

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Реблосил, 25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Реблосил, 75 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: луспатерцепт\*

Реблосил, 25 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Каждый флакон содержит 25 мг луспатерцепта.

Каждый мл раствора после восстановления содержит 50 мг луспатерцепта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Реблосил, 75 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Каждый флакон содержит 75 мг луспатерцепта.

Каждый мл раствора после восстановления содержит 50 мг луспатерцепта.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

\* Луспатерцепт получают из клеток яичника китайского хомячка (СНО) с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Лиофилизированный порошок или пористая, спрессованная в таблетку масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета без видимых посторонних частиц.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Реблосил показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше:

### Миелодиспластические синдромы

Для лечения взрослых пациентов с трансфузионно-зависимой анемией, вызванной миелодиспластическими синдромами (МДС) очень низкого, низкого и промежуточного риска.

### Бета-талассемия

Для лечения анемии у взрослых пациентов, ассоциированной с трансфузионно-зависимой и трансфузионно-независимой бета-талассемией.

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Реблосил должен назначать врач, имеющий опыт лечения гематологических заболеваний.

### Режим дозирования

Перед каждым применением препарата Реблосил необходимо измерять величину гемоглобина у пациента. Если перед применением препарата проводилась трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови, для расчета дозировки следует учитывать величину гемоглобина до процедуры переливания.

Рекомендуемая начальная доза препарата Реблосил составляет 1,0 мг/кг каждые 3 недели.

### *Миелодиспластические синдромы*

Рекомендуемый диапазон целевой концентрации гемоглобина составляет от 10 до 12 г/дл.

Схема увеличения дозы при недостаточном ответе представлена ниже.

Таблица 1: Схема увеличения дозы при недостаточном ответе

| Доза 1 мг/кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Увеличение дозы                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Если после введения как минимум 2 последовательных доз из расчета 1,0 мг/кг: <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациент нуждается в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови, или</li> <li>• у пациента не достигнута концентрация гемоглобина <math>\geq 10</math> г/дл, а повышение гемоглобина составляет <math>&lt; 1</math> г/дл</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дозу следует увеличить до 1,33 мг/кг</li> </ul> |
| Доза 1,33 мг/кг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Увеличение дозы                                                                          |
| Если после введения как минимум 2 последовательных доз из расчета 1,33 мг/кг:                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дозу следует увеличить до 1,75 мг/кг</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациент нуждается в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови, или</li> <li>• у пациента не достигнута концентрация гемоглобина <math>\geq 10</math> г/дл, а повышение гемоглобина составляет <math>&lt; 1</math> г/дл</li> </ul> |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Повышение дозы нельзя производить чаще, чем один раз в 6 недель (2 введения), при этом максимальная дозировка не должна превышать 1,75 мг/кг раз в 3 недели. Нельзя повышать дозу сразу после отсрочки введения препарата. Для пациентов, у которых величина гемоглобина до введения препарата составляет  $> 9$  г/дл и которым по-прежнему требуется трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови, на усмотрение врача может потребоваться увеличение дозы; нельзя исключать риск повышения величины гемоглобина выше целевого порогового значения в случае сопутствующей трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови.

При утрате ответа на лечение (то есть если требуется трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови) дозу следует увеличить на один уровень (см. Таблицу 2).

#### *Трансфузионно-зависимая бета-талассемия*

При отсутствии ответа, который определяется как снижение объема переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови по меньшей мере на треть после 2 и более последовательных введений препарата (через 6 недель) при начальной дозе 1,0 мг/кг, дозировку следует увеличить до 1,25 мг/кг. Не следует увеличивать дозировку выше максимальной дозы 1,25 мг/кг раз в 3 недели.

В случае утраты ответа (если объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови снова увеличивается после регистрации первоначального ответа) дозу следует увеличить на один уровень (см. Таблицу 3).

#### *Трансфузионно-независимая бета-талассемия*

У пациентов, у которых не достигается или не сохраняется ответ на лечение, который определяется как повышение гемоглобина  $\geq 1$  г/дл по сравнению с исходным до введения дозы, достигнутое после  $\geq 2$  последовательных введений препарата (за  $\geq 6$  недель) на том же уровне дозы (при отсутствии трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, т.е. не менее чем через 3 недели после последней трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови), дозу следует увеличить на один уровень (см. Таблицу 3). Доза не должна превышать максимальную дозу 1,25 мг/кг каждые 3 недели.

### *Увеличение дозы до следующего уровня*

Увеличение дозы до следующего уровня на основе текущей дозы представлено ниже.

**Таблица 2. Увеличение дозы до следующего уровня при МДС**

| Текущая доза | Увеличенная доза |
|--------------|------------------|
| 0,8 мг/кг    | 1 мг/кг          |
| 1 мг/кг      | 1,33 мг/кг       |
| 1,33 мг/кг   | 1,75 мг/кг       |

**Таблица 3. Увеличение дозы до следующего уровня при бета-талассемии**

| Текущая доза | Увеличенная доза |
|--------------|------------------|
| 0,6 мг/кг*   | 0,8 мг/кг        |
| 0,8 мг/кг    | 1 мг/кг          |
| 1 мг/кг      | 1,25 мг/кг       |

\*Применимо только к трансфузионно-независимой бета-талассемии.

### *Снижение дозы и отсрочка введения препарата*

Если величина гемоглобина повышается на  $> 2$  г/дл в течение 3 недель без проведения переливания эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с величиной гемоглобина при предыдущей дозе, дозировку препарата Реблосил следует уменьшить на один уровень.

Если величина гемоглобина по-прежнему составляет  $\geq 12$  г/дл без проведения переливания эритроцитсодержащих компонентов крови как минимум в течение 3 недель, введение препарата следует отложить до понижения величины гемоглобина до  $\leq 11,0$  г/дл. В случае параллельного резкого повышения величины гемоглобина по сравнению с величиной гемоглобина при предыдущей дозе ( $> 2$  г/дл в течение 3 недель без проведения переливания эритроцитсодержащих компонентов крови), после отсрочки введения препарата следует рассмотреть возможность снижения дозы на один уровень.

Не следует снижать дозу до уровня менее 0,8 мг/кг (при МДС или трансфузионно-зависимой бета-талассемии) и менее 0,6 мг/кг (при трансфузионно-независимой бета-талассемии).

Ниже показаны уровни понижения дозы при лечении луспатерцептом.

**Таблица 4. Снижение дозы при МДС**

| Текущая доза | Сниженная доза |
|--------------|----------------|
| 1,75 мг/кг   | 1,33 мг/кг     |
| 1,33 мг/кг   | 1 мг/кг        |
| 1 мг/кг      | 0,8 мг/кг      |

**Таблица 5. Снижение дозы при бета-талассемии**

| Текущая доза | Сниженная доза |
|--------------|----------------|
| 1,25 мг/кг   | 1 мг/кг        |
| 1 мг/кг      | 0,8 мг/кг      |
| 0,8 мг/кг    | 0,6 мг/кг*     |

\*Применимо только к трансфузионно-независимой бета-талассемии.

**Изменение дозы в связи с нежелательными реакциями**

Инструкции по отмене или снижению дозы при нежелательных реакциях, связанных с лечением луспатерцептом, приведены в Таблице 6.

**Таблица 6. Инструкции по изменению дозы**

| Нежелательные реакции, связанные с лечением*                                                                          | Инструкции по коррекции дозы                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нежелательные реакции 2 степени (см. раздел 4.8), включая артериальную гипертензию 2 степени (см. разделы 4.4 и 4.8). | <ul style="list-style-type: none"> <li>Временно прекратить применение препарата</li> <li>Возобновить применение препарата в той же дозе, после того как нежелательная реакция уменьшится или соответствующие показатели вернутся к исходному уровню</li> </ul>         |
| Артериальная гипертензия $\geq 3$ степени (см. разделы 4.4 и 4.8).                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Временно прекратить применение препарата</li> <li>Возобновить применение препарата со сниженной дозы после того, как артериальное давление будет контролироваться в соответствии с рекомендациями по уменьшению дозы</li> </ul> |

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Другие постоянные нежелательные реакции $\geq 3$ степени (см. раздел 4.8).                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Временно прекратить применение препарата</li> <li>Возобновить применение препарата в той же дозе или со сниженной дозы, когда нежелательная реакция уменьшится или соответствующие показатели вернутся к исходному уровню в соответствии с рекомендациями по уменьшению дозы</li> </ul> |
| Очаги экстрамедуллярного кроветворения, вызывающие серьезные осложнения (см. разделы 4.4 и 4.8). | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прекратить лечение</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |

\*1 степень - легкая; 2 степень - умеренная; 3 степень - тяжелая; 4 степень - опасная для жизни.

#### *Пропущенные дозы*

В случае пропуска или отсрочки введения запланированной дозы препарата следует как можно скорее ввести пациенту Реблосил и продолжить лечение в соответствии с назначенной схемой, выдерживая интервал не менее 3 недель между дозами.

#### *Утрата ответа на лечение*

Если происходит утрата ответа на лечение препаратом Реблосил, следует оценить причинные факторы (например, кровотечение). После исключения типичных причин утраты гематологического ответа следует рассмотреть возможность повышения дозы, как описано выше для соответствующего заболевания, по поводу которого проводится лечение (см. Таблицу 2 и Таблицу 3).

#### *Отмена терапии*

Препарат Реблосил следует отменить, если у пациента не наблюдается снижение гемотрансфузионной нагрузки (у трансфузионно-зависимых пациентов с бета-талассемией) или повышение гемоглобина по сравнению с исходным уровнем при отсутствии трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови (у пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией), или снижение гемотрансфузионной нагрузки, включая отсутствие повышения гемоглобина по сравнению с исходным уровнем (для пациентов с МДС) после 9 недель терапии луспатерцептом (3 дозы) в максимальной дозировке и если не выявлены другие возможные причины отсутствия ответа (например, кровотечение,

хирургическая операция, другие сопутствующие заболевания), а также в любой момент времени в случае развития непереносимой токсичности.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция начальной дозы препарата Реблосил не требуется (см. раздел 5.2). Имеются ограниченные данные о пациентах с бета-талассемией в возрасте  $\geq 60$  лет.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Коррекция начальной дозы не требуется для пациентов, у которых уровень общего билирубина выше ВГН и (или) активность АЛТ или АСТ ниже, чем  $3 \times \text{ВГН}$  (см. раздел 5.2). В связи с недостатком данных невозможно дать конкретные рекомендации относительно коррекции дозы у пациентов с активностью АЛТ или АСТ  $\geq 3 \times \text{ВГН}$  или с повреждением печени 3-й степени и выше согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (см. раздел 5.2).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция начальной дозы не требуется у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (индивидуальная рСКФ от 30 до 89 мл/мин).

В связи с недостатком клинических данных невозможно дать конкретные рекомендации относительно дозы препарата для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (индивидуальная рСКФ  $< 30$  мл/мин) (см. раздел 5.2). У пациентов с имеющейся перед началом терапии почечной недостаточностью наблюдалась более высокая экспозиция препарата (см. раздел 5.2).

Необходимо тщательно мониторировать наличие нежелательных реакций у таких пациентов и соответствующим образом корректировать дозу (см. Таблицу 6).

#### Дети

Значимые данные о применении препарата Реблосил у пациентов детского возраста для лечения МДС или у пациентов младше 6 лет для лечения бета-талассемии отсутствуют.

Безопасность и эффективность применения препарата Реблосил у детей и подростков в возрасте от 6 лет до 18 лет с бета-талассемией установлены не были.

Доклинические данные см. в разделе 5.3.

#### Способ применения

Препарат предназначен для подкожного введения.

После восстановления раствор препарата Реблосил вводят подкожно в область плеча, бедра или живота. Необходимо рассчитать точный общий объем восстановленного раствора для введения пациенту и медленно набрать его при помощи шприца из флакона(ов) с разовой дозой.

Рекомендованный максимальный объем лекарственного препарата для введения на одном участке составляет 1,2 мл. Если требуется доза более 1,2 мл, общий объем следует разделить на несколько частей равного объема и ввести их на разных участках, с использованием одной и той же анатомической области, но на противоположных сторонах тела.

Если требуется выполнить несколько инъекций, для каждого подкожного введения необходимо использовать новый шприц и иглу. Можно вводить не более одной дозы из каждого флакона.

Если после восстановления раствор препарата Реблосил был помещен в холодильную камеру, за 15-30 минут до выполнения введения его следует вынуть из камеры и довести до комнатной температуры. Это позволит сделать процедуру введения препарата более комфортной.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к луспATERцепту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Пациенты, которым требуется лечение для контроля роста очагов экстрамедуллярного кроветворения.

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### Прослеживаемость

Необходимо регистрировать название и номер серии вводимого препарата для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных средств.

##### Тромбоэмболические осложнения

Среди пациентов с бета-талассемией ТЭО были зарегистрированы у 3,6% (8/223) пациентов, получавших луспATERцепт в рамках двойной слепой фазы регистрационного клинического исследования пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией и у 0,7 % (1/134) пациентов в рамках открытой фазы регистрационного исследования пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией. Зарегистрированные ТЭО включали ТГВ, тромбоз воротной вены, тромбоэмболию легочной артерии, ишемический инсульт и поверхностный тромбофлебит (см. раздел 4.8). У всех пациентов с ТЭО была спленэктомия в анамнезе и имелся по крайней мере еще один фактор риска развития ТЭО (например, наличие тромбоцитоза в анамнезе или сочетанное проведение заместительной

гормональной терапии). Развитие ТЭО не было связано с повышенным гемоглобином. У пациентов с бета-талассемией, которые перенесли спленэктомия и имеют другие факторы риска развития ТЭО, необходимо оценивать потенциальную пользу применения луспатерцепта относительно потенциального риска развития ТЭО. У пациентов с бета-талассемией из категории повышенного риска необходимо рассмотреть возможность проведения профилактики тромбозов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

У пациентов с МДС ТЭО были зарегистрированы у 3,9% (13/335) пациентов, получавших луспатерцепт. Зарегистрированные ТЭО включали ишемию головного мозга и нарушение мозгового кровообращения у 1,2% (4/335) пациентов. Все ТЭО возникали у пациентов со значительными факторами риска (мерцательная аритмия, инсульт или сердечная недостаточность и заболевания периферических сосудов) и не коррелировали с повышенным гемоглобином, уровнем тромбоцитов или артериальной гипертензией.

