

## *Folleto de Información al Profesional*

# **REBLOZYL® (luspatercept) Liofilizado para solución inyectable Vía subcutánea**

**Principio activo:** Luspatercept

**Excipientes c.s.:** Ácido cítrico monohidrato, Polisorbato 80, Sacarosa, Citrato trisódico dihidrato, Ácido clorhídrico para ajuste de pH e Hidróxido de sodio para ajuste de pH

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Otras preparaciones antianémicas

Código ATC: B03XA06

## **1 INDICACIONES Y USO**

### **1.1 Beta talasemia**

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

1.2 Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o síndrome mielodisplásico/ neoplasia 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 con sideroblastos en anillo (SMD-SA) de riesgo muy bajo a intermedio o con síndrome mielodisplásico /neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T).

### **1.3 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.

## 2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 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 el número 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**

	<b>REBLOZYL</b> <b>Recomendación de dosis*</b>
<b>Dosis inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 mg/kg cada 3 semanas</li> </ul>
<b>Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento</b>	
Sin reducción en el número de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar la dosis a 1.25 mg/kg cada 3 semanas</li> </ul>

semanas) a la dosis inicial de 1 mg/kg	
Sin reducción en el número de transfusiones de glóbulos rojos después de 3 dosis consecutivas (9 semanas) a 1.25 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el tratamiento</li> </ul>
<b>Modificaciones de dosis previo a cifras de hemoglobina o incremento rápido de hemoglobina</b>	
Previo a cifras de hemoglobina si es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento</li> <li>• Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl</li> </ul>
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"> <li>• la dosis actual es de 1.25 mg/kg</li> <li>• la dosis actual es de 1 mg/kg</li> <li>• la dosis actual es de 0.8 mg/kg</li> <li>• la dosis actual es de 0.6 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir la dosis a 1 mg/kg</li> <li>• Reducir la dosis a 0.8 mg/kg</li> <li>• Reducir la dosis a 0.6 mg/kg</li> <li>• Suspender el tratamiento</li> </ul>

\*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**

	<b>REBLOZYL</b> <b>Recomendación de dosis*</b>
Reacciones de hipersensibilidad Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el tratamiento</li> </ul>
Otras reacciones adversas de Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento</li> <li>• Reiniciar cuando la reacción adversa se resuelva y no sea mayor de Grado 1</li> </ul>
Masas hematopoyéticas extramedulares (MHE) que causan complicaciones graves	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descontinuar tratamiento</li> </ul>

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

## 2.2 Posología recomendada para síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (MDS-RS) o síndrome mielodisplásico /neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis (MDS/MPN-RS-T)

La dosis inicial recomendada de REBLOZYL es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea para pacientes con anemia por MDS-RS o MDS/MPN-RS-T. Antes de cada dosis de REBLOZYL, revisar la cifra 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. Suspender REBLOZYL si el paciente no experimenta una disminución en el número 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 la administración programada 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 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 continúa 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 persiste 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 frecuencia de dosis más de cada 6 semanas (2 dosis) o más allá de la dosis máxima de 1.75 mg/kg.

En ausencia de transfusiones, si el incremento de la hemoglobina es superior a 2 g/dl dentro de las 3 semanas o si la hemoglobina previo 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 3. Si, tras la reducción de la dosis, el paciente pierde respuesta (es decir, requiere una transfusión) o la cifra de hemoglobina cae en 1 g/dl o más en 3 semanas, en ausencia de transfusión, aumentar la dosis al siguiente 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: MDS-RS y anemia asociada a MDS/MPN-RS-T – Ajuste de dosis de REBLOZYL en función de la respuesta**

