

Sintesi delle principali evidenze scientifiche disponibili riguardo al profilo di efficacia e sicurezza di luspatercept (Reblozyl®)

Indice

1. Caratteristiche principali.....	1
2. Posologia, popolazioni speciali e controindicazioni.....	2
3. Meccanismo d'azione.....	3
4. Panoramica degli studi clinici per i quali sono pubblicamente disponibili i risultati.....	4
5. Approfondimento sulle principali evidenze di efficacia e sicurezza disponibili.....	5
5.1 Luspatercept per il trattamento dell'anemia trasfusione dipendente dovuta a SDM.....	6
5.1.1 Efficacia.....	6
5.1.2 Sicurezza.....	8
5.2 Luspatercept per il trattamento dell'anemia trasfusione dipendente associata a β -talassemia	9
5.2.1 Efficacia.....	9
5.2.2 Sicurezza.....	12
6. Incertezze e limitazioni intrinseche agli studi.....	13
7. Studi clinici in corso.....	14
8. Bibliografia.....	17

1. Caratteristiche principali

Principio attivo	luspatercept
ATC	B03XA06
AIC	Procedura centralizzata EMA (n. EMEA/H/C/004444/0000) – ditta Celgene
Titolare	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Formulazione	25 mg oppure 75 mg - polvere per soluzione iniettabile - uso sottocutaneo - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino
INDICAZIONI TERAPEUTICHE REGISTRATE EMA* *farmaco inserito in C(nn) [GU n 67 del 18/3/21]	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina • Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente, associata a beta-talassemia

2. Posologia, popolazioni speciali e controindicazioni

Tabella 1. Posologia, aggiustamenti posologici in popolazioni speciali e controindicazioni di luspatercept per le due indicazioni EMA (EPAR).

	Anemia trasfusione dipendente dovuta a:	
	sindrome mielodisplastica (SMD)	beta-talassemia
Posologia		
Prima della somministrazione:	Valutare i livelli di Hb	Valutare i livelli di Hb
Dose iniziale raccomandata:	1,0 mg/kg q3w Per i <i>non-responder</i> ad almeno 2 dosi consecutive aumentare a 1,33 mg/kg (e poi ancora eventualmente a 1,75 mg/kg)	1,0 mg/kg q3w Per i <i>non-responder</i> ad almeno 2 dosi consecutive aumentare a 1,25 mg/kg
Dose max:	1,75 mg/kg q3w	1,25 mg/kg q3w
Dose min:	0,8 mg/kg q3w	0,8 mg/kg q3w
Quando interrompere:	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione del carico trasfusionale non ottenuta dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) alla dose massima • Qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta • In qualsiasi momento se si verifica una tossicità inaccettabile 	
Aggiustamenti posologici in popolazioni speciali		
Anziani	Nessuno	Nessuno
Compromissione epatica	Nessuno	Nessuno
Compromissione renale	Nessuno	Nessuno
Popolazione pediatrica	Nessuno	Nessuno
Controindicazioni		
<ul style="list-style-type: none"> • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (acido citrico monoidrato (E330), citrato di sodio (E331), polisorbato 80, saccarosio, acido cloridrico, idrossido di sodio) • Gravidanza 		

3. Meccanismo d'azione

Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante costituita da una forma modificata del dominio extracellulare del recettore dell'attivina umana di tipo IIB legata al dominio Fc di IgG1 umana.

Luspatercept è un agente di maturazione eritroide che agisce bloccando i ligandi TGF- β e impedendo loro di legarsi ai recettori TGF- β di tipo II. A tale azione consegue una riduzione della segnalazione SMAD2/SMAD3. Tale via di segnalazione è elevata in maniera anomala nei modelli di malattia di sindrome mielodisplastica (SMD) e β -talassemia, nonché nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD. Inibire la via SMAD2/SMAD3 significa contribuire al ripristino della maturazione delle cellule ematopoietiche e alla produzione dei globuli rossi (Kubasch AS et al. *Blood Adv.* 2021;5(5):1565-1575).

