

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBLOZYL 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 25 mg luspatersept içerir.

Sulandırıldıktan sonra, her 1 mL çözeltide 50 mg luspatersept bulunur.

Luspatersept, Çin Hamsteri Over (CHO) hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz.

Beyaz ile beyaza yakın liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REBLOZYL, halka sideroblastların görüldüğü çok düşük, düşük ve orta riskli miyelodisplastik sendromlar (MDS) nedeniyle transfüzyona bağımlı anemisi olan, eritropoietin bazlı tedaviye yetersiz yanıt veren veya buna uygun olmayan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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



Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

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

- *Miyelodisplastik sendromlar*

1,0 mg/kg başlangıç dozundaki en az 2 ardışık dozdan sonra RBC transfüzyonundan bağımsız olmayan hastalarda doz 1,33 mg/kg'a çıkarılmalıdır. Hastaların 1,33 mg/kg dozundaki en az 2 ardışık dozdan sonra RBC transfüzyonundan bağımsız olmaması durumunda doz 1,75 mg/kg'a çıkarılmalıdır. Doz artışı her 6 haftada birden (2 uygulama) daha sık olmamalı ve her 3 haftada bir 1,75 mg/kg olan maksimum dozu aşmamalıdır. Doz, bir doz gecikmesinin hemen ardından arttırılmamalıdır. Doz öncesi Hb düzeyi > 9 g/dL olan ve henüz transfüzyondan bağımsız olamamış hastalar için doktorun kararı doğrultusunda doz artışı gerekebilir; Hb'nin eşzamanlı transfüzyonla hedef eşiğin üzerine çıkma riski göz ardı edilemez.

Bir hastada yanıt (yani transfüzyondan bağımsız olma) kaybı olması durumunda doz bir doz düzeyi kadar arttırılmalıdır. (bkz. Tablo 1).

- *Transfüzyona bağımlı β -talasemi*

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

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

- *Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi*

Aynı doz düzeyinde ≥ 2 ardışık dozdan (6 hafta) sonra (transfüzyon olmadan yani son transfüzyondan en az 3 hafta sonra) doz öncesi Hb'de başlangıca göre ≥ 1 g/dL artış olarak tanımlanan bir yanıt elde edemeyen veya bu yanıtı sürdüremeyen hastalarda doz, bir sonraki doz düzeyine arttırılmalıdır (bkz. Tablo 2). Doz, her 3 haftada bir 1,25 mg/kg olan maksimum dozu geçmemelidir.

Bir sonraki doz düzeyine artış;

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

Tablo 1: MDS için sonraki doz düzeyine artış

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



Tablo 2: β -talasemi için sonraki doz düzeyine artış

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

* Yalnızca transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi için geçerlidir.

Doz azaltma ve doz erteleme

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

En az 3 hafta boyunca transfüzyon olmadan Hb’nin $\geq 11,5$ g/dL olması halinde, Hb $\leq 11,0$ g/dL olana dek doz ertelenmelidir. Aynı zamanda önceki dozdaki Hb değerine kıyasla Hb değerinde (transfüzyon olmadan 3 hafta içerisinde > 2 g/dL) eşzamanlı hızlı bir artış olması durumunda, doz ertelemesinden sonra bir basamak aşağı doz azaltımı düşünülmelidir.

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

Luspatersept tedavisi sırasındaki azaltılmış dozlar aşağıda sunulmaktadır.

Tablo 3: MDS için azaltılmış doz

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

Tablo 4: β -talasemi için azaltılmış doz

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

* Sadece transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi için geçerlidir

Advers reaksiyonlar nedeniyle doz modifikasyonu

Luspatersept tedavisiyle ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle doz kesintileri veya doz azaltımlarına ilişkin talimatlar Tablo 5’te özetlenmiştir.



Tablo 5: Doz modifikasyon talimatları

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

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

Unutulan dozlar

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

Yanıt kaybı yaşayan hastalar

Hastaların REBLOZYL'e karşı yanıt kaybı yaşaması durumunda neden olan faktörler (ör. kanama olayı) değerlendirilmelidir. Hematolojik yanıt kaybının tipik nedenleri dışlanmışsa, tedavi edilmekte olan ilgili endikasyon için yukarıda açıklandığı şekilde doz artışı düşünülmelidir. (bkz. Tablo 1 ve Tablo 2).

Tedavinin kesilmesi

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

Uygulama şekli:

Subkutan kullanım içindir.

