



## DÉCOUVREZ LE PREMIER ET LE SEUL AGENT DE MATURATION ÉRYTHROÏDE\* INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES PRÉSENTANT **UNE ANÉMIE DÉPENDANTE DE TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES ASSOCIÉE À UNE BÊTA-THALASSÉMIE**

REBLOZYL<sup>MD</sup> (luspatercept pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions de globules rouges (GR) associée à une bêta ( $\beta$ )-thalassémie<sup>1</sup>.

REBLOZYL est un agent de maturation érythroïde. Il n'est pas indiqué comme substitut aux transfusions de GR chez les patients qui nécessitent une correction immédiate de l'anémie<sup>1</sup>.

Aucun changement cliniquement significatif de la concentration hépatique en fer n'a été observée chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie recevant REBLOZYL et les meilleurs soins de soutien comparativement aux patients recevant le placebo et les meilleurs soins de soutien à 48 semaines<sup>1</sup>.

\* La signification clinique comparative n'a été établie.

 Bristol Myers Squibb<sup>MD</sup>

Pr **Reblozyl**<sup>MD</sup>  
luspatercept pour injection

Mécanisme de la maladie/mode d'action

Étude clinique BELIEVE

Résultats relatifs à l'efficacité

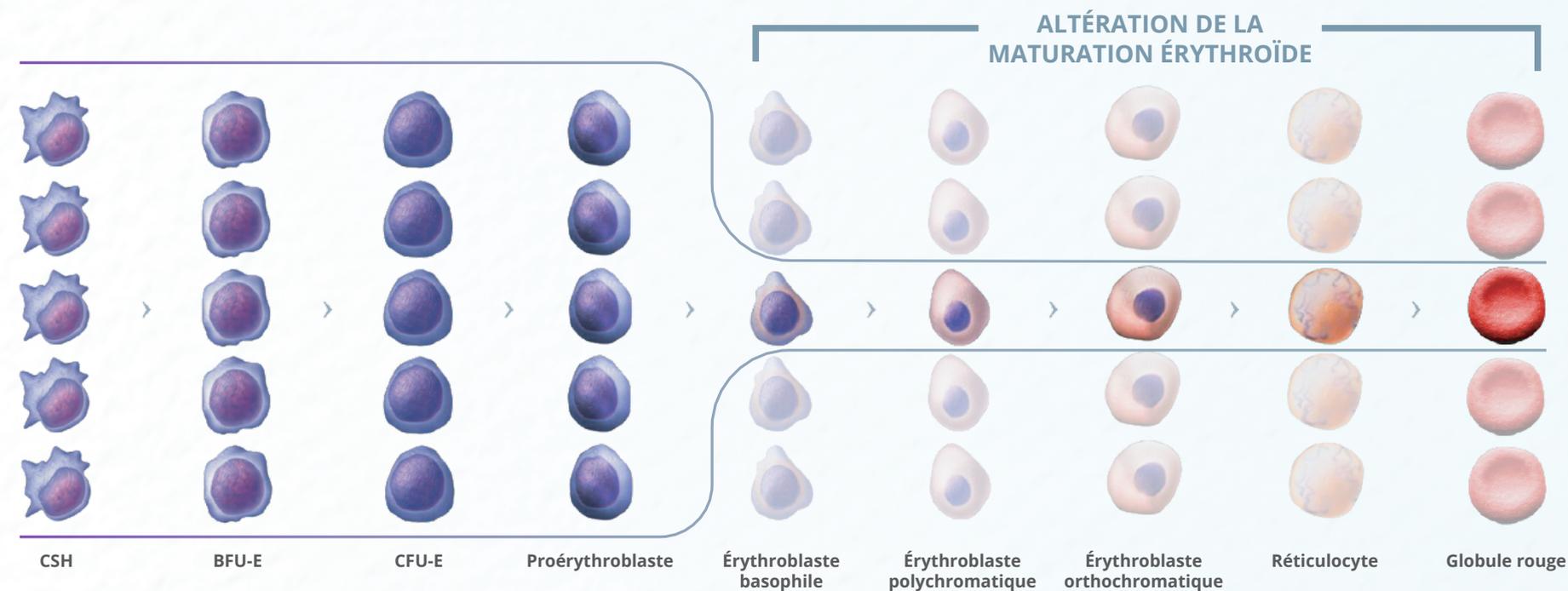
Profil d'innocuité

Posologie et administration

Parcours de patient



L'ALTÉRATION DE LA MATURATION ÉRYTHROÏDE CONTRIBUE À **RENDRE L'ÉRYTHROPOÏÈSE INEFFICACE, CE QUI ENTRAÎNE UNE FAIBLE PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES ET CAUSE UNE ANÉMIE<sup>2</sup>.**



La signalisation de la superfamille des TGF- $\beta$  par la voie SMAD2/3 est anormalement amplifiée dans les cas de maladie caractérisés par une érythropoïèse inefficace, ce qui entraîne une altération de la maturation érythroïde des globules rouges.

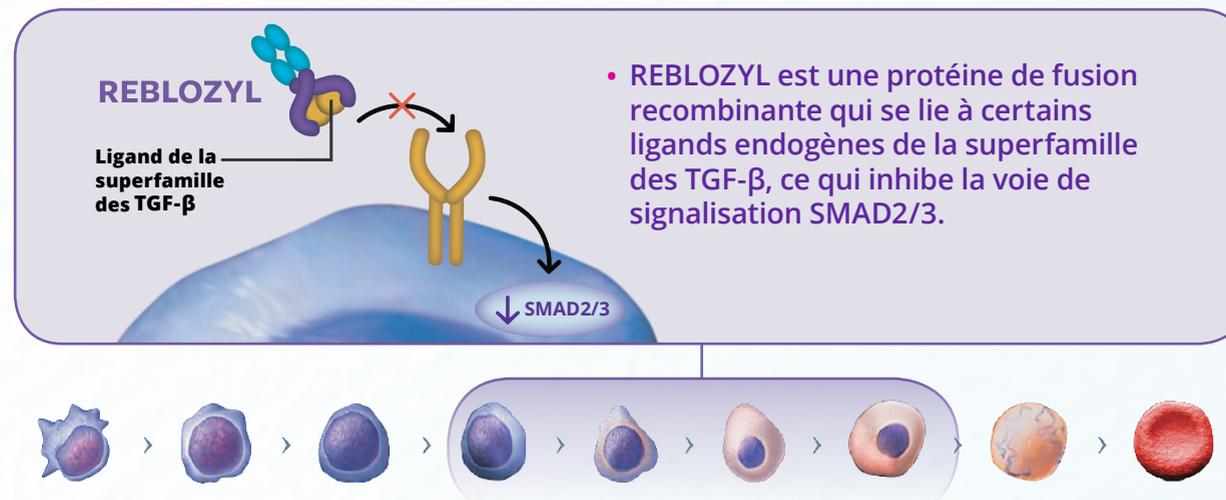
D'après Lodish *et al*, 2010; Fortunel *et al*, 2000; Suragani *et al*, 2014.

