



DÉCOUVREZ REBLOZYL^{MD}

*Le premier et le seul agent de maturation érythroïde indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui est attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne et ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas.**

REBLOZYL (luspatercept pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges (GR) sur une période de 8 semaines, attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne et ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas¹.

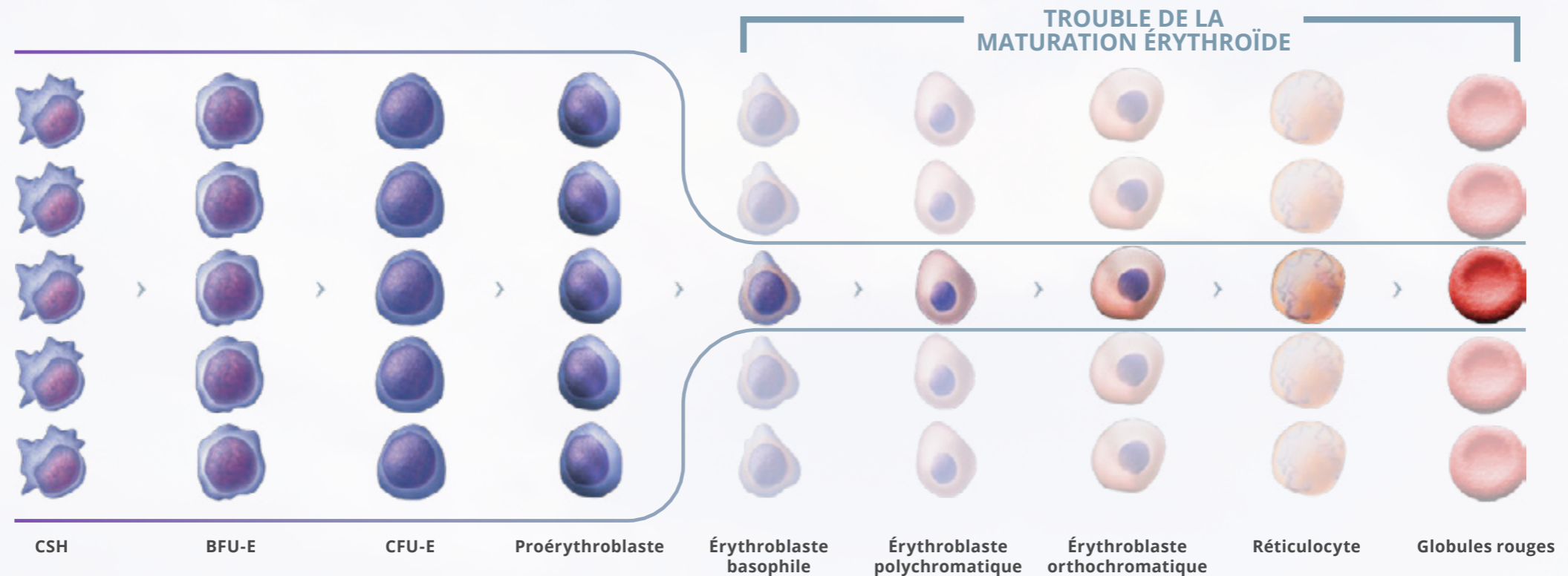
REBLOZYL est un agent de maturation érythroïde. Il n'est pas indiqué comme substitut aux transfusions de GR chez les patients qui nécessitent une correction immédiate de l'anémie¹.

* La portée clinique de cette comparaison est inconnue.

 Bristol Myers Squibb^{MC}

 **Reblozyl**^{MC}
luspatercept pour injection

L'ALTÉRATION DE LA MATURATION ÉRYTHROÏDE CONTRIBUE À RENDRE L'ÉRYTHROPOÏÈSE INEFFICACE, CE QUI ENTRAÎNE UNE FAIBLE PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES ET CAUSE UNE ANÉMIE²



ÉRYTHROPOÏÈSE AU STADE PRÉCOCE³
L'érythropoïétine endogène (EPO) régule la prolifération

ÉRYTHROPOÏÈSE AU STADE AVANCÉ^{4,5}
Certains ligands de la superfamille des TGF-β aident à réguler la maturation

Les TGF-β, une superfamille qui transmet des signaux au moyen des SMAD2/3, sont anormalement nombreux dans le cas de maladies caractérisées par une érythropoïèse inefficace, ce qui entraîne une maturation des érythrocytes des globules rouges.

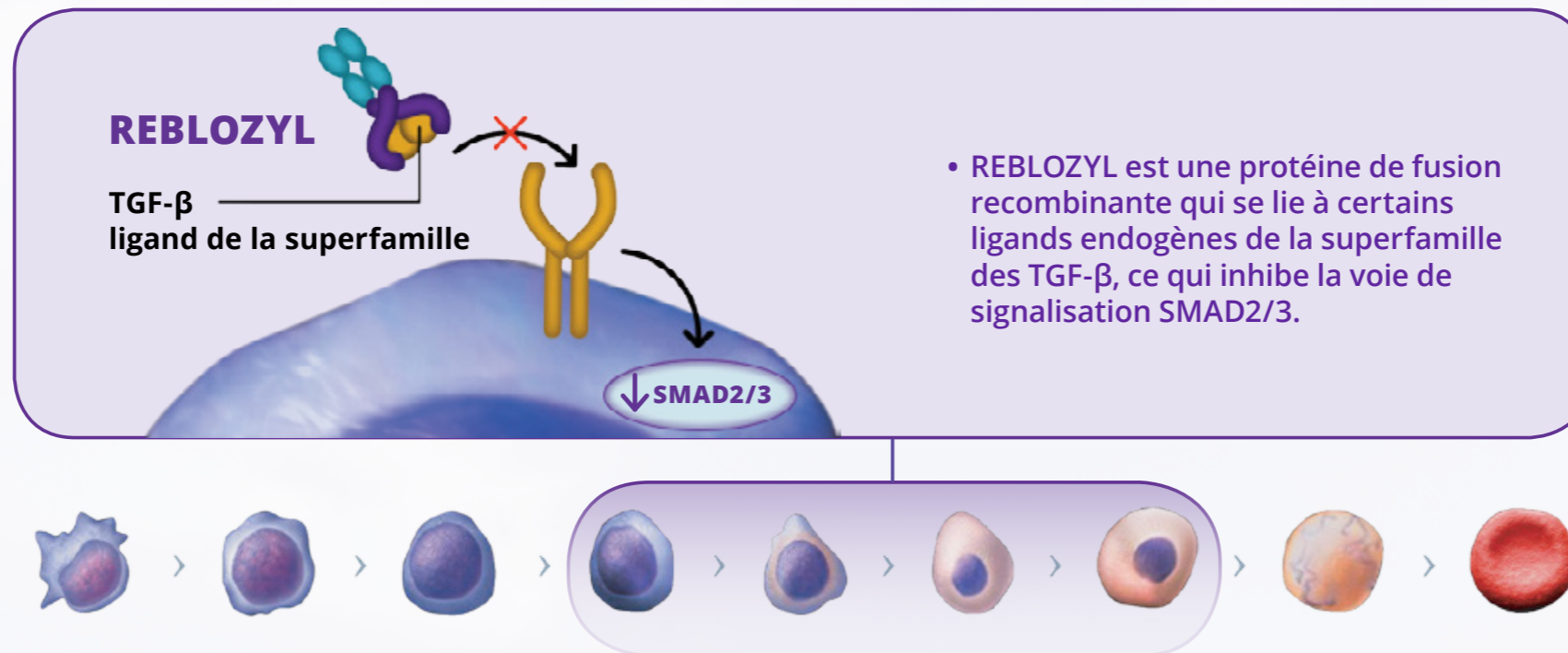
D'après Lodish, *et coll.* (2010), Fortunel, *et coll.* (2000) et Suragani, *et coll.* (2014).

