

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok
Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 25 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje luspaterceptum 75 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku luspaterceptum 50 mg.

Luspatercept (luspaterceptum) je vyráběn v buňkách vaječníků čínského křečika (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok (prášek pro injekci).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie se závislostí na transfuzích v důsledku myelodysplastického syndromu (*myelodysplastic syndrome*, MDS) velmi nízkého, nízkého a středního rizika (viz bod 5.1).

Přípravek Reblozyl je indikován u dospělých k léčbě anemie související s beta-talasemií se závislostí na transfuzích a beta-talasemií bez závislosti na transfuzích (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění.

Dávkování

Před každým podáním přípravku Reblozyl se má u pacientů vyšetřit hladina hemoglobinu (Hb). V případě, že je před podáním dávky léčivého přípravku podána transfuze červených krvinek (*red blood cell*, RBC), musí se pro účely dávkování použít hladina Hb před transfuzí.

Doporučená počáteční dávka přípravku Reblozyl je 1 mg/kg podávaná jednou za 3 týdny.

- *Myelodysplastický syndrom*

Doporučené požadované rozmezí hladiny Hb je 10 až 12 g/dl. Zvýšení dávky při nedostatečné odpovědi je uvedeno níže.

Tabulka 1: Zvýšení dávky při nedostatečné odpovědi

Dávka 1 mg/kg	Zvýšení dávky
Pokud pacient po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1 mg/kg: • není nezávislý na RBC transfuzi, nebo • hladina Hb nedosáhne hodnoty ≥ 10 g/dl a zvýšení hladiny Hb je < 1 g/dl	• Dávka má být zvýšena na 1,33 mg/kg
Dávka 1,33 mg/kg	Zvýšení dávky
Pokud pacient po nejméně 2 po sobě následujících dávkách 1,33 mg/kg: • není nezávislý na RBC transfuzi, nebo • hladina Hb nedosáhne hodnoty ≥ 10 g/dl a zvýšení hladiny Hb je < 1 g/dl	• Dávka má být zvýšena na 1,75 mg/kg

Dávka se nemá zvyšovat častěji než po 6 týdnech (2 podání) a nemá překročit maximální dávku 1,75 mg/kg každé 3 týdny. Dávka se nemá snižovat bezprostředně po odložení dávky.

U pacientů s hladinou Hb > 9 g/dl před dávkou, kteří dosud nedosáhli nezávislosti na transfuzích, může být zapotřebí vyšší dávka, o které rozhodne lékař: nelze vyloučit riziko zvýšení Hb nad cílovou mez při současném podání transfuze.

Pokud u pacienta dojde ke ztrátě léčebné odpovědi (tj. nezávislosti na transfuzích), dávka se má zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 2).

- *β -talasemie se závislostí na transfuzích*

U pacientů, u nichž nedojde k dosažení odpovědi definované jako snížení transfuzní zátěže RBC alespoň o třetinu po ≥ 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů), při počáteční dávce 1 mg/kg, se má dávka zvýšit na 1,25 mg/kg. Dávka se nemá zvyšovat nad maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny.

Pokud u pacienta dojde ke ztrátě léčebné odpovědi (pokud transfuzní zátěž RBC znovu vzroste po prvotní odpovědi), dávka se má zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 3).

- *β -talasemie bez závislosti na transfuzích*

U pacientů, u nichž nedojde k dosažení nebo udržení odpovědi definované jako zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě před podáním dávky o ≥ 1 g/dl po ≥ 2 po sobě následujících dávkách (6 týdnů) při stejné velikosti dávky (při absenci transfuzí, tj. nejméně 3 týdny po poslední transfuzi), se má dávka zvýšit o jednu úroveň dávky (viz tabulka 3). Dávka nemá přesáhnout maximální dávku 1,25 mg/kg každé 3 týdny.

Navýšení na další úroveň dávky

Níže jsou uvedeny navýšení na další úroveň dávky na základě současné dávky.

Tabulka 2: Navýšení na další úroveň dávky při MDS

Současná dávka	Zvýšená dávka
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabulka 3: Navýšení na další úroveň dávky při β -talasemii

Současná dávka	Zvýšená dávka
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Platí pouze pro β -talasemii bez závislosti na transfuzích.

Snížení dávky a odložení dávky

V případě zvýšení hladiny Hb > 2 g/dl v průběhu 3 týdnů bez podání transfuze, ve srovnání s hladinou Hb při předchozí dávce, se má dávka přípravku Reblozyl snížit o jednu úroveň dávky.

Pokud hladina Hb bez transfuzí zůstává ≥ 12 g/dl po dobu alespoň 3 týdnů, dávka se má odložit, dokud hladina Hb nebude ≤ 11 g/dl. Pokud také současně dojde k rychlému zvýšení hladiny Hb oproti hladině Hb při předchozí dávce (> 2 g/dl během 3 týdnů bez transfuze), po odložení dávky je třeba zvážit snížení dávky o jednu úroveň.

Dávka se nemá snižovat pod 0,8 mg/kg (při MDS nebo β -talasemii se závislostí na transfuzích) a pod 0,6 mg/kg (při β -talasemii bez závislosti na transfuzích).

Níže jsou uvedeny snížené dávky během léčby luspaterceptem.

Tabulka 4: Snížená dávka při MDS

Současná dávka	Snížená dávka
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabulka 5: Snížená dávka při β -talasemii

Současná dávka	Snížená dávka
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Platí pouze pro β -talasemii bez závislosti na transfuzích.

Úprava dávky v důsledku nežádoucích účinků

Pokyny pro přerušení podávání nebo snížení dávky v případě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou luspaterceptem jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Pokyny k úpravě dávky

Nežádoucí účinky související s léčbou*	Pokyny k dávkování
Nežádoucí účinky 2. stupně (viz bod 4.8) včetně hypertenze 2. stupně (viz body 4.4 a 4.8)	• Přerušete léčbu • Začněte znovu podávat předchozí dávku, jakmile se nežádoucí účinky zmírní nebo vymizí.
Hypertenze $\geq$ 3. stupně (viz body 4.4 a 4.8)	• Přerušete léčbu • Začněte znovu podávat sníženou dávku podle pokynů pro snižování dávky, jakmile se krevní tlak upraví.
Jiné přetrvávající nežádoucí účinky $\geq$ 3. stupně (viz bod 4.8)	• Přerušete léčbu • Začněte znovu podávat předchozí dávku nebo sníženou dávku podle pokynů pro snižování dávky, jakmile se nežádoucí účinky zmírní nebo vymizí.
Extramedulární hematopoetická (<i>extramedullary haemopoiesis</i> , EMH) tkáň způsobující závažné komplikace (viz body 4.4 a 4.8)	• Ukončete léčbu

* 1. stupeň: mírné; 2. stupeň: středně těžké; 3. stupeň: těžké; a 4. stupeň: život ohrožující.

Vynechané dávky

V případě vynechaného nebo opožděného plánovaného podání léčby má být přípravek Reblozyl podán pacientovi co nejdříve a dávkování má pokračovat podle předepsaného dávkování s odstupem nejméně 3 týdnů mezi dávkami.

Pacienti se ztrátou léčebné odpovědi

Pokud pacienti ztratí odpověď na léčbu přípravkem Reblozyl, mají být posouzeny příčinné faktory (např. krvácení). Pokud jsou vyloučeny obvyklé příčiny ztráty hematologické odpovědi, má se zvážit zvýšení dávky, jak je popsáno pro příslušné indikace léčby (viz tabulka 2 a tabulka 3).

Ukončení léčby

Léčba přípravkem Reblozyl se má ukončit, pokud se u pacientů neprojeví snížení transfuzní zátěže (u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích) nebo zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě bez transfuzí (u pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích) nebo snížení transfuzní zátěže včetně nulového zvýšení hladiny Hb oproti výchozí hodnotě (u pacientů s MDS) po 9 týdnech léčby (3 dávky) při maximální dávce, pokud není nalezeno žádné alternativní vysvětlení pro selhání odpovědi (např. krvácení, chirurgický zákrok, jiná souběžná onemocnění) nebo pokud se kdykoliv objeví nepříjemná toxicita.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U přípravku Reblozyl není nutná úprava počáteční dávky (viz bod 5.2). U pacientů s β -talasemií ve věku $\geq$ 60 let jsou k dispozici omezené údaje.

Porucha funkce jater

U pacientů s hladinou celkového bilirubinu (BIL) $>$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) $< 3 \times$ ULN (viz bod 5.2) není nutná úprava počáteční dávky.

Pro pacienty s ALT nebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ nebo s poruchou funkce jater ≥ 3 . stupně podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) nelze poskytnout žádná konkrétní doporučení pro dávkování vzhledem k nedostatečným údajům (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (individuální odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] od 30 do 89 ml/min) není nutná úprava počáteční dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR < 30 ml/min) nelze poskytnout žádná konkrétní doporučení pro dávkování vzhledem k nedostatečným klinickým údajům (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin při zahájení léčby byla zaznamenána vyšší expozice (viz bod 5.2). Proto mají být tito pacienti pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků a podle toho má být upravena dávka (viz tabulka 6).

Pediatrická populace

Použití přípravku Reblozyl v indikaci pro myelodysplastický syndrom u pediatrické populace ani jeho použití u pediatrických pacientů mladších 6 let s β -talasemií není relevantní. Bezpečnost a účinnost přípravku Reblozyl u pediatrických pacientů ve věku od 6 do < 18 let nebyly u β -talasemie stanoveny. Neklinické údaje viz bod 5.3.

Způsob podání

Pro subkutánní podání.

Po rekonstituci se má roztok přípravku Reblozyl podat injekcí subkutánně do horní části paže, stehna nebo břicha. Přesný celkový objem dávky rekonstituovaného roztoku potřebný pro pacienta se vypočte a pomalu nasaje z jednodávkové injekční lahvičky (lahviček) do injekční stříkačky.

Doporučený maximální objem léčivého přípravku na jedno injekční místo je 1,2 ml. Pokud je vyžadováno více než 1,2 ml, celkový objem se má rozdělit do samostatných injekcí obdobného objemu a aplikovat na různá místa ve stejné anatomické oblasti, ale na opačných stranách těla.

Pokud je potřeba několik injekcí, musí se pro každou subkutánní injekci použít nová injekční stříkačka a jehla. Z injekční lahvičky se nemá podávat více než jedna dávka.