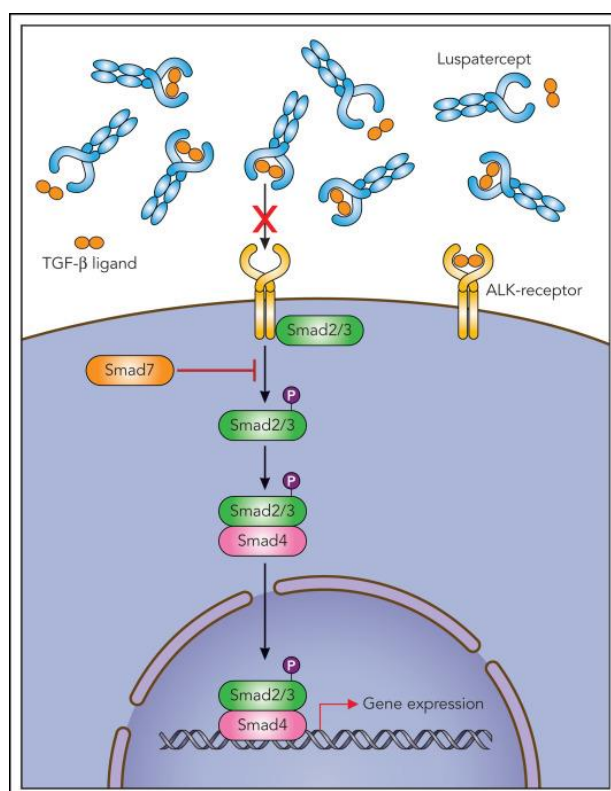


Fig 1. Meccanismo d'azione di luspatercept (Kubasch AS et al. *Blood Adv.* 2021;5(5):1565-1575).

4. Panoramica degli studi clinici per i quali sono pubblicamente disponibili i risultati

Si riportano in **Tabella 2** le principali caratteristiche metodologiche degli studi clinici in cui luspatercept è stato testato come trattamento per le due indicazioni cliniche di interesse per il seguente approfondimento.

Tabella 2. Studi registrati su ClinicalTrials.gov per i quali sono pubblicamente disponibili i risultati (<https://clinicaltrials.gov/>, accesso avvenuto in data 11/11/2021).

Codice NCT (Acronimo)	Status	Condizione patologica	Controllo	Sesso	Età	Pazienti arruolati	Disegno di studio	Altri codici identificativi	Data di inizio	Data di completamento	Autore, anno di pubblicazione
Fase I											
NCT01432717	completato	anemia	placebo	F	45-75	40	randomizzato, in doppio cieco	A536-02	1/9/11	1/10/12	Attie KM et al., 2014
Fase II											
NCT01749514	completato	anemia	NA	M/F	≥18	116	singolo gruppo, in aperto	A536-03	1/1/13	1/10/18	Platzbecker U et al., 2017
NCT01749540	completato	beta-talassemia	NA	M/F	≥18	64	singolo gruppo, in aperto	A536-04 2012-002499-15	1/2/13	1/11/15	Piga A et al., 2019
NCT02268383	completato	sindromi mielodisplastiche	NA	M/F	≥18	75	singolo gruppo, in aperto	A536-05 2014-001280-13	1/10/14	18/5/20	Platzbecker U et al., 2017
NCT02268409	completato	beta-talassemia	NA	M/F	≥18	51	singolo gruppo, in aperto	A536-06	1/11/14	18/6/20	Piga A et al., 2019
Fase III											
NCT02631070 (MEDALIST)	completato	sindromi mielodisplastiche	placebo	M/F	≥18	229	randomizzato, in doppio cieco	ACE-536-MDS-001 2015-003454-41	9/2/16	26/11/20	Fenaux P et al., 2020
NCT02604433 (BELIEVE)	in corso, reclutamento non attivo	trasfusioni di eritrociti beta-talassemia	placebo	M/F	≥18	336	randomizzato, in doppio cieco	ACE-536-B-THAL-001	2/5/16	7/6/25	Cappellini MD et al., 2020

Abbreviazioni: **F**, femmine; **M**, maschi; **NA**, non applicabile.

5. Approfondimento sulle principali evidenze di efficacia e sicurezza disponibili

Si riportano i riferimenti dei principali studi registrativi di fase III a supporto delle due indicazioni di interesse per il seguente approfondimento.

INDICAZIONE TERAPEUTICA registrata EMA	Studio registrativo di fase III
Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina	MEDALIST RCT di fase III [Fenaux P et al., N Engl J Med 2020; 382:140-51]
Trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente, associata a beta-talassemia	BELIEVE RCT di fase III [Cappellini MD et al., N Engl J Med 2020; 382:1219-31]

Nei paragrafi **5.1** e **5.2** seguono approfondimenti delle principali evidenze di efficacia e sicurezza prodotte da tali studi per le due differenti indicazioni.

5.1 Luspatercept per il trattamento dell'anemia trasfusione dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica

La registrazione di luspatercept nell'indicazione per il "trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina" si è basata principalmente sui risultati di **MEDALIST** (NCT02631070), un RCT di fase III, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (Fenaux P et al., N Engl J Med 2020; 382:140-51).

A seguire si esplicitano in maniera sintetica le caratteristiche di disegno clinico secondo il modello PICOT.