BFU-E : burst-forming unit erythroid (unité de formation rapide de cellules progénitrices érythroïdes); CFU-E : colony-forming unit erythroid (unité de formation de colonies de cellules progénitrices érythroïdes); CSH : cellule souche hématopoïétique; TGF- $\beta$  : facteur de croissance transformant bêta.

## MODE D'ACTION

REBLOZYL EST LE **PREMIER ET LE SEUL AGENT DE MATURATION ÉRYTHROÏDE\*** INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES PRÉSENTANT UNE ANÉMIE DÉPENDANTE DE TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES ASSOCIÉE À UNE BÊTA-THALASSÉMIE.

LE MODE D'ACTION DE REBLOZYL REPOSE SUR DES ÉTUDES PRÉCLINIQUES MENÉES SUR DES SOURIS<sup>†</sup>.



### REBLOZYL A FAVORISÉ LA MATURATION ÉRYTHROÏDE

Grâce à la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes)

#### Dans un modèle de $\beta$ -thalassémie, REBLOZYL :

- a inhibé la voie de signalisation SMAD2/3 anormalement amplifiée
- a entraîné une amélioration des paramètres hématologiques associés à une érythropoïèse inefficace chez la souris

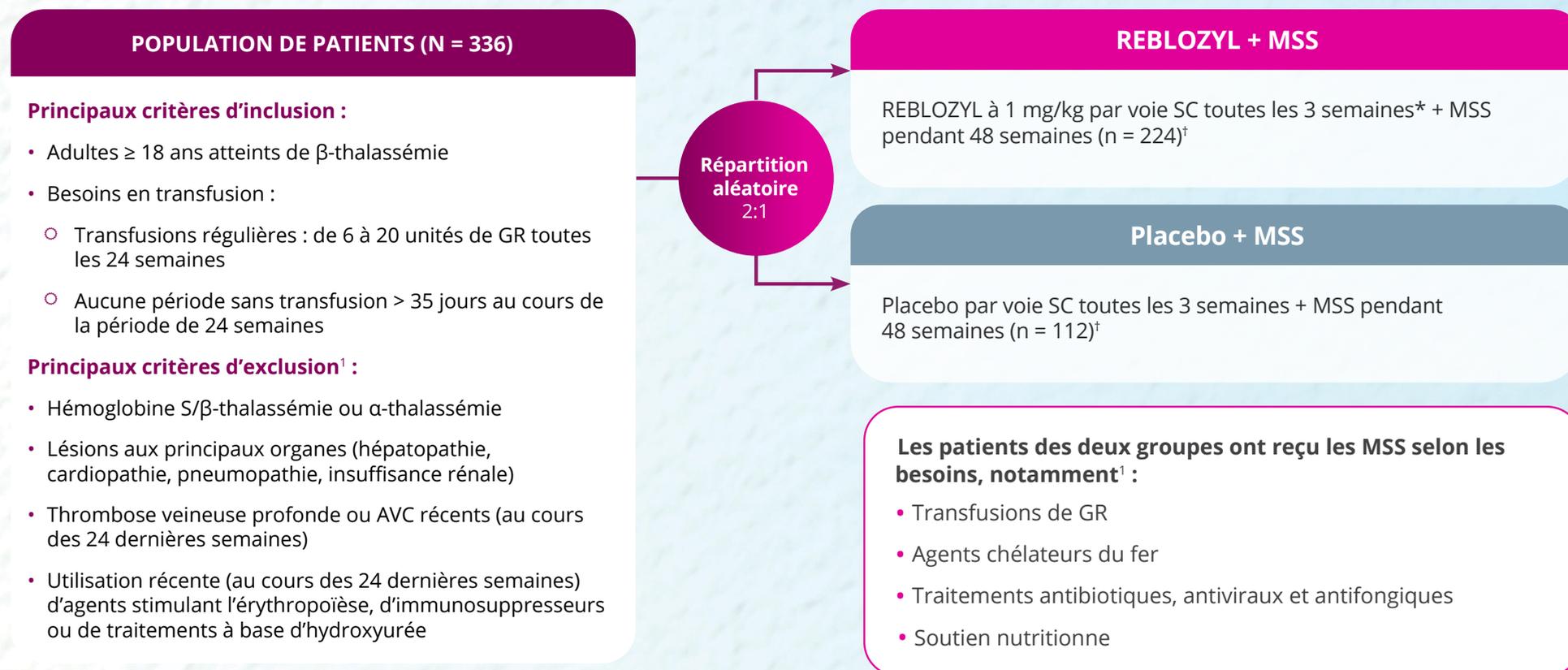
D'après la monographie de REBLOZYL

TGF- $\beta$  : facteur de croissance transformant bêta.

\* La signification clinique comparative n'a pas été établie.

† Portée clinique inconnue.

# REBLOZYL A ÉTÉ ÉTUDIÉ DANS LE CADRE DE BELIEVE, UN ESSAI MULTICENTRIQUE DE PHASE III À DOUBLE INSU, À RÉPARTITION ALÉATOIRE ET CONTRÔLÉ PAR PLACEBO<sup>1</sup>.



D'après la monographie de REBLOZYL

### Principal critère d'évaluation<sup>1</sup>

- Réduction de ≥ 33 % de la charge transfusionnelle de globules rouges par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités de la semaine 13 à la semaine 24

### Critères d'évaluation secondaires clés<sup>1</sup>

- Réduction de ≥ 33 % de la charge transfusionnelle de GR par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités de la semaine 37 à la semaine 48
- Réduction de ≥ 50 % de la charge transfusionnelle de globules rouges par rapport au départ, avec une réduction de ≥ 2 unités :
  - de la semaine 13 à la semaine 24
  - de la semaine 37 à la semaine 48

AVC : accident vasculaire cérébral; GR : globules rouges; MSS : meilleurs soins de soutien; SC : injection sous-cutanée.

\* REBLOZYL a été administré une fois toutes les 3 semaines tant qu'une réduction des besoins en transfusion était observée ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

† L'insu de l'étude a été levée lorsque tous les patients ont reçu au moins 48 semaines de traitement ou ont interrompu leur traitement.

