

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie
Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 25 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 75 mg luspatercept. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 50 mg luspatercept.

Luspatercept wordt geproduceerd door middel van DNA-recombinatietechniek met gebruik van ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reblozyl is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van transfusieafhankelijke anemie veroorzaakt door myelodysplastisch syndroom (MDS) in de risicogroepen zeer laag, laag of intermediair (zie rubriek 5.1).

Reblozyl is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van anemie bij transfusieafhankelijke en niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische aandoeningen.

Dosering

Voorafgaand aan elke Reblozyl-toediening moet de hemoglobine (Hb)-waarde van de patiënten worden beoordeeld. Indien transfusie van rode bloedcellen (RBC) voorafgaand aan de dosering plaatsvindt, moet er voor doseringsdoeleinden worden uitgegaan van de pre-transfusie Hb-waarde.

De aanbevolen aanvangsdosis van Reblozyl is 1 mg/kg, eenmaal per 3 weken toegediend.

- *Myelodysplastisch syndroom*

Het aanbevolen bereik voor de gewenste Hb-concentratie is tussen 10 g/dl en 12 g/dl. De dosisverhoging bij onvoldoende respons staat hieronder vermeld.

Tabel 1: Dosisverhoging bij onvoldoende respons

Dosis op 1 mg/kg	Dosisverhoging
Indien een patiënt na ten minste 2 opeenvolgende doses van 1 mg/kg: • niet zonder RBC-transfusies kan, of • geen Hb-concentratie bereikt van ≥ 10 g/dl en de toename van de Hb-waarde is < 1 g/dl	• Dosis moet verhoogd worden naar 1,33 mg/kg
Dosis op 1,33 mg/kg	Dosisverhoging
Indien een patiënt na ten minste 2 opeenvolgende doses van 1,33 mg/kg: • niet zonder RBC-transfusies kan, of • geen Hb-concentratie bereikt van ≥ 10 g/dl en de toename van de Hb-waarde is < 1 g/dl	• Dosis moet verhoogd worden naar 1,75 mg/kg

De dosisverhoging mag niet vaker plaatsvinden dan elke 6 weken (2 toedieningen) en mag de maximale dosis van 1,75 mg/kg om de 3 weken niet overschrijden. De dosis mag niet onmiddellijk na een dosisuitstel worden verhoogd.

Voor patiënten met een predosis Hb-waarde van > 9 g/dl en die nog geen onafhankelijkheid van transfusie hebben bereikt, kan een dosisverhoging nodig zijn naar oordeel van de arts; het risico van Hb-toename boven de doeldrempelwaarde met concomitante transfusie kan niet worden uitgesloten.

Als een patiënt niet langer respons (d.w.z. transfusieonafhankelijkheid) vertoont, moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 2).

- *Transfusieafhankelijke β -thalassemie*

Bij patiënten die geen respons behalen, gedefinieerd als een afname in RBC-transfusiebelasting van ten minste een derde, na ≥ 2 opeenvolgende doses (6 weken) van de 1 mg/kg aanvangsdosis, moet de dosis worden verhoogd tot 1,25 mg/kg. De dosis mag niet worden verhoogd voorbij de maximale dosis van 1,25 mg/kg elke 3 weken.

Als een patiënt niet langer respons vertoont (als de RBC-transfusiebelasting weer toeneemt na een initiële respons), moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 3).

- *Niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie*

Bij patiënten die geen respons behalen of behouden, gedefinieerd als een toename van de predosis Hb-waarde met ≥ 1 g/dl ten opzichte van de baseline na ≥ 2 opeenvolgende doses (6 weken) van hetzelfde dosisniveau (in afwezigheid van transfusies, d.w.z. ten minste 3 weken na de laatste transfusie), moet de dosis met één dosisniveau worden verhoogd (zie tabel 3). De dosis mag de maximale dosis van 1,25 mg/kg elke 3 weken niet overschrijden.

Verhoging naar het volgende dosisniveau

Verhogingen naar het volgende dosisniveau op basis van de huidige dosis staan hieronder vermeld.

Tabel 2: Verhoging naar het volgende dosisniveau voor MDS

Huidige dosis	Verhoogde dosis
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,75 mg/kg

Tabel 3: Verhoging naar het volgende dosisniveau voor β -thalassemie

Huidige dosis	Verhoogde dosis
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

* Alleen van toepassing op niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie.

Dosisverlaging en dosisuitstel

In geval van Hb-toename > 2 g/dl binnen 3 weken bij afwezigheid van transfusies ten opzichte van de Hb-waarde bij de vorige toediening, moet de Reblozyl-dosis met één dosisniveau worden verlaagd.

Als de Hb-waarde ≥ 12 g/dl is bij afwezigheid van transfusies gedurende ten minste 3 weken, moet de dosis worden uitgesteld tot de Hb-waarde ≤ 11 g/dl is. Als er ook een gelijktijdige snelle toename in Hb is ten opzichte van de Hb-waarde bij de vorige toediening (> 2 g/dl binnen 3 weken bij afwezigheid van transfusies), moet een dosisverlaging met één stap omlaag worden overwogen na het dosisuitstel.

De dosis mag niet worden verlaagd tot onder 0,8 mg/kg (voor MDS of transfusieafhankelijke β -thalassemie) en tot onder 0,6 mg/kg (voor niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie).

Verlaagde doses tijdens de behandeling met luspatercept staan hieronder vermeld.

Tabel 4: Verlaagde dosis voor MDS

Huidige dosis	Verlaagde dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabel 5: Verlaagde dosis voor β -thalassemie

Huidige dosis	Verlaagde dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*

* Alleen van toepassing op niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie.

Aanpassing van de dosering wegens bijwerkingen

Instructies voor het onderbreken van de behandeling of het verlagen van de dosis bij behandelingsgerelateerde bijwerkingen van luspatercept staan vermeld in tabel 6.

Tabel 6: Instructies voor het aanpassen van de dosis

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen*	Dosisinstructies
Bijwerkingen van graad 2 (zie rubriek 4.8), waaronder hypertensie van graad 2 (zie rubriek 4.4 en 4.8)	• Onderbreek de behandeling • Hervat de behandeling met de vorige dosis wanneer de bijwerking is verbeterd of terug is op baselineniveau
Hypertensie van graad ≥ 3 (zie rubriek 4.4 en 4.8)	• Onderbreek de behandeling • Hervat de behandeling met een verlaagde dosis wanneer de bloeddruk onder controle is volgens de richtlijnen voor het verlagen van de dosis
Andere aanhoudende bijwerkingen van graad ≥ 3 (zie rubriek 4.8)	• Onderbreek de behandeling • Hervat de behandeling met de vorige dosis of met een verlaagde dosis wanneer de bijwerking is verbeterd of terug is op baselineniveau volgens de richtlijnen voor het verlagen van de dosis
Extramedullaire hemopoëse (EMH)-massa's die ernstige complicaties veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8)	• Stop met de behandeling

* Graad 1: licht; graad 2: matig; graad 3: ernstig; en graad 4: levensbedreigend.

Gemiste doses

In geval van een gemiste of uitgestelde geplande toediening van de behandeling, moet de patiënt zo snel mogelijk Reblozyl toegediend krijgen en moet de dosering zoals voorgeschreven, worden aangehouden met ten minste 3 weken tussen de doses.

Patiënten die een verlies van respons ervaren

Als patiënten een verlies van respons op Reblozyl ervaren, moeten de oorzakelijke factoren (bijv. een bloedingsvoorval) worden beoordeeld. Als typische oorzaken voor een verlies van hematologische respons zijn uitgesloten, moet een dosisverhoging zoals hierboven beschreven worden overwogen voor de betreffende indicatie die wordt behandeld (zie tabel 2 en tabel 3).

Stopzetting

Reblozyl moet worden gestaakt als patiënten geen afname in de transfusiebelasting ervaren (voor patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie) of geen Hb-toename ten opzichte van de baseline ervaren in afwezigheid van transfusies (voor patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie), of geen afname ervaren in transfusiebelasting en geen Hb-toename ten opzichte van de baseline (voor patiënten met MDS) na 9 weken behandeling (3 doses) op het maximale dosisniveau, als geen alternatieve verklaringen voor responsfalen worden gevonden (bijv. bloeding, chirurgie, andere gelijktijdige ziektes) of een onaanvaardbare toxiciteit, wanneer dan ook, optreedt.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis vereist voor Reblozyl (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met β -thalassemie in de leeftijd van ≥ 60 jaar.

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis vereist voor patiënten met totaalbilirubine (BIL) $>$ de bovengrens van normaal (ULN) en/of alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $< 3 \times$ ULN (zie rubriek 5.2).

Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met ALAT of ASAT $\geq 3 \times$ ULN of leverbeschadiging van CTCAE-graad ≥ 3 wegens gebrek aan gegevens (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de aanvangsdosis nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (individuele geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 30 tot 89 ml/min).

Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (individuele eGFR < 30 ml/min) wegens gebrek aan klinische gegevens (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis bij de baseline is een hogere blootstelling waargenomen (zie rubriek 5.2). Daarom moeten deze patiënten nauwlettend onder toezicht worden gehouden voor bijwerkingen en moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast (zie tabel 6).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Reblozyl bij pediatrische patiënten voor de indicatie van myelodysplastisch syndroom of bij pediatrische patiënten onder de leeftijd van 6 jaar met β -thalassemie. De veiligheid en werkzaamheid van Reblozyl bij pediatrische patiënten van 6 jaar tot minder dan 18 jaar oud zijn nog niet vastgesteld bij β -thalassemie. Voor de niet-klinische gegevens, zie rubriek 5.3.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Na reconstitutie moet de Reblozyl-oplossing subcutaan worden geïnjecteerd in de bovenarm, het bovenbeen of de buik. Het exacte totale doseringsvolume van gereconstitueerde oplossing die nodig is voor de patiënt moet worden berekend en langzaam uit de injectieflacon(s) voor éénmalig gebruik met een spuit worden teruggetrokken.

Het aanbevolen maximale volume geneesmiddel per injectieplaats is 1,2 ml. Als meer dan 1,2 ml vereist is, moet het totale volume worden verdeeld in afzonderlijke injecties met gelijk volume en worden toegediend in afzonderlijke locaties waarbij dezelfde anatomische locaties, maar aan de tegenoverliggende zijde van het lichaam, moeten worden gebruikt.

Als meerdere injecties nodig zijn, moet voor elke subcutane injectie een nieuwe spuit en naald worden gebruikt. Uit elke injectieflacon mag niet meer dan één dosis worden toegediend.

Als de Reblozyl-oplossing na reconstitutie in de koelkast wordt bewaard, moet deze 15-30 minuten voorafgaand aan de injectie uit de koelkast worden gehaald om deze op kamertemperatuur te laten komen. De patiënt heeft dan minder last tijdens en na de injectie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Patiënten die een behandeling nodig hebben om de groei van EMH-massa's onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Trombo-embolische voorvallen

Bij patiënten met β -thalassemie werden trombo-embolische voorvallen (TEE's) gemeld bij 3,6% (8/223) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept in de dubbelblinde fase van de hoofdstudie met transfusieafhankelijke patiënten, en bij 0,7% (1/134) van de patiënten tijdens de open-label fase van de hoofdstudie met niet-transfusieafhankelijke patiënten. Gemelde TEE's omvatten diep-veneuze trombose (DVT), portale veneuze trombose, longembolie, ischemische beroerte en oppervlakkige tromboflebitis (zie rubriek 4.8). Alle patiënten met TEE's hadden splenectomie ondergaan en hadden ten minste één andere risicofactor voor het ontwikkelen van TEE (bijv. voorgeschiedenis van trombocytose of gelijktijdig gebruik van hormoonvervangende behandeling). Het optreden van TEE werd niet in verband gebracht met verhoogde Hb-waarden. Het mogelijke voordeel van de behandeling met luspatercept moet worden afgewogen tegenover het mogelijke risico van TEE's bij patiënten met β -thalassemie die een splenectomie hebben ondergaan en andere risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van TEE. Tromboprofylaxe volgens de geldende klinische richtlijnen moet worden overwogen bij patiënten met β -thalassemie met een hoger risico.

