



REBLOZYL[®] 25 mg Polvo para Solución Inyectable

REBLOZYL[®] 75 mg Polvo para Solución Inyectable

(luspatercept)

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 3.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Administración Subcutánea

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 25 mg de luspatercept. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 50 mg de luspatercept.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Cada vial contiene 75 mg de luspatercept. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 50 mg de luspatercept.

Luspatercept se produce en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante la técnica de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

Reblozyl está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio (ver sección 4.1).

Reblozyl está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia asociada con beta-talasemia dependiente y no dependiente de transfusiones (ver sección 4.1).

3.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

Cálculo de la dosis

La dosis total, según el peso del paciente (kg), se calcula de la siguiente manera: Dosis total (mg) = Nivel de dosis (mg/kg) × peso paciente (kg), cada tres semanas.

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1.0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

- *Síndromes mielodisplásicos (SMD)*

El rango de concentración de Hb deseada que se recomienda está entre 10 g/dL y 12 g/dL. A continuación se proporciona el aumento de dosis en caso de respuesta insuficiente.

Tabla 1: Aumento de dosis por respuesta insuficiente

Dosis de 1 mg/kg	Aumento de dosis
Si después de al menos 2 dosis consecutivas de 1.0 mg/kg, el paciente: <ul style="list-style-type: none">• no está libre de transfusiones de glóbulos rojos, o• no alcanza una concentración de Hb ≥ 10 g/dL y el aumento de Hb es < 1 g/dL	<ul style="list-style-type: none">• Se debe aumentar la dosis a 1.33 mg/kg
Dosis de 1.33 mg/kg	Aumento de dosis
Si después de al menos 2 dosis consecutivas de 1.33 mg/kg, el paciente: <ul style="list-style-type: none">• no está libre de transfusiones de glóbulos rojos, o• no alcanza una concentración de Hb ≥ 10 g/dL y el aumento de Hb es < 1 g/dL	<ul style="list-style-type: none">• Se debe aumentar la dosis a 1.75 mg/kg

La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis.

En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis (ver Tabla 2).

- *β -talasemia dependiente de transfusiones*

Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1.25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1.25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis (ver Tabla 3).

- *β -talasemia no dependiente de transfusiones*

En pacientes que no logran una respuesta o no la mantienen, definida como un aumento desde la condición basal en la Hb previa a la dosis ≥ 1 g/dL luego de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) en el mismo nivel de dosis (en ausencia de transfusiones, es decir, al menos 3 semanas después de la última transfusión), la dosis debe aumentarse en un nivel de dosis (ver Tabla 3). La dosis no debe exceder la dosis máxima de 1.25 mg/kg cada 3 semanas.

Aumento al siguiente nivel de dosis

A continuación, se proporciona el aumento al siguiente nivel de dosis sobre la base de la dosis actual:

Tabla 2: Aumento al siguiente nivel de dosis para SMD

Dosis actual	Dosis aumentada
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1.75 mg/kg

Tabla 3: Aumento al siguiente nivel de dosis para β -talasemia

Dosis actual	Dosis aumentada
0.6 mg/kg*	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.25 mg/kg

* Aplicable solo a la β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Reducción de dosis y aplazamiento de dosis

En caso de un aumento de Hb > 2 g/dL dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones en comparación con el valor de Hb a la dosis previa, la dosis de Reblozyl debe reducirse en un nivel de dosis.

Si el valor de Hb es ≥ 12 g/dL en ausencia de transfusiones durante al menos 3 semanas, la dosis debe aplazarse hasta que la Hb sea ≤ 11.0 g/dL. Si también se observa un aumento rápido concomitante de la Hb a partir del valor de Hb a la dosis previa (> 2 g/dL dentro de las 3 semanas en ausencia de transfusiones), se debe considerar una reducción de dosis de un nivel luego del aplazamiento de la dosis.

La dosis no debe reducirse por debajo de 0.8 mg/kg (para SMD o para β -talasemia dependiente de transfusiones) ni por debajo de 0.6 mg/kg (para β -talasemia no dependiente de transfusiones).

A continuación, se proporcionan las dosis reducidas durante el tratamiento con luspatercept:

Tabla 4: Dosis reducidas para SMD

Dosis actual	Dosis reducida
1.75 mg/kg	1.33 mg/kg
1.33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0.8 mg/kg

Tabla 5: Dosis reducidas para β -talasemia

Dosis actual	Dosis reducida
1.25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0.8 mg/kg
0.8 mg/kg	0.6 mg/kg*

* Aplicable solo a la β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas

Las instrucciones sobre interrupciones o reducciones de dosis para reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con luspatercept se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Instrucciones sobre modificación de la dosis

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento*	Instrucciones de dosis
Reacciones adversas de Grado 2 (ver sección 3.8), incluida hipertensión de Grado 2 (ver secciones 3.4 y 3.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Reiniciar en la dosis previa cuando la reacción adversa haya mejorado o retornado a la condición basal
Hipertensión de Grado ≥ 3 (ver secciones 3.4 y 3.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Reiniciar en una dosis reducida una vez que la presión arterial esté controlada según la guía de reducción de dosis
Otras reacciones adversas de Grado ≥ 3 persistentes (ver sección 3.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento • Reiniciar en la dosis previa o en una dosis reducida cuando la reacción adversa haya mejorado o retornado a la condición basal según la guía de reducción de dosis
Masas de hematopoyesis extramedular (HEM) que causan complicaciones graves (ver secciones 3.4 y 3.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar el tratamiento

* Grado 1: leve; Grado 2: moderada; Grado 3: grave; y Grade 4: potencialmente mortal.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación (ver Tabla 2 y Tabla 3).

Interrupción

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional (para pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones), o un aumento desde la Hb basal en ausencia de transfusiones (para pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones), o una disminución en la carga de transfusiones, sin ningún incremento de la Hb basal (para pacientes con SMD) después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl (ver sección 4.2). Se dispone de datos limitados en pacientes con β -talasemia ≥ 60 años de edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total $>$ límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $<3 \times$ LSN (ver sección 4.2).

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN o lesión hepática CTCAE de grado ≥ 3 debido a la falta de datos (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [VFGe] individual de 30 a 89 ml/min).

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFG individual < 30 ml/min) debido a la falta de datos clínicos (ver sección 4.2). Se ha observado que los pacientes con insuficiencia renal al inicio tienen mayor exposición (ver sección 4.2). En consecuencia, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca en busca de reacciones adversas y se debe ajustar la dosis de manera acorde (ver Tabla 6).

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad con β -talasemia, no es apropiado.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 años y menos de 18 años de edad para la indicación de β -talasemia. Para consultar los datos preclínicos, ver la sección 4.3.

Vía de administración

Para uso por vía subcutánea.

Reblozyl se debe reconstituir con cuidado antes de la administración. No se debe agitar bruscamente.

Reconstitución del medicamento

Reblozyl se suministra en forma de polvo liofilizado para reconstitución antes del uso. Para la reconstitución de Reblozyl se debe utilizar únicamente agua estéril para inyección.

Se efectuará la reconstitución del número de viales de Reblozyl pertinente para alcanzar la dosis deseada. Se debe utilizar una jeringa graduada durante la reconstitución para garantizar la exactitud de la dosis.

Para la reconstitución deben seguirse los siguientes pasos:

1. Quitar la tapa de color del vial y limpiar la parte superior con una toallita con alcohol.
2. Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable
Añadir 0,68 ml de agua estéril para inyección en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 25 mg proporcionará un mínimo de 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Añadir 1,6 ml de agua estéril para inyección en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 75 mg proporcionará un mínimo de 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Desechar la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución. No utilizarlas para la inyección subcutánea.
4. Mover suavemente el vial con un movimiento circular durante 30 segundos. Cesar de mover y dejar el vial en posición vertical durante 30 segundos.
5. Inspeccionar el vial para verificar que no hay polvo sin disolver en la solución. Si se observa polvo sin disolver, repetir el paso 4 hasta que se haya disuelto por completo.
6. Invertir el vial y moverlo suavemente en posición invertida durante 30 segundos. Colocar el vial de nuevo en posición vertical y dejar reposar durante 30 segundos.
7. Repetir el paso 6 siete veces más para garantizar la reconstitución completa del material situado en los laterales del vial.
8. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. Si se mezcla correctamente, la solución reconstituida de Reblozyl es una solución de incolora a amarillenta, de transparente a ligeramente opalescente, en la que no se aprecian partículas extrañas. No utilizar si se observan partículas extrañas o parte del medicamento sin disolver.
9. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, ver las condiciones de conservación en la sección 5.3.

Después de la reconstitución, la solución de Reblozyl se debe inyectar por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Se debe calcular el volumen de administración total exacto de la solución reconstituida necesario para el paciente y transferir lentamente desde el(los) vial(es) unidosis a una jeringa.

El volumen máximo recomendado del medicamento por lugar de inyección es de 1.2 ml. Si fuera necesario administrar más de 1.2 ml, el volumen total se debe dividir en inyecciones de volumen similar y administrar en zonas separadas usando la misma localización anatómica pero en lados opuestos del cuerpo.

Si es necesario administrar varias inyecciones, se debe utilizar una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección subcutánea. No se debe administrar más de una dosis procedente de un mismo vial.

Si la solución de Reblozyl se ha refrigerado después de la reconstitución, se debe retirar del refrigerador 15-30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.

3.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1.
- Embarazo (ver sección 3.6).
- Pacientes que requieran tratamiento para controlar el crecimiento de masas de HEM (ver sección 3.4).

3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Eventos tromboembólicos

En pacientes con β -talasemia, se informaron eventos tromboembólicos (ETEs) en el 3.6% (8/223) de los pacientes tratados con luspatercept en la fase a doble ciego del estudio pivotal en pacientes dependientes de transfusiones y en el 0.7% (1/134) de los pacientes durante la fase abierta del estudio pivotal en pacientes no dependientes de transfusiones. Los ETEs notificados incluyeron trombosis venosa profunda (DVT), trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico y tromboflebitis superficial (ver sección 3.8). Todos los pacientes con ETEs se habían sometido a una esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo de ETEs (p. ej., antecedentes de trombocitosis o uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal). No se detectó una correlación entre la incidencia de ETEs y una concentración de Hb elevada. En los pacientes con β -talasemia, una esplenectomía y otros factores de riesgo de ETEs, se deben sopesar las posibles ventajas del tratamiento con luspatercept frente al riesgo de ETEs. En los pacientes de mayor riesgo con β -talasemia se debe considerar la tromboprolifaxis conforme a las guías clínicas vigentes.

En pacientes con SMD, se reportaron ETEs en el 3.9% (13/335) de los pacientes tratados con luspatercept. Los ETEs reportados incluyeron isquemia cerebral y accidente cerebrovascular en el 1.2% (4/335) de los pacientes. Todos los ETEs ocurrieron en pacientes con factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica) y no se correlacionaron con niveles elevados de Hb, plaquetas o hipertensión.

Masas de hematopoyesis extramedular

En pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones, se observaron masas de hematopoyesis extramedular (HEM) en el 3.2% (10/315) de los pacientes tratados con luspatercept en el estudio pivotal y en el estudio de seguimiento a largo plazo. Se produjeron síntomas de compresión de la médula espinal debido a masas de EMH en el 1.9% (6/315) de los pacientes tratados con luspatercept (ver sección 3.8).

En pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones, se observaron masas de HEM en el 6.3% (6/96) de los pacientes tratados con luspatercept en el estudio pivotal. Se produjo compresión de la médula espinal debido a masas de EMH en el 1.0% (1/96) de los pacientes tratados con luspatercept. Durante la parte abierta del estudio, se observaron masas de HEM en 2 pacientes adicionales, para un total de 8/134 (6.0%) de los pacientes (ver sección 3.8).

Los pacientes con masas de HEM pueden experimentar un empeoramiento de estas masas y complicaciones durante el tratamiento. Los signos y síntomas pueden variar según la localización anatómica. Los pacientes deben ser monitoreados al inicio y durante el tratamiento por síntomas y signos o complicaciones resultantes de las masas de HEM, y deben ser tratados de acuerdo con las guías clínicas. El tratamiento con luspatercept debe suspenderse en caso de complicaciones graves por masas de HEM.

Aumento de la presión arterial

En estudios pivotaes de SMD y β -talasemia, los pacientes tratados con luspatercept tuvieron un aumento promedio de la presión arterial sistólica y diastólica de 5 mmHg desde la condición basal (ver sección 3.8).

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en los primeros 12 meses de tratamiento en pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept hasta 5 mm Hg desde el valor basal (ver sección 3.8).

El tratamiento debe iniciarse solo si la presión arterial está adecuadamente controlada. Se debe monitorear la presión arterial antes de cada administración de luspatercept. La dosis de luspatercept puede requerir un ajuste o puede retrasarse, y los pacientes deben recibir tratamiento para la hipertensión según las guías clínicas actuales (ver Tabla 6 en la sección 3.2). El beneficio potencial del tratamiento con Reblozyl debe reevaluarse en caso de hipertensión persistente o exacerbaciones de la hipertensión preexistente.

Fractura traumática

En pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones, se observaron fracturas traumáticas en el 0.4% (1/223) de los pacientes tratados con luspatercept.

En pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones, se observaron fracturas traumáticas en el 8.3% (8/96) de los pacientes tratados con luspatercept. Los pacientes deben ser informados del riesgo de fractura traumática.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos de interacciones formales. El uso concomitante de quelantes del hierro no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de luspatercept.

3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación /anticoncepción en mujeres

Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Reblozyl y durante al menos los 3 meses siguientes a la administración de la última dosis. Antes de iniciar el tratamiento con Reblozyl, las mujeres con capacidad de gestación deben someterse a una prueba de embarazo y se les debe proporcionar la tarjeta de información para la paciente.

Embarazo

El tratamiento con Reblozyl no se debe iniciar si la mujer está embarazada (ver sección 3.3).

No hay datos relativos al uso de Reblozyl en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 4.3). Reblozyl está contraindicado durante el embarazo (ver sección 3.3). Si una paciente se queda embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl.

Lactancia

Se desconoce si luspatercept o sus metabolitos se excreta en la leche materna. Se ha detectado luspatercept en la leche de ratas lactantes (ver sección 4.3). Puesto que se desconocen los efectos adversos de luspatercept en los recién nacidos/niños en período de lactancia, se debe decidir si es

necesario interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Reblozyl y 3 meses después de la última administración o interrumpir el tratamiento con Reblozyl tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de luspatercept sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios realizados en animales indican que luspatercept puede tener efectos perjudiciales para la fertilidad femenina (ver sección 4.3).

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Reblozyl sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La capacidad de reacción cuando se llevan a cabo estas tareas puede verse afectada debido al riesgo de cansancio, vértigo, mareos o síncope (ver sección 3.8). Por tanto, se debe recomendar a los pacientes que procedan con precaución hasta que sepan cómo afecta el medicamento a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Síndromes mielodisplásicos

Las reacciones adversas al medicamento reportadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Reblozyl (al menos 15% de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, náuseas, astenia, mareos, edema periférico y dolor de espalda. Las reacciones adversas al medicamento de Grado ≥ 3 reportadas con mayor frecuencia (al menos 2% de los pacientes) incluyeron eventos de hipertensión (12.5%), síncope (3.6%), disnea (2.7%), fatiga (2.4%) y trombocitopenia (2.4%). Las reacciones adversas serias al medicamento reportadas con mayor frecuencia (al menos 1% de los pacientes) fueron infección del tracto urinario (1.8%), disnea (1.5%) y dolor de espalda (1.2%).

Los casos de astenia, fatiga, náuseas, diarrea, hipertensión, disnea, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento.

La discontinuación del tratamiento debido a un evento adverso se produjo en el 10.1% de los pacientes tratados con luspatercept. La razón más común para la discontinuación del tratamiento en el brazo de luspatercept fue la progresión del SMD subyacente.

Se produjeron retrasos en la dosis debido a un nivel de Hb predosis ≥ 12.0 g/dL en el 24.3% de los pacientes tratados con luspatercept.

β -talasemia dependiente de transfusiones

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Reblozyl (al menos el 15 % de los pacientes) fueron cefalea, dolor óseo y artralgia. La reacción adversa al medicamento de grado ≥ 3 notificada con mayor frecuencia fue hiperuricemia. Las reacciones adversas más graves notificadas fueron eventos tromboembólicos: trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular isquémico trombosis de la vena porta y embolia pulmonar (ver sección 3.4).

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El 2.6 % de los pacientes tratados con luspatercept interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en el grupo de luspatercept fueron artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

β -talasemia no dependiente de transfusiones

Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Reblozyl (en al menos el 15% de los pacientes) fueron dolor óseo, dolor de cabeza, artralgia, dolor de espalda, prehipertensión e hipertensión. La reacción adversa de Grado ≥ 3 notificada con mayor frecuencia

y más grave (en al menos el 2% de los pacientes) fue fractura traumática. Se produjo compresión de la médula espinal debido a masas de HEM en el 1% de los pacientes.

El dolor óseo, el dolor de espalda, la infección de vías respiratorias superiores, la artralgia, el dolor de cabeza y la prehipertensión se presentaron con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento.

La mayoría de las reacciones adversas al medicamento no fueron serias y no requirieron la discontinuación. Se produjo la discontinuación del tratamiento debido a una reacción adversa en el 3.1% de los pacientes tratados con luspatercept. Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron compresión de la médula espinal, hematopoyesis extramedular y artralgia.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia más alta de cada reacción adversa que se observó y se reportó en los pacientes de los estudios pivotaes en SMD y β -talasemia y el estudio de seguimiento a largo plazo se muestra en la Tabla 7 a continuación. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y término preferente. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y desconocida (es decir, no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 7: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en pacientes tratados con Reblozyl para SMD y/o β -talasemia en los cuatro estudios pivotaes

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
Infecciones e infestaciones	bronquitis	Frecuente	Frecuente ^a
	infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente ^a
	infección de vías respiratorias	Frecuente	
	infección de las vías respiratorias altas	Frecuente	Muy frecuente ^a
	gripe	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Hematopoyesis extramedular ^{VI}	Desconocida ^{VII}	Frecuente
	Trombocitopenia	Frecuente	
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad ^{I, VI}	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hiperuricemia	Frecuente	Frecuente
	Deshidratación	Frecuente	
	Disminución del apetito	Frecuente	
	Desequilibrio electrolítico ^{IX}	Muy frecuente	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuente	Muy frecuente ^b
	Ansiedad	Frecuente	Frecuente
	Irritabilidad		Frecuente
	Estado de confusión	Frecuente	

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
Trastornos del sistema nervioso	mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
	cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
	Migraña		Frecuente ^b
	Compresión de médula espinal ^{VI}		Frecuente
	síncope/presíncope	Frecuente	Frecuente ^a
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo/vértigo postural	Frecuente	Frecuente ^a
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	Frecuente	
	Insuficiencia cardíaca	Frecuente	
Trastornos vasculares	prehipertensión		Muy frecuente ^b
	hipertensión ^{II, VI}	Muy frecuente	Muy frecuente
	Taquicardia	Frecuente	
	eventos tromboembólicos ^{IV, VI}	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuente	
	Epistaxis	Frecuente	Frecuente ^b
	Disnea ^{VIII}	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	Muy frecuente ^b
	Malestar abdominal	Frecuente	
	diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente ^a
	náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Frecuente	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	Muy frecuente	Muy frecuente
	artralgia ^{VI}	Frecuente	Muy frecuente
	dolor óseo ^{VI}	Frecuente	Muy frecuente
	Mialgia	Frecuente	
	Debilidad muscular	Frecuente	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria		Frecuente ^b
	Albuminuria		Frecuente ^b
	Lesión renal ^X	Frecuente	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de pecho no cardíaco	Frecuente	
	Enfermedad tipo influenza	Frecuente	
	cansancio	Muy frecuente	Muy frecuente ^a
	astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	reacciones en el lugar de la inyección ^{III, VI}	Frecuente	Frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente	
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa	Frecuente	Frecuente ^V

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia (todos los grados) en el SMD	Frecuencia (todos los grados) en la β -talasemia
	Aumento de aspartato aminotransferasa	Frecuente	Muy frecuente ^V
	Aumento de bilirrubina en sangre	Frecuente	Muy frecuente ^V
	Aumento de gamma-glutamilttransferasa	Frecuente	
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos	Fractura traumática ^{VI}		Frecuente ^b

Los cuatro estudios pivotaes son ACE-536-SMD-001(SMD refractario o intolerante a ESA), ACE-536-SMD-002 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β -talasemia dependiente de transfusiones) y ACE-536-B-THAL-002 (β -talasemia no dependiente de transfusiones).

^I La hipersensibilidad incluye edema palpebral, hipersensibilidad al medicamento, inflamación facial, edema periorbitario, edema facial, angioedema, edema labial y exantema medicamentoso.

^{II} La hipertensión incluye hipertensión idiopática, hipertensión y crisis hipertensiva.

^{III} La reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, prurito, inflamación y exantema en el lugar de la inyección.

^{IV} Los eventos tromboembólicos incluyen trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

^V La frecuencia se basa en valores de laboratorio de cualquier grado.

^{VI} Ver sección 3.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^{VII} Reportado solo en la experiencia poscomercialización.

^{VIII} La disnea incluye disnea de esfuerzo para el ACE-536-SMD-002.

^{IX} El desequilibrio electrolítico incluye trastornos óseos, del metabolismo de calcio, magnesio y fósforo, y afecciones relacionadas con el equilibrio de electrolitos y fluidos.

^X Las RAM incluyen términos similares/agrupados.

^a RAM observadas en el estudio de β -talasemia dependiente de transfusiones ACE-536-B-THAL-001.

^b RAM observadas en el estudio de β -talasemia no dependiente de transfusiones ACE-536-B-THAL-002.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dolor óseo

Se informó dolor óseo en el 2.4% de los pacientes con SMD tratados con luspatercept, siendo todos los eventos de Grado 1-2.

Se informó dolor óseo en el 19.7% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 8.3%), siendo la mayoría de los eventos (41/44) de Grado 1-2 y 3 eventos de Grado 3. Uno de los 44 eventos fue serio y 1 evento provocó la discontinuación del tratamiento. El dolor óseo fue más común en los primeros 3 meses (16.6%) en comparación con los meses 4-6 (3.7%).

Se informó dolor óseo en el 36.5% de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 6.1%), siendo la mayoría de los eventos (32/35) de Grado 1-2, y 3 eventos de Grado 3. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a dolor óseo.

Artralgia

Se reportó artralgia en el 7.2% de los pacientes con SMD tratados con luspatercept, siendo el 0.6% \geq Grado 3.

Se informó artralgia en el 19.3% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 11.9%) y provocó la discontinuación del tratamiento en 2 pacientes (0.9%).

Se informó artralgia en el 29.2% de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 14.3%), siendo la mayoría de los eventos (26/28) de Grado 1-2, y 2

eventos de Grado 3. La artralgia provocó la discontinuación del tratamiento en 1 paciente (1.0%).

Hipertensión

Los pacientes con SMD y β -talasemia tratados con luspatercept tuvieron un aumento promedio en la presión arterial sistólica y diastólica de hasta 5 mmHg desde la condición basal, algo no observado en pacientes que recibieron placebo.

Se reportaron eventos de hipertensión en el 12.5% de los pacientes con SMD tratados con luspatercept (placebo 9.2%). Se notificaron eventos de hipertensión de Grado 3 en 25/335 pacientes (7.5%) tratados con luspatercept (placebo 3.9%).

Se informó hipertensión en el 19.8% de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 2.0%). La mayoría de los eventos (16/19) fueron de Grado 1-2, con 3 eventos de Grado 3 (3.1%) en pacientes tratados con luspatercept (placebo 0.0%). Se observó una mayor incidencia de hipertensión a lo largo del tiempo en los primeros 8 a 12 meses en pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones tratados con luspatercept. Véase la sección 3.4.

Se informó hipertensión en el 8.1% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 2.8%). Véase la sección 3.4. Se informaron eventos de Grado 3 en 4 pacientes (1.8%) tratados con luspatercept (placebo 0.0%).

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyeron edema palpebral, hipersensibilidad al fármaco, hinchazón de la cara, edema periorbitario, edema facial, angioedema, hinchazón de los labios y erupción farmacológica.

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 4.6% de los pacientes con SMD (placebo 2.6%), siendo todos los eventos de Grado 1-2 en pacientes tratados con luspatercept.

Se produjo edema facial en el 3.1% de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones (placebo 0.0%).

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 4.5% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones tratados con luspatercept (placebo 1.8%), siendo todos los eventos de Grado 1-2. La hipersensibilidad provocó la discontinuación del tratamiento en 1 paciente (0.4%).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección incluyeron eritema en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, hinchazón en el sitio de la inyección y erupción cutánea en el sitio de la inyección.

Se informaron reacciones en el sitio de la inyección en el 3.6% de los pacientes con SMD.

Se informaron reacciones en el sitio de la inyección en el 2.2% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones (placebo 1.8%), y todos los eventos fueron de Grado 1 y ninguno condujo a la discontinuación.

Se informaron reacciones en el sitio de la inyección en el 5.2% de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones (placebo 0.0%), y todos los eventos fueron de Grado 1 y ninguno condujo a la discontinuación.

Eventos tromboembólicos

Los ETEs incluyeron trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, accidente cerebrovascular isquémico y embolia pulmonar.

Se informaron ETEs en el 3.9% de los pacientes con SMD (placebo 3.9%). Los ETEs notificados incluyeron isquemia cerebral y accidente cerebrovascular en el 1.2% de los pacientes. Todos los ETEs ocurrieron en pacientes con factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica) y no se correlacionaron con

niveles elevados de Hb, plaquetas o hipertensión. Véase la sección 3.4.

Se produjeron ETEs en el 3.6% de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 0.9%).

Se produjeron ETEs (tromboflebitis superficial) en el 0.7% de los pacientes en la fase abierta del estudio pivotal en β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Todos los eventos de ETEs se informaron en pacientes que se habían sometido a esplenectomía y tenían al menos otro factor de riesgo. Véase la sección 3.4.

Masas de hematopoyesis extramedular

Se produjeron masas de HEM en 10/315 (3.2%) de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 0.0%). Cinco eventos fueron de Grado 1-2, 4 eventos fueron de Grado 3, y 1 evento fue de Grado 4. Tres pacientes descontinuaron el tratamiento debido a masas de HEM. Ver sección 3.4.

Se produjeron masas de HEM en 6/96 (6.3%) de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 2.0%). La mayoría (5/6) fueron de Grado 2, y 1 de Grado 1. Un paciente descontinuó el tratamiento debido a masas de HEM. Durante la parte abierta del estudio, se observaron masas de HEM en 2 pacientes adicionales, para un total de 8/134 (6.0%) de los pacientes. La mayoría (7/8) fueron de Grado 1-2 y manejables con la práctica clínica estándar. En 6/8 pacientes, se continuó luspatercept después del inicio del evento. Ver sección 3.4.

Las masas de HEM también pueden aparecer después del tratamiento prolongado con luspatercept (es decir, después de 96 semanas).

Compresión de la médula espinal

Se produjo compresión de la médula espinal o síntomas debido a masas de HEM en 6/315 (1.9%) de los pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 0.0%). Cuatro pacientes descontinuaron el tratamiento debido a síntomas de Grado ≥ 3 de compresión de la médula espinal.

Se produjo compresión de la médula espinal debido a masas de HEM en 1/96 (1.0%) de los pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones con antecedentes de masas de HEM que recibieron luspatercept (placebo 0.0%). Este paciente descontinuó el tratamiento debido a compresión de la médula espinal de Grado 4. Ver sección 3.4.

Fractura traumática

Se produjo una fractura traumática en 1 (0.4%) paciente con β -talasemia dependiente de transfusiones que recibió luspatercept (placebo 0.0%).

Se produjo una fractura traumática en 8 (8.3%) pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones que recibieron luspatercept (placebo 2.0%), con eventos de Grado ≥ 3 reportados en 4 pacientes (4.2%) tratados con luspatercept y en 1 paciente (2.0%) que recibió placebo.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos en SMD, un análisis de 395 pacientes con SMD que fueron tratados con luspatercept y que eran evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 36 (9.1%) pacientes dieron positivo en anticuerpos antiluspatercept emergentes del tratamiento, incluidos 18 (4.6%) pacientes que tenían anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

En estudios clínicos en β -talasemia dependiente y no dependiente de transfusiones, un análisis de 380 pacientes con β -talasemia que fueron tratados con luspatercept y que eran evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antiluspatercept mostró que 7 (1.84%) pacientes dieron positivo en anticuerpos antiluspatercept emergentes del tratamiento, incluidos 5 (1.3%) pacientes que tenían anticuerpos neutralizantes contra luspatercept.

La concentración sérica de luspatercept tendió a disminuir en presencia de anticuerpos antiluspatercept. No se informaron reacciones de hipersensibilidad sistémica graves en pacientes con anticuerpos

antiluspatercept. No hubo asociación entre las reacciones de hipersensibilidad o las reacciones en el lugar de la inyección y la presencia de anticuerpos antiluspatercept. Los pacientes con anticuerpos antiluspatercept emergentes del tratamiento tenían más probabilidades de informar un evento adverso serio emergente del tratamiento (69.4% [25/36] para pacientes con anticuerpos antiluspatercept positivos versus 45.7% [164/359] para pacientes con anticuerpos antiluspatercept negativos) o un evento adverso emergente del tratamiento de Grado 3 o 4 (77.8% [28/36] para pacientes con anticuerpos antiluspatercept positivos versus 56.8% [204/359] para pacientes con anticuerpos antiluspatercept negativos) en comparación con pacientes sin anticuerpos antiluspatercept en el grupo de TD SMD.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con SMD sin sideroblastos en anillo (RS-)

Los pacientes RS- tienen más probabilidades de experimentar eventos adversos serios, eventos adversos emergentes del tratamiento de Grado 5, eventos adversos que conduzcan a la discontinuación del fármaco o una reducción de la dosis en comparación con los pacientes con sideroblastos en anillo (RS+). En el estudio ACE-536-SMD-002, los pacientes RS- mostraron una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en comparación con los pacientes RS+ en ambos brazos de tratamiento. Al comparar los subgrupos de RS en el brazo de luspatercept, se observó una mayor frecuencia de astenia, náuseas, vómitos, disnea, tos, eventos tromboembólicos, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y trombocitopenia en el subgrupo RS-.

Pacientes con SMD con estado mutacional SF3B1 no mutado

Los pacientes con estado mutacional SF3B1 no mutado tienen más probabilidades de experimentar eventos adversos emergentes del tratamiento de Grado 3 o 4, eventos adversos serios, eventos adversos emergentes del tratamiento de Grado 5, eventos adversos que conduzcan a la discontinuación del medicamento, reducción de la dosis e interrupción de la dosis en comparación con los pacientes con estado mutacional SF3B1 mutado. Las reacciones adversas conocidas a luspatercept con una frecuencia $\geq 3\%$ mayor en el subgrupo de SF3B1 no mutado del brazo de luspatercept incluyeron vómitos, disnea e hipertensión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a Bristol-Myers Squibb a la línea gratuita 0800-77-139 o por correo electrónico a infomedicalatam@bms.com.

3.9 Sobredosis

La sobredosis de luspatercept puede causar un aumento de la Hb por encima del nivel deseado. En caso de sobredosis, se debe posponer el tratamiento con luspatercept hasta que la concentración de Hb sea ≤ 11 g/dl.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antianémicos, otros preparados antianémicos; código ATC: B03XA06.

Mecanismo de acción

Luspatercept, un agente de maduración eritroide, es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación- β (TGF- β).

Al unirse a ligandos endógenos específicos (por ejemplo, GDF 11, activina B), luspatercept inhibe la señalización de Smad2/3, lo que da como resultado la maduración eritroide a través de la expansión y

la diferenciación de precursores eritroides en etapa tardía (normoblastos) en la médula ósea, restaurando así la eritropoyesis efectiva. La señalización mediada por Smad2/3 es anormalmente alta en modelos de enfermedades caracterizadas por una eritropoyesis ineficaz, p. ej. SMD y β -talasemia, y en la médula ósea de pacientes con SMD.

Mutaciones somáticas en pacientes con SMD

Luspatercept demostró beneficio clínico y favorabilidad sobre la epoetina alfa en varias mutaciones genómicas que se observan con frecuencia en los SMD de menor riesgo, con la excepción de las mutaciones del gen CBL.

Eficacia clínica y seguridad

Síndromes mielodisplásicos

La eficacia y la seguridad de luspatercept se evaluaron en el estudio de Fase 3 multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con agente activo COMMANDS (ACE-536-SMD-002), que comparó luspatercept con epoetina alfa en pacientes con anemia debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico Revisado (IPSS-R) o con neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/MPN RS-T) en pacientes sin tratamiento previo con agente estimulante de la eritropoyesis (ESA) (con niveles endógenos de sEPO < 500 U/L) que requieren transfusiones de glóbulos rojos. Para ser elegibles, los pacientes debían haber recibido de 2 a 6 unidades de eritrocitos/8 semanas confirmadas durante un mínimo de 8 semanas inmediatamente antes de la aleatorización. Los pacientes con SMD con delección 5q (del5q) fueron excluidos del estudio

Los pacientes fueron tratados durante al menos 24 semanas, a menos que experimentaran toxicidades inaceptables, retiraran el consentimiento o cumplieran con cualquier otro criterio de discontinuación del tratamiento. El tratamiento continuó más allá de la semana 24 en caso de beneficio clínico (definido como una reducción de las transfusiones de ≥ 2 unidades de pRBC/8 semanas en comparación con el nivel basal) y ausencia de progresión de la enfermedad. Según el resultado de estas evaluaciones, los pacientes fueron discontinuados del tratamiento e ingresaron en el Período de Seguimiento Postratamiento o continuaron el tratamiento abierto (con luspatercept o epoetina alfa) mientras se siguieran cumpliendo los criterios anteriores o hasta el paciente experimentara toxicidades inaceptables, retirara su consentimiento o cumpliera con cualquier otro criterio de discontinuación.

Un total de 363 pacientes fueron aleatorizados para recibir luspatercept (N=182) o epoetina alfa (N=181) por vía subcutánea a 1.0 mg/kg cada 3 semanas o 450 U/kg cada semana, respectivamente. La aleatorización se estratificó por carga de transfusión de glóbulos rojos, estado de RS y nivel de eritropoyetina sérica endógena (sEPO) en condición basal. Se permitieron dos aumentos del nivel de dosis de luspatercept (a 1.33 mg/kg y a 1.75 mg/kg). Las dosis se mantuvieron y posteriormente se redujeron por reacciones adversas, se redujeron si la hemoglobina aumentaba en ≥ 2 g/dL con respecto al ciclo anterior y se mantuvieron si la hemoglobina previa a la dosis era ≥ 12 g/dL. Todos los pacientes recibieron la mejor atención de apoyo (BSC), que incluyó transfusiones de glóbulos rojos, uso de terapia con antibióticos, antivirales y antifúngicos, y apoyo nutricional según fuera necesario. La BSC para este estudio excluyó el uso de ESA fuera del tratamiento del estudio. Las características clave de la enfermedad basal en pacientes con SMD en el estudio ACE-536-SMD-002 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Datos demográficos y características de la enfermedad en condición basal de los pacientes con SMD en el ACE 536 SMD-002

	Luspatercept (N=182)	Epoetina alfa (N=181)
Demografía		
Edad^a (años)		
Mediana (mín., máx.)	74 (46. 93)	74 (31. 91)
Categorías de edad, n (%)		
≤64 años	27 (14.8)	25 (13.8)
65-74 años	68 (37.4)	66 (36.5)
≥75 años	87 (47.8)	90 (49.7)
Sexo, n (%)		
Masculino	109 (59.9)	92 (50.8)
Femenino	73 (40.1)	89 (49.2)
Raza, n (%)		
Asiática	19 (10.4)	25 (13.8)
Negra	2 (1.1)	0
Blanca	146 (80.2)	143 (79)
No recopilada o reportada	15 (8.2)	13 (7.2)
Características de la enfermedad		
Hb (g/dL), n (%)^b		
Mediana (mín., máx.)	7.80 (4.7, 9.2)	7.80 (4.5, 10.2)
Tiempo desde el diagnóstico original de SMD (meses)^c		
Mediana	7.97	5.13
Categorías de EPO sérica (U/L), n (%)^d		
≤200	145 (79.7)	144 (79.6)
>200	37 (20.3)	37 (20.4)
Mediana EPO sérica	77.245	85.370
Ferritina sérica (µg/L)		
Mediana (mín., máx.)	623.00 (12.4, 3170.0)	650.00 (39.4, 6960.5)
Carga transfusional basal / 8 semanas^e (unidades de pRBC), n (%)		
<4 unidades	118 (64.8)	111 (61.3)
≥4 unidades	64 (35.2)	70 (38.7)
Clasificación del SMD según la OMS 2016 en condición basal, n (%)		
SMD-SLD	1 (0.5)	4 (2.2)
SMD-MLD	50 (27.5)	47 (26.0)
SMD-RS-SLD	2 (1.1)	6 (3.3)
SMD-RS-MLD	127 (69.8)	118 (65.2)
SMD/MPN-RS-T	2 (1.1)	5 (2.8)
Faltante	0	1 (0.6)
Clasificación IPSS-R de la categoría de riesgo, n (%)		
Muy bajo	16 (8.8)	17 (9.4)
Bajo	130 (71.4)	133 (73.5)
Intermedio	34 (18.7)	29 (16.0)
Otro / faltante	2 (1.1)	2 (1.1)
Estado de sideroblastos en anillo (según los criterios de la OMS), n (%)		
RS+	133 (73.1)	130 (71.8)
RS-	49 (26.9)	50 (27.6)
Faltante	0	1 (0.6)
Estado de mutación SF3B1, n (%)		
Mutado	114 (62.6)	101 (55.8)
No mutado	65 (35.7)	72 (39.8)
Faltante	3 (1.6)	8 (4.4)

Hb = hemoglobina; IPSSR = Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico-Revisado; SMD-SLD = SMD con displasia de linaje único; SMD-MLD = SMD con displasia multilinaje; SMD-RS-SLD = SMD con sideroblastos en anillo con displasia de linaje único; SMD-RS-MLD = SMD con sideroblastos en anillo con displasia multilinaje; SMD/MPN-RS-T = neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis; RS+ = con sideroblastos en anillo; RS- = sin sideroblastos en anillo; SF3B1 = mutación SMD de la subunidad 1A del factor de empalme 3B.

^a La edad se calculó a partir de la fecha de firma del consentimiento informado.

^b Después de aplicar la regla de los 14/3 días (solo se pueden utilizar los valores de Hb que se miden al menos 14 días después de una transfusión, a menos que haya otra transfusión dentro de los 3 días posteriores a la evaluación de Hb. Si se produce una transfusión dentro de los 3 días posteriores a la evaluación de Hb, ese valor de Hb se utilizará a pesar de ser < 14 días después de la transfusión anterior), el valor de Hb basal (eficacia) se define como el valor de Hb más bajo del laboratorio central o local, o la Hb previa a la transfusión de los registros de transfusión que esté dentro de los 35 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, si estuviera disponible.

^c El número de meses desde la fecha del diagnóstico original hasta la fecha del consentimiento informado.

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

^e Recopilada durante 8 semanas antes de la aleatorización.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación.

Tabla 9: Resultados de eficacia en pacientes con SMD en el ACE 536 SMD-002

Criterio de valoración	Luspatercept (N=182)	Epoetina alfa (N=181)
<i>Criterio de valoración primario</i>		
• RBC-TI durante 12 semanas con un aumento concurrente asociado de la Hb media de ≥ 1.5 g/dL (Semanas 1-24)		
Número de respondedores (tasa de respuesta %) (IC del 95%)	110 (60.4) (52.9, 67.6)	63 (34.8) (27.9, 42.2)
Diferencia de riesgo común (IC del 95%) ^a	25.4 (15.8, 35.0)	
Valor p	<0.0001	
Cociente de probabilidad (IC del 95%) ^a	3.1 (2.0, 4.8)	
<i>Criterios de valoración secundarios</i>		
• HI-E según IWG ≥ 8 semanas (Semanas 1-24)^b		
Número de respondedores (tasa de respuesta %) (IC del 95%)	135 (74.2) (67.2, 80.4)	96 (53.0) (45.5, 60.5)
Diferencia de riesgo común (IC del 95%) ^a	21.5 (12.2, 30.7)	
Valor p	<0.0001	
Cociente de probabilidad (IC del 95%) ^a	2.8 (1.8, 4.5)	
• RBC-TI durante 24 semanas (Semanas 1-24)		
Número de respondedores (tasa de respuesta %) (IC del 95%)	87 (47.8) (40.4, 55.3)	56 (30.9) (24.3, 38.2)
Diferencia de riesgo común (IC del 95%) ^a	16.3 (7.1, 25.4)	
Valor p	0.0003	
Cociente de probabilidad (IC del 95%) ^a	2.3 (1.4, 3.7)	
• RBC-TI durante ≥ 24 semanas (Semanas 1-48)		
Número de respondedores (tasa de respuesta %) (IC del 95%)	163 99 (60.7) (52.8, 68.3)	167 66 (39.5) (32.1, 47.4)
Diferencia de riesgo común (IC del 95%) ^a	20.7 (10.8, 30.6)	
Valor p	p <0.0001 ^c	
Cociente de probabilidad (IC del 95%) ^a	2.6 (1.6, 4.3)	

EOT = Final del tratamiento; Hb = hemoglobina; NE = No estimable; RBC = transfusión de glóbulos rojos.

^a Basado en la prueba de CMH estratificada por carga basal de transfusión de glóbulos rojos (< 4, ≥ 4 unidades de pRBC), estado de RS (RS+, RS-) y nivel de sEPO (≤ 200 , > 200 U/L). Se presenta el valor p unilateral.

^b HI E = mejoría hematológica – eritroide. La proporción de pacientes que cumplieron con los criterios de HI-E según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) de 2006 sostenida durante un período de 56 días consecutivos durante el período de tratamiento indicado. Para los pacientes con una carga basal de transfusión de glóbulos rojos de ≥ 4 unidades/8 semanas, la HI-E se definió como

una reducción en la transfusión de glóbulos rojos de al menos 4 unidades/8 semanas. Para los pacientes con una carga basal de transfusión de glóbulos rojos de < 4 unidades/8 semanas, la HI-E se definió como un aumento medio de la Hb de ≥ 1.5 g/dL durante 8 semanas en ausencia de transfusiones de glóbulos rojos.

^c Valor p nominal.

El efecto del tratamiento con luspatercept sobre RBC-TI ≥ 12 semanas y un aumento de Hb de ≥ 1.5 g/dL fue mayor que el de epoetina alfa en todos los subgrupos demográficos basales clínicamente relevantes y en la mayoría de los subgrupos de características de la enfermedad, excepto en pacientes sin sideroblastos en anillo, donde el efecto del tratamiento con luspatercept fue comparable al de epoetina alfa.

Síndromes mielodisplásicos en pacientes refractarios o intolerantes a ESA

La eficacia y la seguridad de luspatercept se evaluaron en un estudio de Fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, MEDALIST (ACE-536-SMD-001), en pacientes adultos con anemia que requería transfusiones de glóbulos rojos (≥ 2 unidades/8 semanas) debido a SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R que tienen sideroblastos en anillo ($\geq 15\%$). Los pacientes con SMD del5q o sin sideroblastos en anillo (RS-) no fueron incluidos en el estudio. Se requirió que los pacientes hubieran recibido tratamiento previo con un ESA con respuesta inadecuada, que no fueran elegibles para recibir ESA (que se hubiera determinado que era poco probable que respondieran al tratamiento con ESA con eritropoyetina sérica (EPO) > 200 U/L) o que fueran intolerantes al tratamiento con ESA.

Los pacientes de ambos grupos recibieron un tratamiento durante 24 semanas y, si se observaba beneficio clínico y ausencia de progresión de la enfermedad, continuaron con él. Se abrió el ciego del estudio para los análisis una vez que todos los pacientes hubieron recibido al menos 48 semanas de tratamiento o hubieron interrumpido el tratamiento.

Un total de 229 pacientes fueron aleatorizados para recibir luspatercept 1,0 mg/kg (N = 153) o placebo (N = 76) por vía subcutánea cada 3 semanas. Un total de 128 (83,7 %) y 68 (89,5 %) pacientes del grupo de luspatercept y placebo, respectivamente, completaron 24 semanas de tratamiento. Un total de 78 (51%) y 12 (15,8 %) pacientes del grupo de luspatercept y placebo, respectivamente, completaron 48 semanas de tratamiento. Se permitió ajustar la dosis hasta un máximo de 1,75 mg/kg. La dosis podía retrasarse o reducirse en función del nivel de Hb. Todos los pacientes fueron aptos para recibir el mejor tratamiento de soporte (BSC por sus siglas en inglés), que incluyeron transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico, y soporte nutricional, según necesidad. Las características basales claves de la enfermedad en pacientes con SMD del estudio ACE-536-SMD-001 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Datos demográficos y características de la enfermedad en condición basal de pacientes con SMD y mieloblastos <5 % en el estudio ACE-536-SMD-001

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Datos demográficos		
Edad^a (años) Mediana (mín., máx.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Categorías de edad, n (%)		
<64 años	29 (19,0)	16 (21,1)
65-74 años	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 años	52 (34,0)	31 (40,8)
Sexo, n (%)		
Hombre	94 (61,4)	50 (65,8)
Mujer	59 (38,6)	26 (34,2)
Raza, n (%)		
Negra	1 (0,7)	0 (0,0)
Blanca	107 (69,9)	51 (67,1)
No anotada o no comunicada	44 (28,8)	24 (31,6)
Otra	1 (0,7)	1 (1,3)
Datos de la enfermedad		

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Categorías según EPO sérica (U/l)^b, n (%)		
<200	88 (57,5)	50 (65,8)
200 a 500	43 (28,1)	15 (19,7)
>500	21 (13,7)	11 (14,5)
Dato ausente	1 (0,7)	0
Ferritina sérica (µg/l)		
Mediana (mín., máx.)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
Categoría de riesgo según el IPSS-R, n (%)		
Muy bajo	18 (11,8)	6 (7,9)
Bajo	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermedio	25 (16,3)	13 (17,1)
Otro	1 (0,7)	0
Número de transfusiones de eritrocitos/8 semanas al inicio^c, n (%)		
≥6 unidades	66 (43,1)	33 (43,4)
≥6 y <8 unidades	35 (22,9)	15 (20,2)
≥8 y <12 unidades	24 (15,7)	17 (22,4)
≥12 unidades	7 (4,6)	1 (1,3)
<6 unidades	87 (56,9)	43 (56,6)
≥4 y <6 unidades	41 (26,8)	23 (30,3)
<4 unidades	46 (30,1)	20 (26,3)
Hb^d (g/dl)		
Mediana (mín., máx.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%)		
Mutado No	149 (92,2)	65 (85,5)
mutado	12 (7,8)	10 (13,2)
Dato ausente	0	1 (1,3)

EPO = eritropoyetina; Hb=hemoglobina; IPSS-R = Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica Revisado (*International Prognostic Scoring System-Revised*).

^aLa edad se calculó en función de la fecha de firma del consentimiento informado.

^bEl valor basal de EPO se definió como el mayor valor de EPO en los 35 días anteriores a la primera administración del fármaco del estudio.

^cRecogido durante las 16 semanas anteriores a la aleatorización.

^d La Hb inicial se definió como el último valor medido en o antes de la fecha de la primera dosis del producto en investigación (PEI). Tras aplicar la regla de 14/3 días, la Hb inicial se definió como el valor más bajo de Hb en los 35 días, en o antes del día de la primera dosis del PEI.

Los resultados de la eficacia se resumen a continuación.

Tabla 11: Resultados de la eficacia en pacientes con SMD en el estudio ACE-536-SMD-001

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Variable principal		
• IT-ERI ≥8 semanas (semanas 1-24) Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	24,56 (14,48; 34,64)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
Valor de p ^a	< 0,0001	
Variables secundarias		
• IT-ERI ≥12 semanas (semanas 1-24) Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	43 (28,1)	6 (7,9)

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	20,00 (10,92; 29,08)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
Valor de p ^a	0,0002	
• IT-ERI ≥12 semanas (semanas 1-48) Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	21,37 (11,23; 31,51)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
Valor de p ^a	0,0003	
Frecuencia de las transfusiones^c		
• Semanas 1-24 Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Semanas 25-48 Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
• Unidades de transfusión de ERI^c		
• Semanas 1-24 Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas Media de LS (EE) IC del 95 % de la media de LS	7,2 (0,58) 6,0; 8,3	12,8 (0,82) 11,1; 14,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo) • IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-5,6 (1,01) -7,6; -3,6	
Carga transfusional basal ≥6 unidades/8 semanas Media de LS (EE) IC del 95 % de la media de LS	18,9 (0,93) 17,1; 20,8	23,7 (1,32) 21,1; 26,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo) IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	4,8 (1,62) -8,0; -1,6	
• Semanas 25-48 Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas Media de LS (EE) IC del 95 % de la media de LS	7,5 (0,57) 6,3; 8,6	11,8 (0,82) 10,1; 13,4
• Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo) • IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-4,3 (1,00) -6,3; -2,3	
Carga transfusional basal ≥6 unidades/8 semanas Media de LS (EE) IC del 95 % de la media de LS	19,6 (1,13) 17,4; 21,9	22,9 (1,60) 19,7; 26,0
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo) IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	3,3 (1,96) -7,1; 0,6	

IT-ERI: independencia de transfusiones de eritrocitos; IC: intervalo de confianza; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

^aPrueba de CMH estratificada por la carga transfusional basal media (≥6 unidades frente a <6 unidades por 8 semanas) y la puntuación basal en la IPSS-R (muy baja o baja frente a intermedia).

^bDespués de la visita de evaluación de la enfermedad de la semana 25, los pacientes que habían dejado de obtener beneficio interrumpieron el tratamiento; pocos pacientes tratados con placebo aportaron datos para la evaluación en el punto temporal posterior en comparación con los tratados con luspatercept (N = 12 frente a N = 78 respectivamente).

^cAnálisis *post hoc* utilizando la imputación basal.

Se observó un efecto del tratamiento que favorecía a luspatercept con respecto al placebo en la mayoría de los subgrupos analizados según la independencia transfusional ≥ 12 semanas (entre la semana 1 y la semana 24), incluidos los pacientes con un nivel elevado de EPO endógena en el momento basal (200-500 U/l) (23,3% frente a 0%, análisis exploratorio).

Solo se dispone de datos limitados del grupo con carga transfusional ≥ 8 unidades/8 semanas. No se ha determinado la seguridad y la eficacia en los pacientes con una carga transfusional > 12 unidades/8 semanas.

Hallazgos exploratorios

Tabla 12: Resultados exploratorios de la eficacia en pacientes con SMD en el estudio ACE-536-SMD-001

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
MH-Em^a		
• Semanas 1-24		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC del 95 %)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Reducción de las transfusiones de ERI de 4 unidades/8 semanas, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Incremento medio de Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
• Semanas 1-48		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC del 95 %)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Reducción de las transfusiones de ERI de 4 unidades/8 semanas, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Incremento medio de Hb $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Cambio medio respecto al momento basal en la ferritina sérica media con imputación por valor basal (población ITT)		
Cambio medio desde el momento basal en la ferritina sérica promediada en la semanas de la 9 a la 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b		
Media de LS (EE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
IC del 95 % de la media de LS	-82,9; 102,7	71,2; 308,8
Comparación de tratamientos (luspatercept frente a placebo)		
Diferencia de la media de LS (EE)		-180,1 (65,81)
IC del 95 % de la media de LS de la diferencia		-309,8, -50,4

Hb=hemoglobina

^aMH-Em = mejoría hematológica-eritroide, modificada. La proporción de pacientes que lograron una MH-E de acuerdo con los criterios del Grupo de trabajo internacional (*International Working Group, IWG*) de 2006 y la mantuvieron a lo largo de 56 días consecutivos durante el período de tratamiento indicado. En los pacientes con un número de transfusiones de eritrocitos al inicio ≥ 4 unidades/8 semanas, la MH-Em se definió como una reducción de las transfusiones de eritrocitos de al menos 4 unidades/8 semanas. En los pacientes con un número de transfusiones de eritrocitos al inicio < 4 unidades/8 semanas, la MH-Em se definió como un incremento medio de la concentración de hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl durante 8 semanas, en ausencia de transfusiones de eritrocitos.

^bSi el paciente no tenía un valor de ferritina sérica dentro del intervalo posbasal designado, la ferritina sérica se imputa a partir del valor basal.

^cSe utilizó un análisis de la covarianza para comparar la diferencia de los tratamientos entre los grupos (incluido el valor nominal de p), con el cambio en la ferritina sérica como variable dependiente, el grupo de tratamiento (2 niveles) como factor y el valor basal de la ferritina basal como covariables, estratificado por los requisitos basales medios de transfusiones de eritrocitos (≥ 6 unidades frente a < 6 unidades de eritrocitos por 8 semanas) y la IPSS-R basal (muy baja o baja frente a intermedia).

La mediana de duración del período de independencia de transfusiones de eritrocitos (IT-ERI) más largo observado en los pacientes del grupo de tratamiento de luspatercept que respondieron al tratamiento fue de 30,6 semanas.

Un total de 62,1% (36/58) de los pacientes del grupo con luspatercept que respondían al tratamiento y lograron una IT-ERI ≥ 8 semanas desde la semana 1-24 tenían 2 o más episodios de IT-ERI en el momento del análisis.

β -talasemia dependiente de transfusiones

La eficacia y la seguridad de luspatercept se han evaluado en un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, el estudio BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), en pacientes adultos con anemia asociada con β -talasemia dependiente de transfusiones de eritrocitos (6-20 unidades/24 semanas) y sin un período libre de transfusiones > 35 días durante dicho tiempo de 24 semanas.

Los pacientes de los grupos de placebo y luspatercept recibieron tratamiento durante, al menos, 48 semanas y hasta 96 semanas. Tras el desenmascaramiento, los pacientes del grupo de placebo tuvieron la oportunidad de pasar al grupo de luspatercept.

Un total de 336 pacientes adultos fueron aleatorizados para recibir 1,0 mg/kg de luspatercept (N = 224) o placebo (N = 112) por vía subcutánea cada 3 semanas. Se permitió ajustar la dosis hasta un máximo de 1,25 mg/kg. La dosis podía retrasarse o reducirse en función del nivel de Hb. Todos los pacientes fueron aptos para recibir BSC, que incluyeron transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico y soporte nutricional, según necesidad. Se excluyó del estudio a pacientes con Hb S/ β -talasemia, α -talasemia o patologías de órganos vitales (hepatopatías, cardiopatías, enfermedades pulmonares o insuficiencia renal). Los pacientes con trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular o tratamiento reciente con AEE, inmunosupresores o hidroxycarbamida también fueron excluidos. Las principales características de la enfermedad al inicio del estudio ACE-536-B-THAL-001 en los pacientes con β -talasemia se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: Datos demográficos y características de la enfermedad en condición basal de pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Datos demográficos		
Edad (años)		
Mediana (mín, máx)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Categorías de edad, n (%)		
≤ 32	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32 a ≤ 50	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50	17 (7,6)	5 (4,5)

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Sexo, n (%)		
Hombre	92 (41,1)	49 (43,8)
Mujer	132 (58,9)	63 (56,3)
Raza, n (%)		
Asiática	81 (36,2)	36 (32,1)
Negra Blanca	1 (0,4)	0
No anotada o no comunicada	122 (54,5)	60 (53,6)
Otra	5 (2,2)	5 (4,5)
	15 (6,7)	11 (9,8)
Características de la enfermedad		
Umbral de Hb pretransfusional^a, preinclusión de 12 semanas (g/dl)		
Mediana (mín, máx)	9,30 (4,6; 11,4)	9,16 (6,2; 11,5)
Cantidad de transfusiones al inicio en 12 semanas		
Mediana (mín, máx) (unidades/12 semanas) (semana -12 a día 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
Agrupación por mutación gen β-talasemia, n (%)		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
No β^0/β^0 Dato ausente ^b	155 (69,2)	77 (68,8)
	1 (0,4)	0

^aEl umbral pretransfusional a las 12 semanas se definió como la media de todos los valores de la Hb pretransfusionales documentados de un paciente durante las 12 semanas anteriores al día 1 del ciclo 1.

^bLa categoría de "dato ausente" engloba a los pacientes de la población sin resultado alguno para el parámetro citado.

El estudio se desenmascaró para la realización de los análisis cuando todos los pacientes habían recibido tratamiento durante, al menos, 48 semanas o lo habían interrumpido.

Los resultados de la eficacia se resumen a continuación.

Tabla 14: Resultados de eficacia en pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-001

Variable	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Variable primaria		
Reducción ≥ 33 % con respecto al valor inicial en el número de transfusiones de eritrocitos, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Semanas 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Variables secundarias		
Semanas 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
Valor de p ^b	<0,0001	
Reducción ≥ 50 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de eritrocitos, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Semanas 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
Valor de p ^b	0,0402	

Variable	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Semanas 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
Valor de p ^b	0,0017	

IC: intervalo de confianza.

^aDiferencia entre proporciones (luspatercept + BSC frente a placebo + BSC e IC del 95 % estimados a partir de la prueba exacta incondicional.

^bValor de p de la prueba de Cochran Mantel-Haenszel estratificada por región geográfica.

Hallazgos exploratorios

Tabla 15: Resultados exploratorios de eficacia en pacientes con β -talasemia dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-001

Variable principal	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Reducción ≥ 33 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	173 (77,2)	39 (34,8)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	116 (51,8)	3 (2,7)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
Reducción ≥ 50 % con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	112 (50,0)	9 (8,0)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	53 (23,7)	1 (0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Cambio medio de los cuadrados mínimos (<i>least square</i>, LS) desde el inicio en la carga transfusional (unidades de ERI/48 semanas)		
Semanas 1-48		
Media de LS	-4,69	+1,17
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Semanas 49-96		
Media de LS	-5,43	+1,80
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-7,23 (-13,84, -0,62)	

ANCOVA = análisis de covarianza; IC: intervalo de confianza.

^aDiferencia entre proporciones (luspatercept + BSC frente a placebo + BSC) e IC del 95 % estimados a partir de la prueba exacta incondicional.

^bLas estimaciones se basan en el modelo ANCOVA con las regiones geográficas y la carga transfusional inicial como covariables.

*Los pacientes del grupo de placebo se evalúan hasta antes de pasar al grupo de luspatercept. Para los análisis continuos en cualquier periodo de 12/24 semanas consecutivas, el grupo de tratamiento de luspatercept no incluye pacientes del grupo de placebo que pasaron al grupo de luspatercept.

Se observó una disminución de la concentración sérica media de ferritina con respecto al inicio en el grupo de luspatercept, en contraposición a un aumento en el grupo de placebo, en la semana 48 (-235,56 $\mu\text{g/l}$ frente a +107,03 $\mu\text{g/l}$), lo que dio como resultado una media de mínimos cuadrados de la diferencia entre tratamientos de -342,59 $\mu\text{g/l}$ (IC del 95 %: -498,30, -186,87).

Un total de 85 % de los sujetos que respondieron al luspatercept y lograron una disminución de al menos el 33 % en la carga transfusional durante cualquier intervalo de 12 semanas consecutivas lograron 2 episodios o más de respuesta en el momento del análisis.

β-talasemia no dependiente de transfusiones

La eficacia y la seguridad de luspatercept se evaluaron en un estudio de Fase 2, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), en pacientes adultos con anemia asociada a β-talasemia no dependiente de transfusiones (concentración de Hb ≤ 10 g/dL).

Un total de 145 pacientes adultos que recibieron transfusiones de glóbulos rojos (0-5 unidades de glóbulos rojos en el período de 24 semanas antes de la aleatorización), con un nivel basal de Hb ≤ 10.0 g/dL (definido como el promedio de al menos 2 mediciones de Hb con ≥ 1 semana de diferencia dentro de las 4 semanas previas a la aleatorización) fueron aleatorizados para recibir luspatercept (N=96) o placebo (N=49) por vía subcutánea cada 3 semanas. Los pacientes fueron estratificados en el momento de la aleatorización en función de su nivel basal de Hb y su resultado informado por el paciente (PRO) de β-talasemia no dependiente de transfusiones (NTDT) (NTDT-PRO), puntuación del dominio semanal Cansancio/Debilidad (T/W). Se permitió la titulación de la dosis a 1.25 mg/kg. La dosis podía retrasarse o reducirse según el nivel de Hb. En general, al 53% de los pacientes tratados con luspatercept (N=51) y al 92% de los pacientes tratados con placebo (N=45) se les aumentó la dosis a 1.25 mg/kg dentro del período de tratamiento de 48 semanas. Entre los pacientes que recibieron luspatercept, el 96% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 86% estuvo expuesto durante 12 meses o más. Un total de 89 (92.7%) pacientes que recibieron luspatercept y 35 (71.4%) pacientes que recibieron placebo completaron 48 semanas de tratamiento.

Todos los pacientes fueron elegibles para recibir BSC, que incluía transfusiones de glóbulos rojos, agentes quelantes de hierro, uso de terapia antibiótica, antiviral y antifúngica, y apoyo nutricional, según fuera necesario. Se permitió el tratamiento concurrente de la anemia con transfusiones de sangre, a criterio del médico, para niveles bajos de hemoglobina, síntomas asociados con la anemia (por ejemplo, compromiso hemodinámico o pulmonar que requería tratamiento) o comorbilidades. El estudio excluyó a los pacientes con Hb S/β-talasemia o alfa (α)-talasemia o que tenían daño orgánico importante (enfermedad hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal), hepatitis C o B activa, o VIH. También se excluyeron los pacientes con DVT o accidente cerebrovascular reciente, o uso reciente de ESA, inmunosupresores o terapia con hidroxiurea, o con anticoagulantes crónicos o hipertensión no controlada. Solo se incluyó en el estudio a un número limitado de pacientes con comorbilidades asociadas con anemia subyacente, como hipertensión pulmonar, enfermedad hepática y renal, y diabetes.

Las características basales clave de la enfermedad en la población por intención de tratar (ITT) con β-talasemia no dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-002 se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Datos demográficos y características de la enfermedad en condición basal de pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-002

	Población ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Demografía		
Edad (años)		
Mediana (mín., máx.)	39.5 (18, 71)	41 (19, 66)
Sexo, n (%)		
Masculino	40 (41.7)	23 (46.9)
Femenino	56 (58.3)	26 (53.1)
Raza, n (%)		
Asiática	31 (32.3)	13 (26.5)
Blanca	59 (61.5)	28 (57.1)
Otra	6 (6.3)	8 (16.3)

	Población ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Características de la enfermedad		
Diagnóstico de β-talasemia, n (%)		
β -talasemia	63 (65.6)	34 (69.4)
HbE/ β -talasemia	28 (29.2)	11 (22.4)
β -talasemia combinada con α -talasemia	5 (5.2)	4 (8.2)
Nivel basal de Hb^a (g/dL)		
Mediana (mín., máx.)	8.2 (5.3, 10.1)	8.1 (5.7, 10.1)
Pacientes con nivel basal medio de Hb^a categoría (g/dL), n (%)		
< 8.5	55 (57.3)	29 (59.2)
Puntaje basal NTDT-PRO dominio T/W^b, n (%)		
Mediana (mín., máx.)	4.3 (0, 9.5)	4.1 (0.4, 9.5)
Puntaje basal NTDT-PRO dominio T/W^b categoría, n (%)		
≥ 3	66 (68.8)	35 (71.4)
Carga basal de transfusiones (unidades/24 semanas)		
Mediana (mín., máx.)	0 (0, 4)	0 (0, 4)
Esplenectomía, n (%)		
Sí	34 (35.4)	26 (53.1)
RM LIC (mg/g dw)^c, n		
Mediana (mín., máx.)	95 3.9 (0.8, 39.9)	47 4.1 (0.7, 28.7)
RM volumen de bazo (cm³), n		
Mediana (mín., máx.)	60 879.9 (276.1, 2419.0)	22 1077.0 (276.5, 2243.0)
Uso basal de ICT, n (%)	28 (29.2)	16 (32.7)
Ferritina sérica basal (μg/L)^d		
Mediana (mín., máx.)	456.5 (30.0, 3528.0)	360.0 (40.0, 2265.0)

Hb = hemoglobina; HbE = hemoglobina E; ICT = Terapia de Quelación de Hierro; LIC = concentración de hierro en hígado; máx. = máximo; mín. = mínimo; RM = resonancia magnética; NTDT-PRO T/W = resultado informado por el paciente con β -talasemia no dependiente de transfusiones, puntaje de dominio de cansancio y debilidad.

^a Media de al menos 2 valores de Hb por parte del laboratorio central durante el período de selección de 28 días.

^b Condición basal definida como el promedio del NTDT-PRO puntaje de dominio T/W no faltante durante 7 días antes de la Dosis 1 del Día 1.

^c El valor de LIC fue el valor recolectado del Formulario de Reporte del Caso electrónico (eCRF) o el valor derivado del parámetro

T2*, R2* o R2, dependiendo de qué técnicas y software se usaron para la adquisición de RM LIC.

^d La ferritina sérica media basal se calculó durante las 24 semanas anteriores a la Dosis 1 del Día 1. La ICT basal se calculó durante las 24 semanas anteriores a la Dosis 1 del Día 1.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones en el estudio ACE-536-B-THAL-002

Variable	Población ITT	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Variable primaria Aumento desde el nivel basal ≥ 1.0 g/dL en la Hb media en un intervalo continuo de 12 semanas (en ausencia de transfusiones)		
• Semanas 13-24 Tasa de respuesta ^a , n [(%) (IC del 95%)] ^b	74 [(77.1) (67.4, 85.0)]	0.0 [(0.0) (0.0, 7.3)]
Valor p ^c	< 0.0001	

IC = intervalo de confianza; Hb = hemoglobina.

^a Definido como el número de pacientes con un aumento de Hb ≥ 1.0 g/dL en ausencia de transfusiones de glóbulos rojos en comparación con la condición basal (es decir, el promedio de ≥ 2 mediciones de Hb con ≥ 1 semana de diferencia dentro de las 4 semanas previas a la Dosis 1 del Día 1).

^b El IC del 95% para la tasa de respuesta (%) se estimó a partir de la prueba exacta de Clopper-Pearson.

^c La relación de probabilidad (luspatercept vs. placebo) con un IC del 95% y el valor p se estimaron a partir de la prueba de CMH estratificada por categoría basal de Hb (<8.5 vs. ≥ 8.5 g/dL) y categoría basal de NTDT-PRO puntaje de dominio T/W (≥ 3 vs. < 3) definidas en la aleatorización como covariables.

Nota: Los pacientes con Hb faltante en las Semanas 13-24 se clasificaron como no respondedores en el análisis.

Un total del 77.1% de los pacientes tratados con luspatercept lograron un aumento desde el nivel basal ≥ 1.0 g/dL en la Hb media durante un intervalo continuo de 12 semanas (en ausencia de transfusiones) (semanas 13-24). Este efecto se mantuvo en el 57.3% de los pacientes que alcanzaron la semana 144 de tratamiento.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En voluntarios sanos y pacientes, luspatercept se absorbe lentamente tras la administración subcutánea y la $C_{m\acute{a}x}$ en suero se suele observar aproximadamente 7 días después de la administración para todas las dosis. El análisis farmacocinético (FC) poblacional indica que la absorción de luspatercept hacia la circulación es lineal en el intervalo de dosis estudiado y la absorción no se ve afectada de manera significativa por el lugar de la inyección subcutánea (brazo, muslo o abdomen). La variabilidad interindividual en el AUC fue aproximadamente del 37% en pacientes con β -talasemia y SMD.

Distribución

En las dosis recomendadas, el volumen de distribución aparente por media geométrica fue de 9.57 L para pacientes con SMD y de 7.26 L para pacientes con β -talasemia. Este volumen de distribución tan pequeño indica que luspatercept se encuentra principalmente confinado al líquido extracelular debido a su gran masa molecular.

Biotransformación

Se espera que luspatercept sea catabolizado hasta aminoácidos a través del proceso general de degradación de proteínas.

Eliminación

Debido a su elevada masa molecular (superior al tamaño máximo de filtración glomerular), no se espera que luspatercept se elimine a través de la orina. En las dosis recomendadas, el aclaramiento total aparente por media geométrica fue de 0.47 L/día para pacientes con SMD y de 0.44 L/día para pacientes con β -talasemia. La vida media sérica por media geométrica fue de aproximadamente 14 días para pacientes con SMD y de 11 días para pacientes con β -talasemia.

Linealidad/No linealidad

El aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de luspatercept en suero es aproximadamente proporcional a los incrementos de la dosis de 0,125 hasta 1,75 mg/kg. El aclaramiento de luspatercept fue independiente de la dosis y de la hora de administración.

Cuando se administra cada tres semanas, la concentración sérica de luspatercept alcanza la situación de equilibrio después de 3 dosis, con un cociente de acumulación de aproximadamente 1,5.

Respuesta de la Hb

En los pacientes que recibieron transfusiones <4 unidades de eritrocitos en las 8 semanas anteriores al estudio, la Hb aumentó en los 7 días posteriores al inicio del tratamiento y se detectó una relación entre dicho aumento y el momento en que se alcanzó la $C_{\text{máx}}$ de luspatercept. El mayor incremento medio de la Hb se observó después de la primera dosis y, tras las dosis posteriores, se observaron aumentos adicionales más pequeños. La concentración de Hb volvió al valor inicial aproximadamente entre 6 y 8 semanas después de la última administración (0,6 a 1,75 mg/kg). El aumento de la exposición sérica (AUC) a luspatercept se asoció con un mayor aumento de Hb en pacientes con SMD refractario o intolerante a los ESA o con β -talasemia.

En pacientes con β -talasemia no dependiente de transfusiones que tenían una carga transfusional basal de 0 a 5 unidades en 24 semanas, el aumento de la exposición sérica a luspatercept (AUC promediada en el tiempo) se asoció con una mayor probabilidad de lograr un aumento de Hb (≥ 1 g/dL o $\geq 1,5$ g/dL) y una mayor duración de dichos aumentos de Hb. La concentración sérica de luspatercept que alcanzó el 50% del efecto estimulante máximo sobre la producción de Hb se estimó en 7,6 $\mu\text{g/ml}$.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el análisis FC poblacional de luspatercept se incluyó a pacientes de 18 a 95 años, con una mediana de edad de 72 años en el caso de los pacientes con SMD y de 33 años en el de los pacientes con β -talasemia. No se encontró una diferencia clínicamente significativa en el AUC o la depuración entre los distintos grupos etarios en pacientes con SMD (< 65, 65-74, y ≥ 75 años) ni en los pacientes con β -talasemia (18 a 71 años).

