



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000608-23-7

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000608-23-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de una nueva indicación y la consiguiente autorización de nuevos textos de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada REBLOZYL/LUSPATERCEPT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 59.834.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. la nueva indicación para la

especialidad medicinal denominada REBLOZYL/LUSPATERCEPT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el certificado N° 59.834, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Nueva Indicación: REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia sin uso previo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (sin tratamiento previo con ESA) en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo a intermedio que pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos (GRD) periódicas, además de las ya aprobadas.”

ARTÍCULO 2°. - Acéptase los nuevos textos de prospecto e información para el paciente que constan como IF-2023-132849618-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-132849456-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.834, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 4°. - Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000608-23-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.11.14 12:08:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.14 12:08:09 -03:00

Prospecto

REBLOZYL®

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

25 mg y 75 mg

Vía subcutánea

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

REBLOZYL (luspatercept) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 25 mg y 75 mg. Cada frasco ampolla/vial de Reblozyl 25 mg contiene* 25 mg de luspatercept y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (0.085 mg), citrato trisódico dihidrato (1.35 mg), polisorbato 80 (0.10 mg), sacarosa (45.0 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de Reblozyl 75 mg contiene* 75 mg de luspatercept y los siguientes excipientes: ácido cítrico monohidrato (0.254 mg), citrato trisódico dihidrato (4.06 mg), polisorbato 80 (0.30 mg), sacarosa (135 mg), ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Luspatercept es un agente de maduración eritroide. Código ATC: B03XA06

INDICACIONES Y USO

Beta talasemia

REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con beta talasemia que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos (GRD).

Anemia asociada a síndromes mielodisplásicos

REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia sin uso previo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (sin tratamiento previo con ESA) en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo a intermedio que pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos (GRD) periódicas.

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

REBLOZYL está indicado para el tratamiento de la anemia en la que falla un agente estimulante de la eritropoyesis y que requiere 2 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo a intermedio con sideroblastos en anillo (SMD-SA) o con neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T).

Limitaciones de uso

REBLOZYL no está indicado para usar como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren una corrección inmediata de la anemia.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada en la beta talasemia

La dosis inicial recomendada de REBLOZYL es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea para pacientes con beta talasemia. Antes de cada dosis de REBLOZYL, revisar el registro de hemoglobina y transfusiones del paciente. Ajustar la dosis según las respuestas de acuerdo con la Tabla 1. Interrumpir el tratamiento por reacciones adversas como se describe en la Tabla 2. Suspender REBLOZYL si el paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusiones después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) al nivel de dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.

Si una administración programada de REBLOZYL se retrasa o se omite, administrar REBLOZYL tan pronto como sea posible y continuar con la dosificación según lo prescrito, con al menos 3 semanas entre dosis.

Modificaciones de dosis en función de la respuesta

Evaluar y revisar los resultados de hemoglobina antes de cada administración de REBLOZYL. Si se realizó una transfusión de glóbulos rojos antes de la dosificación, utilizar el valor de la hemoglobina previa a la transfusión para evaluar la dosis.

Si el paciente no logra una reducción en la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.25 mg/kg. No aumentar la dosis más allá de la dosis máxima de 1.25 mg/kg. En ausencia de transfusiones, si el aumento de hemoglobina es superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas o la hemoglobina previa a la dosis es mayor o igual a 11.5 g/dl, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con REBLOZYL como se describe en la Tabla 1.

Las modificaciones del nivel de dosis en función de la respuesta se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Beta talasemia – Ajuste de dosis de REBLOZYL en función de la respuesta

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg cada 3 semanas
Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento	
Sin reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar la dosis a 1.25 mg/kg cada 3 semanas
Sin reducción en la carga de transfusiones de glóbulos rojos después de 3 dosis consecutivas (9 semanas) a 1.25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento
Modificaciones de dosis de acuerdo a niveles de hemoglobina predosis o aumento rápido de hemoglobina	
La hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir el tratamiento Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl
Aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones y <ul style="list-style-type: none"> la dosis actual es de 1.25 mg/kg la dosis actual es de 1 mg/kg la dosis actual es de 0.8 mg/kg la dosis actual es de 0.6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Reducir la dosis a 1 mg/kg Reducir la dosis a 0.8 mg/kg Reducir la dosis a 0.6 mg/kg Suspender el tratamiento

*No aumentar la dosis si el paciente experimenta una reacción adversa como se describe en la Tabla 2.

Modificaciones de dosis por toxicidad

Para los pacientes que experimentan reacciones adversas de Grado 3 o superior, modificar el tratamiento como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Beta talasemia - Modificaciones de la dosis de REBLOZYL por reacciones adversas

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">• Suspender el tratamiento
Otras reacciones adversas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir el tratamiento• Reiniciar cuando la reacción adversa se resuelva a no más de Grado 1
Tumores hematopoyéticos extramedulares (THE) que causan complicaciones graves	<ul style="list-style-type: none">• Discontinuar el tratamiento

*El Grado 1 es leve, el Grado 2 es moderado, el Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

Posología recomendada para anemia asociada a síndromes mielodisplásicos

La posología inicial recomendada de REBLOZYL es 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea para el tratamiento de la anemia del SMD. Antes de cada dosis de REBLOZYL, revisar el registro de hemoglobina y transfusiones del paciente. Ajustar la dosis según las respuestas de acuerdo con la Tabla 3. Interrumpir el tratamiento por reacciones adversas como se describe en la Tabla 4. Discontinúe REBLOZYL si el paciente no experimenta una disminución de la carga de transfusiones, incluido ningún aumento con respecto a la hemoglobina basal después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) al nivel de dosis máximo (1.75 mg/kg), o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.

Si la administración planificada de una dosis de REBLOZYL se retrasa o se omite, administrarla tan pronto como sea posible y continuar con la dosificación según lo prescrito, con al menos 3 semanas entre dosis.

Modificaciones de dosis en función de la respuesta

Evaluar y revisar los resultados de la hemoglobina antes de cada administración de REBLOZYL. Si se realizó una transfusión de glóbulos rojos antes de la dosificación, utilizar el valor de la hemoglobina previa a la transfusión para evaluar la dosis.

Si el paciente no ha finalizado con las transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.33 mg/kg (Tabla 3). Si el paciente no ha finalizado con las transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) al nivel de dosis de 1.33 mg/kg, aumentar la dosis de REBLOZYL a 1.75 mg/kg. No aumentar la dosis con más frecuencia que cada 6 semanas (2 dosis) o más allá de la dosis máxima de 1.75 mg/kg.

En ausencia de transfusiones, si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas o si la hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con REBLOZYL como se describe en la Tabla 3. Si, tras la reducción de la dosis, el paciente pierde respuesta (es decir, requiere una transfusión) o la concentración de hemoglobina cae en 1 g/dl o más en 3 semanas en ausencia de transfusión, aumentar la dosis en un nivel de dosis. Esperar un mínimo de 6 semanas entre los aumentos de dosis.

Las modificaciones de dosis en función de la respuesta se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3: Anemia asociada a SMD– Ajuste de dosis de REBLOZYL en función de la respuesta

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none">• 1 mg/kg cada 3 semanas
Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento	
Paciente que continúa con transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la dosis a 1.33 mg/kg cada 3 semanas
Paciente que continúa con transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) a la dosis de 1.33 mg/kg	<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la dosis a 1.75 mg/kg cada 3 semanas

Sin reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos, incluido ningún aumento con respecto a la hemoglobina basal después de al menos 3 dosis consecutivas (9 semanas) a 1.75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento
Modificaciones de dosis de acuerdo a niveles de hemoglobina predosis o aumento rápido de hemoglobina	
La hemoglobina predosis es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl
Aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones y <ul style="list-style-type: none"> • la dosis actual es de 1.75 mg/kg • la dosis actual es de 1.33 mg/kg • la dosis actual es de 1 mg/kg • la dosis actual es de 0.8 mg/kg • la dosis actual es de 0.6 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la dosis a 1.33 mg/kg • Reducir la dosis a 1 mg/kg • Reducir la dosis a 0.8 mg/kg • Reducir la dosis a 0.6 mg/kg • Suspender el tratamiento

*No aumentar la dosis si el paciente experimenta una reacción adversa como se describe en la Tabla 4.