Bij MDS-patiënten werden TEE's gemeld bij 3,9% (13/335) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept. Gemelde TEE's waren onder meer cerebrale ischemie en cerebrovasculair accident bij 1,2% (4/335) van de patiënten. Alle TEE's deden zich voor bij patiënten met significante risicofactoren (atriumfibrilleren, beroerte of hartfalen en perifere vaatziekte) en correleerden niet met een verhoogde Hb-waarde, trombocytenwaarden of hypertensie.

Extramedullaire hemopoëse-massa's

Bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie werden extramedullaire hemopoëse (EMH)-massa's waargenomen bij 3,2% (10/315) van de patiënten die in de hoofdstudie en in de langetermijnvervolgstudie behandeld werden met luspatercept. Symptomen van ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 1,9% (6/315) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie werden EMH-massa's waargenomen bij 6,3% (6/96) van de patiënten die in de hoofdstudie behandeld werden met luspatercept. Ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 1% (1/96) van de patiënten die behandeld werden met luspatercept. Tijdens de open-label fase van de studie werden EMH-massa's bij nog 2 patiënten waargenomen, met een totaal van 8/134 patiënten (6%) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met EMH-massa's kunnen verergering van deze massa's en complicaties ervaren tijdens de behandeling. Teken en symptomen kunnen variëren, afhankelijk van de anatomische locatie. Patiënten moeten bij de start van de behandeling en tijdens de behandeling onder toezicht worden gehouden voor symptomen en tekenen of complicaties die het gevolg zijn van de EMH-massa's, en moeten overeenkomstig de klinische richtlijnen worden behandeld. De behandeling met luspatercept moet worden gestaakt in geval van ernstige complicaties die het gevolg zijn van EMH-massa's.

Verhoogde bloeddruk

In hoofdstudies bij MDS en β -thalassemie, hadden patiënten die behandeld waren met luspatercept een gemiddelde stijging in systolische en diastolische bloeddruk van maximaal 5 mmHg ten opzichte van de baseline (zie rubriek 4.8).

Een verhoogde incidentie van hypertensie werd waargenomen in de eerste 12 maanden van de behandeling met luspatercept bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie (zie rubriek 4.8).

De behandeling mag alleen worden opgestart als de bloeddruk goed onder controle is. De bloeddruk moet voorafgaand aan elke luspatercept-toediening worden gecontroleerd. De dosis luspatercept moet mogelijk worden aangepast of de toediening ervan worden uitgesteld, en de patiënt moet worden behandeld voor hypertensie volgens de geldende klinische richtlijnen (zie tabel 6 in rubriek 4.2). Het mogelijke voordeel van behandeling met Reblozyl moet opnieuw worden beoordeeld in geval van aanhoudende hypertensie of exacerbaties van reeds bestaande hypertensie.

Traumatische botbreuken

Bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie zijn traumatische botbreuken waargenomen bij 0,4% (1/223) van de patiënten die werden behandeld met luspatercept.

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie zijn traumatische botbreuken waargenomen bij 8,3% (8/96) van de patiënten die werden behandeld met luspatercept. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico op een traumatische botbreuk.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80:

Dit geneesmiddel bevat 0,1 mg polysorbaat 80 in elke 25 mg/injectieflacon of 0,3 mg polysorbaat 80 in elke 75 mg/injectieflacon, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele klinische onderzoeken naar interacties uitgevoerd. Gelijktijdig gebruik van ijzerchelerende middelen had geen effect op de farmacokinetiek van luspatercept.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Reblozyl en gedurende minstens 3 maanden na de laatste dosis. Voorafgaand aan de start van de behandeling met Reblozyl, moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en moet de patiëntenkaart verstrekt worden.

Zwangerschap

Behandeling met Reblozyl mag niet worden gestart indien de vrouw zwanger is (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Reblozyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Reblozyl is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een patiënt zwanger wordt, moet Reblozyl worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of luspatercept/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Luspatercept werd gedetecteerd in de melk van lacterende ratten (zie rubriek 5.3). Omwille van de onbekende bijwerkingen van luspatercept bij pasgeborenen/zuigelingen, moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Reblozyl en gedurende 3 maanden na de laatste dosis of dat behandeling met Reblozyl moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van luspatercept op de vruchtbaarheid bij de mens is onbekend. Op basis van bevindingen bij dieren, kan luspatercept mogelijk de vrouwelijke vruchtbaarheid in het gedrang brengen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Reblozyl heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het vermogen om te reageren bij het uitvoeren van deze taken kan worden gehinderd omwille van de risico's bij vermoeidheid, draaierigheid, duizeligheid of syncope (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten geadviseerd worden om voorzichtig te zijn tot zij weten of er al dan niet enige invloed is op hun vermogen om te rijden en om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

● *Myelodysplastisch syndroom*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren vermoeidheid, diarree, nausea, asthenie, duizeligheid, oedeem perifeer en rugpijn. De meest gemelde bijwerkingen van graad ≥ 3 (minstens 2% van de patiënten) omvatten voorvallen van hypertensie (12,5%), syncope (3,6%), dyspneu (2,7%), vermoeidheid (2,4%) en trombocytopenie (2,4%). De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen (minstens 1% van de patiënten) waren urineweginfectie (1,8%), dyspneu (1,5%) en rugpijn (1,2%).

Asthenie, vermoeidheid, nausea, diarree, hypertensie, dyspneu, duizeligheid en hoofdpijn deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

Stopzetting van de behandeling omwille van een ongewenst voorval was nodig bij 10,1% van de met luspatercept behandelde patiënten. De meest voorkomende reden voor stopzetting in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, was progressie van onderliggende MDS.

Dosisuitstel omwille van een predosis Hb-waarde ≥ 12 g/dl deed zich voor bij 24,3% van de met luspatercept behandelde patiënten.

● *Transfusieafhankelijke β -thalassemie*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren hoofdpijn, botpijn en artralgie. De meest gemelde bijwerking van graad ≥ 3 was hyperurikemie. De ernstigste gemelde bijwerkingen omvatten trombo-embolische voorvallen van diep-veneuze trombose, ischemische beroerte, portale veneuze trombose en longembolie (zie rubriek 4.4).

Botpijn, asthenie, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

Stopzetting van de behandeling omwille van een bijwerking deed zich voor bij 2,6% van de met luspatercept behandelde patiënten. De bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, waren artralgie, rugpijn, botpijn en hoofdpijn.

• *Niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie*

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten die Reblozyl kregen (minstens 15% van de patiënten), waren botpijn, hoofdpijn, artralgie, rugpijn, prehypertensie en hypertensie. De meest gemelde bijwerking van graad ≥ 3 en de ernstigste gemelde bijwerking (bij minstens 2% van de patiënten) waren traumatische botbreuken. Ruggenmergcompressie als gevolg van EMH-massa's deed zich voor bij 1% van de patiënten.

Botpijn, rugpijn, bovenste-luchtweginfectie, artralgie, hoofdpijn en prehypertensie deden zich vaker voor tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

De meeste bijwerkingen waren niet ernstig en vereisten geen stopzetting van de behandeling. Stopzetting van de behandeling omwille van een bijwerking deed zich voor bij 3,1% van de met luspatercept behandelde patiënten. De bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling waren ruggenmergcompressie, extramedullaire hemopoëse en artralgie.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De hoogste frequentie voor elke bijwerking die werd opgemerkt en gemeld bij patiënten in de hoofdstudies bij MDS en β -thalassemie en in de vervolgstudie op lange termijn wordt weergegeven in de onderstaande tabel 7. De bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7: Bijwerkingen van geneesmiddelen (*adverse drug reactions*, ADR's) bij patiënten die behandeld werden met Reblozyl voor MDS en/of β -thalassemie in de vier hoofdstudies

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie (alle graden) voor MDS	Frequentie (alle graden) voor β -thalassemie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak	Vaak ^a
	Urineweginfectie	Zeer vaak	Vaak ^a
	Ademhalingsweginfectie	Vaak	
	Bovensteluchtweginfectie	Vaak	Zeer vaak ^a
	Griep	Vaak	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Extramedullaire hemopoëse ^{VI}	Niet bekend ^{VII}	Vaak
	Trombocytopenie	Vaak	
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid ^{I,VI}	Vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperurikemie	Vaak	Vaak
	Dehydratie	Vaak	
	Verminderde eetlust	Vaak	
	Verstoring van de elektrolytenbalans ^{IX}	Zeer vaak	
Psychische stoornissen	Insomnia	Vaak	Zeer vaak ^b
	Angst	Vaak	Vaak
	Prikkelbaarheid		Vaak
	Verwarde toestand	Vaak	

Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zeer vaak	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
	Migraine		Vaak ^b
	Ruggenmergcompressie ^{VI}		Vaak
	Syncope/presyncope	Vaak	Vaak ^a
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo/positionele duizeligheid	Vaak	Vaak ^a
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	
	Hartfalen	Vaak	
Bloedvataandoeningen	Prehypertensie		Zeer vaak ^b
	Hypertensie ^{II,VI}	Zeer vaak	Zeer vaak
	Tachycardie	Vaak	
	Trombo-embolische voorvallen ^{IV,VI}	Vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak	
	Bloedneus	Vaak	Vaak ^b
	Dyspneu ^{VIII}	Zeer vaak	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	Zeer vaak ^b
	Abdominaal ongemak	Vaak	
	Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak ^a
	Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Vaak	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rugpijn	Zeer vaak	Zeer vaak
	Artralgie ^{VI}	Vaak	Zeer vaak
	Botpijn ^{VI}	Vaak	Zeer vaak
	Myalgie	Vaak	
	Spierzwakte	Vaak	
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteïnurie		Vaak ^b
	Albuminurie		Vaak ^b
	Nierletsel ^X	Vaak	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet-cardiale pijn op de borst	Vaak	
	Influenza-achtige ziekte	Vaak	
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Zeer vaak ^a

	Asthenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Injectieplaatsreacties ^{III,VI}	Vaak	Vaak
	Oedeem perifeer	Zeer vaak	
Onderzoeken	Alanine-aminotransferase verhoogd	Vaak	Vaak ^V
	Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak	Zeer vaak ^V
	Bloedbilirubine verhoogd	Vaak	Zeer vaak ^V
	Gamma-glutamyltransferase verhoogd	Vaak	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Traumatische botbreuk ^{VI}		Vaak ^b

De vier hoofdstudies zijn ACE-536-MDS-001 (MDS bij patiënten die refractair of intolerant zijn voor erythropoësestimulerende middelen [ESA]), ACE-536-MDS-002 (MDS), ACE-536-B-THAL-001 (transfusieafhankelijke β -thalassemie) en ACE-536-B-THAL-002 (niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie).

^I Overgevoeligheid omvat ooglidooedeem, overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zwelling van het gezicht, periorbitaal oedeem, gezichtsoedeem, angio-oedeem, zwelling van de lip, geneesmiddelen-eruptie.

^{II} Hypertensie omvat essentiële hypertensie, hypertensie en hypertensieve crisis.

^{III} Injectieplaatsreacties omvatten injectieplaatserytheem, injectieplaatspruritus, zwelling van de injectieplaats en injectieplaatsrash.

^{IV} TEE's omvatten diepe veneuze trombose, vena portae trombose, ischemische beroerte en longembolie.

^V De frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarden, ongeacht de graad.