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

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



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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

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

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

Geriatrik popülasyon:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta derece böbrek yetmezliği olan (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] < 90 ve ≥ 30 mL/dak/1,73 m²) hastalar için başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için yalnızca sınırlı veri mevcuttur. Ciddi böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dak/1,73 m²) olan hastalar için klinik verilerin bulunmaması nedeniyle spesifik doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2). Başlangıçta böbrek yetmezliği olan hastalarda daha yüksek maruziyet düzeyleri gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.2). Sonuç olarak, bu hastalar advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır. (bkz. Tablo 5).

4.3 Kontrendikasyonlar

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



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tromboembolik olaylar

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

Ekstramedüller hematopoez (EMH) kitleleri

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

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

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

Artan kan basıncı

MDS ve β -talasemideki pivot çalışmalarda, luspatersept ile tedavi edilen hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre ortalama 5 mmHg artış olmuştur (bkz. bölüm 4.8). Luspatersept tedavisi gören transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında tedavinin ilk 12 ayında artmış bir hipertansiyon insidansı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye sadece kan basıncı yeterince kontrol edildiğinde başlanmalıdır. Her luspatersept uygulamasından önce kan basıncı izlenmelidir. Luspatersept dozunun ayarlanması gerekebilir veya ertelenebilir ve hastalar güncel klinik kılavuzlara göre hipertansiyon için tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 5). İnatçı hipertansiyon veya önceden var olan hipertansiyonun alevlenmesi durumunda Reblozyl tedavisinin potansiyel faydası yeniden değerlendirilmelidir.



Travmatik kırık

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

Sodyum içeriği

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

İzlenebilirlik

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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



Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Miyelodisplastik sendromlar

REBLOZYL alan hastalarda en sık bildirilen (hastaların en az %15'i) advers ilaç reaksiyonları arasında yorgunluk, diyare, asteni, bulantı, baş dönmesi, sırt ağrısı ve baş ağrısı bulunuyordu. En yaygın şekilde bildirilen ≥ 3 . Derece advers ilaç reaksiyonları (hastaların en az %2'si) arasında senkop/presenkop, yorgunluk, hipertansiyon ve asteni bulunuyordu. En yaygın şekilde bildirilen ciddi advers ilaç reaksiyonları (hastaların en az %2'si) idrar yolu enfeksiyonu, sırt ağrısı ve senkoptu.

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

Luspatersept ile tedavi edilen hastaların %2,0'sinde tedavi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Luspatersept tedavi kolunda tedavinin sonlandırılmasına yol açan yan etkiler yorgunluk ve baş ağrısıydı.

Transfüzyona bağımlı β -talasemi

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

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

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

Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi

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



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

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

Yan etkilerin tablo şeklindeki listesi

MDS ve β -talasemideki pivot çalışmalarda ve uzun süreli takip çalışmasındaki hastalarda gözlemlenen ve bildirilen her yan etki için en yüksek sıklık aşağıda Tablo -6'da gösterilmiştir. Yan etkiler aşağıda vücut organ sistem sınıfı ve sıklığa göre sunulmaktadır. Sıklıklar: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\geq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\geq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\geq 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 6. MDS veya β -talasemi için üç pivot çalışmada REBLOZYL ile tedavi edilen hastalardaki advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler)

Sistem organ sınıfı	Tercih edilen terim	MDS için sıklık (tüm dereceler)	β -talasemi için sıklık (tüm dereceler)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	bronşit	Çok yaygın	Yaygın
	idrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	Yaygın
	üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Çok yaygın
	influenza	Yaygın	Çok yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	ekstremiteler hematopoez	Bilinmiyor ^{VII}	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	aşırı duyarlılık ^{I, VI}	Yaygın	Yaygın
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	hiperürisemi	Yaygın	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	insomni	Yaygın	Çok yaygın ^b
	anksiyete		Yaygın
	irritabilite		Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	baş dönmesi	Çok yaygın	Çok yaygın
	baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
	migren		Yaygın ^b
	omurilik basısı ^{VI}		Yaygın
	senkop/resenkop	Yaygın	Yaygın ^a
Kulak ve iç kulak hastalıklar	vertigo/pozisyonel vertigo	Yaygın	Yaygın ^a
Vasküler hastalıklar	prehipertansiyon		Çok yaygın ^b
	hipertansiyon ^{II, VI}	Yaygın	Çok yaygın
	tromboembolik olaylar ^{IV, VI}	Yaygın	Yaygın
Solunum sistemi, torasik ve mediastinal hastalıklar	öksürük	Çok yaygın	
	epistaksis	Yaygın	Yaygın ^b
	dispne	Çok yaygın	Yaygın