Modificaciones de dosis por toxicidad

Para los pacientes que experimentan reacciones adversas de Grado 3 o superior, modificar el tratamiento como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4: Anemia asociada a SMD - Modificaciones de dosis de REBLOZYL por reacciones adversas

	REBLOZYL Recomendación de dosis*
Reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento
Otras reacciones adversas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento

	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando la reacción adversa se resuelva a no más de Grado 1, reiniciar el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo** • Si el retraso de la dosis es mayor a 12 semanas consecutivas, suspender el tratamiento
--	--

*El Grado 1 es leve, el Grado 2 es moderado, el Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

**Según las reducciones de dosis de la Tabla 3 anterior.

Preparación y administración

REBLOZYL debe ser reconstituido y administrado por un profesional de la salud.

Reconstituir REBLOZYL con agua estéril para uso inyectable, solo USP.

Tabla 5: Volúmenes de reconstitución

Tamaño del vial	Cantidad de agua estéril para uso inyectable, USP, requerida para la reconstitución	Concentración final	Volumen a administrar
Vial de 25 mg	0.68 ml	25 mg/0.5 ml (50 mg/ml)	0.5 ml
Vial de 75 mg	1.6 ml	75 mg/1.5 ml (50 mg/ml)	1.5 ml

Reconstituir la cantidad de viales de REBLOZYL necesaria para obtener la dosis adecuada según el peso del paciente. Utilizar una jeringa con graduación adecuada para la reconstitución a fin de garantizar una dosificación precisa.

Instrucciones para la reconstitución

1. Reconstituir con agua estéril para uso inyectable, USP, usando los volúmenes descritos en la Tabla 5 (volúmenes de reconstitución) y dirigiendo el líquido al polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto.
2. Desechar la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución. Estas no deben utilizarse para inyecciones subcutáneas.
3. Rotar suavemente el vial con un movimiento circular durante 30 segundos. Dejar de rotar y permitir que el vial se asiente en posición vertical durante 30 segundos.

4. Inspeccionar el vial en busca de partículas no disueltas en la solución. Si se observa polvo sin disolver, repetir el paso 3 hasta que el polvo esté completamente disuelto.
5. Invertir el vial y girarlo suavemente en posición invertida durante 30 segundos. Volver a colocar el vial en posición vertical y dejarlo reposar durante 30 segundos.
6. Repetir el paso 5 siete veces más para asegurar la reconstitución completa del material en las paredes del vial.
7. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. REBLOZYL es una solución de incolora a ligeramente amarilla, entre transparente y ligeramente opalescente, que está libre de partículas extrañas. No utilizar si se observan productos sin disolver o partículas extrañas.
8. Si la solución reconstituida no se usa inmediatamente:
 - Almacenar a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C en el vial original hasta por 8 horas. Desechar si no se usa dentro de las 8 horas posteriores a la reconstitución.
 - Alternativamente, almacenar en condiciones de refrigeración entre 2 °C y 8 °C por hasta 24 horas en el vial original. Retirar del estado refrigerado de 15 a 30 minutos antes de la inyección para permitir que la solución alcance temperatura ambiente para una inyección más cómoda. Desechar si no se usa dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución.
 - No congelar la solución reconstituida.

Desechar cualquier porción no utilizada. No mezclar porciones no utilizadas de los viales. No administrar más de 1 dosis de un vial. No mezclar con otros medicamentos.

Instrucciones para la administración subcutánea

Calcular el volumen de dosificación total exacto de 50 mg/ml de solución requerido para el paciente.

Extraer lentamente el volumen de dosificación de la solución reconstituida de REBLOZYL de los viales monodosis en una jeringa. Dividir las dosis que requieran volúmenes reconstituidos mayores (es decir, más de 1.2 ml) en inyecciones separadas de volumen similar e inyectarlas en sitios distintos. Si se requieren varias inyecciones, usar una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección subcutánea.

Aplicar la inyección por vía subcutánea en la parte superior del brazo, el muslo o el abdomen.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 25 mg de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial monodosis para reconstitución.
- Para inyección: 75 mg de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial monodosis para reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

REBLOZYL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a luspatercept o a cualquier componente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trombosis / Tromboembolia

En pacientes adultos con beta talasemia, se notificaron eventos tromboembólicos (ETV) en 8/223 (3.6%) pacientes tratados con REBLOZYL. Los ETV notificados incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis de vena porta y ataques isquémicos. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolia, por ejemplo, esplenectomía o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal, pueden tener mayor riesgo de padecer afecciones tromboembólicas. Considerar la tromboprolifaxis en pacientes con beta talasemia en mayor riesgo de ETV. Monitorear a los pacientes que reciben REBLOZYL para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos e instituir tratamiento de inmediato.

Hipertensión

Se notificó hipertensión en 63/554 (11.4%) de los pacientes tratados con REBLOZYL. En los estudios clínicos, la incidencia de hipertensión de grado 3-4 osciló entre el 2% y el 9.6%.

En pacientes adultos con beta talasemia y presión arterial basal normal, 13 (6.2%) pacientes desarrollaron presión arterial sistólica (PAS) \geq 130 mm Hg y 33 (16.6%) pacientes desarrollaron presión arterial diastólica (PAD) \geq 80 mm Hg.

En pacientes adultos con SMD y presión arterial basal normal, refractarios o intolerantes a los ESA, 26 (30%) pacientes desarrollaron PAS \geq 130 mm Hg, y 23 (16%) pacientes desarrollaron PAD \geq 80 mm Hg. En pacientes adultos con SMD y presión arterial basal normal, que no habían recibido ESA antes, 23 (36%) pacientes desarrollaron PAS \geq 140 mm Hg, y 11 (6%) pacientes desarrollaron PAD \geq 80 mm Hg.

Monitorear la presión arterial antes de cada administración. Manejar el cuadro nuevo de hipertensión o las exacerbaciones de la hipertensión preexistente con agentes antihipertensivos.

Tumores hematopoyéticos extramedulares

En pacientes adultos con beta talasemia dependiente de transfusiones, se observaron Tumores Hematopoyéticos Extramedulares (THE) en el 3.2% de los pacientes tratados con REBLOZYL, con síntomas de compresión de la médula espinal por los THE en el 1.9% de los pacientes (estudio de seguimiento a largo plazo BELIEVE y REBLOZYL).

En un estudio de pacientes adultos con beta talasemia no dependiente de transfusiones, se observó una mayor incidencia de Tumores Hematopoyéticos Extramedulares (THE) en el 6.3% de los pacientes tratados con REBLOZYL frente al 2% de los pacientes tratados con placebo en la fase doble ciego del estudio; con compresión de la médula espinal debido a Tumor Hematopoyético Extramedular en 1 paciente con antecedentes previamente de desarrollo de THE. REBLOZYL no está indicado para su uso en pacientes con beta talasemia no dependiente de transfusiones.

Los posibles factores de riesgo para el desarrollo de THE en pacientes con beta talasemia incluyen antecedentes de THE, esplenectomía, esplenomegalia, hepatomegalia o cifra basal de hemoglobina <8.5 g/dL. Los signos y síntomas pueden variar según la ubicación anatómica. Monitorear a los pacientes con beta talasemia al inicio y durante el tratamiento para detectar síntomas y signos o complicaciones resultantes de los THE y tratar de acuerdo a las guías de práctica clínica. Discontinuar el tratamiento con REBLOZYL en caso de complicaciones graves por THE. Evite el uso de REBLOZYL en pacientes que requieran tratamiento para controlar el crecimiento de los THE.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios de reproducción en animales, REBLOZYL puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de luspatercept a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis dio lugar a resultados adversos del desarrollo, que incluyeron un aumento de la mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y anomalías estructurales a exposiciones (según el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés]) por sobre las que se alcanzan con la dosis máxima recomendada para humanos (DHMR) de 1.75 mg/kg.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes del prospecto:

- Trombosis / tromboembolia
- Hipertensión
- Tumores Hematopoyéticos Extramedulares

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a REBLOZYL como agente único administrado en un rango de dosis de 0.125 mg/kg a 1.75 mg/kg en 571 pacientes de 4 ensayos.

Beta talasemia

La seguridad de REBLOZYL en pacientes con beta talasemia se evaluó en el ensayo BELIEVE. Los criterios de elegibilidad clave incluyeron pacientes adultos con beta talasemia (con la excepción de pacientes con hemoglobina S o enfermedad de alfa talasemia) sin daño orgánico importante o trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular y recuentos de plaquetas menores o iguales a $1000 \times 10^9/L$ recientes.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de REBLOZYL de 1 mg/kg por inyección subcutánea cada 3 semanas. En general, al 53% de los pacientes se les aumentó la dosis a 1.25 mg/kg (46% REBLOZYL, n = 223, o 66% placebo, n = 109). La mediana de duración del tratamiento fue similar entre las ramas de REBLOZYL y placebo (63.3 semanas frente a 62.1 semanas, respectivamente). Según el protocolo, los pacientes de las ramas de REBLOZYL y placebo debían permanecer en terapia durante al menos 48 semanas en la fase a doble ciego del ensayo.