^{VI} Zie rubriek 4.8 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.

^{VII} Enkel gemeld nadat het product in de handel is gebracht.

^{VIII} Dyspneu omvat inspanningskortademigheid voor ACE-536-MDS-002.

^{IX} Verstoring van de elektrolytenbalans omvat bot-, calcium-, magnesium- en fosformetabolismestoornissen en elektrolyt- en vochtbalansafwijkingen.

^X Bijwerking omvat vergelijkbare/gegroepeerde termen.

^a Bijwerkingen waargenomen in de studie met transfusieafhankelijke β -thalassemie ACE-536-B-THAL-001.

^b Bijwerkingen waargenomen in de studie met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie ACE-536-B-THAL-002.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Botpijn

Botpijn werd gemeld bij 2,4% van de patiënten met MDS die luspatercept kregen; daarbij waren alle voorvallen van graad 1-2.

Botpijn werd gemeld bij 19,7% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 8,3%); hierbij waren de meeste voorvallen (41/44) van graad 1-2 en 3 voorvallen van graad 3. Eén van de 44 voorvallen was ernstig en 1 voorval leidde tot het stopzetten van de behandeling. Botpijn kwam het vaakst voor in de eerste 3 maanden (16,6%), vergeleken met maand 4-6 (3,7%).

Botpijn werd gemeld bij 36,5% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 6,1%); hierbij waren de meeste voorvallen (32/35) van graad 1-2 en 3 voorvallen van graad 3. Geen enkele patiënt moest de behandeling stopzetten wegens botpijn.

Artralgie

Artralgie werd gemeld bij 7,2% van de MDS-patiënten die luspatercept kregen; daarbij was 0,6% van graad ≥ 3 .

Artralgie werd gemeld bij 19,3% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 11,9%) en leidde bij 2 patiënten (0,9%) tot stopzetting van de behandeling.

Artralgie werd gemeld bij 29,2% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 14,3%), waarbij de meeste voorvallen (26/28) van graad 1-2 waren en 2 voorvallen van graad 3. Artralgie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 1 patiënt (1%).

Hypertensie

Patiënten met MDS en β -thalassemie die luspatercept kregen hadden een gemiddelde stijging in de systolische en diastolische bloeddruk van maximaal 5 mmHg ten opzichte van de baseline die niet werd waargenomen bij patiënten die placebo kregen.

Voorvallen van hypertensie werden gemeld bij 12,5% van de patiënten met MDS die luspatercept kregen (placebo 9,2%). Voorvallen van hypertensie van graad 3 werden gemeld bij 25/335 patiënten (7,5%) die luspatercept kregen (placebo 3,9%).

Hypertensie werd gemeld bij 19,8% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2%). De meeste voorvallen (16/19) waren van graad 1-2, met 3 voorvallen van graad 3 (3,1%) bij patiënten die luspatercept kregen (placebo 0%). Een verhoogde incidentie van hypertensie werd in de loop van de behandeling in de eerste 8 tot 12 maanden waargenomen bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die met luspatercept waren behandeld. Zie rubriek 4.4.

Hypertensie werd gemeld bij 8,1% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2,8%). Zie rubriek 4.4. Voorvallen van graad 3 werden gemeld bij 4 patiënten (1,8%) die luspatercept kregen (placebo 0%).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties omvatten ooglidooedeem, overgevoeligheid voor het geneesmiddel, zwelling van het gezicht, periorbitaal oedeem,

gelaatsoedeem, angio-oedeem, zwelling van de lip, geneesmiddelenreactie).

Overgevoelighedsreacties werden gemeld bij 4,6% van de patiënten met MDS (placebo 2,6%), waarbij alle voorvallen van graad 1-2 waren bij patiënten die luspatercept kregen.

Gezichtsoedeem deed zich voor bij 3,1% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie (placebo 0%).

Overgevoelighedsreacties werden gemeld bij 4,5% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie die behandeld waren met luspatercept (placebo 1,8%); hierbij waren alle voorvallen van graad 1-2. Overgevoelighedsreacties leidden tot stopzetting van de behandeling bij 1 patiënt (0,4%).

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties omvatten injectieplaatserytheem, injectieplaatspruritus, zwelling van de injectieplaats en injectieplaatsrash.

Injectieplaatsreacties werden gemeld bij 3,6% van de patiënten met MDS.

Injectieplaatsreacties werden gemeld bij 2,2% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie (placebo 1,8%); hierbij waren alle voorvallen van graad 1 en leidden geen enkel voorval tot stopzetting.

Injectieplaatsreacties werden gemeld bij 5,2% van de patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie (placebo 0%); hierbij waren alle voorvallen van graad 1 en leidden geen enkel voorval tot stopzetting.

Trombo-embolische voorvallen

TEE's omvatten diepe veneuze trombose, vena portae trombose, ischemische beroerte en longembolie.

TEE's werden gemeld bij 3,9% van de MDS-patiënten (placebo 3,9%). Gemelde TEE's waren onder meer cerebrale ischemie en cerebrovasculair accident bij 1,2% van de patiënten. Alle TEE's deden zich voor bij patiënten met significante risicofactoren (atriumfibrilleren, beroerte of hartfalen en perifere vaatziekte) en correleerden niet met een verhoogde Hb-waarde, trombocytenwaarden of hypertensie. Zie rubriek 4.4.

TEE's deden zich voor bij 3,6% van de patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0,9%).

In de open-label fase van de hoofdstudie bij niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie deden TEE's (oppervlakkige tromboflebitis) zich voor bij 0,7% van de patiënten.

Alle TEE's werden gemeld bij patiënten die een splenectomie hadden ondergaan en ten minste één andere risicofactor hadden. Zie rubriek 4.4.

Extramedullaire hemopoëse-massa's

EMH-massa's kwamen voor bij 10/315 patiënten (3,2%) met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0%). Er waren 5 voorvallen van graad 1-2, 4 voorvallen van graad 3 en 1 voorval van graad 4. 3 patiënten stopten met de behandeling omwille van EMH-massa's. Zie rubriek 4.4.

EMH-massa's kwamen voor bij 6/96 patiënten (6,3%) met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2%). De meeste voorvallen (5/6) waren van graad 2 en 1 was van graad 1. 1 patiënt stopte met de behandeling omwille van EMH-massa's. Tijdens de open-label fase van de studie werden bij nog 2 patiënten EMH-massa's waargenomen, met een totaal van 8/134 patiënten (6%). De meeste (7/8) waren van graad 1-2 en behandelbaar met standaard klinische praktijken. Bij 6/8 patiënten werd de toediening van luspatercept na het ontstaan van het voorval voortgezet. Zie rubriek 4.4.

EMH-massa's kunnen zich ook voordoen na langdurige behandeling met luspatercept (d.w.z. na 96 weken).

Ruggermergcompressie

Ruggermergcompressie of symptomen als gevolg van EMH-massa's kwamen voor bij 6/315 patiënten (1,9%) met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 0%). Vier patiënten stopten met de behandeling omwille van symptomen van graad ≥ 3 van ruggermergcompressie.

Ruggermergcompressie als gevolg van EMH-massa's kwam voor bij 1/96 patiënten (1%) met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie met een voorgeschiedenis van EMH-massa die luspatercept kregen (placebo 0%). Deze patiënt stopte met de behandeling omwille van ruggermergcompressie van graad 4. Zie rubriek 4.4.

Traumatische botbreuken

Traumatische botbreuken deden zich voor bij 1 patiënt (0,4%) met transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kreeg (placebo 0%).

Traumatische botbreuken deden zich voor bij 8 patiënten (8,3%) met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie die luspatercept kregen (placebo 2%); hierbij werden voorvallen van graad ≥ 3 gemeld bij 4 patiënten (4,2%) die werden behandeld met luspatercept en bij 1 patiënt (2%) die placebo kreeg.

Immunogeniciteit

In klinische studies bij MDS, toonde een analyse van 395 MDS-patiënten die werden behandeld met luspatercept en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept aan, dat 36 (9,1%) patiënten positief testten voor tijdens de behandeling opkomende antilichamen tegen luspatercept, waaronder 18 (4,6%) patiënten die neutraliserende antilichamen tegen luspatercept hadden.

In klinische studies bij transfusieafhankelijke en niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie, toonde een analyse van 380 patiënten met β -thalassemie die werden behandeld met luspatercept en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept aan, dat 7 patiënten (1,84%) positief testten voor tijdens de behandeling opkomende antilichamen tegen luspatercept, waaronder 5 patiënten (1,3%) die neutraliserende antilichamen tegen luspatercept hadden.

De bloedserumwaarde voor luspatercept had de neiging te dalen in de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept. Er werden geen ernstige systemische overgevoelighedsreacties gemeld voor patiënten met antilichamen tegen luspatercept. Er was geen verband tussen overgevoelighedsreacties of reacties op de injectieplaats, en de aanwezigheid van antilichamen tegen luspatercept. Bij patiënten met tijdens de behandeling opkomende antilichamen tegen luspatercept werd vaker melding gemaakt van een ernstig ongewenst voorval dat zich tijdens de behandeling voordeed (69,4% [25/36] bij patiënten die positief waren voor antilichamen tegen luspatercept vs. 45,7% [164/359] bij patiënten die negatief waren voor antilichamen tegen luspatercept) of van een ongewenst voorval van graad 3 of 4 dat zich tijdens de behandeling voordeed (77,8% [28/36] bij patiënten die positief waren voor antilichamen tegen luspatercept vs. 56,8% [204/359] bij patiënten die negatief waren voor

antilichamen tegen luspatercept) dan bij patiënten zonder antilichamen tegen luspatercept in de populatie deelnemers met transfusieafhankelijke MDS.

Andere speciale populaties

MDS-patiënten zonder ringsideroblasten (RS-negatief)

RS-negatieve patiënten hebben een grotere kans op ernstige ongewenste voorvallen, ongewenste voorvallen van graad 5 die zich tijdens de behandeling voordoen, ongewenste voorvallen die leiden tot stopzetten van de behandeling met het geneesmiddel of dosisverlaging dan patiënten met ringsideroblasten (RS-positief). In studie ACE-536-MDS-002 vertoonden RS-negatieve patiënten in beide behandelingsgroepen een hogere incidentie van sommige bijwerkingen dan RS-positieve patiënten. Bij vergelijking van de RS-subgroepen in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, kwamen asthenie, nausea, braken, dyspneu, hoesten, trombo-embolische voorvallen, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd en trombocytopenie vaker voor in de RS-negatieve subgroep.

MDS-patiënten met mutatiestatus SF3B1 niet-gemuteerd

Patiënten met mutatiestatus SF3B1 niet-gemuteerd hebben een grotere kans op ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 die zich tijdens de behandeling voordoen, ernstige ongewenste voorvallen, ongewenste voorvallen van graad 5 die zich tijdens de behandeling voordoen, ongewenste voorvallen die leiden tot stopzetten van de behandeling met het geneesmiddel, dosisverlaging of dosisonderbreking dan patiënten met mutatiestatus SF3B1 gemuteerd. Bekende bijwerkingen van luspatercept met een frequentie $\geq 3\%$ hoger in de subgroep met niet-gemuteerd SF3B1 in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg, waren onder meer braken, dyspneu en hypertensie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met luspatercept kan leiden tot een verhoging van Hb-waarden boven het gewenste niveau. In het geval van een overdosis moet de behandeling met luspatercept worden gestopt tot Hb ≤ 11 g/dl is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-anemiebereidingen, andere anti-anemiebereidingen, ATC-code: B03XA06.