## CARACTÉRISTIQUES INITIALES

### Caractéristiques pathologiques des patients atteints de $\beta$ -thalassémie dans l'essai BELIEVE<sup>1</sup>

Caractéristiques de la maladie	REBLOZYL (n = 224)	Placebo (n = 112)
<b><math>\beta</math>-thalassemia diagnosis, n (%)</b>		
$\beta$ -thalassémie	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/ $\beta$ -thalassémie	31 (13,8)	21 (18,8)
$\beta$ -thalassémie combinée à l' $\alpha$ -thalassémie	18 (8)	8 (7,1)
Données manquantes*	1 (0,4)	0
<b>Charge transfusionnelle initiale 12 semaines avant la répartition</b>		
Nombre médian d'unités/12 semaines (min, max)	6,12 (3, 14)	6,27 (3, 12)
<b><math>\beta</math>-thalassemia gene mutation grouping, n (%)</b>		
$\beta$ 0/ $\beta$ 0	68 (30,4)	35 (31,3)
Non- $\beta$ 0/ $\beta$ 0	155 (69,2)	77 (68,8)
Données manquantes*	1 (0,4)	0
<b>Taux de ferritine sérique initial (<math>\mu</math>g/L)</b>		
Médiane (min, max)	1 441,25 <sup>†</sup> (88, 6 400)	1 301,50 <sup>‡</sup> (136, 6 400)
<b>Splénectomie, n (%)</b>		
Oui	129 (57,6)	65 (58)
Non	95 (42,4)	47 (42)
<b>Âge auquel le patient a commencé à recevoir des transfusions régulières (années)</b>		
Médiane (min, max)	2 <sup>§</sup> (0, 52)	2 <sup>¶</sup> (0, 51)

D'après la monographie de REBLOZYL

### Caractéristiques de la population de patients<sup>1</sup>

- L'âge médian était de 30 ans (plage : de 18 à 66 ans)
- 42 % des patients inscrits étaient des hommes
- 54,2 % des patients étaient de race blanche, 34,8 % étaient asiatiques et 0,3 % étaient afro-américains

$\alpha$ -thalassémie : alpha-thalassémie; HbE : hémoglobine E.

\* La catégorie « Données manquantes » comprend les patients de la population pour lesquels on ne disposait d'aucun résultat pour le paramètre indiqué.

<sup>†</sup> n = 220.

<sup>‡</sup> n = 111.

<sup>§</sup> n = 169.

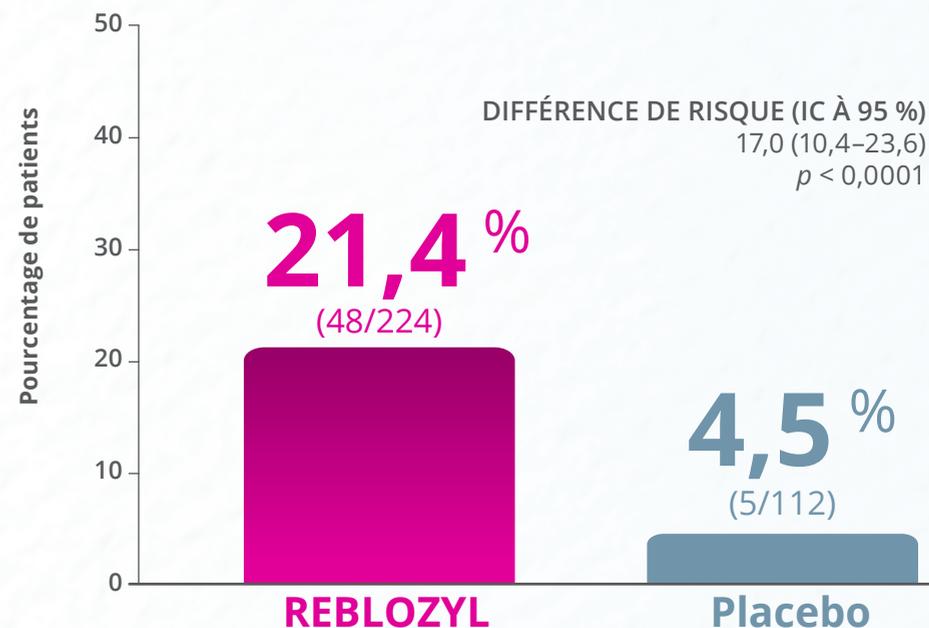
<sup>¶</sup> n = 85.

## PRINCIPAL CRITÈRE D'ÉVALUATION

REBLOZYL A ENTRAÎNÉ DES RÉDUCTIONS SIGNIFICATIVES DE LA **CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR PAR RAPPORT AU PLACEBO**<sup>1</sup>.

PRINCIPAL CRITÈRE D'ÉVALUATION :

**RÉDUCTION DE ≥ 33 % DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR PAR RAPPORT AU DÉPART, AVEC UNE RÉDUCTION DE ≥ 2 UNITÉS DE LA SEMAINE 13 À LA SEMAINE 24**<sup>1</sup>



**Quatre fois plus**  
de patients recevant REBLOZYL ont atteint le critère d'évaluation principal comparativement au placebo.

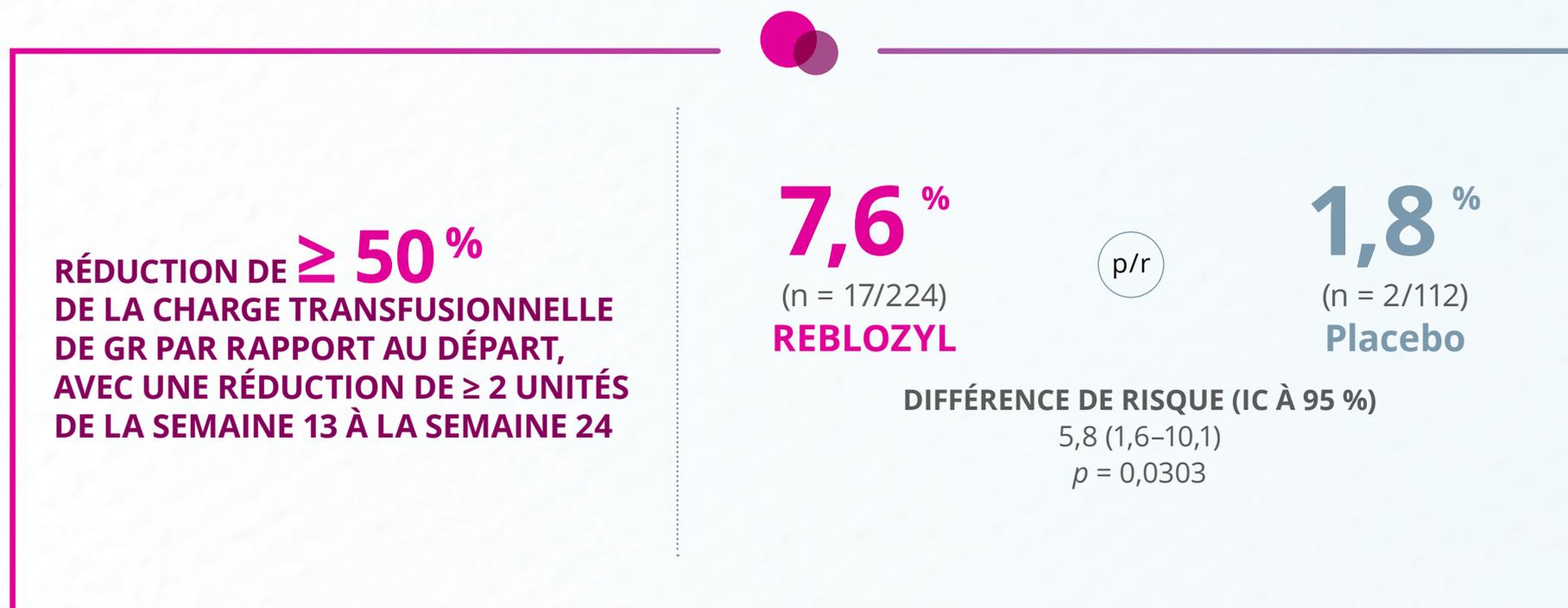
Les résultats d'une analyse de sous-groupes fondée sur le rapport des risques du principal critère d'évaluation se sont révélés généralement uniformes pour l'ensemble des sous-groupes prédéterminés chez<sup>1</sup>:

- les patients porteurs de la mutation du gène  $\beta 0/\beta 0$
- les patients présentant une charge transfusionnelle élevée (>6 unités/12 semaines) au départ

D'après la monographie de REBLOZYL

GR : globules rouges; IC : intervalle de confiance.

DES RÉDUCTIONS SIGNIFICATIVES DE **LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR ONT ÉTÉ OBTENUES ENTRE LA SEMAINE 13 ET LA SEMAINE 24 AVEC REBLOZYL, PAR RAPPORT AU PLACEBO<sup>1</sup>.**



D'après la monographie de REBLOZYL

GR : globules rouges; IC : intervalle de confiance.

DES RÉDUCTIONS SIGNIFICATIVES DE LA **CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR** ONT ÉTÉ OBSERVÉES DE LA SEMAINE 37 À LA SEMAINE 48 AVEC **REBLOZYL, PAR RAPPORT AU PLACEBO**<sup>1</sup>.

RÉDUCTION DE **≥ 33 %** DE LA CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR PAR RAPPORT AU DÉPART, AVEC UNE RÉDUCTION DE **≥ 2 UNITÉS** DE LA SEMAINE 37 À LA SEMAINE 48

**19,6 %**  
(n = 44/224)  
**REBLOZYL**

p/r

**3,6 %**  
(n = 4/112)  
**Placebo**

DIFFÉRENCE DE RISQUE (IC À 95 %)  
16,1 (9,8–22,4)  
 $p < 0,0001$

D'après la monographie de REBLOZYL

GR : globules rouges; IC : intervalle de confiance.

DES RÉDUCTIONS SIGNIFICATIVES DE LA **CHARGE TRANSFUSIONNELLE DE GR** ONT ÉTÉ OBSERVÉES DE LA SEMAINE 37 À LA SEMAINE 48 AVEC **REBLOZYL, PAR RAPPORT AU PLACEBO**<sup>1</sup>.



D'après la monographie de REBLOZYL

GR : globules rouges; IC : intervalle de confiance.

## PROFIL D'INNOCUITÉ

### EFFETS INDÉSIRABLES

- Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EIT) observés dans l'essai BELIEVE reflétaient une durée médiane de traitement de 64,1 semaines (plage de 3 à 97 semaines) pour le groupe REBLOZYL, comparativement à 64,0 semaines (plage de 9 à 92 semaines) pour le groupe placebo<sup>1</sup>.

Tous les EIT observés chez ≥ 5 % des patients traités par REBLOZYL, y compris les EIT de Grade 3 ou 4 observés chez ≥ 1 % des patients traités par REBLOZYL<sup>1\*†</sup>

Classe de système organique/terme privilégié	REBLOZYL N = 223		Placebo N = 109	
	Tous Grades confondus n (%)	Grades 3-4* n (%)	Tous Grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>80 (36)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>36 (33)</b>	<b>0 (0)</b>
Douleur abdominale <sup>§</sup>	31 (14)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Diarrhée	27 (12)	1 (< 1)	11 (10)	0 (0)
Nausées	20 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	<b>105 (47)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>45 (41)</b>	<b>0 (0)</b>
Fatigue	30 (14)	0 (0)	14 (13)	0 (0)
Douleur	13 (6)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>34 (15)</b>	<b>10 (5)</b>	<b>7 (6,4)</b>	<b>1 (1)</b>
Hyperuricémie <sup>  </sup>	19 (9)	9 (4)	1 (1)	0 (0)
<b>Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs</b>	<b>137 (61)</b>	<b>9 (4)</b>	<b>61 (56)</b>	<b>1 (1)</b>
Douleur osseuse	44 (20)	3 (1)	9 (8)	0 (0)
Arthralgie	43 (19)	0 (0)	13 (12)	0 (0)
Douleur dans les membres	21 (9)	0 (0)	9 (8)	0 (0)

EIT : effets indésirables survenus en cours de traitement

\* Les EIT de Grade 3 ou 4 ont été observés à une fréquence plus élevée d'au moins 1 % par rapport au placebo.

† Les EIT sont inclus sans égard au lien de causalité.

‡ Réactions limitées au Grade 3, à l'exception de 4 cas d'hyperuricémie de Grade 4.

§ Le terme regroupe la douleur abdominale et la douleur abdominale supérieure.

|| Le terme regroupe l'hyperuricémie et l'élévation du taux sanguin d'acide urique.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Classe de système organique/terme privilégié	REBLOZYL N = 223		Placebo N = 109	
	Tous Grades confondus n (%)	Grades 3-4* n (%)	Tous Grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
<b>Infections et infestations</b>	<b>141 (63)</b>	<b>15 (7)</b>	<b>63 (58)</b>	<b>6 (6)</b>
Grippe	19 (9)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	14 (6)	1 (0,4)	2 (2)	0 (0)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>90 (40)</b>	<b>9 (4)</b>	<b>39 (29)</b>	<b>1 (1)</b>
Céphalées	56 (26)	1 (< 1)	26 (24)	1 (1)
Étourdissements	25 (11)	0 (0)	5 (5)	0 (0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>71 (32)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>29 (27)</b>	<b>0 (0)</b>
Toux	32 (14)	0 (0)	12 (11)	0 (0)
Douleur buccopharyngée	28 (13)	0 (0)	12 (11)	0 (0)
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>25 (11)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>6 (6)</b>	<b>0 (0)</b>
Hypertension <sup>†</sup>	18 (8)	4 (2)	3 (3)	0 (0)

D'après la monographie de REBLOZYL

- Les EIT les plus courants chez les patients traités par REBLOZYL (fréquence  $\geq 10\%$  et  $\geq 1\%$  par rapport au placebo) étaient les suivants<sup>1</sup> :
  - Céphalées (26 %)
  - Douleurs osseuses (20 %)
  - Arthralgie (19 %)
  - Fatigue (14 %)
  - Toux (14 %)
  - Douleurs abdominales (14 %)
  - Diarrhée (12 %)
  - Étourdissements (11 %)
- Des EIT graves sont survenus chez 15,2 % des patients traités par REBLOZYL comparativement à 5,2 % des patients recevant le placebo.
  - Des infections graves sont survenues en cours de traitement chez 5,8 % des patients traités par REBLOZYL comparativement à 2,8 % des patients recevant le placebo.