BFU-E : Cellule de la lignée érythroïde formant de grandes colonies. CFU-E : Unité formant des colonies de la lignée érythroïde. CSH : Cellule souche hématopoïétique. TGF-β : Facteur de croissance transformant bêta.

DÉCOUVREZ REBLOZYL

Le premier et le seul agent de maturation érythroïde indiqué chez les adultes présentant une anémie dépendante des transfusions attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas^{1*}

EXAMINONS DE PLUS PRÈS LE MODE D'ACTION DE REBLOZYL SELON LES ÉTUDES PRÉCLINIQUES MENÉES CHEZ DES SOURIS^{1†}



REBLOZYL A FAVORISÉ LA MATURATION ÉRYTHROÏDE Par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes)

D'après la monographie de REBLOZYL.

REBLOZYL (luspatercept pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges (GR) sur une période de 8 semaines, attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas¹.

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'anémie¹.

* La portée clinique de cette comparaison est inconnue.

† La portée clinique est inconnue.

TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta.



CARL

N'a pas répondu au traitement par ASE



DOROTHÉE

A arrêté de répondre au traitement par ASE



ÉRIC

Peu susceptible de répondre au traitement par ASE

IDENTIFIER LE PATIENT ATTEINT DE SMD CANDIDAT AU TRAITEMENT PAR REBLOZYL^{1,6,7}



D'après la monographie de REBLOZYL, Greenberg, *et coll.* (2012) et Fenaux, *et coll.* (2020).

ASE : agent stimulant l'érythropoïèse; IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised (score pronostique international révisé); OMS : Organisation mondiale de la Santé; SMD : Syndrome myélodysplasique; U : unité.



CARL*

Présente un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire	Échec du traitement par ASE ou traitement par ASE non approprié	Reçoit des transfusions de globules rouges (GR)	Présente des sidéroblastes en couronne (SC)
Classification IPSS-R : SMD de faible risque (score de risque : 3,0)	EPO sérique 300 U/L	3 unités de GR toutes les 8 semaines	SC +28 %
Carl est dépendant des transfusions et n'a pas répondu au traitement par EPO.			

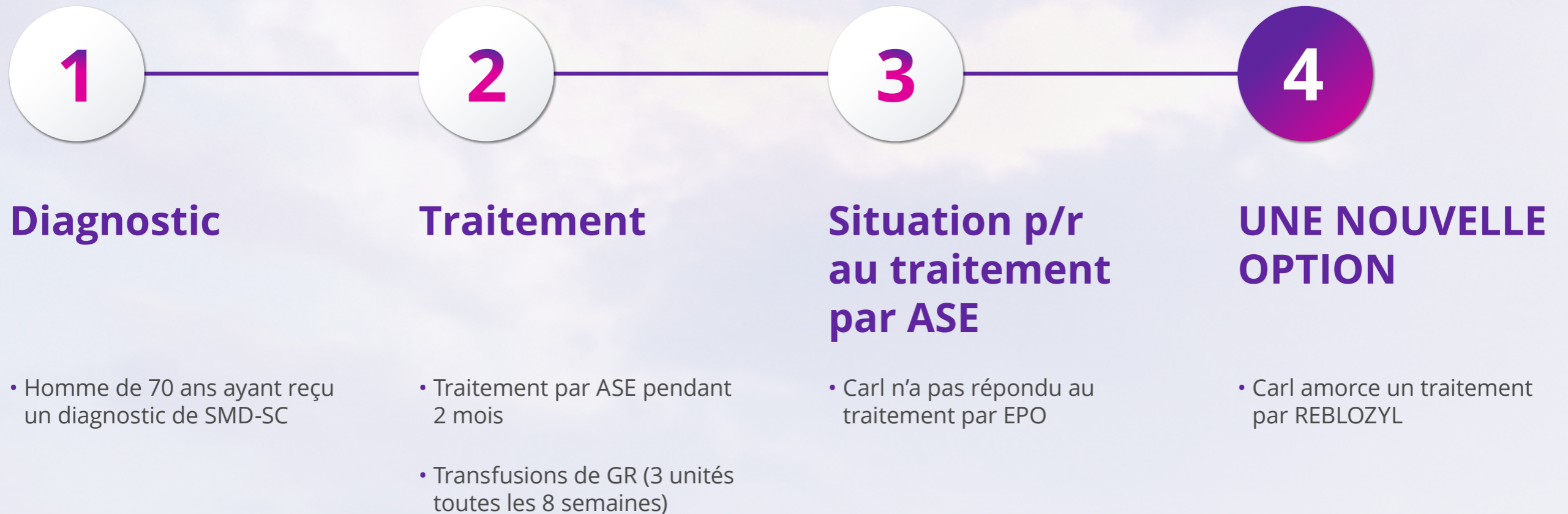
Considéreriez-vous un patient tel que Carl comme un candidat au traitement par REBLOZYL?

* Carl est un patient hypothétique; il ne s'agit pas d'un participant à un essai clinique. L'expérience des patients réels peut varier.

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised (score pronostique international révisé); SMD : Syndrome myélodysplasique; U : unité.



CARL*



* Carl est un patient hypothétique; il ne s'agit pas d'un participant à un essai clinique. L'expérience des patients réels peut varier.
ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; SMD-SC : SMD avec sidéroblastes en couronne.



DOROTHÉE*

Présente un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire	Échec du traitement par ASE ou traitement par ASE non approprié	Reçoit des transfusions de globules rouges (GR)	Présente des sidérolastes en couronne (SC)
Classification IPSS-R : SMD de très faible risque (score de risque : 1,5)	EPO sérique 190 U/L	2 unités de GR toutes les 8 semaines	SC +12 % avec mutation <i>SF3B1</i>
Après un traitement par ASE de 17 mois, l'équipe soignante Dorothee a maintenant établi qu'elle n'a pas répondu au traitement par EPO.			

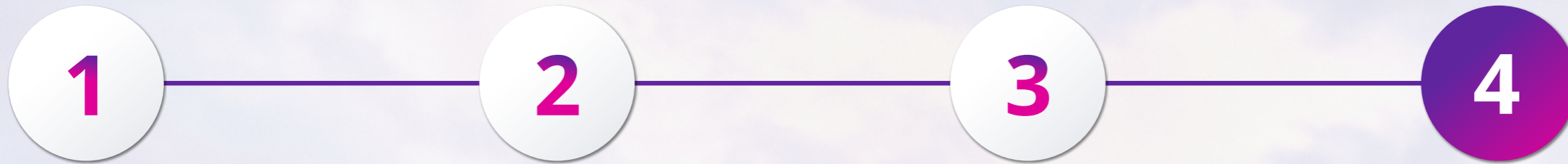
Considèreriez-vous une patiente telle que Dorothee comme une candidate au traitement par REBLOZYL?