#### Очаги экстрамедуллярного кроветворения

Очаги экстрамедуллярного кроветворения были зарегистрированы у 3,2% (10/315) пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт в регистрационном клиническом исследовании и в долгосрочном последующем исследовании. Симптомы компрессии спинного мозга, вызванные очагами экстрамедуллярного кроветворения, были зарегистрированы у 1,9% (6/315) пациентов, получавших луспатерцепт (см. раздел 4.8).

Очаги экстрамедуллярного кроветворения были зарегистрированы у 6,3% (6/96) пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт в регистрационном клиническом исследовании. Компрессия спинного мозга, вызванная очагами экстрамедуллярного кроветворения, была зарегистрирована у 1,0% (1/96) пациентов, получавших луспатерцепт. Во время открытой части исследования очаги экстрамедуллярного кроветворения наблюдались еще у двух пациентов, что в общей сложности составило 8/134 (6,0%) пациентов (см. раздел 4.8).

У пациентов с очагами экстрамедуллярного кроветворения во время лечения может наблюдаться ухудшение состояния этих очагов и осложнения. Признаки и симптомы могут варьироваться в зависимости от анатомической локализации. Следует тщательно контролировать пациентов в начале и во время лечения на наличие симптомов, признаков или осложнений, вызванных очагами экстрамедуллярного кроветворения, и проводить лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Лечение луспатерцептом следует прекратить в случае серьезных осложнений, связанных с очагами экстрамедуллярного кроветворения.

### Артериальная гипертензия

В регистрационных клинических исследованиях с участием пациентов с МДС и бета-талассемией на фоне применения луспатерцепта повышение систолического и диастолического артериального давления в среднем составляло до 5 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем (см. раздел 4.8). Повышенная частота артериальной гипертензии наблюдалась в первые 12 месяцев лечения у пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (см. раздел 4.8).

Лечение следует начинать только при адекватном контроле артериального давления. Перед каждым введением луспатерцепта необходимо измерять артериальное давление. Доза луспатерцепта может потребовать коррекции или терапия луспатерцептом может быть отложена, а пациентам необходимо провести лечение артериальной гипертензии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (см. Таблицу 6 в разделе 4.2). Потенциальная польза от лечения препаратом Реблосил должна быть повторно оценена в случае стойкой артериальной гипертензии или дестабилизации существовавшей ранее артериальной гипертензии.

### Травматический перелом

Травматические переломы были зарегистрированы у 0,4% (1/223) пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт.

Травматические переломы были зарегистрированы у 8,3% (8/96) пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт. Пациенты должны быть проинформированы о риске возникновения травматического перелома.

### Вспомогательные вещества

#### *Содержание натрия*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Клинические исследования по оценке лекарственного взаимодействия не проводились. Одновременное применение с хелаторами железа не влияло на фармакокинетические свойства луспатерцепта.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с сохраненным детородным потенциалом/Контрацепция у женщин

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения препаратом Реблосил и в течение не менее 3 месяцев после получения последней дозы. Перед началом лечения препаратом Реблосил

женщинам с сохранным детородным потенциалом обязательно выполнение теста на беременность.

#### Беременность

Не следует начинать лечение препаратом Реблосил беременным женщинам (см. раздел 4.3). Данные о применении препарата Реблосил у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность препарата (см. раздел 5.3). Препарат Реблосил противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). В случае наступления беременности следует прекратить применение препарата Реблосил.

#### Лактация

Неизвестно, поступает ли луспатерцепт и его метаболиты в грудное молоко. Луспатерцепт был выявлен в молоке кормящих крыс (см. раздел 5.3). В связи с отсутствием данных о развитии нежелательных явлений, связанных с применением луспатерцепта, у новорожденных/детей грудного возраста, следует принять решение либо о прекращении кормления грудью на период лечения препаратом Реблосил и в течение 3 месяцев после получения последней дозы, либо о прекращении лечения препаратом Реблосил с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для матери.

#### Фертильность

Данные о влиянии луспатерцепта на фертильность у человека отсутствуют. Результаты исследований на животных позволяют предположить, что луспатерцепт может снижать фертильность у женщин (см. раздел 5.3).

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Реблосил может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Способность к реагированию при выполнении этой деятельности может снижаться в связи с риском развития слабости, пространственной дезориентации, головокружения или обмороков (см. раздел 4.8). В связи с этим пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность до того момента, пока они не поймут, какое влияние препарат оказывает на их способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

##### *Миелодиспластические синдромы*

К наиболее частым нежелательным реакциям, регистрируемым у пациентов, получавших препарат Реблосил (по крайней мере у 15% пациентов), относились слабость, диарея,

тошнота, астения, головокружение, периферический отек и боль в спине. Наиболее частые нежелательные реакции 3-й или более высокой степени тяжести (по крайней мере у 2% пациентов) включали явления артериальной гипертензии (12,5%), обморок (3,6%), диспноэ (2,7%), слабость (2,4%) и тромбоцитопению (2,4%). К наиболее частым серьезным нежелательным реакциям (по крайней мере у 1% пациентов) относились инфекция мочевыводящих путей (1,8%), диспноэ (1,5%) и боль в спине (1,2%).

Астению, слабость, тошноту, диарею, артериальную гипертензию, диспноэ, головокружение и головную боль чаще всего регистрировали в течение первых 3 месяцев лечения.

Отмена лечения в связи с развитием нежелательной реакции потребовалась 10,1% пациентов, получавших луспатерцепт. Наиболее частой причиной прекращения приема луспатерцепта было прогрессирование МДС.

Отсрочка введения препарата из-за гемоглобина до введения дозы  $\geq 12,0$  г/дл произошла у 24,3% пациентов, получавших луспатерцепт.

#### *Трансфузионно-зависимая бета-талассемия*

К наиболее частым нежелательным реакциям, регистрируемым у пациентов, получавших препарат Реблосил (по крайней мере у 15% пациентов), относились головная боль, боль в костях и артралгия. Наиболее частой нежелательной реакцией 3-й или более высокой степени тяжести была гиперурикемия. Наиболее серьезные зарегистрированные нежелательные реакции включали тромбоз глубоких вен, ишемическим инсультом, тромбозом воротной вены и тромбозом легочной артерии (см. раздел 4.4).

Боль в костях, астению, слабость, головокружение и головную боль чаще всего отмечали в первые 3 месяца после начала лечения.

Отмена лечения в связи с развитием нежелательной реакции потребовалась 2,6% пациентов, получавших луспатерцепт. Нежелательные реакции, приводившие к отмене лечения в группе, получавшей луспатерцепт, включали артралгию, боль в спине, боль в костях и головную боль.

#### *Трансфузионно-независимая бета-талассемия*

Наиболее частыми нежелательными реакциями, регистрируемыми у пациентов, получавших препарат Реблосил (по крайней мере у 15% пациентов), были боль в костях,

головная боль, артралгия, боль в спине, пограничная артериальная гипертензия и артериальная гипертензия.

Наиболее частой регистрируемой нежелательной реакцией  $\geq 3$  степени тяжести и наиболее серьезной нежелательной реакцией (по крайней мере у 2% пациентов) был травматический перелом. Компрессия спинного мозга очагами экстрамедуллярного кроветворения встречалась у 1% пациентов.

Боль в костях, боль в спине, инфекция верхних дыхательных путей, артралгия, головная боль и пограничная артериальная гипертензия чаще всего наблюдались в первые 3 месяца после начала лечения.

Большинство нежелательных реакций не были серьезными и не требовали отмены лечения. Отмена лечения в связи с развитием нежелательной реакции потребовалась 3,1% пациентов, получавших луспатерцепт. Нежелательные реакции, приводившие к отмене лечения, включали компрессию спинного мозга, экстрамедуллярное кроветворение и артралгию.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже приведена максимальная частота развития каждой нежелательной реакции, которая наблюдалась и была зарегистрирована в регистрационных исследованиях с участием пациентов с МДС и бета-талассемией, а также в долгосрочном последующем исследовании. Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с системно-органном классом и предпочтительным термином. Частоту развития определяли следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\,000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 7. Нежелательные реакции (НР) у пациентов, которые получали препарат Реблосил для лечения МДС и/или бета-талассемии в четырех регистрационных исследованиях**

| Системно-органный класс | Предпочтительный термин      | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с МДС | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с бета-талассемией |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии      | Бронхит                      | Часто                                                       | Часто <sup>a</sup>                                                       |
|                         | Инфекция мочевыводящих путей | Очень часто                                                 | Часто <sup>a</sup>                                                       |
|                         | Инфекция дыхательных путей   | Часто                                                       |                                                                          |

| Системно-органный класс                                                        | Предпочтительный термин                        | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с МДС | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с бета-талассемией |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | Инфекция верхних дыхательных путей             | Часто                                                       | Очень часто <sup>a</sup>                                                 |
|                                                                                | Грипп                                          | Часто                                                       | Очень часто                                                              |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Экстрамедуллярное кроветворение <sup>VI</sup>  | Неизвестна <sup>VII</sup>                                   | Часто                                                                    |
|                                                                                | Тромбоцитопения                                | Часто                                                       |                                                                          |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | Гиперчувствительность <sup>I,VI</sup>          | Часто                                                       | Часто                                                                    |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Гиперурикемия                                  | Часто                                                       | Часто                                                                    |
|                                                                                | Обезвоживание                                  | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                                | Снижение аппетита                              | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                                | Нарушение электролитного баланса <sup>IX</sup> | Очень часто                                                 |                                                                          |
| Психические нарушения                                                          | Бессонница                                     | Часто                                                       | Очень часто <sup>b</sup>                                                 |
|                                                                                | Беспокойство                                   | Часто                                                       | Часто                                                                    |
|                                                                                | Раздражительность                              |                                                             | Часто                                                                    |
|                                                                                | Спутанность сознания                           | Часто                                                       |                                                                          |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головокружение                                 | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |
|                                                                                | Головная боль                                  | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |
|                                                                                | Мигрень                                        |                                                             | Часто <sup>b</sup>                                                       |
|                                                                                | Компрессия спинного мозга <sup>VI</sup>        |                                                             | Часто                                                                    |
|                                                                                | Обморок/предобморочное состояние               | Часто                                                       | Часто <sup>a</sup>                                                       |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                  | Головокружение/позиционное головокружение      | Часто                                                       | Часто <sup>a</sup>                                                       |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | Мерцательная аритмия                           | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                                | Сердечная недостаточность                      | Часто                                                       |                                                                          |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Пограничная артериальная гипертензия           |                                                             | Очень часто <sup>b</sup>                                                 |
|                                                                                | Артериальная гипертензия <sup>II,VI</sup>      | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |
|                                                                                | Тахикардия                                     | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                                | Тромбоэмболические осложнения <sup>IV,VI</sup> | Часто                                                       | Часто                                                                    |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель                                         | Очень часто                                                 |                                                                          |
|                                                                                | Кровотечение из носа                           | Часто                                                       | Часто <sup>b</sup>                                                       |
|                                                                                | Диспноэ <sup>VIII</sup>                        | Очень часто                                                 | Часто                                                                    |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Боль в животе                                  | Часто                                                       | Очень часто <sup>b</sup>                                                 |
|                                                                                | Дискомфорт в животе                            | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                                | Диарея                                         | Очень часто                                                 | Очень часто <sup>a</sup>                                                 |
|                                                                                | Тошнота                                        | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |

| Системно-органный класс                                         | Предпочтительный термин                        | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с МДС | Частота развития НР (все степени тяжести) у пациентов с бета-талассемией |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | Гипергидроз                                    | Часто                                                       |                                                                          |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Боль в спине                                   | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |
|                                                                 | Артралгия <sup>VI</sup>                        | Часто                                                       | Очень часто                                                              |
|                                                                 | Боль в костях <sup>VI</sup>                    | Часто                                                       | Очень часто                                                              |
|                                                                 | Миалгия                                        | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                 | Мышечная слабость                              | Часто                                                       |                                                                          |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Протеинурия                                    |                                                             | Часто <sup>b</sup>                                                       |
|                                                                 | Альбуминурия                                   |                                                             | Часто <sup>b</sup>                                                       |
|                                                                 | Повреждение почек <sup>X</sup>                 | Часто                                                       |                                                                          |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Боль в груди некардиального происхождения      | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                 | Гриппоподобное заболевание                     | Часто                                                       |                                                                          |
|                                                                 | Слабость                                       | Очень часто                                                 | Очень часто <sup>a</sup>                                                 |
|                                                                 | Астения                                        | Очень часто                                                 | Очень часто                                                              |
|                                                                 | Реакции в месте введения <sup>III,VI</sup>     | Часто                                                       | Часто                                                                    |
|                                                                 | Периферический отек                            | Очень часто                                                 |                                                                          |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | Повышение активности аланинаминотрансферазы    | Часто                                                       | Часто <sup>V</sup>                                                       |
|                                                                 | Повышение активности аспартатаминотрансферазы  | Часто                                                       | Очень часто <sup>V</sup>                                                 |
|                                                                 | Повышение билирубина в крови                   | Часто                                                       | Очень часто <sup>V</sup>                                                 |
|                                                                 | Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы | Часто                                                       |                                                                          |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                      | Травматический перелом <sup>VI</sup>           |                                                             | Часто <sup>b</sup>                                                       |

Четыре регистрационных исследования: ACE-536-MDS-001 (МДС с рефрактерностью к эритропоэтину или непереносимостью эритропоэтина), ACE-536-MDS-002 (МДС), ACE-536-B-THAL-001 (трансфузионно-зависимая бета-талассемия) и ACE-536-B-THAL-002 (трансфузионно-независимая бета-талассемия).

<sup>I</sup> Гиперчувствительность включает отек век, лекарственную гиперчувствительность, припухлость лица, периорбитальный отек, отек лица, ангионевротический отек, отечность губ, лекарственную сыпь.

<sup>II</sup> Артериальная гипертензия включает гипертоническую болезнь, артериальную гипертензию и гипертонический криз.

