

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-250/V1/23022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de luspatercept (Reblozyl®) en anemia asociada a beta talasemia no dependiente de transfusiones

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Luspatercept (Reblozyl®) ³	2
Farmacología ²⁰	3
Eficacia ³	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica ³	8
Evaluaciones por otros organismos.....	9
Seguridad ³	9
Valoración del beneficio clínico ³	12
Discusión.....	12
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	20

Introducción

Las beta talasemias (β talasemias) constituyen un grupo muy heterogéneo de anemias congénitas. Las mutaciones puntuales o, en raras ocasiones, las deleciones en el gen de la β globina conducen a una síntesis reducida (β^+) o ausente (β^0) de las cadenas β de la hemoglobina. Como consecuencia se produce una desproporción entre las cadenas α y β , con precipitación de las cadenas α , que produce eritropoyesis ineficaz, anemia crónica y expansión hematopoyética. De acuerdo con la intensidad de este desequilibrio α/β , aumenta la expresión fenotípica de la enfermedad y la gravedad clínica de la misma, ya que las cadenas α remanentes son inestables y pueden precipitar, causando daño por estrés oxidativo, apoptosis de eritroblastos e inhibición de la diferenciación eritroide tardía, lo que ocasiona anemia, eritropoyesis ineficaz y alteración de la homeostasis del hierro ^(1,2).

Históricamente, se clasificaba a los individuos con beta talasemia según la gravedad de la enfermedad, en beta talasemia mayor, intermedia y menor (o rasgo talasémico).

La talasemia mayor se caracteriza por una anemia microcítica grave, dependiente de transfusiones, generalmente con genotipo β^0/β^0 o β^0/β^+ y hemoglobina HbA₂ (formada por 2 cadenas de globina α y dos cadenas δ [$\alpha_2\delta_2$]) $\geq 5\%$, hemoglobina fetal (HbF [$\alpha_2\gamma_2$]) hasta 95%, y sin HbA ($\alpha_2\beta_2$). La beta talasemia intermedia se manifiesta clínicamente con anemia microcítica moderada, tiene un genotipo habitualmente β^+/ β^+ , HbA₂ $\geq 4\%$ y HbF hasta 50%. El rasgo característico de la beta talasemia menor es la anemia microcítica moderada o leve, en la que el genotipo es, por lo general, β/β^0 o β/β^+ , y la HbF es de hasta el 5% (1,3,4,5,6).

En los últimos años, se ha desarrollado una clasificación clínica, en función de las necesidades de transfusiones de sangre: β -talasemia dependiente de transfusiones (TDT) y β -talasemia no dependiente de transfusiones (NTDT). Los pacientes con NTDT, que coinciden en gran parte con los que antes se clasificaban como pacientes con β -talasemia intermedia, no dependen de las transfusiones para sobrevivir, aunque pueden necesitar transfusiones ocasionales o incluso frecuentes en determinados contextos clínicos (p.ej. infecciones, cirugía, embarazo, etc.) y durante periodos de tiempo definidos (1,5,6,7). Recientemente se ha puesto de manifiesto que la eritropoyesis ineficaz no tratada que presentan los pacientes con NTDT puede dar lugar a diversas morbilidades clínicas atribuidas a la anemia crónica y la hemólisis, la sobrecarga primaria de hierro y la hipercoagulabilidad. Esto da lugar a un perfil de morbilidad generalmente distinto del observado en la TDT (1,2,4,5,6,7).

Se dispone de escasos datos de prevalencia de la NTDT como entidad independiente, ya que sus propias manifestaciones clínicas, que en ciertos casos pueden ser leves, o por el contrario solaparse parcialmente con las de la TDT, así como las diferencias entre los diferentes sistemas sanitarios a nivel mundial, dificultan su estudio. En general, se estima que en España la prevalencia de la β -talasemia está entre 0,02-0,1 pacientes por cada 10 000 habitantes (8,9,10,11).

La anemia crónica resultante de la eritropoyesis ineficaz se asocia a daños en los órganos finales en los pacientes con NTDT (4). Un nivel de hemoglobina ≥ 10 g/dL se asocia a una mayor supervivencia global y es predictivo de la ausencia de complicaciones específicas del NTDT, incluyendo enfermedad hepática, endocrinopatías, enfermedad ósea, úlceras, masas HEM, tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Asimismo, una mejora del nivel de hemoglobina ≥ 1 g/dL también se ha relacionado con menores tasas de morbilidad específica en pacientes con NTDT (12,13,14,15,16). En pacientes con NTDT, se ha encontrado que existe relación entre los niveles de Hb y la calidad de vida relacionada con la salud y con la salud mental en pacientes con NTDT (17,18,19).

El manejo terapéutico de los pacientes con NTDT se basa en tratar la anemia crónica y en prevenir y tratar la sobrecarga de hierro y las complicaciones inducidas por el tratamiento o relacionadas con la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes reciben un tratamiento conservador con transfusiones cuando se precisan y tratamiento quelante de hierro (TQH), mientras que pocos se someten a terapias curativas, como el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Otros tratamientos serían la esplenectomía, una práctica antes común pero que actualmente sólo se utiliza en casos seleccionados, y el uso de inductores de HbF, como la hidroxiurea, que no dispone de indicación autorizada en NTDT^{1,2,4,6} (ver tabla 1 en el anexo).

A fecha de redacción de este informe, no se dispone de medicamentos con indicación aprobada en la UE en el tratamiento de la anemia en pacientes con NTDT, y los cuidados de apoyo con transfusiones ocasionales y la quelación del hierro son las únicas opciones terapéuticas aprobadas para estos pacientes⁸. La población con NTDT representa, por lo tanto, un grupo de pacientes con una necesidad médica no cubierta, tanto en términos de anemia como en prevención de complicaciones de la enfermedad³.

Luspatercept (Reblozyl®)^{3,20}

En el presente informe, se analiza la indicación de luspatercept en pacientes adultos con anemia asociada a β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Luspatercept también está indicado en pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a beta talasemia, y 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 se comercializa en viales de polvo para solución inyectable de 25 y 75 mg. Tras la reconstitución, se obtiene una solución inyectable de concentración 50 mg/ml de luspatercept. La dosis inicial recomendada es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas, por vía subcutánea. Se deben realizar ajustes de dosis según el aumento o disminución de la Hb siguiendo las indicaciones establecidas en la ficha técnica. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg ni puede ser inferior a 0,6 mg/kg cada 3 semanas.

Luspatercept fue designado medicamento huérfano para la TDT y la NTDT en 2014. En 2023, el Comité de Medicamentos Huérfanos de la EMA decidió mantener luspatercept en el registro comunitario de medicamentos huérfanos⁹.

Farmacología²⁰

Luspatercept, un agente de maduración eritroide, es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación β (TGF- β). Mediante la unión a ligandos endógenos específicos, luspatercept inhibe la señalización mediada por SMAD2/3 y, de este modo, se produce la diferenciación de eritrocitos a través de la maduración de precursores eritroides tardíos (normoblastos) en la médula ósea. La señalización mediada por SMAD2/3 es anormalmente alta en modelos de enfermedades caracterizadas por una eritropoyesis ineficaz, como la β - talasemia.

Eficacia³

Se dispone de un ensayo pivotal, el ensayo ACE-536-B-THAL-002²¹ (BEYOND; NCT03342404; EudraCT: 2015-003225- 33), un ensayo fase II, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, que incluyó pacientes con NTDT, y de dos ensayos de soporte (A536-04 y A536-06) que incluyeron pacientes con TDT y TNDT. El primero de ellos fue un ensayo fase II, abierto, de un único brazo y de dosis ascendente, y el segundo fue una extensión del ensayo A536-04. En este informe se expondrán los principales resultados de eficacia del ensayo ACE-536-B-THAL-002.

Ensayo ACE-536-B-THAL-002 (BEYOND)

El ensayo BEYOND consistió en una fase de cribado de hasta 4 semanas, seguida de al menos 48 semanas de tratamiento, de un máximo de 15 meses de fase abierta, y un periodo de seguimiento hasta los 5 años de la primera dosis de fármaco del estudio, o de 3 años desde la última dosis de fármaco del estudio, lo que ocurriera más tarde (ver figura 1 en el anexo).