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

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised (score pronostique international révisé); SMD : Syndrome myélodysplasique; U : unité.



DOROTHÉE*



Diagnostic

- Une femme de 67 ans présente un SMD-SC associé à une anémie symptomatique

Traitement

- Dépendance à l'égard des transfusions de GR (2 unités toutes les 8 semaines)
- Traitement par ASE instauré il y a 17 mois

Situation p/r au traitement par ASE

- Dorothee n'a pas répondu au traitement par EPO

UNE NOUVELLE OPTION

- Dorothee amorce un traitement par REBLOZYL

* Dorothee est une patiente hypothétique; il ne s'agit pas d'une participante à un essai clinique. L'expérience des patients réels peut varier.
ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; SMD-SC : SMD avec sidéroblastes en couronne.



ÉRIC*

Présente un SMD de risque très faible, faible ou intermédiaire	Échec du traitement par ASE ou traitement par ASE non approprié	Reçoit des transfusions de globules rouges (GR)	Présente des sidéroblastes en couronne (SC)
Classification IPSS-R : SMD de risque intermédiaire (score de risque : 3,5)	EPO sérique 510 U/L	5 unités de GR toutes les 8 semaines	SC +17 %

Compte tenu de son niveau élevé d'EPO, les ASE pourraient ne pas convenir à Éric⁸⁻¹⁰.

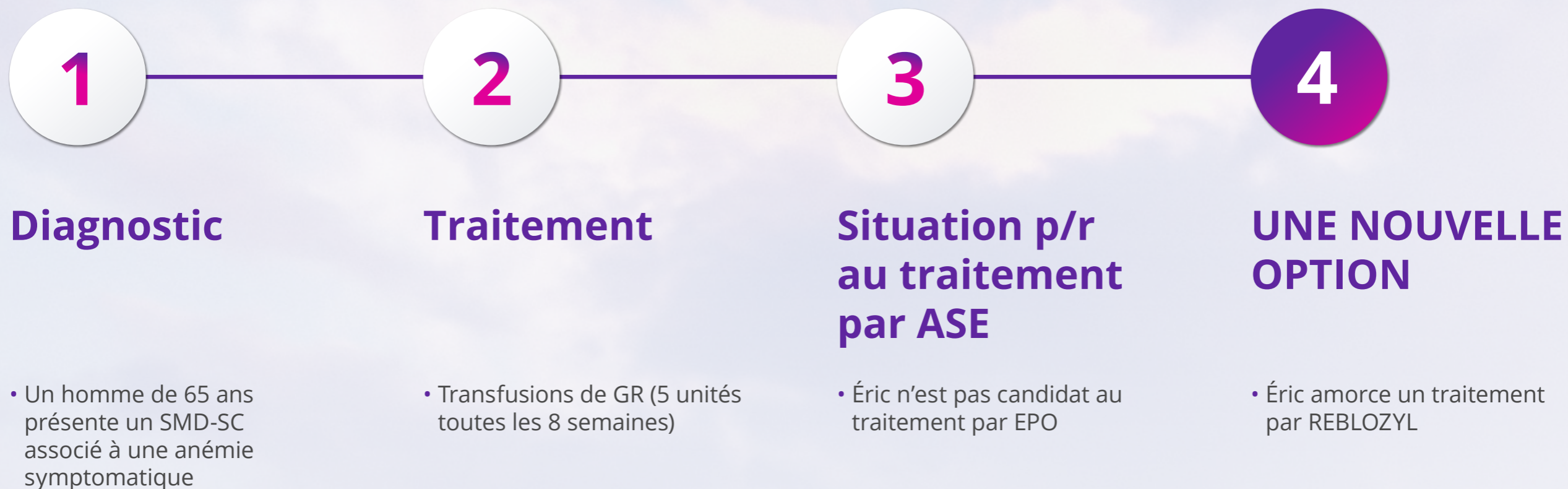
Considèreriez-vous un patient tel qu'Éric comme un candidat au traitement par REBLOZYL?

* Éric est un patient hypothétique; il ne s'agit pas d'un participant à un essai clinique. L'expérience des patients réels peut varier.

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised (score pronostique international révisé); SMD : Syndrome myélodysplasique; U : unité.



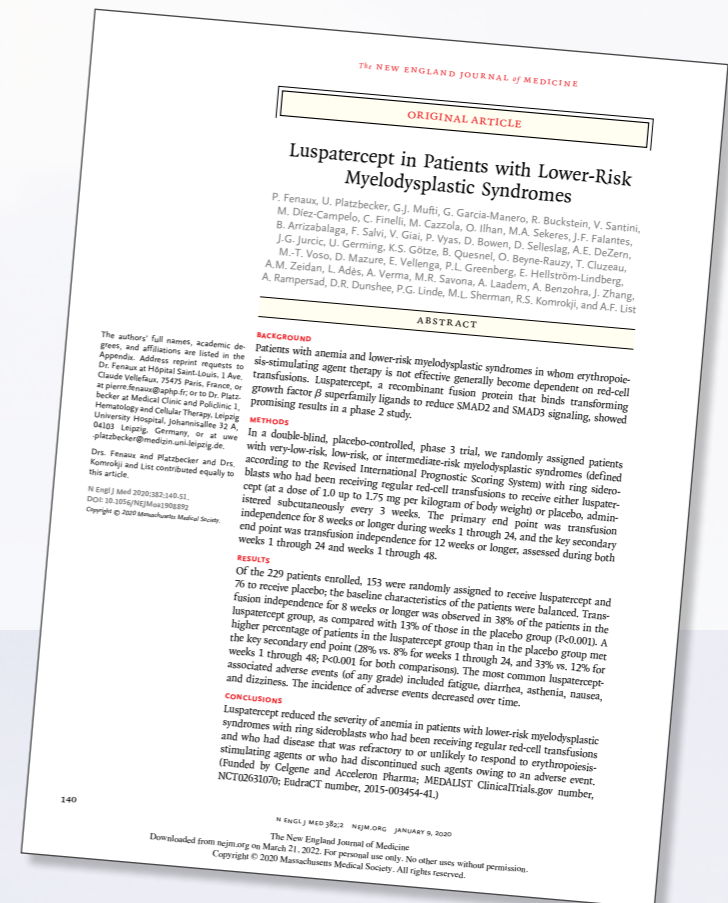
ÉRIC*



* Éric est un patient hypothétique; il ne s'agit pas d'un participant à un essai clinique. L'expérience des patients réels peut varier.
ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse; EPO : érythropoïétine; GR : Globules rouges; SMD-SC : SMD avec sidéroblastes en couronne.