EIT : effets indésirables survenus en cours de traitement

\* Réactions limitées au Grade 3, à l'exception de 4 cas d'hyperuricémie de Grade 4.

† Le terme regroupe l'hypertension essentielle, l'hypertension et la crise hypertensive.

## PROFIL D'INNOCUITÉ

# ARRÊT DU TRAITEMENT ET MODIFICATIONS DES DOSES EN RAISON D'EFFETS INDÉSIRABLES<sup>1</sup>

**5,4%**  
REBLOZYL

p/r

**0,9%**  
Placebo

### ARRÊT DÉFINITIF EN RAISON D'UN EFFET INDÉSIRABLE

Les effets indésirables les plus fréquents qui ont entraîné l'abandon du traitement par REBLOZYL comprenaient l'arthralgie (0,9 %), la dorsalgie (0,9 %) et la thrombose veineuse profonde (0,9 %).

**2,7%**  
REBLOZYL

p/r

**2,8%**  
Placebo

### RÉDUCTION DE LA DOSE EN RAISON D'UN EFFET INDÉSIRABLE

L'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose de REBLOZYL était l'hypertension (0,9 %).

**15,2%**  
REBLOZYL

p/r

**10,1%**  
Placebo

### REPORT D'UNE DOSE/INTERRUPTION DU TRAITEMENT EN RAISON D'UN EFFET INDÉSIRABLE

Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment au report d'une dose ou à l'interruption du traitement par REBLOZYL comprenaient les suivants : infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), augmentation du taux d'ALT (1,3 %) et toux (1,3 %).

D'après la monographie de REBLOZYL

ALT : alanine aminotransférase.

## PROFIL D'INNOCUITÉ

# CERTAINES ANOMALIES DE LABORATOIRE SIGNALÉES DANS L'ESSAI BELIEVE<sup>1</sup>

Variation des valeurs de laboratoire	REBLOZYL N = 223 n (%)	Placebo N = 109 n (%)
ALT ≥ 3 x LSN	26 (12)	13 (12)
AST ≥ 3 x LSN	25 (11)	5 (5)
PA ≥ 2 x LSN	17 (8)	1 (1)
Bilirubine totale ≥ 2 x LSN	143 (64)	51 (47)
Bilirubine directe ≥ 2 x LSN	13 (6)	4 (4)
Taux de créatine > 2 fois le taux initial	6 (3)	0
Clairance de la créatinine < 0,5 fois le taux initial	7 (3)	0
Leucocytes > 2 fois la valeur initiale et > LSN	11 (5)	2 (2)

D'après la monographie de REBLOZYL

### Immunogénicité

Parmi les 284 patients atteints de  $\beta$ -thalassémie traités par REBLOZYL et qui étaient évaluables pour la présence d'anticorps anti-luspatercept, 4 (1,4 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-luspatercept apparus pendant le traitement, y compris 2 patients (0,7 %) qui avaient des anticorps neutralisants<sup>1</sup>.

Aucune réaction d'hypersensibilité systémique aiguë grave n'a été signalée chez les patients porteurs d'anticorps anti-luspatercept dans les essais cliniques sur REBLOZYL, et aucune association n'a été établie entre les réactions d'hypersensibilité ou les réactions au point d'injection et la présence d'anticorps anti-luspatercept<sup>1</sup>.

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale; PA : phosphate alcalin.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

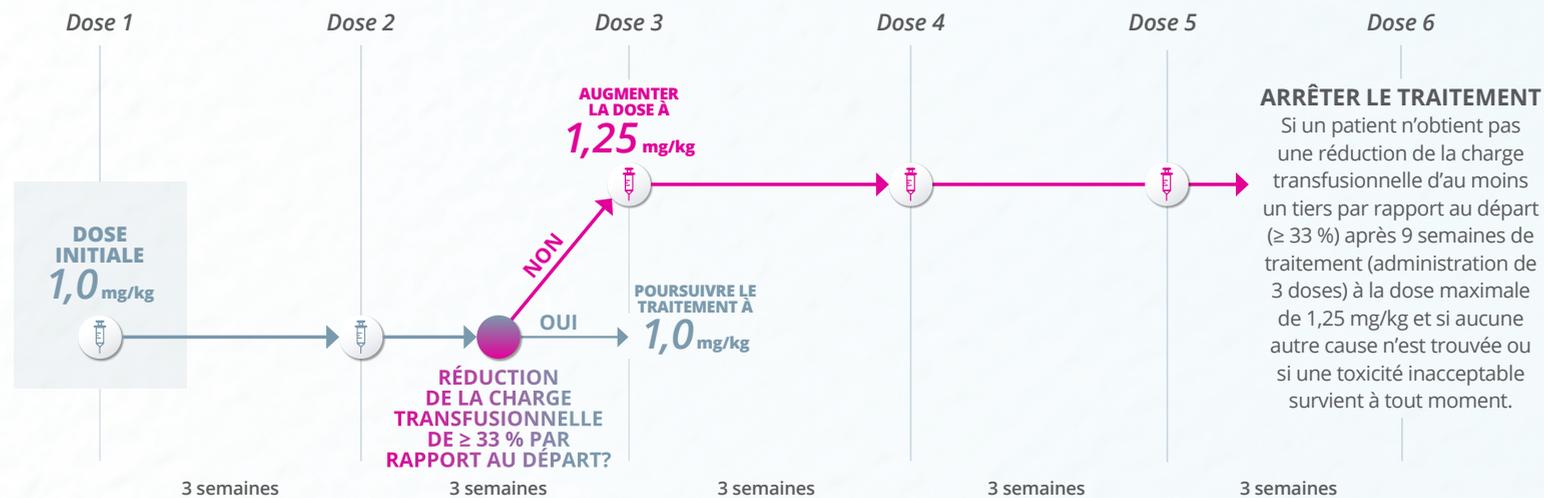
# RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES POUR REBLOZYL

### Évaluer le taux d'Hb avant chaque administration<sup>1</sup>.

- Amorcer le traitement à la posologie initiale recommandée de 1 mg/kg par injection sous-cutanée (SC) toutes les 3 semaines.
- Le taux d'hémoglobine doit être évalué avant chaque administration pour déterminer la posologie. Si une transfusion de globules rouges a eu lieu avant l'administration, le taux d'Hb préalable à la transfusion doit être pris en considération pour déterminer la posologie.
- Si le taux d'Hb précédant l'administration est  $\geq 115$  g/L et s'il n'est pas influencé par une transfusion récente, retarder l'administration jusqu'à ce que le taux d'Hb soit  $\leq 110$  g/L.

