

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Luspatercept (Reblozyl®) en anemia dependiente de transfusiones asociada a síndromes mielodisplásicos o beta talasemia

IPT, 103/2023.V1

Fecha de publicación: 14 de febrero de 2023[†]

Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son enfermedades clonales de la célula madre progenitora hematopoyética que se caracterizan por presentar displasia en una o más series, citopenias en sangre periférica, hematopoyesis ineficaz y tendencia a progresar a leucemia aguda mieloblástica (LAM) (1, 2).

Son enfermedades de personas de edad avanzada, con una incidencia baja en menores de 40 años, que aumenta paulatinamente a partir de los 65 años. La mediana de edad de presentación es de 70 años, con un 80% de los pacientes por encima de 65 años (3). En el registro español de SMD la incidencia en nuestro país es de 3-4/100.000 habitantes y año (4).

La fisiopatología de los SMD es muy compleja y en ella intervienen numerosos factores en los que las mutaciones somáticas juegan un papel fundamental. Con las técnicas de secuenciación masiva se observa que más del 80% de los pacientes con SMD presentan mutaciones genéticas específicas y de ellas el 70% corresponden al "splicing" o a factores epigenéticos (5).

El curso clínico de estos síndromes es extraordinariamente variable y en el interviene de una manera significativa el grado de citopenias periféricas. A lo largo de la evolución de la enfermedad más del 80% de los pacientes presentará anemia (frecuentemente con dependencia transfusional), en la que juega un papel significativo la eritropoyesis ineficaz (1).

El diagnóstico de los SMD comprende una serie de estudios como el análisis detallado de la sangre periférica y de la médula ósea, parámetros hemocitométricos, estudio citogenético, y análisis de las mutaciones genéticas adquiridas, dentro de otros (6).

Los SMD se clasifican, en el momento actual siguiendo las orientaciones de la OMS (2008 y 2016) (7).

Al ser tan heterogéneos y con un curso clínico tan variable se han desarrollado criterios pronósticos para estratificar a los pacientes y poder predecir su evolución, supervivencia y riesgo de transformación a LAM. El índice pronóstico internacional (IPSS, "International Prognostic Scoring System") (8), basándose en el porcentaje de blastos en médula ósea, el número de las citopenias y el cariotipo en médula ósea, define 4 grupos aunque en la práctica clínica habitual se distinguen dos grupos de SMD: de bajo riesgo y rasgo intermedio-1 y de alto riesgo o riesgo intermedio-2, con diferente supervivencia global (bajo riesgo,- puntuación 0- 5,7 años

versus alto riesgo- puntuación 2,5-3,5, 0,4 años) y tiempo de progresión a LAM (4)

Con el empleo de IPSS-Revisado (IPSS-R) (9) se ha avanzado un paso más y se han podido diferenciar 5 subgrupos de riesgo: muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto. El IPSS-R ha permitido reclasificar más estrechamente 1/4 de los SMD de bajo riesgo, ahora catalogados como de alto riesgo, mientras que 1/5 de los de alto riesgo han pasado a etiquetarse como de bajo grado, lo que ha permitido estratificar a los pacientes con mayor precisión (10).

Dentro del grupo de bajo riesgo se engloban los de muy bajo, bajo y algunos casos de intermedio, mientras que los de alto riesgo con índice IPSS-R superior o igual a 3,5 corresponden a los de alto, muy alto y los restantes casos de intermedio (10).

Beta talasemias

Las beta talasemias constituyen un grupo muy heterogéneo de anemias congénitas que se caracterizan por la ausencia de síntesis de la cadena beta de la globina a causa generalmente de mutaciones genéticas. Como consecuencia se produce un desbalance entre las cadenas α y β , con precipitación de las cadenas α , lo que determina eritropoyesis ineficaz, anemia crónica y expansión hematopoyética.

La beta talasemia puede ser una enfermedad grave dependiente de transfusiones, también denominada β talasemia mayor. Existen formas leves, heterocigotas y formas intermedias. La incidencia de β talasemia en España es de 0,1-2% de formas leves o heterocigotas. Las formas mayores son una rareza. En el registro español de talasemias y hemoglobinopatías tenemos notificados 45 casos.

Desde el punto de vista clínico se catalogan como talasemias dependientes de transfusiones (TDT) y no dependientes de transfusiones (TNDT) (11). Las talasemias TDT afectan a pacientes homocigotos β^0 , dobles heterocigotos β^0 / β^+ , u otras diferentes asociaciones.

En la fisiopatología juega un papel fundamental la ausencia de síntesis de la cadena afecta (beta) y el exceso de cadena α con la cual se aparee. Las cadenas α son inestables y precipitan, causando daño a la membrana por estrés oxidativo, apoptosis de eritroblastos e inhibición de la diferenciación eritroide tardía, lo que ocasiona anemia, eritropoyesis ineficaz y alteración de la homeostásis del hierro (12). De acuerdo con la intensidad de este desequilibrio α / β aumenta la expresión fenotípica de la enfermedad y la gravedad clínica de la misma.

Por lo tanto, la clínica de la beta talasemia TDT está determinada por la anemia y la eritropoyesis ineficaz. Se produce retraso del crecimiento, lesiones esqueléticas, hepatoesplenomegalia y eritropoyesis extramedular. Hay descenso de hepcidina, aumento de absorción de hierro a nivel intestinal, que unido a la sobrecarga férrica producida por la terapia transfusional condicionan la morbimortalidad de estos pacientes (12).

Tratamiento de los SMD

El tratamiento de los SMD de bajo riesgo, en donde el problema fundamental son las citopenias, se enfoca con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes y controlar las citopenias. Por lo tanto, el tratamiento está dirigido fundamentalmente a mejorar la anemia, mientras que en los de alto riesgo se pretende prolongar la supervivencia global de los pacientes y evitar su transformación en LAM y así poder modificar la historia natural de la enfermedad (4, 13).

En los SMD de bajo riesgo la anemia es el factor prioritario con afectación de la calidad de vida de los pacientes y disminución de la supervivencia. (2, 6). El pilar fundamental del tratamiento en estos pacientes anémicos es el empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis y el soporte transfusional (4).

[†]Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC de REvalMed: 18 de noviembre de 2021.

Cuando la anemia es asintomática y la hemoglobina superior a 10 g/ dl, se recomiendan el seguimiento clínico y observación periódica de los enfermos. (10). Pero en pacientes con hemoglobina inferior a 9 g/dl, y/o sintomáticos, por la morbilidad cardiaca adicional, las guías recomiendan tratar de incrementar la hemoglobina para lo cual se pueden emplear transfusiones o intentar tratamiento farmacológico con factores estimulantes de la eritropoyesis, con el objetivo de mejorar la sintomatología y evitar las comorbilidades. Pero la dependencia transfusional produce sobrecarga férrica con hemosiderosis en numerosos órganos con aumento de la morbimortalidad (6) y aunque puede tratarse con quelantes de hierro, estos no están exentos de efectos secundarios. Por otra parte las transfusiones inducen únicamente una mejoría transitoria de la hemoglobina, por lo que la mejoría de la sintomatología es de corta duración y no logra en ningún momento mantener una hemoglobina estable. Por lo tanto, el objetivo primordial en los enfermos con SMD dependientes de transfusiones es reducir al máximo posible el número de transfusiones (carga transfusional) y corregir la anemia con el empleo de medicamentos que aumenten la hemoglobina y, si es posible, evitar la necesidad de transfusiones (10).