Se incluyeron pacientes adultos, con diagnóstico de β -talasemia o HbE/ β -talasemia (pero se permitió la inclusión a aquellos con mutaciones o duplicaciones concomitantes en el gen de la α -globina), que no fueran dependientes de transfusiones (es decir, que hubieran recibido de 0 a 5 unidades de GR en las 24 semanas previas a la aleatorización), que no estuvieran incluidos en ningún programa de transfusiones regulares ni hubieran recibido ninguna transfusión de GR en al menos las 8 semanas previas a la aleatorización, con una Hb $\leq 10,0$ g/dl (basado en al menos 2 mediciones, separadas al menos una semana entre ellas, en las 4 semanas previas a la aleatorización, y excluyendo las mediciones realizadas en los 21 días siguientes a una trasfusión), y con puntuación 0 o 1 en la escala ECOG.

Se excluyeron los pacientes con HbS/ β -talasemia o α -talasemia (p.ej., HbH), hepatitis B o C, que hubieran sufrido trombosis venosa profunda o ictus que requiriera intervención médica en las 24 semanas previas a la aleatorización, en tratamiento crónico con anticoagulantes (excepto si se suspendieron al menos 28 días antes de la aleatorización; se

permitió el uso para la profilaxis quirúrgica en procedimientos de alto riesgo, el uso de AAS, y de HBPM para la trombosis venosa superficial), aquellos que hubieran recibido previamente sotatercept o luspatercept, los que tuvieran un recuento de plaquetas $>1000 \times 10^9/L$, y los que padecieran hipertensión incontrolada, entre otros. También se excluyeron aquellos que sufrieran una lesión orgánica grave, en concreto:

- Enfermedad hepática: ALT $\times 3$ LSN, historia o datos de cirrosis, presencia de masas sólidas o tumores hepáticos.
- Enfermedad cardíaca: insuficiencia cardíaca grado ≥ 3 de la New York Heart Association, arritmia significativa que requiera tratamiento, o infarto de miocardio en los 6 meses previos.
- Enfermedad pulmonar grave, incluyendo fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar de grado ≥ 3 según la versión 4.0 del CTCAE.
- Enfermedad renal: TFGe < 60 ml/min/1,73 m².

Los pacientes en tratamiento con quelantes de hierro en el momento del consentimiento informado tenían que haber iniciado dicho tratamiento al menos 24 semanas antes de la aleatorización. También se permitió el inicio del tratamiento con quelantes de hierro según las indicaciones de ficha técnica en cualquier momento del ensayo.

Se excluyeron los pacientes tratados con hidroxiurea o agentes estimuladores de la eritropoyesis en las 24 semanas previas a la aleatorización, y aquellos tratados con terapia génica.

Se permitió a todos los pacientes recibir el mejor tratamiento de soporte, que incluía transfusiones de eritrocitos, quelantes del hierro, tratamiento antibiótico, antivírico y antimicótico y soporte nutricional, según sus necesidades. Se permitió el tratamiento simultáneo de la anemia con transfusiones de sangre, a criterio del médico, en caso de niveles bajos de Hb, síntomas asociados a la anemia (p. ej., compromiso hemodinámico o pulmonar que requiriera tratamiento) o comorbilidades.

Durante el ensayo, se prohibió el uso de cualquier otro principio activo en investigación, así como la hidroxiurea, los agentes estimulantes de la eritropoyesis y la anagrelida.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir luspatercept (n= 96) o placebo (n=49), por vía subcutánea cada 3 semanas. Los pacientes se estratificaron según la concentración basal de hemoglobina ($<8,5$ vs. $\geq 8,5$ g/dL) y según la puntuación basal de una escala elaborada y validada al efecto, la escala NTDT-PRO T/W (NonTransfusion-Dependent β -thalassaemia-Patient-Reported Outcome Tiredness/Weakness)^{22,23} (≥ 3 vs <3).

La dosis inicial administrada fue de 1,0 mg/kg. Se planteó la posibilidad de realizar ajustes en la dosis, con aumento hasta un máximo de 1,25 mg/kg, o reducción hasta un mínimo de 0,45 mg/kg, según los niveles de Hb y la aparición de ciertos eventos adversos.

El placebo utilizado en el estudio fue cloruro sódico inyectable al 0,9%, administrado por vía SC. La apariencia de las jeringas de placebo fue similar a la de las jeringas de luspatercept para mantener el enmascaramiento. Todo el personal del estudio, excepto los farmacéuticos que preparaban la medicación, estaba cegado.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar el efecto de luspatercept frente a placebo sobre la anemia, medida por la proporción de pacientes que consiguieron un aumento de $\geq 1,0$ g/dL en la Hb media en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24, y en ausencia de trasfusiones, respecto del valor basal.

Los objetivos secundarios clave fueron:

- Evaluar el efecto de luspatercept frente a placebo sobre los síntomas relacionados con la β -talasemia, medidos por el cambio medio en la puntuación NTDT-PRO T/W en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24, respecto del valor basal.

- Evaluar el efecto a largo plazo de luspatercept frente a placebo sobre la anemia, medida por las variables secundarias clave de cambio medio en la Hb en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24 en ausencia de transfusiones, y por la proporción de pacientes que consiguieron un aumento de $\geq 1,0$ g/dL en la Hb media en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 37 y 48, y en ausencia de transfusiones.

Otros objetivos secundarios incluyeron, entre otros:

- Evaluar el efecto de luspatercept frente a placebo sobre la calidad de vida (CdV) funcional y relacionada con la salud, medida mediante diversos cuestionarios, como el Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F). En concreto, algunas de las variables utilizadas fueron el cambio medio en la escala FACIT-F en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24, y entre las semanas 37 y 48.
- Evaluar el efecto de luspatercept frente a placebo sobre la sobrecarga de hierro, medida, entre otros, por:
 - la concentración hepática de hierro (CHH) a las 24 y 48 semanas: proporción de pacientes con $\geq 20\%$ de reducción en CHH o $\geq 33\%$ de disminución de la dosis de TQH (en los sujetos con CHH basal ≥ 3 mg/g peso seco); o proporción de pacientes sin aumento del CHH > 1 mg/g peso seco y que no inician tratamiento con TQH o sin aumento de la dosis diaria $\geq 33\%$, si estaban en tratamiento con TQH (en los sujetos con CHH basal < 3 mg/g peso seco).
 - el cambio en la media de la ferritina sérica con respecto al valor basal a las 24 y 48 semanas.
- Evaluar la duración de la respuesta eritroide: porcentaje de pacientes que se mantienen independientes de transfusiones durante 24 semanas, y durante 48 semanas, y media del cambio continuo en la concentración de Hb entre las semanas 37 a 48, entre otras.

Partiendo de la hipótesis de una tasa de respuesta en la variable principal de al menos el 50,0% en el grupo de tratamiento con luspatercept y del 10,0% en el grupo de tratamiento con placebo, y basándose en una aleatorización 2:1, una muestra de 150 sujetos (100 en el grupo de tratamiento con luspatercept y 50 en el grupo de placebo). debía tener una potencia de al menos el 99% para detectar la diferencia entre los 2 grupos de tratamiento con un nivel α de 2 colas de 0,05 con una tasa de abandono supuesta del 10,0%.

Para las puntuaciones del dominio NTD-T-PRO T/W, se supuso que los cambios medios con respecto a las puntuaciones iniciales en la semana 24 eran 1,2 y 0,5 para los grupos de tratamiento con luspatercept y placebo, respectivamente, con una desviación estándar (DE) común de 1,2. Se esperaba que la potencia estadística para detectar la diferencia fuera del 91%.

Todas las evaluaciones de eficacia se realizaron utilizando la población por intención de tratar (ITT), excepto los análisis de la subescala de fatiga de FACIT-F y SF-36, que se realizaron basándose en la población evaluable según la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Las puntuaciones de los dominios NTD-T-PRO T/W y sensación de falta de aliento se analizaron en las poblaciones ITT y CVRS. También se realizó un análisis de sensibilidad de las variables primaria y secundarias clave basándose en la población por protocolo (PP).

Algunas variables continuas, como la Hb, se obtuvieron como la suma de los resultados a lo largo de 12 semanas dividida por el número de evaluaciones.

Para controlar la tasa global de error de tipo I para las tres variables secundarias clave, se siguió un orden estricto: sólo se evaluaron si el resultado de la variable principal era significativo, y así sucesivamente. En concreto, las variables secundarias clave se evaluaron en el siguiente orden: en primer lugar, el cambio medio en la puntuación NTD-T-PRO T/W desde la semana 13 hasta la 24; en segundo lugar, el cambio medio de la Hb desde la semana 13 a la 24, y en tercer lugar, la proporción de sujetos que presentan un aumento en la Hb $\geq 1,0$ g/dL desde la semana 37 a la semana 48.

Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar las masas hemopoyéticas extramedulares (HEM) sólo si los sujetos ya habían sido diagnosticados de esta enfermedad. Dado que no se realizó un cribado sistemático de las HEM al inicio del estudio, existe un alto riesgo de infradiagnóstico al inicio del estudio.

Resultados de eficacia (ver tabla 2 en el anexo):

Se aleatorizaron 145 pacientes (96 a luspatercept y 49 a placebo).

Se retrasó la dosis al menos una vez durante el estudio en el 83,3% de los pacientes del brazo de luspatercept y el 55,1% de los pacientes del brazo de placebo. El desequilibrio entre grupos en los retrasos de dosis se debió principalmente a valores de Hb $\geq 11,5$ g/dL, situación que se notificó en 34 (35,4%) pacientes del brazo de luspatercept y en un (2,0%) paciente tratado con placebo. Los retrasos de dosis debidos a EA de grado ≥ 2 relacionados con el tratamiento sólo se produjeron en el grupo de tratamiento con luspatercept (7 [7,3%] sujetos).

Se redujo la dosis del fármaco al menos una vez durante el estudio en el 20,8% de los pacientes tratados con luspatercept y el 4,1% de los tratados con placebo. Esto incluyó reducciones de dosis desde la dosis inicial de 1,00 mg/kg, y reducciones de dosis de nuevo a 1,00 mg/kg tras titulaciones a 1,25 mg/kg. Se redujo la dosis de 1,00 mg/kg a 0,80 mg/kg en 19 (19,8%) pacientes tratados con luspatercept y en un (2,0%) paciente tratado con placebo. Se produjo una segunda reducción de dosis de 0,80 mg/kg a 0,60 mg/kg en 3 (3,1%) pacientes tratados con luspatercept; no se produjo ninguna reducción de dosis de este tipo en pacientes tratados con placebo. No se notificaron reducciones de dosis de 0,60 mg/kg a 0,45 mg/kg.

Los motivos de reducción de dosis más frecuentes fueron el aumento de la Hb $> 2,0$ g/dL (10,4% vs. 4,1% para luspatercept y placebo, respectivamente) y EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento (8,3% vs. 0% para luspatercept y placebo, respectivamente).

El 95,8% de los pacientes del brazo luspatercept y el 89,9% de los tratados con placebo completó las 24 semanas de tratamiento; sin embargo, el porcentaje de pacientes que completó el ensayo hasta la semana 48 fue menor (92,7% y 71,4% de los sujetos, respectivamente). Este desequilibrio se refleja en los motivos de interrupción, con un mayor número de pacientes en el grupo placebo en comparación con el grupo luspatercept que abandonaron por decisión del sujeto (9,4% frente a 20,4%) y por falta de eficacia (1% frente a 34,7%).

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 40,0 años, el 56,6% son mujeres, con un diagnóstico de β -talasemia sin otras talasemias asociadas en un 66,9%, y un 41,4% de ellos habían sido esplenectomizados. La Hb mediana fue de 8,2 g/dl (el 57,9% de la población presentaba Hb $< 8,5$ g/dl) y la media de unidades transfundidas durante las 24 semanas previas a la aleatorización fue de 0,3 unidades (el 86,2% de los pacientes no había recibido ninguna transfusión). La mediana de CHH basal era de 4,0 mg/g peso seco (el 35,9% de los pacientes tenían un CHH < 3 mg/g peso seco, y el 24,8% entre 3 y 5 mg/g), y la ferritina sérica mediana de 441,0 μ g/l (el 57,2% presentaba ferritina < 500 μ g/l). Sólo 11 sujetos proporcionaron datos basales de masas HEM. Al inicio del ensayo, el volumen medio (mediana) de las masas HME (localizada en la región vertebral) fue de 30,17 (13,80) cm^3 entre los pacientes tratados con luspatercept y de 73,41 (4,91) cm^3 entre los pacientes tratados con placebo.

El 30,3% de los pacientes había recibido al menos un TQH antes de la primera dosis de fármaco del estudio; durante el ensayo, el 40,7% de los pacientes recibió al menos un TQH (el 26,2% deferasirox, 15,9% deferiprona, 1,4% mesilato de deferoxamina y 1,4% deferoxamina).

Setenta y cuatro pacientes (77,1%, IC 95%: 67,4%; 85,0%) del grupo luspatercept alcanzaron un aumento de Hb medio $\geq 1,0$ g/dl respecto al valor basal, en el intervalo continuo entre las semanas 13 a 24, mientras que no se alcanzó por parte de ningún paciente del grupo placebo. La diferencia entre brazos fue de 77,1% (IC95%: 68,7%; 85,5%; $p < 0,0001$, estadísticamente significativo). Se realizaron 6 análisis de sensibilidad: todos ellos resultaron estadísticamente significativos ($p < 0,0001$).

En cuanto al cambio desde el inicio en la puntuación del dominio NTDTPRO T/W de la semana 13 a la semana 24, la diferencia de medias de mínimos cuadrados para el grupo de tratamiento con luspatercept frente al grupo de tratamiento con placebo fue de -0,48 (IC 95%: -1,03; 0,08). Esta diferencia de tratamiento no fue estadísticamente significativa ($p = 0,0924$). Debido a que no se alcanzó la significación estadística, las variables situadas por detrás en la escala de análisis jerárquico sólo se probaron desde un punto de vista numérico, y no se puede hablar de significación de sus resultados. Se realizaron 8 análisis de sensibilidad, cuyos resultados fueron consistentes con los hallados para el análisis principal de esta variable.

La media de mínimos cuadrados (error estándar=SE) del cambio continuo en la concentración de Hb entre las semanas 13 a 24 fue de 1,48 (0,078) en el brazo luspatercept y de 0,07 (0,108) en el brazo placebo (diferencia entre brazos: 1,42 [IC95%: 1,16;1,67]; $p < 0,0001$ nominalmente significativo). Se realizaron 5 análisis de sensibilidad: todos ellos resultaron nominalmente significativos (p nominal $< 0,0001$).

La proporción de pacientes con un aumento medio de la Hb de $\geq 1,0$ g/dL con respecto al valor basal durante un intervalo continuo de 12 semanas desde la semana 37 hasta la semana 48 en ausencia de transfusiones fue mayor en el grupo de tratamiento con luspatercept que en el grupo de placebo (70,8% frente a 2,0%, respectivamente). La diferencia en la proporción de respondedores eritroides entre los grupos de tratamiento fue del 68,8% (IC 95%: 54,3, 80,4), con resultados nominalmente favorables a luspatercept frente a placebo (p nominal $< 0,0001$).

En cuanto a las puntuaciones de la escala FACIT-Fatiga, entre las semanas 13 y 24, la diferencia de medias de mínimos cuadrados para el grupo de tratamiento con luspatercept frente al grupo de tratamiento con placebo fue de 1,39 (IC 95%: -1,06; 3,83; p nominal no significativa = 0,2641). Asimismo, la diferencia entre las semanas 37 y 48 fue de 2,19 (IC95%: -0,39; 4,78, p nominal no significativa = 0,0959).

En la semana 24, el 44,8% y el 49,0% de los sujetos de los grupos de tratamiento con luspatercept y placebo, respectivamente, eran respondedores CHH/TQH (definidos como aquellos sujetos que lograron una reducción de $\geq 20\%$ del CHH o $\geq 33\%$ de disminución de la dosis diaria de TQH respecto al valor basal), (p nominal = 0,4787), mientras que en la semana 48, el 34,4% y el 49,0% de los sujetos de los grupos de tratamiento con luspatercept y placebo, respectivamente, eran respondedores CHH/TQH (p nominal no significativa = 0,0827).

En la semana 24, el cambio de la media de mínimos cuadrados (SE) de la ferritina sérica con respecto al valor basal fue de 29,32 (22,949) $\mu\text{g/L}$ en el grupo de tratamiento con luspatercept y de 2,18 (32,217) $\mu\text{g/L}$ en el grupo de placebo. La diferencia de medias de mínimos cuadrados para el grupo de luspatercept frente al grupo de placebo fue de 27,14 (IC 95%: -46,77; 101,06; p nominal no significativa = 0,5865). En la semana 48, el cambio de la media de mínimos cuadrados (SE) de la ferritina sérica con respecto al valor basal fue de 84,98 (23,117) $\mu\text{g/L}$ en el grupo de luspatercept y de 71,48 (32,453) $\mu\text{g/L}$ en el grupo de placebo. La diferencia de medias de mínimos cuadrados para el grupo de luspatercept frente al grupo de con placebo fue de 13,50 (IC 95%: -60,96, 87,96; p nominal no significativa = 0,3504).