Entre los pacientes que recibieron REBLOZYL, el 94% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 72% estuvo expuesto durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron REBLOZYL fue de 30 años (rango: 18, 66); 59% mujeres; 54% blancos y 36% asiáticos.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 3.6% de los pacientes tratados con REBLOZYL. Las reacciones adversas serias notificadas en el 1% de los pacientes fueron accidente cerebrovascular y trombosis venosa profunda. Se produjo una reacción

adversa mortal en un paciente tratado con REBLOZYL, que murió debido a un caso no confirmado de AML (M6).

Se produjo la discontinuación permanente debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 5.4% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la discontinuación permanente en pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron artralgia (1%), dolor de espalda (1%), dolor óseo (<1%) y cefalea (<1%).

Se produjeron reducciones de dosis debido a una reacción adversa en el 2.7% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron una reducción de la dosis en >0.5% de los pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron hipertensión y cefalea.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 15.2% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis en >1% de los pacientes que recibieron REBLOZYL incluyeron infección del tracto respiratorio superior, aumento de ALT y tos.

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos 10% con REBLOZYL y 1% más que con placebo) fueron cefalea (26%), dolor óseo (20%), artralgia (19%), fatiga (14%), tos (14%), dolor abdominal (14%), diarrea (12%) y mareos (11%).

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en el ensayo BELIEVE.

Tabla 6: Reacciones adversas al fármaco (>5%) en pacientes con beta talasemia que recibieron REBLOZYL con una diferencia entre ramas del 1% en el ensayo BELIEVE

Sistema corporal Reacción adversa	REBLOZYL (N = 223)		Placebo (N = 109)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 ^a n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor óseo	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Infecciones e infestación				
Influenza	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Infección viral de las vías respiratorias superiores	14 (6)	1 (0.4)	2 (2)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Mareo	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)

Sistema corporal Reacción adversa	REBLOZYL (N = 223)		Placebo (N = 109)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 ^a n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal ^b	31 (14)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Diarrea	27 (12)	1 (<1)	11 (10)	0 (0)
Náuseas	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^c	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	16 (7)	6 (3)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	32 (14)	0 (0)	12 (11)	0 (0)

^a Limitado a reacciones de Grado 3 con la excepción de 4 eventos de hiperuricemia de Grado 4.

^b El término agrupado incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

^c El término agrupado incluye hipertensión esencial, hipertensión y crisis hipertensiva.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <5% de los pacientes incluyen vértigo / vértigo posicional, síncope / presíncope, reacciones en el sitio de inyección e hipersensibilidad, tumores hematopoyéticos extramedulares y compresión de la médula espinal.

Las anomalías de la función hepática en el ensayo BELIEVE se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio de la función hepática en pacientes con beta talasemia en el ensayo BELIEVE

	REBLOZYL N = 223 n (%)	Placebo N = 109 n (%)
ALT ≥ 3 × ULN	26 (12)	13 (12)
AST ≥ 3 × ULN	25 (11)	5 (5)
ALP ≥ 2 × ULN	17 (8)	1 (<1)
Bilirrubina total ≥ 2 × ULN	143 (64)	51 (47)
Bilirrubina directa ≥ 2 × ULN	13 (6)	4 (4)

ALP = fosfatasa alcalina; ALT = alanina aminotransferasa;

AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior del rango normal.

Tratamiento de la anemia asociada a síndromes mielodisplásicos en pacientes no tratados antes con ESA

La seguridad de REBLOZYL en pacientes con síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo a intermedio se evaluó en el ensayo COMMANDS en 356 pacientes aleatorizados. Los criterios clave de elegibilidad incluyeron pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previo con ESA, que tenían niveles endógenos de sEPO < 500 U/L y que requerían transfusiones periódicas de glóbulos rojos.

La mediana del tiempo de tratamiento con REBLOZYL fue de 41.6 semanas (rango: 0 – 165 semanas); el 71.3% de los pacientes estuvieron expuestos durante 24 semanas, y el 45.5% completaron 48 semanas de tratamiento.

Entre los 178 pacientes tratados con REBLOZYL, 17 (9.6%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, 48 (27%) tuvieron una interrupción de la dosis debido a una reacción adversa, y 5 (2.8%) tuvieron una reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas de todos los grados más comunes (>10%) incluyeron diarrea, fatiga, hipertensión, edema periférico, náuseas y disnea. Las reacciones adversas de Grado >3 más comunes (>2%) incluyeron hipertensión y disnea. Las anomalías de laboratorio seleccionadas que cambiaron de Grado 0-2 en condición basal a Grado >2 en cualquier momento durante los estudios en al menos el 10% de los pacientes fueron aumento de la tasa de filtración glomerular y de la bilirrubina total.

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con REBLOZYL o epoetina alfa en el ensayo COMMANDS.

Tabla 8: Reacciones adversas (≥5%) en pacientes que recibieron REBLOZYL en el ensayo COMMANDS

Sistema corporal / Reacción adversa	REBLOZYL (N=178)		Epoetina alfa (N=176)	
	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado ≥3 n (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^{a, b}	38 (22)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Edema periférico	23 (13)	0 (0)	12 (7)	0 (0)
Dolor de pecho no cardíaco	9 (5)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Pirexia	9 (5)	1 (1)	12 (7)	1 (1)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	26 (15)	0 (0)	20 (11)	0 (0)
Náuseas	21 (12)	0 (0)	13 (7)	0 (0)

Trastornos vasculares				
Hipertensión ^a	25 (14)	17 (10)	13 (7)	9 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	21 (12)	7 (4)	13 (7)	2 (1)
Disnea de esfuerzo	9 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	16 (9)	1 (1)	15 (9)	0 (0)
Dolor de cabeza	15 (8)	0 (0)	12 (7)	1 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	16 (9)	2 (1)	13 (7)	3 (2)
Artralgia	10 (6)	0 (0)	14 (8)	0 (0)
Mialgia	9 (5)	0 (0)	5 (3)	0 (0)
Osteoartritis	9 (5)	1 (1)	4 (2)	0 (0)
Infecciones e infestaciones				
COVID-19	19 (11)	6 (3)	17 (10)	2 (1)
Infección del tracto urinario	13 (7)	0 (0)	7 (4)	0 (0)
Neumonía	8 (5)	7 (4)	15 (9)	11 (6)
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Hiperuricemia	12 (7)	1 (1)	10 (6)	1 (1)
Disminución del apetito	8 (5)	0 (0)	11 (6)	0 (0)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Trombocitopenia	11 (6)	7 (4)	3 (2)	1 (1)
Neutropenia	9 (5)	7 (4)	13 (7)	10 (6)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	9 (5)	0 (0)	6 (3)	0 (0)

^a La reacción incluye términos similares / agrupados.

^b Incluye afecciones asténicas.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en <5% de los pacientes son reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen eritema, prurito y erupción cutánea.

En la Tabla 9 se muestran los cambios de anomalías de Grado 0-2 en condición basal a Grado 2-3 para análisis de laboratorio seleccionados en el ensayo COMMANDS.

Tabla 9: Anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento seleccionadas en el ensayo COMMANDS que cambiaron a Grados 2-3

Parámetro	REBLOZYL		Epoetina alfa	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Bilirrubina total	171	38 (22)	165	19 (12)
TFG ^b	171	60 (35)	167	36 (22)

^aNúmero de pacientes con Grados 0-1 en condición basal.

^b TFG = tasa de filtración glomerular (ml/min).

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis en pacientes refractarios o intolerantes a ESA

Se evaluó la seguridad de REBLOZYL en la dosis y el cronograma recomendados en 242 pacientes con SMD con sideroblastos en anillo (n = 192) u otras neoplasias mieloides (n = 50) en el ensayo MEDALIST. La población de seguridad incluyó un 63% de hombres y un 37% de mujeres con una mediana de edad de 72 años (rango: 30 - 95 años); de estos pacientes, el 81% eran blancos, el 0.4% negros, el 0.4% de otras razas, y no se informó la raza en el 18.2% de los pacientes. La mediana de tiempo de tratamiento con REBLOZYL fue de 50.4 semanas (rango: 3 - 221 semanas); el 67% de los pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más, y el 49% estuvieron expuestos durante más de un año.