Insuficiencia hepática

En el análisis FC poblacional de luspatercept se incluyó a pacientes con función hepática normal (BIL, ALT y AST \leq LSN; N=373), insuficiencia hepática leve (BIL $>1-1,5 \times$ LSN y ALT o AST $>$ LSN; N=216), insuficiencia hepática moderada (BIL $>1,5-3 \times$ LSN, cualquier valor de ALT o AST; N=189) o insuficiencia hepática grave (BIL $>3 \times$ LSN, cualquier valor de ALT o AST; N=74), según las definiciones de los criterios de disfunción hepática del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense. Las categorías de disfunción hepática, las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT o AST, hasta $3 \times$ LSN) y el aumento de la BIL total (4-246 $\mu\text{mol/l}$) no tuvieron efecto sobre el aclaramiento de luspatercept. No se detectaron diferencias clínicamente significativas en el AUC y la media de la $C_{\text{máx}}$ en la situación de equilibrio en los distintos grupos de actividad hepática. No hay datos de FC suficientes de en pacientes con valores de enzimas hepáticas (ALT o AST) $\geq 3 \times$ LSN. No se dispone de datos farmacocinéticos sobre pacientes con cirrosis hepática (clases A, B y C de Child-Pugh), ya que no se realizó ningún estudio específico.

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de luspatercept incluyó pacientes con función renal normal (VFGe individual ≥ 90 ml/min; N=471), insuficiencia renal leve (VFGe individual 60 a 89 ml/min; N=278) o insuficiencia renal moderada (VFGe individual 30 a 59 ml/min; N=93), según lo definido por la fórmula de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD). La exposición sérica (AUC) en estado estacionario a luspatercept fue entre un 24% y un 41% mayor en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que en pacientes con función renal normal. No hay suficientes datos farmacocinéticos para pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe individual < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

Otros factores intrínsecos

Las siguientes características poblacionales no tienen ningún efecto clínicamente significativo sobre el AUC ni el aclaramiento de luspatercept: sexo y raza (asiática frente a blanca).

Las siguientes características basales de la enfermedad no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre el aclaramiento de luspatercept: concentración sérica de eritropoyetina (2.4 – 2920 U/L), número de transfusiones de eritrocitos (0 – 43 unidades/24 semanas), SMD con sideroblastos en anillo, genotipo de la β -talasemia (β^0/β^0 frente a no β^0/β^0) y esplenectomía.

El volumen de distribución y el aclaramiento de luspatercept aumentaron con el aumento del peso corporal (33 – 124 kg), lo cual respalda la pauta posológica basada en este.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas y dosis únicas

Tras la administración repetida de luspatercept en ratas, las reacciones adversas observadas fueron: glomerulonefritis membranoproliferativa; congestión, necrosis o mineralización de las glándulas suprarrenales; vacuolización y necrosis hepatocelular; mineralización del estómago glandular y disminución de peso del corazón y de los pulmones sin hallazgos histológicos asociados. Se observó inflamación de las extremidades posteriores/pies en varios estudios en ratas y conejos (incluidos los estudios de toxicidad reproductiva y juvenil). En una rata joven, hubo una relación histopatológica entre esta observación y la osificación, la fibrosis y la inflamación. También se observó glomerulonefritis membranoproliferativa en monos. Otros tipos de toxicidad en monos fueron degeneración vascular e infiltrados inflamatorios en el plexo coroideo.

En el estudio de toxicidad de 6 meses de duración, el estudio con monos más largo, la concentración máxima sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) fue de 0,3 mg/kg (0,3 veces la exposición clínica con la dosis de 1,75 mg/kg cada 3 semanas). No se identificó la NOAEL en ratas y la concentración mínima con efectos adversos observados (LOAEL, por sus siglas en inglés) en el estudio de 3 meses en ratas fue de 1 mg/kg (0,9 veces la exposición clínica con la dosis de 1,75 mg/kg cada 3 semanas).

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis ni de mutagénesis con luspatercept. En el estudio definitivo de toxicidad en ratas jóvenes se observaron neoplasias malignas hemáticas en 3 de las 44 ratas examinadas del grupo de dosis más alta (10 mg/kg). La aparición de estos tumores en animales jóvenes es inusual y no se puede descartar la existencia de una relación con el tratamiento con luspatercept. Con la dosis de 10 mg/kg, a la que se observaron los tumores, la exposición representa una exposición múltiple de aproximadamente 4 veces la exposición estimada con una dosis clínica de 1,75 mg/kg cada tres semanas.

No se han observado otras lesiones proliferativas ni preneoplásicas atribuibles a luspatercept en las demás especies examinadas en otros estudios preclínicos sobre la seguridad de luspatercept, incluido el estudio con monos de 6 meses de duración.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad en ratas, la administración de luspatercept a ratas hembra en dosis superiores a la dosis máxima recomendada actualmente en seres humanos redujo el número promedio de cuerpos lúteos, de implantaciones uterinas y de embriones viables. Estos efectos no se observaron cuando la exposición en animales fue 1,5 veces la exposición clínica. Los efectos sobre la fertilidad en ratas hembra fueron reversibles tras un período de recuperación de 14 semanas.

La administración de luspatercept a ratas macho en dosis superiores a la dosis máxima recomendada actualmente en seres humanos no tuvo ningún efecto adverso sobre los órganos reproductores masculinos ni sobre su capacidad de aparearse y generar embriones viables. La máxima dosis evaluada en ratas macho dio lugar a una exposición aproximadamente 7 veces superior a la exposición clínica.

Desarrollo embrionario

Los estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario (estudios de búsqueda de dosis y definitivos) se llevaron a cabo en ratas y conejos. En los estudios definitivos, se utilizaron dosis de hasta 30 mg/kg o 40 mg/kg a la semana, administradas dos veces durante el periodo de organogénesis. Luspatercept fue una sustancia tóxica selectiva para el desarrollo (las madres no se vieron afectadas, pero sí los fetos) en ratas, y una sustancia tóxica para la madre y el desarrollo fetal (madres y fetos afectados) en conejos. Se observaron efectos embriofetales en ambas especies, incluyendo disminución del número de fetos vivos y del peso corporal fetal, aumentos de las reabsorciones, las pérdidas posimplantación y las variaciones óseas, y en fetos de conejo, malformaciones de las costillas y las vértebras. En ambas especies, los efectos de luspatercept se observaron en los estudios de desarrollo embrionario a la dosis más baja evaluada, de 5 mg/kg, que se corresponde con una exposición estimada en ratas y conejos aproximadamente 2,7 y 5,5 veces mayor, respectivamente, que la exposición clínica.

Desarrollo pre- y posnatal

En un estudio del desarrollo pre- y posnatal con dosis de 3, 10 o 30 mg/kg administradas una vez cada 2 semanas desde el día gestacional (DG) 6 hasta el día posnatal (DPN) 20, los efectos adversos observados con todas las dosis fueron: menor peso corporal en las crías de ambos sexos de la F₁ en el momento del nacimiento, durante la lactancia y después del destete (DPN 28); menor peso corporal durante el inicio del período previo al apareamiento (semanas 1 y 2) en las hembras de la F₁ (efecto adverso solo con la dosis de 30 mg/kg) y menor peso corporal en los machos de la F₁ durante los períodos previo al apareamiento, de apareamiento y posterior al apareamiento; y alteraciones en el examen microscópico renal de las crías de la F₁. Además, otro efecto sin carácter adverso fue un retraso en la maduración sexual masculina con las dosis de 10 y 30 mg/kg. El retraso en el crecimiento y los efectos renales adversos en la generación F₁ impidieron la determinación de una NOAEL para la toxicidad general y para el desarrollo en la F₁. Sin embargo, no hubo efecto alguno sobre los índices de comportamiento, la fertilidad ni los parámetros reproductivos en ninguno de los sexos con ninguna de las dosis examinadas; por tanto, se consideró que la NOAEL para las evaluaciones conductuales, la fertilidad y la función reproductora en los animales de la F₁ fue la dosis de 30 mg/kg. Luspatercept atraviesa la placenta de ratas y conejas gestantes y se excreta en la leche de las ratas lactantes.

Toxicidad en animales jóvenes

En un estudio en ratas jóvenes, luspatercept se administró desde el día posnatal (DPN) 7 hasta el DPN 91 en dosis de 0, 1, 3 o 10 mg/kg. Muchos de los resultados observados en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas adultas se reprodujeron en ratas jóvenes. Estos resultados fueron glomerulonefritis; congestión/hemorragia, necrosis y mineralización de las glándulas suprarrenales; mineralización de la mucosa gástrica; disminución del peso del corazón e inflamación de extremidades posteriores/pies. Los resultados asociados a luspatercept que solo se observaron en las ratas jóvenes fueron: atrofia de los túbulos renales/hipoplasia de la médula renal interna, retrasos en la media de edad de maduración sexual en machos, efectos sobre la capacidad reproductora (menores índices de apareamiento) y disminución sin carácter adverso de la densidad mineral ósea en ratas macho y hembra. Los efectos sobre la capacidad reproductora se observaron después de un período de recuperación superior a 3 meses, lo cual sugiere un efecto permanente. Si bien no se exploró la reversibilidad de la atrofia/hipoplasia tubular, estos efectos también se consideran irreversibles. Se observaron efectos adversos en el riñón y el sistema reproductivo a niveles de exposición clínicamente relevantes y se detectaron al nivel de dosis más bajo probado y, por tanto, no se determinó el NOAEL.

Además, se observaron neoplasias malignas hematológicas en 3 de las 44 ratas examinadas en el grupo de dosis más alta (10 mg/kg). Estos hallazgos se consideran posibles riesgos en pacientes pediátricos.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato

Citrato trisódico dihidrato

Polisorbato 80

Sacarosa

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

5.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 3.2.

5.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Tiempo de vida útil: 60 meses.

Tras la reconstitución:

Tras la primera apertura y reconstitución, Reblozyl debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, cuando se mantiene en el envase original, el medicamento reconstituido se puede conservar durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C o durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C.

No congelar la solución reconstituida.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2 a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección. 5.3 Periodo de Validez.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable

Caja de cartón por un 01 Vial de vidrio tipo I incoloro con sello flip-off de aluminio con tapa amarilla conteniendo 25 mg de Luspatercept.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Caja de cartón por un 01 Vial de vidrio tipo I incoloro con sello flip-off de aluminio con tapa naranja conteniendo 75 mg de Luspatercept.

5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales (ver sección Forma de Administración) que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Fecha de la revisión del texto

Marzo 27, 2024