El 89,6% de los pacientes en tratamiento con luspatercept y el 67,3% de los tratados con placebo se mantuvieron sin transfusiones durante las primeras 24 semanas del ensayo (diferencia entre brazos: 22,2% (IC95%: 5,0%; 38,6%); p nominal= 0,0013). La proporción de pacientes que se mantuvieron sin transfusiones desde la semana 1 a la 48 fue del 82,3% en el grupo de luspatercept frente al 44,9% en el grupo de placebo (diferencia entre brazos: 37,4% (IC95%: 20,9%; 53,0%); p nominal $< 0,0001$).

La media de mínimos cuadrados (SE) del cambio continuo en la concentración de Hb entre las semanas 37 a 48 fue de 1,50 (0,083) en el brazo luspatercept y de 0,01 (0,130) en el brazo placebo (diferencia entre brazos: 1,49 [IC95%: 1,20; 1,79]; p nominal $< 0,0001$).

Análisis de subgrupos

Se estratificó a los pacientes según los niveles basales de Hb (<8,5 vs. \geq 8,5 g/dl) y las puntuaciones NTDT-PRO T/W (<3 vs. \geq 3).

En relación a la variable de cambio en la Hb media entre las semanas 13 y 24, no se detectaron diferencias significativas entre subgrupos según la Hb basal (<8,5 vs. \geq 8,5 g/dl), (p de interacción = 0,6922), así como tampoco según las NTDT-PRO T/W (<3 vs. \geq 3) (p de interacción = 0,5168).

En cuanto a la variable de cambio en la puntuación NTDT-PRO T/W entre las semanas 13 y 24, no se detectaron diferencias significativas entre subgrupos según la Hb basal (<8,5 vs. \geq 8,5 g/dl) (p de interacción=0,3149). Se obtuvo una p de interacción = 0,0870 entre los pacientes que tenían una puntuación NTDT-PRO T/W <3 vs. \geq 3 al inicio del ensayo. Sin embargo, el IC95% de la media cruza el 0 para ambos subgrupos, por lo que la posible diferencia hallada no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

En cualquier caso, la interpretación de los resultados de los análisis de subgrupos debe realizarse con suma precaución, por la propia naturaleza exploratoria de los mismos.

Limitaciones, validez y utilidad práctica³

El ensayo BEYOND presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, uno de los centros no consiguió reclutar pacientes para el estudio, por lo que se asignaron aleatoriamente 145 pacientes en lugar de los 150 previstos, si bien se consideró que tuvo poco efecto sobre la potencia del estudio.

Por otra parte, el empleo de placebo como grupo comparador se justificó por la falta de alternativas que hayan demostrado eficacia y/o hayan recibido autorización para tratar la anemia o la eritropoyesis ineficaz en la β -talasemia. En cualquier caso, tanto luspatercept como placebo se utilizaron en combinación con otros tratamientos frente a ciertas manifestaciones de la NTDT. Este planteamiento se puede considerar aceptable dadas las características de la patología. Por otra parte, el número de pacientes incluidos fue relativamente pequeño, pero se justifica por la baja prevalencia de la enfermedad.

El 28,6% de los pacientes tratados con placebo interrumpieron el tratamiento en las primeras 48 semanas, frente al 7,3% de los tratados con luspatercept. Si bien esto podría estar relacionado con el hecho de que muy pocos pacientes del grupo placebo consiguieron un aumento de la Hb \geq 1 g/dl en algún momento del estudio, también podría suponer un posible desenmascaramiento funcional involuntario del ciego.

No se conocen los motivos de las transfusiones administradas a los pacientes del ensayo antes de la aleatorización, por lo que no se conoce si en los pacientes tratados con luspatercept que recibieron transfusiones al inicio, pero no durante los estudios eran realmente atribuibles a luspatercept o más bien a una falta de desencadenantes similares (p. ej., infección, cirugía). Por lo tanto, no puede concluirse definitivamente que el efecto observado sea realmente atribuible al tratamiento con luspatercept. Además, hay que destacar la posibilidad de un desenmascaramiento funcional, teniendo en cuenta la sólida respuesta de la Hb sólo en los pacientes tratados con luspatercept y que los criterios de decisión para transfundir dependían del médico tratante. Esto puede haber afectado a la decisión de transfundir entre ambos grupos de tratamiento.

En general, la población incluida se considera bastante heterogénea, incluyendo pacientes con y sin síntomas relacionados con la anemia, con y sin comorbilidades asociadas a la β -talasemia (incluyendo sobrecarga de hierro) y un amplio rango de hemoglobina al inicio del estudio, por lo que podría representar de forma adecuada la variabilidad que existe en cuanto a manifestaciones clínicas dentro de la población con NTDT. Cabe destacar que se incluyó una población bastante joven, lo que podría explicar que un número relativamente bajo de pacientes estuvieran afectados por comorbilidades. Sin embargo, sólo se incluyeron pacientes con una Hb media basal \leq 10 g/dL y que además no

hubieran recibido transfusiones en las 8 semanas previas a la aleatorización. Esto puede permitir garantizar que el nivel basal de Hb no se vea influido de forma aguda por un descenso de la Hb asociado a infecciones, cirugías, etc., aunque también podría tener implicaciones para la validez externa de los resultados del ensayo, ya que dificulta la extrapolación a la población general de pacientes con NTDT.

Por otra parte, en el ensayo pivotal se incluyeron escasos sujetos con comorbilidades asociadas a la anemia, como hipertensión pulmonar, enfermedad hepática y renal y diabetes. Esto podría afectar también a la validez externa de los resultados, ya que en la práctica clínica son relativamente frecuentes los pacientes con estas comorbilidades asociadas y no estarían correctamente representados por los pacientes incluidos en el ensayo clínico. Se ha de tener en cuenta, por ejemplo, que la hipertensión pulmonar es una de las principales causas de morbilidad en pacientes con NTDT^{24,25}, y está escasamente representada en el ensayo BEYOND.

Los pacientes incluidos en el ensayo BEYOND no eran, como se había previsto antes del inicio del mismo, "sintomáticos" en cuanto a la anemia (es decir, con puntuación NTDT PRO T/W ≥ 3). Por razones obvias, cualquier beneficio en términos de mejora de los síntomas puede no mostrarse de forma evidente en la población asintomática, que según los valores de la puntuación NTDT PRO T/W comprendía alrededor de un tercio de la población total incluida en el ensayo pivotal. La evaluación de la seguridad frente a placebo está limitada por una duración considerablemente más corta de la exposición de los pacientes tratados con placebo (48 semanas). Se dispone de datos de seguimiento de la seguridad de una mediana de aproximadamente 150 semanas para 96 pacientes con NTDT.

La incidencia de masas HEM en el ensayo BEYOND podría estar infravalorada, ya que no puede asumirse que se detectaran todas las que se produjeron porque la mayoría de ellas suelen permanecer asintomáticas. Las RMN para detectar masas HEM sólo se realizaron al inicio del ensayo y en la semana 48 en sujetos con antecedentes de masas HEM. Tampoco puede excluirse la existencia de masas HEM preexistentes, que no se investigaron en todos los pacientes incluidos en el ensayo.

Evaluaciones por otros organismos

A fecha de redacción de este informe, no se han encontrado publicadas evaluaciones por parte de otros organismos sobre luspatercept en el tratamiento de pacientes adultos con anemia asociada a β -talasemia no dependiente de transfusiones.

Seguridad³

Se dispone de datos de seguridad de tres estudios clínicos que incluyeron pacientes con NTDT: el ensayo pivotal BEYOND, el ensayo A536-04, y el ensayo A536-06 (ensayo de extensión abierto, en el que se incluyeron pacientes que habían completado el ensayo A536-04). Los datos de seguridad de estos tres estudios se agruparon para el análisis integrado de seguridad.

A fecha 24 de diciembre de 2020, aproximadamente 940 sujetos habían sido expuestos a luspatercept en diversos estudios clínicos, incluidos 476 sujetos con β -talasemia. El conjunto de datos de pacientes con NTDT incluye 129 pacientes que habían recibido al menos una dosis de luspatercept y contiene todos los sujetos tratados con luspatercept en los dos ensayos de apoyo de fase II (A536-04 y A536-06, n=33), y los pacientes tratados con luspatercept en el ensayo pivotal BEYOND (n=96).