La primera línea de tratamiento farmacológico en los SMD de bajo riesgo son los factores estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Tanto la epoyetina alfa recombinante (30.000-60.000 U de EPO semanales) como la forma alfa glicosilada, darbopoyetina (150-300 mcg semanal) han demostrado su utilidad en el tratamiento de los SMD (13). Son factores predictores de respuesta la dependencia transfusional (<4 U /cada 8 semanas) y el nivel sérico de eritropoyetina endógena (<500U/ l) (14).

El 60% obtienen respuesta a las 8-12 semanas ($Hb > 1,5$ g/dl) con una mediana de duración de la respuesta de 2 años (18-24 meses) (15,16). Si no responden a EPO, a las 4-8 semanas, sobre todo en aquellos con sideroblastos en anillo $\geq 15\%$, se pueden añadir factores de crecimiento granulocítico (GCS-F), con lo cual se consigue un rescate añadido del 20% (17). Se aconseja suprimir el tratamiento con factores de crecimiento si no se obtiene respuesta tras 8-16 semanas de tratamiento.

Con EPO endógena < 200U/l la respuesta puede llegar al 80%, mientras que con valores >500 U/l la respuesta se limita al 10%. (18). Otro factor de respuesta es la baja puntuación del IPSS-R (18). En los pacientes con anemia sideroblástica las respuestas son menores y de más corta duración, incluso con la adicción de GCS-F.

En los SMD de bajo riesgo con delección de 5q el tratamiento de elección es la lenalidomida, en Europa de 2ª línea, tras AEE, cuando existe fallo de estos. Se produce respuesta con independencia transfusional en el 75% de los pacientes y con respuesta citogenética completa o parcial del 65%, con una mediana de duración de la respuesta de 2-3 años (19). Sin embargo, en los pacientes sin la delección 5q, la lenalidomida consigue una respuesta muy inferior, 27% deviene en transfusión independientes con una mediana de duración de la respuesta de 8,2 meses (20). Esta indicación no está aprobada en Europa para los pacientes sin la delección 5q.

En los SMD no respondedores a AEE o con respuestas transitorias es necesario el empleo de agentes de segunda línea y a excepción de la lenalidomida en los pacientes con la delección 5q, el resto de medicamentos como agentes hipometilantes, inmunosupresores o la combinación de ellos o con AEE, además de no estar aprobadas para su uso en SMD, de bajo riesgo en recaída, no consiguen respuestas prometedoras. La única opción curativa es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero solo una minoría de pacientes con SMD son candidatos debido a la elevada edad a la que se realiza el diagnóstico y por otro lado se ha de tener en cuenta que se trata de un procedimiento de alto riesgo de complicaciones

graves. Por lo tanto, una vez fallan los agentes estimuladores de la eritropoyesis, el único tratamiento de la anemia es la transfusión periódica de concentrado de hematíes. Sin embargo, la transfusión se asocia con una reducción de la calidad de vida y una disminución de la supervivencia de los pacientes, en relación con los pacientes que no precisan transfusiones por tener valores más altos de hemoglobina (21). Por lo tanto, es necesario buscar otros medicamentos eficaces y seguros que mejoren la anemia y disminuyan el soporte transfusional.

Tratamiento de los pacientes con β talasemia mayor o talasemia TDT

El tratamiento de los pacientes con β - talasemia TDT se basa en dos pilares fundamentales: la corrección de la anemia mediante soporte transfusional periódico (22) y la prevención y tratamiento de la sobrecarga férrica (11).

El único tratamiento curativo de la enfermedad es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero no es una opción disponible para todos los pacientes, si no para un número limitado de ellos por no disponer de donante histocompatible. Los trasplantes de donante alternativo y los nuevos regímenes de acondicionamiento han mejorado el pronóstico.

La terapia génica o la edición genética son otros tratamientos que están en fase de investigación y todavía no están autorizados (23).

La decisión de iniciar el soporte transfusional se basa en los datos clínicos y en la cuantía de la hemoglobina (Hb). Se recomienda comenzar el régimen transfusional periódico cuando la Hb es < 7 gr/ dl con el objetivo de mantenerla por encima de 9 gr/ dl (9-10 gr/ dl) y en general se requiere la administración de concentrados de hematíes cada 2-4 semanas. Previamente se recomienda realizar antígenos eritrocitarios para evitar posteriores aloinmunizaciones (24).

Generalmente este régimen comienza antes de los 2 años de edad (25). Se corrige la anemia, se suprime la diseritropoyesis, se previene la hepatoesplenomegalia y la expansión de medula ósea. Sin embargo, se potencia la sobrecarga de hierro. Es necesario comenzar el tratamiento quelante aproximadamente al año siguiente de empezar con el régimen transfusional (24). Si estos niños no se transfunden fallecen en la primera década de la vida y si no realiza un tratamiento quelante en los enfermos transfundidos, fallecen en la segunda década.

Los pacientes mal quelados tienen una supervivencia muy disminuida. Por lo tanto, un buen tratamiento quelante es el factor pronóstico fundamental que condiciona la supervivencia y depende de la óptima adherencia al tratamiento quelante (26). En la actualidad los pacientes con beta talasemia mayor pueden sobrepasar los 30-40 años.

Las transfusiones regulares conllevan sobrecarga férrica y daño multiorgánico a nivel hepático, con riesgo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular, y daño cardiaco y endocrino. Se observa retraso del crecimiento, hipogonadismo, hipoparatiroidismo y diabetes. Las complicaciones cardiacas son muy graves con arritmias y miocardiopatía.

Los pacientes con β talasemia TDT tienen que mantener las transfusiones regulares a lo largo de toda su vida, lo que no está exento de riesgos como la ya citada sobrecarga de hierro. Los efectos secundarios derivados de las transfusiones, así como los efectos adversos de los quelantes del hierro.

Las transfusiones pueden transmitir infecciones, producir reacciones alérgicas o hemolíticas, o aloinmunizaciones. Además, la visita periódica al hospital tiene un impacto negativo muy evidente en la calidad de vida de los pacientes (24).

El tratamiento quelante ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes, pero a pesar de ello los pacientes siguen falleciendo fundamentalmente por arritmias y fallo cardiaco (26). En general esta mortalidad como ya hemos señalado está en relación con la mala adherencia al tratamiento.

El empleo del tratamiento quelante no está exento de efectos secundarios, como el daño renal con el empleo de deferasirox, por lo que debe controlarse periódicamente la función renal y la neutropenia e incluso agranulocitosis que se observa en los pacientes tratados con deferiprona.

Con el objeto de disminuir el número de transfusiones (carga transfusional) y, por lo tanto, de las complicaciones previamente descritas, en los últimos años se ha intentado sintetizar nuevas moléculas con el objetivo de modificar determinados moduladores genéticos para controlar la expresión de los genes α ó γ , así como otras nuevas dianas terapéuticas que actúen directamente sobre las etapas finales de la eritropoyesis.

Los tratamientos moduladores genéticos están siendo evaluados en fases iniciales de investigación con ensayos de fase 1. Por otra parte, también están en fase de investigación tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas muy prometedoras como la superfamilia de ligandos del factor de crecimiento transformante β .

En la beta talasemia mayor ni la eritropoyetina, ni la hidroxiurea ni otros fármacos han conseguido efectos beneficiosos para los enfermos.

LUSPATERCEPT (REBLOZYL®)

Luspatercept está indicado en pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que hayan tenido una respuesta insatisfactoria o no sean candidatos al tratamiento con eritropoyetina.

Luspatercept también está indicado en pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a beta talasemia.

Luspatercept, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en el ovario del hámster chino (CHO), se presenta en viales inyectables con dos dosis: 25 y 75 mg, en forma de polvo liofilizado. Tras la reconstitución, se obtiene una solución inyectable de concentración 50 mg/ml de luspatercept.

