

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile
Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 25 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 75 mg di luspatercept. Dopo la ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 50 mg di luspatercept.

Luspatercept è prodotto nelle cellule dell'ovaio del criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Reblozyl è indicato negli adulti per il trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio (vedere paragrafo 5.1).

Reblozyl è indicato negli adulti per il trattamento dell'anemia associata a beta-talassemia trasfusione-dipendente e non trasfusione-dipendente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Reblozyl deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche.

Posologia

Prima di ogni somministrazione di Reblozyl, deve essere valutato il livello di emoglobina (Hb) dei pazienti. Ai fini del dosaggio, in caso di trasfusione di globuli rossi (RBC) prima della somministrazione, si deve considerare il livello di Hb pre-trasfusione.

La dose iniziale raccomandata di Reblozyl è di 1,0 mg/kg somministrata una volta ogni 3 settimane.

- *Sindromi mielodisplastiche*

L'intervallo di concentrazione desiderata di Hb raccomandato è compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL. L'aumento della dose in caso di risposta insufficiente è riportato di seguito.

Tabella 1: Aumento della dose per risposta insufficiente

Dose a 1 mg/kg	Aumento della dose
Se dopo almeno 2 dosi consecutive a 1,0 mg/kg, un paziente: <ul style="list-style-type: none">• non è libero da trasfusioni di RBC oppure• non raggiunge una concentrazione di Hb ≥ 10 g/dL e l'aumento di Hb è < 1 g/dL	<ul style="list-style-type: none">• La dose deve essere aumentata a 1,33 mg/kg
Dose a 1,33 mg/kg	Aumento della dose
Se dopo almeno 2 dosi consecutive a 1,33 mg/kg, un paziente: <ul style="list-style-type: none">• non è libero da trasfusioni di RBC oppure• non raggiunge una concentrazione di Hb ≥ 10 g/dL e l'aumento di Hb è < 1 g/dL	<ul style="list-style-type: none">• La dose deve essere aumentata a 1,75 mg/kg

L'aumento della dose non deve avvenire con una frequenza maggiore di una volta ogni 6 settimane (2 somministrazioni) e non deve superare la dose massima di 1,75 mg/kg ogni 3 settimane. La dose non deve essere aumentata immediatamente dopo una somministrazione ritardata.

Per i pazienti con un livello di Hb pre-dose > 9 g/dL e non ancora indipendenti da trasfusione, può essere necessario un aumento della dose a discrezione del medico; non si può tuttavia escludere il rischio di un aumento di Hb oltre la soglia target con trasfusione concomitante.

Se un paziente perde la risposta (ovvero l'indipendenza da trasfusione), la dose deve essere aumentata di un livello di dosaggio (vedere Tabella 2).

- *β -talassemia trasfusione-dipendente*

Nei pazienti che non ottengono una risposta, definita come riduzione del carico trasfusionale di RBC di almeno un terzo dopo ≥ 2 dosi consecutive (6 settimane), alla dose iniziale di 1,0 mg/kg, la dose deve essere aumentata a 1,25 mg/kg. La dose non deve essere aumentata oltre la dose massima di 1,25 mg/kg ogni 3 settimane.

Se un paziente perde la risposta (se il carico trasfusionale di RBC aumenta nuovamente dopo la risposta iniziale) la dose deve essere aumentata di un livello di dosaggio (vedere Tabella 3).

- *β -talassemia non trasfusione-dipendente*

Nei pazienti che non ottengono o in quelli che non mantengono una risposta, definita come aumento dell'Hb pre-dose ≥ 1 g/dL rispetto al basale, dopo ≥ 2 dosi consecutive (6 settimane), allo stesso livello di dose (in assenza di trasfusioni, ossia almeno 3 settimane dopo l'ultima trasfusione), la dose deve essere aumentata di un livello di dosaggio (vedere Tabella 3). La dose non deve superare la dose massima di 1,25 mg/kg ogni 3 settimane.

Aumento al livello di dosaggio successivo

L'aumento al livello di dosaggio successivo sulla base della dose attuale è riportato di seguito.

Tabella 2: Aumento al livello di dosaggio successivo per la SMD

Dose attuale	Dose aumentata
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabella 3: Aumento al livello di dosaggio successivo per la β -talassemia

Dose attuale	Dose aumentata
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Applicabile solo per la β -talassemia non trasfusione-dipendente.

Riduzione della dose e ritardo nella somministrazione della dose

In caso di aumento di Hb > 2 g/dL entro 3 settimane in assenza di trasfusione, rispetto al valore di Hb alla dose precedente, la dose di Reblozyl deve essere ridotta di un livello di dosaggio.

Se l'Hb è ≥ 12 g/dL in assenza di trasfusioni per almeno 3 settimane, la dose deve essere ritardata fino a quando l'Hb è $\leq 11,0$ g/dL. Se in concomitanza vi è anche un rapido aumento di Hb rispetto al valore di Hb alla dose precedente (> 2 g/dL entro 3 settimane in assenza di trasfusione), dopo il ritardo nella somministrazione della dose, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di un livello.

La dose non deve essere ridotta al di sotto di 0,8 mg/kg (per SMD o β -talassemia trasfusione-dipendente) e al di sotto di 0,6 mg/kg (per β -talassemia non trasfusione-dipendente).

La dose ridotta durante il trattamento con luspatercept è riportata di seguito.

Tabella 4: Dose ridotta per SMD

Dose attuale	Dose ridotta
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabella 5: Dose ridotta per β -talassemia

Dose attuale	Dose ridotta
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Applicabile solo per la β -talassemia non trasfusione-dipendente.

Modifica della dose a causa di reazioni avverse

Le istruzioni sulla sospensione o riduzione della dose per reazioni avverse correlate al trattamento con luspatercept sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6: Istruzioni per la modifica della dose

Reazioni avverse correlate al trattamento*	Istruzioni per la dose
Reazioni avverse di Grado 2 (vedere paragrafo 4.8), inclusa ipertensione di Grado 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento • Riprendere alla dose precedente dopo il miglioramento della reazione avversa o ritorno al basale
Ipertensione di Grado ≥ 3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento • Riprendere a una dose ridotta una volta che la pressione arteriosa è sotto controllo, come da indicazioni sulla riduzione della dose
Altre reazioni avverse di Grado ≥ 3 persistenti (vedere paragrafo 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere il trattamento • Riprendere alla dose precedente o a una dose ridotta dopo il miglioramento della reazione avversa o ritorno al basale, come da indicazioni sulla riduzione della dose
Masse di emopoiesi extramidollare (EMH) che causano complicanze gravi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento

* Grado 1: lieve; Grado 2: moderato; Grado 3: severo; Grado 4: potenzialmente letale.

Dosi non somministrate

In caso di mancata o ritardata somministrazione del trattamento, si deve somministrare Reblozyl al paziente non appena possibile proseguendo con le dosi prescritte, lasciando trascorrere almeno 3 settimane tra le dosi.

Pazienti che manifestano una perdita di risposta

Se i pazienti manifestano una perdita di risposta a Reblozyl, devono essere valutati i fattori causali (per esempio, un evento emorragico). Se le cause tipiche di una perdita di risposta ematologica vengono escluse, deve essere preso in considerazione un aumento della dose come descritto sopra per la rispettiva indicazione da trattare (vedere Tabella 2 e Tabella 3).

Interruzione

Reblozyl deve essere interrotto se i pazienti non ottengono una riduzione del carico trasfusionale (per pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente) o un aumento rispetto all'Hb basale in assenza di trasfusioni (per pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente) o una riduzione del carico trasfusionale inclusa l'assenza di aumento rispetto all'Hb basale (per pazienti affetti da SMD) dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) al massimo livello di dosaggio, qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta (per esempio, sanguinamento, intervento chirurgico, altre malattie concomitanti), o in qualsiasi momento se si verifica una tossicità inaccettabile.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per Reblozyl (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili dati limitati nei pazienti affetti da β -talassemia di età ≥ 60 anni.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per i pazienti con bilirubina totale (BIL) > limite superiore della norma (ULN) e/o alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) < 3 \times ULN (vedere paragrafo 5.2).

A causa della mancanza di dati (vedere paragrafo 5.2) non può essere fatta alcuna specifica raccomandazione riguardante la posologia per i pazienti con ALT o AST $\geq 3 \times$ ULN o danno epatico di Grado ≥ 3 CTCAE.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adeguamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] individuale da 30 a 89 mL/min).

A causa della mancanza di dati clinici (vedere paragrafo 5.2) non può essere fatta alcuna specifica raccomandazione riguardante la posologia per i pazienti con compromissione renale severa (eGFR individuale < 30 mL/min). È stata osservata un'esposizione più elevata nei pazienti con compromissione renale al basale (vedere paragrafo 5.2). Di conseguenza, questi pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse e l'adeguamento della dose deve essere gestito di conseguenza (vedere Tabella 6).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Reblozyl nella popolazione pediatrica per l'indicazione delle sindromi mielodisplastiche, o in pazienti pediatrici di età inferiore a 6 anni affetti da β -talassemia.

La sicurezza e l'efficacia di Reblozyl nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite nella β -talassemia. Per i dati preclinici, vedere paragrafo 5.3.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Dopo la ricostituzione, la soluzione di Reblozyl deve essere iniettata per via sottocutanea nel braccio, nella coscia o nell'addome. L'esatto volume di dosaggio totale della soluzione ricostituita richiesto per il paziente deve essere calcolato e aspirato lentamente in una siringa dal/dai flaconcino/i monodose.

Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 mL. Se sono necessari più di 1,2 mL, il volume totale deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume simile e somministrato in sedi separate, utilizzando la stessa sede anatomica ma su lati opposti del corpo.

Se sono necessarie iniezioni multiple, per ogni iniezione sottocutanea devono essere usati una nuova siringa e un nuovo ago. Non deve essere somministrata più di una dose da un flaconcino.

Se la soluzione di Reblozyl è stata refrigerata dopo la ricostituzione, deve essere tolta dal frigorifero 15-30 minuti prima di effettuare l'iniezione, per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente. Questo renderà l'iniezione più agevole.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti che necessitano di trattamento per controllare la crescita di masse EMH (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eventi tromboembolici

Nei pazienti affetti da β -talassemia, sono stati segnalati eventi tromboembolici (TEE) nel 3,6 % (8/223) dei pazienti trattati con luspatercept nella fase in doppio cieco dello studio registrativo nei pazienti trasfusione-dipendenti e nello 0,7 % (1/134) dei pazienti durante la fase in aperto dello studio registrativo nei pazienti non trasfusione-dipendenti. I TEE segnalati includevano trombosi venosa profonda (TVP), trombosi della vena porta, embolia polmonare, ictus ischemico e tromboflebite superficiale (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti con TEE erano stati splenectomizzati e avevano almeno un altro fattore di rischio per lo sviluppo di TEE (per esempio, anamnesi di trombocitosi o uso concomitante di terapia ormonale sostitutiva). Il verificarsi di TEE non è stato correlato ad elevati livelli di Hb. Il potenziale beneficio del trattamento con luspatercept deve essere valutato rispetto al rischio potenziale di TEE in pazienti affetti da β -talassemia con una splenectomia e altri fattori di rischio per lo sviluppo di TEE. In base alle attuali linee guida cliniche, la tromboprofilassi deve essere presa in considerazione nei pazienti con β -talassemia a rischio più elevato.