Se aportaron además datos actualizados a fecha 22 de septiembre de 2021, que incluyeron otros 38 pacientes que originalmente habían recibido placebo durante el periodo doble ciego y pasaron a recibir luspatercept en la fase abierta.

Todos los pacientes con NTDI sufrieron algún EA. Los EA detectados con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron luspatercept (al menos el 15 % de los pacientes) fueron dolor óseo (39,5%), cefalea (39,5%), artralgia (31,8%), dolor de espalda (27,9%), pirexia (27,9%), diarrea (24,8%), dolor orofaríngeo (24,8%), tos (21,7%), faringitis (20,9%), astenia (20,2%), dolor en las extremidades (19,4%), infección del tracto respiratorio superior (18,6%), hipertensión (18,6%) y prehipertensión (17,1%), mialgia (16,3%) y gripe (15,5%).

Un paciente tratado con luspatercept en uno de los estudios de apoyo tuvo un EA de grado 5 (mortal) durante el mismo. Dicho EA, que consistió en un paro cardíaco, no se consideró relacionado con luspatercept. El paciente sufría varias patologías cardiovasculares.

El 27,9% de los pacientes tratados con luspatercept sufrió algún EA de grado 3 ó 4, frente al 24,5% de los pacientes del grupo placebo. Los EA de grado 3 ó 4 más frecuentes en el grupo de tratamiento con luspatercept fueron fractura traumática e hipertensión (3,1% cada uno) y aumento de AST, dolor óseo y menstruación irregular (2,3% cada uno). De estos acontecimientos, sólo se notificaron fractura traumática y aumento de la AST en el grupo de tratamiento con placebo (2,0%). Los 4 sujetos con fractura traumática de grado ≥ 3 presentaron acontecimientos de grado 3; 3 de los 4 sujetos del grupo de tratamiento con luspatercept y un sujeto del grupo de tratamiento con placebo en el ensayo BEYOND tenían osteopenia u osteoporosis al inicio del estudio. Los 4 sujetos con hipertensión de grado 3 ó 4 en el grupo de tratamiento con luspatercept tuvieron acontecimientos de grado 3; y 2 de estos sujetos tenían prehipertensión o hipertensión notificada al inicio del estudio. Los 3 sujetos con menstruación irregular de grado 3 o 4 tuvieron acontecimientos de grado 3 y todos eran mujeres ≥ 44 años.

El 10,1% de los pacientes sufrió algún EA que se considerara grave. Los más frecuentes fueron las fracturas traumáticas (3,9%). En el ensayo pivotal, el porcentaje de sujetos tratados con luspatercept con al menos un EA grave fue del 11,5%, mientras que fue del 24,5% en el brazo de placebo. A fecha de corte de datos de septiembre de 2020. Tras la actualización de septiembre de 2021, el porcentaje de sujetos con EA graves fue del 16,7% en el brazo de tratamiento con luspatercept y del 26,5% en el brazo de tratamiento con placebo. Se han notificado algunos EA graves nuevos, incluyendo hemotórax, obstrucción prostática, colangitis, colelitiasis, disminución de la hemoglobina y úlcera cutánea, cada uno de ellos en un paciente.

No se ha visto una tendencia clara al aumento de EA grado ≥ 3 , EA graves, EA que dan lugar a reducción de dosis o a discontinuación permanente del tratamiento conforme se aumenta la dosis de luspatercept. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en algunas de las categorías es muy pequeño y esto podría haber influido en este análisis.

Se consideraron como EA de especial interés (AESI) los trastornos malignos y premalignos, las masas HEM, los eventos tromboembólicos, las lesiones renales, la hipertensión y los trastornos musculoesqueléticos.

En cuanto a los trastornos malignos y premalignos, en los pacientes incluidos en la base de datos de seguridad que fueron tratados con luspatercept sólo se detectó un caso de trastorno premaligno (adenoma de colon).

Las masas HEM se detectaron en 10 pacientes (7,8% de los tratados con luspatercept). En el ensayo BEYOND, se detectaron 6 casos, de los cuales 5 fueron grado 1 o 2 y no graves. El otro EA fue un grado 4 de compresión de la médula espinal como resultado de una masa HEM paravertebral, en un paciente con antecedentes de masas HEM. A partir de la fecha de cierre de los datos actualizados del 22 de septiembre de 2021, se notificó la presencia de masas HEM en un sujeto adicional de luspatercept.

El volumen medio de las masas HEM aumentó con respecto al valor basal en los pacientes tratados con luspatercept mientras que disminuyó en el grupo de placebo en la semana 48. Los volúmenes medios en la semana 48 fueron similares en los grupos de tratamiento con luspatercept y placebo.

En los ensayos de soporte, un paciente experimentó un EA arterial (infarto óseo de grado 3) y otro experimentó 3 EA venosos (trombosis grado 1, tromboflebitis superficial grado 1 y tromboflebitis superficial grado 2). Ninguno de los EA

se consideró grave. Se consideró que dichos EA estaban posible o probablemente relacionados con luspatercept y todos ellos se resolvieron. Ambos pacientes habían sido esplenectomizados y presentaban otros factores de riesgo relevantes. En la actualización de datos de septiembre de 2021, se notificó otro EA tromboembólico en un paciente que había pasado de recibir placebo a luspatercept.

Se detectaron EA relacionados con daño renal en 5 pacientes (3,9%). El EA más frecuente fue la proteinuria (2,3%), mientras que se detectó anuria, incremento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre y disminución de la TFGe en un paciente cada uno (0,8%). No se detectaron EA relacionados con el daño renal agudo.

Los eventos de disminución de la TFGe, anuria, aumento de la creatinina en sangre y aumento de la urea en sangre se resolvieron y no se sospechó que estuvieran relacionados con luspatercept. Ninguno de los EA de proteinuria se consideró como probablemente relacionado con luspatercept.

Luspatercept se ha asociado a aumentos medios de la PAS y la PAD de aproximadamente 5 mm Hg, e, infrecuentemente, con aumentos sostenidos de la presión arterial coherentes con el diagnóstico de hipertensión.

La proporción de pacientes en el grupo de tratamiento con luspatercept con EA relacionados con la hipertensión fue del 31,0%. Cabe destacar que entre los pacientes que experimentaron un EA relacionado con la hipertensión, la proporción de pacientes con antecedentes de hipertensión fue del 20,0%.

La proporción de EA relacionados con la hipertensión fue mayor en los primeros 4 ciclos de tratamiento con luspatercept.

Catorce pacientes requirieron algún tipo de intervención por la aparición de EA relacionados con la hipertensión: en 3 sujetos se retrasó la administración de luspatercept, en 4 se retrasó la administración y se añadió medicación antihipertensiva, en 2 se redujo la dosis de luspatercept y se añadió medicación antihipertensiva, en un paciente se retrasó la administración, se redujo la dosis de luspatercept y se añadió medicación antihipertensiva, y en 4 pacientes se administró medicación antihipertensiva únicamente. En los 25 pacientes restantes que presentaron EA relacionados con la hipertensión no se requirió llevar a cabo ninguna intervención.

La proporción de pacientes en el grupo de tratamiento con luspatercept con EA relacionados con trastornos musculoesqueléticos y dolor óseo fue del 70,5%.

La proporción de EA relacionados con trastornos musculoesqueléticos y dolor óseo fue mayor en los 4 primeros ciclos de tratamiento. La proporción de EA relacionados con trastornos musculoesqueléticos y dolor óseo de grado 3 fue del 2,3%. No se notificaron EA de grado 4 o superior.

De los 9 sujetos que potencialmente cumplían los criterios de la ley de Hy (ALT o $AST \geq 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) y bilirrubina total $\geq 2,0 \times$ LSN), todos ellos tenían bilirrubina total aumentada al inicio o en el cribado y 4 sujetos tenían las transaminasas aumentadas al inicio del estudio. Ninguno de los 9 sujetos presentó lesiones hepáticas inducidas por fármacos o eventos sintomáticos y 3 pacientes tuvieron un EA no grave relacionado con elevaciones de las enzimas hepáticas. Los 6 sujetos restantes con elevaciones de las enzimas hepáticas no se notificaron como EA. No se interrumpió el tratamiento en ninguno de estos sujetos por la elevación de las enzimas hepáticas.

En el ensayo BEYOND, la proporción de sujetos que experimentaron una disminución de peso $\geq 10\%$ fue mayor en el grupo de luspatercept que en el grupo de placebo en el estudio (3,9% y 2,0%, respectivamente). Para la mayoría de estos sujetos, la disminución de peso fue gradual, si bien dos sujetos experimentaron un descenso de peso más brusco. Dichos pacientes presentaron otros EA que podrían explicar la disminución de peso. En todos los casos, excepto en uno, la disminución de peso fue inferior al 12%.