Se administra vía subcutánea, con un volumen máximo recomendado por inyección de 1,2 ml (si fuera necesario un volumen mayor, debe dividirse en dos inyecciones de volumen similar y administrar en zonas separadas).

Posología y forma de tratamiento

El tratamiento con luspatercept lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas

Antes de cada administración de luspatercept se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de hematíes tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe de determinar el nivel de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

En los SMD la dosis inicial recomendada de luspatercept es de 1,0 mg/Kg de peso, una vez cada 3 semanas. En los pacientes que continúan transfundiéndose después, de al menos 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/Kg (dosis inicial), se debe aumentarla dosis a 1,33 mg/Kg. Si el paciente sigue necesitando transfusiones después de al menos 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/l, se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/Kg (dosis máxima). La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no debe superar la dosis máxima. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de dosis. En los pacientes con un nivel de Hb >9 g/dl previo

a la dosis, que aún no hayan alcanzado la independencia transfusional, podrá ser necesario incrementar la dosis a criterio del médico.

Si la respuesta se pierde (independencia transfusional) la dosis puede aumentarse en un nivel de dosis.

Beta talasemia

La dosis inicial recomendada de luspatercept es de 1.0 mg/kg una vez, cada 3 semanas.

Si el paciente no logra respuesta, definida por una reducción del número de transfusiones de hematíes, de al menos una tercera parte, después de 2 o más dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de hematíes vuelve a aumentar tras una respuesta inicial), la dosis puede aumentarse en un nivel de dosis.

Farmacología

El Luspatercept (ACE-536) es una proteína recombinante que se une a los ligandos de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación β (TGF β) y regula la eritropoyesis en la etapa tardía. Promueve la diferenciación de eritrocitos a través de la maduración de los normoblastos en la médula ósea, disminuyendo la eritropoyesis ineficaz, mediante la unión a ligandos endógenos específicos como GDF-11 o activina B que inhiben la señalización mediada por SMAD 2/3 (27). La señalización mediada por SMAD 2/3 es anormalmente alta en enfermedades caracterizadas por eritropoyesis ineficaz como los síndromes mielodisplásicos o la beta talasemia mayor.

Eficacia

Síndromes mielodisplásicos

La eficacia y seguridad de luspatercept se ha evaluado en un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado por placebo, MEDALIST (ACE-536-MDS-001). El ensayo se ha desarrollado en pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones (≥ 2 Unidades/cada 8 semanas), en SMD con sideroblastos en anillo $\geq 15\%$, de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, de acuerdo con el sistema internacional revisado ["International Prognostic Scoring System-Revised" (IPSS-R)]. Como condición previa los pacientes tenían que haber recibido previamente un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) y presentar una respuesta insuficiente o no ser aptos para el tratamiento con AEE, dado que era improbable que respondieran al tratamiento con AEE, por presentar eritropoyetina sérica (EPO) $>$ a 200 U/l, o ser intolerantes al tratamiento con AEE.

Los pacientes con SMD y delección 5q (del 5q) fueron excluidos del estudio.

Los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas y si se observaba beneficio clínico y ausencia de progresión de la enfermedad, continuaban con el mismo. El ciego del estudio se abrió para análisis, una vez que todos los pacientes habían recibido al menos 48 semanas de tratamiento o bien habían interrumpido el mismo.

Un total de 229 pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir luspatercept 1,0 mg/kg (n = 153) o placebo (n = 76) por vía subcutánea cada 3 semanas. Durante la primera fase de 24 semanas, los pacientes recibieron luspatercept 1,0 mg/kg (o hasta un máximo de 1,75 mg/kg) o placebo, por vía subcutánea, el día 1 de cada ciclo de 21 días.

Tras esta primera fase, los pacientes que en la valoración de la semana 25 tuvieron beneficio de la enfermedad y no habían progresado según los criterios IWG de Cheson (28) pudieron

continuar con el tratamiento, de forma ciego, en una fase de extensión (a partir de la 25 semana y hasta la retirada del tratamiento).

Posteriormente, hubo un periodo de seguimiento postratamiento, en cual se recogieron los datos de transfusión al menos durante 16 semanas tras la última dosis del producto investigado o hasta el final de la visita del tratamiento. En este periodo postratamiento se monitorizaron otras enfermedades malignas/premalignas, progresión a LAM, supervivencia global, y terapias recibidas posteriormente, al menos 3 años después de la última dosis del IP, a no ser que el sujeto dejara el estudio, muriera, o se perdiera su seguimiento.

Criterios de inclusión

Pacientes adultos diagnosticados de SMD con sideroblastos en anillo, de acuerdo con el criterio de la WHO o FAB con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, de acuerdo con la clasificación IPSS-R, y que presentaran:

- Sideroblastos $\geq 15\%$ en los normoblastos de médula ósea o $\geq 5\%$ (pero $< 15\%$) si tienen la mutación SF3B1.

- Menos del 5% de blastos en médula ósea

- Recuento de leucocitos en sangre periférica $< a 13.000 \mu L$

Los pacientes debían ser refractarios o intolerantes, o no elegibles, para recibir tratamiento previo con AEE (si previamente se han tratado con AEE o GM-CSF este tiene que haberse retirado ≥ 4 semanas antes de la aleatorización). Además, debían presentar requerimientos transfusionales, según los siguientes criterios:

- Promedio de transfusiones ≥ 2 U de concentrado de hemáties/8 semanas, confirmado por lo menos un mínimo de 16 semanas justo antes de la aleatorización.

- Niveles de Hb al mismo tiempo o 7 días previos a la administración de transfusión por debajo de 10 g/ dl. ECOG (“Eastern Cooperative Oncology Group”) puntuación de 0,1 o 2.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes que habían recibido terapia previa con otros medicamentos como inmunomoduladores (lenalidomida), hipometilantes o terapéutica inmunosupresora.

También se excluyeron pacientes con historia anterior de malignidad, diferente al SMD, a no ser que esté libre de la enfermedad al menos $\geq a 5$ años, y que se hubieran sometido a cirugía mayor 8 semanas antes de la aleatorización.

Se seleccionaron 229 pacientes, de los que 153 fueron aleatorizados al grupo de luspatercept y 76 al grupo de placebo. La edad media (DE) de los pacientes fue de 70,6 (9,4) años, de los que un 63% fueron hombres, el tiempo medio (DE) desde el diagnóstico de SMD fue de 56,1 (52,2) meses y la media (DE) de transfusiones en las 8 semanas previas fue de 6 (3). Un total de 128 pacientes (87,7%) y 68 (89,5%) del grupo de luspatercept y placebo respectivamente completaron 24 semanas de tratamiento. En 78 (51%) y 12 (15,8%) pacientes del grupo de luspatercept y placebo respectivamente completaron 48 semanas de tratamiento. Se permitieron tratamientos concomitantes como transfusiones de eritrocitos, quelantes de hierro, antibióticos, antivíricos y antimicóticos, y soporte nutricional, según necesidad.

Objetivos del estudio (tabla 1)

Objetivo principal: Obtener la independencia transfusional durante 8 semanas o más (en el periodo de 1-24 semanas).