	<b>REBLOZYL</b>
	<b>Recomendación de dosis*</b>
<b>Dosis inicial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 mg/kg cada 3 semanas</li> </ul>
<b>Aumentos de dosis por respuesta insuficiente al inicio del tratamiento</b>	
Paciente no libre 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"> <li>Aumentar la dosis a 1.33 mg/kg cada 3 semanas</li> </ul>
Paciente no libre de 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"> <li>Aumentar la dosis a 1.75 mg/kg cada 3 semanas</li> </ul>
Sin reducción en el número de transfusiones de glóbulos rojos después de al menos 3 dosis consecutivas (9 semanas) a la dosis de 1.75 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender el tratamiento</li> </ul>
<b>Modificaciones de dosis previo a cifras de hemoglobina o incremento rápido de hemoglobina</b>	
Previo a cifras de hemoglobina si es mayor o igual a 11.5 g/dl en ausencia de transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento</li> <li>Reiniciar cuando la hemoglobina no supere los 11 g/dl</li> </ul>
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"> <li>la dosis actual es de 1.75 mg/kg</li> <li>la dosis actual es de 1.33 mg/kg</li> <li>la dosis actual es de 1 mg/kg</li> <li>la dosis actual es de 0.8 mg/kg</li> <li>la dosis actual es de 0.6 mg/kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducir la dosis a 1.33 mg/kg</li> <li>Reducir la dosis a 1 mg/kg</li> <li>Reducir la dosis a 0.8 mg/kg</li> <li>Reducir la dosis a 0.6 mg/kg</li> <li>Suspender el tratamiento</li> </ul>

\*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: MDS-RS y anemia asociada a MDS/MPN-RS-T - Modificaciones de dosis de REBLOZYL por reacciones adversas**

	<b>REBLOZYL</b> <b>Recomendación de dosis*</b>
Reacciones de hipersensibilidad Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el tratamiento</li> </ul>
Otras reacciones adversas Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir el tratamiento</li> <li>• Cuando la reacción adversa se resuelva y no sea mayor de Grado 1, reiniciar el tratamiento al siguiente nivel de dosis más bajo**</li> <li>• Si el retraso de la dosis es mayor a 12 semanas consecutivas, suspender el tratamiento</li> </ul>

\*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.

## 2.3 Preparación y administración

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

Reconstituir REBLOZYL con agua estéril para uso inyectable.

**Tabla 5: Volúmenes de reconstitución**

<b>Tamaño del vial</b>	<b>Cantidad de agua estéril para uso inyectable, requerida para la reconstitución</b>	<b>Concentración final</b>	<b>Volumen a administrar</b>
Vial de 25 mg	0.68 mL	25 mg/0.5 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, usando los volúmenes descritos en la Tabla 5 (volúmenes de reconstitución) y dirigiendo el chorro al 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 colocar el vial en posición vertical durante 30 segundos.
4. Inspeccionar el vial en busca de partículas no disueltas en la solución. Si se observa liofilizado sin disolver, repetir el paso 3 hasta que el liofilizado 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 de refrigeración de 15 a 30 minutos antes de la aplicación 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 exacto de dosificación total de la solución de 50 mg/mL 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 nueva para cada inyección subcutánea.

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

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Trombosis / Tromboembolia

En pacientes adultos con beta talasemia, se notificaron eventos tromboembólicos (ETE) en 8/223 (3.6%) pacientes tratados con REBLOZYL. Los ETE 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 ETE. Monitorear a los pacientes que reciben REBLOZYL para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos e instituir tratamiento de inmediato.

#### 5.2 Hipertensión

Se notificó hipertensión en el 10.7% (61/571) de los pacientes tratados con REBLOZYL. En los estudios clínicos, la incidencia de hipertensión de grado 3-4 osciló entre el 1.8% y el 8.6%. 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, 26 (29.9%) pacientes desarrollaron PAS  $\geq$  130 mm Hg y 23 (16.4%) 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 hipertensión preexistente con agentes antihipertensivos.

#### 5.3 Masas hematopoyéticas extramedulares (MHE)

En pacientes adultos con beta talasemia dependientes de transfusiones, se observaron MHE en 3.2% de los pacientes tratados con REBLOZYL, con síntomas de compresión de la medula espinal debido a MHE que aparecieron 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 MHE, 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 medular por MHE que ocurrió en 1 paciente con MHE. REBLOZYL no está indicado para su uso en pacientes con beta talasemia en pacientes no dependiente de transfusiones.

Posibles factores de riesgo para el desarrollo de masas de MHE en pacientes con beta talasemia incluyen antecedentes de MHE, esplenectomía, esplenomegalia, hepatomegalia o línea base baja hemoglobina (< 8,5 g/dL). Los signos y síntomas pueden variar según la indicación anatómica. Se debe supervisar a los pacientes con beta talasemia al inicio y durante el tratamiento para detectar síntomas y signos o complicaciones resultantes de las masas hematopoyéticas extramedulares y tratar de acuerdo con las guías clínicas.

Descontinuar el tratamiento con REBLOZYL en caso de complicaciones serias debido a MHE.