Gastrointestinal hastalıklar	karın ağrısı	Yaygın	Çok yaygın ^b
	diyare	Çok yaygın	Çok yaygın ^a
	bulantı	Çok yaygın	Çok yaygın ^a
Hepatobilyer hastalıklar	alanin aminotransferaz artışı		Yaygın ^v
	aspartat aminotransferaz artışı		Çok yaygın ^v
	kan bilirubin artışı		Çok yaygın ^v
Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları	sırt ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın
	artralji ^{vi}	Yaygın	Çok yaygın
	kemik ağrısı ^{vi}	Yaygın	Çok yaygın
Böbrek idrar yolu hastalıkları	proteinüri		Yaygın ^b
	albüminüri		Yaygın ^b
Genel bozukluklar ve uygulama uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	grip benzeri hastalık	Yaygın	
	yorgunluk	Çok yaygın	Çok yaygın
	asteni	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ^{iii, vi}	Yaygın	Yaygın
Yaralanma ve zehirlenme	travmatik kırık ^{vi}		Yaygın ^b

Üç pivot çalışma ACE-536-MDS-001(MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfüzyona bağımlı β -talasemi) ve ACE-536-B-THAL-002 (transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi) çalışmalarıdır.

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

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

^{IV} Tromboembolik olaylar, derin ven trombozu, portal ven trombozu, iskemik inme ve pulmoner embolizmi kapsar.

^V Sıklık, herhangi bir derecedeki laboratuvar değerlerine dayalıdır.

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

^{VII} Yalnızca pazarlama sonrası bildirilmiştir.

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

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

Seçilmiş yan etkilerin tanımı

Kemik ağrısı

Kemik ağrısı, luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %36,5'inde (plasebo %6,1) luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %19,7'sinde (plasebo %8,3) ve luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %2,6'sında (plasebo %3,9) bildirilmiştir. Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında çoğu olay (32/35) 1-2. Derece olup 3 olay 3. Derece idi. Hiçbir hasta kemik ağrısı nedeniyle tedaviyi sonlandırmadı. Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarında, kemik ağrısı 4.-6. Aylara (%3,7) kıyasla ilk 3 ay içerisinde en yaygındı (%16,6). Olayların çoğu (41/44 olay)



1.-2. Derece iken 3 olay 3. Dereceydi. 44 olaydan bir tanesi ciddi idi ve 1 olay tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Artralji

Artralji, luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %29,2'sinde (plasebo %14,3), luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %19,3'ünde (plasebo %11,9) ve luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %5,2'sinde (plasebo %11,8) bildirilmiştir. Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında çoğu olay (26/28) 1-2. Derece olup 2 olay 3. Derecedir. Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı ve transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında, artralji sırasıyla 2 (%0,9) ve 1 hastada (%1) tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Hipertansiyon

Luspatersept ile tedavi edilen hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre ortalama 5 mmHg artış olmuş, bu plasebo olan hastalarda gözlemlenmemiştir. Hipertansiyon, luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %8,5'inde (plasebo %9,2), luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %19,8'inde (plasebo %,2) ve luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %8,1'inde (plasebo %2,8) bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında ilk 8-12 ayda hipertansiyon insidansında artış gözlenmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Luspatersept ile tedavi edilen 5 hastada (%3,3) ve plasebo alan 3 hastada (%3,9) olmak üzere MDS hastalarında 3. Derece hipertansiyon olayları bildirilmiştir.

Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında, olayların çoğu (16/19) 1-2. Derece olup 3. Derece olaylar 3 hastada (%3,1) bildirilmiştir (plasebo %0,0). Transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarında, 3. Derece olaylar luspatersept ile tedavi edilen 4 hastada (%1,8) bildirilmiştir (plasebo %0,0) (bakınız bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık

Aşırı duyarlılık türünden reaksiyonlar (göz kapağı ödemi, ilaç aşırı duyarlılığı, yüzde şişme, periorbital ödem, yüz ödemi, anjiyoödem, dudaklarda şişme, ilaç erüpsiyonu), luspatersept ile tedavi edilen MDS hastalarının %4,6'sında (plasebo %2,6) transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %4,5'inde (plasebo %1,8) bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda olayların tümü Derece 1-2 idi. Luspatersept ile tedavi edilen transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarında, aşırı duyarlılık 1 hastada (%0,4) tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur. Yüz ödemi transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının %3,1'inde (plasebo %0,0) meydana gelmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon bölgesi eritemi, enjeksiyon bölgesi pruriti, enjeksiyon bölgesinde şişlik ve enjeksiyon bölgesinde döküntü dahil olmak üzere) transfüzyona bağımlı olmaya β -talasemi hastalarının %5,2'sinde (plasebo %0,0), MDS hastalarının %3,9'unda (plasebo %0,0) ve transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %2,2'sinde (plasebo %1,8) bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda olayların tümü 1. Derece idi ve hiçbirisi tedavinin sonlandırılmasına neden olmamıştır.