Pokud byl roztok přípravku Reblozyl po rekonstituci chlazený, je nutné jej z chladničky vyjmout 15-30 minut před injekcí, aby dosáhl pokojové teploty. Díky tomu bude injekce příjemnější.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Pacienti, jejichž stav vyžaduje léčbu omezující růst EMH tkáně (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Tromboembolické příhody

U pacientů s β -talasemií byly tromboembolické příhody (*thromboembolic events*, TEE) hlášeny u 3,6 % (8/223) pacientů léčených luspaterceptem během dvojité zaslepené fáze pivotní studie u pacientů se závislosti na transfuzích a u 0,7 % (1/134) pacientů během otevřené fáze pivotní studie u pacientů bez závislosti na transfuzích. Hlášené TEE zahrnovaly hlubokou žilní trombózu (*deep vein thrombosis*, DVT), trombózu portální žíly, plicní embolii, ischemickou cévní mozkovou příhodu a povrchovou tromboflebitidu (viz bod 4.8). Všichni pacienti s TEE byli po splenektomii a měli alespoň jeden další rizikový faktor pro rozvoj TEE (např. trombocytózu v anamnéze nebo souběžné užívání hormonální substituční terapie). Výskyt TEE nesouvisel se zvýšenými hladinami Hb. Potenciální přínos léčby luspaterceptem má být posuzován s ohledem na potenciální riziko TEE u pacientů s β -talasemií se splenektomií a dalšími rizikovými faktory pro vznik TEE. U pacientů s β -talasemií se zvýšeným rizikem se má zvážit tromboprolaxe podle současných klinických doporučení.

U pacientů s MDS byly TEE hlášeny u 3,9 % (13/335) pacientů léčených luspaterceptem. Hlášené TEE zahrnovaly mozkovou ischemii a cévní mozkovou příhodu u 1,2 % (4/335) pacientů. Všechny TEE se vyskytly u pacientů s významnými rizikovými faktory (fibrilací síní, cévní mozkovou příhodou nebo srdečním selháním a periferním cévním onemocněním) a nesouvisely se zvýšenou hladinou Hb, trombocytů nebo hypertenzí.

Extramedulární hematopoetická tkáň

U pacientů s β -talasemií se závislosti na transfuzích byl pozorován výskyt extramedulární hematopoetické (EMH) tkáně u 3,2 % (10/315) pacientů léčených luspaterceptem v pivotní studii a v dlouhodobé studii návazného sledování. U 1,9 % (6/315) pacientů léčených luspaterceptem se vyskytly příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně (viz bod 4.8).

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích byl pozorován výskyt EMH tkáně u 6,3 % (6/96) pacientů léčených luspaterceptem v pivotní studii. U 1 % (1/96) pacientů léčených luspaterceptem se vyskytly příznaky komprese míchy v důsledku EMH tkáně. Během otevřené části studie byla EMH tkáň pozorována u dalších 2 pacientů, celkem tedy u 8/134 (6 %) pacientů (viz bod 4.8).

U pacientů s EMH tkání může během léčby dojít ke zhoršení tohoto stavu a komplikacím. Známky a příznaky se mohou lišit v závislosti na anatomické lokalizaci. Pacienti mají být monitorováni na začátku léčby a v jejím průběhu s ohledem na příznaky a známky výskytu EMH tkáně nebo komplikace vyplývajících z jejího výskytu a mají být léčeni dle klinických doporučení. Léčba luspaterceptem musí být ukončena v případě závažných komplikací způsobených přítomností EMH tkáně.

Zvýšený krevní tlak

V pivotních studiích MDS a β -talasemie měli pacienti léčení luspaterceptem zvýšený systolický a diastolický krevní tlak průměrně do 5 mmHg oproti výchozím hodnotám (viz bod 4.8).

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byla v prvních 12 měsících léčby pozorována zvýšená incidence hypertenze (viz bod 4.8).

Léčbu lze zahájit pouze v případě, že je krevní tlak adekvátně upraven. Krevní tlak má být sledován před každým podáním luspaterceptu. Dávka luspaterceptu může vyžadovat úpravu nebo její podání může být odloženo a hypertenze má být u pacientů léčena podle současných klinických doporučení (viz tabulka 6 v bodě 4.2). V případě přetrvávající hypertenze nebo exacerbace preexistující hypertenze má být znovu vyhodnocen potenciální přínos léčby přípravkem Reblozyl.

Traumatická zlomenina

U 0,4 % (1/223) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem byly zaznamenány traumatické zlomeniny.

U 8,3 % (8/96) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byly zaznamenány traumatické zlomeniny. Pacienti mají být informováni o riziku traumatické zlomeniny.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Obsah polysorbátu 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce s 25 mg luspaterceptu nebo 0,3 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce se 75 mg luspaterceptu, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí. Souběžné použití látek chelatuujících železo nemělo žádný vliv na farmakokinetiku luspaterceptu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Reblozyl a ještě nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby přípravkem Reblozyl musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test a musí jim být poskytnuta karta pacientky.

Těhotenství

Léčba přípravkem Reblozyl nesmí být zahájena, je-li žena těhotná (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku Reblozyl těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Reblozyl je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud pacientka otěhotní, musí být podávání přípravku Reblozyl ukončeno.

Kojení

Není známo, zda se luspatercept nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Luspatercept byl detekován v mateřském mléce laktujících potkanů (viz bod 5.3). Vzhledem k neznámým nežádoucím účinkům luspaterceptu u novorozenců/kojenců je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení během léčby přípravkem Reblozyl a na dobu 3 měsíců po poslední dávce nebo přerušit léčbu přípravkem Reblozyl na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

Účinek luspaterceptu na fertilitu u lidí není znám. Podle nálezů u zvířat může luspatercept ohrozit ženskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Reblozyl má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost reagovat při těchto úkonech může být snížena kvůli nebezpečí únavy, vertiga, závratě nebo synkopy (viz bod 4.8). Pacientům proto má být doporučena opatrnost, dokud si nejsou jistí o jakémkoli dopadu na jejich schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

- *Myelodysplastický syndrom*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravek Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly únava, průjem, nauzea, astenie, závrať, periferní edém a bolest zad. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léku ≥ 3 . stupně (minimálně u 2 % pacientů) zahrnovaly hypertenzní příhody (12,5 %), synkopy (3,6 %), dyspnoe (2,7 %), únavu (2,4 %) a trombocytopenii (2,4 %). Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky léku (minimálně u 1 % pacientů) byly infekce močových cest (1,8 %), dyspnoe (1,5 %) a bolest zad (1,2 %).

Během prvních 3 měsíců léčby se častěji objevila astenie, únava, nauzea, průjem, hypertenze, dyspnoe, závrať a bolest hlavy.

K přerušení léčby v důsledku nežádoucí příhody došlo u 10,1 % pacientů léčených luspaterceptem. Nejčastějším důvodem vedoucím k přerušení léčby v léčebném ramenu s luspaterceptem byla progresse původního MDS.

K odložení dávky v důsledku hladiny Hb ≥ 12 g/dl před podáním dávky došlo u 24,3 % pacientů léčených luspaterceptem.

- *β -talasemie se závislostí na transfuzích*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravek Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly bolest hlavy, bolest kostí a bolest kloubů. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem léku ≥ 3 . stupně byla hyperurikemie. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patřily tromboembolické příhody: hluboká žilní trombóza, ischemická cévní mozková příhoda, trombóza portální žíly a plicní embolie (viz bod 4.4).

Během prvních 3 měsíců léčby se častěji objevila bolest kostí, astenie, únava, závrať a bolest hlavy.

K přerušení léčby v důsledku nežádoucího účinku došlo u 2,6 % pacientů léčených luspaterceptem. Nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby v léčebném ramenu s luspaterceptem byly bolest kloubů, bolest zad, bolest kostí a bolest hlavy.

- *β-talasemie bez závislosti na transfuzích*

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku u pacientů užívajících přípravek Reblozyl (minimálně u 15 % pacientů) byly bolest kostí, bolest hlavy, bolest kloubů, bolest zad, prehypertenze a hypertenze. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem ≥ 3 . stupně a nejzávažnějším nežádoucím účinkem (minimálně u 2 % pacientů) byla traumatická zlomenina. Komprese míchy v důsledku EMH tkáně se vyskytla u 1 % pacientů.

Bolest kostí, bolest zad, infekce horních cest dýchacích, bolest kloubů, bolest hlavy a prehypertenze se častěji vyskytovaly během prvních 3 měsíců léčby.

Většina nežádoucích účinků léku nebyla závažná a nevyžadovala ukončení léčby. K ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku došlo u 3,1 % pacientů léčených luspaterceptem. Nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly komprese míchy, extramedulární hematopoéza a bolest kloubů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nejvyšší frekvence pro každý z nežádoucích účinků, který byl pozorován a hlášen u pacientů v pivotních studiích MDS a β-talasemie a v dlouhodobé studii návazného sledování, je uvedena v tabulce 7 níže. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a preferovaných termínů. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7: Nežádoucí účinky léku (*adverse drug reaction*, ADR) u pacientů léčených přípravkem Reblozyl pro MDS a/nebo β-talasemii ve čtyřech pivotních studiích

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Infekce a infestace	bronchitida	časté	časté ^a
	infekce močových cest	velmi časté	časté ^a
	infekce dýchacích cest	časté	
	infekce horních cest dýchacích	časté	velmi časté ^a
	chřipka	časté	velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	extramedulární hematopoéza ^{VI}	není známo ^{VII}	časté
	trombocytopenie	časté	
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita ^{I, VI}	časté	časté

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Poruchy metabolismu a výživy	hyperurikemie	časté	časté
	dehydratace	časté	
	snížená chuť k jídlu	časté	
	porucha rovnováhy elektrolytů ^{IX}	velmi časté	
Psychiatrické poruchy	insomnie	časté	velmi časté ^b
	úzkost	časté	časté
	podrážděnost		časté
	stav zmatenosti	časté	
Poruchy nervového systému	závrať	velmi časté	velmi časté
	bolest hlavy	velmi časté	velmi časté
	migréna		časté ^b
	komprese míchy ^{VI}		časté
	synkopa/presynkopa	časté	časté ^a
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo / polohové vertigo	časté	časté ^a
Srdeční poruchy	fibrilace síní	časté	
	srdeční selhání	časté	
Cévní poruchy	prehypertenze		velmi časté ^b
	hypertenze ^{II, VI}	velmi časté	velmi časté
	tachykardie	časté	
	tromboembolické příhody ^{IV, VI}	časté	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	velmi časté	
	epistaxe	časté	časté ^b
	dyspnoe ^{VIII}	velmi časté	časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	časté	velmi časté ^b
	břišní diskomfort	časté	
	průjem	velmi časté	velmi časté ^a
	nauzea	velmi časté	velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	hyperhidróza	časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest zad	velmi časté	velmi časté
	bolest kloubů ^{VI}	časté	velmi časté
	bolest kostí ^{VI}	časté	velmi časté
	myalgie	časté	
	svalová slabost	časté	

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence (všechny stupně) u MDS	Frekvence (všechny stupně) u β-talasemie
Poruchy ledvin a močových cest	proteinurie		časté ^b
	albuminurie		časté ^b
	poškození ledvin ^x	časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest na hrudi nesouvisející se srdcem	časté	
	příznaky podobné chřipce	časté	
	únava	velmi časté	velmi časté ^a
	astenie	velmi časté	velmi časté
	reakce v místě vpichu ^{III, VI}	časté	časté
	periferní edém	velmi časté	
Vyšetření	zvýšená hladina alaninaminotransferázy	časté	časté ^V
	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	časté	velmi časté ^V
	zvýšená hladina bilirubinu v krvi	časté	velmi časté ^V
	zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy	časté	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	traumatická zlomenina ^{VI}		časté ^b

Čtyři pilotní studie zahrnují ACE-536-MDS-001 (ESA-refrakterní nebo netolerující MDS), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemie se závislostí na transfuzích) a ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemie bez závislosti na transfuzích).