DÉCOUVREZ L'ESSAI MEDALIST

REBLOZYL a été étudié dans le cadre de MEDALIST, un essai de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo^{1,10}



CONCEPTION DE L'ÉTUDE MEDALIST

Population de patients (n = 229)

Principaux critères d'inclusion :

- Adultes ≥ 18 ans
- SMD à risque IPSS-R très faible, faible ou intermédiaire
- < 5 % de blastes dans la moelle osseuse
- Présence de sidéroblastes en couronne
 - ≥ 15 % de sidéroblastes en couronne ou ≥ 5 % de sidéroblastes en couronne avec une mutation de *SF3B1*
- Charge transfusionnelle de GR ≥ 2 unités/8 semaines pendant la période de 16 semaines précédant la répartition aléatoire
- Traitement antérieur par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) ou patient peu susceptible de répondre au traitement par un ASE avec de l'érythropoïétine (EPO) sérique (> 200 U/L)

Principaux critères d'exclusion :

- SMD associé à une délétion 5q (del 5q)
- Nombre de globules blancs ≥ 13 x 10⁹/L
- Nombre de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L
- Nombre de plaquettes < 50 x 10⁹/L
- Utilisation antérieure d'agents modificateurs de la maladie pour traiter le SMD

Répartition aléatoire 2:1

REBLOZYL + MSS

REBLOZYL à 1 mg/kg par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines (n = 153)

Placebo + MSS

Placebo par voie SC toutes les 3 semaines + MSS pendant 48 semaines (n = 76)

Tous les patients étaient admissibles à recevoir les MSS au besoin, y compris :

- des transfusions de globules rouges;
- des agents chélateurs du fer;
- des antibiotiques, des antiviraux et des antifongiques;
- un soutien nutritionnel.

D'après la monographie de REBLOZYL et de Fenaux, *et coll.* (2020).

Critère d'évaluation principal¹

- Indépendance à l'égard des transfusions de globules rouges (IT-GR) ≥ 8 semaines au cours des semaines 1 à 24*

Critères d'évaluation secondaires clés¹

- IT-GR pendant ≥ 12 semaines au cours des semaines 1 à 24[†]
- IT-GR pendant ≥ 12 semaines au cours des semaines 1 à 48[†]

L'ESSAI MEDALIST INCLUAIT DES PATIENTS ATTEINTS DE SMD DE RISQUE TRÈS FAIBLE À INTERMÉDIAIRE AVEC SIDÉROBLASTES EN COURONNE¹

Caractéristiques démographiques et pathologiques de base des patients de la phase 3 de l'essai MEDALIST

Caractéristique de la maladie	REBLOZYL (n = 153)	Placebo (n = 76)
Âge médian (années) (min., max.)	71 (40, 95)	72 (26, 91)
Catégories d'âge, n (%)		
< 65 ans	29 (19,0)	16 (21,1)
Entre 65 à 74 ans	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 ans	52 (34,0)	31 (40,8)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial de SMD[§] (mois)		
Moyenne (É.-T.)	57,8 (56,6)	52,7 (42,3)
Médiane (min., max.)	44,0 (3, 421)	36,1 (4, 193)
Catégories de taux sérique d'EPO (U/L)[¶], n (%)		
< 100	51 (33,3)	31 (40,8)
De 100 à < 200	37 (24,2)	19 (25,0)
De 200 à 500	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500	21 (13,7)	11 (14,5)
Données manquantes	1 (0,7)	0 (0,0)
Hémoglobine (g/L)		
Moyenne (É.-T.)	7,7 (0,8)	7,7 (0,8)
Médiane (min., max.)	7,6 (6, 10)	7,6 (5, 9)
Sidéroblastes en couronne, n (%)		
≥ 15 %	153 (100,0)	76 (100,0)
Classification du SMD[¶], n (%)		
SMD avec anémie réfractaire	7 (4,6)	2 (2,6)
SMD avec CRDM-SC	145 (94,8)	74 (97,4)
Autre	1 (0,7)	0 (0,0)
Catégorie de risque selon l'IPSS-R, n (%)		
Très faible	18 (11,8)	6 (7,9)
Faible	109 (71,2)	57 (75,0)
Intermédiaire	25 (16,3)	13 (17,1)
Élevé	1 (0,7)	0 (0,0)
SF3B1, n (%)		
Muté	141 (92,2)	65 (85,5)
Non muté	12 (7,8)	10 (13,2)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (1,3)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Catégories de transfusions de globules rouges/8 semaines sur une période de 16 semaines, n (%)		
≥ 6 unités	66 (43,1)	33 (43,4)
< 6 unités	87 (56,9)	43 (56,6)
≥ 4 et < 6 unités	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 unités	46 (30,1)	20 (26,3)
Antécédents d'agents stimulants érythroïdes, n (%)	148 (96,7)	70 (92,1)

Caractéristiques de la population de patients¹

- Les patients devaient avoir reçu un traitement par ASE antérieur ou il devait avoir été déterminé qu'ils étaient peu susceptibles de répondre au traitement par ASE

REBLOZYL est seulement indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui est attribuable à un syndrome myélodysplasique de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne et ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas.

D'après la monographie de REBLOZYL.

- * L'IT-GR était définie comme l'absence de toute transfusion de GR au cours d'une période de 56 jours consécutifs (8 semaines) de la phase initiale de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).
- † L'IT-GR était définie comme l'absence de toute transfusion de globules rouges au cours d'une période de 84 jours consécutifs (12 semaines) de la principale phase de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).
- ‡ L'IT-GR était définie comme l'absence de toute transfusion de globules rouges au cours d'une période de 84 jours consécutifs (12 semaines).
- § Le temps écoulé depuis le diagnostic initial de SMD a été défini comme le nombre d'années écoulées entre la date du diagnostic initial et la date du consentement éclairé.
- || Le taux initial d'EPO a été défini comme le taux d'EPO le plus élevé dans les 35 jours précédant la première dose de médicament à l'étude.
- ¶ Selon les critères 2008 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).
- ** SMD-SC et dysplasie multilignée diagnostiqués localement.

ARSC : Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse; CRDM-SC : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; É.-T. : Écart-type; IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised (score pronostique international révisé); MSS : Meilleurs soins de soutien.