Objetivos secundarios: Son obtener la independencia transfusional durante 12 semanas o más (en los periodos de 1-48 semanas y 1-24 semanas)

Tabla 1. Objetivos del ensayo de SMD

Objetivos del estudio		Descripción	Tiempo
Objetivo Principal	RBC-IT ≥ 8 semanas	Proporción de sujetos que son IT durante Periodo consecutivo de 56 días	Semana 1-24
Objetivos secundarios			
	RBC-IT ≥ 12 semanas	Proporción de sujetos que son IT durante Periodo consecutivo de 84 días	Semana 1-24 Semana 1-48
	RBC-IT ≥ 8 semanas	Proporción de sujetos que son IT durante Periodo consecutivo de 56 días	Semana 1-48
	RBC-IT ≥ 16 semanas	Cambio medio de U transfundidas en un Periodo fijo de 16 semanas	Semana 9-24 Semana 33-48
	Respuesta eritroide Cheson (2006)	Proporción de sujetos que obtienen respuesta eritroide en periodo consecutivo de 56 días	Semana 1-24 Semana 1-48
	Incremento medio de Hb $\geq 1g/ dl$	Proporción de pacientes que finalizan incremento de Hb $\geq 1g/ dl$ desde el periodo basal durante 56 días consecutivos, en ausencia de transfusiones	Semana 1-24 Semana 1-48
	Duración de la independencia transfusional	Máxima duración de la independencia transfusional en sujetos que acaban la IT ≥ 8 semanas	Semana 1-24 Semana 1-Final tratamiento

Otros objetivos secundarios son obtener la respuesta eritroide (definida según el criterio de “International Working Group”, 2006, IWG) (28), la duración de la respuesta del objetivo principal, el incremento de niveles de hemoglobina, obtener una subida al menos de 1g/ dl, progresión a leucemia aguda mieloblástica, cambio en los niveles de ferritina sérica y análisis de seguridad (21)

Así mismo se evalúa la independencia transfusional durante 16 semanas o más (periodo 1-24 y 1-48 semanas). Estos criterios se detallan en la tabla 1.

Además, como comentamos anteriormente se analizan otros parámetros como cambios en la calidad de vida, progresión a

leucemia aguda mieloblástica, cambio en los niveles de ferritina y análisis de seguridad.

Resultados de los objetivos principal y secundarios

-Objetivo principal:

Tras 24 semanas del ensayo, respondieron al tratamiento (alcanzaron la independencia transfusional (RBC-IT) durante ≥ 8 semanas, desde la semana 1 a la 24) 58 pacientes (37,91%) del grupo de luspatercept y 10 pacientes del grupo placebo (13,2%), OR=5,065, IC95% 2,278-11,259, $p < 0,001$. La independencia transfusional (RBC-IT) durante ≥ 8 semanas alcanzada durante cualquier momento del periodo de tratamiento (corte de datos 1 de Julio de 2019) fue de 47,7%, en el brazo de luspatercept frente al 15,8% en el brazo del placebo.

El tiempo hasta alcanzar la independencia transfusional (IT) (medida por el tiempo transcurrido entre la primera dosis de luspatercept y el comienzo de la IT) en estos sujetos fue de 17,2 días de media, con una desviación estándar (DS) de 29,40, para los 58 pacientes con luspatercept, y de 26,0 días (DS 31,80) para los 10 pacientes con placebo. La mediana (mínimo, máximo) es de 1,0 (1,0-100,0) para el luspatercept y de 17,0 (1,0-100,0) para el placebo. (Tabla 2)

Aunque la mayoría de las respuestas con luspatercept (52 de 58, 90%) se obtuvieron con una dosis inicial de 1.0 mg/Kg, 2 pacientes (7%) consiguieron cada uno respuesta cuando las dosis se incrementaron a 1.33 mg/Kg y 1.75 mg/kg respectivamente.

Cuando se evalúa la respuesta en relación con la carga transfusional previa al tratamiento, de los 46 pacientes con menos de 4 unidades de hemáties en 8 semanas 37 (80%) consiguen la independencia transfusional; de los 41 que habían recibido entre 4 y 6 unidades de hemáties en las últimas 8 semanas, 15 (37%) alcanzaron la independencia transfusional y de los 66 que habían recibido 6 o más unidades, 6 (9%) alcanzaron independencia transfusional. En el grupo placebo estos valores son de 8 de 20 pacientes (40%), 11 de 23 (4%) y 1 de 33 (3%) respectivamente.

En relación con la eritropoyetina sérica basal, valores de EPO de 200-500 U/L consiguen una respuesta del luspatercept del 40%

-Objetivos secundarios (tabla 2)

Durante las primeras 24 semanas, 43 pacientes (28%) del grupo de luspatercept consiguen la IT durante 12 semanas o más comparado con 6 (8%) del placebo y los valores durante la semana 1 hasta la 48 son de 51 pacientes (33%) y 9 (12%) respectivamente en los grupos de luspatercept o placebo.

La independencia transfusional a las 16 semanas o más se obtiene en el 19% del grupo de luspatercept versus el 4% del grupo placebo (semana 1 a 24) y del 28% versus 7% respectivamente, de la semana 1 a 48.

La mediana de duración del periodo de independencia transfusional, en los que consiguen el objetivo principal, es también más larga en los tratados con luspatercept, (30,6 semanas) que con placebo (13,6 semanas). Por otro lado, la duración del periodo de IT acumulado durante todo el periodo de tratamiento fue más largo en los pacientes tratados con luspatercept frente a placebo (79,9 vs 21,0 semanas: HR:0,485, IC 95%, 0,205-1,149) De los 73 pacientes tratados con luspatercept que alcanzaron independencia transfusional durante todo el periodo de tratamiento. 51 (69,9%) tuvieron ≥ 2 periodos de respuesta (RBC-IT durante ≥ 8 semanas), 28 (38,4%) tuvieron ≥ 3 periodos de respuesta y 15 (20,5%) tuvieron ≥ 4 periodos de respuesta (58,8%).

Durante la semana 1 y hasta la 24 la respuesta eritroide ocurre en 81 pacientes (53%) con luspatercept comparado con 9 (12%) del grupo placebo.

Durante la semana 1 y hasta la 48, en el grupo de luspatercept, un total de 90 pacientes (58,8%) tienen respuesta eritroide comparado con 13 (17%) del grupo placebo (Tabla 3). Hay un aumento, al menos de 1 gramo/ dl de hemoglobina, durante la semana 1-24, en 54 pacientes (35%) tratados con luspatercept y 6 con placebo (8%), aumento que es de del 41% en los tratados con luspatercept, en la semana 1-48, en relación con el placebo del 11%.

Tabla 2. Resultados de eficacia en pacientes con SMD del estudio ACE-536-MDS-001

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
Variable principal		
• IT-ERI ≥ 8 semanas (semanas 1-24)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	58 (37,9)	10 (13,2)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	24,56 (14,48; 34,64)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,065 (2,278; 11,259)	
Valor de p ^b	< 0,0001	
Variables secundarias		
• IT-ERI ≥ 12 semanas (semanas 1-24)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %)	43 (28,1)	6 (7,9)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	20,00 (10,92; 29,08)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	5,071 (2,002; 12,844)	
Valor de p ^b	0,0002	
• IT-ERI ≥ 12 semanas (semanas 1-48)		
Número de pacientes que responden al tratamiento (tasa de respuesta, %) ^c	51 (33,3)	9 (11,8)
• Diferencia de riesgos común sobre la tasa de respuesta (IC del 95 %)	21,37 (11,23; 31,51)	
Razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>) (IC del 95 %) ^a	4,045 (1,827; 8,956)	
Valor de p ^b	0,0003	
Frecuencia de las transfusiones^c		
• Semanas 1-24		
Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,26 (5,56; 7,05)	9,20 (7,98; 10,60)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,68 (0,58; 0,80)	
• Semanas 25-48		
Intervalo de la tasa de transfusiones (IC del 95 %)	6,27 (5,47; 7,19)	8,72 (7,40; 10,28)
• Riesgo relativo frente al placebo	0,72 (0,60; 0,86)	
• Unidades de transfusión de ERI^c		
• Semanas 1-24		
Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	7,2 (0,58)	12,8 (0,82)
IC del 95 % de la media de LS	6,0; 8,3	11,1; 14,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)	-5,6 (1,01)	
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-7,6; -3,6	
• Semanas 25-48		
Carga transfusional basal ≥ 6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	18,9 (0,93)	23,7 (1,32)
IC del 95 % de la media de LS	17,1; 20,8	21,1; 26,4
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)	4,8 (1,62)	
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-8,0; -1,6	