MEDALIST	
	<p>RCT di fase III, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo.</p> <p>Randomizzazione 2:1 stratificata secondo: carico trasfusionale al basale (≥ 6 RBC unità/8 settimane vs < 6 RBC unità/8 settimane [media di due periodi consecutivi di 8 settimane prima della randomizzazione]) e categoria di rischio al basale secondo IPSS-R (molto bassa/bassa vs intermedia).</p> <p>CROSS-OVER NON CONCESSO</p>
P	<p>n= 229 pazienti (arruolati)</p> <p><i>Criteri di inclusione</i> ≥ 18 aa, diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD), secondo i criteri WHO, a rischio molto basso, basso e intermedio (secondo i criteri IPSS-R), che presentano sideroblasti ad anello, trasfusioni di emazie regolari (≥ 2 unità per 8 settimane nelle 16 settimane precedenti la randomizzazione), refrattarietà o probabile non risposta ai fattori stimolanti l'eritropoiesi o che li hanno interrotti per eventi avversi</p>
I	<p>n= 153: luspatercept da 1 fino a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane + best supportive care (trasfusione globuli rossi; antibiotici; antivirali e/o antifungini; supporto nutrizionale se necessario)</p>
C	<p>n= 76: placebo + best supportive care (trasfusione globuli rossi; antibiotici; antivirali e/o antifungini; supporto nutrizionale se necessario)</p>
O	<p>1°: tasso di pz che ottengono l'indipendenza da trasfusioni per 8 settimane o più (nel periodo dalla settimana 1 alla 24)</p> <p>2° (principale): tasso di pz che ottengono l'indipendenza da trasfusioni per 12 settimane o più (nel periodo dalla settimana 1 alla 24 e nel periodo dalla settimana 1-48)</p>
T	<p>Settimane dalla 1 alla 48</p>

Lo studio ha arruolato pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi confermata di sindrome mielodisplastica (SMD), secondo i criteri WHO, a rischio molto basso, basso e intermedio (secondo i criteri IPSS-R), che presentano sideroblasti ad anello, trasfusioni di emazie regolari (≥ 2 unità per 8 settimane nelle 16 settimane precedenti la randomizzazione), refrattarietà o probabile non risposta ai fattori stimolanti l'eritropoiesi o che li hanno interrotti per eventi avversi.

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere luspatercept da 1 fino a 1,75 mg/kg ogni 3 settimane oppure placebo, in entrambi i casi in associazione a BSC (*Best Supportive Care*). Alla randomizzazione erano previsti i seguenti criteri di stratificazione: carico trasfusionale al basale (≥ 6 RBC unità/8 settimane vs < 6 RBC unità/8 settimane [media di due periodi consecutivi di 8 settimane prima della randomizzazione]) e categoria di rischio al basale secondo IPSS-R (molto bassa/bassa vs intermedia). Non era concesso *cross-over*.

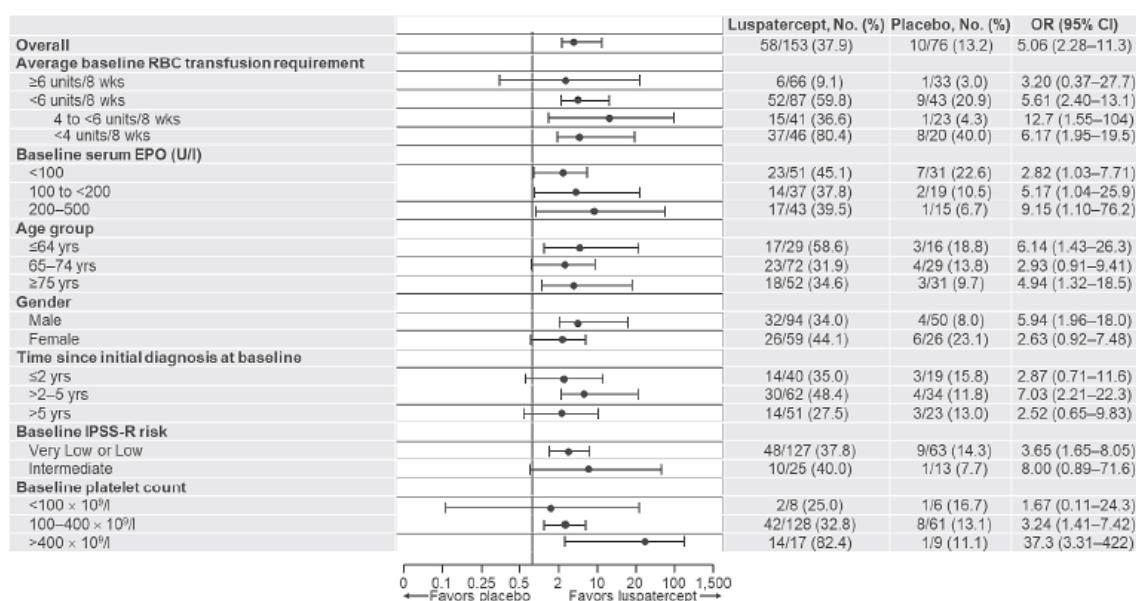
I pazienti presentavano al basale le seguenti caratteristiche (braccio luspatercept vs placebo): età mediana 71 vs 72 anni; SMD con sideroblasti ad anello, citopenia refrattaria, displasia multilineare (95% vs 97%); categoria di rischio IPSS-R: basso (71% vs 75%), intermedio (16%-17%), molto basso (12% vs 8%); carico trasfusionale al basale: ≥ 6 RBC unità/8 settimane 51% vs 60,5%, < 6 RBC unità/8 settimane 49% vs 39,5%; mutazione SF3B1 (93% vs 86%); mediana di 5 trasfusioni in entrambi i bracci (il *range* è molto ampio e va da 1 a 20 trasfusioni); precedentemente trattati con: eritropoietine (97% vs 92%) e refrattari ad esse (97% vs 99%), chelanti del ferro (46% vs 53%). I due bracci di studio risultano complessivamente ben bilanciati anche per quanto attiene i fattori di stratificazione.