### Aucune réduction de la charge transfusionnelle après au moins 6 semaines?

Augmenter la dose à 1,25 mg/kg (dose maximale) si un patient n'obtient pas de réponse, définie comme une réduction de la charge transfusionnelle d'au moins un tiers par rapport au départ ( $\geq 33\%$ ), après au moins 2 doses consécutives (6 semaines) de 1 mg/kg.



D'après la monographie de REBLOZYL

### Considérations posologiques

- Aucune recommandation posologique n'est disponible pour les patients présentant une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) en raison de données cliniques limitées.
- Tenir compte du risque de l'utilisation de REBLOZYL chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie qui ont été exclus des essais cliniques, c'est-à-dire les patients atteints d'hypertension non maîtrisée ou ayant subi une thrombose veineuse profonde ou un AVC au cours des 24 semaines précédentes, ou ayant pris un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) au cours des 24 semaines précédentes.
- Arrêter le traitement par REBLOZYL en cas d'apparition de masses hématopoïétiques extramédullaires provoquant des complications graves.

AVC : accidents vasculaires cérébraux; Hb : hémoglobine.

Si une administration prévue de REBLOZYL est oubliée, administrer REBLOZYL dès que possible et poursuivre le traitement comme prescrit, avec un intervalle d'au moins 3 semaines entre les doses<sup>1</sup>.

## AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES RECOMMANDÉS\*

### Taux d'Hb avant l'administration ≥ 115 g/L ou augmentation

- Si le taux d'Hb précédant l'administration est ≥ 115 g/L en l'absence de transfusions, reporter la dose et reprendre le traitement lorsque le taux d'Hb est ≤ 110 d/L.

S'il y a une augmentation du taux d'Hb > 20 g/L dans les 3 semaines suivant la dose précédente, et en l'absence de transfusion, réduire la dose<sup>1</sup>.

### RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES POUR REBLOZYL DANS LES CAS DE B-THALASSÉMIE

Dose actuelle	Recommandation posologique
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg
0,6 mg/kg	Arrêter REBLOZYL

### Modifications de la dose en cas de réactions indésirables<sup>1</sup>

Réactions indésirables <sup>†</sup>	Modification de la posologie
Toute réaction de Grade 2	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au Grade ≤ 1
<b>Grade 3 ou 4</b>	
Réactions d'hypersensibilité	Arrêter REBLOZYL
Leucocytose <sup>‡</sup> ou tumeur maligne hématologique soupçonnée	Retarder la dose jusqu'à résolution. Arrêter le traitement si la tumeur maligne hématologique est confirmée.
Autres réactions indésirables	Retarder la dose jusqu'à résolution

Veillez consulter la monographie du produit pour connaître les directives complètes relatives aux recommandations posologiques et à l'administration.

Hb : hémoglobine; NCI-CTCAE : *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

\* La dose peut être augmentée à 1,25 mg/kg à n'importe quel moment pendant le traitement après que les patients ont reçu au moins 2 doses consécutives de 1 mg/kg.

† Grades selon les critères NCI-CTCAE ou, en l'absence de définition, Grade 1 : intensité légère, Grade 2 : intensité modérée, Grade 3 : intensité grave et Grade 4 : potentiellement mortelle.

‡ La leucocytose est définie comme un nombre de globules blancs > 100 000/μL.

## RECONSTITUTION DE REBLOZYL

# REBLOZYL DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ ET ADMINISTRÉ PAR UN PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ<sup>1</sup>.

REBLOZYL est offert en 2 concentrations sous forme de poudre pour reconstitution dans des flacons à usage unique<sup>1</sup>.

VOLUMES DE RECONSTITUTION			
Format du flacon	Quantité d'eau stérile pour injection (USP) requise pour la reconstitution	Volume approximatif pour administration	Concentration nominale par mL
Flacon de 25 mg	0,68 mL	0,5 mL	25 mg/0,5 mL (50 mg/mL)
Flacon de 75 mg	1,6 mL	1,5 mL	75 mg/1,5 mL (50 mg/mL)

D'après la monographie de REBLOZYL



### Lors de la reconstitution, les professionnels de la santé doivent<sup>1</sup> :

- utiliser de l'eau stérile pour injection (USP) seulement.
- calculer le nombre de flacons de REBLOZYL requis pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient.
- utiliser une seringue avec des graduations appropriées afin d'obtenir une dose précise.
- une fois reconstituée, la solution a un pH de 6,5.

## RECONSTITUTION DE REBLOZYL

### DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION DE REBLOZYL :

Suivre les étapes suivantes pour reconstituer correctement REBLOZYL<sup>1</sup>



**1 Utiliser de l'eau stérile pour injection (USP).** Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection (USP) en utilisant les volumes décrits dans le tableau des volumes de reconstitution de la [page 16](#) et en dirigeant le jet directement vers la poudre lyophilisée. Laisser reposer pendant 1 minute.



**4 Inspecter.** Inspecter le contenu du flacon à la recherche de toute particule non dissoute dans la solution. S'il reste de la poudre non dissoute, répéter l'étape 3 jusqu'à dissolution complète.



**7 Inspecter.** Il faut toujours inspecter visuellement les médicaments parentéraux avant leur administration pour déceler la présence de particules ou d'un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent. REBLOZYL est une solution incolore à légèrement jaune, translucide à légèrement opalescente, exempte de particules étrangères. Ne pas utiliser si du produit non dissous ou des particules étrangères sont observés.



**2 Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution.** L'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution ne doivent pas servir aux injections SC.



**5 Mélanger et attendre.** Inverser le flacon et le faire tourner délicatement en position inversée pendant 30 secondes. Remettre le flacon à l'endroit en position verticale et le laisser reposer pendant 30 secondes.



**8 Entreposage.** Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement :

- Conserver à la température ambiante, de 20 °C à 25 °C, dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 8 heures. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures suivant la reconstitution.
- Autrement, la solution reconstituée peut être conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 24 heures. Retirer du réfrigérateur de 15 à 30 minutes avant l'injection pour permettre à la solution d'atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins inconfortable. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures suivant la reconstitution.



**3 Mélanger et attendre.** Faire tourner délicatement le flacon pendant 30 secondes. Cesser de remuer le flacon et le laisser reposer en position verticale pendant 30 secondes.



**6 Répéter.** Répéter l'étape 5 sept autres fois pour assurer la reconstitution complète du produit sur les côtés du flacon.

D'après la monographie de REBLOZYL

SC : injection sous-cutanée.