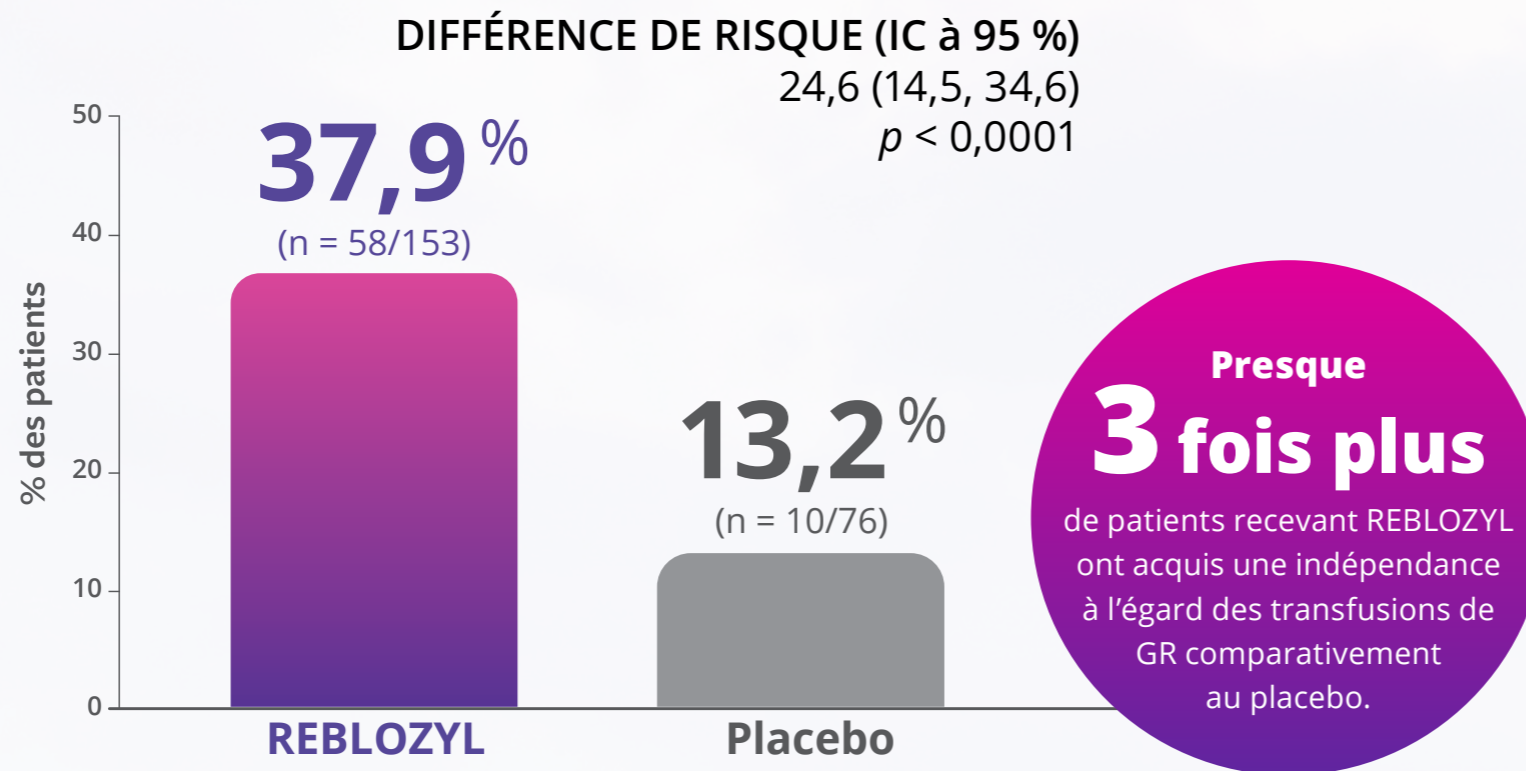
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL

REBLOZYL A ENTRAÎNÉ UNE **AUGMENTATION SIGNIFICATIVE DE LA PROPORTION DE PATIENTS INDÉPENDANTS À L'ÉGARD DES TRANSFUSIONS DE GR (IT-GR) PAR RAPPORT AU PLACEBO***1

- L'IT-GR est définie comme l'absence de toute transfusion de GR au cours d'une période de 8 semaines consécutives durant les 24 premières semaines de traitement

PRINCIPAL CRITÈRE D'ÉVALUATION

IT-GR PENDANT ≥ 8 SEMAINES AU COURS DES SEMAINES 1 À 24¹



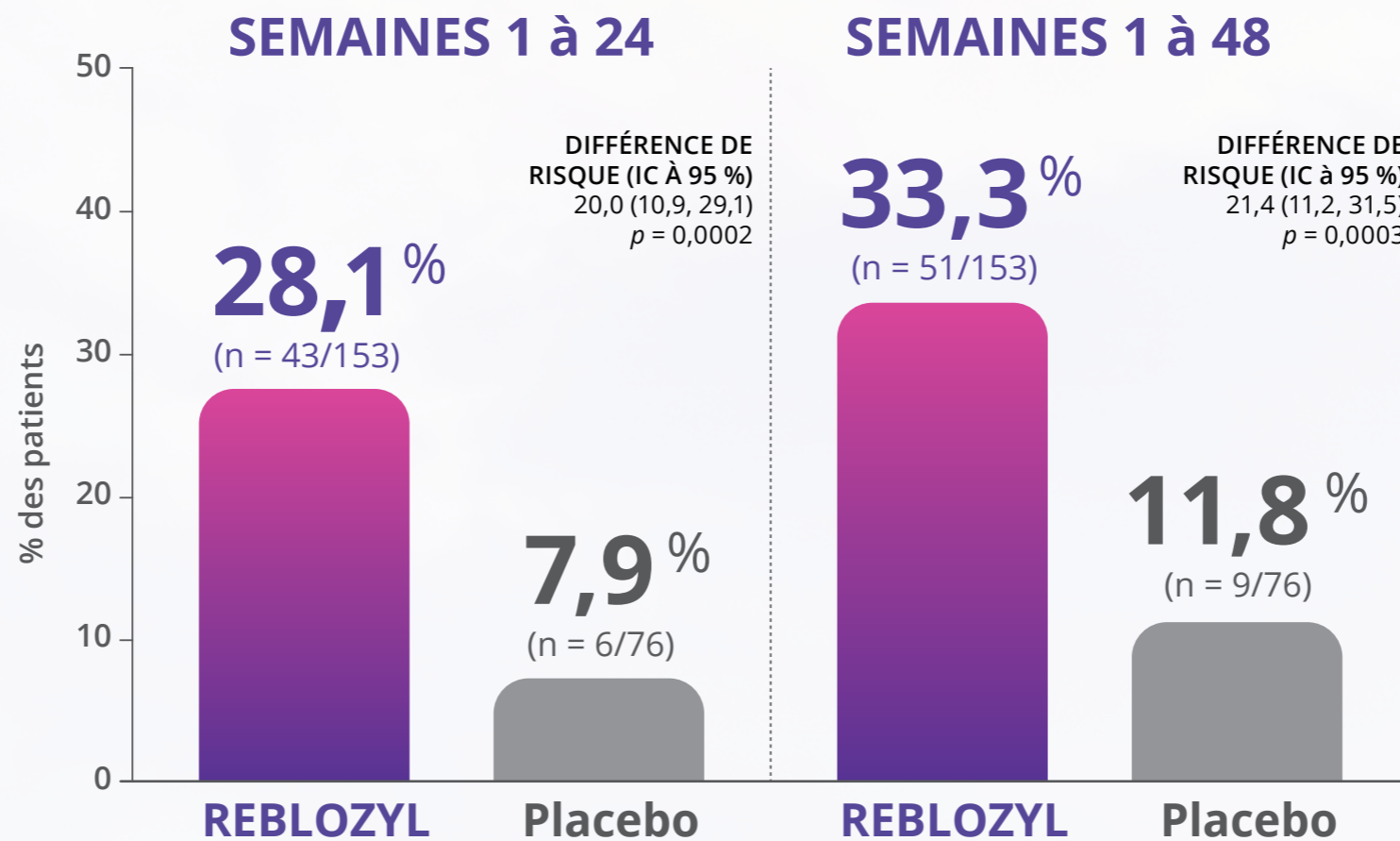
Quelque **62 % (36/58)** des patients traités par REBLOZYL ayant atteint le critère d'évaluation principal ont connu plus de 1 épisode d'IT-GR durant la période de traitement¹.

D'après la monographie de REBLOZYL.

REBLOZYL A ENTRAÎNÉ UN TAUX SIGNIFICATIVEMENT PLUS ÉLEVÉ D'INDÉPENDANCE À L'ÉGARD DES TRANSFUSIONS DE GR PAR RAPPORT AU PLACEBO PENDANT ≥ 12 SEMAINES^{1,10}

- L'IT-GR est définie comme l'absence de toute transfusion de GR au cours d'une période de 12 ou 16 semaines pendant les semaines 1 à 24 et 1 à 48.

CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES IT-GR PENDANT ≥ 12 SEMAINES



D'après la monographie de REBLOZYL et Fenaux, et coll. (2020).