Werkingsmechanisme

Luspatercept, een erytroïde rijpingsmiddel, is een recombinant fusie-eiwit dat zich bindt aan bepaalde liganden van de transformerende groeifactor- β (TGF- β)-superfamilie. Door zich aan specifieke endogene liganden te binden (bijv. GDF-11, activine B) remt luspatercept het Smad2/3-signaalpad, wat resulteert in erytroïde rijping via expansie en differentiatie van laat-stadium erytroïde voorlopers (normoblasten) in het beenmerg, waardoor effectieve erytropoëse hersteld wordt. Het Smad2/3-signaalpad is abnormaal hoog in ziektemodellen die gekenmerkt zijn door ondoeltreffende erytropoëse, d.w.z. MDS en β -thalassemie, en in het beenmerg van MDS-patiënten.

Somatische mutaties bij MDS-patiënten

Klinisch voordeel van luspatercept en een gunstiger beoordeling ten opzichte van epoëtine alfa is aangetoond voor meerdere genomische mutaties die vaak worden gezien bij MDS met een lager risico, met uitzondering van mutaties in het CBL-gen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

• Myelodysplastisch syndroom

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-studie in meerdere centra met werkzaam controlemiddel, COMMANDS (ACE-536-MDS-002), waarin luspatercept werd vergeleken met epoëtine alfa bij patiënten met anemie door MDS met een zeer laag, laag of matig risico volgens het scoringsysteem *International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R) of met myelodysplastisch/myeloproliferatief neoplasma met ringsideroblasten en trombocytose (MDS/MPN RS-T) bij ESA-naïeve patiënten (met een waarde voor endogeen serumerytropoëtine (sEPO) < 500 E/l) die transfusies met rode bloedcellen nodig hebben. Om in aanmerking te komen, moest voor een patiënt bevestigd zijn dat deze ten minste 8 weken onmiddellijk voorafgaand aan de randomisatie 2 tot 6 eenheden RBC's/8 weken had gekregen. Patiënten met MDS met deletie 5q (del5q MDS) werden uitgesloten van de studie.

Patiënten werden ten minste 24 weken behandeld, tenzij de patiënt last kreeg van onaanvaardbare toxiciteiten, zijn of haar toestemming introk of voldeed aan een van de andere criteria voor het stopzetten van de behandeling. De behandeling werd na week 24 voortgezet in geval van klinisch voordeel (gedefinieerd als een vermindering van transfusie van ≥ 2 eenheden pRBC's/8 weken ten opzichte van de baseline) en afwezigheid van ziekteprogressie. Op basis van de uitkomst van deze beoordelingen werd de behandeling bij de betreffende patiënt stopgezet en kwam de patiënt in de periode voor opvolging na de behandeling, of bleef de patiënt open-label behandeling krijgen (met luspatercept of epoëtine alfa) zolang de patiënt aan de bovengenoemde criteria bleef voldoen of tot de patiënt last kreeg van onaanvaardbare toxiciteiten, zijn of haar toestemming introk of voldeed

aan een van de andere criteria voor het stopzetten van de behandeling.

In totaal werden 363 patiënten gerandomiseerd naar subcutane toediening van luspatercept (N=182) of epoëtine alfa (N=181) in een dosering van respectievelijk 1 mg/kg om de 3 weken of 450 E/kg elke week. De randomisatie was gestratificeerd naar RBC-transfusiebelasting, RS-status en waarde voor endogeen sEPO bij de baseline. Het dosisniveau voor luspatercept mocht twee keer verhoogd worden (naar 1,33 mg/kg en naar 1,75 mg/kg). De dosis werd aangehouden en vervolgens verlaagd bij bijwerkingen, verlaagd indien de hemoglobinewaarde toenam met ≥ 2 g/dl ten opzichte van de vorige cyclus, en aangehouden indien de predosis hemoglobinewaarde ≥ 12 g/dl was. Alle patiënten kregen de beste ondersteunende zorg (BSC), die onder meer bestond uit transfusies met rode bloedcellen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning, indien nodig. Bij BSC voor deze studie mocht geen gebruik gemaakt worden van ESA's buiten de onderzoeksbehandeling. De belangrijkste ziektekenmerken bij de baseline bij MDS-patiënten in studie ACE-536-MDS-002 zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Demografische en ziektekenmerken bij de baseline, van MDS-patiënten in studie ACE-536-MDS-002

	Luspatercept (N=182)	Epoëtine alfa (N=181)
Demografie		
Leeftijd^a (jaar) Mediaan (min; max)	74 (46; 93)	74 (31; 91)
Leeftijdscategorieën, n (%) ≤ 64 jaar 65-74 jaar ≥ 75	27 (14,8) 68 (37,4) 87 (47,8)	25 (13,8) 66 (36,5) 90 (49,7)
Geslacht, n (%) Mannelijk Vrouwelijk	109 (59,9) 73 (40,1)	92 (50,8) 89 (49,2)
Ras, n (%) Aziatisch Zwart Blank Niet verzameld of gemeld	19 (10,4) 2 (1,1) 146 (80,2) 15 (8,2)	25 (13,8) 0 143 (79) 13 (7,2)
Ziektekenmerken		
Hb (g/dl), n (%)^b Mediaan (min; max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)
Tijd sinds eerste diagnose MDS (maanden)^c Mediaan	7,97	5,13
Serum-EPO (E/l) – categorieën, n (%)^d ≤ 200 > 200 Mediane waarde serum-EPO	145 (79,7) 37 (20,3) 77,245	144 (79,6) 37 (20,4) 85,370
Serumferritine (µg/l) Mediaan (min; max)	623,00 (12,4; 3.170,0)	650,00 (39,4; 6.960,5)
Transfusiebelasting/8 weken bij baseline^e (eenheden pRBC's), n (%) < 4 eenheden ≥ 4 eenheden	118 (64,8) 64 (35,2)	111 (61,3) 70 (38,7)
MDS-classificatie WHO 2016 bij baseline, n (%) MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD MDS/MPN-RS-T Ontbrekend	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)
IPSS-R-classificatie risicocategorie, n (%) Zeer laag Laag Matig Anders/ontbrekend	16 (8,8) 130 (71,4) 34 (18,7) 2 (1,1)	17 (9,4) 133 (73,5) 29 (16,0) 2 (1,1)
Status wat betreft ringsideroblasten (volgens WHO-criteria), n (%) RS+ RS- Ontbrekend	133 (73,1) 49 (26,9) 0	130 (71,8) 50 (27,6) 1 (0,6)
SF3B1-mutatiestatus, n (%) Gemuteerd Niet-gemuteerd Ontbrekend	114 (62,6) 65 (35,7) 3 (1,6)	101 (55,8) 72 (39,8) 8 (4,4)

Hb = hemoglobine; IPSS-R = *International Prognostic Scoring System-Revised*; MDS-SLD = MDS met dysplasie van één cellijn; MDS-MLD = MDS met dysplasie van meerdere cellijnen; MDS-RS-SLD = MDS met ringsideroblasten met dysplasie van één cellijn; MDS-RS-MLD = MDS met

ringsideroblasten met dysplasie van meerdere cellijnen; MDS/MPN-RS-T = myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasmata met ringsideroblasten en trombocytose; RS+ = met ringsideroblasten; RS = zonder ringsideroblasten; *SF3B1* = MDS-mutatie in splicing factor 3B subunit 1A

^a De leeftijd werd berekend op basis van de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

^b Na toepassing van de regel 14/3 dagen (uitsluitend Hb-waarden die ten minste 14 dagen na een transfusie zijn gemeten, mogen worden gebruikt tenzij er binnen 3 dagen na de Hb-meting nog een transfusie is. Indien er binnen 3 dagen na de Hb-meting een transfusie is, wordt die Hb-waarde gebruikt ondanks dat deze < 14 dagen na de vorige transfusie was), werd de baselinewaarde voor hemoglobine (werkzaamheid) gedefinieerd als de laagste Hb-waarde van de waarden bepaald door het centrale laboratorium, of het lokale laboratorium, of de Hb-waarde voorafgaand aan de transfusie afkomstig uit transfusiedossiers die in de 35 dagen vóór de dag van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel is vastgesteld, indien beschikbaar.

^c Het aantal maanden vanaf de datum van de oorspronkelijke diagnose tot de datum van geïnformeerde toestemming.

^d Baseline-EPO werd gedefinieerd als de hoogste EPO-waarde in de 35 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

^e Gegevens verzameld gedurende een periode van 8 weken voorafgaand aan de randomisatie.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-002

Eindpunt	Luspatercept (N=182)	Epoëtine alfa (N=181)
Primair eindpunt		
RBC-TI gedurende 12 weken samen met een gelijktijdige gemiddelde Hb-toename van ≥ 1,5 g/dl (week 1-24)		
Aantal responders (responspercentage %)	110 (60,4)	63 (34,8)
(95%-BI)	(52,9; 67,6)	(27,9; 42,2)
Risicoreductie gezamenlijk (95%-BI) ^a	25,4 (15,8; 35,0)	
p-waarde	< 0,0001	
Oddsratio (95%-BI) ^a	3,1 (2,0; 4,8)	
Secundaire eindpunten		
HI-E volgens IWG ≥ 8 weken (week 1-24)^b		
Aantal responders (responspercentage %)	135 (74,2)	96 (53,0)
(95%-BI)	(67,2; 80,4)	(45,5; 60,5)
Risicoreductie gezamenlijk (95%-BI) ^a	21,5 (12,2; 30,7)	
p-waarde	< 0,0001	
Oddsratio (95%-BI) ^a	2,8 (1,8; 4,5)	
RBC-TI gedurende 24 weken (week 1-24)		
Aantal responders (responspercentage %)	87 (47,8)	56 (30,9)
(95%-BI)	(40,4; 55,3)	(24,3; 38,2)

Risicoreductie gezamenlijk (95%-BI) ^a	16,3 (7,1; 25,4)	
p-waarde	0,0003	
Oddsratio (95%-BI) ^a	2,3 (1,4; 3,7)	
● RBC-TI gedurende ≥ 24 weken (week 1-48)	163	167
Aantal responders (responspercentage %)	99 (60,7)	66 (39,5)
(95%-BI)	(52,8; 68,3)	(32,1; 47,4)
Risicoreductie gezamenlijk (95%-BI) ^a	20,7 (10,8; 30,6)	
p-waarde	< 0,0001 ^c	
Oddsratio (95%-BI) ^a	2,6 (1,6; 4,3)	

Hb = hemoglobine; RBC = transfusie met rode bloedcellen

^a Op basis van CMH-toets (Cochran-Mantel-Haenszel) gestratificeerd naar RBC-transfusiebelasting bij de baseline (< 4, ≥ 4 eenheden pRBC's), RS-status (RS+, RS-) en sEPO-waarde (≤ 200, > 200 E/l). De 1-zijdige p-waarde is weergegeven.

^b HI-E = hematologische verbetering – erytroïde. Het percentage patiënten dat voldoet aan de criteria voor HI-E van de *International Working Group* (IWG) uit 2006, aanhoudend gedurende een periode van 56 opeenvolgende dagen tijdens de aangegeven behandelingsperiode. Voor patiënten met een RBC-transfusiebelasting van ≥ 4 eenheden/8 weken bij de baseline werd HI-E gedefinieerd als een vermindering in RBC-transfusie van ten minste 4 eenheden/8 weken. Voor patiënten met een RBC-transfusiebelasting van < 4 eenheden/8 weken bij de baseline werd HI-E gedefinieerd als een gemiddelde toename in Hb van ≥ 1,5 g/dl gedurende 8 weken in afwezigheid van RBC-transfusies.

^c Nominale p-waarde

Het behandelingseffect van luspatercept op RBC-TI ≥ 12 weken en een Hb-toename van ≥ 1,5 g/dl was hoger dan dat van epoëtine alfa voor alle subgroepen wat betreft klinisch relevante demografische kenmerken bij de baseline en voor de meeste subgroepen wat betreft ziektekenmerken bij de baseline, met uitzondering van patiënten met ringsideroblasten, bij wie het behandelingseffect van luspatercept vergelijkbaar was met dat van epoëtine alfa.