^I Hypersenzitivita zahrnuje edém víček, hypersenzitivitu na lék, otok obličeje, periorbitální edém, edém obličeje, angioedém, otok rtů, polékový kožní výsev.

^{II} Hypertenze zahrnuje esenciální hypertenzi, hypertenzi a hypertenzní krizi.

^{III} Reakce v místě vpichu zahrnují erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, otok v místě vpichu a vyrážku v místě vpichu.

^{IV} Tromboembolické příhody zahrnují hlubokou žilní trombózu, trombózu portální žíly, ischemickou cévní mozkovou příhodu a plicní embolii.

^V Frekvence je založena na laboratorních hodnotách jakéhokoli stupně.

^{VI} Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

^{VII} Hlášeno pouze v období po uvedení léku na trh.

^{VIII} Dyspnoe zahrnuje námahovou dyspnoe ve studii ACE-536-MDS-002.

^{IX} Porucha rovnováhy elektrolytů zahrnuje poruchy metabolismu kostí, vápníku, hořčíku a fosforu a stavy související s poruchou rovnováhy elektrolytů a tekutin.

^X ADR zahrnuje podobné/sdružené termíny.

^a ADR pozorované ve studii ACE-536-B-THAL-001 týkající se β -talasemie se závislostí na transfuzích.

^b ADR pozorované ve studii ACE-536-B-THAL-002 týkající se β -talasemie bez závislosti na transfuzích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest kostí

Bolest kostí byla hlášena u 2,4 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem, přičemž všechny příhody byly 1.–2. stupně.

Bolest kostí byla hlášena u 19,7 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 8,3 %), přičemž nejvíce příhod (41/44) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně. Jedna ze 44 příhod byla závažná a jedna příhoda vedla k ukončení léčby. Bolest kostí byla nejčastější v prvních 3 měsících (16,6 %) ve srovnání se 4.–6. měsícem (3,7 %).

Bolest kostí byla hlášena u 36,5 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 6,1 %), přičemž nejvíce příhod (32/35) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně. Žádný pacient neukončil léčbu z důvodu bolesti kostí.

Bolest kloubů

Bolest kloubů byla hlášena u 7,2 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem, přičemž u 0,6 % byla ≥ 3 . stupně.

Bolest kloubů byla hlášena u 19,3 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 11,9 %) a vedla k ukončení léčby u 2 pacientů (0,9 %).

Bolest kloubů byla hlášena u 29,2 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 14,3 %), přičemž nejvíce příhod (26/28) bylo 1.-2. stupně a 2 příhody byly 3. stupně. Bolest kloubů vedla k ukončení léčby u 1 pacienta (1 %).

Hypertenze

U pacientů s MDS a β -talasemií léčených luspaterceptem se zvýšil systolický a diastolický krevní tlak průměrně do 5 mmHg oproti výchozímu stavu, zvýšení nebylo pozorováno u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hypertenzní příhody byly hlášeny u 12,5 % pacientů s MDS léčených luspaterceptem (placebo 9,2 %). U 25/335 pacientů (7,5 %) léčených luspaterceptem byly hlášeny hypertenzní příhody 3. stupně (placebo 3,9 %).

Hypertenze byla hlášena u 19,8 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 2 %). Nejvíce příhod (16/19) bylo 1.-2. stupně a 3 příhody byly 3. stupně (3,1 %) u pacientů léčených luspaterceptem (placebo 0 %). U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích léčených luspaterceptem byla po dobu prvních 8-12 měsíců pozorována zvýšená incidence hypertenze. Viz bod 4.4.

Hypertenze byla hlášena u 8,1 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 2,8 %). Viz bod 4.4. Příhody 3. stupně byly hlášeny u 4 pacientů (1,8 %) léčených luspaterceptem (placebo 0 %).

Hypersenzitivita

Reakce hypersenzitivního typu zahrnovaly edém víček, hypersenzitivitu na lék, otok obličeje, periorbitální edém, edém obličeje, angioedém, otok rtů, polékový kožní výsev.

Reakce hypersenzitivního typu byly hlášeny u 4,6 % pacientů s MDS (placebo 2,6 %) a všechny příhody byly u pacientů léčených luspaterceptem 1.-2. stupně.

Edém obličeje se vyskytl u 3,1 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích (placebo 0 %).

Reakce hypersenzitivního typu byly hlášeny u 4,5 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích léčených luspaterceptem (placebo 1,8 %) a všechny příhody byly 1.-2. stupně. Hypersenzitivita vedla k ukončení léčby u 1 pacienta (0,4 %).

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu zahrnovaly erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, otok v místě vpichu a vyrážku v místě vpichu.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 3,6 % pacientů s MDS.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 2,2 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích (placebo 1,8 %), všechny příhody byly 1. stupně a žádná nevedla k ukončení léčby.

Reakce v místě vpichu byly hlášeny u 5,2 % pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích (placebo 0 %), všechny příhody byly 1. stupně a žádná nevedla k ukončení léčby.

Tromboembolické příhody

TEE zahrnovaly hlubokou žilní trombózu, trombózu portální žíly, ischemickou cévní mozkovou příhodu a plicní embolii.

TEE byly hlášeny u 3,9 % pacientů s MDS (placebo 3,9 %). Hlášené TEE zahrnovaly mozkovou ischemii a cévní mozkovou příhodu u 1,2 % pacientů. Všechny TEE se vyskytly u pacientů s významnými rizikovými faktory (fibrilací síní, cévní mozkovou příhodou nebo srdečním selháním a periferním cévním onemocněním) a nesouvisely se zvýšenou hladinou Hb, trombocytů ani hypertenzí. Viz bod 4.4.

TEE se vyskytly u 3,6 % pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kteří dostávali luspatercept (placebo 0,9 %).

V otevřené fázi pivotní studie u β -talasemie bez závislosti na transfuzích se TEE (povrchová tromboflebitida) vyskytly u 0,7 % pacientů.

Všechny TEE byly hlášeny u pacientů, kteří podstoupili splenektomii a měli alespoň jeden další rizikový faktor. Viz bod 4.4.

Extramedulární hematopoetická tkáň

EMH tkáň se vyskytla u 10/315 (3,2 %) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 0 %). U pěti příhod se jednalo o 1.-2. stupeň, u 4 příhod o 3. stupeň a u 1 příhody o 4. stupeň. U tří pacientů byla léčba ukončena z důvodu EMH tkáně. Viz bod 4.4.

EMH tkáň se vyskytla u 6/96 (6,3 %) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 2 %). Většinou (5/6) se jednalo o 2. stupeň a u 1 pacienta o 1. stupeň. U jednoho pacienta byla léčba ukončena z důvodu EMH tkáně. Během otevřené části studie byla EMH tkáň pozorována u dalších 2 pacientů, celkem tedy u 8/134 (6 %) pacientů. Většinou (7/8) se jednalo o 1.-2. stupeň zvládnutelný dle standardní klinické praxe. U 6/8 pacientů se po vzniku příhody pokračovalo v podávání luspaterceptu. Viz bod 4.4.

EMH tkáň se může také objevit po prodloužené léčbě luspaterceptem (tj. po 96 týdnech).

Komprese míchy

Komprese míchy nebo příznaky spojené s růstem EMH tkáně se vyskytly u 6/315 (1,9 %) pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 0 %). U čtyř pacientů byla léčba ukončena z důvodu příznaků komprese míchy ≥ 3 . stupně.

Komprese míchy kvůli EMH tkáni se vyskytla u 1/96 (1 %) pacienta s β -talasemií bez závislosti na transfuzích a s EMH tkání v anamnéze, kterému byl podáván luspatercept (placebo 0 %). U tohoto pacienta byla ukončena léčba z důvodu komprese míchy 4. stupně. Viz bod 4.4.

Traumatická zlomenina

Traumatická zlomenina se vyskytla u 1 (0,4 %) pacienta s β -talasemií se závislostí na transfuzích, kterému byl podáván luspatercept (placebo 0 %).

Traumatická zlomenina se vyskytla u 8 (8,3 %) pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kterým byl podáván luspatercept (placebo 2 %), přičemž příhody ≥ 3 . stupně byly hlášeny u 4 pacientů (4,2 %) léčených luspaterceptem a u 1 pacienta (2 %), kterému bylo podáváno placebo.

Imunogenita

V klinických studiích u MDS ukázala analýza 395 pacientů s MDS, kteří byli léčeni luspaterceptem a byli hodnotitelní s ohledem na přítomnost protilátek proti luspaterceptu, že 36 (9,1 %) pacientů s MDS mělo pozitivní výsledky na protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, včetně 18 (4,6 %) pacientů s MDS, kteří měli neutralizující protilátky proti luspaterceptu.

V klinických studiích u β -talasemie se závislostí na transfuzích a β -talasemie bez závislosti na transfuzích ukázala analýza 380 pacientů s β -talasemií, kteří byli léčeni luspaterceptem a byli hodnotitelní s ohledem na přítomnost protilátek proti luspaterceptu, že 7 (1,84 %) pacientů mělo pozitivní výsledky na protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, včetně 5 (1,3 %) pacientů, kteří měli neutralizující protilátky proti luspaterceptu.

Koncentrace luspaterceptu v séru měla tendenci klesat v přítomnosti protilátek proti luspaterceptu.

U pacientů s protilátkami proti luspaterceptu nebyly hlášeny žádné závažné systémové hypersenzitivní reakce. Nebyla zjištěna souvislost mezi reakcemi hypersenzitivního typu nebo reakcemi v místě vpichu a přítomností protilátek proti luspaterceptu. U pacientů, kteří měli protilátky proti luspaterceptu, které se objevily při léčbě, byla vyšší pravděpodobnost, že budou hlásit závažné nežádoucí příhody související s léčbou (69,4 % [25/36] pacientů s protilátkami proti luspaterceptu oproti 45,7 % [164/359] pacientům bez protilátek proti luspaterceptu) nebo nežádoucí příhody 3. nebo 4. stupně související s léčbou (77,8 % [28/36] pacientů s protilátkami proti luspaterceptu oproti 56,8 % [204/359] pacientům bez protilátek proti luspaterceptu) ve srovnání s pacienty bez protilátek proti luspaterceptu v souboru TD MDS.