Entre los 242 pacientes tratados con REBLOZYL, 5 (2.1%) tuvieron una reacción adversa mortal, 11 (4.5%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, y 7 (2.9%) tuvieron una reducción de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas de cualquier grado más comunes ($\geq 10\%$) incluyeron fatiga, dolor musculoesquelético, mareos, diarrea, náuseas, reacciones de hipersensibilidad, hipertensión, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis e infección del tracto urinario. Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) incluyeron fatiga, hipertensión, síncope y dolor musculoesquelético. Las anomalías de laboratorio seleccionadas que cambiaron de Grado 0-1 en condición basal a Grado ≥ 2 en cualquier momento durante los estudios en al menos el 10% de los pacientes incluyeron disminución de la depuración de creatinina, aumento de la bilirrubina total y aumento de la alanina aminotransferasa.

La Tabla 10 muestra las reacciones adversas más comunes para los pacientes tratados con REBLOZYL o placebo durante los primeros 8 ciclos en el ensayo MEDALIST.

Tabla 10: Reacciones adversas (≥5%) en pacientes que recibieron REBLOZYL con una diferencia entre ramas de >2% en el ensayo MEDALIST hasta el Ciclo 8

Sistema corporal / reacción adversa	REBLOZYL (N = 153)		Placebo (N = 76)	
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^{a,b}	63 (41)	11 (7)	17 (22)	2 (3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^b	30 (20)	3 (2)	11 (14)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos / vértigo	28 (18)	1 (<1)	5 (7)	1 (1)
Cefalea ^b	21 (14)	0 (0)	5 (7)	0 (0)
Síncope / presíncope	8 (5)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ^b	25 (16)	1 (<1)	8 (11)	0 (0)
Diarrea ^b	25 (16)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^b	20 (13)	2 (1)	4 (5)	1 (1)
Trastornos del sistema inmune				
Reacciones de hipersensibilidad ^b	15 (10)	1 (<1)	5 (7)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios				
Insuficiencia renal ^b	12 (8)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia ^b	12 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos				
Reacciones en el sitio de inyección	10 (7)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	10 (7)	1 (<1)	2 (3)	0 (0)
Influenza / enfermedad tipo influenza	9 (6)	0 (0)	2 (3)	0 (0)

^a Incluye afecciones asténicas.

^b La reacción incluye términos similares / agrupados.

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes notificadas en <5% de los pacientes incluyen bronquitis, infección del tracto urinario e hipertensión.

Los cambios de Grados 0-1 a Grados 2-4 para las anormalidades en análisis de laboratorio seleccionados durante los primeros 8 ciclos del ensayo MEDALIST se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de Grados 2-4 emergentes del tratamiento hasta el Ciclo 8 en el ensayo MEDALIST

Parámetro	REBLOZYL		Placebo	
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)
Elevación de ALT	151	13 (9)	74	5 (7)
Elevación de AST	152	6 (4)	76	0 (0)
Elevación de bilirrubina total	140	17 (12)	66	3 (5)
Reducción de la depuración de creatinina	113	30 (27)	62	13 (21)

^a Número de pacientes con Grado 0-1 en condición basal.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

Según los resultados de los estudios de reproducción animal, REBLOZYL puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de REBLOZYL en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados adversos maternos o fetales. En los estudios de reproducción animal, la administración de luspatercept a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a resultados adversos en el desarrollo, incluida mortalidad embriofetal, alteraciones del crecimiento y anomalías estructurales a exposiciones (basadas en el área bajo la curva [AUC]) por encima de las que se alcanzan con la dosis máxima recomendada para humanos (DHMR). Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos.

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionario fetal, luspatercept se administró por vía subcutánea a razón de 5, 15 o 30 mg/kg los días 3 y 10 de gestación (ratas) o a razón de 5, 20 o 40 mg/kg los días 4 y 11 de gestación (conejas). Los efectos en ambas especies incluyeron reducciones en el número de fetos vivos y el peso corporal fetal, y aumentos en las resorpciones, pérdidas posteriores a la implantación y variaciones esqueléticas (como centros esternales asimétricos en ratas e hioides angulado en conejos). Se observaron efectos a exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 7 veces (ratas) y 16 veces (conejos) la DHMR de 1.75 mg/kg.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administró luspatercept subcutáneamente a ratas preñadas a razón de 3, 10 o 30 mg/kg una vez cada 2 semanas durante la organogénesis y hasta el destete, desde el día 6 de gestación hasta el día 20 posnatal. En todos los niveles de dosis se observaron menores pesos corporales de las crías F₁ y hallazgos renales adversos (como glomerulonefritis membranoproliferativa, atrofia / hipoplasia tubular, y ectasia de vasos ocasionalmente asociada con hemorragia). Estos efectos se observaron a exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 1.6 veces la DHMR de 1.75 mg/kg.

Lactancia

Síntesis del riesgo

Se detectó luspatercept en la leche de ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche materna humana. No hay datos sobre la presencia de REBLOZYL en la leche materna humana, sobre los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, advertir a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con REBLOZYL.

Anticoncepción

Mujeres

REBLOZYL puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las pacientes en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos en animales, REBLOZYL puede afectar la fertilidad femenina. Los efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras fueron reversibles después de un período de recuperación de 14 semanas.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos. Según los hallazgos en animales jóvenes, REBLOZYL no se recomienda para su uso en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de REBLOZYL en beta talasemia no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

Los estudios clínicos de REBLOZYL para el tratamiento de la anemia en el SMD no tratado antes con ESA y refractario o intolerante a ESA incluyeron 347 (82%) pacientes \geq 65 años de edad y 167 (39%) pacientes \geq 75 años de edad. No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores (\geq 65 años) y pacientes más jóvenes.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Sustancia Controlada

REBLOZYL contiene luspatercept, que no es una sustancia controlada.

Abuso

El abuso es el uso intencional y no terapéutico de una droga, aunque sea una sola vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. Se puede observar abuso de REBLOZYL en atletas por sus efectos sobre la eritropoyesis para mejorar el rendimiento deportivo. El abuso de drogas que aumentan la eritropoyesis, como REBLOZYL, por parte de personas sanas puede provocar policitemia, que se puede asociar con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y tromboembolismo).

Luspatercept y sus metabolitos no penetran selectivamente en el sistema nervioso central ni producen efectos que sean consistentes con una actividad en el sistema nervioso central, en el comportamiento en animales.

DESCRIPCIÓN

Luspatercept es una proteína de fusión de receptor que consiste en un dominio extracelular modificado del receptor de activina humano tipo IIB unido a un dominio Fc de IgG1 humano, con una masa molecular calculada de aproximadamente 76 kD. Luspatercept se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

REBLOZYL (luspatercept) inyectable es un polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino, sin conservantes, en viales monodosis para uso subcutáneo después de su reconstitución.

Cada vial monodosis de 25 mg proporciona 25 mg nominales de luspatercept y ácido cítrico monohidrato (0.085 mg), polisorbato 80 (0.10 mg), sacarosa (45.0 mg) y citrato trisódico dihidrato (1.35 mg) a pH 6.5. Después de la reconstitución con 0.68 ml de agua estéril para uso inyectable, USP, la concentración resultante es de 25 mg/0.5 ml de luspatercept y el volumen nominal disponible es de 0.5 ml.

Cada vial monodosis de 75 mg proporciona 75 mg nominales de luspatercept y ácido cítrico monohidrato (0.254 mg), polisorbato 80 (0.30 mg), sacarosa (135 mg) y citrato trisódico dihidrato (4.06 mg) a pH 6.5. Después de la reconstitución con 1.6 ml de agua estéril para uso inyectable, USP, la concentración resultante es de 75 mg/1.5 ml (50 mg/ml) de luspatercept y el volumen nominal disponible es de 1.5 ml.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante que se une a varios ligandos de la superfamilia de TGF- β endógenos, lo que disminuye la señalización de Smad2/3. En modelos de β -talasemia y SMD, luspatercept disminuyó la señalización de Smad2/3

anormalmente elevada y mejoró los parámetros hematológicos asociados con la eritropoyesis ineficaz en ratones.

Luspatercept promovió la maduración eritroide a través de la diferenciación y el aumento del porcentaje de precursores eritroides en etapa tardía (normoblastos) en la médula ósea de ratones, y aumentó los precursores eritroides en humanos, aumentando así la eritropoyesis.

Farmacodinámica

Aumentos de la hemoglobina en pacientes con baja carga de transfusiones de glóbulos rojos

En pacientes que recibieron <4 unidades de transfusión de glóbulos rojos en las 8 semanas previas al estudio, la hemoglobina aumentó en los 7 días posteriores al inicio de REBLOZYL y se correlacionó con el tiempo hasta la concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) de luspatercept. El mayor aumento de hemoglobina (Hgb) se produjo después de la primera dosis; aproximadamente 0.75 g/dl a una dosis de 0.6 a 1.25 veces la dosis inicial recomendada para beta talasemia, o aproximadamente 1 g/dl a una dosis de 0.75 a 1.75 veces la dosis inicial recomendada para SMD. Se observaron aumentos menores adicionales después de dosis posteriores. Los niveles de hemoglobina volvieron a los valores basales aproximadamente de 6 a 8 semanas después de la última dosis luego de la administración de luspatercept (0.6 a 1.75 mg/kg).