REBLOZYL A UN PROFIL D'INNOCUITÉ ÉPROUVÉ¹

- Les EIT pendant l'essai MEDALIST reflétaient une durée médiane de traitement de 49,0 semaines (plage de 6 à 114 semaines) pour le groupe REBLOZYL comparativement à 24,0 semaines (plage de 7 à 89 semaines) pour le groupe placebo.

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^{*†}

Classe de système organique / terme privilégié	REBLOZYL n = 153		Placebo n = 76	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 [‡] n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges et vertiges de position	9 (6)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	34 (22)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Nausée [‡]	31 (20)	1 (1)	6 (8)	0 (0)
Constipation	17 (11)	0 (0)	7 (9)	0 (0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue [§]	70 (46)	11 (7)	19 (25)	2 (3)
Infections et infestations				
Bronchite [‡]	17 (11)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Infection des voies urinaires [‡]	17 (11)	2 (1)	4 (5)	3 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (10)	1 (1)	3 (4)	0 (0)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	12 (8)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Grippe	10 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Épreuves de laboratoire				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9 (6)	3 (2)	3 (4)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	10 (6)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
Hyperglycémie	8 (5)	0 (0)	3 (4)	1 (1)

* 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.

‡ Au moins un de ces effets a été signalé comme grave

§ Le terme regroupe : fatigue et asthénie.

|| Le terme regroupe % insuffisance rénale, lésion rénale aiguë, maladie rénale chronique.

¶ Le terme regroupe : hypertension essentielle, hypertension et crise hypertensive.

EIT : Effet indésirable en traitement.

PROFIL D'INNOCUITÉ (cont.)

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*^{††} (cont.)

Classe de système organique / terme privilégié	REBLOZYL n = 153		Placebo n = 76	
	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 [‡] n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3 et 4 n (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Maux de dos [†]	29 (19)	3 (2)	5 (7)	0 (0)
Myalgie	13 (8)	1 (1)	5 (7)	2 (3)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	30 (20)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Céphalées	24 (16)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Syncope/présyncope	10 (7)	7 (5)	1 (1)	1 (1)
Troubles rénaux et urinaires				
Insuffisance rénale [§]	11 (7)	4 (3)	2 (3)	1 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	27 (18)	0 (0)	10 (13)	0 (0)
Dyspnée [‡]	23 (15)	1 (1)	5 (7)	0 (0)
Troubles vasculaires				
Hypertension [¶]	13 (9)	5 (3)	7 (9)	3 (4)

D'après la monographie de REBLOZYL.

- Des EIT graves sont survenus chez 31,4 % des patients traités par REBLOZYL et 30,3 % des patients recevant le placebo¹
- Les EIT graves signalés chez ≥ 1 % des patients traités par REBLOZYL comprennent les suivants :
 - Pneumonie
 - Infection des voies urinaires
 - Transformation en leucémie myéloïde aiguë
 - Maux de dos
 - Syncope
 - Septicémie
 - Carcinome basocellulaire
 - Insuffisance cardiaque
 - Angine de poitrine
 - Bloc auriculo-ventriculaire
 - Fracture du fémur
 - Anémie
 - Insuffisance rénale aiguë

* 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.
 ‡ Au moins un de ces effets a été signalé comme grave
 § Le terme regroupe : fatigue et asthénie.
 || Le terme regroupe % insuffisance rénale, lésion rénale aiguë, maladie rénale chronique.
 ¶ Le terme regroupe : hypertension essentielle, hypertension et crise hypertensive.
 EIT : Effet indésirable en traitement.

REBLOZYL A UN **PROFIL D'INNOCUITÉ ÉPROUVÉ**

Abandons du traitement et modifications de la dose en raison d'effets indésirables¹

8,5 %
REBLOZYL

c.

7,9 %
Placebo

ARRÊTS DUS À UN EFFET INDÉSIRABLE

Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par REBLOZYL étaient l'évolution vers une LMA (1,3 %), la fatigue (1,3 %), et une septicémie (1,3 %).

15 %
REBLOZYL

c.

5,3 %
Placebo

REPORT D OU INTERRUPTION DE LA DOSE 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 chez les patients traités par REBLOZYL étaient une infection des voies urinaires (1,3 %), une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (1,3 %), une neutropénie (1,3 %) et une faiblesse musculaire (1,3 %).

4,6 %
REBLOZYL

c.

0 %
Placebo

RÉDUCTION DE LA DOSE EN RAISON D'UN EFFET INDÉSIRABLE

Les effets indésirables ayant mené à une réduction de la dose, éprouvés par un seul patient chacun, étaient les suivants : asthénie, fatigue, dorsalgie, myalgie, neutropénie, vomissements, et augmentation du taux d'aminotransférase.

D'après la monographie de REBLOZYL.

LMA : Leucémie myéloïde aiguë.

CERTAINES ANOMALIES DE LABORATOIRE SIGNALÉES DANS L'ESSAI MEDALIST¹

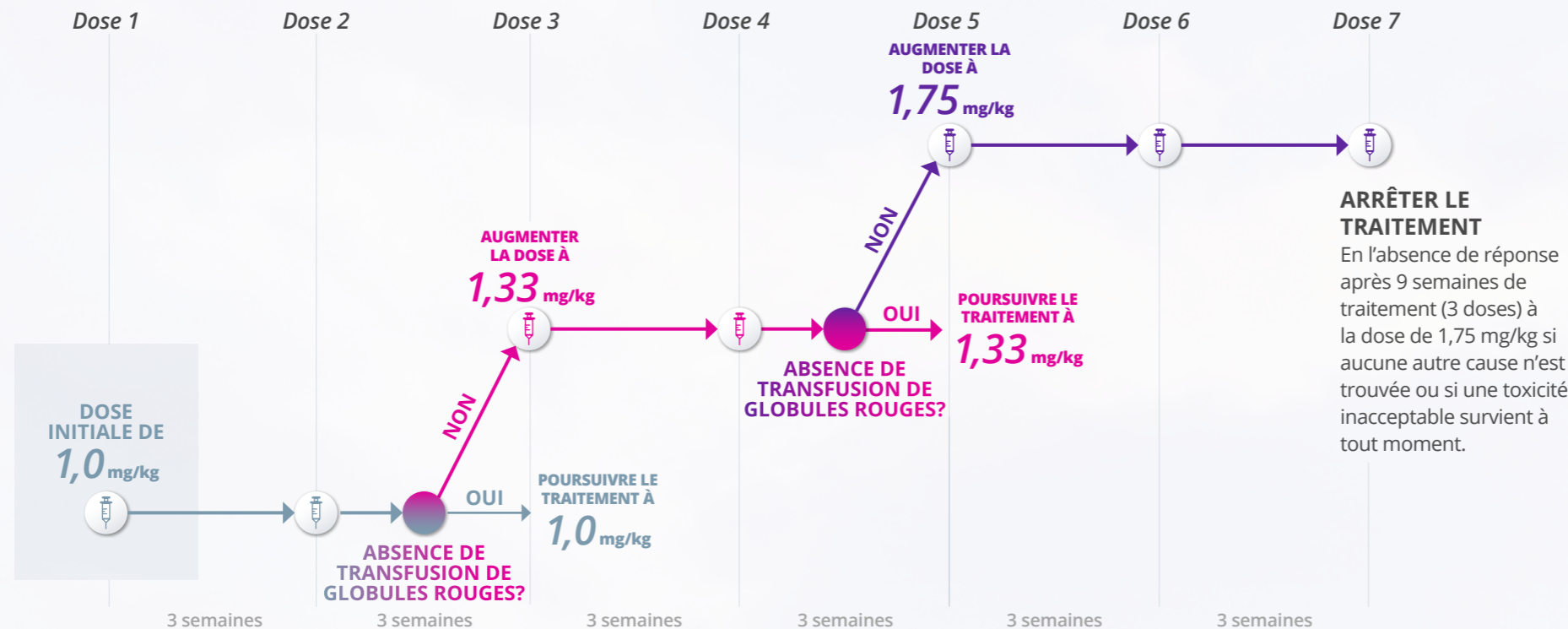
Variation des valeurs de laboratoire	REBLOZYL n = 153 n (%)	Placebo n = 76 n (%)
ALT ≥ 3 x LSN	23 (15)	6 (8)
AST ≥ 3 x LSN	11 (7)	0 (0)
PA ≥ 2 x LSN	2 (1)	1 (2)
Bilirubine totale ≥ 2 x LSN	13 (8)	9 (12)
Bilirubine directe ≥ 2 x LSN	2 (1)	0 (0)
Clairance de la créatinine < 0,5 fois le taux initial	4 (3)	1 (1)