Nei pazienti affetti da SMD, sono stati segnalati TEE nel 3,9 % (13/335) dei pazienti trattati con luspatercept. I TEE segnalati includevano ischemia cerebrale e accidente cerebrovascolare nell'1,2 % (4/335) dei pazienti. Tutti i TEE si sono verificati in pazienti con fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, ictus o insufficienza cardiaca e malattia vascolare periferica) e non erano correlati a Hb elevata, livelli piastrinici o ipertensione.

Masse di emopoiesi extramidollare

Nei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente, masse di emopoiesi extramidollare (EMH) sono state osservate nel 3,2 % (10/315) dei pazienti trattati con luspatercept nello studio registrativo e nello studio di follow-up a lungo termine. Sintomi di compressione del midollo spinale dovuta a masse EMH si sono manifestati nell'1,9 % (6/315) dei pazienti trattati con luspatercept (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente, masse di emopoiesi extramidollare (EMH) sono state osservate nel 6,3 % (6/96) dei pazienti trattati con luspatercept nello studio registrativo. Compressione del midollo spinale dovuta a masse EMH si è manifestata nell'1,0 % (1/96) dei pazienti trattati con luspatercept. Durante la parte in aperto dello studio, masse EHM sono state osservate in altri 2 pazienti, per un totale di 8/134 (6,0 %) pazienti (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con masse EMH possono manifestare un peggioramento di tali masse e complicanze durante il trattamento. I segni e sintomi possono variare in base alla sede anatomica. I pazienti devono essere monitorati all'inizio e durante il trattamento per rilevare eventuali sintomi e segni o complicanze derivanti da masse EMH e devono essere trattati secondo le linee guida cliniche. Il trattamento con luspatercept deve essere interrotto in caso di complicanze gravi dovute a masse EMH.

Aumento della pressione arteriosa

Negli studi registrativi su SMD e β -talassemia, i pazienti trattati con luspatercept hanno avuto un incremento medio della pressione sistolica e diastolica fino a 5 mmHg rispetto al basale (vedere paragrafo 4.8).

Un aumento dell'incidenza di ipertensione è stato osservato nei primi 12 mesi di trattamento in pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento deve essere iniziato solo se la pressione arteriosa è adeguatamente controllata. La pressione arteriosa deve essere monitorata prima di ogni somministrazione di luspatercept. Può essere necessario adeguare o ritardare la dose di luspatercept e i pazienti devono essere trattati per l'ipertensione in base alle attuali linee guida cliniche (vedere Tabella 6, paragrafo 4.2). Il

potenziale beneficio del trattamento con Reblozyl deve essere nuovamente valutato in caso di ipertensione persistente o esacerbazioni dell'ipertensione preesistente.

Frattura traumatica

Nei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente, fratture traumatiche sono state osservate nello 0,4 % (1/223) dei pazienti trattati con luspatercept.

Nei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente, fratture traumatiche sono state osservate nell'8,3 % (8/96) dei pazienti trattati con luspatercept. I pazienti devono essere informati del rischio di frattura traumatica.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici formali d'interazione. L'uso concomitante di agenti chelanti del ferro non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di luspatercept.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione femminile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Reblozyl e per almeno 3 mesi dopo l'ultima somministrazione. Prima di iniziare il trattamento con Reblozyl, deve essere effettuato un test di gravidanza sulle donne in età fertile.

Gravidanza

Il trattamento con Reblozyl non deve essere iniziato in caso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). I dati relativi all'uso di Reblozyl in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Reblozyl è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). In caso di gravidanza Reblozyl deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se luspatercept o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Luspatercept è stato rilevato nel latte di ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa degli effetti avversi non noti di luspatercept nei neonati/lattanti, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento durante la terapia con Reblozyl e per 3 mesi dopo l'ultima somministrazione o interrompere la terapia con Reblozyl tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di luspatercept sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Sulla base dei dati sugli animali, luspatercept può compromettere la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Reblozyl può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La capacità di reazione quando si eseguono tali attività può essere compromessa a causa dei rischi di stanchezza, vertigine, capogiro o sincope (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non sono a conoscenza di qualsiasi effetto sulla loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Sindromi mielodisplastiche

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Reblozyl (almeno nel 15 % dei pazienti) sono state stanchezza, diarrea, nausea, astenia, capogiro, edema periferico e dolore dorsale. Le reazioni avverse al farmaco di Grado ≥ 3 più comunemente segnalate (almeno nel 2 % dei pazienti) includevano eventi di ipertensione (12,5 %), sincope (3,6 %), dispnea (2,7 %), stanchezza (2,4 %) e trombocitopenia (2,4 %). Le reazioni avverse severe al farmaco più comunemente segnalate (almeno nell'1 % dei pazienti) sono state infezione delle vie urinarie (1,8 %), dispnea (1,5 %) e dolore dorsale (1,2 %).

Astenia, stanchezza, nausea, diarrea, ipertensione, dispnea, capogiro e cefalea si sono verificati più frequentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

L'interruzione del trattamento dovuta a un evento avverso si è verificata nel 10,1 % dei pazienti trattati con luspatercept. Il motivo più comune di interruzione del trattamento nel braccio di trattamento con luspatercept è stato la progressione della SMD di base.

Ritardi nella somministrazione della dose a causa di Hb pre-dose $\geq 12,0$ g/dL si sono verificati nel 24,3 % dei pazienti trattati con luspatercept.

β -talassemia trasfusione-dipendente

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Reblozyl (almeno nel 15 % dei pazienti) sono state cefalea, dolore osseo e artralgia. La reazione avversa al farmaco di Grado ≥ 3 più comunemente segnalata è stata l'iperuricemia. Le reazioni avverse più severe segnalate includevano eventi tromboembolici di trombosi venosa profonda, ictus ischemico, trombosi della vena porta ed embolia polmonare (vedere paragrafo 4.4).

Dolore osseo, astenia, stanchezza, capogiro e cefalea si sono verificati più frequentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

L'interruzione del trattamento dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 2,6 % dei pazienti trattati con luspatercept. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento nel braccio di trattamento con luspatercept sono state artralgia, dolore dorsale, dolore osseo e cefalea.

β -talassemia non trasfusione-dipendente

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente segnalate dai pazienti che assumono Reblozyl (almeno nel 15 % dei pazienti) sono state dolore osseo, cefalea, artralgia, dolore dorsale, preipertensione e ipertensione. La reazione avversa di Grado ≥ 3 più comunemente segnalata e più grave (almeno nel 2 % dei pazienti) è stata la frattura traumatica. Compressione del midollo spinale dovuta a masse EMH si è verificata nell'1 % dei pazienti.

Dolore osseo, dolore dorsale, infezione delle vie respiratorie superiori, artralgia, cefalea e preipertensione si sono verificati più frequentemente durante i primi 3 mesi di trattamento.

La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco è stata non grave e non ha richiesto l'interruzione del trattamento. L'interruzione del trattamento dovuta a una reazione avversa si è verificata nel 3,1 % dei pazienti trattati con luspatercept. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state compressione del midollo spinale, emopoiesi extramidollare e artralgia.

Tabella delle reazioni avverse

La più alta frequenza per ogni reazione avversa che è stata osservata e segnalata nei pazienti negli studi registrativi su SMD, β -talassemia e nello studio di follow-up a lungo termine è illustrata nella Tabella 7 che segue. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione

per sistemi e organi e termine preferito. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 7: Reazioni avverse al farmaco (ADR) in pazienti trattati con Reblozyl per SMD e/o β -talassemia nei quattro studi registrativi

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (tutti i gradi) per SMD	Frequenza (tutti i gradi) per β -talassemia
Infezioni ed infestazioni	Bronchite	Comune	Comune ^a
	Infezione delle vie urinarie	Molto comune	Comune ^a
	Infezione delle vie respiratorie	Comune	
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune	Molto comune ^a
	Influenza	Comune	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emopoiesi extramidollare ^{VI}	Non nota ^{VII}	Comune
	Trombocitopenia	Comune	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^{I, VI}	Comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia	Comune	Comune
	Disidratazione	Comune	
	Appetito ridotto	Comune	
	Squilibrio elettrolitico ^{IX}	Molto comune	
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Comune	Molto comune ^b
	Ansia	Comune	Comune
	Irritabilità		Comune
	Stato confusionale	Comune	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Molto comune	Molto comune
	Cefalea	Molto comune	Molto comune
	Emicrania		Comune ^b
	Compressione del midollo spinale ^{VI}		Comune
	Sincope/presincope	Comune	Comune ^a
	Vertigine/vertigine posizionale	Comune	Comune ^a
Patologie cardiache	Fibrillazione atriale	Comune	
	Insufficienza cardiaca	Comune	
Patologie vascolari	Preipertensione		Molto comune ^b
	Ipertensione ^{II, VI}	Molto comune	Molto comune
	Tachicardia	Comune	
	Eventi tromboembolici ^{IV, VI}	Comune	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune	
	Epistassi	Comune	Comune ^b
	Dispnea ^{VIII}	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (tutti i gradi) per SMD	Frequenza (tutti i gradi) per β-talassemia
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Molto comune ^b
	Fastidio addominale	Comune	
	Diarrea	Molto comune	Molto comune ^a
	Nausea	Molto comune	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Molto comune	Molto comune
	Artralgia ^{VI}	Comune	Molto comune
	Dolore osseo ^{VI}	Comune	Molto comune
	Mialgia	Comune	
	Debolezza muscolare	Comune	
Patologie renali e urinarie	Proteinuria		Comune ^b
	Albuminuria		Comune ^b
	Traumatismo del rene ^X	Comune	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico non cardiaco	Comune	
	Malattia simil-influenzale	Comune	
	Stanchezza	Molto comune	Molto comune ^a
	Astenia	Molto comune	Molto comune
	Reazioni in sede di iniezione ^{III, VI}	Comune	Comune
	Edema periferico	Molto comune	
Esami diagnostici	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune	Comune ^V
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune	Molto comune ^V
	Bilirubina ematica aumentata	Comune	Molto comune ^V
	Gamma-glutamiltran sferasi aumentata	Comune	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Frattura traumatica ^{VI}		Comune ^b

I quattro studi registrativi sono ACE-536-B-MDS-001 (SMD refrattaria o intollerante agli ESA), ACE-536-B-MDS-002 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β -talassemia trasfusione-dipendente) e ACE-536-B-THAL-002 (β -talassemia non trasfusione-dipendente).

^I L'ipersensibilità include edema delle palpebre, ipersensibilità a farmaci, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema della faccia, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione cutanea da farmaci.

^{II} L'ipertensione include ipertensione essenziale, ipertensione e crisi ipertensiva.

^{III} Le reazioni in sede di iniezione includono eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione.

^{IV} I TEE includono trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare.

^V La frequenza si basa su valori di laboratorio di qualsiasi grado.

^{VI} Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate.

^{VII} Segnalata solo nella fase post-marketing.

^{VIII} La dispnea include dispnea da sforzo per lo studio ACE-536-B-MDS-002.

^{IX} Lo squilibrio elettrolitico include disturbi del metabolismo osseo, del calcio, del magnesio e del fosforo e disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico.