Evite el uso de REBLOZYL en pacientes que requieren tratamiento para controlar el tratamiento de MHE.

#### 5.4 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 sobre las que se alcanzan con la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) 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 [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (7.1, 7.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Trombosis / tromboembolia [véase *Advertencias y Precauciones* (5.1)]
- Hipertensión [véase *Advertencias y Precauciones* (5.2)]
- Masas hematopoyéticas extramedulares [véase *Advertencias y Precauciones* (5.3)]

## 6.1 Experiencia en ensayos 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 clínicos.

### Beta talasemia

La seguridad de REBLOZYL en pacientes con beta talasemia se evaluó en el ensayo BELIEVE [véase Estudios Clínicos (11.1)]. Los criterios de elegibilidad clave incluyeron pacientes adultos con beta talasemia (con excepción de pacientes con hemoglobina S o enfermedad por alfa talasemia) sin daño orgánico importante o TVP reciente y recuentos de plaquetas menores o iguales a  $1000 \times 10^9/L$ .

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, 66% placebo, n = 109). La mediana de duración del tratamiento fue similar entre los brazos de REBLOZYL y placebo (63.3 semanas frente a 62.1 semanas, respectivamente). Según el protocolo, los pacientes de los brazos de REBLOZYL y placebo debían permanecer en terapia durante al menos 48 semanas en la fase 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 reportadas 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 LMA (M6).

La suspensión permanente debido a alguna reacción adversa (Grados 1-4) se presentó en el 5.4% de los pacientes que recibieron REBLOZYL. Las reacciones adversas más frecuentes que requirieron la suspensión permanente incluyeron artralgias (1%), dolor de espalda (1%), dolor óseo (<1%) y cefalea (<1%).

En el 2.7% de los pacientes que recibieron REBLOZYL, fue necesario la reducción de dosis por reacciones adversas, las más frecuentes que requirieron una reducción de la dosis en >0.5% fue la hipertensión y cefalea.

De los pacientes que recibieron REBLOZYL, el 15.2% presentó interrupción de la dosis por reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes que presentaron la interrupción de

la dosis en >1% fueron 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%), artralgias (19%), fatiga (14%), tos (14%), dolor abdominal (14%), diarrea (12%) y mareos (11%).

La Tabla 6 resume las reacciones adversas del ensayo clínico BELIEVE.

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

Sistema corporal Reacción adversa	REBLOZYL (N = 223)		Placebo (N = 109)	
	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 <sup>a</sup> n (%)	Todos los grados n (%)	Grados ≥3 n (%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor óseo	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Artralgia	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
<b>Infecciones e infestación</b>				
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)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	58 (26)	1 (<1)	26 (24)	1 (1)
Mareo	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal <sup>b</sup>	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)
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>c</sup>	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Hiperuricemia	16 (7)	6 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	32 (14)	0 (0)	12 (11)	0 (0)

<sup>a</sup> Limitado a reacciones de Grado 3 con la excepción de 4 eventos de hiperuricemia de Grado 4.

<sup>b</sup> El término agrupado incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>c</sup> 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, hipersensibilidad, masas hematopoyéticas extramedulares y compresión de la medula espinal.

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

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

	<b>REBLOZYL</b> <b>N = 223</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 109</b> <b>n (%)</b>
ALT $\geq 3 \times$ LSN	26 (12)	13 (12)
AST $\geq 3 \times$ LSN	25 (11)	5 (5)
ALP $\geq 2 \times$ LSN	17 (8)	1 (<1)
Bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN	143 (64)	51 (47)
Bilirrubina directa $\geq 2 \times$ LSN	13 (6)	4 (4)

ALP = fosfatasa alcalina; ALT = alanina aminotransferasa;

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

Síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo o Síndrome mielodisplásico / Neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

Se evaluó la seguridad de REBLOZYL en la dosis y el esquema recomendado en 242 pacientes con SMD con sideroblastos en anillo (n = 192) u otras neoplasias mieloides (n = 50). La población en estudio 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 de raza blanca, el 0.4% raza negra, el 0.4% de otras, 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 recibieron REBLOZYL durante 6 meses o más, y el 49% durante más de un año.

