Çözünmemiş toz gözlemlenirse, toz tamamen çözünene dek 4.adım tekrarlanır.
6. Flakon ters çevrilir ve 30 saniye boyunca ters çevrilmiş olarak yavaşça döndürülür. Flakon tekrar dik konuma getirilir ve 30 saniye boyunca dik şekilde bekletilir.
7. Flakonun yanlarındaki malzemenin tamamen çözünmesini sağlamak üzere 6.adım yedi kez daha tekrarlanır.
8. Uygulama öncesinde sulandırılmış çözelti görsel olarak incelenir. Doğru şekilde karıştırıldığında, Reblozyl sulandırılmış çözeltisi renksiz ila açık sarı, berrak ila hafif opak bir çözelti olup, gözle görülebilir yabancı partikül madde içermez. Çözünmemiş ürün ya da yabancı partikül madde gözlemlenmesi durumunda kullanılmamalıdır.
9. Sulandırılmış çözelti hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer, İstanbul
Tel: 0 212 335 8900
Fax: 0 212 286 2496 - 97
e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2022/412

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 29.07.2022

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