Ostatní zvláštní populace

Pacienti s MDS bez prstenčitých sideroblastů (RS-)

U pacientů bez prstenčitých sideroblastů (RS-) je vyšší pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích příhod, nežádoucích příhod 5. stupně souvisejících s léčbou, nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby nebo snížení dávky ve srovnání s pacienty s prstenčitými sideroblasty (RS+). Ve studii ACE-536-MDS-002 vykazovali RS- pacienti vyšší výskyt některých nežádoucích účinků ve srovnání s RS+ pacienty v obou léčebných ramenech. Při porovnání RS podskupin v rameni s luspaterceptem se v podskupině RS- častěji vyskytovaly astenie, nauzea, zvracení, dyspnoe, kašel, tromboembolické příhody, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy a trombocytopenie.

Pacienti s MDS s mutačním statutem SF3B1 - bez mutace

U pacientů s mutačním statutem SF3B1 – bez mutace je vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod 3. nebo 4. stupně souvisejících s léčbou, závažných nežádoucích příhod, nežádoucích příhod 5. stupně souvisejících s léčbou, nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby, snížení dávky nebo vynechání dávky ve srovnání s pacienty s mutačním statutem SF3B1 – s mutací. Známé nežádoucí účinky luspaterceptu s frekvencí vyšší o $\geq 3\%$ v podskupině ramene léčeného luspaterceptem bez mutace SF3B1 zahrnovaly zvracení, dyspnoe a hypertenzi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování luspaterceptem může vést ke zvýšení hodnot Hb nad požadovanou hladinu. V případě předávkování se má léčba luspaterceptem odložit, dokud hladina Hb nebude ≤ 11 g/dl.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, jiná antianemika, ATC kód: B03XA06.

Mechanismus účinku

Luspatercept, látka působící na maturaci erytroidních buněk, je rekombinantní fúzní protein, který váže vybrané ligandy superrodiny transformujícího růstového faktoru β (*transforming growth factor* β , TGF- β). Vazbou na specifické endogenní ligandy (např. GDF-11, aktivin B) luspatercept inhibuje signalizaci Smad2/3, což vede k maturaci erytroidních buněk prostřednictvím expanze a diferenciaci erytroidních prekursorů v pozdním stadiu (normoblastů) v kostní dřeni, čímž se obnovuje efektivní erythropoéza. Signalizace Smad2/3 je abnormálně vysoká v modelech onemocnění charakterizovaných neúčinnou erythropoézou, tj. MDS a β -talasemie, a v kostní dřeni pacientů s MDS.

Somatické mutace u pacientů s MDS

Luspatercept prokázal klinický přínos a příznivější vlastnosti než epoetin alfa napříč mnoha genomovými mutacemi, které se často vyskytují u MDS s nižším rizikem, s výjimkou mutací genu CBL.

Klinická účinnost a bezpečnost

- *Myelodysplastický syndrom*

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, otevřené, aktivně kontrolované studii fáze 3 COMMANDS (ACE-536-MDS-002), která porovnávala luspatercept s epoetinem alfa u pacientů s anémií podle revidovaného mezinárodního prognostického skórovacího systému (*International Prognostic Scoring System-Revised*, IPSS-R) s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem MDS nebo s myelodysplastickou/myeloproliferativní neoplazií s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou (MDS/MPN RS-T), kterým nebyla nikdy podávána látka stimulující

erytropoézu (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) (s hladinou endogenního erytropoetinu v séru [sEPO] < 500 U/l), a kteří vyžadovali transfuze červených krvinek. Pro zařazení do studie bylo nutné, aby byla u pacientů potvrzená potřeba 2 až 6 jednotek RBC/8 týdnů po dobu minimálně 8 týdnů bezprostředně předcházejících randomizaci. Pacienti s MDS s delecí 5q (del5q) byli ze studie vyloučeni.

Pacienti byli léčeni nejméně 24 týdnů, pokud se u nich nevyskytla nepřijatelná toxicita, neodvolali souhlas nebo nesplnili jiná kritéria pro ukončení léčby. Léčba pokračovala i po uplynutí 24 týdnů v případě klinického přínosu (definovaného jako snížení transfuzí o ≥ 2 jednotky pRBC / 8 týdnů ve srovnání s výchozí hodnotou) a nepřítomnosti progresu onemocnění. Na základě výsledků těchto posouzení byla léčba buď ukončena a pacient byl zařazen do sledování po ukončení léčby, nebo pokračovala otevřená léčba pacienta (luspaterceptem nebo epoetinem alfa), dokud byla splňována výše uvedená kritéria, nebo dokud se u pacienta neprojevila nepřijatelná toxicita, pacient neodvolal souhlas nebo nesplnil jiná kritéria pro ukončení léčby.

Celkem 363 pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1 mg/kg každé 3 týdny (n = 182) nebo epoetinu alfa v dávce 450 U/kg každý týden (n = 181). Randomizace byla stratifikována podle transfuzní zátěže RBC, statusu RS a hladiny endogenního erytropoetinu v séru (sEPO) na počátku studie. U léčby luspaterceptem byla povolena dvě zvýšení dávky (na 1,33 mg/kg a na 1,75 mg/kg). Dávky byly vynechány a následně sníženy z důvodu nežádoucích účinků sníženy, pokud se hladina hemoglobinu zvýšila o ≥ 2 g/dl oproti předchozímu cyklu, anebo vynechány, pokud byla hladina hemoglobinu před dávkou ≥ 12 g/dl. Všem pacientům byla poskytnuta nejlepší podpůrná péče (*best supportive care*, BSC), která podle potřeby zahrnovala transfuze RBC, podávání antibiotik, antivirotik a antitumorkových a nutriční podporu. Z BSC pro tuto studii bylo vyloučeno použití ESA mimo studijní léčbu. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002 jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Demografické údaje		
Věk^a (roky)		
Medián (min, max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 64 let	27 (14,8)	25 (13,8)
65–74 let	68 (37,4)	66 (36,5)
≥ 75 let	87 (47,8)	90 (49,7)
Pohlaví, n (%)		
Muž	109 (59,9)	92 (50,8)
Žena	73 (40,1)	89 (49,2)
Rasa, n (%)		
Asijská	19 (10,4)	25 (13,8)
Černošská	2 (1,1)	0
Bělošská	146 (80,2)	143 (79)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	15 (8,2)	13 (7,2)
Charakteristika onemocnění		
Hb (g/dl), n (%)^b		
Medián (min, max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)

	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Doba od prvotní diagnózy MDS (měsíce)^c Medián	7,97	5,13
Kategorie sérového EPO (U/l), n (%)^d ≤ 200 > 200 Medián sérového EPO	145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	144 (79,6) 37 (20,4) 85,370
Feritin v séru (µg/l) Medián (min, max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6960,5)
Výchozí transfuzní zátěž / 8 týdnů^e (jednotky pRBC), n (%) < 4 jednotky ≥ 4 jednotky	118 (64,8) 64 (35,2)	111 (61,3) 70 (38,7)
Výchozí klasifikace MDS podle WHO 2016, n (%) MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD MDS/MPN-RS-T Chybí	1 (0,5) 50 (27,5) 2 (1,1) 127 (69,8) 2 (1,1) 0	4 (2,2) 47 (26,0) 6 (3,3) 118 (65,2) 5 (2,8) 1 (0,6)
Kategorie rizika podle klasifikace IPSS-R, n (%) Velmi nízké Nízké Střední Jiné/chybí	16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)
Status prstenčitých sideroblastů (podle kritérií WHO), n (%) RS+ RS- Chybí	133 (73,1) 49 (26,9) 0	130 (71,8) 50 (27,6) 1 (0,6)
Mutační status SF3B1, n (%) S mutací Bez mutace Chybí	114 (62,6) 65 (35,7) 3 (1,6)	101 (55,8) 72 (39,8) 8 (4,4)

Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém (*International Prognostic Scoring System-Revised*); MDS-SLD = MDS s dysplazií jedné linie; MDS-MLD = MDS s dysplazií více linií; MDS-RS-SLD = MDS s prstenčitými sideroblasty s dysplazií jedné linie; MDS-RS-MLD = MDS s prstenčitými sideroblasty s dysplazií více linií; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastická/myeloproliferativní neoplazie s prstenčitými sideroblasty a trombocytózou; RS+ = s prstenčitými sideroblasty; RS- = bez prstenčitých sideroblastů; SF3B1 = mutace splicing faktoru 3B podjednotky 1A MDS

^a Věk byl vypočítán na základě data podpisu informovaného souhlasu.

^b Podle pravidla 14/3 dny (lze použít pouze ty hodnoty Hb, které byly stanoveny nejméně 14 dní po transfuzi, pokud neproběhla další transfuze v průběhu 3 dní po stanovení hodnot Hb. Pokud proběhne další transfuze v průběhu 3 dní po stanovení Hb, bude tato hodnota Hb použita navzdory skutečnosti, že uběhlo < 14 dní od předchozí transfuze) byla výchozí hodnota Hb (účinnost) definována jako nejnižší hodnota Hb naměřená v centrální nebo lokální laboratoři nebo hodnota Hb před transfuzí z transfuzních záznamů, tj. v posledních 35 dnech před podáním první dávky hodnoceného přípravku, pokud byla k dispozici.

^c Počet měsíců od data prvotní diagnózy do data podpisu informovaného souhlasu.

^d Výchozí hodnota EPO byla definována jako nejvyšší hodnota EPO během 35 dnů před první dávkou hodnoceného přípravku.

^e Údaje byly sbírány během 8 týdnů před randomizací.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-002

Cílový parametr	Luspatercept (n = 182)	Epoetin alfa (n = 181)
Primární cílový parametr		
• RBC-TI po 12 týdnů spojený se současným zvýšením průměrné hladiny Hb ≥ 1,5 g/dl (1.–24. týden)		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %) (95% IS)	110 (60,4) (52,9; 67,6)	63 (34,8) (27,9; 42,2)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-hodnota	< 0,0001	
Poměr šancí (95% IS) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Sekundární cílové parametry		
• HI-E za IWG ≥ 8 týdnů (1.–24. týden)^b		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %) (95% IS)	135 (74,2) (67,2; 80,4)	96 (53,0) (45,5; 60,5)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-hodnota	< 0,0001	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
• RBC-TI po 24 týdnů (1.–24. týden)		
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %) (95% IS)	87 (47,8) (40,4; 55,3)	56 (30,9) (24,3; 38,2)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-hodnota	0,0003	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	

• RBC-TI po ≥ 24 týdnů (1.–48. týden)	163	167
Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	99 (60,7)	66 (39,5)
(95% IS)	(52,8; 68,3)	(32,1; 47,4)
Společný rozdíl rizik (95% IS) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-hodnota	p < 0,0001 ^c	
Poměr šancí (95% IS) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobin; RBC = transfuze červených krvinek (*red blood transfusion*)

^a Založeno na CMH testu stratifikovaném pro výchozí RBC transfuzní zátěž (< 4; ≥ 4 pRBC jednotek), RS status (RS+, RS-) a hladinu sEPO (≤ 200; > 200 U/l). Je uvedena jednostranná p-hodnota.