Variable	Luspatercept (N = 153)	Placebo (N = 76)
• Semanas 25-48		
Carga transfusional basal <6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	7,5 (0,57)	11,8 (0,82)
IC del 95 % de la media de LS	6,3; 8,6	10,1; 13,4
• Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)	-4,3 (1,00)	
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-6,3; -2,3	
• Semanas 25-48		
Carga transfusional basal ≥ 6 unidades/8 semanas		
Media de LS (EE)	19,6 (1,13)	22,9 (1,60)
IC del 95 % de la media de LS	17,4; 21,9	19,7; 26,0
Diferencia de la media de LS (EE) (luspatercept frente a placebo)	3,3 (1,96)	
• IC del 95 % de la media de LS de la diferencia	-7,1; 0,6	

IT-ERI: independencia de transfusiones de eritrocitos; IC: intervalo de confianza.
^aPrueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por la carga transfusional basal media (≥ 6 unidades frente a <6 unidades por 8 semanas) y la puntuación basal en la IPSS-R (muy baja o baja frente a intermedia).
^bDespués de la visita de evaluación de la enfermedad de la semana 25, los pacientes que habían dejado de obtener beneficio interrumpieron el tratamiento; pocos pacientes tratados con placebo aportaron datos para la evaluación en el punto temporal posterior en comparación con los tratados con luspatercept (n = 12 frente a n = 78 respectivamente).
^cAnálisis *post hoc* utilizando la imputación basal.

Beta talasemia

La eficacia y seguridad de luspatercept se ha evaluado en el ensayo clínico BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001), fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con β talasemia que requieren transfusiones periódicas por anemia (6-20 Unidades de hematíes/24 semanas) y sin un periodo libre de transfusiones >35 días, durante esas 24 semanas.

El diseño del estudio consistió en un periodo previo de 12 semanas en el que se incluyeron los pacientes que cumplieron los criterios.

Un total de 336 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir 1,0 mg/kg de luspatercept (n=224) o placebo (n=112), subcutáneamente cada 3 semanas, y al menos durante 48 semanas, en una fase doble ciego.

La dosis de comienzo de luspatercept es de 1,0 mg/Kg de peso. La dosis podía aumentarse o reducirse en función de los niveles de hemoglobina. Si el paciente no alcanza una reducción de las Unidades (U) de hematíes transfundidas tras dos dosis consecutivas (6 semanas) a 1,0 mg/Kg, puede incrementarse la dosis de luspatercept hasta un máximo de 1,25 mg/Kg.

Los pacientes que completaban el estudio de 48 semanas podían seguir recibiendo luspatercept o placebo a doble ciego, un máximo de otras 48 semanas (periodo de extensión). Tras este periodo, se abrió el ciego del estudio, y los pacientes del grupo placebo tuvieron la oportunidad de pasar al grupo de luspatercept.

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con β talasemia transfusión dependiente ó β talasemia/Hb E. Se permiten mutaciones de alfa o triplicaciones.
- Regularmente transfundidos, 6-20 U de hematíes en las 24 semanas previas a la aleatorización y sin un periodo libre de transfusión, en este tiempo > 35 días.
- Estado General, ECOG (0-1 puntos).

Todos los pacientes fueron aptos para recibir el mejor tratamiento de soporte, que incluyeron transfusiones de eritrocitos, quelantes de hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico y soporte nutricional, según necesidad.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de β talasemia/ Hb S o de alfa talasemia (enfermedad de la Hb H)
- Evidencia de hepatitis C (HCV), hepatitis B (HBV) o virus de inmunodeficiencia humana (HIV)
- Tratamiento crónico con anticoagulantes, a no ser que se suspenda 28 días antes de la aleatorización.
- Recuento de plaquetas > a $1000 \times 10^9/L$.
- Tratamiento con otra medicación ≤ 28 días antes de la aleatorización.
- Tratamiento previo con sotatercept (ACE-011) o luspatercept (ACE 536)
- Tratamiento con AEE ≤ 24 semanas previas a la aleatorización.
- Tratamiento con hidroxiurea ≤ 24 semanas previas a la aleatorización.
- Tratamiento con quelantes de hierro si se inician ≤ 24 semanas previas a la aleatorización, (se permiten si se inician >24 semanas antes de comenzar el tratamiento o durante el tratamiento)
- Daño orgánico importante de hígado, corazón, o pulmón o con un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min
- Proteinuria \geq grado 3.
- Historia alérgica o anafiláctica severa

- Tratamiento con agentes citotóxicos, inmunosupresores ≤ 28 días antes de la aleatorización como globulina antitumoral, o ciclosporina.

- Historia de malignidad, excepto cáncer de piel resecable, no melanoma, carcinoma cervical in situ curado u otros tumores sólidos sin actividad

El objetivo primario del estudio fue valorar la reducción $\geq 33\%$ con respecto al valor inicial en el número de transfusiones, con una reducción al menos de 2 unidades durante 12 semanas consecutivas (de la semana 13 a 24) en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento

Los objetivos primarios y secundarios del ensayo los recogemos en la tabla 3 del anexo.

Resultados

Desde Julio de 2016 a Junio de 2017 un total de 336 pacientes se aleatorizaron para recibir luspatercept (224 pacientes) o placebo (112 pacientes).

La mediana de edad de los pacientes es de 30 años, 58% mujeres, 30,4% tienen el genotipo β^0/β^0 y un 57,6% de ellos han sido esplenectomizados. La Hb previa a la transfusión es de 9,3 g/ dl y la mediana de unidades transfundidas durante las 24 semanas previas a la aleatorización ha sido de 14 unidades (6-20 U/ 24 semanas). Más de un 93% de los pacientes tenían sobrecarga de hierro (ferritina sérica >1000 mcg/L o concentración hepática de hierro > 7 mg/g) y estaban recibiendo tratamiento quelante de hierro.

Los resultados de las variables primarias y secundarias se muestran en la tabla 4, y los resultados exploratorios en la tabla 5.

El porcentaje de pacientes que tienen una reducción $\geq 33\%$ con respecto a la cifra basal, en el número de transfusiones de hematíes, al menos de 2 unidades, durante las semanas del 13-24, durante 12 semanas consecutivas, es superior en el grupo tratado con luspatercept que en el grupo placebo. 48 de los 224 pacientes (21,4%) tratados con luspatercept responden en relación con 5 de 12 del grupo placebo (4,5%) (IC 2,24-14,97;p<0,0001).

Lo mismo sucede con la reducción de $\geq 33\%$ de transfusiones y al menos de 2 unidades durante las semanas 37- 48, durante 12 semanas consecutivas, siendo la reducción de 19,6% para luspatercept, versus 3,6% del placebo (p<0,001) y una reducción al menos $\geq 50\%$ de la semana 13-24 (≥ 2 U) y de la semana 37-48 (≥ 2 U) con una reducción para luspatercept de 7,6%, y 10,3% respectivamente, versus 1,8% y 0,9% respectivamente del placebo (p0,03 y p 0,0017 respectivamente).