Entre los 242 pacientes tratados con REBLOZYL, 5 (2.1%) tuvieron una reacción adversa mortal, 11 (4.5%) descontinuaron 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  $\geq 3$  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  $\geq 2$  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 8 muestra las reacciones adversas más comunes para los pacientes tratados con REBLOZYL vs placebo durante los primeros 8 ciclos en el ensayo clínico MEDALIST [véase Estudios Clínicos (11.2)].

**Tabla 8: Reacciones adversas ( $\geq 5\%$ ) en pacientes que recibieron REBLOZYL con una diferencia entre brazos de  $>2\%$  en el ensayo clínico 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 (%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>a,b</sup>	63 (41)	11 (7)	17 (22)	2 (3)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	30 (20)	3 (2)	11 (14)	0 (0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos / vértigo	28 (18)	1 (<1)	5 (7)	1 (1)
Cefalea <sup>b</sup>	21 (14)	0 (0)	5 (7)	0 (0)
Síncope / presíncope	8 (5)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>b</sup>	25 (16)	1 (<1)	8 (11)	0 (0)
Diarrea <sup>b</sup>	25 (16)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea <sup>b</sup>	20 (13)	2 (1)	4 (5)	1 (1)
<b>Trastornos del sistema inmune</b>				
Reacciones de hipersensibilidad <sup>b</sup>	15 (10)	1 (<1)	5 (7)	0 (0)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Insuficiencia renal <sup>b</sup>	12 (8)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Taquicardia <sup>b</sup>	12 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos</b>				
Reacciones en el sitio de inyección	10 (7)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior	10 (7)	1 (<1)	2 (3)	0 (0)

Sistema corporal / reacción adversa	REBLOZYL (N = 153)		Placebo (N = 76)	
	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)
Influenza / síntomas gripales	9 (6)	0 (0)	2 (3)	0 (0)

<sup>a</sup> Incluye astenia

<sup>b</sup> 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 [véase Advertencias y Precauciones (5.2)].

Los cambios de Grados 0-1 a Grados 2-4 para las anormalidades de laboratorio seleccionados durante los primeros 8 ciclos del ensayo clínico MEDALIST se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9: Anormalidades de laboratorio de Grados 2-4 con el tratamiento hasta el Ciclo 8 en el ensayo clínico MEDALIST**

Parámetro	REBLOZYL		Placebo	
	N <sup>a</sup>	n (%)	N <sup>a</sup>	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)

<sup>a</sup> Número de pacientes con Grado 0-1 en condición basal.

ALT = alanino aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa.

## 6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo clínico puede verse influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo clínico, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra luspatercept en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

De 284 pacientes con beta talasemia que fueron tratados con REBLOZYL y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-luspatercept, 4 pacientes (1.4%) resultaron positivos, incluidos 2 pacientes (0.7%) que tuvieron anticuerpos neutralizantes.

De 260 pacientes con MDS que fueron tratados con REBLOZYL y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-luspatercept, 23 pacientes (8.9%) dieron positivo, incluidos 9 pacientes (3.5%) que tuvieron anticuerpos neutralizantes.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos neutralizantes. No se notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémicas agudas graves en pacientes con anticuerpos anti-luspatercept en los ensayos clínicos de REBLOZYL, y no hubo asociación entre la reacción de hipersensibilidad o la reacción en el sitio de inyección y la presencia de anticuerpos anti-luspatercept.

## 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Embarazo

#### Perfil 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 embrionofetal, 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 (MRHD) (*véase Datos*). 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 en animales

En los estudios de desarrollo embrionofetal, 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 resorciones, 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 MRHD 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 F<sub>1</sub> 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 MRHD de 1.75 mg/kg.

## 7.2 Lactancia

### Perfil 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.

## 7.3 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 [*véase Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*]. 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 [*véase Toxicología No Clínica (10.1)*]. Los efectos adversos sobre la fertilidad en ratas hembras fueron reversibles después de un período de recuperación de 14 semanas.

## 7.4 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 [véase *Toxicología No Clínica (10.1)*].

## 7.5 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 SMD-SA y SMD/NMP-SA-T incluyeron 206 (79%) pacientes de  $\geq 65$  años y 93 (36%) pacientes de  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores ( $\geq 65$  años) y pacientes más jóvenes.

## 8 DESCRIPCIÓN

Luspatercept es un agente de maduración eritroide. Luspatercept es una proteína de fusión que consiste de 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 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 de luspatercept. Después de la reconstitución con 0.68 mL de agua estéril para uso inyectable, 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 de luspatercept. Después de la reconstitución con 1.6 mL de agua estéril para uso inyectable, 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.