^b HI-E = hematologické zlepšení (*haematological improvement*) erythroidní. Podíl pacientů, kteří splňují kritéria HI-E podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group, IWG*) z roku 2006, a u kterých kritéria přetrvávala po dobu 56 po sobě jdoucích dnů během indikovaného období léčby. U pacientů s výchozí RBC transfuzní zátěží ≥ 4 jednotky/8 týdnů byla HI-E definována jako snížení RBC transfuzí nejméně o 4 jednotky/8 týdnů. U pacientů s výchozí RBC transfuzní zátěží < 4 jednotky / 8 týdnů byla HI-E definována jako průměrné zvýšení hladiny Hb o ≥ 1,5 g/dl po dobu 8 týdnů při absenci RBC transfuzí.

^c Nominální p-hodnota

Léčebný účinek luspaterceptu na RBC-TI ≥ 12 týdnů a zvýšení hladiny Hb o ≥ 1,5 g/dl byly vyšší než u epoetinu alfa ve všech klinicky relevantních výchozích demografických podskupinách a většině podskupin podle charakteristiky onemocnění, s výjimkou pacientů bez prstenčitých sideroblastů, u kterých byl léčebný účinek luspaterceptu srovnatelný s epoetinem alfa.

• *Myelodysplastické syndromy u ESA refrakterních nebo netolerujících pacientů*

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii MEDALIST fáze 3 (ACE-536-MDS-001) u dospělých pacientů s anemií vyžadující transfuze RBC (≥ 2 jednotky / 8 týdnů), podle IPSS-R s velmi nízkým, nízkým nebo středním rizikem MDS, kteří mají prstenčité sideroblasty (≥ 15 %). Pacienti s MDS s del5q nebo bez prstenčitých sideroblastů (RS-) nebyli do studie zařazeni. Bylo požadováno, aby pacienti byli v minulosti léčeni ESA s nedostatečnou léčebnou odpovědí, nebyli způsobilí pro léčbu ESA (bylo stanoveno, že pravděpodobně nebudou mít léčebnou odpověď na ESA, pomocí sérového erytropoetinu (EPO) > 200 U/l) nebo léčbu ESA netolerovali.

Pacienti v obou ramenech byli léčeni 24 týdnů, pak pokračovali v léčbě, pokud vykazovali klinický prospěch a nepřítomnost progresu onemocnění. Studie byla pro účely analýzy odslepena poté, co všichni pacienti byli léčeni po dobu alespoň 48 týdnů nebo přerušili léčbu.

Celkem 229 pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1 mg/kg (n = 153) nebo placebo (n = 76) každé 3 týdny. Celkem 128 (83,7 %) pacientů dostávajících luspatercept a 68 (89,5 %) pacientů dostávajících placebo dokončilo 24 týdnů léčby. Celkem 78 (51 %) pacientů dostávajících luspatercept a 12 (15,8 %) pacientů dostávajících placebo dokončilo 48 týdnů léčby. Byla povolena titrace dávky až na hodnotu 1,75 mg/kg. Dávku bylo možné odložit nebo snížit v závislosti na hladině Hb. Všichni pacienti mohli dostávat nejlepší podpůrnou péči (*best supportive care, BSC*), která zahrnovala dle potřeby transfuze RBC, látky chelataující železo, podávání antibiotik, antivirotik a antimykotik a nutriční podporu. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001 jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s MDS s < 5 % blastů v kostní dřeni ve studii ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Demografické údaje		
Věk^a (let) Medián (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 64 let	29 (19,0)	16 (21,1)
65–74 let	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Pohlaví, n (%)		
Muž	94 (61,4)	50 (65,8)
Žena	59 (38,6)	26 (34,2)
Rasa, n (%)		
Černošská	1 (0,7)	0 (0,0)
Bělošská	107 (69,9)	51 (67,1)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	44 (28,8)	24 (31,6)
Jiná	1 (0,7)	1 (1,3)
Charakteristika onemocnění		
Kategorie sérového EPO (U/l)^b, n (%)		
< 200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 až 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Chybí	1 (0,7)	0
Feritin v séru (µg/l) Medián (min, max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
Kategorie rizika podle klasifikace IPSS-R, n (%)		
Velmi nízké	18 (11,8)	6 (7,9)
Nízké	109 (71,2)	57 (75,0)
Střední	25 (16,3)	13 (17,1)
Jiné	1 (0,7)	0
Výchozí transfuzní zátěž RBC / 8 týdnů^c, n (%)		
≥ 6 jednotek	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 a < 8 jednotek	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 a < 12 jednotek	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 jednotek	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 jednotek	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 a < 6 jednotek	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 jednotky	46 (30,1)	20 (26,3)

	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Hb^d (g/dl) Medián (min, max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%)		
S mutací	149 (92,2)	65 (85,5)
Bez mutace	12 (7,8)	10 (13,2)
Chybí	0	1 (1,3)

EPO = erytropoetin; Hb = hemoglobin; IPSS-R = revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém

^a Věk byl vypočítán na základě data podpisu informovaného souhlasu.

^b Výchozí hodnota EPO byla definována jako nejvyšší hodnota EPO během 35 dnů před první dávkou hodnoceného přípravku.

^c Údaje za 16 týdnů před randomizací.

^d Výchozí hodnota Hb byla definována jako poslední hodnota naměřená nejpozději v den první dávky hodnoceného přípravku (*investigational product*, IP). Podle pravidla 14/3 dny byla výchozí hodnota Hb definována jako nejnižší hodnota Hb naměřená v posledních 35 dnech před podáním první dávky IP nebo v den jeho podání.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 11: Výsledky účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
Primární cílový parametr		
• RBC-TI ≥ 8 týdnů (1.–24. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	24,56 (14,48; 34,64)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry		
• RBC-TI ≥ 12 týdnů (1.–24. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	20,00 (10,92; 29,08)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-hodnota ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 týdnů (1.–48. týden) Počet pacientů s léčebnou odpovědí (míra odpovědi %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Společný rozdíl rizik v míře odpovědi (95% IS)	21,37 (11,23; 31,51)	
Poměr šancí (95% IS) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-hodnota ^a	0,0003	
Četnost transfuzí^c		
• 1. – 24. týden Rozpětí míry transfuzí (95% IS)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relativní riziko vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• 25.-48. týden Rozpětí míry transfuzí (95% IS)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relativní riziko vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
RBC Transfuzní jednotky^c		
• 1.-24. týden Výchozí transfuzní zátěž < 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou nejmenších čtverců (least square, LS) (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo) 95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-5,6 (1,01) -7,6; -3,6	
Výchozí transfuzní zátěž ≥ 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	18,9(0,93) 17,1; 20,8	23,7(1,32) 21,1; 26,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo) 95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-4,8 (1,62) -8,0; -1,6	
• 25.-48. týden Výchozí transfuzní zátěž < 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8(0,82) 10,1; 13,4
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo) 95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Výchozí transfuzní zátěž ≥ 6 jednotek / 8 týdnů průměr metodou LS (SE) 95% IS pro průměr metodou LS	19,6(1,13) 17,4; 21,9	22,9(1,60) 19,7; 26,0
Průměrný rozdíl metodou LS (SE) (luspatercept vs. placebo) 95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-3,3(1,96) -7,1; 0,6	

RBC-TI (*transfusion independent*): nezávislý na transfuzích RBC; IS: interval spolehlivosti; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

^a CMH test stratifikovaný pro průměrnou výchozí transfuzní zátěž (≥ 6 jednotek vs. < 6 jednotek za 8 týdnů), a výchozí IPSS-R skóre (velmi nízké nebo nízké vs. střední).

^b Po návštěvě k vyhodnocení onemocnění v 25. týdnu byla ukončena léčba u pacientů, kteří z ní dále neměli žádný prospěch; do vyhodnocení k pozdějšímu časovému okamžiku bylo zařazeno pouze několik málo pacientů užívajících placebo v porovnání s luspaterceptem (n = 12 oproti n = 78).

^c Post hoc analýza podle výchozí imputace.

U většiny podskupin analyzovaných pomocí nezávislosti na transfuzích ≥ 12 týdnů (během 1. až 24. týdne), včetně pacientů s vysokou výchozí hladinou endogenní EPO (200–500 U/l), (23,3 % vs. 0 %, průzkumná analýza), byl pozorován léčebný efekt ve prospěch přípravku luspatercept před placebem.

U skupiny s transfuzní zátěží ≥ 8 jednotek / 8 týdnů jsou dostupná pouze omezená data. Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena u pacientů s transfuzní zátěží > 12 jednotek/8 týdnů.

Výsledky výzkumu

Tabulka 12: Výsledky výzkumu účinnosti u pacientů s MDS ve studii ACE-536-MDS-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 153)	Placebo (n = 76)
mHI-E^a		
• 1.-24. týden		
Počet pacientů s odpovědí (míra odpovědi v %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95% IS)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Snížení RBC transfuze 4 jednotek/8 týdnů, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Průměrné zvýšení Hb $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• 1.-48. týden		
Počet pacientů s odpovědí (míra odpovědi %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95% IS)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Snížení RBC transfuze 4 jednotek/8 týdnů, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Průměrné zvýšení Hb $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Průměrná změna od výchozí hodnoty v průměrné hodnotě feritinu v séru s imputací výchozí hodnotou (ITT populace)		
Průměrná změna od výchozí hodnoty v průměrné hodnotě feritinu v séru s průměrem za 9. až 24. týden ($\mu\text{g/l}$) ^b průměr metodou LS (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95% IS pro průměr metodou LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Porovnání léčby (luspatercept vs. placebo)^c		
Průměrný rozdíl metodou LS (SE)	-180,1 (65,81)	
95% IS pro průměrný rozdíl metodou LS	-309,8; -50,4	

Hb = hemoglobin

^a mHI-E (*modified haematological improvement*) = modifikované hematologické zlepšení – erytroidní. Podíl pacientů splňujících kritéria HI-E podle kritérií mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group, IWG*) z roku 2006 zůstal zachován po dobu 56 po sobě jdoucích dnů během uvedeného období léčby. U pacientů s výchozí transfúzní zátěží RBC ≥ 4 jednotky / 8 týdnů byla mHI-E definována jako snížení transfuze RBC nejméně o 4 jednotky / 8 týdnů. U pacientů s výchozí transfúzní zátěží RBC < 4 jednotky / 8 týdnů byla mHI-E definována jako průměrné zvýšení hladiny Hb o $\geq 1,5$ g/dl po dobu 8 týdnů bez transfúzí RBC.

^b Pokud pacient neměl hodnotu feritinu v séru ve stanoveném rozpětí po výchozí hodnotě, je feritin v séru imputován z výchozí hodnoty.

^c Analýza kovariance byla použita k porovnání rozdílné léčby mezi skupinami (včetně nominální p-hodnoty), se změnou v hodnotě feritinu v séru jako závislé proměnné, léčebné skupiny (2 hladiny) jako faktorem a výchozí hodnotou feritinu v séru jako kovariátami, stratifikované průměrným výchozím RBC transfúzním požadavkem (≥ 6 jednotek vs. < 6 jednotek RBC za 8 týdnů), a výchozím IPSS-R (velmi nízké nebo nízké vs. střední).