● *Myelodysplastische syndromen bij patiënten die refractair of intolerant zijn voor ESA*

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra, MEDALIST (ACE-536-MDS-001), bij volwassen patiënten met anemie waarvoor transfusies met rode bloedcellen nodig waren (≥ 2 eenheden/8 weken) wegens MDS met een zeer laag, laag of matig risico volgens het IPSS-R en met ringsideroblasten (≥ 15%). In de studie waren geen patiënten opgenomen met del5q MDS of zonder ringsideroblasten (RS-negatief). De patiënten moesten ofwel eerdere behandeling met een ESA gekregen hebben met onvoldoende respons om niet in aanmerking te komen voor ESA's (beoordeeld als weinig waarschijnlijk te reageren op ESA-behandeling met serumerythropoëtine (EPO) > 200 E/l), of intolerantie voor ESA-behandeling.

Patiënten in beide groepen werden behandeld voor 24 weken, en zetten vervolgens de behandeling verder als ze klinisch voordeel en afwezigheid van ziekteprogressie vertoonden. De studie werd gedeblindeerd voor analyses wanneer alle patiënten minstens 48 weken waren behandeld of waren gestopt met de behandeling.

In totaal werden 229 patiënten gerandomiseerd naar luspatercept 1 mg/kg (N=153) of placebo (N=76), elke 3 weken subcutaan toegediend. In totaal voltooiden 128 (83,7%) en 68 (89,5%) van de patiënten die respectievelijk luspatercept en placebo kregen 24 weken behandeling. In totaal voltooiden 78 (51%) en 12 (15,8%) van de patiënten die respectievelijk luspatercept en placebo kregen 48 weken behandeling. Dosistitratie tot 1,75 mg/kg werd toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. Alle patiënten kwamen in aanmerking voor beste ondersteunende zorg (BSC), die transfusies met rode bloedcellen, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning omvatte, indien nodig. De belangrijkste ziektekenmerken bij de baseline bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001 zijn weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: Demografische en ziektekenmerken bij de baseline, van MDS-patiënten met < 5% beenmergblasten in studie ACE-536-MDS-001

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Demografie		
Leeftijd^a (jaar) Mediaan (min; max)	71 (40; 95)	72 (26; 91)
Leeftijdscategorieën, n (%) ≤ 64 jaar 65-74 jaar ≥ 75	29 (19,0) 72 (47,1) 52 (34,0)	16 (21,1) 29 (38,2) 31 (40,8)
Geslacht, n (%) Mannelijk Vrouwelijk	94 (61,4) 59 (38,6)	50 (65,8) 26 (34,2)
Ras, n (%) Zwart Blank Niet verzameld of gemeld Anders	1 (0,7) 107 (69,9) 44 (28,8) 1 (0,7)	0 (0,0) 51 (67,1) 24 (31,6) 1 (1,3)
Ziektekenmerken		
Serum-EPO (E/I) -categorieën^b, n (%) < 200 200 tot 500 > 500 Ontbrekend	88 (57,5) 43 (28,1) 21 (13,7) 1 (0,7)	50 (65,8) 15 (19,7) 11 (14,5) 0
Serumferritine (µg/l) Mediaan (min; max)	1089,2 (64; 5968)	1122,1 (165; 5849)
IPSS-R-classificatie risicocategorie, n (%) Zeer laag Laag Matig Anders	18 (11,8) 109 (71,2) 25 (16,3) 1 (0,7)	6 (7,9) 57 (75,0) 13 (17,1) 0
RBC-transfusiebelasting/8 weken bij baseline^c, n (%) ≥ 6 eenheden ≥ 6 en < 8 eenheden ≥ 8 en < 12 eenheden ≥ 12 eenheden < 6 eenheden ≥ 4 en < 6 eenheden < 4 eenheden	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)
Hb^d (g/dl) Mediaan (min; max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
SF3B1, n (%) Gemuteerd Niet-gemuteerd Ontbrekend	149 (92,2) 12 (7,8) 0	65 (85,5) 10 (13,2) 1 (1,3)

EPO=erytropoëtiene; Hb=hemoglobine; IPSS-R=*International Prognostic Scoring System-Revised* (internationaal prognostisch scoresysteem - herzien)

^a De leeftijd werd berekend op basis van de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

^b Baseline-EPO werd gedefinieerd als de hoogste EPO-waarde binnen 35 dagen na de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

^c Gegevens verzameld gedurende een periode van 16 weken voorafgaand aan de randomisatie.

^d Baseline-Hb werd gedefinieerd als de laatste waarde die werd gemeten op of voorafgaand aan de datum van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (IP). Na toepassing van de regel 14/3 dagen, werd baselinehemoglobine gedefinieerd als de laagste Hb-waarde die binnen 35 dagen op of vóór de dag van de eerste dosis van het IP werd vastgesteld.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

Tabel 11: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001

Eindpunt	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Primair eindpunt		
RBC-TI ≥ 8 weken (week 1-24)		
Aantal responders (responspercentage %)	58 (37,9)	10 (13,2)
Risicoreductie gezamenlijk voor responspercentage (95%-BI)	24,56 (14,48; 34,64)	
Oddsratio (95%-BI) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
p-waarde ^a	< 0,0001	
Secundaire eindpunten		
RBC-TI ≥ 12 weken (week 1-24)		
Aantal responders (responspercentage %)	43 (28,1)	6 (7,9)
Risicoreductie gezamenlijk voor responspercentage (95%-BI)	20,00 (10,92; 29,08)	
Oddsratio (95%-BI) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
p-waarde ^a	0,0002	
RBC-TI ≥ 12 weken (week 1-48)		
Aantal responders (responspercentage %) ^b	51 (33,3)	9 (11,8)
Risicoreductie gezamenlijk voor responspercentage (95%-BI)	21,37 (11,23; 31,51)	
Oddsratio (95%-BI) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
p-waarde ^a	0,0003	
Frequentie transfusievoorval ^c		
Week 1-24		
Interval transfusiepercentage (95%-BI)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
Relatief risico vs. placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
Week 25-48		
Interval transfusiepercentage (95%-BI)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
Relatief risico vs. placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
Eenheden RBC-transfusie ^c		
Week 1-24		
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline		
LS-gemiddelde (SE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
95%-BI voor LS-gemiddelde	6,0, 8,3	11,1, 14,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-5,6 (1,01)	

95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-7,6, -3,6	
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline		
LS-gemiddelde (SE) 95%-BI voor LS-gemiddelde	18,9 (0,93) 17,1, 20,8	23,7 (1,32) 21,1, 26,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,8 (1,62)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-8,0, -1,6	
Weeks 25-48		
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline		
LS-gemiddelde (SE) 95%-BI voor LS-gemiddelde	7,5 (0,57) 6,3, 8,6	11,8 (0,82) 10,1, 13,4
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-4,3 (1,00)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-6,3, -2,3	
Transfusiebelasting < 6 eenheden/8 weken bij baseline		
LS-gemiddelde (SE) 95%-BI voor LS-gemiddelde	19,6 (1,13) 17,4, 21,9	22,9 (1,60) 19,7, 26,0
LS-gemiddelde van verschil (SE) (luspatercept vs. placebo)	-3,3 (1,96)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-7,1, 0,6	

RBC-TI: RBC-transfusie-onafhankelijk; BI: betrouwbaarheidsinterval; CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*

^a CMH-toets gestratificeerd naar gemiddelde transfusiebelasting bij de baseline (≥ 6 eenheden vs. < 6 eenheden per 8 weken), en IPSS-R-score bij de baseline (zeer laag of laag vs. gemiddeld).

^b Na het bezoek voor ziektebeoordeling van week 25 werd de behandeling gestaakt bij patiënten die er geen baat meer bij hadden; in vergelijking met luspaterceptpatiënten waren er maar weinig placebopatiënten die op een later tijdstip bijdroegen aan de gegevens (respectievelijk N=78 vs. N=12).

^c Post-hoc analyse met baseline-imputatie.

Er werd een behandelingseffect in het voordeel van luspatercept ten opzichte van placebo waargenomen in de meeste geanalyseerde subgroepen gebruikmakend van onafhankelijkheid van transfusie > 12 weken (in week 1 tot week 24), inclusief patiënten met een hoog endogeen EPO-niveau bij de baseline (200-500 E/l) (23,3% vs. 0%, exploratieve analyse).

Er zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar voor de groep met transfusiebelasting van > 8 eenheden/8 weken. Veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij patiënten met een transfusiebelasting van > 12 eenheden/8 weken.

Verkennde bevindingen

Tabel 12: Verkennde werkzaamheidsresultaten bij patiënten met MDS in studie ACE-536-MDS-001

Eindpunt	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
mHI-E^a		
Week 1-24		
Aantal responders (responspercentage %)	81 (52,9)	9 (11,8)
(95%-BI)	(44,72; 61,05)	(5,56; 21,29)
Vermindering in RBC-transfusie met 4 eenheden/8 weken, n (%)	52/107 (48,6)	8/56 (14,3)
Gemiddelde Hb-toename van $\geq 1,5$ g/dl voor 8 weken, n (%)	29/46 (63,0)	1/20 (5,0)
Week 1-48		
Aantal responders (responspercentage %)	90 (58,8)	13 (17,1)
(95%-BI)	(50,59; 66,71)	(9,43; 27,47)
Vermindering in RBC-transfusie met 4 eenheden/8 weken, n (%)	58/107 (54,2)	12/56 (21,4)
Gemiddelde Hb-toename van $\geq 1,5$ g/dl voor 8 weken, n (%)	32/46 (69,6)	1/20 (5,0)
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in gemiddeld serumferritine met imputatie op baseline (ITT-populatie)		
Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in gemiddeld serumferritine over week 9 tot en met 24 ($\mu\text{g/l}$) ^b LS-gemiddelde (SE)	9,9 (47,09)	190,0 (60,30)
95%-BI voor LS-gemiddelde	-82,9, 102,7	71,2, 308,8
Vergelijking behandeling (luspatercept vs. placebo) ^c		
LS-gemiddelde van verschil (SE)	-180,1 (65,81)	
95%-BI voor LS-gemiddelde van verschil	-309,8, -50,4	

Hb: hemoglobine; LS-gemiddelde (*least square mean*): kleinste-kwadratengemiddelde

^a mHI-E = aangepaste hematologische verbetering – erytroïde. Het percentage patiënten dat voldoet aan de HI-E-criteria volgens de criteria van de *International Working Group (IWG)* uit 2006, aanhoudend gedurende een periode van 56 opeenvolgende dagen tijdens de aangegeven behandelingsperiode. Voor patiënten met RBC-transfusiebelasting van ≥ 4 eenheden/8 weken bij de baseline, werd mHI-E gedefinieerd als een vermindering in RBC-transfusie van ten minste 4 eenheden/8 weken. Voor patiënten met RBC-transfusiebelasting van < 4 eenheden/8 weken bij de baseline, werd mHI-E gedefinieerd als een gemiddelde toename in Hb van $\geq 1,5$ g/dl gedurende 8 weken in afwezigheid van RBC-transfusies.

^b Als een patiënt geen bloedserumwaarde voor ferritine had binnen het aangewezen postbaseline interval, wordt serumferritine geïmputeerd op basis van de baselinewaarde.

^c Analyse van covariantie werd gebruikt om het behandelingsverschil tussen de groepen te vergelijken (inclusief nominale p-waarde), met de verandering in serumferritine als de afhankelijke variabele, behandelingsgroep (2 niveaus) als factor en bloedserumwaarde voor ferritine bij de baseline als covariabelen, gestratificeerd naar gemiddelde RBC-transfusievereiste bij de baseline (≥ 6 eenheden vs. < 6 eenheden RBC per 8 weken), en baseline-IPSS-R (zeer laag of laag vs. gemiddeld).