El aumento de la exposición sérica de luspatercept (AUC) se asoció con un mayor aumento de Hgb en pacientes con beta talasemia o SMD que tenían una carga de transfusión inicial <4 unidades/8 semanas. El aumento de la exposición sérica a luspatercept (AUC promediada en el tiempo) se asoció con una mayor probabilidad de lograr independencia transfusional durante al menos 8 semanas consecutivas en pacientes con SMD refractarios o intolerantes a ESA que requieren transfusiones (≥ 2 unidades de transfusión de glóbulos rojos en 8 semanas).

Farmacocinética

Luspatercept mostró una farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) lineal en el rango de dosis de 0.2 a 1.25 mg/kg (0.2 a 1.25 veces la dosis inicial recomendada) en pacientes con beta talasemia, y de 0.125 mg/kg a 1.75 mg/kg (0.125 a 1.75 veces la dosis inicial recomendada) en pacientes con SMD. La media geométrica (% coeficiente de variación [%CV]) del AUC en estado estacionario a la dosis inicial de 1 mg/kg fue 126 (35.9%) día \cdot μg/ml para pacientes con beta talasemia y 154 (37.4%) día \cdot μg/ml para pacientes con SMD. La concentración sérica de luspatercept alcanzó el estado estacionario después de 3 dosis cuando se administró cada 3 semanas. La tasa de acumulación de luspatercept fue de aproximadamente 1.5.

Absorción

La mediana [rango] del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) de luspatercept se observó aproximadamente 5 días [3 a 8 días] después de la dosis en pacientes adultos con beta talasemia o 6 días [3 a 7 días] después de la dosis en pacientes adultos con SMD. La absorción de luspatercept no se vio afectada significativamente por los sitios de inyección subcutánea (parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Distribución

La media geométrica (%CV) del volumen de distribución aparente (V_d/F) de luspatercept fue de 7.1 (26.7%) L para pacientes con beta talasemia, y de 9.6 (26.7%) L para pacientes con SMD.

Eliminación

La media geométrica (%CV) de la vida media ($t_{1/2}$) de luspatercept fue de aproximadamente 11 (25.7%) días en pacientes con beta talasemia, y de 14 (31.7%) días en pacientes con SMD. La media geométrica (%CV) del clearance total aparente (CL/F) de luspatercept fue de 0.44 (38.5%) L/día en pacientes con beta talasemia, y de 0.47 (42.9%) L/día en pacientes con SMD.

Metabolismo

Se espera que luspatercept se catabolice en pequeños péptidos y aminoácidos mediante procesos generales de degradación catabólica en múltiples tejidos.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PK de luspatercept en función de la edad (18 a 95 años), el sexo, la raza o etnia (pacientes asiáticos, blancos), la insuficiencia hepática de leve a grave (bilirrubina total \leq límite superior del rango normal [ULN, por sus siglas en inglés] y aspartato aminotransaminasa [AST] o alanina transaminasa [ALT] $>$ ULN, o bilirrubina total $>$ ULN y cualquier valor de AST o ALT), la insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eTFG] 30 a 89 ml/min/), la albúmina basal (30 a 56 g/L), la eritropoyetina sérica basal (2.4 a 2920 U/L), la carga de transfusiones de glóbulos rojos (0 a 43 unidades/24 semanas), el genotipo de beta talasemia (β^0/β^0 versus no β^0/β^0), la esplenectomía y el estado de sideroblastos en anillo en la SMD (negativo versus positivo). Se desconoce el efecto de AST o ALT $>$ 3 x ULN y el efecto de la insuficiencia renal grave (eTFG $<$ 30 ml/min/) sobre la PK de luspatercept.

Peso corporal

La CL/F y el V_d/F aparentes de luspatercept aumentaron con el mayor peso corporal en pacientes con beta talasemia (34 a 97 kg) y en pacientes con SMD (33 a 124 kg).

Estudios de interacciones medicamentosas

Efecto de los agentes quelantes de hierro sobre luspatercept

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la PK de luspatercept cuando se usó concomitantemente con agentes quelantes de hierro.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de REBLOZYL u otros productos de luspatercept.

En el ensayo BELIEVE, la mediana de la duración de la exposición fue de 64 semanas, con una mediana del período de muestreo de ADA de 50 semanas. De los 220 pacientes con beta talasemia en el ensayo BELIEVE que requieren transfusiones periódicas de glóbulos rojos tratados con REBLOZYL y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-luspatercept, 4 pacientes (1.81%) dieron positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento, incluidos 2 pacientes (0.9%) en quienes se detectaron anticuerpos neutralizantes. La mayoría de los anticuerpos anti-luspatercept tenían títulos bajos.

En el ensayo COMMANDS, la mediana de la duración de la exposición fue de 42 semanas, con una mediana del período de muestreo de ADA de 27 semanas. En el ensayo MEDALIST, la mediana de la duración de la exposición fue de 49 semanas, con una mediana del período de muestreo de ADA de 46 semanas. De los 331 pacientes con SMD que no habían recibido tratamiento previo con ESA (ensayo COMMANDS) y que eran refractarios o intolerantes a ESA (ensayo MEDALIST) que fueron tratados con REBLOZYL, 21 pacientes (6.3%) dieron positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento, incluyendo 14 pacientes (4.2%) que tuvieron anticuerpos neutralizantes. La mayoría de los anticuerpos anti-luspatercept tenían títulos bajos.

No se informaron reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda grave en pacientes con anticuerpos anti-luspatercept en los ensayos clínicos de REBLOZYL, y no hubo asociación entre la reacción de tipo hipersensibilidad o la reacción en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos anti-luspatercept. No hubo ningún efecto evidente de los anticuerpos anti-luspatercept sobre la respuesta clínica.

Efectos de los anticuerpos antifármaco sobre la farmacocinética

Entre los pacientes del ensayo BELIEVE con datos de exposición a luspatercept disponibles, la concentración mínima ($C_{mín}$) media de luspatercept fue aproximadamente un 35% más baja en 4 pacientes con beta talasemia que dieron

positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento (2.19 µg/ml) en comparación con pacientes con beta talasemia que no desarrollaron anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento (3.38 µg/ml). No hay datos suficientes para evaluar si los cambios farmacocinéticos asociados a los anticuerpos anti-luspatercept observados reducen la eficacia en pacientes con beta talasemia.

Entre 21 pacientes con SMD que no habían recibido tratamiento previo con ESA y que eran refractarios o intolerantes a ESA en los ensayos COMMANDS y MEDALIST, y que dieron positivo para anticuerpos anti-luspatercept emergentes del tratamiento, no se identificaron efectos clínicamente significativos de los anticuerpos anti-luspatercept sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de luspatercept durante el tratamiento.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o mutagenicidad con luspatercept.

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas, se administró luspatercept a ratas jóvenes por vía subcutánea en dosis de 1, 3 o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas desde el día 7 al 91 después del nacimiento. Se observaron neoplasias malignas hematológicas (leucemia granulocítica, leucemia linfocítica, linfoma maligno) a 10 mg/kg, lo que da por resultado exposiciones (basadas en el área bajo la curva [AUC]) aproximadamente 4.4 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR) de 1.75 mg/kg.

En un estudio combinado de fertilidad masculina y femenina y desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, se administró luspatercept por vía subcutánea a los animales en dosis de 1 a 15 mg/kg. Hubo reducciones significativas en el número promedio de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones viables en hembras tratadas con luspatercept. Se observaron efectos sobre la fertilidad femenina a la dosis más alta con exposiciones (basadas en el AUC) aproximadamente 7 veces la DHMR de 1.75 mg/kg. Los efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras fueron reversibles después de un período de recuperación de 14 semanas. No se observaron efectos adversos en ratas macho.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Beta talasemia

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en pacientes adultos con beta talasemia en el ensayo BELIEVE. El BELIEVE fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego

y controlado con placebo, en el que (n = 336) pacientes con beta talasemia que requerían transfusiones regulares de glóbulos rojos (6-20 unidades de glóbulos rojos en 24 semanas), sin un período sin transfusiones superior a 35 días durante ese período, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir REBLOZYL (n = 224) o placebo (n = 112). En el BELIEVE, REBLOZYL se administró por vía subcutánea una vez cada 3 semanas, en tanto se observara una reducción en la necesidad de transfusión o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Todos los pacientes fueron elegibles para recibir la mejor atención de apoyo, lo que incluyó transfusiones de glóbulos rojos, agentes quelantes de hierro, uso de terapia antibiótica, antiviral y antifúngica, y/o apoyo nutricional, según fuera necesario.