## 9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 9.1 Mecanismo de acción

Luspatercept es una proteína de fusión recombinante que se une a varios ligandos de la superfamilia de TGF- $\beta$  endógenos, lo que disminuye la señalización de Smad2/3. Luspatercept promovió la maduración eritroide a través de la diferenciación de precursores eritroides en etapa tardía (normoblastos) en ratones. En modelos de  $\beta$ -talasemia y SMD, luspatercept disminuyó la señalización de Smad2/3 anormalmente elevada y mejoró los parámetros hematológicos asociados con la eritropoyesis ineficaz en ratones.

## 9.2 Farmacodinámica

### Aumento de la hemoglobina en pacientes con bajos requerimientos transfusionales 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de luspatercept. El mayor aumento de Hb 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 Hb 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 la independencia de las transfusiones durante al menos 8 semanas consecutivas en pacientes con SMD que requiere transfusiones ( $\geq 2$  unidades de transfusión de glóbulos rojos en 8 semanas).

## 9.3 Farmacocinética

Luspatercept mostró una farmacocinética (PK) 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 en pacientes con SMD. La media (% coeficiente de variación [%CV]) del AUC en estado estacionario a la dosis inicial de 1 mg/kg fue 126 (35.9%) día• $\mu\text{g}/\text{mL}$  para pacientes con beta talasemia y 145 (38.3%) día• $\mu\text{g}/\text{mL}$  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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de luspatercept se observó aproximadamente 7 días [6 a 10 días] después de la dosis en pacientes adultos con beta talasemia o 7 días [5 a 21 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 (%CV) del volumen de distribución aparente ( $V_d/F$ ) de luspatercept fue de 7.1L (26.7%) para pacientes con beta talasemia y de 9.7 (26.5%) para pacientes con SMD.

### Eliminación

La media (%CV) de la semivida ( $t_{1/2}$ ) de luspatercept fue de aproximadamente 11 días (25.7%) y la media (%CV) de la depuración total aparente ( $CL/F$ ) fue 0.44 L/día (38.5%) en pacientes con

beta talasemia. La media (%CV) de  $t_{1/2}$  de luspatercept fue de aproximadamente 13 días (31.6%) y la media (%CV) de CL/F fue de 0.52 L/día (41.2%) en pacientes con SMD.

### Metabolismo

Se prevé que luspatercept se catabolice en aminoácidos mediante procesos generales de degradación de proteínas en varios 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 [LSN] y aspartato aminotransaminasa [AST] o alanina transaminasa [ALT]  $>$  LSN, o bilirrubina total  $>$  LSN y cualquier valor de AST o ALT), la insuficiencia renal leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] 30 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), la albúmina basal (30 a 56 g/L), la eritropoyetina sérica basal (2.4 a 2450 U/L), el número de transfusiones de glóbulos rojos (0 a 43 unidades/24 semanas), el genotipo de beta talasemia ( $\beta^0/\beta^0$  versus no  $\beta^0/\beta^0$ ), la esplenectomía y el tipo de SMD con sideroblastos en anillo (negativo versus positivo). Se desconoce el efecto de AST o ALT  $>$  3 x LSN y el efecto de la insuficiencia renal grave (eGFR  $<$ 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 (46 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.

## **10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **10.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción 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 (MRHD) de 1.75 mg/kg.

En un estudio combinado de fertilidad masculina, 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, en 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 MRHD 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

## 11 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 11.1 Beta Talasemia

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en pacientes adultos con beta talasemia en el ensayo clínico BELIEVE (NCT02604433). BELIEVE fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyeron 336 pacientes con beta talasemia que requerían transfusiones regulares de glóbulos rojos (6-20 unidades de glóbulos rojos en 24 semanas), con un período libre de transfusiones mayor a 35 días, fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir REBLOZYL (n = 224) o placebo (n = 112). 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 terapia de soporte, que incluía transfusiones de glóbulos rojos, agentes quelantes de hierro, uso de terapia antibiótica, antiviral y antifúngica, y/o apoyo nutricional, según fuera necesario.

El ensayo clínico BELIEVE excluyó a pacientes con diagnóstico de hemoglobina S/ $\beta$ -talasemia o alfa ( $\alpha$ )-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 AEE (Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis), 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.

Tabla 10 resume las características basales de la enfermedad en el estudio BELIEVE.