<sup>III</sup> Реакции в месте введения включают эритему в месте введения, зуд в месте введения, отек в месте введения и сыпь в месте введения.

<sup>IV</sup> ТЭО включают тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз воротной вены, ишемический инсульт и тромбоз эмболию легочной артерии.

<sup>V</sup> Частота основывается на лабораторных значениях любой степени.

<sup>VI</sup> См. раздел 4.8 Описание отдельных нежелательных реакций.

<sup>VII</sup> Сообщалось только в пострегистрационном периоде.

<sup>VIII</sup> Диспноэ включает одышку при физической нагрузке в исследовании ACE-536-MDS-002.

<sup>IX</sup> Нарушение электролитного баланса включает нарушения обмена веществ в костях, обмена кальция, магния и фосфора, а также нарушения баланса электролитов и жидкости.

<sup>X</sup> Нежелательная реакция включает похожие/сгруппированные термины

а Нежелательные реакции, наблюдаемые в исследовании ACE-536-B-THAL-001 у пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией.

б Нежелательные реакции, наблюдаемые в исследовании ACE-536-B-THAL-002 у пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией.

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Боль в костях*

Боль в костях была зарегистрирована у 2,4% пациентов с МДС, получавших терапию луспатерцептом, все явления были 1-2 степени тяжести.

Боль в костях была зарегистрирована у 19,7% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (8,3% в группе плацебо). Большинство явлений (41/44) характеризовались 1-й и 2-й степенью тяжести, а три явления – 3-й степенью тяжести. Одно из 44 явлений было серьезным, и одно явление привело к отмене лечения. Боль в костях чаще всего развивалась в первые 3 месяца (16,6%) по сравнению с 4–6 месяцами (3,7%).

Боль в костях была зарегистрирована у 36,5% пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (6,1% в группе плацебо). Большинство явлений (32/35) были 1-й и 2-й степени тяжести, а три явления – 3-й степени тяжести. Ни один пациент не прервал лечение из-за боли в костях.

#### *Артралгия*

Артралгия была зарегистрирована у 7,2% пациентов с МДС, получавших луспатерцепт, 0,6% были 3-й степени тяжести или выше.

Артралгия была зарегистрирована у 19,3% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (11,9% в группе плацебо), и привела к отмене лечения у двоих (0,9%) пациентов.

Артралгия была зарегистрирована у 29,2% пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (14,3% в группе плацебо). Большинство явлений (26/28) были 1-й и 2-й степени тяжести, а два явления – 3-й степени тяжести. Развитие артралгии привело к отмене лечения у одного (1,0%) пациента.

### *Артериальная гипертензия*

У пациентов с МДС и бета-талассемией, получавших луспатерцепт, среднее повышение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем составило до 5 мм рт.ст., тогда как в группе плацебо повышения не наблюдалось. Явления артериальной гипертензии были зарегистрированы у 12,5% пациентов с МДС, получавших луспатерцепт (9,2% в группе плацебо). Явления артериальной гипертензии 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 25/335 (7,5%) пациентов, получавших луспатерцепт (3,9% в группе плацебо).

Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 19,8% пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (2,0% в группе плацебо). Большинство явлений (16/19) были 1-й и 2-й степени тяжести, а три явления (3,1%) – 3-й степени тяжести (0,0% в группе плацебо). Повышение частоты артериальной гипертензии наблюдалось с течением времени в течение первых 8–12 месяцев терапии у пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (см. раздел 4.4). Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 8,1% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (2,8% в группе плацебо) (см. раздел 4.4). Явления 3-й степени тяжести были зарегистрированы у четырех (1,8%) пациентов, получавших луспатерцепт (0,0% в группе плацебо) (см. раздел 4.4).

### *Гиперчувствительность*

Реакции гиперчувствительности включали отек век, лекарственную гиперчувствительность, припухлость лица, периорбитальный отек, отек лица, ангионевротический отек, отечность губ, лекарственную сыпь.

Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 4,6% пациентов с МДС, получавших луспатерцепт (2,6% в группе плацебо). Все явления у пациентов с МДС, получавших луспатерцепт, характеризовались 1-й или 2-й степенью тяжести.

Отек лица был зарегистрирован у 3,1% пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией (0,0% в группе плацебо).

Реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у 4,5% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (1,8% в группе плацебо), все явления характеризовались 1-й или 2-й степенью тяжести. Развитие гиперчувствительности привело к отмене лечения у одного (0,4%) пациента.

### *Реакции в месте введения*

Реакции в месте введения включали эритему в месте введения, зуд в месте введения, отек в месте введения и сыпь в месте введения.

Реакции в месте введения были зарегистрированы у 3,6% пациентов с МДС.

Реакции в месте введения были зарегистрированы у 2,2% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспATERCEPT (1,8% в группе плацебо). Все явления характеризовались 1-й степенью тяжести, ни одно не привело к отмене лечения. Реакции в месте введения были зарегистрированы у 5,2% пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией (0,0% в группе плацебо). Все явления характеризовались 1-й степенью тяжести, ни одно не привело к отмене лечения.

#### *Тромбоэмболические осложнения*

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) включали ТГВ, тромбоз воротной вены, ишемический инсульт и тромбоэмболию легочной артерии.

ТЭО были зарегистрированы у 3,9% пациентов с МДС, получавших луспATERCEPT (3,9% в группе плацебо). Зарегистрированные ТЭО включали ишемию головного мозга и нарушение мозгового кровообращения у 1,2% пациентов. Все ТЭО возникали у пациентов со значительными факторами риска (мерцательная аритмия, инсульт или сердечная недостаточность и заболевания периферических сосудов) и не коррелировали с повышенным гемоглобином, уровнем тромбоцитов или артериальной гипертензией (см. раздел 4.4).

ТЭО развились у 3,6% пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспATERCEPT (0,9% в группе плацебо).

В открытой фазе регистрационного исследования трансфузионно-независимой бета-талассемии ТЭО (поверхностный тромбофлебит) возникало у 0,7% пациентов.

Все явления были зарегистрированы у пациентов после спленэктомии, у которых присутствовал как минимум еще один фактор риска (см. раздел 4.4).

#### *Очаги экстрамедуллярного кроветворения*

Очаги экстрамедуллярного кроветворения были зарегистрированы у 10/315 (3,2%) пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспATERCEPT (0,0% в группе плацебо). Пять явлений были 1-й или 2-й степени тяжести, четыре явления – 3-й степени тяжести и одно явление было 4-й степени тяжести. Три пациента прекратили лечение из-за очагов экстрамедуллярного кроветворения (см. раздел 4.4).

Очаги экстрамедуллярного кроветворения были зарегистрированы у 6/96 (6,3%) пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспATERCEPT (2,0% в группе плацебо). Большинство явлений (5/6) были 2-й степени тяжести и одно явление 1-й степени тяжести. Один пациент прекратил лечение из-за очагов экстрамедуллярного кроветворения. Во время открытой части исследования очаги экстрамедуллярного кроветворения наблюдались еще у двух пациентов, что в общей сложности составило 8/134 (6,0%) пациентов. Большинство явлений (7/8) были 1-й или 2-й степени тяжести и поддавались

лечению в соответствии со стандартной клинической практикой. У 6/8 пациентов лечение луспатерцептом было продолжено после наступления этого явления (см. раздел 4.4).

Очаги экстрамедуллярного кроветворения также могут возникать после продолжительного лечения луспатерцептом (то есть через 96 недель).

#### *Компрессия спинного мозга*

Компрессия спинного мозга или симптомы, вызванные очагами экстрамедуллярного кроветворения, были зарегистрированы у 6/315 (1,9%) пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (0,0% в группе плацебо). Четыре пациента прекратили лечение из-за симптомов компрессии спинного мозга 3-й и более степени тяжести.

Компрессия спинного мозга, вызванная очагами экстрамедуллярного кроветворения, была зарегистрирована у 1/96 (1,0%) пациента с трансфузионно-независимой бета-талассемией с наличием очагов экстрамедуллярного кроветворения в анамнезе, получавшего луспатерцепт (0,0% в группе плацебо). Этот пациент прекратил лечение из-за компрессии спинного мозга 4-й степени тяжести (см. раздел 4.4).

#### *Травматический перелом*

Травматический перелом был зарегистрирован у одного (0,4%) пациента с трансфузионно-зависимой бета-талассемией, получавшего луспатерцепт (0,0% в группе плацебо).

Травматический перелом был зарегистрирован у 8 (8,3%) пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, получавших луспатерцепт (2,0% в группе плацебо). Явления  $\geq 3$  степени тяжести наблюдались у четырех (4,2%) пациентов, получавших луспатерцепт, и у одного (2,0%) пациента, получавшего плацебо.

#### *Иммуногенность*

В клинических исследованиях с участием пациентов с МДС анализ 395 пациентов, получавших луспатерцепт, у которых можно было выполнить оценку наличия антител к луспатерцепту, показал положительный результат на наличие антител к луспатерцепту, связанных с лечением, у 36 (9,1%) пациентов с МДС, включая 18 (4,6%) пациентов с МДС, у которых были выявлены нейтрализующие антитела к луспатерцепту.

В клинических исследованиях с участием пациентов с трансфузионно-зависимой и трансфузионно-независимой бета-талассемией анализ 380 пациентов с бета-талассемией, получавших луспатерцепт, у которых можно было выполнить оценку наличия антител к луспатерцепту, показал положительный результат на наличие антител к луспатерцепту, связанных с лечением, у семи (1,84%) пациентов с бета-талассемией, включая пять (1,3%) пациентов с бета-талассемией, у которых были выявлены нейтрализующие антитела к луспатерцепту.

Наблюдалась тенденция к снижению концентрации луспатерцепта в сыворотке крови в присутствии антител к луспатерцепту. У пациентов, у которых были выявлены антитела к луспатерцепту, не было зарегистрировано системных реакций гиперчувствительности тяжелой степени. Связь между развитием реакций гиперчувствительности или реакций в месте введения и наличием антител к луспатерцепту отсутствовала. Пациенты с появившимися в результате лечения антителами к луспатерцепту с большей вероятностью сообщали о серьезных нежелательных явлениях, возникших в результате лечения (69,4% [25/36] для пациентов с положительным результатом на антитела к луспатерцепту по сравнению с 45,7% [164/359] для пациентов с отрицательным результатом на антитела к луспатерцепту) или возникающих в результате лечения нежелательных явлениях 3 или 4 степени тяжести (77,8% [28/36] для пациентов с положительным результатом на антитела к луспатерцепту по сравнению с 56,8% [204/359] для пациентов с отрицательным результатом на антитела к луспатерцепту) по сравнению с пациентами без антител к луспатерцепту в группе трансфузионно-зависимых пациентов с МДС.

#### Прочие особые популяции

##### *Пациенты с МДС без кольцевых сидеробластов (RS-)*

У пациентов без кольцевых сидеробластов чаще наблюдаются серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения нежелательные явления 5-й степени тяжести, нежелательные явления, приводящие к отмене препарата или снижению дозы по сравнению с пациентами с кольцевыми сидеробластами (RS+). В исследовании ACE 536-MDS-002 у пациентов без кольцевых сидеробластов наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений по сравнению с пациентами с кольцевыми сидеробластами в обеих группах лечения. При сравнении подгрупп по наличию кольцевых сидеробластов в группе луспатерцепта астения, тошнота, рвота, диспноэ, кашель, тромбоэмболические осложнения, повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение аспаратаминотрансферазы и тромбоцитопения чаще наблюдались в группе RS-.

##### *Пациенты с МДС без мутаций SF3B1*

Пациенты с МДС без мутаций SF3B1 с большей вероятностью будут испытывать нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести, возникающие при лечении, серьезные нежелательные явления, нежелательные явления 5 степени, возникающие при лечении, нежелательные явления, приводящие к отмене препарата, уменьшению дозы, а также к прерыванию приема препарата по сравнению с пациентами с МДС с мутацией SF3B1. Известные нежелательные реакции при приеме луспатерцепта с частотой  $\geq 3\%$  выше в подгруппе без мутации SF3B1 включали рвоту, диспноэ и артериальную гипертензию.

## Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих во время терапии, после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

### **4.9. Передозировка**

Симптомы

Передозировка луспатерцептом может вызвать повышение гемоглобина выше допустимой величины.

Лечение

В случае передозировки лечение луспатерцептом следует отложить, пока величина гемоглобина не достигнет  $\leq 11$  г/дл.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; другие антианемические препараты

Код АТХ: B03XA06

### Механизм действия

Луспатерцепт – активатор созревания клеток-предшественников эритроцитов – представляет собой рекомбинантный гибридный белок, который связывает отдельные лиганды суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Связываясь со специфическими эндогенными лигандами (например, GDF-11, активин В), луспатерцепт ингибирует сигнальный путь Smad2/3, что приводит к созреванию клеток-предшественников эритроцитов за счет экспансии и дифференцировки предшественников эритроцитов поздней стадии (нормобластов) в костном мозге, восстанавливая таким образом эффективный эритропоэз. Передача сигналов Smad2/3 является аномально высокой в моделях заболеваний, характеризующихся неэффективным эритропоэзом, например, миелодиспластических синдромах (МДС) и бета-талассемии, а также в костном мозге пациентов с МДС.

### *Соматические мутации у пациентов с МДС*

Луспатерцепт продемонстрировал клиническое преимущество и преимущество перед эпоэтином альфа при множественных геномных мутациях, которые часто наблюдаются при МДС низкого риска, за исключением мутаций гена CBL.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Миелодиспластические синдромы*

Эффективность и безопасность луспатерцепта оценивались в многоцентровом, рандомизированном, открытом, контролируемом активным препаратом сравнения исследовании COMMANDS фазы 3 (ACE-536-MDS-002), в котором сравнивались луспатерцепт и эпоэтин альфа у пациентов с анемией в соответствии с пересмотренной Международной прогностической системой оценки (IPSS-R) с МДС очень низкого, низкого или промежуточного риска, или с миелодиспластическим/миелопролиферативным новообразованием с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (MDS/MPN RS-T) у пациентов, не получавших эритропоэз-стимулирующий препарат (ЭСП) (с уровнем эндогенного sEPO < 500 ед/л), которым требуется переливание эритроцитсодержащих компонентов крови. Для получения права на участие в исследовании пациенты должны были получать от 2 до 6 единиц эритроцитсодержащих компонентов крови/8 недель, подтвержденных как минимум за 8 недель непосредственно перед рандомизацией. Пациенты с МДС с делецией 5q (del5q) были исключены из исследования.