^X L'ADR include termini simili/raggruppati.

^a ADR osservate nello studio ACE-536-B-THAL-001 sulla β -talassemia trasfusione-dipendente.

^b ADR osservate nello studio ACE-536-B-THAL-002 sulla β -talassemia non trasfusione-dipendente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dolore osseo

Il dolore osseo è stato segnalato nel 2,4 % dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept; tutti gli eventi erano di Grado 1-2.

Il dolore osseo è stato segnalato nel 19,7 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 8,3 %); la maggior parte degli eventi (41/44) era di Grado 1-2 e 3 eventi erano di Grado 3. Uno dei 44 eventi è stato grave e 1 evento ha portato all'interruzione del trattamento. Il dolore osseo era più comune nei primi 3 mesi (16,6 %) rispetto ai mesi 4-6 (3,7 %).

Il dolore osseo è stato segnalato nel 36,5 % dei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 6,1 %); la maggior parte degli eventi (32/35) era di Grado 1-2 e 3 eventi erano di Grado 3. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di dolore osseo.

Artralgia

L'artralgia è stata segnalata nel 7,2 % dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept; lo 0,6 % degli eventi era di Grado ≥ 3 .

L'artralgia è stata segnalata nel 19,3 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 11,9 %) e ha portato all'interruzione del trattamento in 2 pazienti (0,9 %).

L'artralgia è stata segnalata nel 29,2 % dei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 14,3 %); la maggior parte degli eventi (26/28) era di Grado 1-2 e 2 eventi erano di Grado 3. L'artralgia ha portato all'interruzione del trattamento in 1 paziente (1,0 %).

Ipertensione

I pazienti affetti da SMD e β -talassemia trattati con luspatercept hanno avuto un aumento medio della pressione sistolica e diastolica fino a 5 mmHg rispetto al basale, non osservato nei pazienti trattati con placebo.

Eventi di ipertensione sono stati segnalati nel 12,5 % dei pazienti affetti da SMD trattati con luspatercept (placebo 9,2 %). Eventi di ipertensione di Grado 3 sono stati segnalati in 25/335 pazienti (7,5 %) trattati con luspatercept (placebo 3,9 %).

L'ipertensione è stata segnalata nel 19,8 % dei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 2,0 %). La maggior parte degli eventi (16/19) era di Grado 1-2, e 3 eventi erano di Grado 3 (3,1 %), nei pazienti trattati con luspatercept (placebo 0,0 %). Un aumento dell'incidenza di ipertensione è stato osservato nel tempo nei primi 8-12 mesi in pazienti con β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept. Vedere paragrafo 4.4.

L'ipertensione è stata segnalata nell'8,1 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 2,8 %). Vedere paragrafo 4.4. Eventi di Grado 3 sono stati segnalati in 4 pazienti (1,8 %) trattati con luspatercept (placebo 0,0 %).

Ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità includevano edema delle palpebre, ipersensibilità a farmaci, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema della faccia, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione da farmaci.

Le reazioni da ipersensibilità sono state segnalate nel 4,6 % dei pazienti affetti da SMD (placebo 2,6 %) e tutti gli eventi sono stati di Grado 1-2 nei pazienti trattati con luspatercept.

L'edema della faccia si è verificato nel 3,1 % dei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente (placebo 0,0 %).

Le reazioni da ipersensibilità sono state segnalate nel 4,5 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 1,8 %) e tutti gli eventi sono stati di Grado 1-2. L'ipersensibilità ha portato all'interruzione del trattamento in 1 paziente (0,4 %).

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni in sede di iniezione includevano eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione.

Le reazioni in sede di iniezione sono state segnalate nel 3,6 % dei pazienti affetti da SMD.

Le reazioni in sede di iniezione sono state segnalate nel 2,2 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente (placebo 1,8 %); tutti gli eventi sono stati di Grado 1 e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento.

Le reazioni in sede di iniezione sono state segnalate nel 5,2 % dei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente (placebo 0,0 %); tutti gli eventi sono stati di Grado 1 e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento.

Eventi tromboembolici

I TEE includevano trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare.

TEE sono stati segnalati nel 3,9 % dei pazienti affetti da SMD (placebo 3,9 %). I TEE segnalati includevano ischemia cerebrale e accidente cerebrovascolare nell'1,2 % dei pazienti. Tutti i TEE si sono verificati in pazienti con fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, ictus o insufficienza cardiaca e malattia vascolare periferica) e non erano correlati a Hb elevata, livelli piastrinici o ipertensione. Vedere paragrafo 4.4.

TEE si sono verificati nel 3,6 % dei pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente che ricevevano luspatercept (placebo 0,9 %).

TEE (tromboflebite superficiale) si è verificato nello 0,7 % dei pazienti nella fase in aperto dello studio registrativo in pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente.

Tutti i TEE sono stati segnalati in pazienti che si erano sottoposti a splenectomia e avevano almeno un altro fattore di rischio. Vedere paragrafo 4.4.

Masse di emopoiesi extramidollare

Masse EMH si sono verificate in 10/315 (3,2 %) pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 0,0 %). Cinque eventi erano di Grado 1-2, 4 eventi erano di Grado 3 e 1 evento era di Grado 4. Tre pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di masse EMH. Vedere paragrafo 4.4.

Masse EMH si sono verificate in 6/96 (6,3 %) pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 2,0 %). La maggior parte (5/6) è stata di Grado 2 e una è stata di Grado 1. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di masse EMH. Durante la parte in aperto dello studio, masse EMH sono state osservate in altri 2 pazienti per un totale di 8/134 (6,0 %) pazienti. La maggior parte (7/8) è stata di Grado 1-2 e gestibile con la pratica clinica standard. In 6/8 pazienti il trattamento con luspatercept è stato continuato dopo l'insorgenza dell'evento. Vedere paragrafo 4.4.

Masse EMH possono verificarsi anche dopo il trattamento prolungato con luspatercept (ossia dopo 96 settimane).

Compressione del midollo spinale

Compressione o sintomi di compressione del midollo spinale dovuta a masse EMH si sono verificati in 6/315 (1,9 %) pazienti affetti da β -talassemia trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 0,0 %). Quattro pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di sintomi di compressione del midollo spinale di Grado ≥ 3 .

Compressione del midollo spinale dovuta a masse EMH si è verificata in 1/96 (1,0 %) paziente affetto da β -talassemia non trasfusione-dipendente con anamnesi di masse EMH trattato con luspatercept (placebo 0,0 %). Questo paziente ha interrotto il trattamento a causa di compressione del midollo spinale di Grado 4. Vedere paragrafo 4.4.

Frattura traumatica

Frattura traumatica si è verificata in 1 (0,4 %) paziente affetto da β -talassemia trasfusione-dipendente trattato con luspatercept (placebo 0,0 %).

Frattura traumatica si è verificata in 8 (8,3 %) pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente trattati con luspatercept (placebo 2,0 %); eventi di Grado ≥ 3 sono stati segnalati per 4 pazienti (4,2 %) trattati con luspatercept e 1 paziente (2,0 %) trattato con placebo.

Immunogenicità

In studi clinici sulle SMD un'analisi di 395 pazienti con SMD trattati con luspatercept e valutabili per la presenza di anticorpi anti-luspatercept ha mostrato che 36 pazienti (9,1 %) risultavano positivi agli anticorpi anti-luspatercept insorti con il trattamento, tra cui 18 pazienti (4,6 %) che avevano sviluppato anticorpi neutralizzanti contro luspatercept.

In studi clinici sulla β -talassemia trasfusione-dipendente e non trasfusione-dipendente un'analisi di 380 pazienti affetti da β -talassemia trattati con luspatercept e valutabili per la presenza di anticorpi anti-luspatercept ha dimostrato che 7 pazienti (1,84%) risultavano positivi agli anticorpi anti-luspatercept insorti con il trattamento, tra cui 5 (1,3 %) che avevano sviluppato anticorpi neutralizzanti contro luspatercept.

La concentrazione sierica di luspatercept tendeva a diminuire in presenza di anticorpi anti-luspatercept. Non sono state osservate reazioni da ipersensibilità sistemica severa segnalate per i pazienti con anticorpi anti-luspatercept. Non vi è stata alcuna associazione tra reazioni da ipersensibilità o reazioni in sede di iniezione e presenza di anticorpi anti-luspatercept. I pazienti con anticorpi anti-luspatercept insorti con il trattamento avevano una maggiore probabilità di segnalare un evento avverso grave insorto con il trattamento (69,4 % [25/36] per i pazienti positivi agli anticorpi anti-luspatercept vs 45,7 % [164/359] per i pazienti negativi agli anticorpi anti-luspatercept) o un evento avverso di Grado 3 o 4 insorto con il trattamento (77,8 % [28/36] per i pazienti positivi agli anticorpi anti-luspatercept vs 56,8 % [204/359] per i pazienti negativi agli anticorpi anti-luspatercept), rispetto ai pazienti senza anticorpi anti-luspatercept nel pool SMD TD.

Altre popolazioni speciali

Pazienti affetti da SMD senza sideroblasti ad anello (RS-)

I pazienti RS- hanno una maggiore probabilità di manifestare eventi avversi gravi, eventi avversi di Grado 5 insorti con il trattamento, eventi avversi che portano all'interruzione del farmaco o a una riduzione della dose, rispetto ai pazienti con sideroblasti ad anello (RS+). Nello studio ACE-536-MDS-002, i pazienti RS- hanno evidenziato un'incidenza più elevata di alcune reazioni avverse, rispetto ai pazienti RS+, in entrambi i bracci di trattamento. Quando si confrontano i sottogruppi RS nel braccio luspatercept, astenia, nausea, vomito, dispnea, tosse,

eventi tromboembolici, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata e trombocitopenia si sono verificati con maggiore frequenza nel sottogruppo RS-.

Pazienti affetti da SMD con stato mutazionale di SF3B1 non mutato

I pazienti con stato mutazionale di SF3B1 non mutato hanno una maggiore probabilità di manifestare eventi avversi di Grado 3 o 4 insorti con il trattamento, eventi avversi gravi, eventi avversi di Grado 5 insorti con il trattamento, eventi avversi che portano all'interruzione del farmaco, riduzione della dose così come interruzione della dose, rispetto ai pazienti con stato mutazionale di SF3B1 mutato. Le reazioni avverse note a luspatercept con una frequenza $\geq 3\%$ più elevata nel sottogruppo con SF3B1 non mutato nel braccio luspatercept includevano vomito, dispnea e ipertensione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con luspatercept può causare un aumento dei valori dell'Hb al di sopra del livello desiderato. In caso di sovradosaggio, il trattamento con luspatercept deve essere ritardato fino a quando l'Hb è ≤ 11 g/dL.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antianemici, altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA06.

Meccanismo d'azione

Luspatercept, un agente di maturazione eritroide, è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante β (TGF- β). Legandosi a specifici ligandi endogeni (per esempio, GDF-11, activina B), luspatercept inibisce la via di segnalazione Smad2/3, dando luogo a maturazione eritroide attraverso l'espansione e la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo, ripristinando così un'eritropoiesi efficace. La via di segnalazione Smad2/3 è insolitamente elevata nei modelli di malattia caratterizzata da eritropoiesi inefficace, ovvero SMD e β -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD.