**Tabla 10: 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)
<b>Diagnóstico de beta talasemia, n (%)</b>		
Beta talasemia	174 (77.7)	83 (74.1)
HbE/beta talasemia	31 (13.8)	21 (18.8)

<b>Característica de la enfermedad</b>	<b>REBLOZYL (N = 224)</b>	<b>Placebo (N = 112)</b>
Beta talasemia combinada con alfa talasemia	18 (8)	8 (7.1)
Faltante <sup>i)</sup>	1 (0.4)	0
<b>Número de transfusiones 12 semanas antes de la aleatorización</b>		
Mediana (mín., máx.) (unidades/12 semanas)	6.12 (3, 14)	6.27 (3, 12)
<b>Agrupación de mutaciones genéticas de beta talasemia, n (%)</b>		
β0/β0	68 (30.4)	35 (31.3)
No β0/β0	155 (69.2)	77 (68.8)
Faltante <sup>a</sup>	1 (0.4)	0
<b>Nivel de ferritina sérica basal (μg/L)</b>		
N	220	111
Mediana (mín., máx.)	1441.25 (88, 6400)	1301.50 (136, 6400)
<b>Esplenectomía, n (%)</b>		
Sí	129 (57.6)	65 (58)
No	95 (42.4)	47 (42)
<b>Edad del paciente al iniciar las transfusiones regulares (años)</b>		
N	169	85
Mediana (mín., máx.)	2 (0, 52)	2 (0, 51)

HbE = hemoglobina E.

<sup>a</sup> 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 disminución de los requerimientos transfusionales de glóbulos rojos (reducción  $\geq 33\%$  desde el valor basal) de al menos 2 unidades de la Semana 13 a la Semana 24.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11: Resultados de eficacia en beta talasemia - BELIEVE**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>REBLOZYL (N = 224)</b>	<b>Placebo (N = 112)</b>	<b>Diferencia de riesgo (IC del 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b><math>\geq 33\%</math> de reducción con respecto al valor basal en los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos con una disminución de al menos 2</b>				

Criterio de valoración	REBLOZYL (N = 224)	Placebo (N = 112)	Diferencia de riesgo (IC del 95%)	Valor p
<b>unidades durante 12 semanas consecutivas</b>				
Criterio de valoración principal - 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
<b>≥50% de reducción con respecto al valor basal en los requerimientos transfusiones de glóbulos rojos con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas</b>				
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

## 11.2 Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo o Síndrome Mielodisplásico / Neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y anemia asociada a trombocitosis

La eficacia de REBLOZYL se evaluó en el estudio MEDALIST (NCT02631070), ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con síndromes mielodisplásicos con IPSS-R de riesgo muy bajo, bajo o intermedio con sideroblastos en anillo y que 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 (AEE), ser intolerantes a los AEE o tener un nivel sérico de eritropoyetina >200 U/L. El ensayo clínico MEDALIST excluyó a pacientes con delección 5q (del 5q), con recuento de glóbulos blancos >13 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos <0.5 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas <50 x 10<sup>9</sup>/L, o con uso previo de algún medicamento como tratamiento que modificara la enfermedad 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 el número de transfusiones de glóbulos rojos y el IPSS-R al diagnóstico. 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 incrementos del nivel de dosis (hasta 1.33 mg/kg y hasta 1.75 mg/kg). Las dosis se mantuvieron si la hemoglobina antes de la aplicación era  $\geq 11.5$  g/dl, se redujeron en caso de reacciones adversas o si la hemoglobina aumentaba en  $\geq 2$  g/dl respecto del ciclo anterior.

Todos los pacientes recibieron la mejor terapia de soporte, incluyendo transfusiones de glóbulos rojos según fuera necesario. La evaluación del objetivo primario se realizó después de completar 24 semanas con REBLOZYL. Los pacientes con una disminución en los requerimientos transfusionales o aumento de la hemoglobina podían continuar con el fármaco 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 12 resume las características basales relacionadas con la enfermedad en el estudio MEDALIST.