Dos (2,1%) de los pacientes tratados con luspatercept en el ensayo pivotal tuvieron algún EA relacionado con el fármaco que llevó a su discontinuación, mientras que no hubo ninguno en dicha situación en el grupo de placebo. El

11,6% de los pacientes tratados con luspatercept tuvo algún EA que llevó a la reducción de dosis de luspatercept. Los más frecuentes fueron la hipertensión y el dolor óseo, en 4 (3,1%) pacientes cada uno, y la cefalea y la hematopoyesis extramedular en 2 (1,6%) pacientes cada uno. El 23,3% de los pacientes tratados con luspatercept tuvo algún EA que dio lugar a la interrupción de la administración del fármaco, frente al 18,4% en el grupo placebo. Los EA más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la administración luspatercept incluyeron hipertensión en 6 (4,7%) pacientes, pirexia en 3 (2,3%) pacientes, y dolor óseo, gastroenteritis, faringitis, derrame pleural y fractura traumática en 2 (1,6%) pacientes cada uno.

En los pacientes tratados con luspatercept, por lo general la mayor incidencia de los EA más frecuentes (incluidos dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, infección de las vías respiratorias superiores, fatiga, enfermedad similar a la gripe, cefalea, prehipertensión, hipertensión y dolor orofaríngeo) se produjo durante los ciclos 1 a 4 y fue menor durante cada intervalo de dosificación de 4 ciclos posterior.

Valoración del beneficio clínico³

Se dispone de datos de varios estudios observacionales que indicarían que un incremento de $Hb \geq 1,0$ g/dL en pacientes con NTDT podría disminuir el riesgo de complicaciones y de mortalidad^{12,13,14,15,16}.

En el ensayo BEYOND, se utilizó como variable principal el porcentaje de pacientes con un incremento de $Hb \geq 1$ g/dL en el intervalo continuo entre las semanas 13 y 24. La diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzó un aumento de $Hb \geq 1$ g/dL en dicho periodo en el grupo tratado con luspatercept comparado con placebo fue de 77,1% (IC 95%: 68,7%; 85,5%, p estadísticamente significativa). Estos resultados se pueden considerar relevantes para la práctica clínica, ya que el 77,1% de los pacientes conseguirían un incremento de Hb suficiente para disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la NTDT. Sin embargo, hay aspectos que quedan pendientes de esclarecer, como p. ej. qué incremento del nivel de Hb sería necesario para obtener una cierta mejora de los resultados a largo plazo. Por lo tanto, es difícil interpretar el significado de los efectos observados en la Hb; en particular, si se tiene en cuenta el conjunto de pacientes y no su efecto a nivel individual, especialmente por la gran heterogeneidad de la población incluida en términos de gravedad de la enfermedad (p. ej. niveles basales de Hb o presencia o ausencia de síntomas relacionados con la anemia). Se desconoce asimismo si el aumento de Hb es una variable subrogada adecuada de la evolución de estos pacientes a largo plazo.

El resultado de la variable secundaria clave de diferencia del cambio desde el nivel basal en la Hb media en el intervalo continuo entre las semanas 13 y 24 entre el brazo de luspatercept y el de placebo fue de 1,42 g/dl (IC 95%: 1,16; 1,67, p nominalmente significativa, no estadísticamente significativa por la jerarquía de análisis). Dado que no se alcanza significación estadística en el resultado de esta variable, el siguiente nivel a analizar, la valoración del beneficio clínico, se ha de considerar al menos dudosa.

Discusión

Los pacientes con NTDT disponen, en la actualidad, de escasas opciones de tratamiento que hayan demostrado eficacia y seguridad frente a la anemia asociada a esta talasemia. Las transfusiones sanguíneas se utilizan en pacientes con NTDT que requieran una mejora inmediata en los niveles de Hb o en los que se prevea una pérdida sanguínea importante (p.ej., previo a la cirugía) o cambios fisiológicos relevantes (p.ej. en infección aguda o embarazo)⁵. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con TDT, que reciben de forma regular transfusiones sanguíneas, en los pacientes con NTDT no es aconsejable una terapia transfusional regular de por vida, debido al riesgo de sobrecarga de hierro que se podría producir de forma secundaria a la misma^{4,5}.

Actualmente, las terapias curativas en β -talasemia son el trasplante de células madre alogénicas y el betibeglogén autotemcel (consistente en una población enriquecida con células CD34+ autólogas genéticamente modificadas que

contiene células progenitoras hematopoyéticas transducidas con el vector lentiviral que codifica el gen de β -A-T87Q-globina, pero cuya autorización de comercialización en TDT se retiró en 2022 y no se encuentra disponible actualmente en la UE²⁶). Sin embargo, estas técnicas no se han evaluado en pacientes con NTDT en el momento de redacción de este informe^{5,27}.

Por su parte, la esplenectomía, anteriormente una práctica común en pacientes con NTDT, actualmente sólo se realiza en pacientes adultos seleccionados, especialmente cuando la esplenomegalia es muy sintomática o cuando otras intervenciones para el manejo de la anemia están contraindicadas, por el riesgo de aparición de eventos adversos graves que presenta⁵.

Otra estrategia en el manejo de pacientes con NTDT es el uso de inductores de HbF. El aumento de la producción de la molécula de globina fetal similar a la β , la γ -globina, puede unirse al exceso de cadenas α para producir hemoglobina fetal, mejorando el desequilibrio de cadenas α/β -globina, la eritropoyesis ineficaz y la anemia asociada. La hidroxurea o hidroxycarbamida es un agente citotóxico, antimetabólico y antineoplásico, así como un potente inductor de la HbF⁵. Se ha evaluado la eficacia y seguridad de hidroxurea en pacientes con NTDT en varios estudios²⁸. Sin embargo, los datos proceden en su mayoría de ensayos de un solo brazo o de estudios de cohortes retrospectivos, y no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados. En una revisión sistemática Cochrane reciente sobre el uso de inductores de HbF en pacientes con NTDT, que incluyó hidroxurea, los autores concluyen que no está claro si alguno de los inductores de HbF incluidos tiene un efecto beneficioso en pacientes con NTDT. Puede haber pequeñas diferencias entre los grupos de intervención en cuanto a la hemoglobina, pero éstas pueden no ser clínicamente significativas y tienen una evidencia de baja a muy baja certeza. Los datos sobre efectos adversos y dosis óptimas son limitados. Asimismo, constatan la falta de ensayos controlados aleatorios bien diseñados que comparen los inductores de HbF con placebo o el tratamiento habitual en personas con NTDT²⁹.

La variable principal utilizada en el ensayo BEYOND fue el porcentaje de pacientes con un incremento de Hb ≥ 1 g/dL en el intervalo continuo entre las semanas 13 y 24. La diferencia de porcentajes entre el grupo tratado con luspatercept y el tratado con placebo fue del 77,1% (IC95%: 68,7%; 85,5%). Dicho resultado puede considerarse clínicamente relevante, ya que una amplia mayoría de los pacientes tratados con luspatercept consiguen alcanzar un incremento de Hb suficiente para disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la NTDT. Las principales limitaciones del ensayo son la comparación frente a placebo y el pequeño tamaño de muestra, pero ambas circunstancias pueden justificarse por la propia naturaleza de la enfermedad. Sin embargo, quedan pendientes de resolver ciertas cuestiones, además de las mencionadas anteriormente en este informe, que podrían limitar el alcance en la práctica de los resultados obtenidos en el ensayo pivotal.

Aproximadamente el 37,0% de la población del estudio presentaba una sobrecarga de hierro clínicamente significativa (> 800 μ g/L de ferritina sérica o CHH > 5 mg/g peso seco) al inicio del ensayo BEYOND, mientras que aproximadamente el 30% de los sujetos recibía TQH al inicio, y alrededor del 40% durante el estudio. Los resultados de las variables relacionadas con la quelación de hierro no indican un efecto estadísticamente significativo de luspatercept en comparación con placebo. En cuanto al resultado del CHH en la semana 48 y los respondedores CHH/ICT en las semanas 24 y 48, el efecto fue numéricamente mayor en el grupo placebo, hecho que el TAC sugiere que está relacionado con la mayor proporción de pacientes que recibían deferasirox de forma concomitante en el brazo de placebo respecto de los que lo recibían en el brazo de luspatercept (30,6% frente a 24,0%, respectivamente). Por lo tanto, no se podría considerar que, con los datos actualmente disponibles, luspatercept consiga un control suficiente de la sobrecarga de hierro en pacientes con NTDT, y éstos deberían recibir tratamiento para dicha sobrecarga con otros medicamentos apropiados si está clínicamente indicado.