Пациенты получали лечение в течение не менее 24 недель, если только пациент не испытывал неприемлемой токсичности, не отозвал согласие или не соответствовал каким-либо другим критериям прекращения лечения. Лечение было продолжено после 24-й

недели в случае клинической пользы (определяемой как уменьшение количества переливаний на  $\geq 2$  единиц rRBC/8 недель по сравнению с исходным уровнем) и отсутствия прогрессирования заболевания. На основании результатов этих оценок пациенты либо прекращали лечение и вступали в период послеоперационного наблюдения, либо продолжали лечение по открытой схеме (луспатерцептом или эпоэтином альфа) до тех пор, пока продолжали соблюдаться вышеуказанные критерии, или до тех пор, пока пациент не испытывал неприемлемой токсичности, не отозвал согласие, или соответствовал любым другим критериям прекращения приема.

В общей сложности 356 пациентов были рандомизированы для подкожного введения луспатерцепта (N=182) или эпоэтина альфа (N=181) по 1,0 мг/кг каждые 3 недели или по 450 ЕД/кг каждую неделю, соответственно. Рандомизация была стратифицирована по тяжести переливания эритроцитсодержащих компонентов крови, статусу RS и исходному уровню эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови (sEPO). Для луспатерцепта было разрешено два увеличения дозы (до 1,33 мг/кг и до 1,75 мг/кг). Дозы удерживались и впоследствии снижались в связи с нежелательными реакциями, снижались, если уровень гемоглобина повышался на  $\geq 2$  г/дл по сравнению с предыдущим циклом, и сохранялись, если уровень гемоглобина перед введением дозы составлял  $\geq 12$  г/дл. Все пациенты получали оптимальную поддерживающую терапию, которая включала переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, применение антибиотиков, противовирусной и противогрибковой терапии и нутритивную поддержку по мере необходимости. Оптимальная поддерживающая терапия в этом исследовании исключала использование ЭСП вне исследуемого лечения. Основные исходные характеристики заболевания у пациентов с МДС в ACE-536-MDS-002 приведены в таблице 8.

**Таблица 8. Исходные демографические характеристики и характеристики пациентов с МДС в исследовании ACE-536-MDS-002**

|                                       | Луспатерцепт<br>(N = 182) | Эпоэтин альфа<br>(N = 181) |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b>Демографические характеристики</b> |                           |                            |
| <b>Возраст<sup>a</sup> (лет)</b>      |                           |                            |
| Медиана (мин., макс.)                 | 74 (46, 93)               | 74 (31, 91)                |
| <b>Возрастные категории, n (%)</b>    |                           |                            |
| ≤ 64 лет                              | 27 (14,8)                 | 25 (13,8)                  |
| 65-74 года                            | 68 (37,4)                 | 66 (36,5)                  |
| ≥ 75                                  | 87 (47,8)                 | 90 (49,7)                  |
| <b>Пол, n (%)</b>                     |                           |                            |
| Мужчины                               | 109 (59,9)                | 92 (50,8)                  |
| Женщины                               | 73 (40,1)                 | 89 (49,2)                  |

|                                                                                                                      |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Раса, n (%)</b>                                                                                                   |                          |                          |
| Монголоидная                                                                                                         | 19 (10,4)                | 25 (13,8)                |
| Негроидная                                                                                                           | 2 (1,1)                  | 0                        |
| Европеоидная                                                                                                         | 146 (80,2)               | 143 (79)                 |
| Данные не собраны или не зарегистрированы                                                                            | 15 (8,2)                 | 13 (7,2)                 |
| <b>Характеристики заболевания</b>                                                                                    |                          |                          |
| <b>Нб (г/дл), n (%)<sup>b</sup></b>                                                                                  |                          |                          |
| Медиана (мин, макс)                                                                                                  | 7,80 (4,7; 9,2)          | 7,80 (4,5; 10,2)         |
| <b>Время с момента первоначального диагноза МДС (месяцы)<sup>c</sup></b>                                             |                          |                          |
| Медиана                                                                                                              | 7,97                     | 5,13                     |
| <b>Категории по уровню ЭПО (Ед./л) в сыворотке крови<sup>d</sup>, n (%)</b>                                          |                          |                          |
| ≤ 200                                                                                                                | 145 (79,7)               | 144 (79,6)               |
| > 200                                                                                                                | 37 (20,3)                | 37 (20,4)                |
| Медиана ЭПО в сыворотке                                                                                              | 77,245                   | 85,370                   |
| <b>Уровень ферритина в сыворотке крови (мкг/л)</b>                                                                   |                          |                          |
| Медиана (мин., макс.)                                                                                                | 623,00<br>(12,4; 3170,0) | 650,00<br>(39,4; 6960,5) |
| <b>Исходный объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови / 8 недель<sup>c</sup> (единиц pRBC), n (%)</b> |                          |                          |
| < 4 единицы                                                                                                          | 118 (64,8)               | 111 (61,3)               |
| ≥ 4 единицы                                                                                                          | 64 (35,2)                | 70 (38,7)                |
| <b>Классификация МДС ВОЗ 2016 г. на исходном уровне, n (%)</b>                                                       |                          |                          |
| MDS-SLD                                                                                                              | 1 (0,5)                  | 4 (2,2)                  |
| MDS-MLD                                                                                                              | 50 (27,5)                | 47 (26,0)                |
| MDS-RS-SLD                                                                                                           | 2 (1,1)                  | 6 (3,3)                  |
| MDS-RS-MLD                                                                                                           | 127 (69,8)               | 118 (65,2)               |
| MDS/MPN-RS-T                                                                                                         | 2 (1,1)                  | 5 (2,8)                  |
| Отсутствует                                                                                                          | 0                        | 1 (0,6)                  |
| <b>Категория риска по классификации IPSS-R, n (%)</b>                                                                |                          |                          |
| Очень низкий                                                                                                         | 16 (8,8)                 | 17 (9,4)                 |
| Низкий                                                                                                               | 130 (71,4)               | 133 (73,5)               |
| Средний                                                                                                              | 34 (18,7)                | 29 (16,0)                |
| Другое/Отсутствует                                                                                                   | 2 (1,1)                  | 2 (1,1)                  |
| <b>Статус кольцевых сидеробластов (по критериям ВОЗ), n (%)</b>                                                      |                          |                          |
| RS+                                                                                                                  | 133 (73,1)               | 130 (71,8)               |
| RS-                                                                                                                  | 49 (26,9)                | 50 (27,6)                |
| Отсутствует                                                                                                          | 0                        | 1 (0,6)                  |
| <b>Статус мутации SF3B1, n (%)</b>                                                                                   |                          |                          |
| Мутировавший                                                                                                         | 114 (62,6)               | 101 (55,8)               |
| Немутированный                                                                                                       | 65 (35,7)                | 72 (39,8)                |
| Отсутствующий                                                                                                        | 3 (1,6)                  | 8 (4,4)                  |

Hb = гемоглобин; IPSSR = Пересмотренная международная прогностическая система оценки; MDS-SLD = МДС с дисплазией одной линии; MDS-MLD = МДС с многолинейной дисплазией; MDS-RS-SLD = МДС с кольцевыми сидеробластами с дисплазией одной линии; MDS-RS-MLD = МДС с кольцевыми сидеробластами с многолинейной дисплазией; МДС/МПН-РС-Т = миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования с кольцевыми сидеробластами и тромбocyтозом; RS+ = с кольцевыми сидеробластами; RS- = без кольцевых сидеробластов; SF3B1 = мутация МДС субъединицы 1А фактора сплайсинга 3В

<sup>a</sup> Возраст рассчитывался на основе даты подписания информированного согласия.

<sup>b</sup> После применения правила 14/3 дней (можно использовать только значения гемоглобина, измеренные не позднее, чем через 14 дней после переливания крови, если не было еще одного переливания крови в течение 3 дней после оценки гемоглобина. Если переливание крови проводилось в течение 3 дней после оценки гемоглобина, то будет использоваться это значение гемоглобина, несмотря на то, что после предыдущего переливания прошло менее 14 дней, исходное значение гемоглобина (эффективность) определяется как наименьшее значение гемоглобина, полученное в центральной или местной лаборатории, или гемоглобин перед переливанием крови из записей о переливании крови, которые в течение 35 дней до приема первой дозы исследуемого препарата, если она была доступна.

<sup>c</sup> Количество месяцев с даты первоначального диагноза до даты информированного согласия.

<sup>d</sup> Исходный уровень ЭПО определяли как самое высокое значение ЭПО в течение 35 дней, предшествующих приему первой дозы исследуемого препарата.

<sup>e</sup> Собраны за 8 недель до рандомизации.

Данные по эффективности представлены ниже.

**Таблица 9. Результаты оценки эффективности у пациентов с МДС в исследовании ACE-536-MDS- 002**

| Конечная точка                                                                                                                    | Луспатерцепт<br>(N = 182)  | Эпоэтин<br>альфа<br>(N = 181) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| <b>Основная конечная точка</b>                                                                                                    |                            |                               |
| <b>• RBC-Т1 в течение 12 недель с сопутствующим одновременным повышением среднего уровня гемоглобина ≥ 1,5 г/дл (1-24 недели)</b> |                            |                               |
| Число пациентов, ответивших на терапию (доля ответов, %)<br>(95% ДИ)                                                              | 110 (60,4)<br>(52,9; 67,6) | 63 (34,8)<br>(27,9; 42,2)     |
| Общая разница рисков (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                        | 25,4 (15,8; 35,0)          |                               |
| p-значение                                                                                                                        | <0,0001                    |                               |
| Отношение шансов (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                            | 3,1 (2,0; 4,8)             |                               |
| <b>Вторичные конечные точки</b>                                                                                                   |                            |                               |
| <b>• H1-E на IWG ≥8 недель (1–24 недели)<sup>b</sup></b>                                                                          |                            |                               |
| Число пациентов, ответивших на терапию (доля ответов, %)<br>(95% ДИ)                                                              | 135 (74,2)<br>(67,2; 80,4) | 96 (53,0)<br>(45,5; 60,5)     |
| Общая разница рисков (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                        | 21,5 (12,2; 30,7)          |                               |
| p-значение                                                                                                                        | <0,0001                    |                               |
| Отношение шансов (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                            | 2,8 (1,8; 4,5)             |                               |
| <b>• RBC-Т1 в течение 24 недель (1-24 недели)</b>                                                                                 |                            |                               |
| Число пациентов, ответивших на терапию (доля ответов, %)<br>(95% ДИ)                                                              | 87 (47,8)<br>(40,4; 55,3)  | 56 (30,9)<br>(24,3; 38,2)     |
| Общая разница рисков (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                        | 16,3 (7,1; 25,4)           |                               |
| p-значение                                                                                                                        | 0,0003                     |                               |
| Отношение шансов (95% ДИ) <sup>a</sup>                                                                                            | 2,3 (1,4; 3,7)             |                               |
| <b>• RBC-Т1 в течение ≥24 недель (1–48 недели)</b>                                                                                | 163                        | 167                           |

|                                                                      |                           |                           |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Число пациентов, ответивших на терапию (доля ответов, %)<br>(95% ДИ) | 99 (60,7)<br>(52,8; 68,3) | 66 (39,5)<br>(32,1; 47,4) |
| Общая разница рисков (95% ДИ) <sup>a</sup>                           | 20,7 (10,8; 30,6)         |                           |
| p-значение                                                           | p<0,0001 <sup>c</sup>     |                           |
| Отношение шансов (95% ДИ) <sup>a</sup>                               | 2,6 (1,6; 4,3)            |                           |

ЕОТ = Окончание лечения. Нб = гемоглобин; NE = Не подлежит оценке; RBC = переливание эритроцитсодержащих компонентов крови

<sup>a</sup> На основании теста CMH, стратифицированного по исходной трансфузионной нагрузке эритроцитов (< 4, ≥ 4 единиц р RBC), статусу RS (RS<sup>+</sup>, RS<sup>-</sup>) и уровню sEPO (≤ 200, > 200 Ед/л). Представлено одностороннее значение р.

<sup>b</sup> НИ Е = гематологическое улучшение – эритроид. Доля пациентов, соответствующих критериям НИ Е согласно критериям Международной рабочей группы (IWG) 2006 г., сохранялась в течение последовательного 56-дневного периода в течение указанного периода лечения. Для пациентов с исходной трансфузионной нагрузкой эритроцитов ≥ 4 единиц/8 недель НИ Е определяли как снижение количества трансфузий эритроцитов как минимум на 4 единицы/8 недель. Для пациентов с исходной трансфузионной нагрузкой эритроцитов < 4 единиц/8 недель НИ-Е определяли как среднее увеличение гемоглобина ≥ 1,5 г/дл в течение 8 недель при отсутствии переливания эритроцитсодержащих компонентов крови.

<sup>c</sup> Номинальное значение р

Терапевтический эффект луспатерцепта на RBC-TI ≥ 12 недель и повышение гемоглобина ≥ 1,5 г/дл был выше, чем у эпоэтина альфа во всех клинически значимых исходных демографических и большинстве подгрупп, характеризующих заболевание, за исключением пациентов без кольцевых сидеробластов, у которых эффект от терапии луспатерцептом был сопоставим с эпоэтином альфа.

*Миелодиспластические синдромы у пациентов с резистентностью к ЭСП или непереносимостью*

Эффективность и безопасность луспатерцепта оценивались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MEDALIST фазы 3 (ACE-536-MDS-001) у взрослых пациентов с анемией, требующей переливания эритроцитсодержащих компонентов крови (≥ 2 единиц/8 недель) из-за МДС очень низкого, низкого или промежуточного риска, у которых имеются кольцевые сидеробласты (≥ 15%). Пациенты с МДС del5q или без кольцевых сидеробластов (RS<sup>-</sup>) не были включены в исследование. Пациенты должны были либо иметь предшествующее лечение ЭСП с неадекватным ответом, либо быть непригодными для ЭСП (определялось, что они вряд ли ответят на лечение ЭСП при уровне сывороточного эритропоэтина (ЭПО) > 200 ед/л), либо иметь непереносимость к лечению ЭСП.