D'après la monographie de REBLOZYL.

ALT : Alanine aminotransférase. AST : Aspartate aminotransférase. LSN : Limite supérieure de la normale. PA : Phosphate alcalin.

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES POUR REBLOZYL

Envisager une augmentation de la dose en cas de réponse insuffisante à l'instauration du traitement¹



- Augmenter la dose de REBLOZYL si le patient reçoit encore des transfusions de globules rouges après au moins 2 doses consécutives (6 semaines).
 - Ne pas augmenter la dose plus souvent que toutes les 6 semaines.
 - Ne pas dépasser la dose maximale de 1,75 mg/kg.
- ARRÊTER LE TRAITEMENT**
En l'absence de réponse après 9 semaines de traitement (3 doses) à la dose de 1,75 mg/kg si aucune autre cause n'est trouvée ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

D'après la monographie de REBLOZYL.

Évaluer le taux d'hémoglobine (Hb) et examiner les résultats avant chaque administration¹.

- Administrer aux patients la dose initiale recommandée de 1 mg/kg par voie sous-cutanée (SC) une fois toutes les 3 semaines.
- 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 supérieur ou égal à 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 inférieur ou égal à 110 g/L.

Considérations posologiques¹

- Les données cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale grave sont limitées (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et par conséquent aucune recommandation posologique n'est disponible. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (légère [eGFR 60 à 89 mL/min/1,73 m²]; modérée [eGFR 30 à 59 mL/min/1,73 m²]). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m².
- Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à grave (bilirubine totale élevée [4 à 246 µmol/L] et ALT ou AST < 3 fois la LSN). Il n'y a pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients présentant un taux d'AST ou d'ALT ≥ 3 x LSN.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées (65 ans et plus).

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; ALT : Alanine aminotransférase; AST : Aspartate aminotransférase; LSN : Limite supérieure de la normale.

RECOMMANDATIONS SUR L'AJUSTEMENT DE LA DOSE

Réduire la dose s'il y a une augmentation du taux d'Hb > 20 g/L dans les 3 semaines et en l'absence de transfusion.

RECOMMANDATIONS SUR LA POSOLOGIQUE DE REBLOZYL EN CAS DE SMD-SC	
Dose actuelle	Recommandation posologique
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1,0 mg/kg
1,0 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg
0,6 mg/kg	CESSER LE REBLOZYL

D'après la monographie de REBLOZYL.

Modifier la posologie de REBLOZYL pour aider à prendre en charge les réactions indésirables.

Réactions indésirables*	Modifications de la dose
Tout effet indésirable de grade 2	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1
Grade 3 ou 4	
Réactions d'hypersensibilité	Arrêter le REBLOZYL
Leucocytose [†] ou tumeur maligne hématologique soupçonnée	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1. Arrêter le traitement si la tumeur maligne hématologique est confirmée
Autres réactions indésirables	Retarder la dose jusqu'à ce qu'elle ait diminué au grade ≤ 1

D'après la monographie de REBLOZYL.

* 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 définie par > 100 000 globules blancs/μL.

SMD-SC : SMD avec sidéroblastes en couronne.

REBLOZYL DOIT ÊTRE RECONSTITUÉ ET ADMINISTRÉ PAR UN PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Offert en 2 concentrations sous forme de poudre pour reconstitution dans des flacons à usage unique¹

VOLUMES DE RECONSTITUTION			
Format du flacon	Quantité d'eau stérile pour injection (USP) requise pour la reconstitution	Volume disponible approximatif	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.

Les professionnels de la santé doivent effectuer la reconstitution¹:

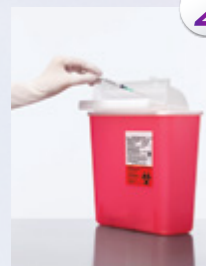
- seulement avec de l'eau stérile pour injection, USP;
- avec le nombre de flacons de REBLOZYL requis pour obtenir la dose appropriée en fonction du poids du patient;
- en utilisant une seringue dotée de graduations appropriées pour la reconstitution afin d'obtenir une dose précise.

DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION DU REBLOZYL

Suivre les étapes suivantes pour reconstituer correctement REBLOZYL¹



1 Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection, USP en utilisant les volumes décrits dans le tableau des volumes de reconstitution de la [page 22](#), et en dirigeant le jet directement vers la poudre lyophilisée. Laisser reposer pendant 1 minute.



2 Jeter l'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution. L'aiguille et la seringue utilisées pour la reconstitution ne doivent pas servir à l'injection sous-cutanée.



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



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.



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



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



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. Le REBLOZYL est une solution incolore à légèrement jaune, translucide à légèrement opalescente, exempte de particules étrangères. Ne pas l'utiliser si du produit non dissous ou des particules étrangères sont observés.



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

- Conserver à la température ambiante, entre 20 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, conserver au réfrigérateur à une température de 2 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.**

D'après la monographie de REBLOZYL.

ADMINISTRATION DE REBLOZYL PAR VOIE SOUS-CUTANÉE (SC)¹

- Avant l'injection, laisser la solution atteindre la température ambiante, afin que l'injection soit moins inconfortable.

ÉTAPE

1 Vérifier que la dose convient au patient

- Calculer le volume de dosage total exact de la solution à 50 mg/mL requis pour le patient conformément au tableau de la [page 22](#).

ÉTAPE

2 Planification et préparation avant l'injection

- À l'aide d'une seringue, prélever lentement le volume de solution reconstituée de REBLOZYL à partir du ou des flacons à dose 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 à différents endroits.