De mediane duur van de langste RBC-transfusie-onafhankelijke (RBC-TI) periode bij de responders in de behandelingsgroep die luspatercept kreeg was 30,6 weken.

Van de in totaal 62,1% (36/58) van de luspatercept-responders die RBC-TI ≥ 8 weken behaalden vanaf week 1-24 hadden twee of meer gevallen van RBC-TI op het moment van de analyse.

• Transfusieafhankelijke β -thalassemie

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie in meerdere centra, BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), bij volwassen patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemiegeassocieerde anemie die RBC-transfusies vereisten (6-20 RBC-eenheden/24 weken) zonder transfusievrije periode > 35 dagen tijdens die periode.

Patiënten in zowel de luspatercept- als de placebogroep werden behandeld gedurende ten minste 48 en tot maximaal 96 weken. Na het deblinderen konden placebopatiënten overstappen naar luspatercept.

In totaal werden 336 volwassen patiënten gerandomiseerd naar luspatercept 1 mg/kg (N=224) of placebo (N=112), elke 3 weken subcutaan

toegediend. Dosistitratie tot 1,25 mg/kg werd toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. Alle patiënten kwamen in aanmerking voor BSC, die RBC-transfusies, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning omvatte, indien nodig. De studie sloot patiënten uit met HbS/β-thalassemie of α-thalassemie, of die schade aan belangrijke organen hadden (leverziekte, hartziekte, longziekte, nierinsufficiëntie). Patiënten met recente DVT of beroerte, of met recent gebruik van behandeling met ESA, immunosuppressiva of hydroxyureum werden ook uitgesloten. De belangrijkste ziektekenmerken bij de baseline bij patiënten met β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001 zijn weergegeven in tabel 13.

Tabel 13: Demografische en ziektekenmerken bij de baseline van patiënten met transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001

	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Demografie		
Leeftijd (jaar) Mediaan (min; max)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
Leeftijdscategorieën, n (%) ≤ 32 > 32 tot ≤ 50 > 50	129 (57,6) 78 (34,8) 17 (7,6)	63 (56,3) 44 (39,3) 5 (4,5)
Geslacht, n (%) Mannelijk Vrouwelijk	92 (41,1) 132 (58,9)	49 (43,8) 63 (56,3)
Ras, n (%) Aziatisch Zwart Blank Niet verzameld of gemeld Anders	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)
Ziektekenmerken		
Hb-drempelwaarde vóór transfusie^a, aanlooperperiode van 12 weken (g/dl) Mediaan (min; max)	9,30 (4,6; 11,4)	9,14 (6,2; 11,5)
Transfusiebelasting 12 weken bij de baseline Mediaan (min; max) (eenheden/12 weken) (week -12 tot dag 1)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
β-thalassemie genmutatiegroepering, n (%) β0/β0 Niet-β0/β0 Ontbrekend ^b	68 (30,4) 155 (69,2) 1 (0,4)	35 (31,3) 77 (68,8) 0

^a De 12-weekse Hb-drempelwaarde vóór transfusie werd gedefinieerd als het gemiddelde van alle gedocumenteerde Hb-waarden vóór transfusie voor een patiënt gedurende de 12 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.

^b De categorie "ontbrekend" omvat patiënten in de populatie zonder resultaat voor de vermelde parameter.

Wanneer alle patiënten ten minste 48 weken behandeling hadden gekregen of gestopt waren met de behandeling werd het onderzoek gedeblindeerd voor analyses.

De werkzaamheidsresultaten zijn hieronder samengevat.

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001

Eindpunt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Primair eindpunt		
Vermindering van ≥ 33% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling		
Week 13-24	47 (21,0)	5 (4,5)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	16,5 (10,0; 23,1)	
p-waarde ^b	< 0,0001	
Secundaire eindpunten		
Week 37-48	44 (19,6)	4 (3,6)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	16,1 (9,8; 22,3)	
p-waarde ^b	< 0,0001	
Een vermindering van ≥ 50% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling		
Week 13-24	16 (7,1)	2 (1,8)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	5,4 (1,2; 9,5)	
p-waarde ^b	0,0402	
Week 37-48	23 (10,3)	1 (0,9)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	9,4 (5,0; 13,7)	
p-waarde ^b	0,0017	

BI: Betrouwbaarheidsinterval.

^a Verschil in verhoudingen (luspatercept + BSC – placebo + BSC) en 95%-BI's geschat aan de hand van de onvoorwaardelijke exacte toets.

^b P-waarde van de Cochran-Mantel-Haenszel-toets, gestratificeerd volgens geografische regio.

Verkennde bevindingen

Tabel 15: Verkennde werkzaamheidsresultaten bij patiënten met transfusieafhankelijke β -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-001

Eindpunt	Luspatercept (N=224)	Placebo (N=112)
Een vermindering van ≥ 33% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling		
Eender welke opeenvolgende 12 weken*	173 (77,2)	39 (34,8)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	42,4 (31,5; 52,5)	
Eender welke opeenvolgende 24 weken*	116 (51,8)	3 (2,7)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	49,1 (41,3; 56,2)	
Een vermindering van ≥ 50% ten opzichte van de baseline in RBC-transfusiebelasting, met een vermindering van ten minste 2 eenheden voor 12 opeenvolgende weken vergeleken met de 12 weken durende periode voorafgaand aan de behandeling		
Eender welke opeenvolgende 12 weken*	112 (50,0)	9 (8,0)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	42,0 (32,7; 49,9)	
Eender welke opeenvolgende 24 weken*	53 (23,7)	1 (0,9)
Verschil in verhoudingen (95%-BI) ^a	22,8 (16,5; 29,1)	
Verandering LS-gemiddelde t.o.v. de baseline in belasting door transfusies (RBC-eenheden/48 weken)		
Week 1 tot week 48 LS-gemiddelde	-4,69	+1,17
LS-gemiddelde van verschil (luspatercept-placebo)	-5,86	
(95%-BI) ^b	(-7,04; -4,68)	
Week 49 tot week 96 LS-gemiddelde	-5,43	+1,80
LS-gemiddelde van verschil (luspatercept-placebo)	-7,23	
(95%-BI) ^b	(-13,84; -0,62)	

ANCOVA: analyse van covariantie; BI: Betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde (*least square mean*): kleinste-kwadratengemiddelde

^a Verschil in verhoudingen (luspatercept + BSC – placebo + BSC) en 95%-BI's geschat aan de hand van de onvoorwaardelijke exacte toets.

^b Schattingen gebaseerd op een ANCOVA-model, met geografische regio's en belasting door transfusies bij de baseline als covariabelen.

* Placebopatiënten worden beoordeeld tot vóór de overstap naar luspatercept. Voor de voortgaande analyses tijdens de opeenvolgende 12/24 weken bevat de behandelarm met luspatercept geen placebopatiënten die zijn overgestapt op luspatercept.

Een vermindering in gemiddelde bloedserumwaarden voor ferritine werd waargenomen ten opzichte van de baseline in de luspaterceptgroep in vergelijking met een verhoging in de placebogroep in week 48 (-235,56 µg/l vs. +107,03 µg/l), wat resulteerde in een LS-gemiddelde van behandelingsverschil van -342,59 µg/l en een p-waarde < 0,0001 (95%-BI: -498,30, -186,87).

Van de in totaal 85% (147/173) van de luspatercept-responders die een vermindering van minstens 33% behaalden in de transfusiebelasting tijdens eender welk interval van 12 opeenvolgende weken, behaalden 2 of meer episodes van respons op het moment van analyse.

Niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie

De werkzaamheid en veiligheid van luspatercept werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie in meerdere centra, BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), bij volwassen patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemiegeassocieerde anemie (Hb-concentratie ≤ 10 g/dl).

In totaal werden 145 volwassen patiënten die RBC-transfusies kregen (0-5 RBC-eenheden in de periode van 24 weken voorafgaand aan de randomisatie) en een Hb-waarde hadden van ≤ 10 g/dl bij de baseline (gedefinieerd als het gemiddelde van ten minste 2 Hb-metingen met een tussentijd van ≥ 1 week binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie), gerandomiseerd naar luspatercept (N=96) of placebo (N=49), elke 3 weken subcutaan toegediend. De patiënten werden bij randomisatie gestratificeerd op basis van hun Hb-waarde bij de baseline en hun patiëntgerapporteerde uitkomst (*patient-reported outcome*, PRO) voor de wekelijkse domeinscore voor vermoeidheid/zwakte (V/Z) bij niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie (*non-transfusion-dependent thalassaemia*, NTDT) (NTDT-PRO). Dosistitratie tot 1,25 mg/kg werd

toegestaan. De dosis kon worden uitgesteld of verlaagd afhankelijk van de Hb-waarde. In totaal werd bij 53% van de patiënten die luspatercept kregen (N=51) en bij 92% van de patiënten die placebo kregen (N=45) de dosis verhoogd naar 1,25 mg/kg in de behandelingsperiode van 48 weken. Van de patiënten die luspatercept kregen, werd 96% gedurende 6 maanden of langer en 86% gedurende 12 maanden of langer blootgesteld. In totaal voltooiden 89 patiënten (92,7%) die luspatercept kregen en 35 (71,4%) die placebo kregen 48 weken behandeling.

Alle patiënten kwamen in aanmerking voor BSC (*best supportive care*) indien nodig, waaronder: RBC-transfusies, ijzerchelerende middelen, gebruik van antibiotica, antivirale en antifungale behandeling en nutritionele ondersteuning. Gelijktijdige behandeling voor anemie met RBC-transfusies was, naar oordeel van de arts, toegestaan voor lage hemoglobinewaarden, symptomen die gepaard gaan met anemie (bijv. hemodynamische of pulmonale aantasting die behandeling vereist) of comorbiditeiten. De studie sloot patiënten uit met HbS/β-thalassemie of α-thalassemie, of die schade aan belangrijke organen hadden (leverziekte, hartziekte, longziekte, nierinsufficiëntie) of actieve hepatitis C of B, of HIV. Patiënten met recente DVT of beroerte, die recent behandeld waren met ESA, immunosuppressiva of hydroxyureum, of die langdurig anticoagulantia gebruikten of ongecontroleerde hypertensie hadden, werden ook uitgesloten. Slechts een beperkt aantal patiënten met comorbiditeiten bij onderliggende anemie, zoals pulmonale hypertensie, lever- en nierziekte en diabetes, werd in de studie opgenomen.