Mutazioni somatiche nei pazienti affetti da SMD

Luspatercept ha dimostrato un beneficio clinico e una superiorità rispetto a epoetina alfa in diverse mutazioni genomiche osservate di frequente nella SMD a più basso rischio, ad eccezione delle mutazioni del gene CBL.

Efficacia e sicurezza clinica

Sindromi mielodisplastiche

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), che ha confrontato luspatercept rispetto a epoetina alfa in pazienti con anemia dovuta a SMD a rischio molto basso, basso o intermedio secondo l'*International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R), o con neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa con sideroblasti ad anello e trombocitosi (MDS/MPN RS-T) in pazienti naïve agli ESA (con livelli di EPO sierica endogena < 500 U/L) che richiedono trasfusioni di globuli rossi. Per l'eleggibilità, i pazienti dovevano

avere ricevuto da 2 a 6 unità di RBC/8 settimane, confermate per un minimo di 8 settimane immediatamente prima della randomizzazione. I pazienti affetti da SMD con delezione 5q (del5q) sono stati esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati trattati per almeno 24 settimane, a meno che il paziente non abbia manifestato tossicità inaccettabile, revocato il consenso o soddisfatto qualsiasi altro criterio per l'interruzione del trattamento. Il trattamento è proseguito oltre la settimana 24 in caso di beneficio clinico (definito come riduzione di trasfusioni ≥ 2 unità di pRBC/8 settimane rispetto al basale) e assenza di progressione della malattia. Sulla base dell'esito di queste valutazioni, i pazienti hanno interrotto il trattamento e sono entrati nel periodo di follow-up post-trattamento oppure hanno continuato il trattamento in aperto (con luspatercept o epoetina alfa) fino quando continuavano a essere soddisfatti i criteri sopra citati o fino a quando il paziente non manifestava tossicità inaccettabili, revocava il consenso o soddisfaceva qualsiasi altro criterio per l'interruzione del trattamento.

In totale, 363 pazienti sono stati randomizzati a ricevere luspatercept (N = 182) o epoetina alfa (N = 181) per via sottocutanea a una dose di 1,0 mg/kg ogni 3 settimane o di 450 U/kg ogni settimana rispettivamente. La randomizzazione è stata stratificata per carico trasfusionale di RBC, stato RS e livello di eritropoietina sierica (sEPO) endogena al basale. Erano consentiti due aumenti del livello di dosaggio per luspatercept (a 1,33 mg/kg e a 1,75 mg/kg). Le dosi sono state sospese e successivamente ridotte in caso di reazioni avverse, ridotte in caso di aumento dell'emoglobina di ≥ 2 g/dL rispetto al ciclo precedente e sospese in caso di emoglobina pre-dose ≥ 12 g/dL. Tutti i pazienti hanno ricevuto la migliore terapia di supporto, che includeva le trasfusioni di RBC, l'uso di antibiotici, la terapia antivirale e antifungina e il supporto nutrizionale, se necessario. La migliore terapia di supporto per questo studio escludeva l'uso di ESA al di fuori del trattamento dello studio. Le caratteristiche chiave della malattia al basale nei pazienti affetti da SMD nello studio ACE-536-MDS-002 sono illustrate nella Tabella 8.

Tabella 8: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti affetti da SMD nello studio ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Epoetina alfa (N = 181)
Dati demografici		
Età^a (anni)		
Mediana (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Categorie di età, n (%)		
≤ 64 anni	27 (14,8)	25 (13,8)
65-74 anni	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75	87 (47,8)	90 (49,7)
Sesso, n (%)		
Maschile	109 (59,9)	92 (50,8)
Femminile	73 (40,1)	89 (49,2)
Etnia, n (%)		
Asiatica	19 (10,4)	25 (13,8)
Nera	2 (1,1)	0
Bianca	146 (80,2)	143 (79)
Non raccolta o segnalata	15 (8,2)	13 (7,2)
Caratteristiche della malattia		
Hb (g/dL), n (%)^b		
Mediana (min, max)	7,80 (4,7, 9,2)	7,80 (4,5, 10,2)
Tempo dalla diagnosi iniziale di SMD (mesi)^c		
Mediana	7,97	5,13
Categorie di EPO sierica (U/L), n (%)^d		
≤ 200	145 (79,7)	144 (79,6)
> 200	37 (20,3)	37 (20,4)
EPO sierica mediana	77,245	85,370

	Luspatercept (N = 182)	Epoetina alfa (N = 181)
Ferritina sierica (µg/L) Mediana (min, max)	623,00 (12,4, 3 170,0)	650,00 (39,4, 6960,5)
Carico trasfusionale al basale/a 8 settimane^e (unità di pRBC), n (%)		
< 4 unità	118 (64,8)	111 (61,3)
≥ 4 unità	64 (35,2)	70 (38,7)
Classificazione WHO 2016 della SMD al basale, 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)
Mancante	0	1 (0,6)
Categoria di rischio secondo la classificazione IPSS-R, n (%)		
Molto basso	16 (8,8)	17 (9,4)
Basso	130 (71,4)	133 (73,5)
Intermedio	34 (18,7)	29 (16,0)
Altro/mancante	2 (1,1)	2 (1,1)
Stato dei sideroblasti ad anello (secondo i criteri WHO), n (%)		
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)
Mancante	0	1 (0,6)
Stato della mutazione SF3B1, n (%)		
Mutato	114 (62,6)	101 (55,8)
Non mutato	65 (35,7)	72 (39,8)
Mancante	3 (1,6)	8 (4,4)

Hb = emoglobina; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised; MDS-SLD = SMD con displasia unilineare; MDS-MLD = SMD con displasia multilineare; MDS-RS-SLD = SMD con sideroblasti ad anello con displasia unilineare; MDS-RS-MLD = SMD con sideroblasti ad anello con displasia multilineare; MDS/MPN-RS-T = neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative con sideroblasti ad anello e trombocitosi; RS+ = con sideroblasti ad anello; RS- = senza sideroblasti ad anello; SF3B1 = mutazione della SMD nella subunità 1A del fattore di splicing 3B.

^a L'età è stata calcolata in base alla data della firma del consenso informato.

^b Dopo l'applicazione della regola 14/3 giorni (possono essere usati solo i valori di Hb misurati almeno 14 giorni dopo una trasfusione, a meno che non vi sia un'altra trasfusione nei 3 giorni successivi alla valutazione dell'Hb. Se si verifica una trasfusione nei 3 giorni successivi alla valutazione dell'Hb, sarà utilizzato tale valore di Hb nonostante sia < 14 giorni dopo la trasfusione precedente), il valore di Hb al basale (efficacia) è definito come il valore più basso misurato dal laboratorio centrale o locale o Hb pre-trasfusione dalle registrazioni delle trasfusioni, nei 35 giorni precedenti la prima dose del farmaco dello studio, se disponibile.

^c Il numero di mesi dalla data della diagnosi originaria alla data del consenso informato.

^d L'EPO al basale era definita come il più alto valore di EPO nei 35 giorni precedenti la prima dose del farmaco dello studio.

^e Raccolto nelle 8 settimane prima della randomizzazione.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 9: Risultati di efficacia nei pazienti con SMD nello studio ACE-536-MDS-002

Endpoint	Luspatercept (N = 182)	Epoetina alfa (N = 181)
Endpoint primario		
• RBC-TI per 12 settimane con concomitante aumento medio dell'Hb associato $\geq 1,5$ g/dL (Settimane 1-24)		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %) (IC al 95 %)	110 (60,4) (52,9, 67,6)	63 (34,8) (27,9, 42,2)
Differenza di rischio comune (IC al 95 %) ^a	25,4 (15,8, 35,0)	
Valore p	< 0,0001	
Odds ratio (IC al 95 %) ^a	3,1 (2,0, 4,8)	
Endpoint secondari		
• HI-E secondo IWG ≥ 8 settimane (Settimane 1-24)^b		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %) (IC al 95 %)	135 (74,2) (67,2, 80,4)	96 (53,0) (45,5, 60,5)
Differenza di rischio comune (IC al 95 %) ^a	21,5 (12,2, 30,7)	
Valore p	< 0,0001	
Odds ratio (IC al 95 %) ^a	2,8 (1,8, 4,5)	
• RBC-TI per 24 settimane (Settimane 1-24)		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %) (IC al 95 %)	87 (47,8) (40,4, 55,3)	56 (30,9) (24,3, 38,2)
Differenza di rischio comune (IC al 95 %) ^a	16,3 (7,1, 25,4)	
Valore p	0,0003	
Odds ratio (IC al 95 %) ^a	2,3 (1,4, 3,7)	
• RBC-TI per ≥ 24 settimane (Settimane 1-48)		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %) (IC al 95 %)	163	167
Numero di rispondenti (tasso di risposta %) (IC al 95 %)	99 (60,7) (52,8, 68,3)	66 (39,5) (32,1, 47,4)
Differenza di rischio comune (IC al 95 %) ^a	20,7 (10,8, 30,6)	
Valore p	p < 0,0001 ^c	
Odds ratio (IC al 95 %) ^a	2,6 (1,6, 4,3)	

EOT = fine del trattamento Hb = emoglobina; NS = non stimabile; RBC = trasfusione di globuli rossi.

^a Basato sul test CMH stratificato per carico trasfusionale di RBC al basale (< 4, ≥ 4 unità di pRBC), stato RS (RS+, RS-) e livello di sEPO (≤ 200 , > 200 U/L). È presentato il valore p unilaterale.

^b HI-E = miglioramento ematologico – eritroide. Percentuale di pazienti che soddisfano i criteri HI-E secondo i criteri elaborati nel 2006 dell'International Working Group (IWG); criteri mantenuti nel corso di un periodo di 56 giorni consecutivi durante il periodo di trattamento indicato. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC ≥ 4 unità/8 settimane, l'HI-E è stato definito come una riduzione di trasfusioni di RBC di almeno 4 unità/8 settimane. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC < 4 unità/8 settimane, l'HI-E è stato definito come un aumento medio di Hb $\geq 1,5$ g/dL per 8 settimane in assenza di trasfusioni di RBC.

^c Valore p nominale

L'effetto del trattamento di luspatercept sull'indipendenza da trasfusioni di RBC (RBC-TI) ≥ 12 settimane e sull'aumento di Hb $\geq 1,5$ g/dL è stato superiore rispetto all'epoetina alfa in tutti i sottogruppi per dati demografici clinicamente rilevanti e nella maggior parte dei sottogruppi per

caratteristiche della malattia, eccetto nei pazienti senza sideroblasti ad anello, dove l'effetto del trattamento di luspatercept è stato paragonabile a epoetina alfa.

Sindromi mielodisplastiche in pazienti refrattari o intolleranti agli ESA

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), in pazienti adulti con anemia che richiedono trasfusioni di RBC (≥ 2 unità/8 settimane) a causa di SMD con sideroblasti ad anello ($\geq 15\%$) a rischio molto basso, basso o intermedio secondo l'IPSS-R. I pazienti con SMD del5q o senza sideroblasti ad anello (RS-) non sono stati inclusi nello studio. I pazienti dovevano avere ricevuto un precedente trattamento con un ESA con risposta inadeguata, essere non eleggibili agli ESA (improbabilità di risposta al trattamento con ESA con livelli sierici di eritropoietina (EPO) > 200 U/L), o intolleranti al trattamento con ESA.