Tromboembolik olaylar

Tromboembolik olaylar (derin ven trombozu, portal ven trombozu, iskemik inme ve pulmoner embolizm) luspatersept alan transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının %3,6'sında (plasebo



%0,9) meydana gelmiştir. Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemideki pivot çalışmanın açık etiketli fazında, hastaların %0,7'sinde tromboembolik olay (yüzeysel tromboflebit) meydana gelmiştir. Olayların tümü splenektomi uygulanmış olan ve en az bir başka risk faktörü daha bulunan hastalarda bildirilmiştir. Luspatersept ve plasebo kollarındaki MDS hastalarında TEO'lar açısından farklılık gözlenmemiştir. Bakınız bölüm 4.4.

Ekstramedüller hematopoez kitleleri

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

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarının 6/96'sında (%6,3) EMH kitleleri meydana gelmiştir (plasebo %2). Olayların çoğu (5/6) 2. Derece ve 1'i 1. Derece idi. Bir hastada EMH kitleleri nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Çalışmanın açık etiketli bölümü sırasında, hastaların toplam 8/134'ü için (%60) ilave 2 hastada EMH kitleleri gözlenmiştir. Olayların çoğu (7/8) 1-2. Derece idi ve standart klinik uygulama ile tedavi edilebildi. 6/8 hastada, olay başladıktan sonra luspatersept tedavisine devam edildi. Bkz. bölüm 4.4.

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

Omurilik basısı

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarının 6/315'inde (%1,9) omurilik basısı veya EMH kitlelerine bağlı semptomlar meydana gelmiştir (plasebo %0). Dört hastada, ≥ 3 . Derece omurilik basısı semptomları nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

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

Travmatik kırık

Luspatersept alan transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemili 8 (%8,3) hastada (plasebo %2) ve luspatersept alan transfüzyona bağımlı β -talasemili 1 (%0,4) hastada (plasebo %0) travmatik kırık meydana gelmiştir. Transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında, luspatersept ile tedavi edilen 4 hastada (%4,2) ve plasebo alan 1 hastada (%2) ≥ 3 . Derece olaylar bildirilmiştir.

İmmünojenisite

MDS klinik çalışmalarında, luspatersept ile tedavi edilen ve anti-luspatersept antikollarının varlığı açısından değerlendirilebilen 260 MDS hastasının analizi, luspaterseptte karşı nötralize edici antikolları bulunan 9 (%3,5) MDS hastası dahil olmak üzere test edilen 23 (%8,8) MDS hastasının tedavisiyle ortaya çıkan anti-luspatersept antikolları açısından pozitif olduğunu göstermiştir.

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



Luspatersept serum konsantrasyonu, nötralize edici antikorların varlığında düşme eğilimi göstermiştir. Anti-luspatersept antikorları bulunan hastalar için bildirilen ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunmuyordu. Aşırı duyarlılık türü reaksiyonlar veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ile anti-luspatersept antikorlarının varlığı arasında bir ilişki yoktu.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Miyelodisplastik sendromlar

Luspaterseptin etkililik ve güvenliliği, halka sideroblastları olan ($\geq$ %15), Revize Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-R) çok düşük, düşük ya da orta riskli MDS nedeniyle RBC transfüzyonları ($\geq$ 2 ünite/8 hafta) gereken anemisi olan yetişkin hastalardaki çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışma olan MEDALIST'te (CE-536-MDS-001) değerlendirilmiştir. Hastaların eritropoez uyarıcı bir ajan (ESA) ile önceden tedavi almış ve yeterli yanıt vermemiş olmaları veya ESA için uygun olmamaları (ESA tedavisine serum eritropoietin (EPO) $>$ 200 U/L ile cevap verme olasılığı olmadığı belirlenen) veya ESA tedavisini tolere edememeleri gerekiyordu. Çalışmaya 5q (del5q) delesyonu olan MDS hastaları dahil edilmemiştir.