De belangrijkste ziektekenmerken bij baseline bij de *intention-to-treat*- (ITT-) populatie met niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002 zijn weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: Demografische en ziektekenmerken bij de baseline van patiënten met niet-transfusieafhankelijke β-thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002

	ITT-populatie	
	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Demografie		
Leeftijd (jaar) Mediaan (min; max)	39,5 (18; 71)	41 (19; 66)
Geslacht, n (%) Mannelijk Vrouwelijk	40 (41,7) 56 (58,3)	23 (46,9) 26 (53,1)
Ras, n (%) Aziatisch Blank Anders	31 (32,3) 59 (61,5) 6 (6,3)	13 (26,5) 28 (57,1) 8 (16,3)
Ziektekenmerken		
Diagnose van β-thalassemie, n (%) β -thalassemie HbE/ β -thalassemie β -thalassemie met α -thalassemie	63 (65,6) 28 (29,2) 5 (5,2)	34 (69,4) 11 (22,4) 4 (8,2)
Hb-waarde bij de baseline^a (g/dl) Mediaan (min; max)	8,2 (5,3; 10,1)	8,1 (5,7; 10,1)
Patiënten met gemiddelde Hb-waarde bij de baseline^a binnen de categorie van < 8,5 (g/dl), n (%)	55 (57,3)	29 (59,2)
Domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline^b, n (%) Mediaan (min; max)	4,3 (0; 9,5)	4,1 (0,4; 9,5)
Domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline^b binnen de categorie, n (%) ≥ 3	66 (68,8)	35 (71,4)
Transfusiebelasting bij de baseline (eenheden/24 weken) Mediaan (min; max)	0 (0; 4)	0 (0; 4)
Splenectomie, n (%) Ja	34 (35,4)	26 (53,1)
MRI-LIC-scan (drooggewicht in mg/g)^c, n Mediaan (min; max)	95 3,9 (0,8; 39,9)	47 4,1 (0,7; 28,7)
MRI miltvolume (cm³), n Mediaan (min; max)	60 879,9 (276,1; 2.419,0)	22 1.077,0 (276,5; 2.243,0)
Gebruik van ICT bij de baseline, n (%)	28 (29,2)	16 (32,7)
Serumferritine bij de baseline (μg/l)^d Mediaan (min; max)	456,5 (30,0; 3.528,0)	360,0 (40,0; 2.265,0)

Hb=hemoglobine; HbE=hemoglobine E; ICT=ijzerchelatietherapie; LIC=ijzerconcentratie in de lever (*liver iron concentration*); max=maximum; min=minimum; MRI=*magnetic resonance imaging*; NTDT-PRO-V/Z=patiëntgerapporteerde uitkomst voor de domeinscore voor vermoeidheid en zwakte bij niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie

^a Gemiddelde van ten minste 2 Hb-waarden bepaald door het centrale laboratorium tijdens de screeningsperiode van 28 dagen.

^b Baseline gedefinieerd als het gemiddelde van niet-ontbrekende domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z gedurende 7 dagen voorafgaand aan dosis 1 op dag 1.

^c De LIC-waarde was ofwel de waarde verkregen van het elektronisch *case report form* (eCRF) ofwel de waarde afgeleid van de T2-*, R2-* of R2-parameter, afhankelijk van welke technieken en software werden gebruikt voor de MRI-LIC-acquisitie.

^d Het gemiddeld serumferritine bij de baseline werd berekend tijdens de 24 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1. De ICT bij de baseline werd berekend tijdens de 24 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1.

Tabel 17: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie in studie ACE-536-B-THAL-002

	ITT-populatie	
Eindpunt	Luspatercept (N=96)	Placebo (N=49)
Primair eindpunt Toename ten opzichte van de baseline in gemiddelde Hb van ≥ 1 g/dl gedurende een ononderbroken periode van 12 weken (in afwezigheid van transfusies)		
Week 13-24 Responspercentage ^a , n [(%) (95%-BI)] ^b	74 [(77,1) (67,4; 85,0)]	0,0 [(0,0) (0,0; 7,3)]
p-waarde ^c	< 0,0001	

BI=betrouwbaarheidsinterval; Hb=hemoglobine

^a Gedefinieerd als het aantal patiënten met een Hb-toename van ≥ 1 g/dl in afwezigheid van RBC-transfusie ten opzichte van de baseline (d.w.z. het gemiddelde van ≥ 2 Hb-metingen met een tussentijd van ≥ 1 week in de 4 weken voorafgaand aan dosis 1 op dag 1).

^b Het 95%-BI voor het responspercentage (%) werd geschat op basis van de exacte methode van Clopper-Pearson.

^c De oddsratio (luspatercept vs. placebo) met 95%-BI en de p-waarde werden geschat op basis van de CMH-toets gestratificeerd op basis van Hb-categorie bij de baseline ($< 8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dl) en categorie voor de domeinscore voor NTDT-PRO-V/Z bij de baseline (≥ 3 vs. < 3), gedefinieerd als covariabelen bij de randomisatie.

NB: Patiënten met ontbrekende Hb-waarde in week 13-24 werden in de analyse als niet-responders ingedeeld.

In totaal bereikte 77,1% van de met luspatercept behandelde patiënten een toename ten opzichte van baseline in gemiddelde Hb van ≥ 1 g/dl gedurende een ononderbroken periode van 12 weken (in afwezigheid van transfusies) (week 13-24). Dit effect werd gehandhaafd bij 57,3% van de patiënten die week 144 van de behandeling bereikten.

Pediatrische patiënten

Myelodysplastisch syndroom

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Reblozyl in alle subgroepen van pediatrische patiënten met een myelodysplastisch syndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

β -thalassemie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Reblozyl in een of meerdere subgroepen van de pediatrische patiënten in de leeftijd vanaf 6 jaar met β -thalassemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers en patiënten wordt luspatercept langzaam geabsorbeerd na subcutane toediening, waarbij de $C_{\max}$ in serum vaak ongeveer 7 dagen na de dosis werd waargenomen bij alle dosisniveaus. Analyse van de populatiefarmacokinetiek suggereert dat de absorptie van luspatercept in de bloedsomloop lineair is over het bereik van de onderzochte doses, en dat de absorptie niet significant wordt beïnvloed door de locatie van de subcutane injectie (bovenarm, bovenbeen of buik). Interindividuele variabiliteit in AUC (oppervlakte onder de curve) was ongeveer 37% bij zowel patiënten met β -thalassemie als MDS-patiënten.

Distributie

Bij de aanbevolen doses was het geometrisch gemiddelde van het schijnbare distributievolume 9,56 l voor MDS-patiënten en 7,26 l voor patiënten met β -thalassemie. Het kleine distributievolume geeft aan dat luspatercept voornamelijk beperkt is tot extracellulaire vloeistoffen, in overeenstemming met de grote moleculaire massa ervan.

Biotransformatie

Luspatercept zal naar verwachting gemetaboliseerd worden in aminozuren door het algemene proteïne-degradatieproces.

Eliminatie

Luspatercept zal naar verwachting niet uitgescheiden worden in de urine vanwege de grote moleculaire massa die boven de uitsluitingsdrempel van de glomerulaire filtratiegrootte valt. Bij de aanbevolen doses was het geometrisch gemiddelde van de schijnbare totale klaring 0,47 l/dag voor MDS-patiënten en 0,44 l/dag voor patiënten met β -thalassemie. Het geometrisch gemiddelde van de halfwaardetijden in serum was ongeveer 14,1 dagen voor MDS-patiënten en 11 dagen voor patiënten met β -thalassemie.

Lineariteit/non-lineariteit

De toename van $C_{\max}$ en AUC in serum van luspatercept is ongeveer evenredig met stijgingen in de dosis van 0,125 tot 1,75 mg/kg. Luspatercept-klaring was onafhankelijk van de dosis of de tijd.

De steady-state serumconcentratie van luspatercept wordt behaald na 3 doses wanneer het elke drie weken wordt toegediend, met een accumulatieverhouding van ongeveer 1,5.

Hb-respons

Bij patiënten die minder dan 4 eenheden RBC-transfusie kregen binnen 8 weken voorafgaand aan de studie, verhoogde Hb binnen 7 dagen na de start van de behandeling en de stijging hield verband met de tijd voor het bereiken van de $C_{\max}$ van luspatercept. De grootste gemiddelde Hb-toename werd waargenomen na de eerste dosis, met bijkomende kleine stijgingen waargenomen na daaropvolgende doses. Hb-waarden keerden ongeveer 6 tot 8 weken na de laatste dosis terug naar de baselinewaarde (0,6 tot 1,75 mg/kg). Toegenomen serumblootstelling (AUC) aan luspatercept werd in verband gebracht met een grotere Hb-toename bij patiënten met MDS of β -thalassemie die refractair of intolerant waren voor ESA.

Bij patiënten met niet-transfusieafhankelijke β -thalassemie met een transfusiebelasting van 0 tot 5 eenheden per 24 weken bij de baseline werd een toegenomen serumblootstelling (tijdgemiddelde AUC) aan luspatercept in verband gebracht met een grotere kans op het bereiken van een Hb-toename (≥ 1 g/dl of $\geq 1,5$ g/dl) en een langere duur van deze Hb-toename. De serumconcentratie van luspatercept waarbij 50% van het maximale stimulerende effect op de aanmaak van Hb wordt bereikt, werd geschat op 7,6 μ g/ml.

Speciale populaties

Ouderen

Analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten van 27 tot 95 en 18 tot 71 jaar oud, respectievelijk voor MDS-patiënten en patiënten met β -thalassemie, met een mediane leeftijd van 72,5 jaar voor MDS-patiënten en 33 jaar voor patiënten met β -thalassemie. Er werd geen klinisch significant verschil in AUC of klaring gevonden bij alle leeftijdsgroepen van MDS-patiënten (≤ 64 , 65 tot 74 en ≥ 75 jaar) of van patiënten met β -thalassemie (18 tot 71 jaar).

Leverfunctiestoornis

De analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten met een normale leverfunctie (BIL, ALAT en ASAT $\leq$ ULN; N = 62 voor patiënten met β -thalassemie en N = 311 voor MDS-patiënten), lichte leverfunctiestoornis (BIL $> 1 - 1,5 \times$ ULN, en ALAT of ASAT $>$ ULN; N = 89 voor patiënten met β -thalassemie en N = 126 voor MDS-patiënten), matige leverfunctiestoornis (BIL $> 1,5 - 3 \times$ ULN, eender welke ALAT of ASAT; N = 157 voor patiënten met β -thalassemie en N = 32 voor MDS-patiënten) of ernstige leverfunctiestoornis (BIL $> 3 \times$ ULN, eender welke ALAT of ASAT; N = 73 voor patiënten met β -thalassemie en N = 1 voor MDS-patiënten) zoals gedefinieerd door de criteria van het *National Cancer Institute* inzake leverfunctiestoornissen. Effecten van categorieën voor leverfunctie, verhoogde leverenzymen (ALAT of ASAT, maximaal $3 \times$ ULN) en verhoogde totale BIL (4 - 246 μ mol/l) op klaring van luspatercept werden niet waargenomen. Er werd geen klinisch significant verschil gevonden in gemiddelde steady-state $C_{\max}$ en AUC in de verschillende leverfunctiegroepen. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met leverenzymen (ALAT of ASAT) $\geq 3 \times$ ULN. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met levercirrose (Child-Pugh-klasse A, B en C), aangezien er geen specifiek onderzoek is uitgevoerd.

Nierfunctiestoornis

De analyse van populatiefarmacokinetiek voor luspatercept omvatte patiënten met een normale nierfunctie (individuele eGFR ≥ 90 ml/min; N = 302 voor patiënten met β -thalassemie en N = 169 voor MDS-patiënten), lichte nierfunctiestoornis (individuele eGFR 60 tot 89 ml/min; N = 74 voor patiënten met β -thalassemie en N = 204 voor MDS-patiënten) of matige nierfunctiestoornis (individuele eGFR 30 tot 59 ml/min; N = 4 voor patiënten met β -thalassemie en N = 88 voor MDS-patiënten) zoals gedefinieerd volgens de MDRD-formule (*Modification of Diet in Renal Disease*). De serumblootstelling (AUC) aan luspatercept in steady-state was 24% tot 41% hoger bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (individuele eGFR < 30 ml/min) of eindstadium nierziekte.

Andere intrinsieke factoren

De volgende populatiekenmerken hebben geen klinisch significant effect op AUC of klaring van luspatercept: geslacht en ras (Aziatisch vs. blank).

De volgende ziektekenmerken bij de baseline hadden geen klinisch significant effect op klaring van luspatercept: erytropoëtin niveau in serum (2,4 - 1.680 E/l voor patiënten met β -thalassemie en 7,80 - 2.920 E/l voor MDS-patiënten), RBC-transfusiebelasting (0 - 43,4 eenheden/24 weken, MDS-ringsideroblasten, genotype β -thalassemie ($\beta 0/\beta 0$ vs. non- $\beta 0/\beta 0$) en splenectomie.