El ensayo BELIEVE excluyó a pacientes con diagnóstico de hemoglobina S/ β -talasemia o alfa (α)-talasemia aislada (por ejemplo, hemoglobina H) o que presentaban daño orgánico importante (enfermedad hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal). También se excluyó a los pacientes con trombosis venosa profunda o accidente cerebrovascular reciente, o con uso reciente de terapia con ESA, inmunosupresores o hidroxiurea. La mediana de edad fue de 30 años (rango: 18-66). El ensayo estuvo compuesto por pacientes que eran 42% de sexo masculino, 54.2% blancos, 34.8% asiáticos, y 0.3% negros o afroamericanos. El porcentaje de pacientes que informaron su raza como “otra” fue del 7.7%, y la información sobre raza no se recopiló ni se reportó en el 3% de los pacientes.

La Tabla 12 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio BELIEVE.

Tabla 12: Características basales de la enfermedad de los pacientes con beta talasemia en el estudio BELIEVE

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)
Diagnóstico de beta talasemia, n (%)		
Beta talasemia	174 (77.7)	83 (74.1)
HbE/beta talasemia	31 (13.8)	21 (18.8)
Beta talasemia combinada con alfa talasemia	18 (8)	8 (7.1)
Faltante ^a	1 (0.4)	0
Carga de transfusiones inicial 12 semanas antes de la aleatorización		
Mediana (mín., máx.) (unidades/12 semanas)	6.12 (3, 14)	6.27 (3, 12)
Agrupación de mutaciones génicas de beta talasemia, n (%)		
$\beta 0/\beta 0$	68 (30.4)	35 (31.3)
No $\beta 0/\beta 0$	155 (69.2)	77 (68.8)
Faltante ^a	1 (0.4)	0
Nivel de ferritina sérica basal ($\mu\text{g/L}$)		

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)
N	220	111
Mediana (mín., máx.)	1441.25 (88, 6400)	1301.50 (136, 6400)
Esplenectomía, n (%)		
Sí	129 (57.6)	65 (58)
No	95 (42.4)	47 (42)
Edad del paciente al iniciar las transfusiones regulares (años)		
N	169	85
Mediana (mín., máx.)	2 (0, 52)	2 (0, 51)

HbE = hemoglobina E.

^a La categoría "Faltante" incluye a los pacientes de la población que no tenían resultados para el parámetro enumerado.

La eficacia de REBLOZYL en pacientes adultos con beta talasemia se estableció sobre la base de la proporción de pacientes que lograron una reducción de la carga de transfusiones de glóbulos rojos (reducción $\geq 33\%$ desde el valor basal) con una reducción de al menos 2 unidades de la Semana 13 a la Semana 24.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de eficacia en beta talasemia - BELIEVE

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)	Diferencia de riesgo (IC del 95%)	Valor p
$\geq 33\%$ de reducción con respecto al valor basal en la carga de transfusiones de glóbulos rojos con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas				
Criterio de valoración primario - Semana 13 a Semana 24	48 (21.4)	5 (4.5)	17.0 (10.4, 23.6)	<0.0001
Semana 37 a Semana 48	44 (19.6)	4 (3.6)	16.1 (9.8, 22.4)	<0.0001

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)	Diferencia de riesgo (IC del 95%)	Valor p
≥50% de reducción con respecto al valor basal en la carga de transfusiones de glóbulos rojos con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas				
Semana 13 a Semana 24	17 (7.6)	2 (1.8)	5.8 (1.6, 10.1)	0.0303
Semana 37 a Semana 48	23 (10.3)	1 (0.9)	9.4 (5, 13.7)	0.0017

Tratamiento de síndromes mielodisplásicos con anemia asociada en pacientes no tratados antes con ESA

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en el ensayo COMMANDS (NCT03682536, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con agente activo que comparó REBLOZYL versus epoetina alfa en pacientes con anemia debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo IPSS-R muy bajo, bajo o intermedio, o con neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) en pacientes que no han recibido tratamiento previo con ESA (con niveles endógenos de sEPO < 500 U/L) que requieren transfusiones periódicas de glóbulos rojos. Para ser elegibles, los pacientes debían haber recibido de 2 a 6 unidades de glóbulos rojos/8 semanas confirmadas durante un mínimo de 8 semanas inmediatamente antes de la aleatorización.

El ensayo COMMANDS incluyó a 356 pacientes aleatorizados en una proporción de 1:1 a REBLOZYL (N=178) o epoetina alfa (N=178). La aleatorización se estratificó por carga de transfusiones de glóbulos rojos, estado de SA y nivel de eritropoyetina sérica endógena (sEPO) en condición basal. El tratamiento se inició con 1 mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas. Se permitieron dos aumentos del nivel de dosis (a 1.33 mg/kg y a 1.75 mg/kg). Las dosis se mantuvieron y posteriormente se redujeron por reacciones adversas, se redujeron si la hemoglobina aumentaba ≥ 2 g/dL con respecto al ciclo anterior, y se mantuvieron si la hemoglobina previa a la dosis era ≥ 12 g/dL.

Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de soporte, que incluyó transfusiones de glóbulos rojos según fuera necesario. Los pacientes fueron tratados durante 24 semanas y se evaluó la eficacia en ese punto temporal. El tratamiento más allá de las 24 semanas fue opcional según la respuesta al tratamiento y la ausencia de progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los 356 participantes del estudio fue de 74 años (rango: 33, 93 años). La población del ensayo fue 56% hombres y 44% mujeres; el 79.5% eran blancos, el 0.6% negros o afroamericanos, el 12.1% asiáticos, y no se informó la raza en el 7.9% de los pacientes. El origen étnico se informó como 85.4% de no hispanos o latinos, 6.5% de hispanos o latinos, 7.6% de origen étnico no informado, y 0.6% de origen étnico desconocido. La clasificación de riesgo IPSS-R en condición basal fue 9.3% muy bajo, 72.2% bajo, 17.4% intermedio, 0.3% alto y 0.8% faltante. La Tabla 14 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio COMMANDS.

Tabla 14: Características basales de la enfermedad de los pacientes en el ensayo COMMANDS

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N=178)	Epoetina alfa (N=178)
Hemoglobina (g/dL) – n (%)		
Mediana (mín., máx.)	7.80 (4.7, 9.2)	7.80 (4.5, 10.2)
EPO sérica (U/L) – n (%)		
Mediana (mín., máx.)	78.7 (7.8, 495.8)	85.9 (4.6, 462.5)
Clasificación de riesgo IPSS-R en condición basal – n (%)		
Muy bajo	16 (9.0)	17 (9.6)
Bajo	126 (70.8)	131 (73.6)
Intermedio	34 (19.1)	28 (15.7)
Alto	1 (0.6)	0 (0)
Faltante	1 (0.6)	2 (1.1)
Estado de sideroblastos en anillo (según los criterios de la OMS) – n (%)		
RS+	130 (73.0)	128 (71.9)
RS-	48 (27.0)	49 (27.5)
Faltante	0 (0)	1 (0.6)
Estado de mutación SF3B1 – n (%)		
Mutado	111 (62.4)	99 (55.6)
No mutado	65 (36.5)	72 (40.4)
Faltante	2 (1.1)	7 (3.9)

La eficacia de REBLOZYL en el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con SMD que nunca habían recibido ESA se estableció en el momento del análisis de eficacia provisional sobre la base de la proporción de pacientes que experimentaron independencia de transfusiones de glóbulos rojos (GRD-IT) [definida como la ausencia de cualquier transfusión de glóbulos rojos durante cualquier período consecutivo de 12 semanas] y una mejora media concurrente asociada en la hemoglobina de al menos 1.5 g/dL durante cualquier período consecutivo de 12 semanas en las Semanas 1 a 24.