Asimismo, no se facilitaron los motivos de las transfusiones administradas antes de la aleatorización, por lo que no se conoce si en los pacientes tratados con luspatercept que recibieron transfusiones al inicio, pero no durante los ensayos, eran realmente atribuibles a luspatercept o más bien a una falta de desencadenantes similares (p. ej.,

infecciones, cirugías, etc.). Por lo tanto, no puede concluirse definitivamente que el efecto observado sea realmente atribuible al tratamiento con luspatercept. Además, hay que destacar la posibilidad de un desenmascaramiento funcional, teniendo en cuenta la sólida respuesta de la Hb que se observó en los pacientes tratados con luspatercept y que la administración de transfusiones en caso de requerirse quedaba a criterio médico. Esto puede haber afectado de forma diferente a la decisión de transfundir entre ambos grupos de tratamiento.

Dado que luspatercept se une a ligandos seleccionados del TGF- β y potencia la eritropoyesis, las neoplasias premalignas y malignas, especialmente las de origen hematológico, se consideraron AESI y se controlaron durante el estudio. A diferencia de los pacientes con TDT y SMD, no se han notificado neoplasias malignas con luspatercept durante la fase de estudio controlada con placebo, pero esto podría deberse al pequeño número de pacientes y del corto periodo de seguimiento. Del mismo modo, por el momento, el riesgo de episodios trombóticos no queda totalmente dilucidado para los pacientes con NTDT, pero se ha observado en pacientes con TDT y SMD. También es necesario conocer si el tratamiento a largo plazo con luspatercept se asocia o no a un mayor riesgo de trombosis.

En el momento de redacción de este informe, no se dispone de comparaciones directas o indirectas publicadas con otras alternativas que traten la anemia en pacientes con NTDT, si bien esto se puede explicar parcialmente por la escasez de opciones terapéuticas que hayan demostrado eficacia y seguridad en esta indicación, especialmente en tratamientos a largo plazo. La ausencia de dichos datos dificulta el posicionamiento relativo de los medicamentos utilizados en la práctica clínica para tratar la anemia en pacientes con NTDT.

En resumen, la población con NTDT presenta una necesidad médica no suficientemente cubierta por los tratamientos disponibles hasta el momento, especialmente en lo que respecta al manejo de la anemia asociada a esta enfermedad. En ese sentido, luspatercept podría incorporarse al arsenal terapéutico disponible suponiendo una nueva opción de tratamiento de la anemia asociada a la NTDT.

Conclusión

Con los datos disponibles en el momento de redacción de este informe, y teniendo en cuenta la escasez de alternativas farmacológicas que hayan demostrado eficacia y seguridad en la mejora de la eritropoyesis (y por tanto, en el manejo de la anemia asociada) en la indicación estudiada en este informe, luspatercept puede considerarse como una opción terapéutica en pacientes con beta talasemia no dependiente de transfusiones (que hayan precisado ≤ 5 unidades de glóbulos rojos en las 24 semanas previas al inicio de tratamiento), anémicos ($Hb \leq 10,0$ g/dl), en los que no se considere aconsejable una terapia transfusional regular de por vida.

Durante el tratamiento con luspatercept se podrá continuar o iniciar terapia quelante de hierro en aquellos pacientes en los que esté indicado. Aproximadamente el 40% de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal de luspatercept recibió un TQH de forma concomitante; asimismo, luspatercept no ha demostrado que proporcione, en el momento de redacción de este informe, una mejora estadísticamente significativa en las variables relacionadas directamente con la sobrecarga férrica respecto a placebo.

No se dispone de evidencia en pacientes tratados con terapia génica, o que hayan recibido, en las 24 semanas previas al inicio de tratamiento con luspatercept tratamiento con hidroxiurea o agentes estimuladores de la eritropoyesis, así como en pacientes que padezcan lesiones orgánicas graves a nivel hepático, cardíaco, pulmonar o renal, o con TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m². Por lo tanto, en el momento de redacción de este informe, no se pueden realizar recomendaciones en un sentido u otro en dichas circunstancias.

Luspatercept está contraindicado en pacientes que requieren tratamiento para controlar el crecimiento de las masas HEM. Se debe monitorizar a los pacientes al inicio y durante el tratamiento con luspatercept para detectar los síntomas y signos o las complicaciones derivadas de las masas HEM, y suspender el tratamiento en caso de

complicaciones graves debidas a masas HEM. Asimismo, también está contraindicado en embarazo, por la falta de datos disponibles.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

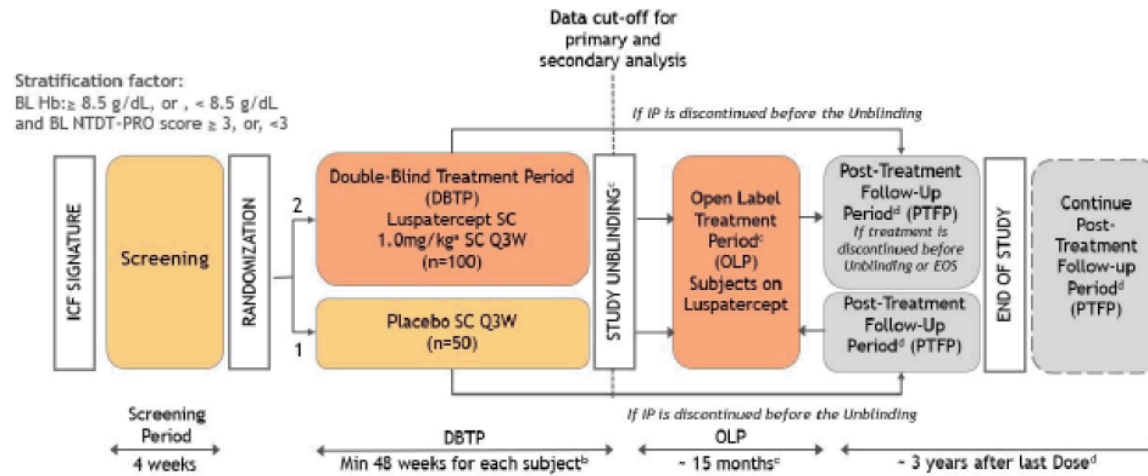
Nombre	Luspatercept	Hidroxiurea ^{30,31}
Presentación	Polvo para solución inyectable 25 y 75 mg	Comprimidos recubiertos 100 y 1000 mg Cápsulas duras 500 mg
Posología	Dosis inicial recomendada: 1,0 mg/kg cada 3 semanas	10-20 mg/kg/día
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicación también en β -talasemia dependiente de transfusiones y SMD	Sin indicación autorizada en β -talasemia. Indicado en prevención de las crisis de oclusión de vasos dolorosas y recurrentes, incluyendo el síndrome torácico agudo en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años que padecen anemia drepanocítica sintomática ³⁰ , y en otras patologías hematológicas (diversos síndromes mieloproliferativos) y oncológicas (carcinoma de cérvix, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, combinado con radioterapia) ³¹ .
Efectos adversos	Muy frecuentes: infección de vías respiratorias altas, gripe, insomnio, mareos, cefalea, prehipertensión, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, náuseas, elevación de AST y bilirrubina, dolor de espalda, artralgia, dolor óseo, fatiga, astenia. Frecuentes: bronquitis, ITU, hematopoyesis extramedular, hipersensibilidad, hiperuricemia, ansiedad, irritabilidad, migraña, compresión de la médula espinal, síncope/presíncope, vértigo/vértigo postural, acontecimientos tromboembólicos, epistaxis, disnea, ALT elevada, proteinuria, albuminuria, reacciones en el lugar de inyección, fractura traumática. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia de grado ≥ 3 y más grave (al menos el 2 % de los pacientes) fue fractura traumática. La compresión de la médula espinal debida a las masas HEM se produjo en el 1 % de los pacientes.	Muy frecuentes: depresión medular, incluida neutropenia ($< 1,5 \times 10^9 /l$), reticulocitopenia ($< 80 \times 10^9 /l$), macrocitosis, oligospermia y azoospermia. Frecuentes: trombocitopenia ($< 80 \times 10^9/l$), anemia (hemoglobina $< 4,5$ g/dl), dolor de cabeza, reacciones cutáneas (por ejemplo, pigmentación oral, ungueal y cutánea), y mucositis oral.