Principali risultati di efficacia:

Esito primario: il tasso di pazienti che ottiene l'indipendenza da trasfusioni per 8 settimane o più (nel periodo dalla settimana 1 alla 24) è stato del 38% nel braccio luspatercept e del 13% nel braccio placebo [OR 5,07; IC 95% 2,28-11,26].

Dalle analisi per sottogruppi (**Fig. 2**) è emerso un beneficio significativo per luspatercept rispetto al placebo nella maggior parte dei sottogruppi di pazienti analizzati. Si precisa che per i sottogruppi (i) carico trasfusionale al basale ≥ 6 RBC unità/8 settimane e (ii) classe di rischio IPSS-R intermedio, il risultato non è statisticamente significativo [rispettivamente, OR 3,20 IC95% 0,37-27,7; OR 8,00 IC95% 0,89-71,6]. Tuttavia, si tratta, in entrambi i casi, di un campione piccolo di pazienti per il quale si registrano pochi eventi.

Figura 2. Analisi per sottogruppi dell'*endpoint* primario (Fenaux P et al., 2020).



Abbreviazioni: **CI**, confidence interval; **EPO**, eritropoietina; **IPSS-R**, Revised International Prognostic Scoring System; **OR**, odds ratio; **RBC**, red blood cell.

Esito secondario (principale): tasso di pazienti che ottengono l'indipendenza da trasfusioni per 12 settimane o più (nel periodo dalla settimana 1-24 e nel periodo dalla settimana 1-48). Nella settimana 1-24, il tasso di pazienti che ottengono l'indipendenza da trasfusioni per 12 settimane o più è stato del 28% nel braccio luspatercept e dell'8% nel braccio placebo [OR 5,07; IC 95% 2,00-12,84]. Nella settimana 1-48, il tasso di pazienti che ottengono l'indipendenza da trasfusioni per 12 settimane o più è stato del 33% nel braccio luspatercept e del 12% nel braccio placebo [OR 4,05; IC 95% 1,86-8,96].

5.1.2 Sicurezza

Tabella 3. Elenco delle reazioni avverse al farmaco comuni o molto comuni emerse nei pazienti trattati con luspatercept per anemia trasfusione dipendente dovuta a SMD (come da RCP, sezione 4.8). In grassetto sono riportate le ADR con frequenza molto comune. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (tutti i gradi) per MSD
Infezioni ed infestazioni	Bronchite	Molto comune
	Infezione delle vie urinarie	Molto comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Influenza	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Sincope/presincope	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini/vertigine posizionale	Comune
Patologie vascolari	Iperensione~	Comune
	Eventi tromboembolici §	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Molto comune
	Artralgia	Comune
	Dolore osseo	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Molto comune
	Astenia	Molto comune
	Reazioni in sede di iniezione #	Comune

* L'ipersensibilità include edema palpebrale, ipersensibilità al farmaco, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema facciale, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione cutanea da farmaco. ~ La reazione di ipertensione include ipertensione essenziale, ipertensione e crisi ipertensiva. § Gli eventi tromboembolici includono trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare. # Le reazioni in sede di iniezione includono eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione.

5.2 Luspatercept per il trattamento dell'anemia trasfusione dipendente associata a β -talassemia

La registrazione di luspatercept nell'indicazione per il "trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione dipendente, associata a beta-talassemia" si è basata principalmente sui risultati dello studio **BELIEVE** (NCT02604433), un RCT di fase III, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (Cappellini MD et al., N Engl J Med 2020; 382:1219-31).