Así mismo se observó a las 48 semanas, una reducción de la concentración media de ferritina en relación con la cifra basal, mientras que se incrementaba en el grupo placebo (-233,51microgramos/L en luspatercept y +114,28microgramos/L en el placebo), con una media de mínimos cuadrados de la diferencia entre ambos de -347,8 microgramos/L (IC del 95%: -516,95-178,65).

En el análisis a 96 semanas se observa una diferencia de mínimos cuadrados de -549,50 microgramos/L, a favor de luspatercept vs placebo (p<0,0001).

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo de beta talasemia

Variable	Luspatercept (n=224)	Placebo (n=112)
Reducción $\geq 33\%$ con respecto al valor inicial del n° de transfusiones de hemáties, con una reducción, al menos de 2 unidades, durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Variable principal- Semanas 13-24	48(21,4)	5(4,5)
Diferencia entre proporciones (IC del 95%)	17,0(10,4, 23,6)	
p	<0,0001	
Semanas 37-48	44(19,6)	4(3,6)
Diferencia entre proporciones (IC del 95%)	16,1 (9,8, 22,3)	
p	<0,0001	
Reducción del 50% con respecto al valor basal del n° de transfusiones de hemáties, con una reducción, al menos de 2 unidades, durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
Semanas 13-24	17(7,6)	2(1,8)
Diferencia entre proporciones (IC del 95%)	5,8 (1,6; 10,1)	
p	0,0303	
Semanas 37-48	23(10,3)	1(0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95%)	9,4(5,0;13,7)	
p	<0,0017	

Tabla 5. Resultados exploratorios de eficacia en pacientes con beta talasemia

Variable principal	Luspatercept (N = 224)	Placebo (N = 112)
Reducción $\geq 33\%$ con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	158 (70,5)	33 (29,5)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	41,1 (30,7; 51,4)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	92 (41,1)	3 (2,7)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	38,4 (31,3; 45,5)	
Reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal en el número de transfusiones de ERI, con una reducción de, al menos, 2 unidades durante 12 semanas consecutivas en comparación con el intervalo de 12 semanas previo al tratamiento		
12 semanas consecutivas cualesquiera*	90 (40,2)	7 (6,3)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	33,9 (26,1; 41,8)	
24 semanas consecutivas cualesquiera*	37 (16,5)	1 (0,9)
Diferencia entre proporciones (IC del 95 %) ^a	15,6 (10,5; 20,8)	
Cambio medio de los cuadrados mínimos (least square, LS) desde el inicio en la carga transfusional (unidades de ERI/48 semanas)		
Semanas 1-48		
Media de LS	-4,67	+1,16
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-5,83 (-7,01; -4,6)	
Semanas 49-96		
Media de LS	-5,66	+2,19
Media de LS de la diferencia (luspatercept-placebo) (IC del 95 %) ^b	-7,84 (-14,44; -1,25)	

IC: intervalo de confianza.

^aDiferencia entre proporciones (luspatercept + BSC frente a placebo + BSC) e IC del 95 % estimados a partir de la prueba exacta incondicional.

^bLas estimaciones se basan en el modelo ANCOVA con las regiones geográficas y la carga transfusional inicial como covariables.

Seguridad

Los datos de seguridad provienen de un total de 571 sujetos expuestos a luspatercept con un total de 260 sujetos con SMD, 287 con beta talasemia, y 24 mujeres sanas posmenopáusicas frente a 193 sujetos expuestos a placebo.

En los sujetos expuestos a luspatercept en comparación con los expuestos a placebo se observaron acontecimientos adversos (AA) grado 3 o 4 en un 34,9% vs 25,9%, AA que motivaron discontinuaciones o cambios de dosis en un 14,5% vs 7,8% y AA que provocaron la retirada del tratamiento en un 8,8 % vs 3,6%.

Síndromes mielodisplásicos

Luspatercept se asoció principalmente con reacciones adversas de bajo grado, que en raras ocasiones dieron lugar a interrupción del tratamiento (13 pacientes en el brazo de luspatercept y 6 en el placebo, 8 % en ambos).

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos en el 15% de los pacientes) en los expuestos a luspatercept vs placebo fueron: cansancio en 27% vs 13%, diarrea en 22% vs 9%, astenia 20% vs 12%, náuseas 20% vs 8%, mareos 20% vs 5% y dolores de espalda 19 % vs 7% y cefaleas 15,7% vs 6%.

Las reacciones adversas al medicamento grado 3 o 4 (al menos en 2% de los pacientes) notificadas con mayor frecuencia fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Las reacciones adversas graves al luspatercept notificadas con mayor frecuencia (al menos el 2% de los pacientes) fueron infección del tracto urinario, dolor de espalda y síncope.

Un total de 48 pacientes (31%) recibiendo luspatercept tienen al menos un evento adverso severo en comparación con 23 (30%) del placebo. Siete pacientes (5%) del grupo de luspatercept y cero del grupo placebo requieren una reducción de dosis por un efecto adverso (21).

Las reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia, durante los tres primeros meses del tratamiento e incluyen cansancio, diarrea, astenia, mareos y cefaleas, posteriormente la incidencia disminuye.

En el análisis farmacocinético poblacional se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave e insuficiencia renal leve y moderada. En FT se indica que no es necesario hacer ajuste de dosis en estos casos. No se han realizado estudios en enfermedades hepáticas, renales ni en niños. No hay datos en mujeres embarazadas, por lo tanto, no debe utilizarse en el embarazo y debe suspenderse si la mujer se queda embarazada.

Beta talasemia

La evaluación de la seguridad para el luspatercept en la β talasemia se basó en ensayos previos y en el ensayo BELIEVE que estudió 224 pacientes tratados con luspatercept, comparándolos con 112 tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (al menos en el 15% de los pacientes) en los expuestos a luspatercept vs placebo fueron: cefaleas (26% vs 23,9%), dolor óseo (19,7% vs 8,3%), artralgias (19,3% vs 11,9%), mareos (11,2% vs 4,6%) e hiperuricemia (6,5% vs 0,0%). La reacción adversa al luspatercept de grado 3 o superior notificada con mayor frecuencia fue hiperuricemia.

En los pacientes con β talasemia se notificaron eventos trombóticos en 3,6 % de los pacientes (8/223) frente al 0,9% en el grupo placebo. Se describen como trombosis venosa profunda, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico. Todos los pacientes habían sido esplenectomizados y tenían al menos otro factor de riesgo añadido como haber presentado previamente una trombosis o trombocitosis.

Los casos de dolor óseo, astenia, cansancio, mareos y cefalea se produjeron con mayor frecuencia durante los 3 primeros meses del tratamiento.

Un 2,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Estas fueron: artralgia, dolor de espalda, dolor óseo y cefalea.

Luspatercept no debe utilizarse en pacientes con beta talasemia menores de 6 meses.

No está establecida todavía la seguridad de luspatercept para poblaciones pediátricas entre 6 meses y 18 años.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad de luspatercept en los síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo y en la beta talasemia dependiente de transfusiones se ha demostrado en dos ensayos multicéntricos, en fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, estudios MEDIALIST y BELIEVE respectivamente (21, 29).

Síndromes mielodisplásicos

La población incluida en el ensayo pivotal MEDIALIST tenía una edad ≥ 65 años (80%), citopenia refractaria con displasia multilineal (95,6%), había sido diagnosticada hacía más de 2 años antes del estudio (75%), tenían la mutación SF3B1(90%), eran pacientes de muy bajo o bajo riesgo (83%), con una EPO sérica <500 U/L (86%), refractarios al tratamiento con AEE (97%), y tenían una dependencia transfusional (≥ 2 unidades cada 8 semanas durante las 16 semanas anteriores).