Al momento del análisis de eficacia provisional, se incluyeron 301 pacientes en el análisis de eficacia, de los cuales 147 estaban en el brazo de luspatercept y 154 en el brazo de

epoetina alfa, lo que representa aproximadamente el 85% de la información total. Los resultados clave de eficacia se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Resultados clave de eficacia en el ensayo COMMANDS

Criterio de valoración	REBLOZYL (N=147)	Epoetina alfa (N=154)
GRD-IT durante ≥ 12 semanas con un aumento medio concurrente asociado de Hgb ≥ 1.5 g/dL (Semanas 1-24)		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	86 (58.5) (50.1, 66.6)	48 (31.2) (24.0, 39.1)
Diferencia de tasa común (IC del 95%) ^b	26.6 (15.8, 37.4)	
Valor pc	<0.0001	
Aumento medio de Hgb ≥ 1.5 g/dL (Semanas 1-24)		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	106 (72.1) (64.1, 79.2)	75 (48.7) (40.6, 56.9)
Diferencia de tasa común (IC del 95%) ^b	23.2 (12.2, 34.1)	
HI-E según IWG ≥ 8 semanas (Semanas 1-24)		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	109 (74.1) (66.3, 81.0)	79 (51.3) (43.1, 59.4)
Diferencia de tasa común (IC del 95%) ^b	22.3 (11.8, 32.8)	
Valor pc	<0.0001	
GRD-IT durante 24 semanas (Semanas 1-24)		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	70 (47.6) (39.3, 56.0)	45 (29.2) (22.2, 37.1)
Diferencia de tasa común (IC del 95%) ^b	17.0 (6.7, 27.2)	
Valor pc	0.0012	
GRD-IT durante ≥ 12 semanas (Semanas 1-24)		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	98 (66.7) (58.4, 74.2)	71 (46.1) (38.1, 54.3)
Diferencia de tasa común (IC del 95%) ^b	19.1 (8.6, 29.6)	
Valor pc	0.0003	

EOT = final del tratamiento; HI-E = Mejoría Hematológica – Respuesta Eritroide; NE = No Estimable; GRD-IT = independencia de transfusiones de glóbulos rojos.

a La mayoría de los participantes del estudio (>90%) estaban fuera de los Estados Unidos, y se usó un producto de epoetina alfa de licencia no estadounidense en el brazo de control para dichos pacientes. No se han hecho comparaciones directas entre REBLOZYL y el producto de epoetina alfa con licencia estadounidense para el tratamiento de pacientes con anemia debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo IPSS-R muy bajo, bajo o intermedio o SMD/NMP-SA-T en pacientes no tratados antes con ESA.

b La diferencia de tasa común se basa en las ponderaciones de estratos de Mantel-Haenszel.

- c Basado en la prueba de CMH estratificada por carga basal de transfusiones de glóbulos rojos (< 4 , ≥ 4 unidades de pGRD), estado de SA (SA+, SA-) y nivel de sEPO (≤ 200 , > 200 U/L). Se presenta un valor p bilateral. El nivel de significación estadística en el segundo análisis provisional es un valor p bilateral de 0.03.

No se observaron valores atípicos importantes en los subgrupos demográficos y de características de la enfermedad en condición basal clínicamente relevantes.

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis en pacientes refractarios o intolerantes a ESA

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en el MEDALIST, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con síndromes mielodisplásicos IPSS-R de riesgo muy bajo, bajo o intermedio que tienen sideroblastos en anillo y requieren transfusiones de glóbulos rojos (2 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas). Para que fueran elegibles, los pacientes debían haber tenido una respuesta inadecuada al tratamiento previo con un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés), ser intolerantes a los ESA o tener un nivel sérico de eritropoyetina >200 U/L. El ensayo MEDALIST excluyó a pacientes con delección 5q (del 5q), recuento de glóbulos blancos >13 Gi/L, neutrófilos <0.5 Gi/L, plaquetas <50 Gi/L, o con uso previo de un agente modificador de la enfermedad para el tratamiento del SMD.

El ensayo MEDALIST incluyó a 229 pacientes aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir REBLOZYL (n = 153) o placebo (n = 76). La aleatorización se estratificó según la carga de transfusiones de glóbulos rojos y el IPSS-R en condición basal. El tratamiento se inició con 1 mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas; la dosis podía aumentarse después de completar los primeros 2 ciclos si el paciente había recibido al menos una transfusión de glóbulos rojos en las 6 semanas anteriores. Se permitieron dos aumentos del nivel de dosis (hasta 1.33 mg/kg y hasta 1.75 mg/kg). Las dosis se mantuvieron y posteriormente se redujeron en caso de reacciones adversas, se redujeron si la hemoglobina aumentaba en ≥ 2 g/dl respecto del ciclo anterior, y se mantuvieron si la hemoglobina antes de la dosis era ≥ 11.5 g/dl.

Todos los pacientes recibieron la mejor atención de apoyo, que incluyó transfusiones de glóbulos rojos según fuera necesario. La evaluación de eficacia primaria se realizó después de completar 24 semanas con el fármaco del estudio. Los pacientes con una disminución en la necesidad de transfusiones o un aumento de la hemoglobina podían continuar con el fármaco ciego del estudio a partir de entonces hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, la pérdida de eficacia o la progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los 229 participantes del estudio fue de 71 años (rango: 26 a 95 años). La población del ensayo fue 63% de sexo masculino y 69% de raza blanca. La Tabla 16 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio MEDALIST.

Tabla 16: Características basales de la enfermedad de los pacientes del estudio MEDALIST

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 153)	Placebo (N = 76)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico original de SMD^a (meses)		
Mediana (rango)	44.0 (3, 421)	36.1 (4, 193)
Categorías de EPO sérica (U/L)^b, n (%)		
<200	88 (57.5)	50 (65.8)
200 a 500	43 (28.1)	15 (19.7)
> 500	21 (13.7)	11 (14.5)
Faltante	1 (0.7)	0
Diagnóstico según los criterios de la OMS, n (%)		
SMD-RS ^c	135 (88.2)	65 (85.5)
SMD/MPN-RS-T	14 (9.2)	9 (11.8)
Otro ^d	4 (2.6)	2 (2.6)
Categoría de clasificación de riesgo de IPSS-R, n (%)		
Muy bajo	18 (11.8)	6 (7.9)
Bajo	109 (71.2)	57 (75)
Intermedio	25 (16.3)	13 (17.1)
Alto	1 (0.7)	0
Categorías de transfusiones de glóbulos rojos/8 semanas a 16 semanas, n (%)		
<4 unidades	46 (30.1)	20 (26.3)
≥4 y <6 unidades	41 (26.8)	23 (30.3)
≥6 unidades	66 (43.1)	33 (43.4)

EPO = eritropoyetina; IPSS R = Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico-Revisado; ITT = intención de tratar; SMD = síndromes mielodisplásicos; ARSA = anemia refractaria con sideroblastos en anillo; GRD = glóbulo rojo; CRDM = citopenia refractaria con displasia multilineal; DS = desviación estándar; OMS = Organización Mundial de la Salud.

^a El tiempo transcurrido desde el diagnóstico original de SMD se definió como el número de años desde la fecha del diagnóstico original hasta la fecha del consentimiento informado.

^b La EPO basal se definió como el valor de EPO más alto dentro de los 35 días de la primera dosis del fármaco del estudio.

^c Incluye SMD-SA-DM y SMD-SA-DU.

^d Incluye SMD-EB-1, SMD-EB-2 y SMD-U.

La eficacia de REBLOZYL en pacientes adultos con SMD-SA y SMD/NMP-SA-Tse estableció en función de la proporción de pacientes que eran independientes de la transfusión de glóbulos rojos (GRD-IT), definido como la ausencia de cualquier transfusión de glóbulos rojos durante cualquier período de 8 semanas consecutivas que se registre completamente entre las Semanas 1 y 24.

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 17 y 18.

Tabla 17: Resultados de eficacia en el estudio MEDALIST

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 153) n, % (IC del 95%)	Placebo (N = 76) n, % (IC del 95%)	Diferencia de riesgo común (IC del 95%)	Valor p
GRD-IT ≥8 semanas durante las Semanas 1-24	58 (37.9) (30.2, 46.1)	10 (13.2) (6.5, 22.9)	24.6 (14.5, 34.6)	<0.0001
GRD-IT ≥12 semanas durante las Semanas 1-24	43 (28.1) (21.1, 35.9)	6 (7.9) (3.0, 16.4)	20.0 (10.9, 29.1)	0.0002
GRD-IT ≥12 semanas durante las Semanas 1-48*	51 (33.3) (25.9, 41.4)	9 (11.8) (5.6, 21.3)	21.4 (11.2, 31.5)	0.0003

*La mediana (rango) de duración del tratamiento fue de 49 semanas (6 a 114 semanas) en la rama de REBLOZYL y 24 semanas (de 7 a 89 semanas) en la rama de placebo.

La Tabla 18 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron GRD-IT ≥8 semanas durante las Semanas 1-24 según el diagnóstico y la necesidad de transfusiones en condición basal.