I pazienti in entrambi i bracci sono stati trattati per 24 settimane, quindi hanno continuato il trattamento se dimostravano un beneficio clinico e assenza di progressione della malattia. Lo studio è diventato in aperto per le analisi dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 48 settimane di trattamento o interrotto il trattamento.

Un totale di 229 pazienti è stato randomizzato a ricevere luspatercept 1,0 mg/kg (N = 153) o placebo (N = 76) per via sottocutanea ogni 3 settimane. In totale 128 (83,7 %) e 68 (89,5 %) pazienti che hanno ricevuto rispettivamente luspatercept e placebo hanno completato 24 settimane di trattamento. In totale i 78 (51 %) e i 12 (15,8 %) pazienti che hanno ricevuto rispettivamente luspatercept e placebo hanno completato 48 settimane di trattamento. La titolazione della dose era consentita fino a 1,75 mg/kg. La dose poteva essere ritardata o ridotta a seconda del livello di Hb. Tutti i pazienti erano eleggibili a ricevere la migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*, BSC), che includeva le trasfusioni di RBC, gli agenti chelanti del ferro, l'uso di antibiotici, la terapia antivirale e antifungina e il supporto nutrizionale, ove del caso. Le caratteristiche chiave della malattia al basale nei pazienti con SMD nello studio ACE-536-MDS-001 sono illustrate nella Tabella 10.

Tabella 10: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti affetti da SMD con $< 5\%$ di blasti nel midollo osseo nello studio ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Dati demografici		
Età^a (anni) mediana (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorie di età, n (%)		
< 64 anni	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 anni	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Sesso, n (%)		
Maschile	94 (61,4)	50 (65,8)
Femminile	59 (38,6)	26 (34,2)
Etnia, n (%)		
Nera	1 (0,7)	0 (0,0)
Bianca	107 (69,9)	51 (67,1)
Non raccolta o segnalata	44 (28,8)	24 (31,6)
Altro	1 (0,7)	1 (1,3)
Caratteristiche della malattia		
Categorie di EPO sierica (U/L)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
Da 200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Mancante	1 (0,7)	0

	Luspatercept t (N = 153)	Placebo (N = 76)
Ferritina sierica (µg/L) Mediana (min, max)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
Categoria di rischio secondo la classificazione IPSS-R, n (%)		
Molto basso	18 (11,8)	6 (7,9)
Basso	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermedio	25 (16,3)	13 (17,1)
Altro	1 (0,7)	0
Carico trasfusionale di RBC al basale/a 8 settimane^c, n (%)		
≥ 6 unità	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 e < 8 unità	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 e < 12 unità	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 unità	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 unità	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 e < 6 unità	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unità	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dL) Mediana (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3BI, n (%)		
Mutato	149 (92,2)	65 (85,5)
Non mutato	12 (7,8)	10 (13,2)
Mancante	0	1 (1,3)

EPO = eritropoietina; Hb = emoglobina; IPSS-R = International Prognostic Scoring System-Revised

^a L'età è stata calcolata in base alla data della firma del consenso informato.

^b EPO al basale definita come il più alto valore di EPO nei 35 giorni precedenti la prima dose del farmaco dello studio.

^c Prelievo effettuato nelle 16 settimane prima della randomizzazione.

^d L'Hb al basale è stata definita come ultimo valore misurato alla data, o prima, della prima dose del prodotto sperimentale (IP). Dopo l'applicazione della regola 14/3 giorni, l'Hb al basale è stata definita come il valore più basso di Hb nei 35 giorni precedenti la prima dose di IP.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 11: Risultati di efficacia nei pazienti con SMD nello studio ACE-536-MDS-001

Endpoint	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Endpoint primario		
• RBC-TI ≥ 8 settimane (Settimane 1-24) Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95 %)	24,56 (14,48, 34,64)	
Rapporto di rischio (IC al 95 %) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
Valore p ^a	< 0,0001	
Endpoint secondari		
• RBC-TI ≥ 12 settimane (Settimane 1-24) Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95 %)	20,00 (10,92, 29,08)	
Rapporto di rischio (IC al 95 %) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
Valore p ^a	0,0002	

Endpoint	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• RBC-TI ≥ 12 settimane (Settimane 1-48) Numero di rispondenti (tasso di risposta %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Differenza comune del rischio sul tasso di risposta (IC al 95 %)	21,37 (11,23, 31,51)	
Rapporto di rischio (IC al 95 %) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
Valore p ^a	0,0003	
Frequenza eventi trasfusionali^c		
• Settimane 1-24 Tasso di trasfusioni nell'intervallo (IC al 95 %)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Rischio relativo vs placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
• Settimane 25-48 Tasso di trasfusioni nell'intervallo (IC al 95 %)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Rischio relativo vs placebo	0,72 (0,60, 0,86)	
Unità trasfusionali di RBC^c		
• Settimane 1-24 Carico trasfusionale al basale < 6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95 % per media LS	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95 % per differenza media LS	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Carico trasfusionale al basale ≥ 6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95 % per media LS	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95 % per differenza media LS	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• Settimane 25-48 Carico trasfusionale al basale < 6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95 % per media LS	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95 % per differenza media LS	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Carico trasfusionale al basale ≥ 6 unità/8 settimane Media LS (SE) IC al 95 % per media LS	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
Differenza media LS (SE) (luspatercept vs placebo) IC al 95 % per la differenza media LS	-3,3 (1,96) -7,1, 0,6	

RBC-TI: indipendente da trasfusione di RBC; IC: intervallo di confidenza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel;

^a Test CMH stratificato per carico trasfusionale medio al basale (≥ 6 unità vs < 6 unità per 8 settimane) e punteggio IPSS-R al basale (molto basso o basso vs intermedio).

^b Dopo la visita di valutazione della malattia alla Settimana 25, i pazienti che non ricevevano più beneficio hanno interrotto la terapia; pochi pazienti che assumevano placebo hanno fornito dati idonei per la valutazione in un secondo momento rispetto a luspatercept (rispettivamente N = 12 vs N = 78).

^c Analisi post-hoc mediante imputazione al basale.

Un effetto del trattamento a favore di luspatercept rispetto al placebo è stato osservato nella maggior parte dei sottogruppi analizzati con riferimento all'indipendenza da trasfusioni per ≥ 12 settimane (dalla Settimana 1 alla 24), compresi i pazienti con livello basale di EPO endogena elevato (200-500 U/L) (23,3 % vs 0 %, analisi esplorativa).

Sono disponibili solo dati limitati relativi al gruppo con carico trasfusionale ≥ 8 unità/8 settimane. Sicurezza ed efficacia non sono state stabilite nei pazienti con un carico trasfusionale > 12 unità/8 settimane.

Tabella 12: Risultati esplorativi di efficacia nei pazienti con SMD nello studio ACE-536-MDS-001

Endpoint	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
• Settimane 1-24		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC al 95 %)	(44,72, 61,05)	(5,56, 21,29)
Riduzione di trasfusioni di RBC di 4 unità/8 settimane, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Aumento medio dell'Hb di $\geq 1,5$ g/dL per 8 settimane, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Settimane 1-48		
Numero di rispondenti (tasso di risposta %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC al 95 %)	(50,59, 66,71)	(9,43, 27,47)
Riduzione di trasfusioni di RBC di 4 unità/8 settimane, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Aumento medio dell'Hb $\geq 1,5$ g/dL per 8 settimane, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Variatione media rispetto al basale del valore medio di ferritina sierica con imputazione per basale (popolazione ITT)		
Variatione media rispetto al basale del valore medio di ferritina sierica dalla Settimana 9 alla 24 ($\mu\text{g/L}$) ^b	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
Media LS (SE)		
IC al 95 % per media LS	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Confronto fra trattamenti (luspatercept vs placebo)^c		
Differenza media LS (SE)	-180,1 (65,81)	
IC al 95 % per differenza media LS	-309,8, -50,4	

Hb = emoglobina

^a mHI-E = miglioramento ematologico modificato – eritroide. Percentuale di pazienti che soddisfano i criteri HI-E secondo i criteri elaborati nel 2006 dell'International Working Group (IWG); criteri mantenuti nel corso di un periodo di 56 giorni consecutivi durante il periodo di trattamento indicato. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC di ≥ 4 unità/8 settimane, il mHI-E è stato definito come una riduzione di trasfusioni di RBC di almeno 4 unità/8 settimane. Per i pazienti con valore basale di carico trasfusionale di RBC < 4 unità/8 settimane, il mHI-E è stato definito come un aumento medio di Hb di $\geq 1,5$ g/dL per 8 settimane in assenza di trasfusioni di RBC.

^b Per i pazienti che non hanno registrato un valore di ferritina sierica compreso nell'intervallo post-basale stabilito, la ferritina sierica è stata imputata in base al valore basale.

^c Per confrontare la differenza di trattamento fra i gruppi (compreso il valore p nominale) è stata applicata l'analisi di covarianza, con la variazione della ferritina sierica come variabile dipendente, il gruppo di trattamento (2 livelli) come fattore e il valore basale della ferritina sierica come covariate, stratificate in base al fabbisogno medio al basale di trasfusioni di RBC (≥ 6 unità vs < 6 unità di RBC per 8 settimane) e l'IPSS-R al basale (molto basso o basso vs intermedio).

La durata mediana del periodo più lungo di indipendenza dalle trasfusioni di RBC (RBC-TI) tra i soggetti rispondenti nel braccio di trattamento con luspatercept era di 30,6 settimane.

Un totale del 62,1 % (36/58) dei soggetti rispondenti a luspatercept che hanno ottenuto RBC-TI ≥ 8 settimane dalla Settimana 1 alla 24 ha avuto 2 o più episodi di RBC-TI al momento dell'analisi.

β -talassemia trasfusione-dipendente

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) in pazienti adulti con anemia associata a β -talassemia trasfusione-dipendente che richiede trasfusioni di RBC (6-20 unità di RBC/24 settimane) senza alcun periodo libero da trasfusioni > 35 giorni in quell'arco di tempo.

I pazienti sia nel braccio luspatercept sia in quello placebo sono stati trattati per almeno 48 e fino a 96 settimane. Dopo che lo studio è diventato in aperto, i pazienti che ricevevano placebo sono stati in grado di passare a luspatercept.

Un totale di 336 pazienti adulti è stato randomizzato per ricevere luspatercept 1,0 mg/kg (N = 224) o placebo (N = 112) per via sottocutanea ogni 3 settimane. La titolazione della dose è stata consentita fino a 1,25 mg/kg e la dose poteva essere ritardata o ridotta a seconda del livello di Hb. Tutti i pazienti erano eleggibili a ricevere BSC, che includeva trasfusioni di RBC, agenti chelanti del ferro, uso di antibiotici, terapia antivirale e antifungina, e supporto nutrizionale, se necessario. Lo studio ha escluso i pazienti con Hb S/ β -talassemia o alfa (α)-talassemia o che avevano un danno agli organi principali (malattia epatica, cardiopatia, malattia polmonare, insufficienza renale). Anche i pazienti con TVP o ictus recenti o uso recente di ESA, terapia immunosoppressiva o con idrossiurea sono stati esclusi. Le caratteristiche chiave della malattia al basale nei pazienti con β -talassemia nello studio ACE-536-B-THAL-001 sono illustrate nella Tabella 13.