Průměrná doba trvání nejdelšího období nezávislosti na transfúzích RBC (RBC-TI) mezi pacienty s odpovědí v léčebném ramenu s luspaterceptem byla 30,6 týdne.

Celkem 62,1 % (36/58) pacientů s léčebnou odpovědí na luspatercept, kteří dosáhli RBC-TI ≥ 8 týdnů od 1.–24. týdne, mělo v době analýzy 2 nebo více epizod RBC-TI.

• *β -talasemie se závislostí na transfúzích*

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) u dospělých pacientů s anémií

závislou na transfuzích související s β -talasemií, kteří vyžadovali transfuze RBC (6-20 jednotek RBC / 24 týdnů) a během tohoto období neměli období bez potřeby transfuze > 35 dnů.

Pacienti v ramenu s luspaterceptem i placebem byli léčeni po dobu nejméně 48 týdnů a až 96 týdnů. Po odslepení mohli pacienti dostávající placebo přejít na léčbu luspaterceptem.

Celkem 336 dospělých pacientů bylo randomizováno k subkutánnímu podávání luspaterceptu v dávce 1 mg/kg (n = 224) nebo placebo (n = 112) každé 3 týdny. Byla povolena titrace dávky na hodnotu 1,25 mg/kg. Dávku bylo možné odložit nebo snížit v závislosti na hladině Hb. Všichni pacienti mohli dostávat BSC, která zahrnovala dle potřeby transfuze RBC, látky chelatuující železo, podávání antibiotik, antivirotik a antimykotik a nutriční podporu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s Hb S / β -talasemií nebo alfa (α)-talasemií nebo pacienti se závažnou poruchou funkce orgánů (porucha funkce jater, srdeční onemocnění, plicní onemocnění, renální insuficience). Vyloučení byli také pacienti s nedávnou HŽT, cévní mozkovou příhodou, nedávným užíváním ESA, léčbou imunosupresivy nebo hydroxyureou. Hlavní výchozí charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií ve studii ACE-536-B-THAL-001 jsou uvedeny v tabulce 13.

Tabulka 13: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Demografické údaje		
Věk (let) Medián (min, max)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Věkové kategorie, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 až ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)
Pohlaví, n (%)		
Muž	92 (41,1)	49 (43,8)
Žena	132 (58,9)	63 (56,3)
Rasa, n (%)		
Asijská	81 (36,2)	36 (32,1)
Černošská	1 (0,4)	0
Bělošská	122 (54,5)	60 (53,6)
Nezjišťováno nebo nehlášeno	5 (2,2)	5 (4,5)
Jiná	15 (6,7)	11 (9,8)

	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Charakteristika onemocnění		
Mezní hodnota Hb před transfuzí,^a 12týdenní úvodní fáze (g/dl) Medián (min, max)		
	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Výchozí transfuzní zátěž za 12 týdnů Medián (min, max) (jednotek / 12 týdnů) (-12. týden až 1. den)		
	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Skupiny mutací genu β-talasemie, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Ne- β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
Chybí ^b	1 (0,4)	0

^a Dvanáctitýdenní mezní hodnota před transfuzí byla definována jako průměr všech zaznamenaných hodnot Hb před transfuzí u pacienta během 12 týdnů před 1. dnem 1. cyklu.

^b Kategorie „chybí“ zahrnuje pacienty v populaci, kteří neměli pro uvedený parametr žádný výsledek.

Studie byla pro účely analýzy odslepena poté, co všichni pacienti byli léčeni po dobu alespoň 48 týdnů nebo přerušili léčbu.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
Primární cílový parametr		
≥ 33% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
13.–24. týden	47 (21,0)	5 (4,5)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	16,5 (10,0; 23,1),	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Sekundární cílové parametry		
37.–48. týden	44 (19,6)	4 (3,6)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
≥ 50% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
13.–24. týden	16 (7,1)	2 (1,8)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-hodnota ^b	0,0402	

Cílový parametr	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
37.–48. týden	23 (10,3)	1 (0,9)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-hodnota ^b	0,0017	

IS: interval spolehlivosti.

^a Rozdíl v podílech (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95% IS odhadovaný z exaktního testu nezávislosti.

^b P-hodnota z Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaného podle zeměpisné oblasti.

Výsledky výzkumu

Tabulka 15: Výsledky výzkumu účinnosti u pacientů s β -talasemií se závislostí na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-001

Cílový parametr	Luspatercept (n = 224)	Placebo (n = 112)
≥ 33% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
Jakýchkoli 12 po sobě jdoucích týdnů*	173 (77,2)	39 (34,8)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Jakýchkoli 24 po sobě jdoucích týdnů *	116 (51,8)	3 (2,7)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
≥ 50% snížení transfuzní zátěže RBC oproti výchozímu stavu se snížením alespoň o 2 jednotky po dobu 12 po sobě jdoucích týdnů ve srovnání s 12týdenním intervalem před léčbou		
Jakýchkoli 12 po sobě jdoucích týdnů*	112 (50,0)	9 (8,0)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Jakýchkoli 24 po sobě jdoucích týdnů*	53 (23,7)	1 (0,9)
Rozdíl v podílech (95% IS) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Průměrná změna výchozí transfuzní zátěže metodou nejmenších čtverců (<i>Least square</i> , LS) (RCB jednotky/48 týdnů)		
1. až 48. týden průměr metodou LS	-4,69	+1,17
Průměrný rozdíl metodou LS (luspatercept-placebo) (95% IS) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
49. až 96. týden průměr metodou LS	-5,43	+1,80
Průměrný rozdíl metodou LS (luspatercept-placebo) (95% IS) ^b	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analýza kovariance; IS: interval spolehlivosti.

^a Rozdíl v podílech (luspatercept + BSC – placebo + BSC) a 95% IS odhadovaný z exaktního testu nezávislosti.

^b Odhady vycházejí z modelu ANCOVA se zeměpisnými oblastmi a výchozí transfuzní zátěží jako kovariátami.

* Pacienti dostávající placebo jsou hodnoceni až do převodu na luspatercept. Rolling analýzy během jakýchkoli 12/24 po sobě jdoucích týdnů nezahrnují pacienty v léčebném ramenu s luspaterceptem, kteří přešli na luspatercept z placeba.

V ramenu s luspaterceptem byl ve 48. týdnu pozorován pokles průměrných hladin sérového feritinu oproti výchozímu stavu, zatímco v ramenu s placebem došlo ke zvýšení (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), což znamenalo léčebný rozdíl určený metodou nejmenších čtverců -342,59 µg/l (95% IS: -498,30, -186,87).

Celkem 85 % (147/173) pacientů s léčebnou odpovědí na luspatercept, kteří dosáhli minimálně 33% snížení transfuzní zátěže během 12 po sobě jdoucích týdnů, dosáhli v době analýzy 2 nebo více epizod léčebné odpovědi.

β-talasemie bez závislosti na transfuzích

Účinnost a bezpečnost luspaterceptu byly hodnoceny v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2 BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) u dospělých pacientů s anémií související s β-talasemií bez závislosti na transfuzích (hladina Hb ≤ 10 g/dl).

Celkem 145 dospělých pacientů, kteří dostávali transfuze RBC (0-5 jednotek RBC v období 24 týdnů před randomizací), s výchozí hladinou Hb ≤ 10 g/dl (definováno jako průměr alespoň 2 měření Hb s odstupem ≥ 1 týdně v průběhu 4 týdnů před randomizací) bylo randomizováno k podávání luspaterceptu (n = 96) nebo placeba (n = 49) subkutánně každé 3 týdny. Pacienti byli při randomizaci stratifikováni na základě jejich výchozí hladiny Hb a jejich skóre v doméně "Únava/Slabost" (*tiredness/weakness*, T/W) týdenního hodnocení pacientem hlášených výsledků (*patient-reported outcome*, PRO; *non-transfusion-dependent β-thalassaemia patient-reported outcome* NTDT PRO) u β-talasemie bez závislosti na transfuzích (*non-transfusion-dependent β-thalassaemia*, NTDT). Byla povolena titrace dávky na 1,25 mg/kg. V závislosti na hladině Hb mohlo být podání dávky odloženo nebo dávka mohla být snížena. Během 48týdenní léčby byla u celkem 53 % pacientů léčených luspaterceptem (n = 51) a 92 % pacientů na placebo (n = 45) dávka zvýšena na 1,25 mg/kg. Mezi pacienty, kterým byl podáván luspatercept, bylo 96 % exponováno po dobu 6 měsíců nebo déle a 86 % bylo exponováno po dobu 12 měsíců nebo déle. Celkem 89 (92,7 %) pacientů, kterým byl podáván luspatercept, a 35 (71,4 %) pacientů, kterým bylo podáváno placebo, dokončilo 48 týdnů léčby.

Všichni pacienti měli nárok na BSC, která zahrnovala transfuze RBC, látky chelatující železo, použití antibiotické, antivirové a antitumorové léčby a nutriční podporu podle potřeby. Souběžná léčba anémie krevními transfuzemi byla povolena podle uvážení lékaře v případě nízké hladiny hemoglobinu, příznaků spojených s anémií (např. hemodynamické nebo plicní komplikace vyžadující léčbu) nebo komorbidit. Do studie nebyli zařazeni pacienti s Hb S/β talasemií nebo alfa (α)-talasemií nebo pacienti, kteří měli závažné orgánové poškození (onemocnění jater, srdce, plic, renální insuficienci), aktivní hepatitidu C nebo B nebo HIV. Rovněž do studie nebyli zařazeni pacienti s nedávno prodělanou hlubokou žilní trombózou nebo cévní mozkovou příhodou, pacienti, kteří nedávno absolvovali léčbu ESA, imunosupresivy nebo hydroxyureou, a ani pacienti dlouhodobě užívající antikoagulantia nebo s neupravenou hypertenzí. Do studie byl zařazen pouze omezený počet pacientů s komorbiditami spojenými se základní anémií, jako je plicní hypertenze, onemocnění jater a ledvin a diabetes.