BELIEVE	
	RCT di fase III, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo. Randomizzazione 2:1 stratificata secondo: regione geografica (Nord America, Europa vs Medio Oriente e Nord Africa vs Asia-Pacifico) e carico di trasfusioni al basale.
P	n= 336 pazienti (randomizzati) popolazione ITT <i>Criteri di inclusione:</i> ≥18 aa, diagnosi confermata di beta-talassemia o emoglobina E-beta-talassemia (HbE- BT), sottoposti a trasfusione (definiti come: infusioni 6-20 unità di globuli rossi concentrati nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione, senza periodi liberi da trasfusione >35 giorni)
I	n= 224 luspatercept da 1 fino a 1,25 mg/kg ogni 3 settimane + best supportive care (trasfusione globuli rossi, chelanti del ferro)
C	n= 112 placebo + best supportive care (trasfusione globuli rossi, chelanti del ferro)
O	1°: tasso di pz con risposta (riduzione del carico di trasfusioni[§] del 33% dal basale* e una riduzione ≥2 unità della conta dei globuli rossi nel periodo dalla settimana 13-24 2° (principali): tasso di pz con risposta (riduzione del carico di trasfusioni del 33% dal basale* nel periodo dalla settimana 37-48 e una riduzione ≥2 unità della conta dei globuli rossi in un periodo di 24 settimane § carico di trasfusioni definito come: unità di cellule rosse/tempo *basale: definito come: 12 settimane antecedenti la prima dose di luspatercept/placebo
T	Settimane dalla 1 alla 48 (fase in doppio cieco) + fase <i>open label</i> (5 anni dall'inizio trattamento)

Lo studio ha arruolato pazienti adulti (≥18 anni) con diagnosi confermata di beta-talassemia o emoglobina E-beta-talassemia (HbE- BT), sottoposti a trasfusione (definita come: infusioni 6-20 unità di globuli rossi concentrati nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione, senza periodi liberi da trasfusione >35 giorni).

I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere luspatercept da 1 fino a 1,25 mg/kg ogni 3 settimane, in associazione alla migliore terapia di supporto (*best supportive care*, ossia trasfusione di globuli rossi, chelanti del ferro) oppure placebo in associazione alla migliore terapia di supporto (trasfusione globuli rossi, chelanti del ferro). Alla randomizzazione i pazienti erano stratificati secondo la regione geografica (Nord America, Europa vs Medio Oriente e Nord Africa vs Asia-Pacifico) e il carico di trasfusioni al basale.

I pazienti presentavano al basale le seguenti caratteristiche (braccio luspatercept vs placebo): età mediana 30 anni; diagnosi di HbE-BT (13,8% vs 18,8%); presenza genotipo beta0/beta0 (30,4% vs 31,3%); carico trasfusionale: >10-15 unità di emazie in 24 settimane (42,9% vs 42%), >15 unità di emazie in 24 settimane (42,4% vs 45,5%); precedentemente sottoposti a splenectomia (57,6% vs 58%); in trattamento con chelanti del ferro (99,6% vs 100%). I due bracci di studio risultano complessivamente ben bilanciati anche per quanto attiene ai fattori di stratificazione.

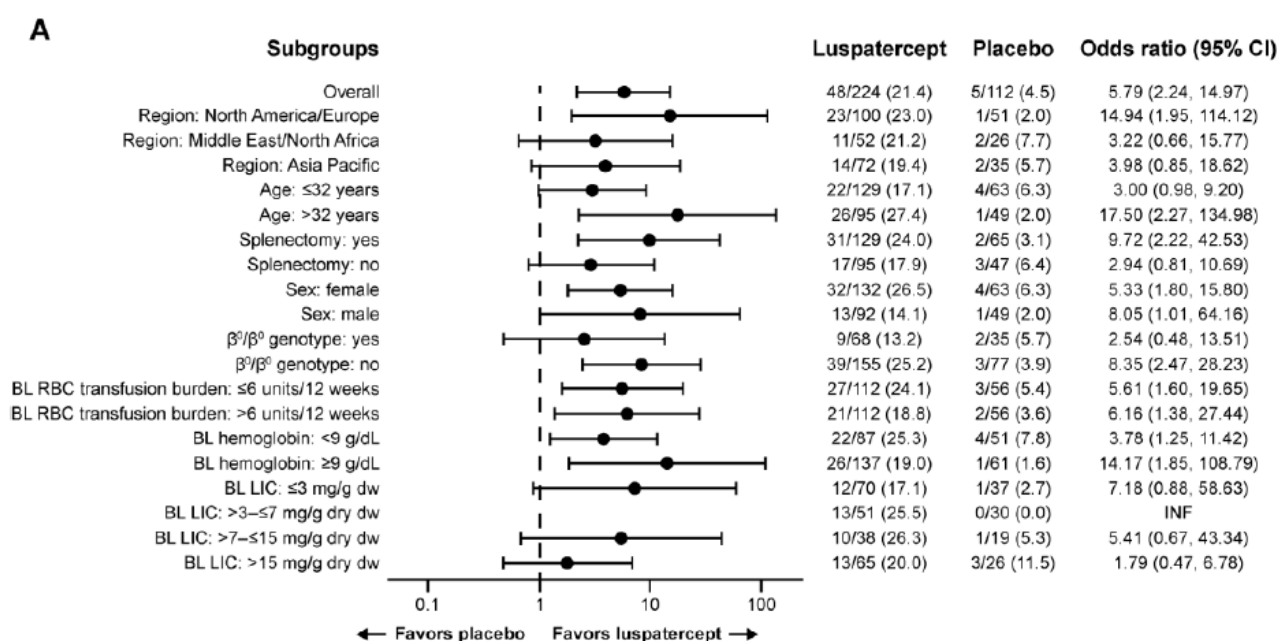
Principali risultati:

Esito primario: tasso di pazienti con risposta definita come una riduzione del carico di trasfusioni del 33% dal basale e una riduzione ≥ 2 unità della conta dei globuli rossi, nel periodo dalla settimana 13-24. Per periodo al basale si intendevano le 12 settimane antecedenti la prima dose di luspatercept oppure placebo (fase *run-in*), mentre il carico di trasfusioni era definito come unità di cellule rosse/tempo.