Het distributievolume en de klaring van luspatercept namen toe met de toename van het lichaamsgewicht (33 - 124 kg), wat het op lichaamsgewicht gebaseerde doseringsregime ondersteunt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij enkele en herhaalde dosis

Na herhaalde toediening van luspatercept bij ratten werden de volgende toxiciteiten gezien: membranoproliferatieve glomerulonefritis; congestie, necrose en/of mineralisatie van de bijniere; hepatocellulaire vacuolisering en necrose; mineralisatie van de glandulaire maag; en verminderd hart- en longgewicht zonder verbonden histologische bevindingen. Een klinische observatie van gezwollen achterste ledematen/poten werd opgemerkt in verscheidene studie bij ratten en konijnen (waaronder juveniele en reproductieve toxiciteitsonderzoeken). In één jonge rat kwam dit histopathologisch overeen met nieuwe botvorming, fibrose en ontsteking. Membranoproliferatieve glomerulonefritis werd ook waargenomen bij apen. Aanvullende toxiciteiten bij apen waren: vasculaire degeneratie en inflammatoire infiltraten in de plexus choroideus.

Voor de 6 maanden durende toxiciteitsstudie, de langstdurende studie bij apen, was het niveau zonder waargenomen bijwerkingeneffect (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 0,3 mg/kg (het 0,3-voudige van de klinische blootstelling bij 1,75 mg/kg elke 3 weken). Er werd geen NOAEL vastgesteld bij ratten en het niveau met laagste waargenomen bijwerkingeneffect (*lowest-observed-adverse-effect-level*, LOAEL) in de 3 maanden durende rattenstudie was 1 mg/kg (0,9-voudige van de klinische blootstelling bij 1,75 mg/kg elke 3 weken).

Carcinogenese en mutagenese

Met luspatercept werd geen onderzoek naar carcinogeniciteit en mutageniteit uitgevoerd. Hematologische maligniteiten werden waargenomen bij 3 van de 44 ratten die bestudeerd werden in de groep met de hoogste dosis (10 mg/kg) in de definitieve juveniele toxiciteitsstudie. Het optreden van deze tumoren bij jonge dieren is ongewoon en de relatie met de luspatercept-behandeling kan niet worden uitgesloten. Bij de dosis van 10 mg/kg, waarbij tumoren werden waargenomen, vertegenwoordigt de blootstelling een blootstellingsveelvoud van ongeveer 4 maal de geschatte blootstelling bij een klinische dosis van 1,75 mg/kg elke drie weken.

Er werden geen andere proliferatieve of preneoplastische laesies, toe te schrijven aan luspatercept, waargenomen in eender welke diersoort in andere niet-klinische veiligheidsstudies die werden uitgevoerd met luspatercept, waaronder de 6 maanden durende studie bij apen.

Vruchtbaarheid

In een vruchtbaarheidsstudie bij ratten, verminderde de toediening van luspatercept aan vrouwelijke ratten bij doses hoger dan de momenteel aanbevolen hoogste menselijke dosis het gemiddelde aantal corpora lutea, implantaties en levensvatbare embryo's. Dergelijke effecten werden niet waargenomen wanneer blootstelling bij dieren 1,5 keer de klinische blootstelling was. De effecten op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten waren omkeerbaar na een 14 weken durende herstelperiode.

De toediening van luspatercept aan mannelijke ratten bij doses hoger dan de huidige aanbevolen hoogste dosis bij de mens had geen nadelige effecten op de mannelijke voortplantingsorganen of op hun vermogen om te paren en levensvatbare embryo's te produceren. De hoogste geteste dosis bij mannelijke ratten leverde een blootstelling op van ongeveer 7 keer de klinische blootstelling.

Embryonale en foetale ontwikkeling (EFD)

Er werden toxicologische studies naar de embryonale en foetale ontwikkeling (dosisbepalende en definitieve studies) uitgevoerd bij zwangere ratten en konijnen. In de definitieve studies werden elke week tweemaal doses van maximaal 30 mg/kg of 40 mg/kg toegediend tijdens de periode van organogenese. Luspatercept was een selectief toxische stof voor de ontwikkeling (mannetje niet getroffen; foetus getroffen) bij ratten en een matернаal en foetaal toxische stof voor de ontwikkeling bij (vrouwje en foetus betrokken) bij konijnen. Er werden embryo-foetale effecten waargenomen bij beide diersoorten waaronder verlagingen in het aantal levende foetussen en foetaal lichaamsgewicht, toenames van resorpties, verlies na implantatie en skeletale variaties en, bij konijnenfoetussen, misvormingen van de ribben en wervels. Bij beide diersoorten werden effecten van luspatercept waargenomen in de EFD-studies aan de laagste geteste dosis, 5 mg/kg, wat overeenstemt met een geschatte blootstelling bij ratten en konijnen van respectievelijk ongeveer 2,7 en 5,5 keer hoger dan de geschatte klinische blootstelling.

Pre- en postnatale ontwikkeling

In een studie naar pre- en postnatale ontwikkeling, met dosisniveaus van 3, 10 of 30 mg/kg eenmaal elke 2 weken toegediend vanaf zwangerschapsdag (*gestational day*, GD) 6 tot en met postnatale dag (PND) 20, bestonden nadelige effecten bij alle doseringen uit lager lichaamsgewicht bij F₁-jongen van beide geslachten bij de geboorte, tijdens lactatie, en na het spenen (PND 28); lager lichaamsgewicht tijdens de vroege periode voorafgaand aan het paren (week 1 en 2) bij de F₁-vrouwjes (nadelige effecten alleen bij de 30 mg/kg/dosis) en lager lichaamsgewicht van F₁-mannetjes tijdens de periode voorafgaand aan het paren, de paarperiode en de periode erna; en microscopische nierbevindingen in F₁-jongen. Daarnaast omvatten niet-nadelige bevindingen vertraagde mannelijke seksuele ontwikkeling bij de 10 en 30 mg/kg/dosis. De vertraging in groei en de nadelige nierbevindingen, in de F₁-generatie, sloot de vaststelling uit van een NOAEL voor algemene en ontwikkelingstoxiciteit met betrekking tot de F₁-generatie. Er was echter geen effect op gedragsindices, vruchtbaarheid of reproductieve parameters aan eender welk dosisniveau bij beide geslachten. De NOAEL voor gedragsbeoordelingen, vruchtbaarheid en reproductieve functie bij de F₁-dieren werd daarom geacht de 30 mg/kg/dosis te zijn. Luspatercept wordt overgedragen via de placenta van de zwangere ratten en konijnen en wordt uitgescheiden in de melk van lacterende ratten.

Juveniele toxiciteit

In een studie bij jonge ratten werd luspatercept toegediend vanaf postnatale dag (PND) 7 tot PND 91 aan 0, 1, 3 of 10 mg/kg. Veel van de bevindingen die werden waargenomen in toxiciteitsstudies met herhaalde toediening bij ratten werden ook waargenomen bij de jonge ratten. Deze bevindingen omvatten glomerulonefritis in de nier, hemorragie/congestie, necrose en mineralisatie van de bijnier, mucosale mineralisatie in de maag, lager hartgewicht en gezwollen achterste ledematen/poten. Luspatercept-gerelateerde bevindingen, uniek voor jonge ratten, omvatten tubulaire atrofie/hypoplasie van de medulla van de nier, vertragingen in de gemiddelde leeftijd van seksuele volwassenheid bij mannetjes, effecten op voortplanting (lagere paringsindices) en niet-negatieve afname van de botmineraaldichtheid bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten. De effecten op de voortplanting werden waargenomen na een herstelperiode van meer dan 3 maanden, wat een blijvend effect suggereert. Hoewel er geen onderzoek werd gedaan naar de reversibiliteit van de tubulaire atrofie/hypoplasie, worden deze effecten ook als irreversibel beschouwd. Er werden ongewenste effecten op de nieren en het voortplantingssysteem waargenomen bij klinisch relevante blootstellingsniveaus en gezien bij de laagste onderzochte dosering, zodat er geen NOAEL werd vastgesteld. Daarnaast werden hematologische maligniteiten waargenomen bij 3 van de 44 ratten die bestudeerd werden in de groep met de hoogste dosis (10 mg/kg). Deze bevindingen worden allemaal beschouwd als een mogelijk risico met betrekking tot pediatrie patiënten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Polysorbaat 80 (E433)
Sucrose
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon
5 jaar.

Na reconstitutie

Indien bewaard in de originele verpakking, werden de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde geneesmiddel aangetoond tot 8 uur bij kamertemperatuur ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) of tot 24 uur bij $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddelpreparaat onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type I-glazen injectieflacon van 3 ml met een hydrofobe binnencoating, afgesloten met een broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een geel 'flip-off'-kapje van polypropyleen.

Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Type I-glazen injectieflacon van 3 ml met een hydrofobe binnencoating, afgesloten met een broombutylrubberen stop en aluminium verzegeling met een oranje 'flip-off'-kapje van polypropyleen.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reblozyl moet voorafgaand aan toediening voorzichtig worden gereconstitueerd. Heftig schudden moet worden vermeden.

Reconstitutie van het geneesmiddel

Reblozyl wordt geleverd als een gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie voor gebruik. Alleen water voor injecties mag worden gebruikt wanneer Reblozyl gereconstitueerd wordt.

Om de gewenste dosis te bereiken moet het juiste aantal Reblozyl-injectieflacons worden gereconstitueerd. Om een nauwkeurige dosis te verzekeren moet een spuit met de juiste schaalverdeling worden gebruikt voor reconstitutie.

De volgende stappen moeten worden opgevolgd voor reconstitutie:

1. Verwijder het gekleurde kapje van de injectieflacon en haal een alcoholdoekje over de bovenkant van de flacon.

2. Reblozyl 25 mg poeder voor oplossing voor injectie

Doe 0,68 ml water voor injectie in de injectieflacon met behulp van een spuit met geschikte schaalverdeling en naald, waarbij u de straal op het gelyofiliseerde poeder richt. Laat staan gedurende één minuut. Elke injectieflacon met enkelvoudige dosis van 25 mg levert ten minste 0,5 ml op met 50 mg/ml luspatercept.

Reblozyl 75 mg poeder voor oplossing voor injectie

Doe 1,6 ml water voor injectie in de injectieflacon met behulp van een spuit met geschikte schaalverdeling en naald, waarbij u de straal op het gelyofiliseerde poeder richt. Laat staan gedurende één minuut. Elke injectieflacon met enkelvoudige dosis van 75 mg levert ten minste 1,5 ml op met 50 mg/ml luspatercept.

3. Voer de naald en injectiespuit die gebruikt werd voor de reconstitutie af. Gebruik deze niet voor subcutane injectie.
4. Draai de injectieflacon zachtjes gedurende 30 seconden rond. Stop het ronddraaien en laat de injectieflacon gedurende 30 seconden in een verticale positie staan.
5. Inspecteer de injectieflacon op onopgelost poeder in de oplossing. Indien onopgelost poeder wordt waargenomen, herhaal stap 4 totdat het poeder volledig is opgelost.
6. Keer de injectieflacon om en draai het in omgekeerde positie gedurende 30 seconden rond. Breng de injectieflacon terug in verticale positie en laat het gedurende 30 seconden staan.
7. Herhaal stap 6 zeven keer om te zorgen voor volledige reconstitutie van het materiaal op de wanden van de injectieflacon.
8. Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing voorafgaand aan toediening. Wanneer het goed gemengd is, vormt de gereconstitueerde oplossing Reblozyl een kleurloze tot lichtgele, heldere tot enigszins opaalachtige oplossing die vrij is van zichtbare vreemde deeltjes. Niet gebruiken als onopgelost geneesmiddel of vreemde deeltjes worden waargenomen.
9. Als de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2020
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.