Klíčové výchozí charakteristiky onemocnění v populaci se záměrem léčit (*intention-to-treat*, ITT) s β-talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002 jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění u pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002

	ITT populace	
	Luspatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Demografické údaje		
Věk (roky) Medián (min, max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Pohlaví, n (%) Muž Žena	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Rasa, n (%) Asijská Bělošská Jiná	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Charakteristika onemocnění		
Diagnóza β-talasemie, n (%) β -talasemie HbE/ β -talasemie β -talasemie kombinovaná s α -talasemií	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Výchozí hladina Hb^a (g/dl) Medián (min, max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Kategorie pacientů s průměrnou výchozí hladinou Hb^a (g/dl) < 8,5, n (%)	55 (57,3)	29 (59,2)
Výchozí skóre v doméně T/W NTDT-PRO^b, n (%) Medián (min, max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Kategorie výchozího skóre v doméně T/W NTDT-PRO^b n (%) ≥ 3 ,	66 (68,8)	35 (71,4)
Výchozí transfuzní zátěž (jednotky/24 týdnů) Medián (min, max)	0 (0; 4)	0 (0, 4)
Splenektomie, n (%) Ano	34 (35,4)	26 (53,1)
LIC stanovená pomocí MRI (mg/g dw)^c, n Medián (min, max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
Objem sleziny dle MRI (cm³), n Medián (min, max)	60 879,9 (276,1; 2419,0)	22 1077,0 (276,5; 2243,0)
Použití ICT ve výchozím stavu, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Výchozí hladina feritinu v séru (μg/l)^d Medián (min, max)	456,5 (30,0; 3528,0)	360,0 (40,0; 2265,0)

Hb = hemoglobin; HbE = hemoglobin E; ICT = železo-chelatační léčba (*iron chelation therapy*); LIC = koncentrace železa v játrech (*liver iron concentration*); max = maximum; min = minimum; MRI = magnetická rezonance (*magnetic resonance imaging*); NTDT-PRO T/W = skóre v doméně "Únava/Slabost" hodnocení pacientem hlášených výsledků u β -talasemie bez závislosti na transfuzích (*non-transfusion-dependent β -thalassemia patient-reported outcome tiredness and weakness*);

^a Průměr alespoň 2 hodnot hladin Hb stanovených centrální laboratoří během 28denního screeningového období.

^b Výchozí hodnota definovaná jako průměr nechybějícího skóre domény NTDT-PRO T/W za 7 dní před 1. dnem 1. dávky.

^c Hodnota LIC byla buď získána z elektronického formuláře pro hlášení případu (*electronic Case Report Form*, eCRF), nebo odvozena z parametru T2*, R2* nebo R2 v závislosti na tom, jaké techniky a software byly použity pro získání LIC stanovené MRI.

^d Výchozí průměrná hladina feritinu v séru byla vypočtena během 24 týdnů v 1. den 1. dávky nebo před ním. Výchozí hodnota ICT byla vypočtena během 24 týdnů v 1. den 1. dávky nebo před ním.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty níže.

Tabulka 17: Výsledky účinnosti u pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích ve studii ACE-536-B-THAL-002

Cílový parametr	ITT populace	
	Luspatercept (n = 96)	Placebo (n = 49)
Primární cílový parametr Zvýšení průměrné hladiny Hb o ≥ 1 g/dl oproti výchozí hodnotě během nepřerušovaného 12týdenního intervalu (bez transfuzí)		
• 13.-24. týden Míra odpovědi ^a , n [(%) (95% IS)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-hodnota ^c	< 0,0001	

IS = interval spolehlivosti; Hb = hemoglobin

^a Definováno jako počet pacientů se zvýšenou hladinou Hb o ≥ 1 g/dl bez transfuze RBC ve srovnání s výchozím stavem (tj. průměr ≥ 2 měření hladiny Hb s odstupem ≥ 1 týdne v průběhu 4 týdnů před 1. dnem 1. dávky).

^b 95% IS pro míru odpovědi (%) byl odhadnut na základě Clopperova-Pearsonova exaktního testu.

^c Poměr šancí (*odds ratio*) (luspatercept vs. placebo) s 95% IS a p-hodnotou byl odhadnut z CMH testu stratifikovaného podle výchozí kategorie hladiny Hb ($< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl) a výchozí kategorie skóre domény NTDT-PRO T/W (≥ 3 vs. < 3) definované při randomizaci jako kovariáty.

Poznámka: Pacienti s chybějícím stanovením hladiny Hb v 13.-24. týdnu byli v analýze klasifikováni jako non-respondéři.

Celkem 77,1 % pacientů léčených luspaterceptem dosáhlo zvýšení průměrné hladiny Hb oproti výchozí hodnotě ≥ 1 g/dl během nepřerušovaného 12týdenního intervalu (bez transfuzí) (13.–24. týden). Tento účinek přetrvával u 57,3 % pacientů, kteří dosáhli 144. týdne léčby.

Pediatrická populace

- *Myelodysplastický syndrom*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Reblozyl u všech podskupin pediatrické populace s myelodysplastickým syndromem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

- *β -talasemie*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Reblozyl u jedné nebo více podskupin pediatrické populace starší 6 let s β -talasemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků a u pacientů se luspatercept po subkutánním podání absorbuje pomalu, kdy je $C_{\max}$ v séru u všech hladin dávek často pozorována přibližně 7 dnů po podání dávky. Populační

farmakokinetická (FK) analýza naznačuje, že absorpce luspaterceptu do oběhu je lineární u celého rozsahu zkoumaných dávek a absorpce není významně ovlivněna místem podání subkutánní injekce (horní část paže, stehno nebo břicho). Interindividuální variabilita AUC byla přibližně 37 % u pacientů s β -talasemií i MDS.

Distribuce

Při doporučených dávkách byl geometrický průměr zdánlivých distribučních objemů 9,56 l u pacientů s MDS a 7,26 l u pacientů s β -talasemií. Malý distribuční objem naznačuje, že se luspatercept nachází primárně v extracelulárních tekutinách, což odpovídá jeho velké molekulární hmotnosti.

Biotransformace

Očekává se, že se luspatercept bude katabolizovat na aminokyseliny obvyklým procesem degradace proteinů.

Eliminace

Nepředpokládá se, že by se luspatercept vylučoval do moči kvůli jeho vysoké molekulární hmotnosti, která překračuje prahovou hodnotu pro vylučování glomerulární filtrací. Při doporučených dávkách byl geometrický průměr zdánlivé celkové clearance 0,47 l/den u pacientů s MDS a 0,44 l/den u pacientů s β -talasemií. Geometrický průměr poločasů v séru byl přibližně 14,1 dnů u pacientů s MDS a 11 dnů u pacientů s β -talasemií.

Linearita/nelinearita

Zvýšení hodnoty $C_{\max}$ a AUC luspaterceptu v séru je přibližně úměrné zvýšení dávky z 0,125 na 1,75 mg/kg. Clearance luspaterceptu byla nezávislá na dávce nebo na čase.

Při podávání každé tři týdny dosáhne koncentrace luspaterceptu v séru ustáleného stavu po 3 dávkách, s akumulacním poměrem přibližně 1,5.

Odpověď dle hladiny Hb

U pacientů, kteří dostávali < 4 jednotky transfuze RBC během 8 týdnů před studií, se hladina Hb zvýšila do 7 dnů od zahájení léčby a zvýšení korelovalo s časem do dosažení $C_{\max}$ luspaterceptu. Největší průměrné zvýšení hladiny Hb bylo pozorováno po první dávce a další menší zvýšení byla pozorována po následných dávkách. Hladiny Hb se vrátily na výchozí hodnotu přibližně 6 až 8 týdnů po poslední dávce (0,6 až 1,75 mg/kg). Zvýšení sérové expozice luspaterceptu (AUC) bylo spojeno s větším zvýšením hladiny Hb u pacientů s MDS nebo s β -talasemií, kteří byli ESA refrakterní nebo netolerující.

U pacientů s β -talasemií bez závislosti na transfuzích, kteří měli výchozí transfuzní zátěž 0 až 5 jednotek během 24 týdnů, byla zvyšující se expozice luspaterceptu v séru (časově zprůměrovaná AUC) spojena s větší pravděpodobností dosažení zvýšení hladiny Hb (≥ 1 g/dl nebo $\geq 1,5$ g/dl) a delší dobou trvání takového zvýšení Hb. Sérová koncentrace luspaterceptu dosahující 50 % maximálního stimulačního účinku na tvorbu Hb byla odhadnuta na 7,6 μ g/ml.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s MDS ve věku od 27 do 95 let a pacienty s β -talasemií od 18 do 71 let, s mediánem věku 72,5 let u pacientů s MDS a 33 let u pacientů s β -talasemií. Mezi věkovými skupinami u pacientů s MDS (≤ 64 let, 65–74 let a ≥ 75 let) nebo pacientů s β -talasemií (18 let až 71 let) nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v AUC nebo clearance.

Porucha funkce jater

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s normální funkcí jater (BIL, ALT a AST $\leq$ ULN; $n = 62$ u pacientů s β -talasemií a $n = 311$ u pacientů s MDS), lehkou poruchou funkce jater (BIL $> 1\text{--}1,5 \times$ ULN a ALT nebo AST $>$ ULN; $n = 89$ u pacientů s β -talasemií a $n = 126$ u pacientů s MDS), středně těžkou poruchou funkce jater (BIL $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN, jakékoli ALT nebo AST; $n = 157$ u pacientů s β -talasemií a $n = 32$ u pacientů s MDS), nebo těžkou poruchou funkce jater (BIL $> 3 \times$ ULN, jakékoli ALT nebo AST; $n = 73$ u pacientů s β -talasemií a $n = 1$ u pacientů s MDS) podle definice jaterní dysfunkce Národního onkologického institutu. Účinky kategorií poruch jaterních funkcí, zvýšených jaterních enzymů (ALT nebo AST, až $3 \times$ ULN) a zvýšeného celkového BIL ($4\text{--}246 \mu\text{mol/l}$) na clearanci luspaterceptu nebyly pozorovány. Napříč skupinami poruch jaterních funkcí nebyl zjištěn žádný klinicky významný rozdíl v průměrném ustáleném stavu $C_{\max}$ a AUC. FK údaje nejsou dostatečné pro pacienty s jaterními enzymy (ALT nebo AST) $\geq 3 \times$ ULN. U pacientů s cirhózou jater (třídy A, B a C podle Childa-Pugha) nejsou k dispozici žádné údaje o FK, protože nebyla provedena žádná specializovaná studie.

Porucha funkce ledvin

Populační FK analýza pro luspatercept zahrnovala pacienty s normální funkcí ledvin (individuální eGFR $\geq 90 \text{ ml/min}$; $n = 302$ u pacientů s β -talasemií a $n = 169$ u pacientů s MDS), lehkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR 60 až 89 ml/min ; $n = 74$ u pacientů s β -talasemií a $n = 204$ u pacientů s MDS) nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR 30 až 59 ml/min ; $n = 4$ u pacientů s β -talasemií a $n = 88$ u pacientů s MDS) definovanou podle vzorce podle MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Sérová expozice luspaterceptu v ustáleném stavu (AUC) byla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin o 24 % až 41 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. FK údaje nejsou pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (individuální eGFR $< 30 \text{ ml/min}$) nebo v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin dostatečné.

Další vnitřní faktory

Následující charakteristiky populace nemají klinicky významný účinek na AUC nebo clearance luspaterceptu: pohlaví a rasa (asijská vs. bělošská).

Následující výchozí charakteristiky onemocnění neměly klinicky významný účinek na clearance luspaterceptu: hladina erythropoetinu v séru (2,4–1 680 U/l u pacientů s β -talasemií a 7,80–2 920 U/l u pacientů s MDS), transfuzní zátěž RBC (0–43,4 jednotek/24 týdnů), prstenčité sideroblasty MDS, genotyp β -talasemie (β^0/β^0 vs. $\text{ne-}\beta^0/\beta^0$) a splenektomie.