**Tabla 12: Características basales de la enfermedad de los pacientes del estudio MEDALIST**

Característica de la enfermedad	REBLOZYL (N = 153)	Placebo (N = 76)
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de SMD<sup>a</sup> (meses)</b>		
Mediana (rango)	44.0 (3, 421)	36.1 (4, 193)
<b>Categorías de EPO sérica (U/L)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
<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
<b>Diagnóstico según los criterios de la OMS, n (%)</b>		
SMD-SA <sup>c</sup>	135 (88.2)	65 (85.5)
SMD/NMP-SA-T	14 (9.2)	9 (11.8)
Otro <sup>d</sup>	4 (2.6)	2 (2.6)
<b>Categoría de clasificación de riesgo de IPSS-R, n (%)</b>		
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

<b>Característica de la enfermedad</b>	<b>REBLOZYL (N = 153)</b>	<b>Placebo (N = 76)</b>
<b>Categorías de transfusiones de glóbulos rojos/8 semanas a 16 semanas, n (%)</b>		
<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; GR = glóbulo rojo; CRDM = citopenia refractaria con displasia multilineaje; DS = desviación estándar; OMS = Organización Mundial de la Salud.

<sup>a</sup> El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SMD se definió como el número de años desde la fecha del diagnóstico inicial hasta la fecha del consentimiento informado.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Incluye SMD-SA-DML (Displasia Multilineaje) y SMD-SA-DUL (Displasia Unilineaje).

<sup>d</sup> Incluye SMD-EB-1 (exceso de blastos tipo 1), SMD-EB-2 (exceso de blastos tipo 2) y SMD-I (Indiferenciado).

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

Los resultados de eficacia se muestran en las Tablas 13 y 14.

**Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio MEDALIST**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>REBLOZYL (N = 153) n, % (IC del 95%)</b>	<b>Placebo (N = 76) n, % (IC del 95%)</b>	<b>Diferencia de riesgo común (IC del 95%)</b>	<b>Valor p</b>
IT-GR ≥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
IT-GR ≥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
IT-GR ≥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 el brazo de REBLOZYL y 24 semanas (de 7 a 89 semanas) en el brazo de placebo.

La Tabla 14 muestra la proporción de pacientes que alcanzaron IT-GR  $\geq 8$  semanas durante las Semanas 1-24 según el diagnóstico y la necesidad de transfusiones en condición basal.

**Tabla 14: IT-GR  $\geq$ 8 semanas durante las Semanas 1-24 por diagnóstico y número de transfusiones en condición inicial en el estudio MEDALIST**

	Respondedores / N		% de respuesta (IC del 95%)	
	REBLOZYL	Placebo	REBLOZYL	Placebo
<b>Diagnóstico de la OMS 2016</b>				
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 <sup>a</sup>	3 / 4	0 / 2	75.0 (19.4, 99.4)	0.0 (0.0, 84.2)
<b>Número inicial de transfusiones de glóbulos rojos</b>				
2-3 unidades/8 semanas <sup>b</sup>	37 / 46	8 / 20	80.4 (66.1, 90.6)	40.0 (19.1, 63.9)
4-5 unidades/8 semanas <sup>c</sup>	15 / 41	1 / 23	36.6 (22.1, 53.1)	4.3 (0.1, 21.9)
$\geq$ 6 unidades/8 semanas	6 / 66	1 / 33	9.1 (3.4, 18.7)	3.0 (0.1, 15.8)

<sup>a</sup> Incluye SMD-EB-1, SMD-EB-2 y SMD-I.

<sup>b</sup> Incluye pacientes que recibieron 3.5 unidades.

<sup>c</sup> Incluye pacientes que recibieron 5.5 unidades

## 12 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 12.1 Presentación

REBLOZYL (luspatercept) inyectable es un 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

### 12.2 Conservación

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

## 13 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Conversar sobre lo siguiente con los pacientes antes y durante el tratamiento con REBLOZYL.

### 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 recomendar a los pacientes que reduzcan los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales) [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Efectos sobre la presión arterial

Advertir a los pacientes que REBLOZYL puede provocar un aumento de la presión arterial [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

#### Masas hematopoyéticas extramedulares

Aconseje a los pacientes con beta talasemia sobre el riesgo potencial de masas hematopoyéticas extramedulares. Revisar los posibles factores de riesgo para desarrollar masas hematopoyéticas extramedulares. Indique a los pacientes que notifiquen posibles signos y síntomas de masas de MHE [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

#### Toxicidad embriofetal

Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Recomendar 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 [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)* y *Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*].

#### Lactancia

Recomendar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con REBLOZYL ni durante 3 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.2)*].

Fabricado por:

Patheon Italia S.p.A. - Italia

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU