
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable
Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 25 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 75 mg de luspatercept. Après reconstitution, chaque ml de solution contient 50 mg de luspatercept.

Le luspatercept est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (poudre pour injection).

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Reblozyl est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'anémie dépendante de la transfusion due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible, faible et intermédiaire (voir rubrique 5.1).

Reblozyl est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'anémie associée à une bêta-thalassémie dépendante ou non dépendante de la transfusion (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Reblozyl doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Avant chaque administration de Reblozyl, le taux d'hémoglobine (Hb) des patients doit être mesuré. Si le patient a reçu une transfusion de culots de globules rouges (CGR) avant l'administration, il convient de tenir compte du taux d'Hb avant la transfusion pour déterminer la dose.

La dose initiale recommandée de Reblozyl est de 1,0 mg/kg, administrée une fois toutes les 3 semaines.

- *Syndromes myélodysplasiques*

L'intervalle souhaité recommandé pour le taux d'hémoglobine est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl. Les instructions pour l'augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante sont présentées ci-dessous.

Tableau 1 : Augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante

Dose de 1 mg/kg	Augmentation de la dose
Si après au moins deux doses consécutives de 1,0 mg/kg, un patient : • n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou • n'a pas atteint un taux d'Hb $\geq$ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est $<$ 1 g/dl	• La dose doit être augmentée à 1,33 mg/kg
Dose de 1,33 mg/kg	Augmentation de la dose
Si après au moins deux doses consécutives de 1,33 mg/kg, un patient : • n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle en CGR, ou • n'a pas atteint un taux d'Hb $\geq$ 10 g/dl et que l'augmentation de l'Hb est $<$ 1 g/dl	• La dose doit être augmentée à 1,75 mg/kg

Une augmentation de dose ne doit pas être effectuée plus fréquemment que toutes les 6 semaines (2 administrations) et ne doit pas excéder la dose maximale de 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines. La dose ne doit pas être augmentée immédiatement après un report de dose.

Pour les patients dont le taux d'Hb avant l'administration est $>$ 9 g/dl et qui n'ont pas encore atteint l'indépendance transfusionnelle, une augmentation de la dose peut s'imposer à la discrétion du médecin ; le risque d'élévation du taux d'Hb au-dessus du seuil cible avec une transfusion concomitante ne peut pas être exclu.

En cas de perte de réponse du patient (c'est-à-dire indépendance transfusionnelle), la dose doit être augmentée d'un palier de dose (voir tableau 2).

- *β -thalassémie dépendante de la transfusion*

Chez les patients qui n'obtiennent pas de réponse, définie comme une réduction du besoin transfusionnel en CGR d'au moins un tiers après 2 doses consécutives (6 semaines) ou plus à la dose initiale de 1,0 mg/kg, la dose doit être augmentée à 1,25 mg/kg. La dose ne doit pas être augmentée

au-delà de la dose maximale de 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines.

En cas de perte de réponse du patient (si le besoin transfusionnel en CGR augmente de nouveau après une réponse initiale), la dose doit être augmentée d'un palier de dose (voir tableau 3).

- *β-thalassémie non dépendante de la transfusion*

Chez les patients qui n'obtiennent pas de réponse ou qui n'arrivent pas à la maintenir, définie comme une augmentation du taux d'Hb mesuré avant l'administration par rapport à la valeur initiale ≥ 1 g/dl, après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) au même palier (en l'absence de transfusions, c'est-à-dire au moins 3 semaines après la dernière transfusion), la dose doit être augmentée d'un palier de dose (voir tableau 3). La dose ne doit pas dépasser la dose maximale de 1,25 mg/kg toutes les 3 semaines.

Augmentation au palier de dose suivant

Les instructions pour l'augmentation au palier de dose suivant en fonction de la dose actuelle sont présentées ci-dessous.

Tableau 2 : Augmentation au palier de dose suivant en cas de SMD

Dose actuelle	Dose augmentée
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tableau 3 : Augmentation au palier de dose suivant en cas de β-thalassémie

Dose actuelle	Dose augmentée
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1.25 mg/kg

* Ne s'applique qu'à la β-thalassémie non dépendante de la transfusion.

Réduction de dose et interruption du traitement

En cas d'augmentation du taux d'Hb > 2 g/dl dans les 3 semaines en l'absence de transfusion par rapport au taux d'Hb lors de l'administration de la dose précédente, la dose de Reblozyl doit être réduite d'un palier de dose.

Si le taux d'Hb est ≥ 12 g/dl en l'absence de transfusion pendant au moins 3 semaines, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit $\leq 11,0$ g/dl. Dans le cas d'une augmentation concomitante rapide du taux d'Hb par rapport au taux d'Hb lors de l'administration de la dose précédente (> 2 g/dl dans les 3 semaines en l'absence de transfusion), une réduction de la dose au palier inférieur doit être envisagée après le report de dose.

La dose ne doit pas être réduite en dessous de 0,8 mg/kg (en cas de SMD et de β-thalassémie dépendante de la transfusion) et de 0,6 mg/kg (en cas de β-thalassémie non dépendante de la transfusion).

Les doses réduites pendant le traitement par luspatercept sont décrites ci-dessous.

Tableau 4 : Dose réduite en cas de SMD

Dose actuelle	Dose réduite
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tableau 5 : Dose réduite en cas de β -thalassémie

Dose actuelle	Dose réduite
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Ne s'applique qu'à la β -thalassémie non dépendante de la transfusion.

Modifications de la posologie en cas d'effets indésirables

Les instructions pour les réductions de dose ou les interruptions du traitement en cas d'effets indésirables du luspatercept sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Instructions pour les modifications de la posologie

Effets indésirables du traitement*	Instructions posologiques
Effets indésirables de grade 2 (voir rubrique 4.8), y compris hypertension de grade 2 (voir rubriques 4.4 et 4.8)	- Interrompre le traitement. - Après régression de l'effet indésirable ou retour à l'état initial, reprendre le traitement à la dose précédente.
Hypertension de grade ≥ 3 (voir rubriques 4.4 et 4.8)	- Interrompre le traitement. - Une fois la pression artérielle équilibrée, reprendre le traitement à une dose réduite conformément aux instructions pour la réduction de dose.
Autres effets indésirables de grade ≥ 3 persistants (voir rubrique 4.8).	- Interrompre le traitement. - Après régression de l'effet indésirable ou retour à l'état initial, reprendre le traitement à la dose précédente ou à une dose réduite conformément aux instructions pour la réduction de dose.
Masses d'hématopoïèse extramédullaire (HEM) entraînant des complications graves (voir rubriques 4.4 et 4.8)	Arrêter le traitement.

* Grade 1 : léger ou asymptomatique, grade 2 : modéré, grade 3 : grave ou médicalement significatif et grade 4 : engageant le pronostic vital.

Doses oubliées

Si une administration du traitement prévue est oubliée ou retardée, le traitement par Reblozyl doit être administré dès que possible et les administrations doivent se poursuivre conformément à la prescription avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux doses.

Patients avec perte de réponse

Si des patients présentent des signes de perte de réponse avec Reblozyl, les éventuels facteurs de causalité (p. ex. un événement hémorragique) doivent être évalués. Une fois les causes typiques de perte de réponse hématologique exclues, une augmentation de la dose devra être envisagée tel que décrit précédemment selon l'indication traitée (voir tableau 2 et tableau 3).

Arrêt du traitement

Reblozyl doit être arrêté si les patients ne présentent pas de réduction du besoin transfusionnel (pour les patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion) ou d'augmentation du taux d'Hb par rapport à la valeur initiale en l'absence de transfusions (pour les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion), ou de réduction du besoin transfusionnel sans augmentation du taux d'Hb par rapport à la valeur initiale (pour les patients atteints d'un SMD) après 9 semaines de traitement (3 doses) au palier de dose maximal, si l'échec de réponse ne peut être expliqué autrement (p. ex. hémorragie, intervention chirurgicale, autres maladies concomitantes) ou à tout moment en cas de survenue d'une toxicité inacceptable.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour Reblozyl (voir rubrique 5.2). Les données chez les patients atteints de β -thalassémie âgés de 60 ans et plus sont limitées.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients présentant un taux de bilirubine totale (BIL) supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) $< 3 \times$ LSN (voir rubrique 5.2).

En l'absence de données, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients avec un taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN ou une atteinte hépatique de grade ≥ 3 selon les CTCAE (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire pour les patients présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé individuel [DFGe] entre 30 et 89 ml/min).

En l'absence de données cliniques, aucune adaptation posologique particulière ne peut être recommandée pour les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (DFGe individuel < 30 ml/min) (voir rubrique 5.2). Il a été observé que l'exposition est plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale avant le traitement (voir rubrique 5.2). Par conséquent, ces patients doivent être étroitement surveillés afin que des effets indésirables puissent être détectés et la posologie ajustée en conséquence (voir tableau 6).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Reblozyl dans la population pédiatrique dans l'indication du syndrome myélodysplasique ou chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans dans la β -thalassémie.

La sécurité et l'efficacité de Reblozyl chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies dans la β -thalassémie. Pour les données précliniques, voir la rubrique 5.3.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Après reconstitution, la solution de Reblozyl doit être injectée par voie sous-cutanée dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. Le volume posologique total exact de solution reconstituée requis pour le patient doit être calculé et lentement prélevé du/des flacon(s) à usage unique à l'aide d'une seringue.

Le volume maximal recommandé de médicament par site d'injection est de 1,2 ml. S'il est nécessaire d'administrer plus de 1,2 ml, le volume total doit alors être divisé en plusieurs injections d'un volume équivalent et réparti sur plusieurs sites d'injection dans la même région du corps mais sur des côtés opposés.

Si plusieurs injections sont nécessaires, une seringue et une aiguille neuves doivent être utilisées pour chaque injection sous-cutanée. Il ne doit pas être administré plus d'une dose par flacon.

Si la solution de Reblozyl a été réfrigérée après reconstitution, elle doit être sortie du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection pour revenir à température ambiante. Cela permettra une injection moins désagréable.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubrique 4.6).
- Patients nécessitant un traitement visant à contrôler la croissance des masses d'HEM (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Événements thromboemboliques

Chez les patients atteints de β -thalassémie, des événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés chez 3,6 % (8/223) des patients traités par luspatercept dans la phase en double aveugle de l'étude pivot menée chez des patients dépendants des transfusions et chez 0,7 % (1/134) des patients dans la phase en ouvert de l'étude pivot menée chez des patients non dépendants des transfusions. Les ETE rapportés incluaient : thrombose veineuse profonde (TVP), thrombose de la veine porte, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique et thrombophlébite superficielle (voir rubrique 4.8). Tous les patients présentant des ETE avaient subi une splénectomie et présentaient au moins un autre facteur de risque de développer un ETE (p. ex. antécédents de thrombocytopénie ou utilisation concomitante d'une hormonothérapie substitutive). La survenue des ETE n'était pas corrélée avec l'augmentation du taux d'Hb. Le bénéfice potentiel du traitement par luspatercept doit être évalué par rapport au risque potentiel d'ETE chez les patients atteints de β -thalassémie ayant subi une splénectomie et présentant d'autres facteurs de risque de développer un ETE. Une thromboprophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations cliniques en vigueur chez les patients atteints de β -thalassémie avec un risque élevé de thrombose.

Chez les patients atteints d'un SMD, des ETE ont été rapportés chez 3,9 % (13/335) des patients traités par luspatercept. Les ETE rapportés incluaient une ischémie cérébrale et un accident vasculaire cérébral chez 1,2 % (4/335) des patients. Tous les ETE sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque significatifs (fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque et artériopathie périphérique) et n'étaient pas corrélés à des taux élevés d'Hb, de plaquettes ou à une hypertension.

Masses d'hématopoïèse extramédullaire

Chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion, des masses d'hématopoïèse extramédullaire (HEM) ont été observées chez 3,2 % (10/315) des patients traités par luspatercept dans l'étude pivot et dans l'étude de suivi à long terme. Une compression médullaire due aux masses d'HEM est survenue chez 1,9 % (6/315) des patients traités par luspatercept (voir rubrique 4.8).

Chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion, des masses d'HEM ont été observées chez 6,3 % (6/96) des patients traités par luspatercept dans l'étude pivot. Une compression médullaire due aux masses d'HEM est survenue chez 1,0 % (1/96) des patients traités par luspatercept. Pendant la partie en ouvert de l'étude, des masses d'HEM ont été observées chez deux patients supplémentaires, soit au total 8 patients sur 134 (6,0 %) (voir rubrique 4.8).

En cas de présence de masses d'HEM, les patients peuvent présenter une aggravation de ces masses et des complications pendant le traitement. Les signes et symptômes peuvent varier en fonction de la localisation anatomique. Les patients doivent être suivis lors de l'instauration du traitement et au cours du traitement afin de détecter les signes et symptômes ou complications provoqués par des masses d'HEM, et doivent être traités conformément aux recommandations cliniques. Le traitement par luspatercept doit être arrêté en cas de complications graves dues aux masses d'HEM.

Augmentation de la pression artérielle

Dans les études pivots menées dans le cadre des SMD et de la β -thalassémie, les patients traités par luspatercept présentaient une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique jusqu'à 5 mmHg par rapport à la valeur à l'inclusion (voir rubrique 4.8).

Il a été observé une incidence plus élevée de l'hypertension au cours des 12 premiers mois de traitement chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (voir rubrique 4.8).

Le traitement doit être instauré uniquement si la pression artérielle est équilibrée de façon adéquate. La pression artérielle doit être mesurée avant chaque administration de luspatercept. Un ajustement de la dose ou un report du traitement peut être nécessaire, et les patients doivent être pris en charge pour l'hypertension conformément aux recommandations cliniques actuelles (voir tableau 6 à la rubrique 4.2). Le bénéfice potentiel du traitement par Reblozyl doit être réévalué en cas d'hypertension persistante ou d'aggravation d'une hypertension préexistante.

Fractures traumatiques

Des fractures traumatiques ont été observées chez 0,4 % (1/223) des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept.

Des fractures traumatiques ont été observées chez 8,3 % (8/96) des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept.

Les patients doivent être informés du risque de fracture traumatique.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique formelle d'interaction n'a été réalisée. L'utilisation concomitante d'agents chélateurs du fer n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de luspatercept.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Reblozyl et jusqu'à au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Avant de commencer le traitement par Reblozyl, les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse et la Carte patient doit leur être remise.

Grossesse

Le traitement par Reblozyl ne doit pas être instauré si la patiente est enceinte (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Reblozyl chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Reblozyl est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente, Reblozyl doit être interrompu.

Allaitement

On ne sait pas si le luspatercept ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le luspatercept a été détecté dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). En raison des effets indésirables inconnus de luspatercept chez les nouveau-nés/nourrissons, la décision d'interrompre l'allaitement le temps du traitement par Reblozyl et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement ou d'interrompre le traitement par Reblozyl, doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Chez l'homme, l'effet de luspatercept sur la fertilité est inconnu. D'après les résultats observés chez les animaux, le luspatercept pourrait compromettre la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Reblozyl peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La capacité à réagir lorsque l'on réalise ces tâches pourrait être altérée en raison d'un risque de fatigue, de vertiges, de sensations vertigineuses ou de syncope (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients doivent être avisés de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils connaissent l'impact potentiel du traitement sur leur aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Syndromes myéodysplasiques

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient la fatigue, la diarrhée, les nausées, l'asthénie, les sensations vertigineuses, l'œdème périphérique et la dorsalgie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) incluaient les événements d'hypertension (12,5 %), la syncope (3,6 %), la dyspnée (2,7 %), la fatigue (2,4 %) et la thrombopénie (2,4 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés (chez au moins 1 % des patients) étaient les infections des voies urinaires (1,8 %), la dyspnée (1,5 %) et la dorsalgie (1,2 %).

L'asthénie, la fatigue, les nausées, la diarrhée, l'hypertension, la dyspnée, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'événement indésirable est survenu chez 10,1 % des patients traités par luspatercept. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept était la progression du SMD sous-jacent.

Des reports du traitement en raison d'un taux d'Hb $\geq 12,0$ g/dl avant l'administration sont survenus chez 24,3 % des patients traités par luspatercept.

β -thalassémie dépendante de la transfusion

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient les céphalées, les douleurs osseuses et l'arthralgie. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquemment rapporté était l'hyperuricémie. Les effets indésirables les plus graves rapportés incluaient des événements thromboemboliques, avec notamment une thrombose veineuse profonde, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose de la veine porte et une embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4).

Les douleurs osseuses, l'asthénie, la fatigue, les sensations vertigineuses et les céphalées sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 2,6 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans le bras luspatercept étaient l'arthralgie, la dorsalgie, les douleurs osseuses et les céphalées.

β -thalassémie non dépendante de la transfusion

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant Reblozyl (chez au moins 15 % des patients) étaient les douleurs osseuses, les céphalées, l'arthralgie, la dorsalgie, la préhypertension et l'hypertension. Les fractures traumatiques étaient l'effet indésirable de grade

≥ 3 le plus fréquemment rapporté (chez au moins 2 % des patients) et le plus grave. Une compression médullaire due à des masses d'HEM est survenue chez 1 % des patients.

Les douleurs osseuses, la dorsalgie, les infections des voies aériennes supérieures, l'arthralgie, les céphalées et la préhypertension sont survenues plus fréquemment pendant les 3 premiers mois de traitement.

Dans la majorité des cas, les effets indésirables étaient non graves et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Un arrêt du traitement pour cause d'effet indésirable est survenu chez 3,1 % des patients traités par luspatercept. Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient la compression médullaire, l'hématopoïèse extramédullaire et l'arthralgie.

Liste tabulée des effets indésirables

La fréquence la plus élevée pour chaque effet indésirable qui a été observé et signalé dans les études pivots menées dans les SMD, la β -thalassémie et dans l'étude de suivi à long terme est indiquée dans le tableau 7 ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par terme préférentiel. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 7 : Effets indésirables (EI) chez des patients traités par Reblozyl dans le cadre d'un SMD et/ou d'une β -thalassémie dans les quatre études pivots

Classe de systèmes d'organes	Terme préférentiel	Fréquence (tous grades) pour les SMD	Fréquence (tous grades) pour la β -thalassémie
Infections et infestations	bronchite	Fréquent	Fréquent ^a
	infection des voies urinaires	Très fréquent	Fréquent ^a
	infection des voies respiratoires	Fréquent	
	infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent	Très fréquent ^a
	grippe	Fréquent	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	hématopoïèse extramédullaire ^{VI}	Fréquence indéterminée ^{VII}	Fréquent
	thrombopénie	Fréquent	
Affections du système immunitaire	hypersensibilité ^{I, VI}	Fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hyperuricémie	Fréquent	Fréquent
	déshydratation	Fréquent	
	appétit diminué	Fréquent	
	déséquilibres électrolytiques ^{IX}	Très fréquent	
Affections psychiatriques	insomnie	Fréquent	Très fréquent ^b
	anxiété	Fréquent	Fréquent
	irritabilité		Fréquent
	état confusionnel	Fréquent	
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	Très fréquent	Très fréquent
	céphalées	Très fréquent	Très fréquent
	migraine		Fréquent ^b
	compression médullaire ^{VI}		Fréquent
	syncope/présyncope	Fréquent	Fréquent ^a
Affections de l'oreille et du labyrinthe	vertige/vertige positionnel	Fréquent	Fréquent ^a

Affections cardiaques	fibrillation auriculaire	Fréquent	
	insuffisance cardiaque	Fréquent	
Affections vasculaires	préhypertension		Très fréquent ^b
	hypertension ^{II, VI}	Très fréquent	Très fréquent
	tachycardie	Fréquent	
	événements thromboemboliques ^{IV, VI}	Fréquent	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	Très fréquent	
	épistaxis	Fréquent	Fréquent ^b
	dyspnée ^{VIII}	Très fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale	Fréquent	Très fréquent ^b
	gêne abdominale	Fréquent	
	diarrhée	Très fréquent	Très fréquent ^a
	nausées	Très fréquent	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	hyperhidrose	Fréquent	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	dorsalgie	Très fréquent	Très fréquent
	arthralgie ^{VI}	Fréquent	Très fréquent
	douleurs osseuses ^{VI}	Fréquent	Très fréquent
	myalgie	Fréquent	
	faiblesse musculaire	Fréquent	
Affections du rein et des voies urinaires	protéinurie		Fréquent ^b
	albuminurie		Fréquent ^b
	atteinte rénale ^X	Fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	douleur thoracique non cardiaque	Fréquent	
	syndrome pseudo-grippal	Fréquent	
	fatigue	Très fréquent	Très fréquent ^a
	asthénie	Très fréquent	Très fréquent
	réactions au site d'injection ^{III, VI}	Fréquent	Fréquent
	œdème périphérique	Très fréquent	
Investigations	alanine aminotransférase augmentée	Fréquent	Fréquent ^V
	aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent	Très fréquent ^V
	bilirubine sanguine augmentée	Fréquent	Très fréquent ^V
	gammaglutamyl-transférase augmentée	Fréquent	

Lésions, intoxications et complications d'interventions	fracture traumatique ^{VI}		Fréquent ^b
--	------------------------------------	--	-----------------------

Les quatre études pivots sont : ACE-536-MDS-001 (SMD avec réponse non satisfaisante ou intolérance aux agents stimulant l'érythropoïèse [ASE]), ACE-536-MDS-002 (SMD), ACE-536-B-THAL-001 (β -thalassémie dépendante de la transfusion) et ACE-536-B-THAL-002 (β -thalassémie non dépendante de la transfusion).

^I L'hypersensibilité comprend : œdème palpébral, hypersensibilité médicamenteuse, gonflement du visage, œdème périorbitaire, œdème de la face, angioœdème, gonflement des lèvres, éruption d'origine médicamenteuse.

^{II} L'hypertension comprend : hypertension artérielle essentielle, hypertension et crise aiguë hypertensive

^{III} Les réactions au site d'injection comprennent : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection et rash au site d'injection.

^{IV} Les ETE comprennent : thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine porte, accident vasculaire cérébral ischémique et embolie pulmonaire.

^V Fréquence basée sur les valeurs biologiques de tout grade.

^{VI} Voir Description de certains effets indésirables à la rubrique 4.8.

^{VII} Signalée uniquement depuis la commercialisation.

^{VIII} La dyspnée comprend : dyspnée d'effort dans l'étude ACE-536-MDS-002.

^{IX} Les déséquilibres électrolytiques comprennent : troubles du métabolisme osseux, du métabolisme du calcium, du magnésium et du phosphore et troubles de l'équilibre hydroélectrolytique.

^X L'effet indésirable comprend des termes similaires/groupés.

^a Effets indésirables observés dans l'étude ACE-536-B-THAL-001 (β -thalassémie dépendante de la transfusion).

^b Effets indésirables observés dans l'étude ACE-536-B-THAL-002 (β -thalassémie non dépendante de la transfusion)

Description de certains effets indésirables

Douleurs osseuses

Des douleurs osseuses ont été rapportées chez 2,4 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept, tous les événements étant de grade 1 ou 2.

Des douleurs osseuses ont été rapportées chez 19,7 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 8,3 %), la majorité des événements (41/44) étant de grade 1 ou 2, avec 3 événements de grade 3. L'un des 44 événements était grave et un événement a entraîné l'arrêt du traitement. Les douleurs osseuses étaient plus fréquentes au cours des trois premiers mois (16,6 %) par rapport aux mois 4 à 6 (3,7 %).

Des douleurs osseuses ont été rapportées chez 36,5 % des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 6,1 %), la majorité des événements (32/35) étant de grade 1 ou 2, avec 3 événements de grade 3. Le traitement n'a été arrêté chez aucun patient en raison de douleurs osseuses.

Arthralgie

Une arthralgie a été rapportée chez 7,2 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept, l'événement étant de grade ≥ 3 dans 0,6 % des cas.

Une arthralgie a été rapportée chez 19,3 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 11,9 %) et a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,9 %).

Une arthralgie a été rapportée chez 29,2 % des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 14,3 %), la majorité des événements (26/28) étant de grade 1 ou 2, avec 2 événements de grade 3. L'arthralgie a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (1,0 %).

Hypertension

Les patients atteints d'un SMD ou de β -thalassémie traités par luspatercept ont présenté une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique jusqu'à 5 mmHg par rapport à la valeur à l'inclusion, un effet qui n'a pas été observé chez les patients recevant le placebo.

Des événements d'hypertension ont été rapportés chez 12,5 % des patients atteints d'un SMD traités par luspatercept (placebo : 9,2 %). Des événements d'hypertension de grade 3 ont été rapportés chez 7,5 % (25/335) des patients traités par luspatercept (placebo : 3,9 %).

Une hypertension a été rapportée chez 19,8 % des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 2,0 %). La majorité des événements (16/19) étaient de grade 1 ou 2, avec 3 événements de grade 3 (3,1 %) chez les patients traités par luspatercept (placebo : 0,0 %). Une augmentation de l'incidence de l'hypertension a été observée au cours du temps pendant les 8 à 12 premiers mois chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept. Voir rubrique 4.4.

Une hypertension a été rapportée chez 8,1 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 2,8 %). Voir rubrique 4.4. Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 4 patients (1,8 %) traités par luspatercept (placebo : 0,0 %).

Hypersensibilité

Les réactions de type hypersensibilité incluaient : œdème palpébral, hypersensibilité médicamenteuse, gonflement du visage, œdème périorbitaire, œdème de la face, angioœdème, gonflement des lèvres, éruption d'origine médicamenteuse.

Des réactions de type hypersensibilité ont été rapportées chez 4,6 % des patients atteints d'un SMD (placebo : 2,6 %), tous les événements étant de grade 1 ou 2 chez les patients traités par luspatercept.

Un œdème de la face est survenu chez 3,1 % des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion (placebo : 0,0 %).

Des réactions de type hypersensibilité ont été rapportées chez 4,5 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 1,8 %), tous les événements étant de grade 1 ou 2. L'hypersensibilité a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,4 %).

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection incluaient : érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, gonflement au site d'injection et rash au site d'injection.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,6 % des patients atteints d'un SMD.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 2,2 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion (placebo : 1,8 %), tous les événements étaient de grade 1 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 5,2 % des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion (placebo : 0,0 %), tous les événements étaient de grade 1 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Événements thromboemboliques

Les ETE incluait : thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine porte, accident vasculaire cérébral ischémique et embolie pulmonaire.

Des ETE ont été rapportés chez 3,9 % des patients atteints d'un SMD (placebo : 3,9 %). Les ETE rapportés incluait une ischémie cérébrale et un accident vasculaire cérébral chez 1,2 % des patients. Tous les ETE sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque significatifs (fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque et artériopathie périphérique) et n'étaient pas corrélés à des taux élevés d'Hb, de plaquettes ou à une hypertension. Voir rubrique 4.4.

Des ETE sont survenus chez 3,6 % des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 0,9 %).

Un ETE (thrombophlébite superficielle) est survenu chez 0,7 % des patients dans la phase en ouvert de l'étude pivot menée chez des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion.

Tous les ETE ont été rapportés chez des patients qui avaient subi une splénectomie et qui présentaient au moins un autre facteur de risque. Voir rubrique 4.4.

Masses d'hématopoïèse extramédullaire

Des masses d'HEM ont été observées chez 3,2 % (10/315) des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 0,0 %). Cinq événements étaient de grade 1 ou 2, quatre étaient de grade 3 et un était de grade 4. Le traitement a été arrêté en raison de masses d'HEM chez trois patients. Voir rubrique 4.4.

Des masses d'HEM ont été observées chez 6,3 % (6/96) des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 2,0 %). La majorité des événements (5/6) étaient de grade 2 et un événement était de grade 1. Le traitement a été arrêté en raison de masses d'HEM chez un patient. Pendant la partie en ouvert de l'étude, des masses d'HEM ont été observées chez deux patients supplémentaires, soit au total 8/134 patients (6,0 %). La majorité des événements (7/8) étaient de grade 1 ou 2 et ont pu être pris en charge selon la pratique clinique habituelle. Chez 6 des 8 patients, le traitement par luspatercept a été continué après la survenue de l'événement. Voir rubrique 4.4.

Des masses d'HEM peuvent également survenir après un traitement au long cours par luspatercept (c'est-à-dire après 96 semaines).

Compression médullaire

Une compression médullaire ou des symptômes dus à des masses d'HEM sont survenus chez 6/315 (1,9 %) des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 0,0 %). Le traitement a été arrêté chez quatre patients en raison de symptômes de compression médullaire de grade ≥ 3 .

Une compression médullaire due à des masses d'HEM est survenue chez 1,0 % (1/96) des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept qui avaient des antécédents de masses d'HEM (placebo : 0,0 %). Le traitement a été arrêté chez ce patient en raison d'une compression médullaire de grade 4. Voir rubrique 4.4.

Fractures traumatiques

Une fracture traumatique est survenue chez 1 patient (0,4 %) atteint de β -thalassémie dépendante de la transfusion traité par luspatercept (placebo : 0,0 %).

Des fractures traumatiques sont survenues chez 8 patients (8,3 %) atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion traités par luspatercept (placebo : 2,0 %), des événements de grade ≥ 3 ayant été rapportés chez 4 patients (4,2 %) traités par luspatercept et chez 1 patient (2,0 %) recevant le placebo.

Immunogénicité

Dans les études cliniques menées dans les SMD, une analyse de 395 patients atteints d'un SMD ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 36 (9,1 %) patients atteints d'un SMD étaient positifs pour les anticorps anti-luspatercept développés sous traitement, dont 18 (4,6 %) patients atteints d'un SMD qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

Dans les études cliniques menées dans la β -thalassémie dépendante et non dépendante de la transfusion, une analyse de 380 patients atteints de β -thalassémie ayant été traités par luspatercept et qui étaient évaluable pour la présence d'anticorps anti-luspatercept a montré que 7 (1,84 %) patients étaient positifs pour les anticorps anti-luspatercept développés sous traitement, dont 5 (1,3 %) patients qui présentaient des anticorps neutralisants contre le luspatercept.

La concentration sérique de luspatercept avait tendance à diminuer en présence d'anticorps anti-luspatercept. Aucune réaction d'hypersensibilité systémique sévère n'a été rapportée chez les patients présentant des anticorps anti-luspatercept. Aucune association n'a été observée entre les réactions de type hypersensibilité ou les réactions au site d'injection et la présence d'anticorps anti-luspatercept. Les résultats combinés des études menées chez des patients atteints d'un SMD dépendants des transfusions ont montré que les patients ayant développé des anticorps anti-luspatercept sous traitement étaient plus susceptibles de présenter un événement indésirable apparu sous traitement grave (69,4 % [25/36] chez les patients positifs pour les anticorps anti-luspatercept contre 45,7 % [164/359] chez les patients négatifs pour les anticorps anti-luspatercept) ou un événement indésirable apparu sous traitement de grade 3 ou 4 (77,8 % [28/36] chez les patients positifs pour les anticorps anti-luspatercept contre 56,8 % [204/359] chez les patients négatifs pour les anticorps anti-luspatercept) par rapport aux patients n'ayant pas développé d'anticorps anti-luspatercept.

Autres populations particulières

Patients atteints d'un SMD sans sidéroblastes en couronne (RS-)

Les patients RS- sont plus susceptibles de présenter des événements indésirables graves, des événements indésirables apparus sous traitement de grade 5, des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou une réduction de dose par rapport aux patients avec sidéroblastes en couronne (RS+). Dans les deux bras de traitement de l'étude ACE-536-MDS-002, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée chez les patients RS- que chez les patients RS+. La comparaison des sous-groupes du bras luspatercept définis en fonction du statut RS a montré une fréquence plus élevée d'asthénie, de nausées, de vomissements, de dyspnée, de toux, d'événements thromboemboliques, d'augmentation de

l'alanine aminotransférase, d'augmentation de l'aspartate aminotransférase et de thrombopénie dans le sous-groupe RS-.

Patients atteints d'un SMD avec statut mutationnel SF3B1 non muté

Les patients ayant le statut mutationnel SF3B1 non muté sont plus susceptibles de présenter des événements indésirables apparus sous traitement de grade 3 ou 4, des événements indésirables graves, des événements indésirables apparus sous traitement de grade 5, des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement, une réduction de dose ainsi qu'une interruption du traitement par rapport aux patients ayant le statut mutationnel SF3B1 muté. Les effets indésirables connus du luspatercept survenus à une fréquence plus élevée d'au moins 3 % dans le sous-groupe SF3B1 non muté du bras luspatercept étaient les vomissements, la dyspnée et l'hypertension.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage de luspatercept pourrait entraîner une augmentation du taux d'Hb au-delà du niveau souhaité. En cas de surdosage, le traitement par luspatercept doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'Hb soit ≤ 11 g/dl.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparations antianémiques, autres préparations antianémiques, Code ATC : B03XA06.

Mécanisme d'action

Luspatercept, un agent de maturation érythroïde, est une protéine de fusion recombinante qui se lie à une sélection de ligands de la superfamille du facteur de croissance transformant- β (TGF- β). En se liant à des ligands endogènes spécifiques (p. ex. GDF-11, activine B), le luspatercept inhibe la signalisation via les Smad2/3, entraînant une maturation érythroïde par expansion et différenciation des précurseurs érythroïdes de stade avancé (normoblastes) dans la moelle osseuse, ce qui restaure ainsi une érythropoïèse efficace. La signalisation de Smad2/3 est anormalement élevée dans les modèles de maladie caractérisés par une érythropoïèse inefficace, c.-à-d. les SMD et la β -thalassémie, et dans la moelle osseuse des patients atteints d'un SMD.

Mutations somatiques chez les patients atteints d'un SMD

Le luspatercept a induit un bénéfice clinique comparé à l'époétine alfa chez les patients présentant différentes mutations génétiques qui sont fréquemment observées dans les SMD de faible risque, à l'exception des mutations du gène *CBL*.

Efficacité et sécurité cliniques

Syndromes myélodysplasiques

L'efficacité et la tolérance du luspatercept ont été évaluées dans l'étude COMMANDS (ACE-536-MDS-002) de phase III multicentrique, randomisée en ouvert, contrôlée contre un comparateur actif, comparant le luspatercept à l'époétine alfa chez des patients présentant une anémie en raison d'un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire selon le score pronostique international révisé (IPSS-R) ou d'un syndrome myélodysplasique/d'une néoplasme myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/NMP-RS-T) n'ayant pas reçu d'ASE (avec un taux sérique d'EPO endogène < 500 U/l) et nécessitant des transfusions de globules rouges. Pour être éligibles, les patients devaient avoir reçu 2 à 6 unités de concentré de globules rouges (CGR) pendant une période de 8 semaines, avec documentation des transfusions pendant au moins les 8 semaines précédant immédiatement la randomisation. Les patients atteints d'un SMD avec délétion 5q (del5q) étaient exclus de l'étude.

Les patients étaient traités pendant au moins 24 semaines, sauf en cas de survenue de toxicités inacceptables, de retrait du consentement ou s'ils répondaient à tout autre critère d'arrêt du traitement. Le traitement était poursuivi au-delà de la semaine 24 en cas de bénéfice clinique (défini comme une réduction du besoin transfusionnel ≥ 2 unités de CGR/8 semaines par rapport à l'inclusion) et d'absence de progression de la maladie. Selon le résultat de ces évaluations, les patients arrêtaient le traitement et entraient dans la période de suivi post traitement ou poursuivaient le traitement en ouvert (par luspatercept ou époétine alfa) aussi longtemps que les critères ci-dessus étaient respectés ou jusqu'à ce que le patient présente des toxicités inacceptables, retire son consentement ou réponde à tout autre critère d'arrêt du traitement.

Au total, 363 patients ont été randomisés pour recevoir luspatercept (N = 182) ou époétine alfa (N = 181) par voie sous-cutanée à la dose de 1,0 mg/kg toutes les trois semaines ou de 450 U/kg chaque semaine, respectivement. La randomisation était stratifiée sur le besoin transfusionnel en CGR, le statut RS et le taux sérique d'érythropoïétine (EPO) endogène lors de l'inclusion. Deux augmentations de la dose de luspatercept étaient autorisées (à 1,33 mg/kg et à 1,75 mg/kg). Le traitement était interrompu et la dose était ensuite réduite en cas d'effets indésirables, la dose était réduite en cas d'augmentation ≥ 2 g/dl du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur lors du cycle précédent et le traitement était interrompu si le taux d'hémoglobine avant l'administration était ≥ 12 g/dl. Tous les patients recevaient les meilleurs soins de support (MSS), qui comprenaient des transfusions de CGR, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un soutien nutritionnel si nécessaire. Pour cette étude, les MSS excluaient l'utilisation d'ASE autres que le traitement de l'étude. Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints d'un SMD à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-002 sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints d'un SMD à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N = 182)	Époétine alfa (N = 181)
Données démographiques		
Âge^a (ans) Médiane (min, max)	74 (46, 93)	74 (31, 91)
Tranche d'âge, n (%) ≤ 64 ans 65 à 74 ans ≥ 75 ans	27 (14,8) 68 (37,4) 87 (47,8)	25 (13,8) 66 (36,5) 90 (49,7)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	109 (59,9) 73 (40,1)	92 (50,8) 89 (49,2)
Origine ethnique, n (%) Asiatique Noire Caucasienne Non recueillie ou rapportée	19 (10,4) 2 (1,1) 146 (80,2) 15 (8,2)	25 (13,8) 0 143 (79) 13 (7,2)
Caractéristiques cliniques		
Taux d'Hb (g/dl), n (%)^b Médiane (min, max)	7,80 (4,7 ; 9,2)	7,80 (4,5 ; 10,2)
Délai depuis le diagnostic initial de SMD (mois)^c Médiane	7,97	5,13
Catégories de taux sérique d'EPO (U/l), n (%)^d ≤ 200 > 200 Taux sérique d'EPO médian	145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	144 (79,6) 37 (20,4) 85,370
Ferritinémie (µg/L) Médiane (min, max)	623,00 (12,4 ; 3 170,0)	650,00 (39,4 ; 6 960,5)
Besoin transfusionnel/8 semaines^e (unités de CGR) lors de l'inclusion, n (%) < 4 unités ≥ 4 unités	118 (64,8) 64 (35,2)	111 (61,3) 70 (38,7)
Type de SMD selon la classification OMS 2016 à l'inclusion, n (%) SMD-SLD SMD-MLD SMD-RS-SLD SMD-RS-MLD MSD/NMP-RS-T Inconnu	1 (0,5) 50 (27,5) 2 (1,1) 127 (69,8) 2 (1,1) 0	4 (2,2) 47 (26,0) 6 (3,3) 118 (65,2) 5 (2,8) 1 (0,6)
Catégorie de risque selon la classification IPSS-R, n (%) Très faible Faible Intermédiaire Autre/inconnue	16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)
Statut pour les sidéroblastes en couronne (selon les critères de l'OMS), n (%) RS+ RS- Inconnu	133 (73,1) 49 (26,9) 0	130 (71,8) 50 (27,6) 1 (0,6)
Statut mutationnel SF3B1, n (%) Muté Non muté Inconnu	114 (62,6) 65 (35,7) 3 (1,6)	101 (55,8) 72 (39,8) 8 (4,4)

Hb = hémoglobine ; IPSS--R = *International Prognostic Scoring System Revised* ; SMD-SLD = SMD avec dysplasie unilignée ; SMD-MLD = SMD

avec dysplasie multilignée ; SMD-RS-SLD = SMD avec dysplasie unilignée et présence de sidéroblastes en couronne ; SMD-RS-MLD = SMD avec dysplasie multilignée et présence de sidéroblastes en couronne ; SMD/NMP-RS-T = syndrome myélodysplasique/néoplasme myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose ; RS+ = avec sidéroblastes en couronne ; RS- = sans sidéroblastes en couronne ; SF3B1 = *Splicing Factor 3B Subunit 1A*, mutation observée dans les SMD.

^a L'âge était calculé sur la base de la date de signature du formulaire de consentement éclairé.

^b Après application de la règle des 14/3 jours (seules les valeurs de l'Hb déterminées au moins 14 jours après une transfusion pouvaient être utilisées, sauf si une autre transfusion avait été administrée dans les trois jours suivant le dosage de l'Hb. Dans ce cas, ce taux d'Hb était utilisé, bien que le délai depuis la transfusion précédente ait été inférieur à 14 jours), le taux d'Hb de référence (pour l'analyse de l'efficacité) était défini comme la valeur de l'Hb la plus faible déterminée par le laboratoire central ou local ou comme le taux d'Hb avant transfusion enregistré dans le dossier transfusionnel dans les 35 jours précédant l'administration de la première dose du médicament expérimental si la valeur était disponible.

^c Nombre de mois à partir de la date du diagnostic initial jusqu'à la date de signature du formulaire de consentement éclairé.

^d Le taux d'EPO à l'inclusion était défini comme la valeur la plus élevée dans les 35 jours précédant l'administration de la première dose du médicament expérimental.

^e Données recueillies sur 8 semaines avant la randomisation.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un SMD dans l'étude ACE-536-MDS-002

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 182)	Époétine alfa (N = 181)
Critère d'évaluation principal		
● IT-CGR pendant 12 semaines avec augmentation concomitante associée du taux moyen d'Hb ≥ 1,5 g/dL (semaines 1 à 24)		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	110 (60,4) (52,9 ; 67,6)	63 (34,8) (27,9 ; 42,2)
Différence des risques fréquents (IC à 95 %) ^a	25,4 (15,8 ; 35,0)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Odds Ratio (IC à 95 %) ^a	3,1 (2,0 ; 4,8)	
Critères d'évaluation secondaires		
● HI-E selon les critères de l'IWG pendant ≥ 8 semaines (semaines 1 à 24) ^b		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	135 (74,2) (67,2 ; 80,4)	96 (53,0) (45,5 ; 60,5)
Différence des risques fréquents (IC à 95 %) ^a	21,5 (12,2 ; 30,7)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,0001	
Odds Ratio (IC à 95 %) ^a	2,8 (1,8 ; 4,5)	
● IT-CGR pendant 24 semaines (semaines 1 à 24)		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	87 (47,8) (40,4 ; 55,3)	56 (30,9) (24,3 ; 38,2)
Différence des risques fréquents (IC à 95 %) ^a	16,3 (7,1 ; 25,4)	

Valeur de p	0,0003	
Odds Ratio (IC à 95 %) ^a	2,3 (1,4 ; 3,7)	
● IT-CGR pendant ≥ 24 semaines (semaines 1 à 48)	163	167
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %) (IC à 95 %)	99 (60,7) (52,8 ; 68,3)	66 (39,5) (32,1 ; 47,4)
Différence des risques fréquents (IC à 95 %) ^a	20,7 (10,8 ; 30,6)	
Valeur de p	$p < 0,0001^c$	
Odds Ratio (IC à 95 %) ^a	2,6 (1,6 ; 4,3)	

Hb = hémoglobine ; CGR = concentré de globules rouges.

^a Selon un test de CMH stratifié sur le besoin transfusionnel à l'inclusion (< 4 , ≥ 4 unités de CGR), le statut RS (RS+, non RS) et le taux sérique d'EPO (≤ 200 , > 200 U/L). La valeur de p unilatérale est présentée.

^b HI-E = amélioration hématologique – érythroïde. La proportion de patients remplissant le critère HI-E selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 s'est maintenue sur une période de 56 jours consécutifs pendant la période de traitement indiquée. Pour les patients ayant un besoin transfusionnel initial ≥ 4 unités de CGR/8 semaines, l'HI-E était définie comme une réduction des transfusions de CGR d'au moins 4 unités/8 semaines. Pour les patients ayant un besoin transfusionnel initial < 4 unités de CGR/8 semaines, l'HI-E était définie comme une augmentation moyenne du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines en l'absence de transfusion de CGR.

^c Valeur de p nominale.

L'effet du traitement sur l'IT-CGR ≥ 12 semaines et l'augmentation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl a été supérieur avec le luspatercept comparé à l'époétine alfa dans tous les sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et de la plupart des caractéristiques cliniques à l'inclusion pertinentes, à l'exception des patients atteints d'un SMD sans sidérobastes en couronne, chez lesquels l'effet du traitement a été comparable entre le luspatercept et l'époétine alfa.

Syndromes myélodysplasiques chez les patients réfractaires ou intolérants aux ASE

L'efficacité et la sécurité de luspatercept ont été évaluées dans l'étude MEDALIST (ACE-536-MDS-001) de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients adultes atteints d'anémie nécessitant des transfusions de CGR (≥ 2 unités/8 semaines) en raison d'un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire selon le score IPSS-R et avec des sidérobastes en couronne ($\geq 15\%$). Les patients atteints d'un SMD avec délétion 5q (del5q) ou sans sidérobastes en couronne (RS-) n'étaient pas inclus dans l'étude. Les patients devaient avoir reçu un précédent traitement par un ASE et avoir présenté une réponse insuffisante, être inéligibles à un traitement par ASE (considérés comme peu susceptibles de répondre à un traitement par ASE d'après une érythropoïétine sérique [EPO] > 200 U/l) ou être intolérants à un traitement par ASE.

Les patients des deux bras ont été traités pendant 24 semaines, puis ont continué le traitement s'ils présentaient des signes de bénéfice clinique et une absence de progression de la maladie. La levée de l'aveugle pour cette étude a été réalisée pour les analyses lorsque tous les patients avaient reçu au moins 48 semaines de traitement ou après l'arrêt du traitement.

Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir du luspatercept 1,0 mg/kg (N = 153) ou un placebo (N = 76) par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Au total, 128 (83,7 %) et 68 (89,5 %) des patients recevant respectivement le luspatercept et le placebo sont arrivés au terme des 24 semaines de traitement. Au total, 78 (51 %) et 12 (15,8 %) des patients recevant respectivement, le luspatercept et le placebo, sont arrivés au terme des 48 semaines de traitement. Une titration de la dose jusqu'à 1,75 mg/kg était autorisée. La dose pouvait être reportée ou réduite en fonction du taux d'Hb. Tous les patients étaient éligibles pour recevoir les meilleurs soins de support (MSS), qui comprenaient des transfusions de CGR, des agents chélateurs du fer, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un soutien nutritionnel, au besoin. Les principales caractéristiques cliniques à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-001 chez patients atteints d'un SMD sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion dans l'étude ACE-536-MDS-001 des patients atteints d'un SMD présentant $< 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse

	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Données démographiques		
Âge^a (ans) Médiane (min, max)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Tranches d'âge, n (%) < 64 ans 65 - 74 ans ≥ 75 ans	29 (19,0) 72 (47,1) 52 (34,0)	16 (21,1) 29 (38,2) 31 (40,8)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	94 (61,4) 59 (38,6)	50 (65,8) 26 (34,2)
Origine ethnique, n (%) Noire Caucasienne Non recueillie ou rapportée Autre	1 (0,7) 107 (69,9) 44 (28,8) 1 (0,7)	0 (0,0) 51 (67,1) 24 (31,6) 1 (1,3)
Caractéristiques cliniques		
Catégories de taux d'EPO sérique (U/l)^b, n (%) < 200 200 à 500 > 500 Inconnue	88 (57,5) 43 (28,1) 21 (13,7) 1 (0,7)	50 (65,8) 15 (19,7) 11 (14,5) 0
Ferritinémie (µg/l) Médiane (min, max)	1 089,2 (64, 5 968)	1 122,1 (165, 5 849)
Catégorie de risque selon l'IPSS-R, n (%) Très faible Faible Intermédiaire Autre	18 (11,8) 109 (71,2) 25 (16,3) 1 (0,7)	6 (7,9) 57 (75,0) 13 (17,1) 0
Catégories du besoin transfusionnel en CGR/8 semaines^c à l'inclusion, n (%) ≥ 6 unités ≥ 6 et < 8 unités ≥ 8 et < 12 unités ≥ 12 unités < 6 unités ≥ 4 et < 6 unités < 4 unités	66 (43,1) 35 (22,9) 24 (15,7) 7 (4,6) 87 (56,9) 41 (26,8) 46 (30,1)	33 (43,4) 15 (20,2) 17 (22,4) 1 (1,3) 43 (56,6) 23 (30,3) 20 (26,3)
Taux d'Hb^d (g/dl) Médiane (min, max)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
SF3B1, n (%) Muté Non muté Inconnu	149 (92,2) 12 (7,8) 0	65 (85,5) 10 (13,2) 1 (1,3)

EPO = érythropoïétine ; Hb = hémoglobine ; IPSS-R = score pronostique international révisé.

^a L'âge était calculé sur la base de la date de signature du formulaire du consentement éclairé.

^b Le taux d'EPO à l'inclusion dans l'étude était définie comme la plus haute valeur d'EPO dans les 35 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.

^c Recueillies sur 16 semaines avant la randomisation.

^d Le taux d'Hb de référence était défini comme la dernière valeur mesurée avant ou le jour de l'initiation du traitement du médicament expérimental (ME). Après application de la règle des 14/3 jours, le taux d'Hb de référence était défini comme la valeur d'Hb la plus faible recueillie dans les 35 jours précédant la première dose du ME.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un SMD dans l'étude ACE-536-MDS-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Critère d'évaluation principal		
IT-CGR ≥ 8 semaines (semaines 1 à 24)		
Nombre de réponders (taux de réponse en %)	58 (37,9)	10 (13,2)
Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	24,56 (14,48 ; 34,64)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	5,065 (2,278 ; 11,259)	
Valeur de <i>p</i> ^a	< 0,0001	
Critères d'évaluation secondaires		
IT-CGR ≥ 12 semaines (semaines 1 à 24)		
Nombre de réponders (taux de réponse en %)	43 (28,1)	6 (7,9)
Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	20,00 (10,92 ; 29,08)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	5,071 (2,002 ; 12,844)	
Valeur de <i>p</i> ^a	0,0002	
IT-CGR ≥ 12 semaines (semaines 1 à 48)		
Nombre de réponders (taux de réponse en %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
Différence des risques fréquents pour le taux de réponse (IC à 95 %)	21,37 (11,23 ; 31,51)	
Odds ratio (IC à 95 %) ^a	4,045 (1,827 ; 8,956)	
Valeur de <i>p</i> ^a	0,0003	
Fréquence d'événement transfusionnel^c		
Semaines 1 à 24		
Taux de transfusion de la période (IC à 95 %)	6,26 (5,56 ; 7,05)	9,20 (7,98 ; 10,60)
Risque relatif <i>versus</i> placebo	0,68 (0,58, 0,80)	
Semaines 25 à 48		
Taux de transfusion de la période (IC à 95 %)	6,27 (5,47 ; 7,19)	8,72 (7,40 ; 10,28)
Risque relatif <i>versus</i> placebo	0,72 (0,60 ; 0,86)	
Unités de transfusion de CGR^c		
Semaines 1 à 24		
Besoin transfusionnel à l'inclusion < 6 unités/8 semaines		
Moyenne des MC (ET)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
IC à 95 % pour la moyenne des MC	6,0 ; 8,3	11,1 ; 14,4
Différence de la moyenne des MC (ET) (luspatercept <i>versus</i> placebo)	-5,6 (1,01)	
IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	-7,6 ; -3,6	
Besoin transfusionnel à l'inclusion ≥ 6 unités/8 semaines		
Moyenne des MC (ET)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	17,1 ; 20,8	21,1 ; 26,4

Différence de la moyenne des MC (ET) (luspatercept <i>versus</i> placebo) IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	-4,8 (1,62) -8,0 ; -1,6	
Semaines 25 à 48		
Besoin transfusionnel à l'inclusion < 6 unités/8 semaines Moyenne des MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne des MC	7,5 (0,57) 6,3 ; 8,6	11,8 (0,82) 10,1 ; 13,4
Différence de la moyenne des MC (ET) (luspatercept <i>versus</i> placebo) IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	-4,3 (1,00) -6,3 ; -2,3	
Besoin transfusionnel à l'inclusion ≥ 6 unités/8 semaines Moyenne des MC (ET) IC à 95 % pour la moyenne des MC	19,6 (1,13) 17,4 ; 21,9	22,9 (1,60) 19,7 ; 26,0
Différence de la moyenne des MC (ET) (luspatercept <i>versus</i> placebo) IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	-3,3 (1,96) -7,1 ; 0,6	

IT-CGR : indépendance transfusionnelle en CGR ; IC : intervalle de confiance ; CMH = Cochran Mantel Haenszel.

^a Test de CMH stratifié sur le besoin transfusionnel à l'inclusion moyen (≥ 6 unités *versus* < 6 unités pour 8 semaines), et le score IPSS-R à l'inclusion (risque très faible ou faible *versus* intermédiaire).

^b Après la visite d'évaluation de la maladie de la semaine 25, les patients qui ne tiraient plus de bénéfice ont arrêté le traitement ; quelques patients sous placebo ont fourni des données pour l'évaluation à une échéance ultérieure par rapport au luspatercept (N = 12 contre N = 78, respectivement).

^c Analyse post-hoc avec imputation des données à l'inclusion.

Un effet du traitement en faveur du luspatercept par rapport au placebo a été observé au sein de la plupart des sous-groupes analysés en utilisant l'indépendance transfusionnelle ≥ 12 semaines (au cours des semaines 1 à 24), y compris des patients ayant un taux d'EPO endogène initial élevé (200 à 500 U/l) (23,3 % *versus* 0 %, analyse exploratoire).

On ne dispose que de données limitées pour le groupe ayant un besoin transfusionnel ≥ 8 unités/8 semaines. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients ayant un besoin transfusionnel > 12 unités/8 semaines.

Résultats exploratoires

Tableau 12 : Résultats exploratoires d'efficacité chez les patients atteints d'un SMD dans l'étude ACE-536-MDS-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
mHI-E^a		
Semaines 1 à 24		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(IC à 95 %)	(44,72 ; 61,05)	(5,56 ; 21,29)
Réduction du besoin transfusionnel en CGR de 4 unités/8 semaines, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Augmentation moyenne de l'Hb $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
Semaines 1 à 48		
Nombre de répondeurs (taux de réponse en %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(IC à 95 %)	(50,59 ; 66,71)	(9,43 ; 27,47)
Réduction du besoin transfusionnel en CGR de 4 unités/8 semaines, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Augmentation moyenne de l'Hb $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Variation moyenne de la ferritinémie moyenne par rapport à l'inclusion avec imputation des valeurs de référence (population ITT)		
Variation moyenne de la ferritinémie moyenne calculée à partir de la moyenne des semaines 9 à 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b Moyenne des MC (ET)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
IC à 95 % pour la moyenne des MC	-82,9 ; 102,7	71,2 ; 308,8
Comparaison des traitements (luspatercept <i>versus</i> placebo) ^c		
Différence de la moyenne des MC (ET)	-180,1 (65,81)	
IC à 95 % pour la différence de la moyenne des MC	-309,8 ; -50,4	

Hb = hémoglobine.

^a mHI-E = amélioration hématologique modifiée – érythroïde. La proportion de patients remplissant le critère HI-E selon les critères de l'International Working Group (IWG) de 2006 s'est maintenue sur une période de 56 jours consécutifs pendant la période de traitement indiquée. Pour les patients ayant un besoin transfusionnel en CGR ≥ 4 unités/8 semaines à l'inclusion dans l'étude, la mHI-E était définie comme une réduction des transfusions en CGR d'au moins 4 unités/8 semaines. Pour les patients ayant un besoin transfusionnel en CGR < 4 unités/8 semaines, la mHI-E était définie comme une augmentation moyenne du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl pendant 8 semaines en l'absence de transfusion de CGR.

^b Si la ferritinémie d'un patient ne se situait pas dans l'intervalle indiqué après l'inclusion, le taux était imputé à partir de la valeur de référence.

^c Une analyse de covariance a servi à comparer la différence entre les traitements dans les groupes (y compris la valeur *p* nominale), la variation de la ferritinémie étant la variable dépendante, le groupe de traitement (2 niveaux) le facteur, et les valeurs de la ferritinémie à l'inclusion les covariables, stratifiés sur le besoin transfusionnel en CGR moyen à l'inclusion (≥ 6 unités *versus* < 6 unités de CGR pour 8 semaines), et le score IPSS-R à la référence (risque très faible ou faible *versus* intermédiaire).

La durée médiane de la plus longue période d'indépendance transfusionnelle en CGR (IT-CGR) parmi les répondeurs dans le bras de traitement par luspatercept était de 30,6 semaines.

Au total, 62,1 % (36/58) des répondeurs sous luspatercept ayant obtenu une IT-CGR ≥ 8 semaines entre les semaines 1 et 24 ont présenté au moins 2 épisodes d'IT-CGR au moment de l'analyse.

β -thalassémie dépendante de la transfusion

L'efficacité et la sécurité du luspatercept ont été évaluées dans l'étude de phase III BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo chez des patients adultes atteints d'anémie associée à la β -thalassémie dépendante de la transfusion nécessitant des transfusions de CGR (6-20 unités de CGR/24 semaines) n'ayant pas obtenu de période d'indépendance transfusionnelle > 35 jours pendant cette période.

Les patients des bras luspatercept et placebo ont été traités pendant au moins 48 semaines et jusqu'à 96 semaines. Après la levée de l'aveugle, les patients du bras placebo ont pu effectuer un *cross-over* vers le bras luspatercept.

Au total, 336 patients adultes ont été randomisés pour recevoir du luspatercept 1,0 mg/kg (N = 224) ou un placebo (N = 112) par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines. Une titration de la dose jusqu'à 1,25 mg/kg était autorisée. La dose pouvait être reportée ou réduite en fonction du taux d'Hb. Tous les patients étaient éligibles pour recevoir les MSS, qui comprenaient des transfusions de CGR, des agents chélateurs du fer, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un soutien nutritionnel, si nécessaire. L'étude excluait les patients avec Hb S/ β -thalassémie ou alpha

(α)-thalassémie ou qui présentaient des lésions organiques majeures (maladie hépatique, maladie cardiaque, maladie pulmonaire, atteinte de la fonction rénale). Les patients ayant récemment présenté une TVP ou un accident vasculaire cérébral ou ayant récemment reçu un traitement par ASE, immunosuppresseur ou hydroxyurée étaient également exclus. Les principales caractéristiques cliniques à l'inclusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001 chez les patients atteints de β -thalassémie sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Données démographiques		
Âge (ans) Médiane (min ; max)	30,0 (18 ; 66)	30,0 (18 ; 59)
Tranches d'âge, n (%) ≤ 32 > 32 à ≤ 50 > 50	129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	92 (41,1) 132 (58,9)	49 (43,8) 63 (56,3)
Origine ethnique, n (%) Asiatique Noire Caucasienne Non recueillie ou rapportée Autre	81 (36,2) 1 (0,4) 122 (54,5) 5 (2,2) 15 (6,7)	36 (32,1) 0 60 (53,6) 5 (4,5) 11 (9,8)
Caractéristiques de la maladie		
Seuil du taux d'Hb avant transfusion^a, période préliminaire de 12 semaines (g/dl) Médiane (min, max)	9,30 (4,6 ; 11,4)	9,14 (6,2 ; 11,5)
Besoin transfusionnel à l'inclusion dans l'étude, période de 12 semaines Médiane (min, max) (unités/12 semaines) (de la semaine -12 au jour 1)	6,12 (3,0 ; 14,0)	6,27 (3,0 ; 12,0)
Classification de la mutation génétique associée à la β-thalassémie, n (%) β 0/ β 0 Non- β 0/ β 0 Inconnue ^b	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

^a Le seuil avant transfusion sur 12 semaines était défini comme la moyenne de toutes les valeurs d'Hb avant transfusion documentées pour un patient au cours des 12 semaines précédant le Jour 1 du Cycle 1.

^b La catégorie « Inconnue » comprend les patients dans la population pour lesquels aucun résultat n'était disponible pour le paramètre concerné.

La levée de l'aveugle a été réalisée lorsque tous les patients avaient reçu au moins 48 semaines de traitement ou avaient arrêté le traitement.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Critère d'évaluation principal		
Réduction ≥ 33 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Semaines 13 à 24	47 (21,0)	5 (4,5)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
Valeur de <i>p</i> ^b	< 0,0001	
Critères d'évaluation secondaires		
Semaines 37 à 48	44 (19,6)	4 (3,6)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	16,1 (9,8 ; 22,3)	
Valeur de <i>p</i> ^b	< 0,0001	
Réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Semaines 13 à 24	16 (7,1)	2 (1,8)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	5,4 (1,2 ; 9,5)	
Valeur de <i>p</i> ^b	0,0402	
Semaines 37 à 48	23 (10,3)	1 (0,9)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	9,4 (5,0 ; 13,7)	
Valeur de <i>p</i> ^b	0,0017	

IC : intervalle de confiance.

^a La différence des proportions (luspatercept + MSS – placebo + MSS) et les IC à 95 % a été estimée à partir du test exact inconditionnel.

^b Valeur de p à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur la région géographique.

Résultats exploratoires

Tableau 15 : Résultats exploratoires d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie dépendante de la transfusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-001

Critère d'évaluation	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Réduction ≥ 33 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Toute période de 12 semaines consécutives*	173 (77,2)	39 (34,8)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Toute période de 24 semaines* consécutives	116 (51,8)	3 (2,7)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
Réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion dans l'étude du besoin transfusionnel en CGR, avec une réduction d'au moins 2 unités pendant 12 semaines consécutives par rapport à l'intervalle de 12 semaines précédant le traitement		
Toute période de 12 semaines* consécutives	112 (50,0)	9 (8,0)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Toute période de 24 semaines* consécutives	53 (23,7)	1 (0,9)
Différence des proportions (IC à 95 %) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du besoin transfusionnel (unités de CGR/48 semaines) par rapport à l'inclusion		
Semaine 1 à semaine 48 Moyenne des MC	-4,69	+1,17
Moyenne des MC de la différence (luspatercept-placebo) (IC à 95 %)	-5,86 (-7,04; -4,68)	
Semaine 49 à semaine 96 Moyenne des MC	-5,43	+1,80
Moyenne des MC de la différence (luspatercept-placebo) (IC à 95 %)	-7,23 (-13,84; -0,62)	

ANCOVA = analyse de covariance ; IC : intervalle de confiance.

^a La différence des proportions (luspatercept + MSS – placebo + MSS) et les IC à 95 % a été estimée à partir du test exact inconditionnel.

^b Les estimations sont fondées sur le modèle ANCOVA avec les régions géographiques et le besoin transfusionnel à l'inclusion comme covariables.

* Les patients sous placebo sont évalués jusqu'au cross-over vers le bras luspatercept. Concernant les analyses continues sur toutes périodes consécutives de 12 ou 24 semaines, le bras de traitement par luspatercept n'inclut pas les patients sous placebo qui avaient effectué un cross-over vers le bras luspatercept.

Une réduction de la ferritinémie moyenne par rapport à l'inclusion dans l'étude a été observée dans le bras luspatercept alors qu'une augmentation a été observée dans le bras placebo à la semaine 48 (-235,56 µg/l *versus* +107,03 µg/l), ce qui a entraîné une différence entre les traitements de la moyenne des moindres carrés de -342,59 µg/l (IC à 95 % : -498,30 ; -186,87).

Au total, 85 % (147/173) des répondeurs au luspatercept, qui ont atteint au moins une réduction de 33 % du besoin transfusionnel sur une période de 12 semaines consécutives avaient obtenu 2 épisodes de réponse ou plus au moment de l'analyse.

β-thalassémie non dépendante de la transfusion

L'efficacité et la sécurité du luspatercept ont été évaluées dans l'étude de phase II BEYOND (ACE-536-B-THAL-002) multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo menée chez des patients adultes présentant une anémie associée à la β-thalassémie non dépendante de la transfusion (taux d'Hb ≤ 10 g/dl).

Au total, 145 patients adultes recevant des transfusions de CGR (0 à 5 unités de CGR pendant la période de 24 semaines précédant la randomisation) et ayant un taux d'Hb ≤ 10,0 g/dl lors de l'inclusion (défini comme la moyenne d'au moins deux mesures de l'Hb prises à intervalle d'au moins une semaine dans les 4 semaines précédant la randomisation) ont été randomisés pour recevoir le luspatercept (N = 96) ou le placebo (N = 49) par voie sous-cutanée toutes les trois semaines. Les patients étaient stratifiés au moment de la randomisation en fonction de leur taux d'Hb et de leur score hebdomadaire du domaine Fatigue/faiblesse (FF) du questionnaire d'auto-évaluation NTDT-PRO (*non-transfusion-dependent β-thalassaemia [NTDT] patient-reported outcome [PRO]*) à l'inclusion. Une titration de la dose jusqu'à 1,25 mg/kg était autorisée. La dose pouvait être reportée ou réduite en fonction du taux d'Hb. Au total, la dose a été augmentée à 1,25 mg/kg chez 53 % des patients traités par luspatercept (N = 51) et 92 % des patients recevant le placebo (N = 45) pendant la période de traitement de 48 semaines. Parmi les patients recevant le luspatercept, 96 % ont été traités pendant au moins 6 mois et 86 % pendant au moins 12 mois. Au total, 89 (92,7 %) et 35 (71,4 %) des patients recevant respectivement le luspatercept et le placebo sont arrivés au terme des 48 semaines de traitement.

Tous les patients étaient éligibles pour recevoir les MSS, qui comprenaient des transfusions de CGR, des agents chélateurs du fer, un traitement antibiotique, antiviral et antifongique, et un soutien nutritionnel si nécessaire. L'administration concomitante d'un traitement pour l'anémie avec les

transfusions sanguines était autorisée à l'appréciation du médecin en cas de taux faible d'hémoglobine, de symptômes associés à l'anémie (par exemple instabilité hémodynamique ou atteinte pulmonaire nécessitant un traitement) ou de comorbidités. Les patients avec Hb S/ β -thalassémie ou alpha (α)-thalassémie ou qui présentaient des lésions organiques majeures (maladie hépatique, maladie cardiaque, maladie pulmonaire, insuffisance rénale), une hépatite B ou C active ou une infection par le VIH étaient exclus de l'étude. Les patients ayant présenté une TVP ou un accident vasculaire cérébral récents ou ayant récemment reçu un traitement par ASE, immunosuppresseur ou hydroxyurée, les patients sous traitement anticoagulant chronique ou présentant une hypertension non contrôlée étaient également exclus. Un nombre limité de patients seulement présentant des comorbidités associées à une anémie sous-jacente telles qu'hypertension pulmonaire, insuffisance hépatique ou rénale et diabète était inclus dans l'étude.