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



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

Tablo 7. ACE-536-MDS-001 çalışmasında <%5 ilik blastları olan MDS hastalarının başlangıç özellikleri

	Luspatersept (N=153)	Plasebo (N=76)
Demografik Bilgiler		
Yaş^a (yıl)		
Medyan (min, maks)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Yaş kategorileri, n (%)		
<64 yaş	29 (19,0)	16 (21,1)
65 -74 yaş	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75	52 (34,0)	31 (40,8)
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	94 (61,4)	50 (65,8)
Kadın	59 (38,6)	26 (34,2)
İrk, n (%)		
Siyah	1 (0,7)	0 (0,0)
Beyaz	107 (69,9)	51 (67,1)
Toplanmamış ya da bildirilmemiş	44 (28,8)	24 (31,6)
Diğer	1 (0,7)	1 (1,3)
Hastalık özellikleri		
Serum EPO (U/L) kategorileri^b, n (%)		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 ila 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Eksik	1 (0,7)	0
Serum ferritin (µg/L)		
Medyan (min,maks)	1089,2 (64, 5968)	1122,1 (165, 5849)
IPSS-R sınıflandırması risk kategorisi, n (%)		
Çok düşük	18 (11,8)	6 (7,9)
Düşük	109 (71,2)	57 (75,0)
Orta	25 (16,3)	13 (17,1)
Diğer	1 (0,7)	0
Başlangıç RBC Transfüzyon yükü/ 8 hafta^c, n (%)		
≥ 6 ünite	66 (43,1)	33 (43,4)
≥ 6 ila < 8 ünite	35 (22,9)	15 (20,2)
≥ 8 ila < 12 ünite	24 (15,7)	17 (22,4)
≥ 12 ünite	7 (4,6)	1 (1,3)
< 6 ünite	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 ila < 6 ünite	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 ünite	46 (30,1)	20 (26,3)



Hb^d (g/dL)		
Medyan (min, maks)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutasyonlu	149 (92,2)	65 (85,5)
Mutasyonsuz	12 (7,8)	10 (13,2)
Eksik	0	1 (1,3)

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

^a Yaş, bilgilendirilmiş oluru imzalama tarihine göre hesaplanmıştır.

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

^c Randomizasyondan önceki 16 hafta içinde toplanan.

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

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 8. ACE-536-MDS-001 çalışmasında MDS hastalarındaki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=153)	Plasebo (N=76)
Primer sonlanım noktası		
• RBC-TI ≥ 8 hafta (Hafta 1-24) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	24,56 (14,48, 34,64)	
Olasılık oranı (%95 GA) ^a	5,065 (2,278, 11,259)	
p-değeri ^a	<0,0001	
Sekonder sonlanım noktaları		
• RBC-TI ≥ 12 hafta (Hafta 1-24) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	20,00 (10,92, 29,08)	
Olasılık oranı (%95 GA) ^a	5,071 (2,002, 12,844)	
p-değeri ^a	0,0002	
• RBC-TI ≥ 12 hafta (Hafta 1-48) Yanıt verenlerin sayısı (yanıt oranı %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Yanıt oranında ortak risk farkı (%95 GA)	21,37 (11,23, 31,51)	
Olasılık oranı (%95 GA) ^a	4,045 (1,827, 8,956)	
p-değeri ^a	0,0003	



Transfüzyon olayının sıklığı^c		
• 1.-24. Haftalar Aralıklı transfüzyon oranı (%95 GA)	6,26 (5,56, 7,05)	9,20 (7,98, 10,60)
Plasebo karşısında bağıl risk	0,68 (0,58, 0,80)	
• 25.-48. Haftalar Aralıklı transfüzyon oranı (%95 GA)	6,27 (5,47, 7,19)	8,72 (7,40, 10,28)
Plasebo karşısında bağıl risk	0,72 (0,60, 0,86)	
RBC Transfüzyon üniteleri^c		
• 1.-24. Haftalar Başlangıçtaki transfüzyon yükü <6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	7,2 (0,58) 6,0, 8,3	12,8 (0,82) 11,1, 14,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-5,6 (1,01) -7,6, -3,6	
Başlangıçtaki transfüzyon yükü ≥6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	18,9(0,93) 17,1, 20,8	23,7(1,32) 21,1, 26,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-4,8 (1,62) -8,0, -1,6	
• 25.-48. Haftalar Başlangıçtaki transfüzyon yükü <6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8(0,82) 10,1, 13,4
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-4,3 (1,00) -6,3, -2,3	
Başlangıçtaki transfüzyon yükü ≥6 ünite/8 hafta LS Ortalaması (SE) LS ortalaması için %95 GA	19,6(1,13) 17,4, 21,9	22,9(1,60) 19,7, 26,0
LS ortalaması farkı (SE) (plasebo karşısında luspatersept) LS ortalaması farkı için %95 GA	-3,3(1,96) -7,1, 0,6	

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

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

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

^c Başlangıç impütasyonu kullanılan post-hoc analiz.

Başlangıçta yüksek endojen EPO seviyesine (200-500 U/L) sahip hastalar dahil olmak üzere ≥12 hafta transfüzyondan bağımsızlık kullanılarak analiz edilen çoğu alt grupta, plasebo karşısında luspatersept lehine bir tedavi etkisi gözlenmiştir, (%0,0 *karşısında* %23,3, keşifsel analiz).



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

Keşifsel bulgular

Tablo 9. ACE-536-MDS-001 çalışmasında MDS hastalarındaki keşifsel etkililik sonuçları

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

Hb=hemoglobin

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

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

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

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

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



Transfüzyona bağımlı β -talasemi

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

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

Toplam 336 yetişkin hasta, her 3 haftada bir subkutan yoldan luspatersept 1,0 mg/kg (n=224) veya plasebo (n=112) alacak şekilde randomize edilmiştir. 1,25 mg/kg'a kadar doz titrasyonuna izin verilmiştir. Hb düzeyine bağlı olarak doz ertelenebilmiş ya da azaltılabilmektedir. Tüm hastalar, RBC transfüzyonları, demir şelasyon ajanları, antibiyotik, antiviral ve antifungal tedavi kullanımı, ve beslenme desteği dahil olmak üzere en iyi destekleyici bakımı (BSC) gerektiğinde alabilmektedir. Çalışmaya Hb S/ β -talasemi veya alfa (α)-talasemi ya da majör organ hasarı (karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği) olan hastalar dahil edilmemiştir. Yakın zamanda DVT veya inme veya yakın zamanda ESA, immünoşüpresan veya hidroksiüre tedavisi görmüş hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasındaki β -talasemi hastalarının önemli başlangıç hastalık karakteristikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasında transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarındaki başlangıç özellikleri

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



Hastalık özellikleri		
Transfüzyon öncesi Hb eşiği^a, 12 haftalık hazırlık (g/dL) Medyan (min, maks)	9,30 (4,6, 11,4)	9,16 (6,2, 11,5)
Başlangıçtaki transfüzyon yükü 12 hafta Medyan (min, maks) (ünite/12 hafta) (-12. Hafta ila 1. Gün)	6,12 (3,0, 14,0)	6,27 (3,0, 12,0)
B-talasemi gen mutasyonu gruplandırması, n (%) β0/β0 β0/β0 olmayan Eksik ^b	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

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

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

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

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 11. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasında transfüzyona bağımlı β-talasemi hastalarındaki etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=224)	Plasebo (N=112)
Primer sonlanım noktası		
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre ≥%33 azalma		
13.-24. Haftalar	48 (21,4)	5 (4,5)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	17,0 (10,4, 23,6)	
p-değeri ^b	<0,0001	
37.-48. Haftalar	44 (19,6)	4 (3,6)
Sekonder sonlanım noktası		
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre ≥%50 azalma		
13.-24. Haftalar	17 (7,6)	2 (1,8)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	5,8 (1,6, 10,1)	
p-değeri ^b	0,0303	
37.-48. Haftalar	23 (10,3)	1 (0,9)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	9,4 (5,0, 13,7)	
p-değeri ^b	0,0017	

GA = güven aralığı.

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

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



Keşifsel bulgular

Tablo 12. ACE-536-B-THAL-001 çalışmasındaki transfüzyona bağımlı β -talasemi hastalarındaki keşifsel etkililik sonuçları

Sonlanım noktası	Luspatersept (N=224)	Plasebo (N=112)
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre $\geq$%33 azalma		
Herhangi ardışık 12 hafta*	158 (70,5)	33 (29,5)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	41,1 (30,7, 51,4)	
Herhangi ardışık 24 hafta*	92 (41,1)	3 (2,7)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	38,4 (31,3, 45,5)	
Tedaviden önceki 12 haftalık aralığa kıyasla ardışık 12 hafta boyunca en az 2 ünite azalma ile RBC transfüzyon yükünde başlangıca göre $\geq$%50 azalma		
Herhangi ardışık 12 hafta*	90 (40,2)	7 (6,3)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	33,9 (26,1, 41,8)	
Herhangi ardışık 24 hafta*	37 (16,5)	1 (0,9)
Oranlardaki fark (%95 GA) ^a	15,6 (10,5, 20,8)	
Transfüzyon yükünde başlangıca göre en küçük karede (LS) ortalama değişiklik (RBC ünitesi/48 hafta)		
1. Hafta ila 48. Hafta		
LS ortalaması	-4,67	+1,16
LS farkı ortalaması (luspatersept-plasebo) (%95 GA) ^b	-5,83 (-7,01, -4,6)	
49. Hafta ila 96. Hafta		
LS ortalaması	-5,66	+2,19
LS farkı ortalaması (luspatersept-plasebo) (%95 GA) ^b	-7,84 (-14,44, -1,25)	

ANCOVA=kovaryans analizi; GA = güven aralığı.

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

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

48. haftada plasebo kolundaki bir artışa kıyasla luspatersept kolunda başlangıca göre ortalama serum ferritin seviyelerinde bir düşüş gözlemlenmiştir (-347,8 g/L en küçük kare tedavi farkı ile sonuçlanan +114,28 μ g/L karşısında -233,51 μ g/L (%95 GA: -(516,95, -178,65))

Luspaterseptte yanıt veren, herhangi bir ardışık 12 haftalık aralıkta transfüzyon yükünde en az %33 azalma görülenlerin toplamda %80,4'ü (127/158) analiz sırasında 2 veya daha fazla yanıt epizodlarına ulaşmıştır.

Transfüzyona -bağımlı olmayan β -talasemi

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



değerlendirilmiştir.

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

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

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

Tablo 13 ACE-536-B-THAL-002 çalışmasında transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemili hastaların başlangıç karakteristikleri

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



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

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

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



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

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

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

Etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Tablo 14 ACE-536-B-THAL-002 çalışmasında transfüzyona bağımlı olmayan β -talasemi hastalarında etkililik sonuçları

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

GA = güven aralığı; Hb = hemoglobin

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

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

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

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

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

Pediyatrik popülasyon

Miyelodisplastik sendromlar

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

β -talasemi

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



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllüler ve hastalarda, luspatersept subkutan uygulamadan sonra yavaşça emilmekte olup, tüm doz seviyelerinde serumda C_{maks} genellikle dozdan yaklaşık 7 gün sonra gözlemlenmiştir. Popülasyon farmakokinetik (FK) analizi, dolaşımdaki luspatersept emiliminin incelenen doz aralığında doğrusal olduğunu ve emilimin subkutan enjeksiyon konumundan (üst kol, uyluk ve abdomen) önemli ölçüde etkilenmediğini düşündürmektedir. EAA'nın bireyler arası değişkenliği MDS hastalarında yaklaşık %38 ve β -talasemi hastalarında %36'ydı.

Dağılım:

Önerilen dozlarda, ortalama görünür dağılım hacmi MDS hastaları için 9,68 L ve β -talasemi hastaları için 7,26 L idi. Küçük dağılım hacmi, luspaterseptin büyük moleküler kütlesi ile tutarlı olarak özellikle ekstrasellüler sıvılarda tutulduğuna işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Glomerüler filtrasyon boyutu dışlama eşiğinin üzerindeki büyük moleküler kütlesi nedeniyle luspaterseptin idrarla atılması beklenmemektedir. Önerilen dozlarda, ortalama görünür toplam klirens MDS hastaları için 0,516 L/gün ve β -talasemi hastaları için 0,437 L/gün idi. Serumdaki ortalama yarı ömür MDS hastaları için yaklaşık 13 gün ve β -talasemi hastaları için 11 gündü.

Doğrusallık/Doğrusallık Olmayan Durum:

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

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



Hb yanıtı:

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Karaciğer yetmezliği:

Luspatersept için popülasyon FK analizi, Ulusal Kanser Enstitüsünün hepatik fonksiyon bozukluğu kriterleri kullanılarak tanımlanmış normal karaciğer fonksiyonu (BIL, ALT ve $AST \leq ULN$; $N = 207$), hafif karaciğer yetmezliği (BIL $> 1 - 1,5 \times ULN$ ile ALT veya $AST > ULN$; $N = 160$), orta derecede karaciğer yetmezliği (BIL $> 1,5 - 3 \times ULN$, herhangi bir ALT ya da AST; $N = 138$) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (BIL $> 3 \times ULN$, herhangi bir ALT ya da AST; $N = 40$) olan hastaları kapsıyordu. Karaciğer fonksiyonu kategorileri, yüksek karaciğer enzimleri (ALT veya AST, $3 \times ULN$ 'ye kadar) ve yüksek total BIL'in (4 – 246 μ mol/L) luspatersept klirensi üzerinde etkisi gözlemlenmemiştir. Karaciğer fonksiyonu gruplarında ortalama kararlı durum C_{maks} ve EAA değerlerinde klinik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Karaciğer enzimleri (ALT veya AST) $\geq 3 \times ULN$ olan hastalar için FK verileri yeterli değildir. Özel bir çalışma yapılmadığından karaciğer sirozu olan hastalar (Child-Pugh Sınıf A, B ve C) için FK verisi mevcut değildir.

Böbrek yetmezliği:

Luspatersept için popülasyon FK analizi, normal böbrek fonksiyonu (eGFR ≥ 90 mL/dak/1,73 m²; $N = 315$), hafif böbrek yetmezliği (eGFR 60 ila 89 mL/dak/1,73 m²; $N = 171$) veya orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR 30 ila 59 mL/dak/1,73 m²; $N = 59$) olan hastaları kapsıyordu. Luspatersept serum düzeyleri (EAA) hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre %27 ila %41 daha yüksek bulunmuştur. Ciddi böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dak/1,73 m²) veya son evre böbrek hastalığı olan hastalar için FK verileri mevcut değildir.