Tabella 13: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Dati demografici		
Età (anni) mediana (min, max)	30,0 (18, 66)	30,0 (18, 59)
Categorie di età, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
Da > 32 a ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Sesso, n (%)		
Maschile	92 (41,1)	49 (43,8)
Femminile	132 (58,9)	63 (56,3)
Etnia, n (%)		
Asiatica	81 (36,2)	36 (32,1)
Nera	1 (0,4)	0
Bianca	122 (54,5)	60 (53,6)
Non raccolta o segnalata	5 (2,2)	5 (4,5)
Altro	15 (6,7)	11 (9,8)
Caratteristiche della malattia		
Soglia di Hb pretrasfusione^a, run-in di 12 settimane (g/dL) mediana (min, max)	9,30 (4,6, 11,4)	9,14 (6,2, 11,5)
Carico trasfusionale al basale 12 settimane mediano (min, max) (unità/12 settimane) (da Settimana -12 al Giorno 1)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
Raggruppamento di mutazione genica della β-talassemia, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Mancante ^b	1 (0,4)	0

^a La soglia pretrasfusionale di 12 settimane è stata definita come la media di tutti i valori Hb pretrasfusione documentati per un paziente nelle 12 settimane precedenti il Giorno 1 del Ciclo 1.

^b La categoria "mancante" include pazienti nella popolazione che non aveva alcun risultato per il parametro elencato.

Lo studio è diventato in aperto per le analisi dopo che tutti i pazienti avevano ricevuto almeno 48 settimane di trattamento o interrotto il trattamento.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 14: Risultati di efficacia nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-001

Endpoint	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Endpoint primario		
Riduzione ≥ 33 % rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento		
Settimane 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	16,5 (10,0, 23,1)	
Valore p ^b	< 0,0001	
Endpoint secondari		
Settimane 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	16,1 (9,8, 22,3)	
Valore p ^b	< 0,0001	
Riduzione ≥ 50 % rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento		
Settimane 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	5,4 (1,2, 9,5)	
Valore p ^b	0,0402	
Settimane 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
Valore p ^b	0,0017	

IC: intervallo di confidenza.

^a Differenza nelle percentuali (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e IC al 95 % stimata sulla base del test esatto incondizionato.

^b Valore p del test Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per regione geografica.

Dati esplorativi

Tabella 15: Risultati esplorativi di efficacia nei pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-001

Endpoint	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Riduzione ≥ 33 % rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento		
Ogni 12 settimane consecutive*	173 (77,2)	39 (34,8)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	42,4 (31,5, 52,5)	
Ogni 24 settimane consecutive*	116 (51,8)	3 (2,7)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	49,1 (41,3, 56,2)	
Riduzione ≥ 50 % rispetto al basale del carico trasfusionale di RBC, con una riduzione di almeno 2 unità per 12 settimane consecutive rispetto all'intervallo di 12 settimane prima del trattamento		
Ogni 12 settimane consecutive*	112 (50,0)	9 (8,0)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	42,0 (32,7, 49,9)	
Ogni 24 settimane consecutive*	53 (23,7)	1 (0,9)
Differenza nelle percentuali (IC al 95 %) ^a	22,8 (16,5, 29,1)	
Variazione media dei minimi quadrati (LS) del carico trasfusionale rispetto al basale (unità RBC/48 settimane)		
Settimane da 1 a 48		
Media LS	-4,69	+1,17
Media LS della differenza (luspatercept-placebo)	-5,86	

Endpoint	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
(IC al 95 %) ^b	(-7,04, -4,68)	
Settimane da 49 a 96 Media LS	-5,43	+1,80
Media LS della differenza (luspatercept-placebo) (IC al 95 %) ^b	-7,23 (-13,84, -0,62)	

ANCOVA = analisi della covarianza; IC: intervallo di confidenza.

^a Differenza nelle percentuali (luspatercept + BSC – placebo + BSC) e IC al 95 % stimata sulla base del test esatto incondizionato.

^b Stime basate sul modello ANCOVA con regioni geografiche e carico trasfusionale al basale come covariate.

* I pazienti trattati con placebo vengono valutati fino al momento del passaggio a luspatercept. Per le analisi in qualsiasi intervallo di 12/24 settimane consecutive, il braccio di trattamento con luspatercept non include i pazienti trattati con placebo che sono passati a luspatercept.

Nel braccio luspatercept è stata osservata una riduzione dei livelli sierici medi di ferritina dal basale rispetto a un aumento nel braccio placebo alla Settimana 48 (-235,56 µg/L vs +107,03 µg/L); ciò ha determinato una differenza media dei minimi quadrati del trattamento pari a -342,59 µg/L (IC al 95 %: -498,30, -186,87).

Un totale dell'85 % (147/173) dei soggetti rispondenti a luspatercept che hanno ottenuto una riduzione del carico trasfusionale pari ad almeno il 33 % durante ogni intervallo di 12 settimane consecutive, ha avuto 2 o più episodi di risposta al momento dell'analisi.

β-talassemia non trasfusione-dipendente

L'efficacia e la sicurezza di luspatercept sono state valutate in uno studio di Fase 2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), in pazienti adulti affetti da anemia associata a β-talassemia non trasfusione-dipendente (concentrazione di Hb ≤ 10 g/dL).

Un totale di 145 pazienti adulti che ricevevano trasfusioni di RBC (0-5 unità di RBC nel periodo di 24 settimane prima della randomizzazione), con un livello di Hb al basale ≤ 10,0 g/dL (definito come la media di almeno 2 misurazioni dell'Hb a distanza di ≥ 1 settimana, nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione), è stato randomizzato per ricevere luspatercept (N = 96) o placebo (N = 49) per via sottocutanea ogni 3 settimane. I pazienti sono stati stratificati al momento della randomizzazione in base al livello di Hb al basale e al punteggio settimanale del dominio stanchezza/debolezza (T/W) secondo l'esito riferito dai pazienti (PRO) affetti da β-talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT, NTDT-PRO). La titolazione della dose è stata consentita fino a 1,25 mg/kg. La dose poteva essere ritardata o ridotta a seconda del livello di Hb. Nel complesso, il 53 % dei pazienti trattati con luspatercept (N = 51) e il 92 % dei pazienti trattati con placebo (N = 45) hanno avuto un aumento della dose a 1,25 mg/kg nel periodo di trattamento di 48 settimane. Tra i pazienti trattati con luspatercept, il 96 % è stato esposto per 6 mesi o più al trattamento e l'86 % è stato esposto per 12 mesi o più. Un totale di 89 (92,7 %) pazienti trattati con luspatercept e 35 (71,4 %) pazienti trattati con placebo ha completato 48 settimane di trattamento.

Tutti i pazienti erano eleggibili a ricevere BSC, che includeva trasfusioni di RBC, agenti chelanti del ferro, uso di antibiotici, terapia antivirale e antifungina e supporto nutrizionale, se necessario. Il trattamento concomitante dell'anemia con emotrasfusioni era consentito, a discrezione del medico, in caso di bassi livelli di emoglobina, sintomi associati all'anemia (ad esempio, compromissione emodinamica o polmonare che richiedeva un trattamento) o comorbidità. Lo studio ha escluso i pazienti con Hb S/β-talassemia o alfa (α)-talassemia o che avevano un danno agli organi principali (malattia epatica, cardiopatia, malattia polmonare, insufficienza renale), epatite C o B attiva, o HIV. Anche i pazienti con TVP o ictus recenti o uso recente di ESA, terapia immunosoppressiva o con idrossiurea, in trattamento cronico con anticoagulanti, o con ipertensione non controllata sono stati esclusi. Solo un numero limitato di pazienti con comorbidità associate ad anemia di base, quali ipertensione polmonare, epatopatia e nefropatia e diabete, è stato incluso nello studio.

Le caratteristiche chiave della malattia al basale nella popolazione Intention-To-Treat (ITT) affetta da β -talassemia non trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-002 sono illustrate nella Tabella 16.

Tabella 16: Caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei pazienti con β -talassemia non trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-002

	Popolazione ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Dati demografici		
Età (anni)		
Mediana (min, max)	39,5 (18, 71)	41 (19, 66)
Sesso, n (%)		
Maschile	40 (41,7)	23 (46,9)
Femminile	56 (58,3)	26 (53,1)
Etnia, n (%)		
Asiatica	31 (32,3)	13 (26,5)
Bianca	59 (61,5)	28 (57,1)
Altro	6 (6,3)	8 (16,3)
Caratteristiche della malattia		
Diagnosi di β-talassemia, n (%)		
β -talassemia	63 (65,6)	34 (69,4)
HbE/ β -talassemia	28 (29,2)	11 (22,4)
β -talassemia associata ad α -talassemia	5 (5,2)	4 (8,2)
Livello di Hb al basale^a (g/dL)		
Mediana (min, max)	8,2 (5,3, 10,1)	8,1 (5,7, 10,1)
Pazienti con categoria di livello di Hb media al basale^a (g/dL), n (%)		
< 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Punteggio del dominio NTD-T/PRO T/W al basale^b, n (%)		
Mediana (min, max)	4,3 (0, 9,5)	4,1 (0,4, 9,5)
Categoria del punteggio del dominio NTD-T/PRO T/W al basale^b, n (%)		
≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Carico trasfusionale al basale (unità/24 settimane)		
Mediana (min, max)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Splenectomia, n (%)		
Sì	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC alla RM (mg/g dw)^c, n		
Mediana (min, max)	95 3,9 (0,8, 39,9)	47 4,1 (0,7, 28,7)

	Popolazione ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Volume della milza alla RM (cm³), n Mediana (min, max)	60 879,9 (276,1, 2 419,0)	22 1 077,0 (276,5, 2 243,0)
Uso di ICT al basale, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritina sierica al basale (µg/L)^d Mediana (min, max)	456,5 (30,0, 3 528,0)	360,0 (40,0, 2 265,0)

Hb = emoglobina; Hb = emoglobina E; ICT = terapia ferrochelante; LIC = concentrazione di ferro epatico; max = massimo; min = minimo; RM = risonanza magnetica; NTDT-PRO T/W = punteggio nel dominio stanchezza e debolezza in base all'esito riferito dai pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente;

^a Media di almeno 2 valori di Hb misurati dal laboratorio centrale durante il periodo di screening di 28 giorni.

^b Basale definito come media del punteggio non mancante nel dominio NTDT-PRO T/W, nei 7 giorni precedenti la Dose 1 del Giorno 1.

^c Il valore del LIC era il valore rilevato dalla scheda di raccolta dati elettronica (eCRF) o il valore derivato dal parametro T2*, R2* o R2, a seconda delle tecniche e del software utilizzati per l'acquisizione del LIC alla RM.

^d La ferritina sierica media al basale è stata calcolata durante le 24 settimane entro la Dose 1 del Giorno 1. L'ICT al basale è stata calcolata durante 24 settimane entro la Dose 1 del Giorno 1.

I risultati di efficacia sono riassunti di seguito.