Tabla 18: GRD-IT≥8 semanas durante las Semanas 1-24 por diagnóstico y carga de transfusiones en condición basal en el estudio MEDALIST

	Respondedores / N		% de respuesta (IC del 95%)	
	REBLOZYL	Placebo	REBLOZYL	Placebo
Diagnóstico de la OMS 2016				
SMD-SA	46 / 135	8 / 65	34.1 (26.1, 42.7)	12.3 (5.5, 22.8)
SMD/NMP-SA-T	9 / 14	2 / 9	64.3 (35.1, 87.2)	22.2 (2.8, 60.0)
Otro ^a	3 / 4	0 / 2	75.0 (19.4, 99.4)	0.0 (0.0, 84.2)
Carga basal de transfusiones de glóbulos rojos				
2-3 unidades/8 semanas ^b	37 / 46	8 / 20	80.4 (66.1, 90.6)	40.0 (19.1, 63.9)
4-5 unidades/8 semanas ^c	15 / 41	1 / 23	36.6 (22.1, 53.1)	4.3 (0.1, 21.9)
≥6 unidades/8 semanas	6 / 66	1 / 33	9.1 (3.4, 18.7)	3.0 (0.1, 15.8)

^a Incluye SMD-EB-1, SMD-EB-2 y SMD-U.

^b Incluye pacientes que recibieron 3.5 unidades.

^c Incluye pacientes que recibieron 5.5 unidades.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

REBLOZYL (luspatercept) inyectable es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino que se presenta en un vial de dosis única. Cada caja contiene un vial.

REBLOZYL 25 mg/vial
REBLOZYL 75 mg/vial*

*Presentación no disponible en Argentina.

Conservación

Conservar los viales refrigerados entre 2 °C y 8 °C en la caja original para protegerlos de la luz. No congelar.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información para Pacientes aprobado.

Eventos tromboembólicos

Informar a los pacientes con beta talasemia sobre el posible riesgo de episodios tromboembólicos. Revisar los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de eventos tromboembólicos y aconsejar a los pacientes que reduzcan los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales).

Efectos sobre la presión arterial

Advertir a los pacientes que REBLOZYL puede provocar un aumento de la presión arterial.

Tumores hematopoyéticos extramedulares

Advertir a los pacientes con beta talasemia acerca del riesgo potencial de tumores hematopoyéticos extramedulares. Revise los posibles factores de riesgo para desarrollar tumores hematopoyéticos extramedulares. Indique a los pacientes que notifiquen posibles signos y síntomas de THE.

Toxicidad embrionofetal

Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz mientras reciben REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Aconsejar a las mujeres que se comuniquen con su médico si quedan embarazadas, o si se sospecha de un embarazo, durante el tratamiento con REBLOZYL.

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis.

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.834

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110,
Monza, 20900, Italia

Acondicionado por:
Sharp Packaging Solutions
Klöcknerstraat 1,
3930 Hamont-Achel, Bélgica

Agosto 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000608-23-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.07 14:52:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.07 14:52:57 -03:00

Información al Paciente

REBLOZYL®

Luspatercept

Polvo liofilizado para solución inyectable

25 mg y 75 mg

Vía subcutánea

Lea esta Guía del Medicamento antes de comenzar a tomar REBLOZYL y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta Guía del Medicamento no reemplaza la conversación con su médico sobre su afección o tratamiento médico.

¿Qué es REBLOZYL?

REBLOZYL es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar la anemia (bajo nivel de glóbulos rojos) en adultos con:

- beta talasemia que necesitan transfusiones regulares de glóbulos rojos.
- síndromes mielodisplásicos que pueden necesitar transfusiones periódicas de glóbulos rojos y nunca han recibido un agente estimulante de la eritropoyesis (ESA).
- síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (SMD-SA) o neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) que necesitan 2 o más unidades de glóbulos rojos durante 8 semanas y no han respondido bien a un ESA.

REBLOZYL no se usa como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en personas que necesitan tratamiento inmediato para la anemia.

No se sabe si REBLOZYL es seguro y eficaz en niños.

Antes de recibir REBLOZYL, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene o ha tenido coágulos sanguíneos
- recibe terapia de reemplazo hormonal o toma píldoras anticonceptivas (anticonceptivos orales)
- le han extirpado el bazo (esplenectomía)
- fuma

- tiene o ha tenido presión arterial alta (hipertensión)
- tiene antecedentes de tumores hematopoyéticos extramedulares (THE)
- tiene o ha tenido crecimiento de bazo o hígado
- está embarazada o planea quedar embarazada. REBLOZYL puede dañar a su bebé por nacer. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con REBLOZYL.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con REBLOZYL.
- Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con REBLOZYL y durante al menos 3 meses después de la última dosis.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si REBLOZYL pasa a la leche materna.
 - No amamante durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis. Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo recibiré REBLOZYL?

- Su médico le recetará REBLOZYL en la dosis adecuada para usted. Dependiendo de cómo responda a REBLOZYL, su médico puede ajustar su dosis o suspender el tratamiento.
- REBLOZYL es administrado por inyección debajo de la piel (subcutánea) en la parte superior del brazo, el muslo o el estómago (abdomen) por su médico.
- Su médico le realizará análisis de sangre periódicos para controlar su hemoglobina y monitorear si su anemia mejora antes de cada inyección y durante su tratamiento con REBLOZYL.
- Si su dosis programada de REBLOZYL se retrasa o se omite, su médico le administrará la dosis de REBLOZYL lo antes posible y continuará su tratamiento según lo prescrito con al menos 3 semanas entre dosis.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de REBLOZYL?

REBLOZYL puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Coágulos de sangre.** Se han producido coágulos de sangre en arterias, venas, cerebro y pulmones en personas con beta talasemia durante el tratamiento con REBLOZYL. El riesgo de coágulos de sangre puede ser mayor en personas a las que se les ha extirpado el bazo o que reciben terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos (anticonceptivos orales). Llame a su médico o busque asistencia médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas:
 - dolor en el pecho
 - dificultad para respirar o falta de aire
 - dolor en la pierna, con o sin hinchazón
 - frío o palidez en un brazo o una pierna
 - entumecimiento o debilidad repentinos que son transitorios o continúan durante un largo período de tiempo, especialmente de un lado del cuerpo
 - dolor de cabeza intenso o confusión
 - problemas repentinos con la visión, el habla o el equilibrio (como dificultad para hablar, dificultad para caminar o mareos)
- **Hipertensión.** REBLOZYL puede provocar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes de que reciba su dosis de REBLOZYL. También podrá recetarle medicamentos para tratar la presión arterial alta o aumentar la dosis de los medicamentos que usted ya toma para tratar la presión arterial alta, en caso que desarrolle presión arterial alta durante el tratamiento con REBLOZYL.
- **Tumores hematopoyéticos extramedulares (THE).** Se han producido THE en personas con beta talasemia durante el tratamiento con REBLOZYL. Usted puede tener un mayor riesgo de desarrollar THE si tiene antecedentes de THE, le han extirpado el bazo, tiene o ha tenido crecimiento del bazo o del hígado, o tiene niveles bajos de hemoglobina. Su médico lo controlará antes de comenzar y durante el tratamiento con REBLOZYL. Llame a su médico o busque asistencia médica de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas:
 - dolor intenso en la espalda
 - entumecimiento, debilidad o pérdida del movimiento voluntario de pies, piernas, manos o brazos
 - pérdida del control intestinal y de vejiga

Los efectos secundarios más comunes de REBLOZYL incluyen:

- cansancio
- dolor de cabeza
- dolor de espalda, articulaciones, músculos o huesos
- tos
- dolor de estómago (abdominal)
- dificultad para respirar
- inflamación de manos, piernas o pies

- dolor articular
- mareos
- náuseas
- diarrea
- presión arterial alta
- reacciones alérgicas

REBLOZYL puede causar problemas de fertilidad en las mujeres. Esto podría afectar su capacidad para quedar embarazada. Hable con su médico si esto la preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de REBLOZYL.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debo conservar REBLOZYL?

Conservar REBLOZYL en la caja original protegido de la luz, refrigerado entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo un vial de 25 mg o 75 mg*

*Presentación no disponible en Argentina.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de REBLOZYL

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los que se enumeran en un folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre REBLOZYL escrita para profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

Responde 0800-333-1234.

¿Cuáles son los ingredientes de REBLOZYL?

Ingrediente activo: luspatercept

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y citrato trisódico dihidrato.

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.834

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Patheon Italia S.p.A.
Viale G.B. Stucchi 110,
Monza, 20900, Italia

Acondicionado por:
Sharp Packaging Solutions
Klöcknerstraat 1,
3930 Hamont-Achel, Bélgica

Agosto 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000608-23-7

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.07 14:52:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.07 14:52:46 -03:00