Il tasso di pazienti con risposta è stato del 21,4% nel braccio luspatercept e del 4,5% nel braccio placebo [OR 5,79; IC 95% 2,24-14,97].

Dalle analisi per sottogruppi (**Fig. 3**) è emerso un beneficio significativo per luspatercept rispetto al placebo nella maggior parte dei sottogruppi di pazienti analizzati (Cappellini MD et al., 2020). Si evidenzia, tuttavia, che nei pazienti con un genotipo β^0/β^0 , la risposta a luspatercept non è statisticamente significativa [OR 2,54; IC 95% 0,48-13,51].

Figura 3. Analisi per sottogruppi dell'*endpoint* primario (Cappellini MD et al., 2020).

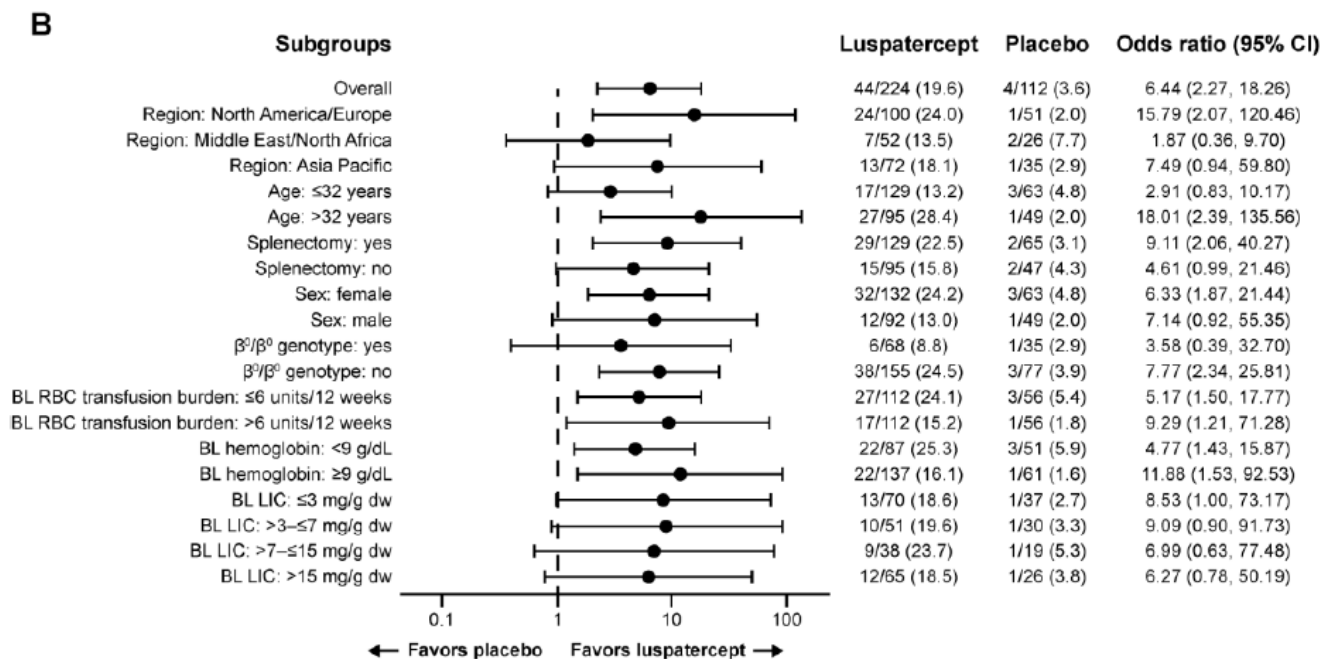


Abbreviazioni: BL, baseline; CI, confidence interval; dw, dry weight; INF, infinity; ITT, intention to treat; LIC, liver iron concentration; RBC, red blood cell.

Esito secondario (principale): tasso di pazienti con risposta definita come una riduzione del carico di trasfusioni del 33% dal basale nel periodo dalla settimana 37-48 e una riduzione ≥ 2 unità della conta dei globuli rossi in un periodo di 24 settimane. Il tasso di pazienti con risposta è stato del 19,6% nel braccio luspatercept rispetto a 3,6% nel braccio placebo [OR 6,44; IC 95% 2,27-18,26].