Пациенты в обеих группах получали лечение в течение 24 недель, затем продолжали лечение, если у них была продемонстрирована клиническая польза и отсутствие прогрессирования заболевания. Исследование было расслеплено для анализа, когда все пациенты прошли 48 недель лечения или прекратили его.

В общей сложности 229 пациентов были рандомизированы для терапии луспатерцептом в дозе 1,0 мг/кг (N=153) или плацебо (N=76) подкожно каждые 3 недели. В общей сложности 128 (83,7%) и 68 (89,5%) пациентов, получавших луспатерцепт и плацебо соответственно, завершили 24 недели лечения. В общей сложности 78 (51%) и 12 (15,8%) пациентов,

получавших луспатерцепт и плацебо соответственно, завершили 48 недель лечения.

Допускается титрование дозы до 1,75 мг/кг. Доза может быть отложена или уменьшена в зависимости от уровня Hb. Все пациенты имели право на получение оптимальной поддерживающей терапии, которая включала переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, железосодержащие препараты, применение антибиотиков, противовирусной и противогрибковой терапии и парентеральное питание по мере необходимости. Основные исходные характеристики заболевания у пациентов с МДС в исследовании ACE-536-MDS-001 приведены в таблице 10.

**Таблица 10. Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов с МДС с <5% бластов костного мозга в исследовании ACE 536 MDS-001**

|                                                                             | Луспатерцепт<br>(N = 153) | Плацебо<br>(N = 76)   |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>Демографические характеристики</b>                                       |                           |                       |
| <b>Возраст<sup>a</sup> (лет)</b><br>Медиана (мин., макс.)                   | 71 (40, 95)               | 72 (26, 91)           |
| <b>Возрастные категории, n (%)</b>                                          |                           |                       |
| < 64 лет                                                                    | 29 (19,0)                 | 16 (21,1)             |
| 65–74 года                                                                  | 72 (47,1)                 | 29 (38,2)             |
| ≥ 75                                                                        | 52 (34,0)                 | 31 (40,8)             |
| <b>Пол, n (%)</b>                                                           |                           |                       |
| Мужчины                                                                     | 94 (61,4)                 | 50 (65,8)             |
| Женщины                                                                     | 59 (38,6)                 | 26 (34,2)             |
| <b>Раса, n (%)</b>                                                          |                           |                       |
| Негроидная                                                                  | 1 (0,7)                   | 0 (0,0)               |
| Европеоидная                                                                | 107 (69,9)                | 51 (67,1)             |
| Данные не собраны или не зарегистрированы                                   | 44 (28,8)                 | 24 (31,6)             |
| Другое                                                                      | 1 (0,7)                   | 1 (1,3)               |
| <b>Характеристики заболевания</b>                                           |                           |                       |
| <b>Категории по уровню ЭПО (Ед./л) в сыворотке крови<sup>b</sup>, n (%)</b> |                           |                       |
| < 200                                                                       | 88 (57,5)                 | 50 (65,8)             |
| от 200 до 500                                                               | 43 (28,1)                 | 15 (19,7)             |
| > 500                                                                       | 21 (13,7)                 | 11 (14,5)             |
| Данные отсутствуют                                                          | 1 (0,7)                   | 0                     |
| <b>Уровень ферритина в сыворотке крови (мкг/л)</b><br>Медиана (мин., макс.) | 1089,2<br>(64, 5968)      | 1122,1<br>(165, 5849) |
| <b>Категория риска по классификации IPSS-R, n (%)</b>                       |                           |                       |
| Очень низкий                                                                | 18 (11,8)                 | 6 (7,9)               |

|                                                                          |             |            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Низкий                                                                   | 109 (71,2)  | 57 (75,0)  |
| Промежуточный                                                            | 25 (16,3)   | 13 (17,1)  |
| Другой                                                                   | 1 (0,7)     | 0          |
| <b>Исходный объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови</b> |             |            |
| <b>8 недель<sup>c</sup>, n (%)</b>                                       |             |            |
| ≥ 6 единиц                                                               | 66 (43,1)   | 33 (43,4)  |
| от ≥ 6 до < 8 единиц                                                     | 35 (22,9)   | 15 (20,2)  |
| от ≥ 8 до < 12 единиц                                                    | 24 (15,7)   | 17 (22,4)  |
| ≥ 12 единиц                                                              | 7 (4,6)     | 1 (1,3)    |
| < 6 единиц                                                               | 87 (56,9)   | 43 (56,6)  |
| от ≥ 4 до < 6 единиц                                                     | 41 (26,8)   | 23 (30,3)  |
| < 4 единиц                                                               | 46 (30,1)   | 20 (26,3)  |
| <b>Гемоглобин<sup>d</sup> (г/дл)</b>                                     |             |            |
| Медиана (мин., макс.)                                                    | 7,6 (6, 10) | 7,6 (5, 9) |
| <b>Ген SF3B1, n (%)</b>                                                  |             |            |
| С мутацией                                                               | 149 (92,2)  | 65 (85,5)  |
| Без мутации                                                              | 12 (7,8)    | 10 (13,2)  |
| Данные отсутствуют                                                       | 0           | 1 (1,3)    |

ЭПО — эритропоэтин; IPSS-R — Пересмотренная международная прогностическая балльная система

<sup>a</sup> Время с момента установления диагноза МДС определяли как количество лет с даты установления диагноза до даты получения информированного согласия.

<sup>b</sup> Исходный уровень ЭПО определяли как самое высокое значение ЭПО в течение 35 дней после введения первой дозы исследуемого препарата.

<sup>c</sup> Сбор данных проводили на протяжении 16 недель, предшествующих рандомизации.

<sup>d</sup> Исходный уровень гемоглобина определяли как последнее значение, измеренное в дату введения первой дозы исследуемого препарата (ИП) или до этой даты. После применения правила 14/3 дня, исходный уровень Hb определяли как самое низкое значение Hb, зарегистрированное в течение 35 дней до введения первой дозы ИП.

Данные по эффективности представлены ниже.

**Таблица 11. Результаты оценки эффективности у пациентов с МДС в исследовании ACE-536-MDS- 001**

| Конечная точка                                                          | Луспатерцепт<br>(N = 153) | Плацебо<br>(N = 76) |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Основная конечная точка                                                 |                           |                     |
| • RBC-TI ≥ 8 недель (недели с 1 по 24)                                  |                           |                     |
| Число пациентов с ответом на лечение (частота ответа, %)                | 58 (37,9)                 | 10 (13,2)           |
| • Общая разность рисков в отношении частоты ответа на лечение (95 % ДИ) | 24,56 (14,48; 34,64)      |                     |
| Отношение шансов (95 % ДИ) <sup>a</sup>                                 | 5,065 (2,278; 11,259)     |                     |
| Значение p <sup>a</sup>                                                 | < 0,0001                  |                     |
| Вторичные конечные точки                                                |                           |                     |
| • RBC-TI ≥ 12 недель (недели с 1 по 24)                                 |                           |                     |
| Число пациентов с ответом на лечение (частота ответа, %)                | 43 (28,1)                 | 6 (7,9)             |

|                                                                                          |                       |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| • Общая разность рисков в отношении частоты ответа на лечение (95 % ДИ)                  | 20,00 (10,92; 29,08)  |                       |
| Отношение шансов (95 % ДИ) <sup>a</sup>                                                  | 5,071 (2,002; 12,844) |                       |
| Значение p <sup>a</sup>                                                                  | 0,0002                |                       |
| • <b>RBC-TI ≥ 12 недель (недели с 1 по 48)</b>                                           |                       |                       |
| Число пациентов с ответом на лечение (частота ответа, %) <sup>b</sup>                    | 51 (33,3)             | 9 (11,8)              |
| • Общая разность рисков в отношении частоты ответа на лечение (95 % ДИ)                  | 21,37 (11,23; 31,51)  |                       |
| Отношение шансов (95 % ДИ) <sup>a</sup>                                                  | 4,045 (1,827; 8,956)  |                       |
| Значение p <sup>a</sup>                                                                  | 0,0003                |                       |
| <b>Частота переливаний<sup>c</sup></b>                                                   |                       |                       |
| • <b>Недели с 1 по 24</b>                                                                |                       |                       |
| Интервал между переливаниями (95 % ДИ)                                                   | 6,26<br>(5,56; 7,05)  | 9,20<br>(7,98; 10,60) |
| Относительный риск в сравнении с группой плацебо                                         | 0,68 (0,58; 0,80)     |                       |
| • <b>Недели с 25 по 48</b>                                                               |                       |                       |
| Интервал между переливаниями (95 % ДИ)                                                   | 6,27<br>(5,47; 7,19)  | 8,72<br>(7,40; 10,28) |
| Относительный риск в сравнении с группой плацебо                                         | 0,72 (0,60; 0,86)     |                       |
| <b>Количество единиц переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови <sup>c</sup></b> |                       |                       |
| • <b>Недели с 1 по 24</b>                                                                |                       |                       |
| Исходная трансфузионная нагрузка < 6 единиц/8 недель                                     |                       |                       |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК (CO)                                           | 7,2 (0,58)            | 12,8 (0,82)           |
| 95 % ДИ для среднего значения, рассчитанного методом НК                                  | 6,0; 8,3              | 11,1; 14,4            |
| Разность средних значений, рассчитанная методом НК (CO) (луспатерцепт и плацебо)         | -5,6 (1,01)           |                       |
| 95 % ДИ для разности средних значений, рассчитанной методом НК                           | -7,6; -3,6            |                       |
| Исходная трансфузионная нагрузка ≥ 6 единиц/8 недель                                     |                       |                       |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК (CO)                                           | 18,9 (0,93)           | 23,7 (1,32)           |
| 95 % ДИ для среднего значения, рассчитанного методом НК                                  | 17,1; 20,8            | 21,1; 26,4            |
| Разность средних значений, рассчитанная методом НК (CO) (луспатерцепт и плацебо)         | -4,8 (1,62)           |                       |
| 95 % ДИ для разности средних значений, рассчитанной методом НК                           | -8,0; -1,6            |                       |
| • <b>Недели с 25 по 48</b>                                                               |                       |                       |
| Исходная трансфузионная нагрузка < 6 единиц/8 недель                                     |                       |                       |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК (CO)                                           | 7,5 (0,57)            | 11,8 (0,82)           |

|                                                                                  |             |             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| 95 % ДИ для среднего значения, рассчитанного методом НК                          | 6,3; 8,6    | 10,1; 13,4  |
| Разность средних значений, рассчитанная методом НК (СО) (луспатерцепт и плацебо) | -4,3 (1,00) |             |
| 95 % ДИ для разности средних значений, рассчитанной методом НК                   | -6,3; -2,3  |             |
| Исходная трансфузионная нагрузка $\geq 6$ единиц/8 недель                        |             |             |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК (СО)                                   | 19,6 (1,13) | 22,9 (1,60) |
| 95 % ДИ для среднего значения, рассчитанного методом НК                          | 17,4; 21,9  | 19,7; 26,0  |
| Разность средних значений, рассчитанная методом НК (СО) (луспатерцепт и плацебо) | -3,3 (1,96) |             |
| 95 % ДИ для разности средних значений, рассчитанной методом НК                   | -7,1; 0,6   |             |

RBC-TI — отсутствие потребности в переливании эритроцитсодержащих компонентов крови; ДИ — доверительный интервал

<sup>a</sup> Критерий Кохрана–Мантеля–Хензеля, стратифицированный по средней трансфузионной нагрузке на исходном уровне ( $\geq 6$  единиц *или*  $< 6$  единиц за 8 недель) и показателю IPSS-R на исходном уровне (очень низкий / низкий *или* промежуточный).

<sup>b</sup> После визита для оценки статуса заболевания на 25-й неделе у пациентов без клинического улучшения лечение было отменено; данные нескольких пациентов из группы плацебо были собраны для дальнейшей оценки в сравнении с луспатерцептом (N = 12 и N = 78, соответственно).

<sup>c</sup> Для ретроспективного анализа использовался метод подстановки исходных данных.

Положительный эффект терапии луспатерцептом в сравнении с плацебо наблюдался в большинстве подгрупп, для которых проводился анализ по показателю независимости от переливаний в течение  $\geq 12$  недель (в период с 1-й по 24-ю неделю), включая пациентов с высоким исходным уровнем эндогенного ЭПО (200–500 Ед./л) (23,3 % и 0 % по данным поискового анализа).

Для группы с трансфузионной нагрузкой  $\geq 8$  единиц/8 недель имеются лишь ограниченные данные. Безопасность и эффективность у пациентов с трансфузионной нагрузкой  $> 12$  единиц/8 недель не были установлены.