Tabella 17: Risultati di efficacia nei pazienti con β -talassemia non trasfusione-dipendente nello studio ACE-536-B-THAL-002

Endpoint	Popolazione ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Endpoint primario Aumento $\geq 1,0$ g/dL rispetto al basale dell'Hb media nell'arco di un intervallo di 12 settimane consecutive (in assenza di trasfusioni)		
• Settimane 13-24 Tasso di risposta ^a , n [(%) (IC al 95 %)] ^b	74 [(77,1) (67,4, 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0, 7,3)]
Valore p ^c	< 0,0001	

IC = intervallo di confidenza; Hb = emoglobina

^a Definito come numero di pazienti con aumento di Hb $\geq 1,0$ g/dL in assenza di trasfusioni di RBC rispetto al basale (ossia la media di ≥ 2 misurazioni di Hb a distanza di ≥ 1 settimana, nelle 4 settimane precedenti la Dose 1 del Giorno 1).

^b L'IC al 95 % per il tasso di risposta (%) è stato stimato sulla base del test esatto di Clopper-Pearson.

^c L'odds ratio (luspatercept vs placebo) con IC al 95 % e valore p è stato stimato sulla base del test CMH stratificato per categoria di Hb al basale ($< 8,5$ vs $\geq 8,5$ g/dL) e categoria del punteggio del dominio NTDT-PRO T/W al basale (≥ 3 vs < 3) definite alla randomizzazione come covariate.

Nota: i pazienti con Hb mancante alle Settimane 13-24 sono stati classificati come soggetti non rispondenti nell'analisi.

In totale, il 77,1 % dei pazienti trattati con luspatercept ha conseguito un aumento $\geq 1,0$ g/dL rispetto al basale dell'Hb media nell'arco di un intervallo di 12 settimane consecutive (in assenza di trasfusioni) (Settimane 13-24). Questo effetto è stato mantenuto nel 57,3 % dei pazienti che hanno raggiunto la Settimana 144 di trattamento.

Popolazione pediatrica

Sindromi mielodisplastiche

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Reblozyl in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le sindromi mielodisplastiche (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

β -talassemia

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Reblozyl in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica di età superiore a 6 anni affetti da β -talassemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei volontari sani e nei pazienti, luspatercept viene assorbito lentamente dopo la somministrazione sottocutanea, con C_{max} nel siero spesso osservata circa 7 giorni dopo la dose, a tutti i livelli di dosaggio. L'analisi farmacocinetica (PK) di popolazione suggerisce che l'assorbimento di luspatercept nella circolazione sia lineare in una varietà di dosi studiate, e che l'assorbimento non sia significativamente influenzato dalla sede di iniezione sottocutanea (braccio, coscia o addome). La variabilità interindividuale nella AUC è stata di circa il 37 % in pazienti affetti da β -talassemia e da SMD.

Distribuzione

Alle dosi raccomandate, la media geometrica del volume medio apparente di distribuzione era di 9,57 L per pazienti affetti da SMD e 7,26 L per pazienti affetti da β -talassemia. Il piccolo volume di distribuzione indica che luspatercept è confinato principalmente nei fluidi extracellulari, coerentemente con la sua grande massa molecolare.

Biotrasformazione

Si prevede che luspatercept sia catabolizzato in amminoacidi tramite il processo generale di degradazione delle proteine.

Eliminazione

Non si prevede che luspatercept possa essere escreto nelle urine a causa della sua grande massa molecolare che è al di sopra della soglia di esclusione delle dimensioni di filtrazione glomerulare. Alle dosi raccomandate, la media geometrica della clearance totale apparente è stata di 0,47 L/die per i pazienti affetti da SMD e di 0,44 L/die per i pazienti affetti da β -talassemia. La media geometrica delle emivite nel siero è stata di circa 14 giorni per i pazienti affetti da SMD e di 11 giorni per i pazienti affetti da β -talassemia.

Linearità/Non linearità

L'aumento di C_{max} e AUC di luspatercept nel siero è approssimativamente proporzionale agli aumenti di dosaggio da 0,125 a 1,75 mg/kg. La clearance di luspatercept era indipendente da dosaggio o tempo.

Quando luspatercept è somministrato ogni tre settimane, la sua concentrazione sierica raggiunge lo stato stazionario dopo 3 dosi, con un tasso di accumulo di circa 1,5.

Risposta Hb

Nei pazienti che hanno ricevuto < 4 unità di trasfusione di RBC entro 8 settimane prima dello studio, l'Hb è aumentata entro 7 giorni dall'inizio del trattamento e l'aumento era correlato al tempo di raggiungimento della C_{max} di luspatercept. Il maggiore aumento medio di Hb è stato osservato dopo la prima dose e ulteriori incrementi minori sono stati osservati dopo le dosi successive. I livelli di Hb sono tornati al valore basale dopo circa 6-8 settimane dall'ultima dose (da 0,6 a 1,75 mg/kg). L'aumento di esposizione sierica (AUC) di luspatercept è stato associato a un maggiore incremento dell'Hb in pazienti affetti da SMD refrattaria o intollerante agli ESA o β -talassemia.

Nei pazienti affetti da β -talassemia non trasfusione-dipendente, con carico trasfusionale al basale compreso tra 0 e 5 unità in 24 settimane, l'aumento dell'esposizione sierica a luspatercept (AUC mediata nel tempo) è stato associato a una maggiore probabilità di ottenere un aumento dell'Hb (≥ 1 g/dL o $\geq 1,5$ g/dL) e a una durata prolungata di tali aumenti dell'Hb. La concentrazione

sierica di luspatercept che raggiunge il 50 % dell'effetto stimolatorio massimo sulla produzione di Hb è stata stimata in 7,6 µg/mL.

Popolazioni speciali

Anziani

L'analisi di PK di popolazione per luspatercept ha incluso pazienti di età compresa tra 18 e 95 anni, con un'età mediana di 72 anni per pazienti affetti da SMD e di 33 anni per pazienti affetti da β-talassemia. Nessuna differenza clinicamente significativa nella AUC o nella clearance è stata riscontrata tra i gruppi di età nei pazienti affetti da SMD (< 65, 65-74 e ≥ 75 anni) o nei pazienti affetti da β-talassemia (da 18 a 71 anni).

Compromissione epatica

L'analisi di PK di popolazione per luspatercept ha incluso pazienti con funzionalità epatica normale (BIL, ALT e AST ≤ ULN; N = 373), compromissione epatica lieve (BIL > 1 – 1,5 × ULN, e ALT o AST > ULN; N = 216), compromissione epatica moderata (BIL > 1,5 – 3 × ULN, qualsiasi ALT o AST; N = 189) o compromissione epatica severa (BIL > 3 × ULN, qualsiasi ALT o AST; N = 74) come definito dai criteri di disfunzione epatica del National Cancer Institute. Non sono stati osservati effetti delle categorie di funzionalità epatica, di enzimi epatici elevati (ALT o AST, fino a 3 × ULN) e di BIL totale elevata (4-246 µmol/L) sulla clearance di luspatercept. Nessuna differenza clinicamente significativa nelle C_{max} e AUC medie allo stato stazionario è stata riscontrata tra i gruppi di funzionalità epatica. I dati di PK non sono sufficienti per i pazienti con enzimi epatici (ALT o AST) ≥ 3 × ULN. Non sono disponibili dati di PK per i pazienti con cirrosi epatica (Child-Pugh Classi A, B e C) poiché non sono stati effettuati studi dedicati.

Compromissione renale

L'analisi di PK di popolazione per luspatercept ha incluso pazienti con funzione renale normale (eGFR individuale ≥ 90 mL/min; N = 471), lieve compromissione renale (eGFR individuale da 60 a 89 mL/min; N = 278) o moderata compromissione renale (eGFR individuale 30-59 mL/min; N = 93), definita dalla formula di modifica della dieta nella malattia renale (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). L'esposizione sierica (AUC) allo stato stazionario di luspatercept è stata dal 24 % al 41 % più elevata nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I dati di PK sono insufficienti per i pazienti con compromissione renale grave (eGFR individuale < 30 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale.

Altri fattori intrinseci

Le seguenti caratteristiche della popolazione non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla AUC o sulla clearance di luspatercept: sesso ed etnia (asiatica vs caucasica).

Le seguenti caratteristiche basali della malattia non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla clearance di luspatercept: livello di eritropoietina sierica (2,4-2920 U/L), carico trasfusionale di RBC (0-43 unità/24 settimane), sideroblasti ad anello da SMD, genotipo della β-talassemia (β⁰/β⁰ vs non-β⁰/β⁰) e splenectomia.

Il volume di distribuzione e la clearance di luspatercept aumentavano con l'aumentare del peso corporeo (33-124 kg), a supporto del regime di dosaggio basato sul peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi singole e a dosi ripetute

A seguito della somministrazione ripetuta di luspatercept nei ratti, le tossicità includevano: glomerulonefrite membranosa-proliferativa; congestione, necrosi e/o mineralizzazione delle ghiandole surrenali; vacuolizzazione e necrosi epatocellulare; mineralizzazione dello stomaco ghiandolare; riduzione del peso di cuore e polmoni non associata a risultati istologici.

Un'osservazione clinica di gonfiore degli arti posteriori/zampe è stata riscontrata in diversi studi

condotti su ratti e conigli (compresi studi su giovani animali e di tossicità riproduttiva). In un giovane ratto ciò era correlato a livello istopatologico alla formazione di nuovo osso, fibrosi e infiammazione. La glomerulonefrite membranosa-proliferativa è stata osservata anche nelle scimmie. Altre tossicità nelle scimmie hanno incluso: degenerazione vascolare e infiltrati infiammatori nel plesso coroideo.

Per lo studio di tossicità di 6 mesi, lo studio di maggior durata condotto sulle scimmie, il livello al quale non vengono osservati effetti avversi (NOAEL) è stato di 0,3 mg/kg (0,3 volte l'esposizione clinica a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane). Un NOAEL non è stato identificato nei ratti e il livello più basso al quale vengono osservati effetti avversi (LOAEL) nello studio sui ratti di 3 mesi è stato di 1 mg/kg (0,9 volte l'esposizione clinica a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane).

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità né di mutagenicità con luspatercept. Malignità ematologiche sono state osservate in 3 ratti su 44 esaminati nel gruppo con dose più alta (10 mg/kg) nello studio definitivo sulla tossicità giovanile. Il verificarsi di questi tumori negli animali giovani è insolito e la correlazione con la terapia con luspatercept non può essere esclusa. Alla dose di 10 mg/kg, alla quale sono stati riscontrati i tumori, l'esposizione rappresenta un'esposizione maggiore di circa 4 volte l'esposizione stimata a una dose clinica di 1,75 mg/kg ogni tre settimane.

Nessun'altra lesione proliferativa o pre-neoplastica, attribuibile a luspatercept, è stata osservata in alcuna specie in altri studi non clinici di sicurezza condotti con luspatercept, incluso lo studio di 6 mesi condotto sulle scimmie.

Fertilità

In uno studio di fertilità sui ratti la somministrazione di luspatercept alle femmine a dosi superiori alla massima dose attualmente raccomandata nell'uomo ha ridotto il numero medio di corpi lutei, impianti ed embrioni vitali. Non sono stati osservati tali effetti quando l'esposizione in animali è stata di 1,5 volte l'esposizione clinica. Gli effetti sulla fertilità nei ratti di sesso femminile sono stati reversibili dopo un periodo di recupero di 14 settimane.