Diğer intrinsik faktörler:

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



Aşağıdaki başlangıç hastalık özelliklerinin luspatersept klirensi üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi olmamıştır: serum eritropoietin seviyesi, RBC transfüzyon yükü, MDS halka sideroblastlar, β -talasemi genotipi ($\beta 0/\beta 0$ karşısında $\beta 0$ olmayan/ $\beta 0$) ve splenektomi.

Luspaterseptin dağılım hacmi ve klirensi vücut ağırlığındaki artışla birlikte artmış olup bu durum ağırlık esaslı dozlam rejimini desteklemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tek ve tekrarlı doz toksisitesi

Luspaterseptin sıçanlarda tekrarlı uygulamasının ardından toksisiteler arasında membranoproliferatif glomerülonefrit, konjesyon, nekroz ve/veya adrenal bezlerin mineralizasyonu; hepatoselüler vakuolasyon ve nekroz; midenin glandüler kısmında mineralizasyon ile histoloji bulguları olmaksızın azalan kalp ve akciğer ağırlıkları yer alıyordu. Sıçanlarda ve tavşanlarda (juvenil ve üreme toksisitesi çalışmaları dahil) yapılan çeşitli çalışmalarda şişmiş arka ayakların/ayakların klinik gözlemi kaydedilmiştir. Bir juvenil sıçanda, bu histopatolojik olarak yeni kemik oluşumu, fibrozis ve inflamasyon ile korelasyon göstermiştir. Maymunlarda ayrıca membranoproliferatif glomerülonefrit görülmüştür. Maymunlardaki diğer toksisiteler arasında vasküler dejenerasyon ve koroid pleksusta enflamatuvar infiltratları bulunuyordu.

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

Karsinogenez ve mutageniz

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

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

Fertilite

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

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



Embriyo-fetal gelişim (EFD)

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

Doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim

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

Jüvenil toksisitesi

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



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
36 ay

Sulandırdıktan sonra

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

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

Sulandırılmış çözeltiyi dondurmayınız.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal karton ambalajında saklayınız.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

REBLOZYL 25 mg Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz

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

Ambalaj boyutu: 1 flakon



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

REBLOZYL uygulanmadan önce hafifçe sulandırılmalıdır. Hızlı çalkalanmasından kaçınılmalıdır.

Ürünün sulandırılması

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

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

Sulandırmak için aşağıdaki adımlar izlenmelidir:

1. Renkli kapak flakondan çıkarılır ve üst kısmı alkollü bezle silinir.
2. Uygun ölçek çizgileri bulunan bir enjektör yardımı ile flakona 0,68 mL enjeksiyonluk su eklenir, iğne bu sırada akışı liyofilize toz üzerine yönlendirir. Bir dakika bekletilir. 25 mg'lık flakon sulandırıldıktan sonra en az 0,5 mL çözelti (50 mg/mL luspatersept) içerecektir.
3. Sulandırma için kullanılan iğne ve enjektör atılır. Bunlar subkutan enjeksiyon için kullanılmamalıdır.
4. Flakon 30 saniye boyunca dairesel hareketle yavaşça döndürülür. Döndürme bırakılır ve 30 saniye boyunca flakon dik şekilde bekletilir.
5. Çözelti içerisinde çözünmemiş toz olup olmadığını görmek üzere flakon incelenir. Çözünmemiş toz gözlemlenirse, toz tamamen çözünene dek 4.adım tekrarlanır.
6. Flakon ters çevrilir ve 30 saniye boyunca ters çevrilmiş olarak yavaşça döndürülür. Flakon tekrar dik konuma getirilir ve 30 saniye boyunca dik şekilde bekletilir.
7. Flakonun yanlarındaki malzemenin tamamen çözünmesini sağlamak üzere 6.adım yedi kez daha tekrarlanır.
8. Uygulama öncesinde sulandırılmış çözelti görsel olarak incelenir. Doğru şekilde karıştırıldığında, Reblozyl sulandırılmış çözeltisi renksiz ila açık sarı, berrak ila hafif opak bir çözelti olup, gözle görülebilir yabancı partikül madde içermez. Çözünmemiş ürün ya da yabancı partikül madde gözlemlenmesi durumunda kullanılmamalıdır.
9. Sulandırılmış çözelti hemen kullanılmayacaksa saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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



8. RUHSAT NUMARASI

2022/412

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 29.07.2022

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