Les principales caractéristiques à l'inclusion chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion de la population en intention de traiter (ITT) de l'étude ACE-536-B-THAL-002 sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-002

	Population ITT	
	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Données démographiques		
Âge (ans) Médiane (min ; max)	39,5 (18 ; 71)	41 (19 ; 66)
Sexe, n (%) Masculin Féminin	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Origine ethnique, n (%) Asiatique Caucasienne Autre	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Caractéristiques cliniques		
Diagnostic de β-thalassémie, n (%) β -thalassémie HbE/ β -thalassémie β -thalassémie associée à une α -thalassémie	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Taux d'Hb à l'inclusion^a (g/dl) Médiane (min ; max)	8,2 (5,3 ; 10,1)	8,1 (5,7 ; 10,1)
Patients avec un taux d'Hb moyen à l'inclusion^a (g/dl), n (%) < 8,5	55 (57,3)	29 (59,2)
Score du domaine F/F NTDT-PRO à l'inclusion^b, n (%) Médiane (min, max)	4,3 (0 ; 9,5)	4,1 (0,4 ; 9,5)
Patients avec un score du domaine F/F NTDT-PRO à l'inclusion^b, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Besoin transfusionnel à l'inclusion (unités/ 24 semaines) Médiane (min ; max)	0 (0 ; 4)	0 (0 ; 4)
Splénectomie, n (%) Oui	34 (35,4)	26 (53,1)
CHF à l'IRM (mg/g foie sec)^c, n Médiane (min ; max)	95 3,9 (0,8 ; 39,9)	47 4,1 (0,7 ; 28,7)
Volume splénique à l'IRM (cm³), n Médiane (min, max)	60 879,9 (276,1 ; 2 419,0)	22 1 077,0 (276,5 ; 2 243,0)
Utilisation d'un traitement chélateur du fer lors de l'inclusion, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Ferritinémie à l'inclusion (μg/l)^d Médiane (min, max)	456,5 (30,0 ; 3 528,0)	360,0 (40,0 ; 2 265,0)

Hb = hémoglobine ; HbE = hémoglobine E ; CHF = concentration hépatique en fer ; max = maximum ; min = minimum ; IRM = imagerie par résonance magnétique ; FF NTDT-PRO = domaine fatigue et faiblesse du questionnaire *Nontransfusion-dependent β -thalassemia patient-reported outcome*.

^a Moyenne d'au moins deux valeurs de l'Hb déterminées par le laboratoire central pendant la période de sélection de 28 jours.

^b Score à l'inclusion défini comme la moyenne de deux valeurs non manquantes du score du domaine F/F du questionnaire NTDT-PRO pendant les 7 jours précédant l'administration de la première dose le jour 1.

^c La valeur de la CHF était la valeur enregistrée dans le cahier d'observation électronique (eCRF) ou la valeur calculée à partir du paramètre T2*, R2* ou R2, en fonction de la technique et du logiciel utilisés pour l'acquisition des images de CHF à l'IRM.

^d La ferritinémie moyenne à l'inclusion était calculée pendant les 24 semaines précédant l'administration de la première dose le jour 1. L'utilisation d'un traitement chélateur du fer à l'inclusion était déterminée sur la base des 24 semaines précédant l'administration de la première dose le jour 1.

Les résultats d'efficacité sont résumés ci-dessous.

Tableau 17 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion dans l'étude ACE-536-B-THAL-002

	Population ITT	
Critère d'évaluation	Luspatercept (N = 96)	Placebo (N = 49)
Critère d'évaluation principal Augmentation $\geq 1,0$ g/dl du taux moyen d'Hb par rapport à l'inclusion sur une période de 12 semaines continue (en l'absence de transfusions)		
Semaines 13 à 24		
Taux de réponse ^a , n [(%) (IC à 95 %)] ^b	74 [(77,1) (67,4 ; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0 ; 7,3)]
Valeur de p^c	< 0,0001	

IC = intervalle de confiance ; Hb = hémoglobine ;

^a Définie comme le nombre de patients présentant une augmentation $\geq 1,0$ g/dl du taux d'Hb par rapport à l'inclusion en l'absence de transfusions de CGR (moyenne d'au moins deux mesures de l'Hb à intervalle d'au moins une semaine dans les 4 semaines précédant l'administration de la première dose le jour 1).

^b IC à 95 % pour le taux de réponse (%) estimé à partir du test exact de Clopper-Pearson.

^c Odds ratio (luspatercept *versus* placebo) avec l'IC à 95 % et la valeur de p estimés à partir du test de CMH stratifié sur la catégorie de taux d'Hb à l'inclusion ($< 8,5$ *versus* $\geq 8,5$ g/dl) et la catégorie de score du domaine FF du questionnaire NTDTPRO à l'inclusion (≥ 3 *versus* < 3), définis comme covariables lors de la randomisation.

Remarque : les patients pour lesquels les données de taux d'Hb des semaines 13 à 24 étaient manquantes ont été classés comme non répondeurs dans l'analyse.

Au total, 77,1 % des patients traités par luspatercept ont obtenu une augmentation $\geq 1,0$ g/dl du taux moyen d'Hb par rapport à l'inclusion sur une période de 12 semaines continue (en l'absence de transfusions) (semaines 13 à 24). Cet effet a été maintenu chez les 57,3 % de patients qui avaient atteint la semaine 144 de traitement.

Population pédiatrique

Syndromes myélodysplasiques

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Reblozyl dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les syndromes myélodysplasiques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

β -thalassémie

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études avec Reblozyl dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique âgée de plus de 6 ans dans la β -thalassémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Chez les volontaires sains et les patients, le luspatercept est lentement absorbé après une administration sous-cutanée, avec la C_{max} dans le sérum souvent observée environ 7 jours après l'administration de la dose à tous les paliers de dose. L'analyse de la population pharmacocinétique (PK) suggère que l'absorption du luspatercept dans la circulation est linéaire dans la plage de doses étudiée, et l'absorption n'est pas significativement affectée par le site d'injection sous-cutanée (partie supérieure du bras, cuisse ou abdomen). La variabilité interindividuelle en termes d'ASC était d'environ 37 % chez les patients atteints de β -thalassémie ou d'un SMD.

Distribution

Aux doses recommandées, la moyenne géométrique des volumes apparents de distribution était de 9,57 L pour les patients atteints d'un SMD et de 7,26 L pour ceux atteints de β -thalassémie. Le petit volume de distribution indique que le luspatercept est confiné principalement dans les liquides extracellulaires, ce qui est cohérent avec sa masse moléculaire importante.

Biotransformation

Le luspatercept devrait être catabolisé en acides aminés suivant un processus général de dégradation des protéines.

Élimination

Le luspatercept ne devrait pas être excrété dans l'urine en raison de sa grande masse moléculaire qui est supérieure au seuil de filtration

glomérulaire. Aux doses recommandées, la moyenne géométrique des clairances totales apparentes était de 0,47 L/jour pour les patients atteints d'un SMD et de 0,44 L/jour pour la β -thalassémie. La moyenne géométrique des demi-vies dans le sérum était d'environ 14 jours pour les patients atteints d'un SMD et de 11 jours pour ceux atteints de β -thalassémie.

Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de la $C_{\max}$ et de l'ASC dans le sérum pour le luspatercept est approximativement proportionnelle à l'augmentation de la dose de 0,125 à 1,75 mg/kg. La clairance du luspatercept était indépendante de la dose ou du temps.

Lorsqu'il était administré toutes les trois semaines, la concentration sérique de luspatercept a atteint l'état d'équilibre après 3 doses, avec un ratio d'accumulation d'environ 1,5.

Réponse en termes d'Hb

Chez les patients ayant reçu moins de 4 unités de transfusion de CGR dans les 8 semaines précédant l'étude, le taux d'Hb a augmenté dans les 7 jours suivant l'instauration du traitement et l'augmentation était corrélée avec le délai d'atteinte de la $C_{\max}$ de luspatercept. La plus grande augmentation moyenne du taux d'Hb était observée après la première dose, avec des augmentations supplémentaires de moindre envergure observées après les doses ultérieures. Les taux d'Hb sont revenus à la valeur de référence environ 6 à 8 semaines après la dernière dose (0,6 à 1,75 mg/kg). L'augmentation de l'exposition sérique au luspatercept (ASC) était associée à une augmentation plus importante du taux d'Hb chez les patients atteints d'un SMD réfractaires ou intolérants aux ASE ou de β -thalassémie.

Chez les patients atteints de β -thalassémie non dépendante de la transfusion qui avaient un besoin transfusionnel de 0 à 5 unités sur 24 semaines lors de l'inclusion, l'augmentation de l'exposition sérique au luspatercept (ASC moyenne dans le temps) a été associée à une probabilité plus élevée d'obtention d'une augmentation du taux d'Hb (≥ 1 g/dl ou $\geq 1,5$ g/dl) et de durée plus longue de ces augmentations. La valeur estimée de la concentration sérique de luspatercept induisant 50 % de l'effet stimulant maximal sur la synthèse d'Hb était de 7,6 μ g/ml.

Populations particulières

Personnes âgées

L'analyse PK de la population pour le luspatercept incluait des patients âgés de 18 à 95 ans, avec un âge médian de 72 ans pour les patients atteints d'un SMD et de 33 ans pour ceux atteints de β -thalassémie. Aucune différence cliniquement significative dans l'ASC ou la clairance n'a été observée entre les groupes d'âge chez les patients atteints d'un SMD (< 65, 65-74 et ≥ 75 ans) ni chez ceux atteints de β -thalassémie (18 à 71 ans).

Insuffisance hépatique

L'analyse PK de population pour le luspatercept incluait des patients présentant une fonction hépatique normale (BIL, ALAT et ASAT $\leq$ LSN ; N = 373), une insuffisance hépatique légère (BIL > 1 – 1,5 $\times$ LSN, et ALAT ou ASAT > LSN ; N = 216), une insuffisance hépatique modérée (BIL > 1,5 – 3 $\times$ LSN, toute valeur de l'ALAT ou de l'ASAT ; N = 189) ou une insuffisance hépatique sévère (BIL > 3 $\times$ LSN, toute valeur de l'ALAT ou de l'ASAT ; N = 74), telles que définies par les critères du National Cancer Institute pour les dysfonctions hépatiques. Les catégories de fonction hépatique, l'augmentation des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT, jusqu'à 3 $\times$ LSN) et l'augmentation de la BIL totale (4 – 246 μ mol/l) n'ont montré aucun effet sur la clairance de luspatercept. Aucune différence cliniquement significative dans la $C_{\max}$ et l'ASC moyennes à l'état d'équilibre n'a été observée entre les groupes de fonction hépatique. Les données de PK sont insuffisantes pour les patients ayant des taux d'enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT) $\geq 3 \times$ LSN. Il n'existe pas de données PK chez les patients présentant une cirrhose (classes A, B et C de Child-Pugh) car il n'a pas été mené d'étude spécifique.

Atteinte de la fonction rénale

L'analyse PK de population pour le luspatercept incluait des patients avec une fonction rénale normale (DFGe individuel ≥ 90 ml/min ; N = 471), une atteinte légère de la fonction rénale (DFGe individuel compris entre 60 et 89 ml/min ; N = 278) ou une atteinte modérée de la fonction rénale (DFGe individuel compris entre 30 et 59 ml/min ; N = 93), calculé selon la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). L'exposition sérique au luspatercept (ASC) à l'état d'équilibre était plus élevée de 24 % à 41 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les données PK sont insuffisantes pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe individuel < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale.

Autres facteurs intrinsèques

Les caractéristiques de la population suivantes n'ont aucun effet cliniquement significatif sur l'ASC ou la clairance du luspatercept : sexe et origine ethnique (asiatique *versus* caucasienne).

Les caractéristiques suivantes de la maladie à l'inclusion dans l'étude n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la clairance du luspatercept : taux d'érythropoïétine sérique (2,4 à 2 920 U/l), besoin transfusionnel en CGR (0 à 43 unités/24 semaines), SMD avec sidéroblastes en couronne, génotype de la β -thalassémie ($\beta 0/\beta 0$ par rapport à non- $\beta 0/\beta 0$) et splénectomie.

Le volume de distribution et la clairance du luspatercept ont augmenté avec l'augmentation du poids corporel (33 à 124 kg), soutenant le schéma posologique dépendant du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à dose unique et à doses répétées

Après une administration répétée de luspatercept chez les rats, les toxicités incluaient : une glomérulonéphrite membranoproliférative ; une congestion, nécrose et/ou minéralisation des glandes surrénales ; une vacuolisation et une nécrose hépatocellulaires ; une minéralisation du ventricule succenturié et une diminution du poids du cœur et des poumons sans observations histologiques associées. Un gonflement des pattes/pieds arrières a été observé cliniquement dans le cadre de plusieurs études chez les rats et les lapins (y compris des études de toxicité juvénile et des études de toxicité pour la reproduction). Chez un rat juvénile, cette observation présentait une corrélation histopathologique avec une formation osseuse, une fibrose et une inflammation. Une glomérulonéphrite membranoproliférative a également été observée chez les singes. Chez les singes, les autres toxicités supplémentaires incluaient : dégénérescence vasculaire et infiltrats inflammatoires dans le plexus choroïde.

Dans l'étude de toxicité de 6 mois, la plus longue étude menée chez le singe, la dose maximale sans effet nocif observable (DMSNO) était de 0,3 mg/kg (0,3 fois l'exposition clinique à 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines). La DMSNO n'a pas pu être identifiée chez le rat et la dose minimale pour un effet nocif observable (DMNO) dans une étude de 3 mois chez le rat était de 1 mg/kg (0,9 fois l'exposition clinique à 1,75 mg/kg toutes les 3 semaines).

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été menée avec le luspatercept. Des hémopathies malignes ont été observées chez 3 des 44 rats examinés dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg) dans l'étude définitive de toxicité juvénile. La survenue de ces tumeurs chez les jeunes animaux est inhabituelle et un lien de causalité avec la thérapie par le luspatercept ne peut pas être exclue. À la dose de 10 mg/kg, à laquelle les tumeurs ont été observées, l'exposition représente environ 4 fois l'exposition estimée avec une dose clinique de 1,75 mg/kg toutes les trois semaines.

Aucune autre lésion proliférative ou pré-néoplasique attribuable au luspatercept n'a été observée chez aucune espèce dans d'autres études de sécurité préclinique menées avec le luspatercept, y compris l'étude de 6 mois chez les singes.

Fertilité

Dans une étude de la fertilité menée chez les rats, l'administration de luspatercept aux femelles à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme a réduit le nombre moyen de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables. Aucun effet de ce type n'a été observé lorsque l'exposition animale équivalait à 1,5 fois l'exposition clinique. Les effets sur la fertilité des rates étaient réversibles après une période de récupération de 14 semaines.

L'administration de luspatercept à des rats mâles à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme n'a eu aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs masculins ou sur la capacité à s'accoupler et produire des embryons viables. La dose la plus élevée testée chez les rats mâles a permis d'obtenir une exposition environ 7 fois supérieure à l'exposition clinique.

Développement embryo-fœtal (DEF)

Des études de toxicologie sur le développement embryo-fœtal (études de détermination de dose et études définitives) ont été menées chez des rates et des lapines gestantes. Dans les études définitives, des doses allant jusqu'à 30 mg/kg ou 40 mg/kg toutes les semaines ont été administrées deux fois pendant la période de l'organogenèse. Le luspatercept était un toxique sélectif pour le développement (rates non affectées ; fœtus affectés) chez le rat et un toxique pour le développement maternel et fœtal (lapines et fœtus affectés) chez le lapin. Des effets sur le développement embryo-fœtal ont été observés chez les deux espèces et comprenaient des réductions du nombre de fœtus vivants et du poids corporel fœtal, une augmentation des résorptions, des pertes post-implantation et des variations squelettiques, ainsi que, chez les fœtus de lapin, des malformations des côtes et des vertèbres. Dans les deux espèces, les effets de luspatercept ont été observés dans les études sur le DEF à la dose la plus faible testée, 5 mg/kg, ce qui correspond à une exposition estimée chez les rats et les lapins environ 2,7 et 5,5 fois plus importante, respectivement, que l'exposition clinique estimée.

Développement prénatal et post-natal

Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, avec des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg administrés une fois toutes les 2 semaines à partir du jour de gestation (JG) 6 jusqu'au jour post-natal (JPN) 20, les effets indésirables toutes doses confondues incluaient des poids corporels plus faibles chez les animaux F₁ des deux sexes à la naissance, tout au long de la période de lactation et après le sevrage (JPN 28) ; une diminution du poids corporel au cours de la période avant l'accouplement (semaines 1 et 2) chez les femelles F₁ (indésirable uniquement à la dose de 30 mg/kg/dose) et une diminution du poids corporel chez les mâles F₁ avant l'accouplement, pendant l'accouplement et après l'accouplement ; et des observations rénales microscopiques chez les petits F₁. En outre, les résultats non indésirables comprenaient un retard de la maturation sexuelle masculine aux doses de 10 et 30 mg/kg/dose. Le retard de croissance et les observations rénales indésirables, dans la génération F₁, ont empêché la détermination de la DMSNO pour la toxicité générale et développementale. Cependant, aucun effet n'a été observé sur les indices comportementaux, la fertilité ou les paramètres de la reproduction quel que soit le niveau de dose, chez les deux sexes. Par conséquent, la DMSNO pour les évaluations comportementales, la fertilité et la fonction reproductrice chez les animaux F₁ a été considérée comme étant de 30 mg/kg/dose. Le luspatercept traverse le placenta des rates et des lapines gestantes et est excrété dans le lait des rates allaitantes.

Toxicité juvénile

Dans une étude menée chez les rats juvéniles, le luspatercept a été administré du JPN 7 au JPN 91 à raison de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg. Plusieurs résultats observés dans les études de toxicité à doses répétées chez les rats adultes se répétaient chez les rats juvéniles. Ces résultats incluaient une glomérulonéphrite dans le rein, une hémorragie/congestion, une nécrose et une minéralisation de la glande surrénale, une minéralisation des muqueuses de l'estomac, un poids cardiaque inférieur et un gonflement des pattes/pieds arrières. Les résultats associés au luspatercept et propres aux jeunes rats comprenaient une atrophie/hypoplasie tubulaires de la médullaire rénale interne, des retards dans l'âge moyen de maturation sexuelle chez les mâles, des effets sur la performance reproductive (indices d'accouplement plus faibles) et des diminutions non indésirables de la densité minérale osseuse chez les rats mâles et femelles. Les effets sur la performance reproductive ont été observés après une période de récupération de plus de 3 mois, suggérant un effet permanent. Bien que la réversibilité de l'atrophie/hypoplasie tubulaire n'ait pas été examinée, ces effets sont aussi considérés comme irréversibles. Des effets indésirables au niveau des reins et du système de reproduction ont été observés à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents ainsi qu'à la dose la plus faible testée ; par conséquent, une DMSNO n'a pas été établie. En outre, des cancers hématologiques ont été observés chez 3 des 44 rats examinés dans le groupe recevant la dose la plus élevée (10 mg/kg). Ces observations sont toutes considérées comme des risques potentiels chez les patients pédiatriques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté (E330)
Citrate de sodium (E331)
Polysorbate 80
Saccharose
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

5 ans.

Après reconstitution

Lorsqu'il est conservé dans le contenant d'origine, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation du médicament reconstitué a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante ($\leq 25\text{ °C}$) ou jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C .

Du point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C .

Ne pas congeler la solution reconstituée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I de 3 ml avec revêtement interne hydrophobe, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule en aluminium avec une capsule amovible de type flip-off en polypropylène jaune.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Flacon en verre de type I de 3 ml avec revêtement interne hydrophobe, fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule en aluminium avec une capsule amovible en polypropylène orange.

Conditionnement : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reblozyl doit être reconstitué lentement avant toute administration. Ne pas agiter vigoureusement.

Reconstitution du produit

Reblozyl est fourni sous forme de poudre lyophilisée pour reconstitution avant utilisation. Seule de l'eau pour préparations injectables (eau PPI) doit être utilisée pour la reconstitution de Reblozyl.

Le nombre approprié de flacons de Reblozyl doit être reconstitué pour atteindre la dose désirée. Une seringue correctement graduée doit être utilisée pour la reconstitution afin de garantir un dosage exact.

Les étapes suivantes doivent être suivies pour la reconstitution :

1. Enlever la capsule colorée du flacon et nettoyer l'ouverture avec une lingette imbibée d'alcool.

2. Reblozyl 25 mg, poudre pour solution injectable

Ajouter 0,68 ml d'eau PPI dans le flacon par le biais d'une seringue correctement graduée avec une aiguille orientant le liquide sur la poudre lyophilisée. Laisser reposer une minute. Chaque flacon de dose unique de 25 mg fournira au moins 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg, poudre pour solution injectable

Ajouter 1,6 ml d'eau PPI dans le flacon par le biais d'une seringue correctement graduée avec une aiguille orientant le liquide sur la poudre lyophilisée. Laisser reposer une minute. Chaque flacon de dose unique de 75 mg fournira au moins 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution. Ne pas les réutiliser pour l'injection sous-cutanée.
4. Agiter délicatement le flacon dans un mouvement circulaire pendant 30 secondes. Arrêter d'agiter et laisser le flacon en position verticale pendant 30 secondes.
5. Inspecter le flacon afin de vérifier que toute la poudre a été dissoute dans la solution. Si de la poudre n'est pas dissoute, répéter l'étape 4 jusqu'à ce que toute la poudre soit complètement dissoute.
6. Retourner le flacon et agiter doucement en position inversée pendant 30 secondes. Placer de nouveau le flacon en position verticale et laisser reposer pendant 30 secondes.
7. Répéter l'étape 6 sept fois de plus pour s'assurer que tout le contenu a été reconstitué, y compris sur les parois du flacon.
8. Inspecter visuellement la solution reconstituée avant administration. Lorsqu'elle est correctement mélangée, la solution reconstituée de Reblozyl est incolore à légèrement jaune, transparente à légèrement opalescente, et ne contient pas de particules étrangères visibles. Ne pas utiliser si du produit n'a pas été dissout ou si des particules étrangères sont visibles.
9. Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, voir rubrique 6.3 pour les conditions de conservation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>.