En los SMD con sideroblastos en anillo los resultados son favorables al tratamiento con luspatercept frente a placebo, tanto para la variable principal como para las secundarias.

La variable principal, que fue la interrupción transfusional (IT-ERI) es una variable de relevancia clínica, así como también las variables secundarias relacionadas con la frecuencia de transfusiones. Sin embargo, la relevancia clínica del criterio de respuesta, definido como la proporción de pacientes con 8 o 12 semanas de IT-ERI durante 24 o 48 semanas, es difícil de interpretar y no proporciona información adecuada sobre la duración de la respuesta ni el beneficio a largo plazo.

Dentro del objetivo principal un 38% de los pacientes obtienen la independencia transfusional durante al menos 8 semanas o más en relación con 13% del placebo, $p < 0,0001$ y en cuanto a los objetivos secundarios 28% de los pacientes tratados con luspatercept consiguen la independencia transfusional, durante al menos 12 semanas, versus 8% del placebo, de la semana 1-24 y 33% versus 12% de la semana 1- 48 ($p < 0,001$ en ambos).

Los pacientes con SMD de bajo riesgo o riesgo intermedio, dependientes de transfusiones, que son refractarios o no candidatos a recibir terapia con agentes estimuladores de la eritropoyesis, presentan escasas opciones terapéuticas (21). El tratamiento con lenalidomida, en pacientes sin delección del 5q, con o sin AEE, a pesar de no estar aprobado, obtiene una respuesta del 26,9%, que se eleva al 30,6%, en los que presentan sideroblastos en anillo, pero con un número considerable de eventos adversos grado 3 o 4, con 61,9% de neutropenias y 35,6% de trombopenias (20).

Respondieron al tratamiento (IT-ERI durante ≥ 8 semanas, desde la semana 1 a la 24) 58 pacientes (38%) del grupo luspatercept y 10 pacientes del grupo placebo (13%), (OR = 5,065, IC95% 2,278 a 11,259, $p < 0,001$). El tiempo para conseguir la independencia fue menor en el grupo de luspatercept con una media de 17,2 días vs. 29,4 en el grupo placebo.

Lograron la IT-ERI ≥ 12 semanas entre las semanas 1 y 24 de tratamiento 43 (28%) pacientes del grupo luspatercept vs. 6 (8%)

pacientes del grupo placebo. La respuesta eritroide hasta la semana 24 fue del 53% (81 pacientes) en el grupo luspatercept y del 12% (9 pacientes) en el grupo placebo.

La duración media de la respuesta fue de 30 semanas, permaneciendo en respuesta un 14% de los pacientes más de un año desde el inicio del tratamiento.

Hay también datos preliminares de mejora de la calidad de vida. Un objetivo secundario fue la evaluación de la mejora de la calidad de vida con la escala EORTC QLQ-C30 (cambio en la calidad de vida en la semana 25 de tratamiento); aunque no se observó ninguna diferencia clínicamente significativa en el cambio respecto al estado basal entre luspatercept y placebo, si bien el número de pacientes evaluado fue reducido. No existe un mayor riesgo de evolución a leucemia aguda mieloblástica, si bien hay que considerar que los SMD con sideroblastos en anillo son los de mayor supervivencia y menor evolución a LAM (4). La incidencia de leucemia es baja en ambos grupos, luspatercept y placebo. Se requiere un mayor seguimiento de los pacientes para observar progresión a LAM (21).

Beta talasemia

En la beta talasemia dependiente de transfusiones, la eficacia y seguridad del tratamiento con luspatercept se valoró en el ensayo pivotal BELIEVE en el que la población incluida tenía una edad de 30 años (80%), más de la mitad había sido esplenectomizada, con una mediana de 14 unidades transfundidas durante las 24 semanas previas a la aleatorización, y prácticamente toda la población tenía sobrecarga de hierro y estaba recibiendo tratamiento quelante de hierro.

El estudio pivotal demuestra una reducción del 33% de las necesidades transfusionales de al menos 2 unidades de hemáties, de la semana 13 a 24, durante 12 semanas consecutivas, en 21,4% de los enfermos frente al 4,5% del placebo, $p < 0,0001$ (29).

En las variables secundarias se produce una reducción del 50% respecto al valor basal, de al menos 2 U de hemáties, durante cualquier periodo de 12 semanas consecutivas, en el 40,2% de los tratados con luspatercept versus el 6,3% del placebo.

En la beta talasemia no hay evidencia de mejoría de la anemia y la disminución de las necesidades transfusionales con otros tratamientos y por lo tanto la reducción del número de unidades transfundidas es el objetivo fundamental del tratamiento. Esta reducción conlleva la disminución de la sobrecarga férrica y del tratamiento quelante. A pesar de la mejoría en el pronóstico y supervivencia de los pacientes con beta talasemia TDT, con el régimen transfusional asociado a la terapéutica quelante, los pacientes continúan falleciendo por complicaciones multiorgánicas (26), fundamentalmente, miocardiopatías por sobrecarga férrica, en parte debidas a un mal cumplimiento de la terapia quelante (26).

Se calcula que el ahorro de unidades de hemáties en pacientes tratados con luspatercept es de 6-8, tras 6 meses de tratamiento, lo que indudablemente tiene que repercutir en la sobrecarga férrica (29).

En el ensayo BELIEVE se ha observado también en los tratados con luspatercept, una reducción de los niveles de ferritina sérica en relación con las cifras basales de $-233,51 \pm 800$ microgramos/L, frente a $+ 114,28 \pm 526$ microgramos/L en el placebo (LS $-347,8$ microgramos/L). Esta mejoría en el balance positivo de hierro puede ser debida a una mejor utilización del hierro, por la disminución de la eritropoyesis ineficaz, al menor aporte de hierro al disminuir el número de unidades de hemáties transfundidas o a ambos (29).

No se han señalado cambios significativos en la sobrecarga miocárdica o hepática medidas por resonancia magnética (mediante T2* o LIC "Liver Iron Concentration" respectivamente). LIC ha demostrado en la semana 96 del tratamiento con luspatercept una

leve disminución con respecto al nivel basal de -0,38 mg/g de peso seco. Es importante señalar que la disminución de la sobrecarga de hierro es lenta y se requiere un mayor tiempo de seguimiento para observar estos cambios.

Otro dato interesante del ensayo es la mayor necesidad de unidades transfundidas en los pacientes con $\beta^0\beta^0$ talasemia, en relación con el grupo de pacientes no $\beta^0\beta^0$. Ello no es de extrañar por el fenotipo más grave de los pacientes homocigotos para β^0 , con mayor demanda transfusional. Sin embargo, Luspatercept ha demostrado una eficacia similar en todos los subgrupos con independencia del genotipo del paciente.

El luspatercept en la beta talasemia presenta un bajo grado de eventos adversos, siendo los más frecuentes: cefaleas, dolor óseo y artralgias (30)

Se observa un incremento de fenómenos tromboembólicos con luspatercept (3,6%), todos ellos en pacientes esplenectomizados, que además se asocian con otros factores de riesgo como trombocitosis o tratamientos hormonales.

Un 2,6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (artralgias, dolor de espalda, dolor óseo o cefaleas).

No debe de utilizarse en el embarazo, ni en el niño.

No está establecida la seguridad de luspatercept para poblaciones pediátricas entre 6 meses y 18 años (30).

Está en marcha un estudio de extensión a 5 años con el objetivo de observar la eficacia y seguridad de luspatercept a largo plazo y ver la evolución de la sobrecarga férrica.

CONCLUSIÓN

Luspatercept es una proteína recombinante que ha sido evaluada en pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos y a beta talasemia dependiente de transfusiones (TDT).