## ADMINISTRATION DE REBLOZYL PAR VOIE SC

- Avant l'injection, permettre à la solution d'atteindre la température ambiante afin que l'injection soit moins inconfortable<sup>1</sup>.

### ÉTAPE

#### 1 Vérifier la dose correcte pour le patient.

- Calculer le volume de dosage total exact de la solution à 50 mg/mL requise pour le patient conformément au tableau de la [page 16](#).

### ÉTAPE

#### 2 Planifier l'injection et s'y préparer.

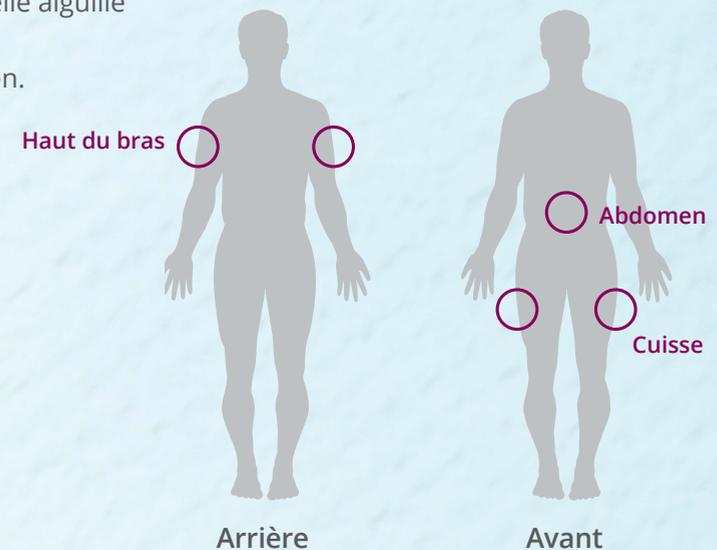
- À l'aide d'une seringue, prélever lentement le volume de solution reconstituée de REBLOZYL à partir du ou des flacons à usage unique.
- Diviser les doses nécessitant des volumes de solution reconstituée plus importants (c.-à-d. > 1,2 mL) en injections distinctes de volume semblable et les administrer dans différents sites.

### ÉTAPE

#### 3 Procéder à l'administration SC.

- Si plusieurs injections sont requises, utiliser une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille pour chaque injection sous-cutanée.
- Administrer l'injection par voie SC dans le haut du bras, la cuisse et/ou l'abdomen.

**REMARQUE :** Jeter toute portion inutilisée. Ne pas combiner les portions inutilisées provenant des flacons. Ne pas administrer plus d'une dose du même flacon. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments<sup>1</sup>.



D'après la monographie de REBLOZYL

SC : injection sous-cutanée.

# REBLOZYL DOIT ÊTRE CONSERVÉ AU RÉFRIGÉRATEUR<sup>1</sup>.



### Entreposage des flacons de produit non reconstitué

- Conserver les flacons de produit non reconstitué au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans leur emballage original pour les protéger de la lumière.
- Ne pas congeler.



### Entreposage de la solution reconstituée

- Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, conserver à la température ambiante, de 20 °C à 25 °C, dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 8 heures. Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 8 heures suivant la reconstitution.
- Autrement, la solution reconstituée peut-être conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C dans le flacon d'origine pendant une période maximale de 24 heures.
  - Retirer du réfrigérateur de 15 à 30 minutes avant l'injection pour permettre à la solution d'atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins inconfortable.
  - Jeter la solution si elle n'est pas utilisée dans les 24 heures suivant la reconstitution.
- Ne pas congeler la solution reconstituée.



## PARCOURS DE PATIENT

### VOICI GISELLE\*

GISELLE EST ÂGÉE DE 21 ANS.

#### Diagnostic

- Elle a reçu un diagnostic de  $\beta$ -thalassémie intermédiaire ( $\beta 0\beta+$ ) à l'âge de 8 ans au terme d'une évaluation de son retard de croissance<sup>6</sup>.
- Depuis son diagnostic, elle reçoit régulièrement des transfusions et depuis l'âge de 10 ans, un traitement chélateur du fer.
- Il y a un an, elle est passée des soins pour enfants aux soins pour adultes.

**Giselle est atteinte de  $\beta$ -thalassémie intermédiaire accompagnée de faibles taux d'hémoglobine avant les transfusions.**

#### Résultats des analyses de laboratoire au suivi<sup>†</sup>

- Taux d'hémoglobine avant les transfusions : 85 g/L
- Taux d'hémoglobine après les transfusions : 110 g/L
- Taux de ferritine sérique : 1 900  $\mu$ g/L
- Concentration hépatique en fer : 6,5 mg/g de poids sec

#### Traitement

**Transfusions de GR à raison de 3 unités toutes les 4 semaines (durée d'administration moyenne de 4 heures)<sup>7</sup>**

- Les transfusions suppriment l'érythropoïèse inefficace dans les cas d'anémie associée à la  $\beta$ -thalassémie<sup>6,8</sup>.

**Traitement par chélation du fer pris une fois par jour**

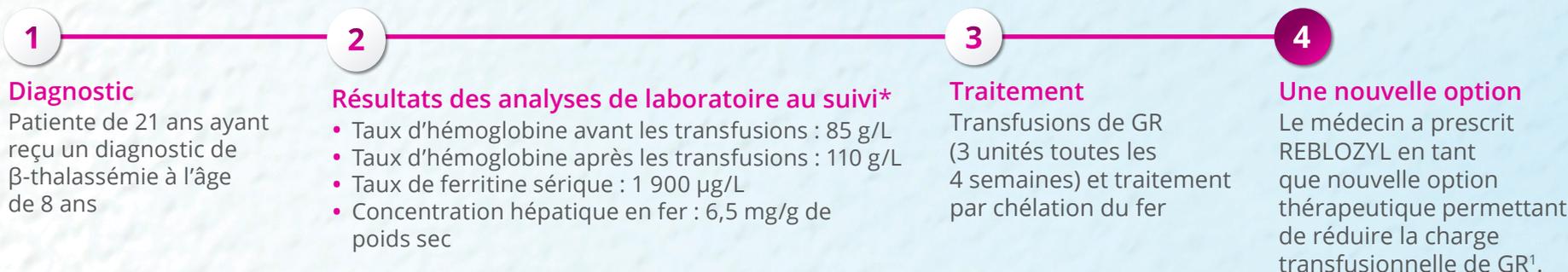
- Le traitement par chélation du fer contribue à prendre en charge la surcharge en fer<sup>9</sup>.

**Envisager de prescrire REBLOZYL dans les cas d'anémie dépendante des transfusions de GR associée à la bêta-thalassémie<sup>1</sup>.**

GR = globule rouge.

\* Giselle est une patiente hypothétique; il ne s'agit pas d'une participante à un essai clinique. L'expérience des patients réels pourrait varier.