Distribuční objem a clearance luspaterceptu se zvyšovaly s vyšší tělesnou hmotností (33–124 kg), což podporuje dávkovací režim vycházející z tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po jednorázové a opakované dávce

Toxicita po opakovaném podání luspaterceptu u potkanů zahrnovala: membranoproliferativní glomerulonefritidu; překrvení, nekrózu a/nebo mineralizaci nadledvin; hepatocelulární vakuolizaci a nekrózu; mineralizaci žaludečních žláz; a sníženou hmotnost srdce a plic bez souvisejících histologických nálezů. Klinické pozorování oteklých zadních končetin / tlap bylo zaznamenáno v několika studiích u potkanů a králíků (včetně studií juvenilní a reprodukční toxicity). U jednoho juvenilního potkana nález koreloval histopatologicky s tvorbou nových kostí, fibrózou a zánětem. Membranoproliferativní glomerulonefritida byla pozorována také u opic. Další známky toxicity u opic zahrnovaly: cévní degeneraci a zánětlivé infiltráty v choroidním plexu.

V šestiměsíční studii toxicity, nejdéle trvající studii u opic, byla hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 0,3 mg/kg (0,3násobek klinické expozice při dávce 1,75 mg/kg každé 3 týdny). U potkanů nebyla hladina NOAEL identifikována a nejnižší hladina pozorovaných nežádoucích účinků (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) ve tříměsíční studii u potkanů byla 1 mg/kg (0,9násobek klinické expozice při dávce 1,75 mg/kg každé 3 týdny).

Karcinogeneze a mutogeneze

Studie karcinogenity ani mutagenity luspaterceptu nebyly provedeny. Hematologické malignity byly pozorovány u 3 ze 44 potkanů zkoumaných ve skupině s nejvyšší dávkou (10 mg/kg) v definitivní studii juvenilní toxicity. Výskyt těchto nádorů u mladých zvířat je neobvyklý a nelze vyloučit vztah k léčbě luspaterceptem. Při dávce 10 mg/kg, při které byly pozorovány nádory, představuje expozice přibližně čtyřnásobek odhadované expozice při klinické dávce 1,75 mg/kg každé tři týdny.

V jiných neklinických studiích bezpečnosti luspaterceptu, včetně šestiměsíční studie u opic, nebyly pozorovány žádné jiné proliferativní nebo preneoplastické léze, které lze přičíst luspaterceptu.

Fertilita

Ve studii fertility u potkanů se při podávání luspaterceptu ve vyšších dávkách, než je v současnosti doporučovaná nejvyšší dávka u člověka, snížil u samic průměrný počet žlutých tělísek, implantací embryí a životaschopných embryí. Žádné takové účinky nebyly pozorovány, když byla expozice u zvířat 1,5násobně vyšší než klinická expozice. Účinky na fertilitu u samic potkanů byly reverzibilní za období 14 týdnů na zotavení.

Podávání luspaterceptu samcům potkanů ve vyšších dávkách, než jsou v současnosti doporučené nejvyšší dávky u člověka, nemělo nepříznivý účinek na reprodukční orgány samců ani na jejich schopnost páření a produkování životaschopných embryí. Nejvyšší dávka testovaná u samců potkanů poskytla expozici přibližně 7násobně vyšší než klinická expozice.

Embryonální a fetální vývoj

Toxikologické studie embryonálního a fetálního vývoje (studie zaměřené na zjištění rozsahu a definitivní studie) byly provedeny u březích samic potkanů a králíků. V definitivních studiích byly dávky až 30 mg/kg nebo 40 mg/kg každý týden podány dvakrát během období organogeneze. Luspatercept byl selektivní vývojovou toxickou látkou u potkanů (bez účinku u samice; účinek u plodu) a toxickou látkou pro samici i vývoj plodu u králíků (účinek u samice i plodu). Účinky na embryo a plod byly pozorovány u obou druhů a zahrnovaly snížení počtu živých plodů, tělesné hmotnosti plodu, zvýšení počtu resorpcí, postimplantačních ztrát a změny skeletu a u králíčích embryí také malformace žebér a obratlů. U obou druhů byly ve studiích embryonálního a fetálního vývoje pozorovány účinky luspaterceptu při nejnižší testované dávce, 5 mg/kg, což odpovídá odhadované expozici u potkanů přibližně 2,7násobně vyšší a u králíků přibližně 5,5násobně vyšší, než je odhadovaná klinická expozice.

Prenatální a postnatální vývoj

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje s dávkami 3, 10 nebo 30 mg/kg podávanými jednou za každé 2 týdny od 6. gestačního dne (GD) až do 20. postnatálního dne (PND) zahrnovaly nepříznivé nálezy při všech dávkách nižší tělesnou hmotnost mláďat generace F₁ obou pohlaví při narození, během sání a po odstavení (28. PND); nižší tělesnou hmotnost během raného období před pářením (1. a 2. týden) u samic F₁ (nepříznivé účinky pouze při dávce 30 mg/kg/dávku) a nižší tělesnou hmotnost u samců F₁ během období před pářením, během páření a po páření; a mikroskopické renální nálezy u mláďat F₁. Dále nálezy, které nebyly nepříznivé, zahrnovaly opožděné sexuální dozrávání u samců při dávce 10 a 30 mg/kg/dávku. Zpoždění růstu a nežádoucí renální nálezy u generace F₁ znemožnily stanovení NOAEL pro obecnou a vývojovou toxicitu u F₁. U obou pohlaví však při žádné úrovni dávky nebyl zjištěn žádný vliv na ukazatele chování, plodnost nebo reprodukční parametry, proto se dávka 30 mg/kg/dávku považovala za NOAEL pro hodnocení chování, plodnosti a reprodukčních funkcí u zvířat F₁. Luspatercept prochází placentou u březích samic potkanů a králíků a vylučuje se do mateřského mléka potkanů.

Juvenilní toxicita

Ve studii u juvenilních potkanů byl luspatercept podáván od 7. postnatálního dne (PND) do 91. PND v dávkách 0, 1, 3 nebo 10 mg/kg. Mnohá zjištění pozorovaná ve studiích toxicity při opakovaném podání u dospělých potkanů se opakovala u juvenilních potkanů. Tyto nálezy zahrnovaly glomerulonefritidu v ledvinách, krvácení/překrvení, nekrózu a mineralizaci nadledvin, mineralizaci žaludeční sliznice, nižší hmotnost srdce a oteklé zadní končetiny / tlapy. Nálezy související s luspaterceptem, které jsou jedinečné pro juvenilní potkany, zahrnovaly tubulární atrofii / hypoplasiu vnitřní dřeně ledvin, opožděný průměrný věk pohlavního dozrávání u samců, účinky na reprodukční výkonnost (nižší index páření) a ne nepříznivé snížení kostní minerální denzity u samců i samic potkanů. Účinky na reprodukční výkonnost byly pozorovány po delším než 3měsíčním období zotavení, což naznačuje trvalý účinek. Přestože reverzibilita tubulární atrofie/hypoplazie nebyla zkoumána, jsou i tyto účinky považovány za ireverzibilní. Nežádoucí účinky na ledviny a reprodukční systém byly pozorovány při klinicky relevantních hladinách expozice a vyskytly se i při nejnižší testované dávce, takže hodnota NOAEL nebyla stanovena. Kromě toho byly hematologické malignity pozorovány u 3 ze 44 potkanů zkoumaných ve skupině s nejvyšší dávkou (10 mg/kg). Všechny tyto nálezy jsou považovány za potenciální riziko pro pediatrické pacienty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Polysorbát 80 (E 433)
Sacharóza
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička
5 let.

Po rekonstituci

Při uchovávání v původním obalu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného léčivého přípravku po otevření před použitím na dobu až 8 hodin při pokojové teplotě ($\leq 25\text{ °C}$) nebo až 24 hodin při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, ale normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok

3ml skleněná injekční lahvička třídy I s hydrofobním vnitřním povrchem uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím žlutým polypropylenovým víčkem.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok

3ml skleněná injekční lahvička třídy I s hydrofobním vnitřním povrchem uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím oranžovým polypropylenovým víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Reblozyl se musí před podáním opatrně rekonstituovat. Nesmí se silně protřepávat.

Rekonstituce přípravku

Přípravek Reblozyl se dodává ve formě lyofilizovaného prášku, který se před použitím musí rekonstituovat. Pro rekonstituci přípravku Reblozyl se musí používat pouze voda pro injekci.

K dosažení požadované dávky je třeba rekonstituovat odpovídající počet injekčních lahviček přípravku Reblozyl. Při rekonstituci se musí použít injekční stříkačka s vhodnou kalibrací, aby se zajistila přesná dávka.

Při rekonstituci je třeba dodržovat následující postup:

1. Odtrhněte z injekční lahvičky barevné víčko a vršek otřete tamponem navlhčeným alkoholem.
2. Reblozyl 25 mg prášek pro injekční roztok
Injekční stříkačkou s odpovídající stupnicí a s jehlou přidejte 0,68 ml vody pro injekci do injekční lahvičky a směřujte tok na lyofilizovaný prášek. Nechte jednu minutu odstát. Jedna 25 mg jednodávková injekční lahvička poskytne alespoň 0,5 ml luspaterceptu o koncentraci 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg prášek pro injekční roztok
Injekční stříkačkou s odpovídající stupnicí a s jehlou přidejte 1,6 ml vody pro injekci do injekční lahvičky a směřujte tok na lyofilizovaný prášek. Nechte jednu minutu odstát. Jedna 75mg jednodávková injekční lahvička poskytne alespoň 1,5 ml luspaterceptu o koncentraci 50 mg/ml.
3. Jehlu a stříkačku použitou k rekonstituci zlikvidujte. Nepoužívejte je pro podání subkutánní injekce.
4. Opatrně otáčejte injekční lahvičkou kruhovým pohybem po dobu 30 sekund. Přestaňte injekční lahvičkou otáčet a nechte ji stát ve svislé poloze po dobu 30 sekund.
5. Zkontrolujte, zda roztok v injekční lahvičce neobsahuje nerozpuštěný prášek. Pokud je pozorován nerozpuštěný prášek, opakujte 4. krok, dokud se prášek úplně nerozpustí.
6. Převraťte injekční lahvičku dnem vzhůru a opatrně jí otáčejte po dobu 30 sekund v obrácené poloze. Otočte injekční lahvičku zpět do svislé polohy a nechte ji stát po dobu 30 sekund.
7. Opakujte 6. krok ještě sedmkrát, aby došlo k úplné rekonstituci materiálu na stranách injekční lahvičky.
8. Před podáním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte. Po řádném smísení je rekonstituovaný roztok přípravku Reblozyl bezbarvý až nažloutlý, čirý až mírně opalescentní roztok, který neobsahuje viditelné cizí částice. Roztok nepoužívejte, pokud obsahuje nerozpuštěný přípravek nebo cizí částice.
9. Podmínky pro uchovávání rekonstituovaného roztoku, pokud se ihned nepoužije, jsou uvedeny v bodě 6.3.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. červen 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 14. února 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

02/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.