La somministrazione di luspatercept ai ratti maschi a dosi superiori alla massima dose attualmente raccomandata nell'uomo non ha avuto alcun effetto avverso sugli organi riproduttivi maschili o sulla loro capacità di accoppiarsi e produrre embrioni vitali. La dose più alta testata in ratti di sesso maschile ha fornito un'esposizione di circa 7 volte l'esposizione clinica.

Sviluppo embrio-fetale (EFD)

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale (studi per individuare l'intervallo di dosaggio e definitivi) sono stati condotti in ratti e conigli in gravidanza. Negli studi definitivi, dosi fino a 30 mg/kg o 40 mg/kg ogni settimana sono state somministrate due volte durante il periodo di organogenesi. Luspatercept è stato un agente tossico selettivo per lo sviluppo (madre non interessata; feto interessato) nei ratti e un agente tossico per lo sviluppo materno e fetale (madre e feto interessati) nel coniglio. Sono stati osservati effetti embrio-fetali in entrambe le specie che includevano riduzioni nel numero di feti vivi e nel peso corporeo fetale, aumento dei riassorbimenti, perdita post-impianto e variazioni scheletriche nonché, nei feti di conigli, malformazioni di costole e vertebre. In entrambe le specie gli effetti di luspatercept sono stati osservati negli studi di EFD alla dose più bassa testata di 5 mg/kg, che corrisponde a un'esposizione stimata nei ratti e nei conigli di circa, rispettivamente, 2,7 e 5,5 volte superiore ai livelli di esposizione clinica stimati.

Sviluppo pre e post-natale

In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale, con livelli di dose di 3, 10 o 30 mg/kg somministrati una volta ogni 2 settimane a partire dal giorno 6 di gestazione (GD) e fino al giorno 20 post-natale (PND), gli esiti avversi a tutte le dosi consistevano in una riduzione del peso corporeo dei cuccioli F₁ in entrambi i sessi alla nascita, durante l'allattamento e post-svezzamento (PND 28); pesi corporei inferiori durante la fase iniziale del periodo precedente

l'accoppiamento (Settimane 1 e 2) nelle femmine F₁ (avversi solo a 30 mg/kg/dose) e pesi corporei inferiori nei maschi F₁ durante il periodo precedente l'accoppiamento, durante l'accoppiamento e post-accoppiamento; sono stati inoltre osservati microscopici riscontri renali nei cuccioli F₁. I riscontri non avversi includevano inoltre maturazione sessuale maschile ritardata alle dosi di 10 e 30 mg/kg. Il ritardo nella crescita e i riscontri renali avversi, nella generazione F₁, hanno precluso la determinazione di un NOAEL per la tossicità generale e dello sviluppo di F₁. Tuttavia non vi è stato alcun effetto sugli indici comportamentali, la fertilità o i parametri riproduttivi a qualsiasi livello di dosaggio in entrambi i sessi, pertanto il NOAEL per le valutazioni comportamentali, la fertilità e la funzione riproduttiva negli animali F₁ è stato considerato il dosaggio di 30 mg/kg. Luspatercept viene trasferito attraverso la placenta di femmine di ratto e coniglio gravide e viene escreto nel latte dei ratti che allattano.

Tossicità giovanile

In uno studio sui ratti giovani luspatercept è stato somministrato dal giorno 7 post-natale (PND) al 91 PND a 0, 1, 3 o 10 mg/kg. Molti dei risultati osservati negli studi di tossicità a dose ripetuta nei ratti adulti si sono riscontrati nei ratti giovani. Questi risultati includevano glomerulonefrite nel rene, emorragia/congestione, necrosi e mineralizzazione della ghiandola surrenale, mineralizzazione della mucosa gastrica, pesi inferiori del cuore e gonfiore di arti posteriori/zampe. I risultati relativi a luspatercept specifici nei ratti giovani includevano atrofia/ipoplasia tubulare della midollare interna del rene, ritardi nell'età media di maturazione sessuale nei maschi, effetti sulla performance riproduttiva (indici di accoppiamento inferiori) e riduzioni non avverse nella densità minerale ossea in ratti di sesso sia maschile sia femminile. Gli effetti sulla performance riproduttiva sono stati osservati dopo un periodo di recupero superiore a 3 mesi, il che suggerisce un effetto permanente. Sebbene non si sia proceduto all'esame della reversibilità dell'atrofia/ipoplasia tubulare, questi effetti sono altresì considerati irreversibili. Sono stati osservati effetti avversi sui reni e sull'apparato riproduttivo a livelli di esposizione clinicamente rilevanti e alla dose minima testata, pertanto non è stato stabilito un NOAEL. Inoltre sono state osservate malignità ematologiche in 3 ratti su 44 esaminati nel gruppo con la dose più alta (10 mg/kg). Tutti questi risultati sono considerati potenziali rischi nei pazienti pediatrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato (E330)
Citrato di sodio (E331)
Polisorbato 80
Saccarosio
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

5 anni.

Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale ricostituito, quando viene conservato nel contenitore originale, è stata dimostrata per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) o per un massimo di 24 ore a $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Qualora non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C .

Non congelare la soluzione ricostituita.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 3 mL con un rivestimento interno idrorepellente chiuso con un tappo in gomma di bromobutile e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo in polipropilene giallo.

Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Flaconcino di vetro di tipo I da 3 mL con un rivestimento interno idrorepellente chiuso con un tappo in gomma di bromobutile e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo in polipropilene arancione.

Confezione: 1 flaconcino

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Reblozyl deve essere ricostituito con delicatezza prima della somministrazione. Evitare di scuotere in modo energico.

Ricostituzione del prodotto

Reblozyl è fornito come polvere liofilizzata per la ricostituzione prima dell'uso. Per la ricostituzione di Reblozyl deve essere usata solo acqua per preparazioni iniettabili (WFI).

Si deve ricostituire un numero appropriato di flaconcini di Reblozyl per raggiungere la dose desiderata. Per la ricostituzione deve essere usata una siringa appositamente graduata in modo tale da assicurare un dosaggio accurato.

I seguenti passaggi devono essere seguiti per la ricostituzione:

1. Rimuovere il cappuccio colorato dal flaconcino e pulire con un batuffolo imbevuto di alcol.
2. Reblozyl 25 mg polvere per soluzione iniettabile
Aggiungere 0,68 mL di WFI nel flaconcino mediante una siringa appositamente graduata e dotata di un ago dirigendo il flusso sulla polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un minuto. Ogni flaconcino monodose da 25 mg rilascerà almeno 0,5 mL di luspatercept 50 mg/mL.

Reblozyl 75 mg polvere per soluzione iniettabile

Aggiungere 1,6 mL di WFI nel flaconcino mediante una siringa appositamente graduata e dotata di un ago dirigendo il flusso sulla polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un

minuto. Ogni flaconcino monodose da 75 mg rilascerà almeno 1,5 mL di luspatercept 50 mg/mL.

3. Gettare l'ago e la siringa utilizzati per la ricostituzione. Non usarli per l'iniezione sottocutanea.
4. Agitare delicatamente il flaconcino con un movimento circolare per 30 secondi. Smettere di agitare e lasciare il flaconcino in posizione verticale per 30 secondi.
5. Ispezionare il flaconcino per controllare che non vi sia polvere non dissolta nella soluzione. Se si osserva polvere non dissolta, ripetere il punto 4 fino a quando la polvere non si sia completamente dissolta.
6. Capovolgere il flaconcino e agitare delicatamente in posizione capovolta per 30 secondi. Riportare il flaconcino in posizione verticale e lasciarlo riposare per 30 secondi.
7. Ripetere il punto 6 altre sette volte per garantire la completa ricostituzione del materiale sulle pareti del flaconcino.
8. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita prima della somministrazione. Quando adeguatamente miscelata, la soluzione ricostituita di Reblozyl è una soluzione da incolore a leggermente gialla, da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle estranee visibili. Non utilizzare se è visibile prodotto non dissolto o particelle estranee.
9. Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, vedere paragrafo 6.3 per le condizioni di conservazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1452/001
EU/1/20/1452/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO
E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd.
35 Tuas South Ave. 6,
Singapore, Singapore 637377
Singapore

Biogen MA Inc.
5000 Davis Dr
Research Triangle Park, NC
27709
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Il RMP aggiornato deve essere presentato entro la tempistica concordata con il CHMP.

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Reblozyl in ciascun Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a garantire che, in ogni Stato membro in cui è commercializzato Reblozyl, tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere Reblozyl siano provvisti di un kit informativo per operatori sanitari contenente quanto segue:

1. Informazioni su dove trovare l'RCP più recente
2. lista di controllo per gli operatori sanitari
3. scheda della paziente (solamente per le donne in età fertile).

Lista di controllo per gli operatori sanitari

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve essere usata prima di iniziare il trattamento, a ciascuna somministrazione e successivamente a intervalli regolari durante il follow-up.

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi fondamentali:

- Informazioni sugli studi condotti su animali da cui si evince la tossicità riproduttiva ed embrio-fetale di luspatercept, che è pertanto controindicato in gravidanza.
- Avvertenza che luspatercept è controindicato in gravidanza e per le donne in età fertile che non adottano un metodo contraccettivo efficace.
- Necessità di offrire consulenza prima di iniziare il trattamento e regolarmente in seguito in relazione al potenziale rischio teratogeno di luspatercept e alle azioni necessarie per minimizzare tale rischio.
- Obbligo di eseguire un test di gravidanza e verificarne i risultati da parte del medico prescrittore prima di avviare il trattamento. Detto test deve essere ripetuto a idonei intervalli.
- Uso di metodi contraccettivi altamente efficaci da parte delle pazienti durante il trattamento con luspatercept.
- Divieto di avere una gravidanza nel corso del trattamento. In caso di gravidanza o pianificazione della stessa da parte della paziente, la terapia deve essere sospesa. Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne in età fertile sono tenute ad adottare metodi contraccettivi altamente efficaci.
- Necessità di offrire consulenza in caso di gravidanza e valutazione dei relativi esiti.
- Ricordare alla paziente che, in caso di gravidanza nel periodo di trattamento con luspatercept o entro 3 mesi dall'interruzione dello stesso, è tenuta a riferire tale evento all'operatore sanitario, all'autorità nazionale competente e/o a BMS mediante l'indirizzo e-mail locale o visitando il sito all'URL riportato nel materiale informativo, indipendentemente dagli esiti avversi osservati.

Scheda della paziente (solamente per le donne in età fertile)

La scheda della paziente deve essere consegnata alle donne in età fertile dall'operatore sanitario all'inizio del trattamento. L'operatore sanitario deve chiedere alle donne in età fertile di confermare se sono in possesso della scheda della paziente prima di ciascuna somministrazione successiva e deve fornire loro ulteriori schede se necessario.

Nella scheda della paziente devono essere riportati i seguenti messaggi fondamentali:

- Istruzioni per le donne potenzialmente fertili in merito a quanto segue:
 - Prima di iniziare il trattamento con luspatercept le donne in età fertile devono risultare negative a un test di gravidanza.
 - Nel corso del trattamento con luspatercept e per almeno 3 mesi successivi alla sua interruzione, le donne in età fertile sono tenute a utilizzare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace.
 - Obbligo di riferire al medico un'eventuale gravidanza sospetta o confermata durante il periodo di trattamento e nei 3 mesi successivi alla sua interruzione.

Agenzia Italiana del Farmaco