Anche in questo contesto, effettuando delle analisi per sottogruppi (**Fig. 4**), il beneficio del farmaco rispetto a placebo è risultato essere statisticamente significativo in quasi tutti i sottogruppi. Si evidenzia, tuttavia, che nei pazienti con un genotipo β^0/β^0 il dato non è statisticamente significativo [OR 3,58; IC95% 0,39-32,70].

Figura 4. Analisi per sottogruppi dell'endpoint secondario principale (Cappellini MD et al., 2020).



Abbreviazioni: BL, baseline; CI, confidence interval; dw, dry weight; INF, infinity; ITT, intention to treat; LIC, liver iron concentration; RBC, red blood cell.

5.2.2 Sicurezza

Tabella 4. Elenco delle reazioni avverse al farmaco in pazienti trattati con luspatercept per anemia trasfusione dipendente dovuta a beta-talassemia (come da RCP, sezione 4.8).

In grassetto sono riportate le ADR con frequenza molto comune. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza (tutti i gradi) per MSD
Infezioni ed infestazioni	Bronchite	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune
	Influenza	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità*	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Sincope/presincope	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini/vertigine posizionale	Comune
Patologie vascolari	Iperensione~	Comune
	Eventi tromboembolici §	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Molto comune
	Artralgia	Molto comune
	Dolore osseo	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Molto comune
	Astenia	Comune
	Reazioni in sede di iniezione #	Comune

* L'ipersensibilità include edema palpebrale, ipersensibilità al farmaco, tumefazione del viso, edema periorbitale, edema facciale, angioedema, tumefazione del labbro, eruzione cutanea da farmaco. ~ La reazione di ipertensione include ipertensione essenziale, ipertensione e crisi ipertensiva. § Gli eventi tromboembolici includono trombosi venosa profonda, trombosi della vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare. # Le reazioni in sede di iniezione includono eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione ed eruzione cutanea in sede di iniezione

6. Incertezze e limitazioni intrinseche agli studi registrativi

Anemia trasfusione dipendente dovuta a SMD

- Un'ampia percentuale di pazienti trattati con placebo dopo la settimana 24 ha soddisfatto i criteri di "progressione della malattia" o "mancanza di beneficio clinico" e ha interrotto il trattamento. Alla luce di ciò, sono state fornite ulteriori analisi utilizzando metodi di imputazione adeguati a supporto dell'analisi primaria. Tuttavia, l'interruzione del trattamento per un gran numero di pazienti, specialmente nel braccio placebo, limita l'interpretazione delle evidenze prodotte dallo studio.
- Tutte le analisi sull'effetto di luspatercept sull'emoglobina devono essere interpretate con cautela, poiché un gran numero di valori di Hb è stato probabilmente influenzato da precedenti trasfusioni.
- Luspatercept non è riuscito a mostrare un effetto significativo sulla qualità di vita dei pazienti in studio.
- È stata osservata una leggera diminuzione della *clearance* della creatinina per i pazienti in trattamento con luspatercept. Tuttavia, altri *marker* di danno renale non sono aumentati in modo apprezzabile e un confronto del profilo di sicurezza delle esposizioni in periodi di tempo inferiori o superiori alle 48 settimane non ha prodotto segnali preoccupanti.

Anemia trasfusione dipendente dovuta a β -talassemia

- Sulla base del calcolo della potenza, ci si aspettava che il tasso di risposta fosse circa il doppio (40% vs 20%) rispetto a quello effettivamente visto nello studio (21,4% e 4,5%). Si sottolinea che l'*endpoint* primario analizzato è binario e che, come tale, risulta essere meno informativo dell'analisi di variazioni medie nel tempo.
- I confronti tra bracci in studio dopo 48 settimane diventano meno robusti man mano che il numero di pazienti per gruppo diminuisce. Alla settimana 96 rimangono solo 3 pazienti con placebo.
- Luspatercept non è stato in grado di ridurre il contenuto di ferro epatico (LIC) dopo 48 settimane di trattamento e non è stata osservata alcuna prova convincente di una riduzione rilevante nemmeno dopo 96 settimane.
- È stata osservata una leggera diminuzione della *clearance* della creatinina per i pazienti nei gruppi di trattamento con luspatercept. Tuttavia, altri *marker* di danno renale non sono aumentati in modo apprezzabile e un confronto del profilo di sicurezza prima e dopo le 48 settimane di trattamento non ha prodotto segnali preoccupanti.
- Non sono stati segnalati tumori maligni nel *pool* di dati sulla β -talassemia fino alla data *cut-off* originale. Tuttavia, un possibile evento di LMA M6 (leucemia eritroide) in un paziente di 27 anni con β -talassemia è stato segnalato dopo quella data. I dati di sicurezza aggiornati non destano preoccupazione, ma l'esposizione è ancora limitata a una durata mediana del trattamento di 84 (max 231) settimane che non è sufficiente per escludere un aumento del rischio di insorgenza di tumori maligni a lungo termine.