† Chez les femmes, la plage normale est de 121 à 151 g/L pour le taux sérique d'hémoglobine et de 12 à 150  $\mu$ g/L pour le taux sérique de ferritine<sup>10,11</sup>.



### Usage clinique :

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'autorise donc pas l'utilisation chez les enfants.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** On n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients plus âgés ( $\geq$  65 ans) et les patients plus jeunes, par rapport au placebo. Les études cliniques sur REBLOZYL dans le traitement de la  $\beta$ -thalassémie ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour établir si ces derniers répondent autrement au traitement que les patients plus jeunes

### Mises en garde et précautions pertinentes :

- Masses hématoïétiques extramédullaires : Surveiller les patients atteints de  $\beta$  thalassémie. Non recommandé pour les patients devant être traités pour des masses liées à l'HEM1. Masses hématoïétiques extramédullaires : Surveiller les patients atteints de  $\beta$  thalassémie. Non recommandé pour les patients devant être traités pour des masses liées à l'HEM<sup>1</sup>.
- Hypertension : Mesurer la tension artérielle avant chaque administration<sup>1</sup>.
- Les événements thromboemboliques comprennent la thrombose veineuse profonde, les embolies pulmonaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Envisager une thromboprophylaxie chez les patients atteints de  $\beta$  thalassémie à risque plus élevé et à risque accru d'ÉTÉ<sup>1</sup>.
- Surveillance et tests de laboratoire : Évaluer et examiner les taux d'Hb avant chaque administration de REBLOZYL<sup>1</sup>.
- Femmes enceintes : Le médicament peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On doit aviser les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant leur traitement par REBLOZYL. Il est aussi recommandé à ces femmes d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant leur traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose<sup>1</sup>.
- L'utilisation sécuritaire de REBLOZYL pendant l'allaitement n'a pas été établie<sup>1</sup>.

### Pour de plus amples renseignements :

Veuillez consulter la [monographie de REBLOZYL](#) pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, qui n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez également obtenir la monographie du produit en communiquant avec notre Service des affaires médicales : **1-866-463-6267**.

GR : globules rouges; Hb : hémoglobine.

\* Chez les femmes, la plage normale est de 121 à 151 g/L du taux sérique d'hémoglobine et de 12 à 150  $\mu$ g/L pour le taux sérique de ferritine<sup>10,11</sup>.

# VOICI REBLOZYL



## REBLOZYL a favorisé la maturation érythroïde par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes) chez la souris<sup>1\*</sup>.

- REBLOZYL se lie à plusieurs ligands endogènes de la superfamille des TGF- $\beta$ , ce qui inhibe la voie de signalisation SMAD2/3.
- Dans des modèles de  $\beta$ -thalassémie, REBLOZYL a inhibé la voie de signalisation SMAD2/3 anormalement amplifiée et a amélioré les paramètres hématologiques associés à une érythropoïèse inefficace.



## REBLOZYL a entraîné des réductions significatives de la charge transfusionnelle de GR par rapport au placebo<sup>1</sup>.

- 21,4 % des patients ont obtenu une réduction de  $\geq 33$  % de la charge transfusionnelle par rapport à la valeur initiale, avec une réduction de  $\geq 2$  unités de la semaine 13 à la semaine 24, comparativement à 4,5 % avec le placebo ( $p < 0,0001$ ).
- 7,6 % des patients ont obtenu une réduction de  $\geq 50$  % de la charge transfusionnelle par rapport à la valeur initiale, avec une réduction de  $\geq 2$  unités de la semaine 13 à la semaine 24, comparativement à 1,8 % avec le placebo ( $p < 0,0303$ ).



## Le profil d'innocuité de REBLOZYL a été évalué dans le cadre de BELIEVE, un essai de phase III<sup>1</sup>.

- Les effets indésirables survenus pendant le traitement (EIT) les plus courants chez les patients traités par REBLOZYL (fréquence  $\geq 10$  % et  $\geq 1$  %, par rapport au placebo) étaient : céphalées (26 %), douleurs osseuses (20 %), arthralgie (19 %), fatigue (14 %), toux (14 %), douleurs abdominales (14 %), diarrhée (12 %) et étourdissements (11 %).
- Des EIT graves sont survenus chez 15,2 % des patients traités par REBLOZYL comparativement à 5,2 % des patients recevant le placebo.



## Le traitement par REBLOZYL doit être arrêté en l'absence de réponse après 9 semaines de traitement à la dose maximale si aucune autre cause n'est trouvée ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment<sup>1</sup>.

- La dose initiale recommandée de REBLOZYL est de 1 mg/kg une fois toutes les 3 semaines par injection SC.
- En l'absence de réduction de la charge transfusionnelle d'au moins un tiers par rapport au départ ( $\geq 33$  %) après au moins 2 doses consécutives de 1 mg/kg (6 semaines), il est possible de faire passer la dose à 1,25 mg/kg (dose maximale).

EIT : effets indésirables survenus en cours de traitement; GR : globules rouges; SC : injection sous-cutanée; TGF- $\beta$  : facteur de croissance transformant bêta.

\*Portée clinique inconnue.

**RÉFÉRENCES :** 1. Monographie de produit de REBLOZYL. Celgene Inc., 21 novembre 2020. 2. Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease. *Br J Haematol* 2016;174:661–673. 3. Lodish H, Flygare J, Chou S. From stem cell to erythroblast: regulation of red cell production at multiple levels by multiple hormones. *IUBMB Life* 2010;62:492–496. 4. Fortunel NO, Hatzfeld A, Hatzfeld JA. Transforming growth factor- $\beta$ : pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. *Blood* 2000;96:2022–2036. 5. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20:408–414. 6. Chonot S, Quinn CT. Current standards of care and long term outcomes for thalassemia and sickle cell disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;1013:59–87. 7. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of TD thalassemia. 3e édition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation. 2014. Consulté en septembre 2020. 8. Breda L, Rivella S. Modulators of erythropoiesis: emerging therapies for hemoglobinopathies and disorders of red cell production. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(2):375–386. 9. Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, et al. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD012349. 10. Hemoglobin. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine. Medical Encyclopedia. <https://medlineplus.gov/ency/article/003645.htm>. Consulté en mai 2023. 11. Ferritin blood test. Mount Sinai. <https://www.mountsinai.org/health-library/tests/ferritin-blood-test>. Consulté en mai 2023.



REBLOZYL et le logo REBLOZYL sont des marques déposées de Celgene Corporation, utilisée sous licence par Celgene Inc.  
© 2023 Celgene Corporation

 Bristol Myers Squibb<sup>MD</sup>

 MEMBRE DE  
MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA

Pr **Reblozyl**<sup>MD</sup>  
luspatercept pour injection

2007-CA-2300016F

Mécanisme de la  
maladie/mode d'action

Étude clinique BELIEVE

Résultats relatifs à  
l'efficacité

Profil d'innocuité

Posologie et  
administration

Parcours de patient