### Результаты исследования

**Таблица 12. Результаты исследования эффективности у пациентов с МДС в исследовании ACE-536-MDS-001**

| Конечная точка                                                                                     | Луспатерцепт<br>(N = 153) | Плацебо<br>(N = 76) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>мГУ-Э<sup>a</sup></b>                                                                           |                           |                     |
| • Недели с 1 по 24                                                                                 |                           |                     |
| Число пациентов с ответом на лечение (частота ответа, %)                                           | 81 (52,9)                 | 9 (11,8)            |
| (95 % ДИ)                                                                                          | (44,72; 61,05)            | (5,56; 21,29)       |
| Снижение объема переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови на 4 единицы за 8 недель, n (%) | 52/107 (48,6)             | 8/56 (14,3)         |

|                                                                                                                                                                       |                |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
| Среднее повышение уровня гемоглобина $\geq 1,5$ г/дл в течение 8 недель, n (%)                                                                                        | 29/46 (63,0)   | 1/20 (5,0)    |
| <b>• Недели с 1 по 48</b>                                                                                                                                             |                |               |
| Число пациентов с ответом на лечение (частота ответа, %)                                                                                                              | 90 (58,8)      | 13 (17,1)     |
| (95 % ДИ)                                                                                                                                                             | (50,59; 66,71) | (9,43; 27,47) |
| Снижение объема переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови на 4 единицы за 8 недель, n (%)                                                                    | 58/107 (54,2)  | 12/56 (21,4)  |
| Среднее повышение уровня гемоглобина $\geq 1,5$ г/дл в течение 8 недель, n (%)                                                                                        | 32/46 (69,6)   | 1/20 (5,0)    |
| <b>Среднее изменение среднего уровня ферритина в сыворотке крови относительно исходного уровня с применением метода подстановки исходных данных (в популяции ITT)</b> |                |               |
| Среднее изменение среднего уровня ферритина в сыворотке крови относительно исходного уровня, усредненное за период с 9-й по 24-ю неделю (мкг/л) <sup>b</sup>          | 9,9 (47,09)    | 190,0 (60,30) |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК (CO)                                                                                                                        |                |               |
| 95 % ДИ для среднего значения, рассчитанного методом НК                                                                                                               | -82,9; 102,7   | 71,2; 308,8   |
| <b>Сравнение схем лечения (луспатерцепт и плацебо)<sup>c</sup></b>                                                                                                    |                |               |
| Разность средних значений, рассчитанная методом НК (CO)                                                                                                               | -180,1 (65,81) |               |
| 95 % ДИ для разности средних значений, рассчитанной методом НК                                                                                                        | -309,8; -50,4  |               |

Hb= гемоглобин

<sup>a</sup> мГУ-Э — модифицированный показатель гематологического улучшения в отношении эритроидов. Доля пациентов, соответствующих критерию мГУ-Э, согласно определению Международной рабочей группы (MRG) от 2006 года, оставалась неизменной на протяжении 56 дней подряд в указанный период лечения. Для пациентов, у которых исходный объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови составлял  $\geq 4$  единиц/8 недель, мГУ-Э определяли как снижение объема переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови по меньшей мере на 4 единицы за 8 недель. Для пациентов, у которых исходный объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови составлял  $< 4$  единиц/8 недель, мГУ-Э определяли как сохранение среднего повышения уровня Hb на  $\geq 1,5$  г/дл в течение 8 недель без переливания эритроцитсодержащих компонентов крови.

<sup>b</sup> Если данные об уровне ферритина в сыворотке крови за установленный интервал после исходного уровня отсутствовали, для такого пациента применяли подстановку с использованием значения ферритина в сыворотке крови на исходном уровне.

<sup>c</sup> Анализ ковариации проводили для сравнения разницы в результатах лечения между группами (включая номинальное значение p), при этом изменение уровня ферритина в сыворотке крови использовали в качестве независимой переменной, группу лечения (2 уровня) — в качестве коэффициента, а исходный уровень ферритина в сыворотке крови — в качестве сопутствующей переменной; в ходе анализа выполнялась стратификация по среднему необходимому объему переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови на исходном уровне ( $\geq 6$  единиц или  $< 6$  единиц эритроцитсодержащих компонентов крови за 8 недель), а также по показателю риска IPSS-R (очень низкий, низкий или промежуточный).

Медиана продолжительности самого длительного периода независимости от переливаний эритроцитсодержащих компонентов крови (RBC-TI) среди пациентов с положительным ответом в группе лечения луспатерцептом составляла 30,6 недель.

У 62,1 % (36/58) пациентов с ответом на лечение луспатерцептом, у которых независимость от переливания эритроцитсодержащих компонентов крови составляла  $\geq 8$  недель в период

с 1-й по 24-ю неделю, на момент выполнения анализа отмечалось 2 или более эпизодов RBC-TI.

#### *Трансфузионно-зависимая бета-талассемия*

Оценка эффективности и безопасности луспатерцепта проводилась в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001) с участием взрослых пациентов с анемией, вызванной бета-талассемией, которым требовалось переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (от 6 до 20 единиц эритроцитсодержащих компонентов крови за 24 недели) и у которых интервал между переливаниями не превышал 35 дней в этот период.

Как в группе лечения луспатерцептом, так и в группе плацебо лечение продолжалось не менее 48 и не более 96 недель. После расслепления пациенты из группы плацебо могли перейти на лечение луспатерцептом.

Всего 336 взрослых пациентов были рандомизированы в группу лечения луспатерцептом в дозе 1,0 мг/кг (N = 224) или в группу плацебо (N = 112); оба препарата вводили подкожно каждые 3 недели.

Допускалось постепенное увеличение дозы до 1,25 мг/кг. В зависимости от уровня Hb можно было откладывать введение препарата или снижать дозу. Все пациенты соответствовали критериям применения оптимальной поддерживающей терапии (ОПТ), включая переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, назначение хелаторов железа, антибиотиков, противовирусной и противогрибковой терапии, а также парентерального питания по мере необходимости. В исследование не включали пациентов с гемоглобином S/бета-талассемией или альфа-талассемией или с серьезным поражением органов (заболевания печени, сердца, легких, почечная недостаточность). В исследование также не включали пациентов, которые недавно перенесли тромбоз глубоких вен или инсульт или недавно проходили лечение ЭСП, иммуносупрессорами или препаратами гидроксимочевины. Основные характеристики заболевания пациентов с бета-талассемией на исходном уровне исследования ACE-536-B-THAL-001 представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Исходные характеристики пациентов с бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-001**

|                                       | Луспатерцепт<br>(N = 224) | Плацебо<br>(N = 112) |
|---------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>Демографические характеристики</b> |                           |                      |
| <b>Возраст (лет)</b>                  |                           |                      |
| Медиана (мин., макс.)                 | 30,0 (18, 66)             | 30,0 (18, 59)        |

|                                                                                                                |                  |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Возрастные категории, n (%)</b>                                                                             |                  |                  |
| ≤ 32                                                                                                           | 129 (57,6)       | 63 (56,3)        |
| от > 32 до ≤ 50                                                                                                | 78 (34,8)        | 44 (39,3)        |
| > 50                                                                                                           | 17 (7,6)         | 5 (4,5)          |
| <b>Пол, n (%)</b>                                                                                              |                  |                  |
| Мужчины                                                                                                        | 92 (41,1)        | 49 (43,8)        |
| Женщины                                                                                                        | 132 (58,9)       | 63 (56,3)        |
| <b>Раса, n (%)</b>                                                                                             |                  |                  |
| Монголоидная                                                                                                   | 81 (36,2)        | 36 (32,1)        |
| Негроидная                                                                                                     | 1 (0,4)          | 0                |
| Европеоидная                                                                                                   | 122 (54,5)       | 60 (53,6)        |
| Данные не собраны или не зарегистрированы                                                                      | 5 (2,2)          | 5 (4,5)          |
| Другое                                                                                                         | 15 (6,7)         | 11 (9,8)         |
| <b>Характеристики заболевания</b>                                                                              |                  |                  |
| <b>Пороговый уровень Hb до переливания<sup>a</sup> во вводимом периоде продолжительностью 12 недель (г/дл)</b> |                  |                  |
| Медиана (мин., макс.)                                                                                          | 9,30 (4,6; 11,4) | 9,14 (6,2; 11,5) |
| <b>Исходная трансфузионная нагрузка, 12 недель</b>                                                             |                  |                  |
| Медиана (мин., макс.)                                                                                          |                  |                  |
| (единицы/12 недель) (Неделя -12 до День 1)                                                                     | 6,12 (3,0; 14,0) | 6,27 (3,0; 12,0) |
| <b>Разделение по группам в зависимости от мутации гена, вызвавшей бета-талассемию, n (%)</b>                   |                  |                  |
| β0/β0                                                                                                          | 68 (30,4)        | 35 (31,3)        |
| Не β0/β0                                                                                                       | 155 (69,2)       | 77 (68,8)        |
| Данные отсутствуют <sup>b</sup>                                                                                | 1 (0,4)          | 0                |

<sup>a</sup> Пороговый уровень до переливания за 12-недельный период определяли как среднее значение, рассчитанное по всем зарегистрированным у пациента показателям уровня Hb до процедуры переливания за 12 недель, предшествующих дню 1 цикла 1. <sup>b</sup> В категорию «Данные отсутствуют» включены пациенты популяции, для которых отсутствуют результаты по указанному параметру.

Исследование было расслеплено для проведения анализа, когда все пациенты прошли 48 недель лечения или прекратили его.

Данные по эффективности представлены ниже.

**Таблица 14. Результаты оценки эффективности у пациентов с бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-001**

| Конечная точка                                                                                                                                                                                                                                  | Луспатерцент<br>(N = 224) | Плацебо<br>(N = 112) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <i>Первичная конечная точка</i>                                                                                                                                                                                                                 |                           |                      |
| <b>≥ 33% снижение объема переливания эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с исходным уровнем, при этом снижение не менее чем на 2 единицы в течение 12 недель подряд по сравнению с 12-недельным интервалом до начала лечения</b> |                           |                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------|
| <b>Недели с 13 по 24</b>                                                                                                                                                                                                                        | 47 (21,0)         | 5 (4,5) |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 16,5 (10,0; 23,1) |         |
| Значение $p^b$                                                                                                                                                                                                                                  | < 0,0001          |         |
| <b>Недели с 37 по 48</b>                                                                                                                                                                                                                        | 44 (19,6)         | 4 (3,6) |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 16,1 (9,8; 22,3)  |         |
| Значение $p^b$                                                                                                                                                                                                                                  | < 0,0001          |         |
| <b>≥ 50% снижение объема переливания эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с исходным уровнем, при этом снижение не менее чем на 2 единицы в течение 12 недель подряд по сравнению с 12-недельным интервалом до начала лечения</b> |                   |         |
| <b>Недели с 13 по 24</b>                                                                                                                                                                                                                        | 16 (7,1)          | 2 (1,8) |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 5,4 (1,2; 9,5)    |         |
| Значение $p^b$                                                                                                                                                                                                                                  | 0,0402            |         |
| <b>Недели с 37 по 48</b>                                                                                                                                                                                                                        | 23 (10,3)         | 1 (0,9) |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 9,4 (5,0; 13,7)   |         |
| Значение $p^b$                                                                                                                                                                                                                                  | 0,0017            |         |

ДИ — доверительный интервал.

<sup>а</sup> Разница в доле пациентов (луспатерцепт + ОПТ / плацебо + ОПТ) и 95 % ДИ, рассчитанные по точному безусловному критерию.

<sup>б</sup> Значение  $p$ , рассчитанное по критерию Кохрана–Мантеля–Хензеля, со стратификацией по географическому региону.

### Результаты исследования

**Таблица 15. Результаты исследования эффективности у пациентов с бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-001**

| Конечная точка                                                                                                                                                                                                                                  | Луспатерцепт<br>(N = 224) | Плацебо<br>(N = 112) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>≥ 33% снижение объема переливания эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с исходным уровнем, при этом снижение не менее чем на 2 единицы в течение 12 недель подряд по сравнению с 12-недельным интервалом до начала лечения</b> |                           |                      |
| <b>Любые 12 недель подряд*</b>                                                                                                                                                                                                                  | 173 (77,2)                | 39 (34,8)            |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 42,4 (31,5; 52,5)         |                      |
| <b>Любые 24 недели подряд*</b>                                                                                                                                                                                                                  | 116 (51,8)                | 3 (2,7)              |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 49,1 (41,3; 56,2)         |                      |
| <b>≥ 50% снижение объема переливания эритроцитсодержащих компонентов крови по сравнению с исходным уровнем, при этом снижение не менее чем на 2 единицы в течение 12 недель подряд по сравнению с 12-недельным интервалом до начала лечения</b> |                           |                      |
| <b>Любые 12 недель подряд*</b>                                                                                                                                                                                                                  | 112 (50,0)                | 9 (8,0)              |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 42,0 (32,7; 49,9)         |                      |
| <b>Любые 24 недели подряд*</b>                                                                                                                                                                                                                  | 53 (23,7)                 | 1 (0,9)              |
| Разница в доле пациентов (95 % ДИ) <sup>а</sup>                                                                                                                                                                                                 | 22,8 (16,5; 29,1)         |                      |

|                                                                                                                                                                         |                          |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
| Среднее изменение по методу наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным уровнем трансфузионной нагрузки (единиц эритроцитсодержащих компонентов крови /48 недель) |                          |       |
| Недели с 1 по 48                                                                                                                                                        |                          |       |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК                                                                                                                               | -4,69                    | +1,17 |
| Разница средних значений, рассчитанная методом НК (луспатерцепт — плацебо)<br>(95 % ДИ) <sup>b</sup>                                                                    | -5,86<br>(-7,04; -4,8)   |       |
| Недели с 49 по 96                                                                                                                                                       |                          |       |
| Среднее значение, рассчитанное методом НК                                                                                                                               | -5,43                    | +1,80 |
| Разница средних значений, рассчитанная методом НК (луспатерцепт — плацебо)<br>(95 % ДИ) <sup>b</sup>                                                                    | -7,23<br>(-13,84; -0,62) |       |

ДИ — доверительный интервал.

<sup>a</sup> Разница в доле пациентов (луспатерцепт + ОПТ / плацебо + ОПТ) и 95 % ДИ, рассчитанные по точному безусловному критерию.

<sup>b</sup> Оценки получены по результатам ковариационного анализа с учетом географических регионов и исходной трансфузионной нагрузки в качестве ковариат.

\* Пациенты, получавшие плацебо, обследуются до момента перехода на луспатерцепт. Для повторяющегося анализа в течение любых последовательных 12/24 недель группа лечения луспатерцептом не включает пациентов, получавших плацебо, которые перешли на луспатерцепт.

На 48-й неделе в группе лечения луспатерцептом наблюдалось снижение среднего уровня ферритина в сыворотке крови относительно исходного уровня, тогда как в группе плацебо отмечалось его повышение (-235,56 мкг/л и +107,03 мкг/л, то есть средняя разница между схемами лечения, рассчитанная по методу наименьших квадратов, составила -342,59 мкг/л (95 % ДИ: -498,30, -186,87).

У 85% (147/173) пациентов с ответом на лечение луспатерцептом, у которых произошло снижение трансфузионной нагрузки как минимум на 33% в течение любых 12 недель подряд, на момент анализа было 2 или более эпизодов с положительным ответом.

### *Трансфузионно-независимая бета-талассемия*

Эффективность и безопасность луспатерцепта оценивались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEYOND фазы 2 (ACE-536-B-THAL-002) у взрослых пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, связанной с анемией (концентрация гемоглобина  $\leq 10$  г/дл).