Luspatercept ha demostrado, en dos ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo (uno en SMD con sideroblastos en anillo y riesgo muy bajo, bajo o intermedio, y el otro en la beta talasemia TDT), ser eficaz en el tratamiento de ambas enfermedades disminuyendo los requerimientos transfusionales.

Para los pacientes con SMD que cumplen los criterios de inclusión del ensayo pivotal, y en los que los agentes estimulantes de la eritropoyesis no son eficaces o no son aptos para el tratamiento, luspatercept podría ser una opción terapéutica, dado que ningún otro tratamiento farmacológico es eficaz y la única opción es continuar recibiendo transfusiones periódicas. Por lo tanto, luspatercept puede posicionarse como tratamiento farmacológico en pacientes adultos con SMD de bajo riesgo, con sideroblastos en anillo $\geq 15\%$ dependientes de transfusiones, disminuyendo significativamente el número de unidades de hemáties transfundidos y con un perfil de seguridad, con bajo grado de toxicidad. No hay evidencia del uso de luspatercept en pacientes que hubieran recibido terapia previa con inmunomoduladores (lenalidomida), hipometilantes o terapéutica inmunosupresora, pues estos pacientes fueron excluidos del ensayo.

En la β talasemia TDT en la que no se dispone de ninguna terapia farmacológica alternativa, luspatercept puede considerarse como una opción terapéutica, disminuyendo significativamente los requerimientos transfusionales de un modo sostenido y con baja toxicidad. Sin embargo, es necesario realizar estudios a largo plazo para evaluar efectos secundarios con el tiempo en esta población generalmente más joven.

En los pacientes esplenectomizados pueden presentarse eventos tromboembólicos, sobre todo si se asocian otros factores como por

ejemplo trombocitosis. En estos casos debe realizarse una monitorización cuidadosa de los pacientes.

Se ha calculado que la disminución de las unidades transfundidas es de 6-8 en 6 meses de tratamiento, con disminución de la ferritina sérica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **REBLOZYL**® (luspatercept) en el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina. Asimismo, se ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **REBLOZYL**® (luspatercept) en el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a beta talasemia (β -talasemia).*

REFERENCIAS

- 1.- Cazzola M, Malcovati I. Myelodysplastic syndrome coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005; 352:536-538
- 2.-Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014; 383:2239-2252
- 3.-Germing U, Strupp C, Kundgen A et al. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004 ;89:905-910
- 4.-Alfonso A, Alonso E, Alonso S et al. Guías españolas de SMD y LMMC. España. GESMD.2020. Available from <https://www.gesmd.es/guias-smd-y-lmmc/>.
- 5.-Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahad O et al. Clinical effect of point mutation in myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:2496-2506
- 6.- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults recommendations from the European Leukemia/Net. *Blood* 2013; 122:2943-2964.
- 7.- Arber DA, Oraz A, Hasserjian J et al. The 2016 revision to the World Health Organization. Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405
- 8.- Greemberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89 :2079-2088
- 9.-Greemberg P, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2464
- 10.-Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Hematol* 2019. Doi 10.1111/bjh.16206.
- 11.-Taher AT, Weatherall DJ, Capellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018; 391:157-167
- 12.-Gardengh M, Marungiu MF, Ramos P et al .Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia characterized by increase in iron absorption mediated by down-regulation of hepcidine and up-regulation of ferroportin. *Blood* 2007; 109(1): 5027-5035
- 13.-Fenaux P, Adés L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2013; 121:4280-4286
- 14.-Helltröm-Lindberg E, Gullbrandsen N, Lindberg G et al. A valide decision model for treating the anemias of myelodysplastic syndromes with erythropoietin+ granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120: 1037-1046



- 15.- Helltröm-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995;89(1):67-71
- 16.- Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA et al. 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.
- 17.-Park S, Greenberg P, Yucel A. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. *Br J Haematol* 2019; 184:134-160.
- 18.-Santini V, Schemenan J, Levis A et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic-stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS ?. *Blood* 2013; 122:2286-2288.
- 19.-List A, Dewald G, Bennet et al. Myelodysplastic syndrome-003 study Investigator. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006; 355:1456-1465.
- 20.-Santini V, Almeida A, Giagounidis A et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBCtransfusion-dependent patients with lower-risk Non-del (5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol*. 2016;34:2988-2996.
- 21.-Fenaux P, Platzbecker GJ, Mufti G et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020; 38(2):140-151.
- 22.-Shah FT, Sayin F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusion in $\alpha\alpha$ thalassemia. *Blood Rev* 2019; 37:100588:1-13. doi.org/10.1016.
- 23.- Thompson AA, Walters MC, Kniatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent α thalassemia. *N Eng J. Med* 2018; 378(16): 1479-1493.
- 24.- Lal A, Wong TE, Andrews J et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. *Transfusion* 2018; 9999: 1-10.
- 25.- Rachmilewitz E, Giardina PJ. How I treated thalassemia. *Blood* 2011; 118: 3479-3488.
- 26.-. Borna-Pignatti C, Capellini MD, De Stefano P et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone- treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107 :3733-3737.
- 27.- Suragani RN, Cawley SM, Li R et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythroid and disease complications in murine α thalassemia. *Blood* 2014; 133 (25): 3864-3872.
- 28.- Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006; 108:419-425.
- 29.-Capellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al. A phase 3 trial of Luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020; 382 (13): 1219-1231
- 30.-Ficha técnica Reblozyl.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201452001/FT_1201452001
- 31.- EPAR Reblozyl
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dra. Ana María Villegas. Hematóloga. Presidenta del Grupo Español de Eritropatología.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Hematología no oncológica.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 3. Objetivos del ensayo BELIEVE (ACE-536-B-THAL-001)

Objetivos del estudio	Nombre	Descripción	Tiempo
Objetivo Principal	Reducción $\geq 33\%$ con respecto al nivel basal, del número de transfusiones (al menos reducción de 2U) de la semana 13-24 en comparación con el intervalo de 12 semanas, previo a la aleatorización*	Número de Unidades de hematíes transfundidos desde la semana 13-24 y en las 12 semanas previas a la aleatorización	12 semanas previas a la aleatorización Semana 13-24
Objetivos secundarios			
	Reducción $\geq 33\%$ con respecto al nivel basal, del número de transfusiones (al menos 2 U) de la semana 37-48, en comparación con el intervalo de 12 semanas previo a la aleatorización **	Número de Unidades de hematíes transfundidos desde la semana 37-48 Y en las 12 semanas previas a la aleatorización	12 semanas previas a la aleatorización Semana 37-48
	Reducción $\geq 50\%$ con respecto al nivel basal del número de transfusiones (al menos 2U) de la semana 13 - 24 en comparación con el intervalo de 12 semanas previo a la aleatorización ***	Número de Unidades de hematíes transfundidos desde la semana 13 a la 24 Y en las 12 semanas previas a la aleatorización	12 semanas previas a la aleatorización Semana 13-24
	Reducción del 50% con respecto al nivel basal del número de transfusiones (al menos 2U) de la semana 37 - 48 en comparación con el intervalo de 12 semanas previo a la aleatorización ****	Número de unidades transfundidas desde la semana 37 a la 48 Y en las 12 semanas previas a la aleatorización	12 semanas previas a la aleatorización Semana 37-48
	Cambio medio de las Unidades transfundidas desde periodo basal hasta las semanas 13 -24*****	Cambio desde el periodo basal de forma continuada	12 Semanas Previas a la aleatorización Semana 13-24
*Tiempo de medida semana 24 ** Tiempo de medida semana 48 ***Tiempo de medida semana 24			
**** Tiempo de medida semana 48***** Tiempo de medida semana 24			