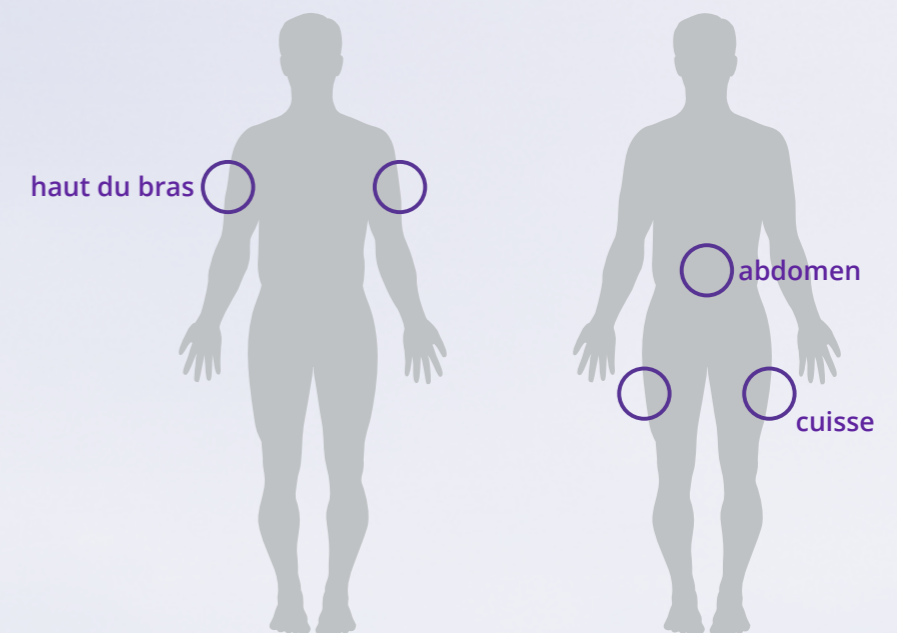
ÉTAPE

3 Effectuer l'administration sous-cutanée.

- Si plusieurs injections sont requises, utiliser une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille pour chaque injection sous-cutanée.
- Administrer l'injection par voie sous-cutanée 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.*

Administration d'un échantillon d'une dose de REBLOZYL d'un volume supérieur à 1,2 mL



Injection 1
Verso

Injection 2
Recto

D'après la monographie de REBLOZYL.

REBLOZYL DOIT ÊTRE **CONSERVÉ AU RÉFRIGÉRATEUR**¹



Entreposage d'un flacon non reconstitué

- Conserver les flacons non reconstitués au réfrigérateur à une température de 2 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, la conserver à la température ambiante, entre 20 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, conserver la solution reconstituée au réfrigérateur à une température de 2 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.

Usage clinique :

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (> 65 ans) : On n'a observé aucune différence au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients plus âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes, par rapport au placebo.

Mises en garde et précautions importantes :

- Hypertension : Mesurer la tension artérielle avant chaque administration.
- Les épisodes thromboemboliques comprennent la thrombose veineuse profonde, les embolies pulmonaires et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques.
- Surveillance et tests de laboratoire : Évaluer et examiner les taux d'Hb avant chaque administration de REBLOZYL.

- Femmes enceintes : Il y a des dangers potentiels pour le fœtus lorsque le médicament est administré à une femme enceinte. On doit aviser les sujets de sexe féminin 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 ainsi que pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.
- L'utilisation sécuritaire du REBLOZYL pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de REBLOZYL à l'adresse https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/REBLOZYL_FR_PM.pdf 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 aussi vous procurer la monographie du produit en téléphonant aux Affaires médicales : 1 866 463-6267.

REBLOZYL a entraîné une augmentation significative de la proportion de patients indépendants à l'égard des transfusions de GR (IT-GR) par rapport au placebo¹

- 37,9 % des patients traités par REBLOZYL ont obtenu une indépendance à l'égard des transfusions de GR pendant ≥ 8 semaines au cours des semaines 1 à 24 comparativement à 13,2 % des patients recevant le placebo ($p < 0,0001$) (paramètre d'évaluation principal).

La dose initiale recommandée de REBLOZYLMD est de 1 mg/kg une fois toutes les 3 semaines par injection SC¹

- Les doses de REBLOZYL peuvent être ajustées à la hausse selon la réponse individuelle au traitement.
- Arrêter le REBLOZYL en l'absence de réponse après 9 semaines de traitement (3 doses) à la dose de 1,75 mg/kg si aucune autre cause n'est trouvée ou si une toxicité inacceptable survient à tout moment.

REBLOZYL a un profil d'innocuité éprouvé¹

- Les EIT les plus courants chez les patients traités par REBLOZYL (fréquence ≥ 10 % et ≥ 1 % p/r au placebo) étaient : fatigue, diarrhée, asthénie, nausées, étourdissements, dorsalgie, toux, céphalées, dyspnée, infection des voies urinaires, bronchite et constipation.
- Le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 8,5 % des patients traités par REBLOZYL et 7,9 % des patients sous placebo.
 - Les effets indésirables ayant mené le plus fréquemment à l'arrêt du traitement par REBLOZYL étaient l'évolution vers une LMA (1,3 %), la fatigue (1,3 %), et une septicémie (1,3 %).

Le premier et le seul agent de maturation érythroïde indiqué chez les patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas*

REBLOZYL A FAVORISÉ LA MATURATION DES ÉRYTHROCYTES par la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade avancé (normoblastes) chez la souris*¹

REBLOZYL (luspatercept pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une anémie dépendante des transfusions qui nécessitent au moins deux unités de globules rouges (GR) sur une période de 8 semaines, attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sidéroblastes en couronne ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas¹

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'anémie¹.

* La portée clinique est inconnue.

† L'IT-GR était définie comme l'absence de toute transfusion de GR au cours d'une période de 56 jours consécutifs (8 semaines) de la phase initiale de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).

LMA : Leucémie myéloïde aiguë.

RÉFÉRENCES

REBLOZYL a entraîné une augmentation significative de la proportion de patients indépendants à l'égard des transfusions de GR (IT-GR) par rapport au placebo¹

- 37,9 % des patients traités par REBLOZYL ont obtenu une indépendance à l'égard des transfusions de GR pendant ≥ 8 semaines au cours des semaines 1 à 24 comparativement à 13,2 % des patients recevant le placebo ($p < 0,0001$) (paramètre d'évaluation principal).

La dose initiale recommandée de REBLOZYL MD est de 1 mg/kg une fois toutes les 3 semaines par injection SC¹

RÉFÉRENCES :

1. Monographie de REBLOZYL. Celgene Inc., 11 février 2021.
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- β : pleiotropic role in the regulation of hematopoiesis. *Blood* 2000;96:2022-36.
5. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM *et coll.* Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med* 2014;20:408-14.
6. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, *et coll.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465.
7. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ *et coll.* Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51.
8. Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, *et coll.* A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- α in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia*. 2018;32(12):2648-2658.
9. Park S, Hamel J, Toma A, *et al.* Outcome of lower-risk patients with myelodysplastic syndromes without 5Q deletion after failure of erythropoiesis stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1591-1597.
10. Santini V. Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):462-469. doi:10.1182/asheducation-2016.1.462

deux unités de globules rouges (GR) sur une période de 8 semaines, attribuable à un SMD de risque très faible à intermédiaire avec sideroblastes en couronne ayant échoué un traitement à base d'érythropoïétine ou auxquels le traitement à base d'érythropoïétine ne convient pas¹

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'anémie¹.

* La portée clinique est inconnue.

† L'IT-GR était définie comme l'absence de toute transfusion de GR au cours d'une période de 56 jours consécutifs (8 semaines) de la phase initiale de la période de traitement (soit les 24 premières semaines de traitement administré à double insu).

LMA : Leucémie myéloïde aiguë.

RÉFÉRENCES