Всего 145 взрослых пациентов, получавших переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (0–5 единиц эритроцитов в течение 24-недельного периода до рандомизации) с исходным уровнем гемоглобина  $\leq 10,0$  г/дл (определяемым как среднее значение по меньшей мере 2 измерений гемоглобина с интервалом  $\geq 1$  недели в течение 4 недель до рандомизации) были рандомизированы для получения луспатерцепта (N=96) или плацебо (N=49) подкожно каждые 3 недели. Пациенты были стратифицированы при

рандомизации на основе их исходного уровня гемоглобина и их трансфузионно-независимой бета-талассемии, сообщаемого пациентами результата (PRO; NTDT-PRO) по недельному показателю усталости/слабости (T/W). Допускалось титрование дозы до 1,25 мг/кг. Дозу можно отложить или уменьшить в зависимости от уровня гемоглобина. В целом, у 53% пациентов, применявших луспатерцепт (N=51) и у 92% пациентов, применявших плацебо (N=45), доза была увеличена до 1,25 мг/кг в течение 48-недельного периода лечения. Среди пациентов, получавших луспатерцепт, 96% подвергались воздействию в течение 6 месяцев или дольше, а 86% - в течение 12 месяцев или дольше. В общей сложности 89 (92,7%) пациентов, получавших луспатерцепт, и 35 (71,4%) пациентов, получавших плацебо, завершили 48-недельный курс лечения.

Все пациенты имели право на получение оптимальной поддерживающей терапии, которая включала переливание эритроцитсодержащих компонентов крови, препараты, хелатирующие железо, использование антибиотиков, противовирусной и противогрибковой терапии, а также нутритивную поддержку, при необходимости. Одновременное лечение анемии с переливанием эритроцитсодержащих компонентов крови разрешалось по усмотрению врача при низком уровне гемоглобина, симптомах, связанных с анемией (например, гемодинамические или легочные нарушения, требующие лечения) или сопутствующих заболеваниях. Из исследования были исключены пациенты с Hb S/ $\beta$ -талассемией или альфа-талассемией, а также пациенты с серьезными органическими поражениями (заболевания печени, сердца, легких, почечная недостаточность), активным гепатитом С или В или ВИЧ. Также были исключены пациенты с недавним ТГВ или инсультом, недавним приемом ЭСП, иммунодепрессантов или терапии гидроксимочевинной, а также пациенты, получавшие постоянно антикоагулянты или пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией. В исследование было включено лишь ограниченное число пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с анемией, такими как легочная гипертензия, заболевания печени и почек, и диабет.

Ключевые исходные характеристики заболевания в популяции пациентов, получающих лечение (ИТТ) с трансфузионно-независимой бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-002 показаны в таблице 16.

**Таблица 16. Исходные демографические характеристики и характеристики болезни пациентов с трансфузионно-зависимой бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-002**

|                                                                                                                                        | ITT популяция                     |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                        | Луспатерцент<br>(N = 96)          | Плацебо<br>(N = 49)                |
| <b>Демографические характеристики</b>                                                                                                  |                                   |                                    |
| <b>Возраст (лет)</b><br>Медиана (мин., макс.)                                                                                          | 39,5 (18, 71)                     | 41 (19, 66)                        |
| <b>Пол, n (%)</b><br>Мужчины<br>Женщины                                                                                                | 40 (41,7)<br>56 (58,3)            | 23 (46,9)<br>26 (53,1)             |
| <b>Раса, n (%)</b><br>Монголоидная<br>Европеоидная<br>Другая                                                                           | 31 (32,3)<br>59 (61,5)<br>6 (6,3) | 13 (26,5)<br>28 (57,1)<br>8 (16,3) |
| <b>Характеристики заболевания</b>                                                                                                      |                                   |                                    |
| <b>Диагностика бета-талассемии, n (%)</b><br>бета-талассемия<br>HbE/бета-талассемия<br>бета-талассемия в сочетании с альфа-талассемией | 63 (65,6)<br>28 (29,2)<br>5 (5,2) | 34 (69,4)<br>11 (22,4)<br>4 (8,2)  |
| <b>Исходный уровень гемоглобина<sup>a</sup> (г/дл)</b><br>Медиана (мин, максимум)                                                      | 8,2 (5,3; 10,1)                   | 8,1 (5,7; 10,1)                    |
| <b>Категория пациентов со средним исходным уровнем<sup>a</sup> гемоглобина (г/дл), n (%)</b><br>< 8,5                                  | 55 (57,3)                         | 29 (59,2)                          |
| <b>Базовый показатель<sup>b</sup> домена T/W NTDT-PRO, n (%)</b><br>Медиана (мин, максимум)                                            | 4,3 (0; 9,5)                      | 4,1 (0,4; 9,5)                     |
| <b>Базовый показатель<sup>b</sup> домена NTDT-PRO T/W категория, n (%)</b><br>≥ 3                                                      | 66 (68,8)                         | 35 (71,4)                          |
| <b>Исходная трансфузионная нагрузка (единиц/24 недели)</b><br>Медиана (мин, максимум)                                                  | 0 (0, 4)                          | 0 (0, 4)                           |
| <b>Спленэктомия, n (%)</b><br>Да                                                                                                       | 34 (35,4)                         | 26 (53,1)                          |
| <b>MPT LIC (мг/г сут)<sup>c</sup>, n</b><br>Медиана (мин, максимум)                                                                    | 95<br>3,9 (0,8; 39,9)             | 47<br>4,1 (0,7; 28,7)              |
| <b>Объем селезенки при MPT (см<sup>3</sup>), n</b><br>Медиана (мин, максимум)                                                          | 60<br>879,9                       | 22<br>1077,0                       |

|                                                                                            |                         |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                            | (276,1; 2419,0)         | (276,5; 2243,0)         |
| <b>Базовое использование ICT, n (%)</b>                                                    | 28 (29.2)               | 16 (32.7)               |
| <b>Исходный уровень ферритина сыворотки (мкг/л)<sup>d</sup></b><br>Медиана (мин, максимум) | 456,5<br>(30,0; 3528,0) | 360,0<br>(40,0; 2265,0) |

Нб = гемоглобин; НбЕ = гемоглобин Е; ICT = хелатная терапия железа; LIC = концентрация железа в печени; мин = минимум; МРТ = магнитно-резонансная томография; NTDT-PRO T/W = трансфузионно-независимая бета-талассемия, оценка показателей усталости и слабости, сообщаемая пациентом;

<sup>a</sup> Среднее значение не менее 2 значений Нб, полученное центральной лабораторией в течение 28-дневного периода скрининга.

<sup>b</sup> Исходный уровень определяется как среднее без пропусков значение показателя домена T/W NTDT-PRO за 7 дней до приема дозы 1 в день 1.

<sup>c</sup> Значение LIC представляло собой либо значение, полученное из электронной формы истории болезни (eCRF), либо значение, полученное из параметра T2\*, R2\* или R2, в зависимости от того, какие методы и программное обеспечение использовались для получения LIC при МРТ.

<sup>d</sup> Исходный средний ферритин сыворотки рассчитывали в течение 24 недель в день 1 приема дозы 1 или до него. Базовый уровень ICT рассчитывали в течение 24 недель в день 1 приема дозы 1 или до него.

Результаты эффективности обобщены ниже.

**Таблица 17. Результаты эффективности у пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией в исследовании ACE-536-B-THAL-002**

| Конечная точка                                                                                                                                                   | Популяция ITT                  |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                  | Луспатерцепт<br>(N = 96)       | Плацебо<br>(N = 49)       |
| <b>Основная конечная точка</b>                                                                                                                                   |                                |                           |
| <b>Увеличение по сравнению с исходным уровнем <math>\geq 1,0</math> г/дл среднего уровня Нб за непрерывный 12-недельный интервал (при отсутствии трансфузий)</b> |                                |                           |
| <b>Недели с 13 по 24</b><br>Частота ответа <sup>a</sup> , n<br>[(%) (95% ДИ)] <sup>b</sup>                                                                       | 74<br>[(77,1) (67,4;<br>85,0)] | 0,0<br>[(0,0) (0,0; 7,3)] |
| Значение р <sup>c</sup>                                                                                                                                          | < 0,0001                       |                           |

ДИ = доверительный интервал; Нб = гемоглобин

<sup>a</sup> Определяется как число пациентов с повышением гемоглобина  $\geq 1,0$  г/дл при отсутствии переливания эритроцитов по сравнению с исходным уровнем (т.е. среднее значение  $\geq 2$  измерений гемоглобина с интервалом  $\geq 1$  недели в течение 4 недель до приема дозы 1 в день 1).

<sup>b</sup> 95% ДИ для частоты ответа (%) был оценен с помощью точного критерия Клоппера-Пирсона.

<sup>c</sup> Отношение шансов (луспатерцепт против плацебо) с 95% ДИ и значением р оценивалось на основе теста СМН, стратифицированного по исходной категории гемоглобина ( $< 8,5$  против  $\geq 8,5$  г/дл) и исходному показателю домена NTDT-PRO T/W категория ( $\geq 3$  против  $< 3$ ), определяемая при рандомизации как ковариаты.

Примечание. Пациенты с отсутствующим гемоглобином на 13-24 неделе были классифицированы в анализе как не ответившие на терапию.

В общей сложности 77,1% пациентов, получавших луспатерцепт, достигли увеличения среднего уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на  $\geq 1,0$  г/дл в течение непрерывного 12-недельного интервала (при отсутствии переливания крови) (13-24 недели). Этот эффект сохранялся у 57,3% пациентов, достигших 144-й недели лечения.

## Дети

### *Миелодиспластические синдромы*

Европейское агентство лекарственных средств освободило разработчика от обязательства представлять результаты исследований препарата Реблосил во всех подгруппах популяции детей с миелодиспластическими синдромами (информацию об использовании у детей см. в разделе 4.2).

### *Бета-талассемия*

Европейское агентство лекарственных средств предоставило отсрочку по обязательству предоставить результаты исследований препарата Реблосил в одной или более подгруппах популяции детей с бета-талассемией в возрасте старше 6 лет (информацию об использовании у детей см. в разделе 4.2).

## **5.2. Фармакокинетика**

### Абсорбция

У здоровых добровольцев и пациентов абсорбция луспатерцепта после подкожного введения происходит медленно, и максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в сыворотке часто наблюдается приблизительно через 7 дней после введения для всех уровней дозы. Результаты популяционного фармакокинетического (ФК) анализа позволяют предположить, что абсорбция луспатерцепта в кровоток является линейной в диапазоне исследуемых доз, и выбор места подкожного введения (плечо, бедро или живот) не оказывает на нее существенного влияния. Межиндивидуальная вариабельность AUC составляла приблизительно 37% у пациентов с МДС и бета-талассемией.

### Распределение

При рекомендуемых дозах средний геометрический кажущийся объем распределения составил 9,57 л для пациентов с МДС и 7,26 л для пациентов с бета-талассемией. Небольшой объем распределения указывает на то, что луспатерцепт в основном находится во внеклеточных жидкостях, что согласуется с его большой молекулярной массой.

### Биотрансформация

Ожидается, что луспатерцепт будет катаболизироваться в аминокислоты в результате общего процесса распада белка.

### Элиминация

Ожидается, что луспатерцепт не будет выводиться почками вследствие своей большой молекулярной массы, превышающей эксклюзионный порог для клубочковой фильтрации. В рекомендуемых дозах средний кажущийся общий клиренс составлял 0,47 л в сутки для пациентов с МДС и 0,44 л в сутки для пациентов с бета-талассемией. Средний

геометрический период полувыведения из сыворотки крови составлял приблизительно 14 суток для пациентов с МДС и 11 суток для пациентов с бета-талассемией.

#### *Линейность/нелинейность*

Увеличение  $C_{\max}$  и AUC луспATERцепта в сыворотке крови примерно пропорционально увеличению дозы в диапазоне от 0,125 до 1,75 мг/кг. Клиренс луспATERцепта не зависел от дозы или времени.

При введении раз в три недели концентрация луспATERцепта в сыворотке стабилизируется после 3 доз, при этом коэффициент накопления составляет приблизительно 1,5.

#### Особые группы пациентов

##### *Лица пожилого возраста*

Популяционный ФК анализ для луспATERцепта включал пациентов в возрасте от 18 до 95 лет, при этом медиана возраста составила 72 года для пациентов с МДС и 33 года для пациентов с бета-талассемией. Клинически значимых различий по AUC или клиренсу между разными возрастными группами выявлено не было ( $< 65$ ,  $65-74$  и  $\geq 75$  лет для пациентов с МДС;  $18-71$  лет для пациентов с бета-талассемией).

##### *Печеночная недостаточность*

Популяционный ФК анализ для луспATERцепта включал пациентов с нормальной функцией печени (показатели билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)  $\leq$  верхней границы нормы (ВГН);  $N=373$ ), с нарушением функции печени легкой степени (билирубин  $> 1-1,5 \times$  ВГН и активность АЛТ или АСТ  $> \text{ВГН}$ ;  $N=216$ ), с нарушением функции печени умеренной степени (билирубин  $> 1,5-3 \times$  ВГН, любая активность АЛТ или АСТ;  $N=189$ ) или с нарушением функции печени тяжелой степени (билирубин  $> 3 \times$  ВГН, любая активность АЛТ или АСТ;  $N=74$ ) согласно критериям дисфункции печени Национального института онкологии. Не было отмечено какого-либо влияния статуса функции печени, повышения активности ферментов печени (АЛТ или АСТ, повышение до  $3 \times$  ВГН) и повышения концентрации общего билирубина ( $4-246$  мкмоль/л) на клиренс луспATERцепта. Клинически значимых различий между средними равновесными значениями  $C_{\max}$  и AUC в разных группах в зависимости от статуса функции печени не выявлено. Не было получено достаточно ФК данных относительно пациентов с повышением активности ферментов печени (АЛТ или АСТ)  $\geq 3 \times$  ВГН. Данные о фармакокинетике для пациентов с циррозом печени (классы А, В и С по Чайлд-Пью) отсутствуют, поскольку специальное исследование не проводилось.