6. Studi clinici in corso

Con lo scopo di offrire una panoramica che sia il più esaustiva possibile sul farmaco e sugli sforzi ancora in essere per meglio chiarirne il profilo beneficio-rischio, si riportano in **Tabella 5** gli studi ancora in corso nei quali luspatercept risulta essere il farmaco oggetto di studio.

Tabella 5. Studi registrati su Clinicaltrials.gov in corso/completati per i quali non sono pubblicamente disponibili i risultati (<https://clinicaltrials.gov/>, accesso avvenuto in data 11/11/2021).

Codice NCT (Acronimo)	Status	Condizione patologica	Controllo	Sesso	Età	Fase	Pazienti arruolati	Disegno di studio	Codici identificativi	Data di inizio	Data di completamento
NCT03194542	reclutamento in corso	mielofibrosi primaria anemia	NA	M/F	≥18	fase 2	103	singolo gruppo, in aperto	ACE-536-MF-001 2017-000322-35 U1111-1197-1202	15/11/17	18/7/22
NCT03342404 (BEYOND)	in corso, reclutamento non attivo	talassemia	Placebo + BSC	M/F	≥18	fase 2	145	randomizzato, in doppio cieco	ACE-536-B-THAL-002 U1111-1202-7068 2015-003225-33	1/2/18	14/3/22
NCT03682536 (COMMANDS)	reclutamento in corso	sindromi mielodisplastiche	epoetin alfa	M/F	≥18	fase 3	350	randomizzato, in aperto	ACE-536-MDS-002 U1111-1218-1810 2017-003190-34	2/1/19	30/9/22
NCT03755518 (FREEDOM)	reclutamento in corso	mielofibrosi primaria post policitemia vera mielofibrosi	NA*	M/F	≥18	fase 3	110	singolo gruppo, in aperto	FEDR-MF-001 U1111-1223-2862 2018-002237-38	27/3/19	31/5/22
NCT03900715	reclutamento in corso	sindromi mielodisplastiche	NA	M/F	≥20	fase 2	20	singolo gruppo, in aperto	ACE-536-MDS-003 U1111-1224-6268	20/5/19	1/7/22
NCT04064060	reclutamento in corso	sindromi mielodisplastiche beta-talassemia neoplasie mieloproliferative-mielofibrosi associata	NA	M/F	≥18	fase 3	665	singolo gruppo, in aperto	ACE-536-LTFU-001 U1111-1235-8123 2018-002915-93	12/8/19	25/3/30
NCT04143724	reclutamento in corso	beta-talassemia	NA	M/F	6-18	fase 2	54	non randomizzato, in aperto	ACE-536-B-THAL-004 U1111-1241-4168 2019-000208-13	7/11/19	30/9/33
NCT04477850	reclutamento in corso	sindromi mielodisplastiche	NA	M/F	≥20	fase 2	40	singolo gruppo, in aperto	ACE-536-MDS-004 U1111-1251-9249	30/11/20	23/2/26
NCT04717414	reclutamento in corso	malattie mieloproliferative	placebo	M/F	≥18	fase 3	309	randomizzato, in doppio cieco	ACE-536-MF-002 2020-000607-36	25/2/21	11/2/25

Codice NCT (Acronimo)	Status	Condizione patologica	Controllo	Sesso	Età	Fase	Pazienti arruolati	Disegno di studio	Codici identificativi	Data di inizio	Data di completamento
(INDEPENDENCE)		mielofibrosi mielofibrosi primaria mielofibrosi post policitemia vera anemia							U1111-1260-9595		
NCT04973280	reclutamento non cominciato	sindromi mielodisplastiche beta-talassemia	NA	M/F	≥0	NA	200	osservazionale, cross sectional	ACE-536-MDS-005	20/7/21	30/9/22
NCT05005182	reclutamento non cominciato	mielodisplastico neoplasie mieloproliferative con sideroblasti ad anello e trombocitosi mielodisplastico neoplasie mieloproliferative	NA [#]	M/F	≥18	fase 2	54	non randomizzato, in aperto	MC200805 NCI-2021-08519 P30CA015083	1/11/21	1/5/24
NCT04539236	reclutamento in corso	sindromi mielodisplastiche	NA [§]	M/F	≥18	fase 1 fase 2	50	singolo gruppo, in aperto	20201503 CASE2920	9/11/21	1/8/29

* fedratinibe luspatercept come farmaci concomitanti; [#] idrossiurea luspatercept come farmaci concomitanti; [§] lenalidomide e luspatercept in combinazione.

Abbreviazioni: **BSC**, *best supportive care*; **NA**, non applicabile.

7. Bibliografia

Reblozyl®- EPAR – Assessment Report [EMA/270924/2020].

Reblozyl®- EPAR – Product information.

Fenaux P et al., "Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes". N Engl J Med 2020; 382:140-51.

Cappellini MD et al., "A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -thalassemia". N Engl J Med 2020; 1219-31.

Kubasch AS et al., "Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis". Blood Adv. 2021;5(5):1565-1575.