### *Почечная недостаточность*

Популяционный ФК анализ для луспатерцепта включал пациентов с нормальной функцией почек (индивидуальная расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $\geq 90$  мл/мин; N=471), почечной недостаточностью легкой степени (индивидуальная рСКФ 60–89 мл/мин; N=278) или почечной недостаточностью умеренной степени (индивидуальная рСКФ 30–59 мл/мин; N=93) как определено формулой модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD). Равновесная экспозиция луспатерцепта в сыворотке крови (AUC) была на 24–41 % выше у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (индивидуальная рСКФ  $< 30$  мл/мин) или пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности данных ФК недостаточно.

### Другие особые группы

#### *Гемоглибиновый ответ*

У пациентов, которые получили  $< 4$  единиц эритроцитсодержащих компонентов крови в течение 8 недель, предшествующих началу исследования, величина гемоглобина повысилась в течение 7 дней после начала лечения, и это повышение коррелировало со временем достижения  $C_{\max}$  для луспатерцепта. Максимальное среднее повышение величины гемоглобина наблюдалось после введения первой дозы препарата, и дополнительные небольшие повышения также отмечались после последующих введений. Величина гемоглобина вернулась к исходному значению приблизительно через 6–8 недель после введения последней дозы (от 0,6 до 1,75 мг/кг). Увеличение экспозиции луспатерцепта в сыворотке крови (AUC) было связано с более выраженным повышением величины гемоглобина у пациентов с МДС и рефрактерностью или непереносимостью эритропоэтина или у пациентов с бета-талассемией.

У пациентов с трансфузионно-независимой бета-талассемией, у которых исходная трансфузионная нагрузка составляла от 0 до 5 единиц в течение 24 недель, увеличение экспозиции луспатерцепта в сыворотке крови (усредненная по времени AUC) было связано с большей вероятностью достижения повышения гемоглобина ( $\geq 1$  г/дл или  $\geq 1,5$  г/дл), и большей длительностью такого возрастания гемоглобина. Концентрация луспатерцепта в сыворотке крови, при которой достигается 50% от максимального стимулирующего эффекта на выработку гемоглобина, составила 7,6 мкг/мл.

#### *Другие внутренние факторы*

Следующие популяционные характеристики не оказывают клинически значимого влияния на AUC или клиренс луспатерцепта: пол и раса (пациенты монголоидной расы или пациенты европеоидной расы).

Следующие исходные характеристики заболевания не оказывают клинически значимого влияния на клиренс луспатерцепта: уровень эритропоэтина в сыворотке крови (2,4 – 2920 ЕД/л), объем переливаемых эритроцитсодержащих компонентов крови (0 – 43 ЕД/24 недели), наличие кольцевых сидеробластов при МДС, генотип бета-талассемии ( $\beta 0/\beta 0$  или не- $\beta 0/\beta 0$ ) и наличие спленэктомии в анамнезе.

Объем распределения и клиренс луспатерцепта повышались с увеличением массы тела (33–124 кг), что поддерживает предположение о необходимости расчета дозировки исходя из массы тела.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

#### Токсичность при однократном и многократном введении препарата

Проявления токсичности после многократного введения луспатерцепта у крыс включали следующее: мембранопролиферативный гломерулонефрит; конгестия, некроз и (или) минерализация надпочечников; гепатоцеллюлярная вакуолизация и некроз; минерализация железистой части желудка; а также снижение веса сердца и легких при отсутствии каких-либо связанных результатов гистологии. В нескольких исследованиях на крысах и кроликах (включая исследования ювенильной и репродуктивной токсичности) было отмечено опухание задних конечностей/ступней. У одной молодой крысы это наблюдение гистопатологически коррелировало с остеогенезом, фиброзом и воспалением. У обезьян также наблюдали мембранопролиферативный гломерулонефрит. К другим проявлениям токсичности у обезьян относились дегенерация сосудов и воспалительные инфильтраты в хориоидном сплетении.

В 6-месячном исследовании токсичности (самое длительное исследование на обезьянах) доза, при которой не наблюдалось нежелательных явлений (NOAEL), составляла 0,3 мг/кг (что в 0,3 раза больше, чем экспозиция у человека при введении дозы 1,75 мг/кг каждые 3 недели). У крыс доза NOAEL не была установлена, а доза, при которой наблюдалось минимальное количество нежелательных явлений (LOAEL), в 3-месячном исследовании на крысах была равна 1 мг/кг (что в 0,9 раз больше, чем экспозиция у человека при введении дозы 1,75 мг/кг каждые 3 недели).

#### Канцерогенез и мутагенез

Исследования канцерогенности и мутагенности луспатерцепта не проводились. Злокачественные заболевания системы крови наблюдались у 3 из 44 крыс, обследованных в группе, получавшей самую высокую дозу (10 мг/кг), в итоговом исследовании ювенильной токсичности. Возникновение этих опухолей у молодых животных нетипично, и нельзя исключать связь с терапией луспатерцептом.

При введении дозы 10 мг/кг, при которой наблюдались опухоли, экспозиция была приблизительно в 4 раза больше расчетной экспозиции при использовании дозы 1,75 мг/кг каждые три недели у человека.

Других пролиферативных или предопухолевых поражений, связанных с применением луспатерцепта, не наблюдалось ни у одного вида в других доклинических исследованиях безопасности луспатерцепта, включая 6-месячное исследование на обезьянах.

#### Фертильность

В исследовании фертильности на крысах введение луспатерцепта самкам в дозах, превышающих рекомендованную в настоящее время максимальную дозу для человека, приводило к снижению среднего количества желтых тел, частоты имплантаций зародыша и образования жизнеспособных эмбрионов. При экспозиции у животных, в 1,5 раза превышавшей уровень клинической экспозиции, подобные эффекты не наблюдались. Влияние на фертильность самок крыс было обратимым после 14-недельного восстановительного периода.

Введение луспатерцепта самцам крыс в дозах, превышающих рекомендуемую в настоящее время максимальную дозу для человека, не оказывало вредного воздействия на репродуктивные органы или способность к спариванию и образованию жизнеспособных эмбрионов. При максимальной испытанной дозе у самцов крыс экспозиция была примерно в 7 раз больше уровня клинической экспозиции.

#### Влияние на эмбриофетальное развитие (ЭФР)

Исследования эмбриофетальной токсичности (определение диапазона и итоговые исследования) проводились на беременных крысах и кроликах. В рамках итоговых исследований животным дважды в течение периода органогенеза вводили препарат в дозах до 30 мг/кг или 40 мг/кг раз в неделю.

Луспатерцепт оказывал избирательное токсическое действие на развитие (без воздействия на самку, но с воздействием на плод) у крыс и токсическое действие на самку и плод (с поражением как крольчихи, так и плода) у кроликов. Эмбриофетальные эффекты наблюдались у обоих видов и включали уменьшение количества живых плодов и массы тела плода, увеличение резорбции, постимплантационную гибель плода и изменения скелета, а у эмбрионов кроликов — пороки развития ребер и позвонков. У обоих видов последствия применения луспатерцепта наблюдались в исследованиях эмбриофетальной токсичности при самой низкой испытанной дозе (5 мг/кг), что соответствует расчетной экспозиции у крыс и кроликов, примерно в 2,7 и 5,5 раза превышающей уровень расчетной клинической экспозиции.

#### Исследования влияния на пре- и постнатальное развитие

В исследовании влияния на пре- и постнатальное развитие при введении препарата в дозах 3, 10 или 30 мг/кг один раз каждые 2 недели начиная с 6-го дня беременности (ДБ) и до 20-го дня после родов (ДПР), нежелательные явления, наблюдавшиеся при всех дозах, включали следующее: снижение массы тела детенышей F1 обоих полов при рождении, в течение всего периода кормления и после отлучения от груди (28 ДПР); снижение массы тела в период раннего созревания (1 и 2 недели) у самок F1 (это нежелательное явление отмечалось только при дозе 30 мг/кг) и снижение массы тела самцов F1 в период созревания, спаривания и после спаривания; а также микроскопические нарушения почек у детенышей F1. Другие нежелательные явления включали задержку полового созревания у самцов при введении дозы 10 и 30 мг/кг. Задержка роста и нарушения со стороны почек у поколения F1 не позволили определить дозу, при которой не наблюдалось нежелательных явлений (NOAEL), в отношении общей токсичности и токсичности развития F1. Однако у животных обоих полов при любой дозе не было отмечено какого-либо влияния на поведенческие показатели, параметры фертильности или репродуктивные параметры, поэтому дозу NOAEL для поведенческих показателей, фертильности и репродуктивной функции у животных F1 определили как 30 мг/кг. Луспатерцепт проникает через плаценту беременных крыс и кроликов и выделяется в молоко кормящих крыс.

#### Ювенильная токсичность

В исследовании на молодых крысах луспатерцепт вводили начиная с 7-го дня после рождения (ДПР) до 91-го ДПР в дозе 0, 1, 3 или 10 мг/кг. Многие наблюдения, сделанные в ходе исследований токсичности при многократном введении препарата взрослым крысам, отмечались также у молодых крыс. К таким наблюдениям относились гломерулонефрит в почках, кровоизлияние/застой, некроз и минерализация надпочечников, минерализация слизистой оболочки желудка, снижение массы сердца и опухание задних конечностей/ступней. Последствия применения луспатерцепта, наблюдаемые только у молодых крыс, включали атрофию канальцев/гипоплазию мозгового слоя в почках, увеличенный средний возраст полового созревания у самцов, влияние на репродуктивную функцию (более низкие показатели спаривания) и снижение минеральной плотности костной ткани как у самцов, так и у самок крыс, которое не было классифицировано как нежелательное явление. Влияние на репродуктивную функцию наблюдалось и после периода восстановления длительностью более 3 месяцев, что свидетельствует о необратимости эффекта. Хотя исследования обратимости атрофии канальцев/гипоплазии не проводились, эти эффекты также считаются необратимыми. Нежелательные явления со стороны почек и репродуктивной системы наблюдались при клинически значимых уровнях

экспозиции и при самой низкой испытанной дозе, что не позволило установить дозу NOAEL. Кроме того, у 3 из 44 исследованных крыс в группе, получавшей самую высокую дозу (10 мг/кг), наблюдались злокачественные заболевания системы крови. Все эти наблюдения признаны потенциальными рисками при применении препарата у детей.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лимонной кислоты моногидрат

Тринатрия цитрат дигидрат

Полисорбат 80

Сахароза

Хлористоводородная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

Невскрытый флакон

5 лет

Раствор после восстановления

При хранении в оригинальном флаконе восстановленный раствор лекарственного препарата сохраняет химическую и физическую стабильность в течение периода до 8 часов при хранении при комнатной температуре ( $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) или до 24 часов при температуре от 2 до 8  $^{\circ}\text{C}$ .

С точки зрения микробиологических показателей лекарственный препарат следует применять сразу после восстановления. Если препарат не применяется немедленно, пользователь несет ответственность за соблюдение сроков и условий хранения до использования; срок хранения не должен превышать 24 часа при температуре от 2 до 8  $^{\circ}\text{C}$ .

Восстановленный раствор замораживанию не подлежит.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре от 2 до 8  $^{\circ}\text{C}$  в оригинальной упаковке (картонной пачке).

Не замораживать.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 37,5 мг или 87,5 мг луспатерцепта во флаконе из прозрачного бесцветного стекла типа I, укупоренном пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой из полипропиленового пластика. На боковую поверхность колпачка наносят номер серии препарата «ин балк».

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия (2 специальных стикера).

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом**

Перед введением препарат Реблосил необходимо разводить с осторожностью. Следует избегать интенсивного встряхивания флакона.

##### Восстановление раствора препарата

Препарат Реблосил представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который разводят перед введением. Для восстановления раствора препарата Реблосил следует использовать только воду для инъекций.

Необходимо развести содержимое нужного количества флаконов с препаратом для получения требуемой дозы. Для обеспечения точной дозировки при восстановлении раствора следует использовать шприц с соответствующей градуировкой.

*Для восстановления раствора выполните следующие шаги:*

1. Снимите цветную защитную крышку с флакона и протрите верхнюю часть спиртовой салфеткой.
2. Реблосил, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 25 мг  
При помощи шприца с соответствующей градуировкой добавьте во флакон 0,68 мл воды для инъекций так, чтобы игла направляла поток на лиофилизированный порошок. Дайте препарату отстояться в течение одной минуты. Из каждого флакона с одной дозой препарата (25 мг) получается не менее 0,5 мл раствора луспатерцепта с концентрацией 50 мг/мл.

##### Реблосил, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 75 мг

При помощи шприца с соответствующей градуировкой добавьте во флакон 1,6 мл воды для инъекций так, чтобы игла направляла поток на лиофилизированный порошок. Дайте препарату отстояться в течение одной минуты. Из каждого флакона с одной дозой препарата (75 мг) получается не менее 1,5 мл раствора луспатерцепта с концентрацией 50 мг/мл.

3. Утилизируйте иглу и шприц, использованные для восстановления раствора. Не используйте их для подкожного введения препарата.
4. Аккуратно перемешайте содержимое флакона путем вращения в течение 30 секунд. Прекратите вращение и дайте содержимому флакона отстояться в вертикальном положении в течение 30 секунд.
5. Осмотрите флакон на наличие нерастворенного лиофилизированного порошка в растворе. Если во флаконе присутствует нерастворенный порошок, повторяйте шаг 4 до полного растворения порошка.
6. Переверните флакон и аккуратно вращайте в перевернутом положении в течение 30 секунд. Верните флакон в нормальное вертикальное положение и дайте содержимому отстояться в течение 30 секунд.
7. Повторите шаг 6 еще семь раз, чтобы обеспечить полное восстановление порошка лиофилизата на стенках флакона.
8. Перед введением осмотрите восстановленный раствор. При правильном смешивании восстановленный раствор препарата Реблосил представляет собой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от механических включений. Не используйте нерастворенный препарат или раствор, в котором заметны посторонние механические включения.

Весь оставшийся препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

США

Бристол-Майерс Сквибб Компани,

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

USA

Bristol-Myers Squibb Company,

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Адрес электронной почты: [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com)

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Юридический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Фактический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Тел.: +7 727 355 85 05

Адрес электронной почты: [kazakhstan.info@swixxbiopharma.com](mailto:kazakhstan.info@swixxbiopharma.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Реблосил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.