Utilización de recursos	Tratamiento por vía subcutánea: administración por un profesional sanitario	<p>Tratamiento oral en domicilio, en una sola toma, preferiblemente por la mañana.</p> <p>Las personas que no toman hidroxiurea (especialmente las mujeres embarazadas) deben evitar el contacto con el medicamento.</p>
Conveniencia	Requiere reconstitución del vial y administración subcutánea por un profesional sanitario.	Los comprimidos se pueden disolver inmediatamente antes de su uso en una pequeña cantidad de agua, y se puede añadir una gota de sirope o mezclar con comida para ocultar el sabor amargo.
Otras características diferenciales	Contraindicado en embarazo y en pacientes que requieren tratamiento para controlar el crecimiento de las masas hematopoyéticas extramedulares.	<p>Contraindicado en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), insuficiencia renal grave (ClCr<30 ml/min), lactancia, depresión medular grave (neutrófilos < 1 500/mm³, plaquetas < 80 000/mm³, Hb < 4,5 g/dl, reticulocitos < 80.000/mm³ si la concentración de hemoglobina es < 9 g/d).</p> <p>Los datos disponibles en pacientes con NTD T proceden en su mayoría de ensayos de un solo brazo o de estudios de cohortes retrospectivos, y no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados.</p>
<p>Se proporciona un resumen de los principales EA presentados en la ficha técnica de cada medicamento. Para conocer el perfil completo de EA, por favor consultar la FT. Debido a que en la tabla se reflejan los EA de hidroxiurea en indicaciones distintas a la β-talasemia, el perfil de EA podría ser diferente en paciente con esta enfermedad.</p>		

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del ensayo BEYOND (ACE-536-B-THAL-002)³.

Variable evaluada en el estudio	Luspatercept (n=96)	Placebo (n=49)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p
Resultado principal				
Porcentaje de pacientes con aumento en la Hb $\geq 1,0$ g/dl durante un intervalo continuo de 12 semanas (semanas 13 a 24) ((% [IC 95 %]))	74 (77,1% [67,4%; 85,0%])	0 (0,0% [0,0%; 7,3%])	77,1% (68,7%; 85,5%)	<0,0001
Resultados secundarios clave				
Cambio medio en la puntuación NTD-T-PRO T/W en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24, respecto del valor basal (media de mínimos cuadrados [error estándar (SE)])	-0,68 [0,176]	-0,20 [0,240]	-0,48 (IC 95%: -1,03; 0,08)	0,0924 NS
Cambio medio en la Hb en el intervalo continuo de 12 semanas entre las semanas 13 y 24 (media de mínimos cuadrados [SE])	(n=96) 1,48 [0,078]	(n=47) 0,07 [0,108]	1,42 (IC95%: 1,16; 1,67)	<0,0001 [¶] NS
Porcentaje de pacientes con aumento en la Hb $\geq 1,0$ g/dl durante un intervalo continuo de 12 semanas (semanas 37 a 48) ((% [IC 95 %]))	68 (70,8% [60,7%; 79,7%])	1 (2,0% [0,1%;10,9%])	68,6% (IC95%: 58,5%; 78,7 %)	<0,0001 [¶] NS
[¶] Valores p nominalmente significativos, pero no estadísticamente significativos por la jerarquía de análisis utilizada.				

Figura 1. Diseño del ensayo BEYOND (ACE-536-B-THAL-002).



BL = baseline; DBTP = Double-blind Treatment Period; DMC = data monitoring committee; EOS = end of study; Hb = hemoglobin; ICF = informed consent form; IP = investigational product; min = minimum; NTDT-PRO = nontransfusion-dependent β -thalassemia patient-reported outcome; OLP = open-label phase; PTFP = Posttreatment Follow-up Period; Q3W = every 3 weeks; SC = subcutaneous.

Referencias

- 1 Taher, A. T., Musallam, K. M., Cappellini, M. D. β -Thalassemias. *N Engl J Med.* 2021; 384(8), 727-743.
- 2 Kattamis, A., Kwiatkowski, J. L., Aydinok, Y. Thalassemia. *Lancet.* 2022; 399 (10343), 2310-2324.
- 3 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report (variation). Reblozyl (luspatercept) (EMA/CHMP/71817/2023; procedure no. EMEA/H/C/004444/II/000). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4 Saliba, A. N., Musallam, K. M., Taher, A. T. How I Treat Non-Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *Blood.*2023; Sep 14;142(11):949-960.
- 5 Taher, A., Musallam, K., Cappellini, M. D., 2023 Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). Thalassemia International Federation. 2023. ISBN 978-9963-717-25-5. Disponible en: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-non-transfusion-dependent-%ce%b2-thalassaemia-3rd-edition-2023/>
- 6 Sayani, F., Desai, P., Lanzkron, S. Chapter 7: Thalassemia, sickle cell disease, and other hemoglobinopathies. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. 2019. ISBN: 978-0-9789212-4-8.
- 7 Taher, A., Weatherall, D.J., Cappellini, M.D. Thalassemia. *Lancet.* 2018; 391:157-167.
- 8 European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Reblozyl (luspatercept) Treatment of beta-thalassemia intermedia and major. EU/3/14/1300 (EMA/OD/0000072540). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf
- 9 Cela, E., Bellón, J. M., de la Cruz, M., Beléndez, C., Berruero, R., Ruiz, A., et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer.*2017; 64(7), e26322.
- 10 Kattamis, A., Forni, G. L., Aydinok, Y., & Viprakasit, V. (2020). Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol.* 2020; 105(6), 692-703.
- 11 Musallam, K. M., Lombard, L., Kistler, K. D., Arregui, M., Gilroy, K. S., Chamberlain, C., ... & Taher, A. T. (2023). Epidemiology of clinically significant forms of alpha-and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *Am J Hematol.* 2023; 98(9), 1436-1451.
- 12 Taher, A.T., Musallam, K.M., Saliba, A.N., Graziadei, G., Cappellini, M.D. Hemoglobin level and morbidity in non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2015; 55: 108–09.
- 13 Musallam, K.M., Cappellini, M.D., Daar, S., Taher, A.T. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol.* 2022; 101: 203–04.
- 14 Musallam, K.M., Cappellini, M.D., Taher, A.T. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Ann Hematol.* 2021; 100: 1903–05.
- 15 Musallam, K.M., Vitrano, A., Meloni, A., Pollina, S. A., Karimi, M., El-Beshlawy, A., et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassemia. *Am J Hematol.* 2022; 97(2), E78-E80.
- 16 Musallam, K. M., Cappellini, M. D., Daar, S., & Taher, A. T. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol.* 2022; Jan;101(1):203-204.

- 17 Musallam, K.M., Khoury, B., Abi-Habib, R., Bazzi, L., Succar, J., Halawi, R., et al. Health-related quality of life in adults with transfusion-independent thalassaemia intermedia compared to regulatory transfused thalassaemia major: new insights. *Eur J Haematol* 2011; 87: 73–79.
- 18 Cappellini, M.D., Kattamis, A., Viprakasit, V., Sutcharitchan, P., Pariseau, J., Laadem, A., et al. Quality of life in patients with β -thalassaemia: a prospective study of transfusion-dependent and non-transfusion dependent patients in Greece, Italy, Lebanon, and Thailand. *Am J Hematol* 2019; 94: e261–64.
- 19 Gan, G.G., Hue, Y.L., Sathar, J. Factors affecting quality of life in adult patients with thalassaemia major and intermedia. *Ann Acad Med Singap* 2016; 45: 520–23.
- 20 Ficha técnica de Reblozyl (luspatercept). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201452001/FT_1201452001.html
- 21 Taher, A. T., Cappellini, M. D., Kattamis, A., Voskaridou, E., Perrotta, S., Piga, A. G., et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(10), e733-e744.
- 22 Taher, A.T., Viprakasit, V., Cappellini MD, Sutcharitchan, P., Ward, R., Mahmoud, D., et al. Development of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassaemia (NTDT-PRO). *Am J Hematol* 2019; 94: 171–76.
- 23 Taher, A., Cappellini, M.D., Viprakasit, V., Sutcharitchan, P., Mahmoud, D., Laadem, A., et al. Validation of a patient-reported outcomes symptom measure for patients with nontransfusion-dependent thalassaemia (NTDT-PRO). *Am J Hematol* 2019; 94: 177–83.
- 24 Musallam, K. M., Vitrano, A., Meloni, A., Pollina, S. A., Karimi, M., El-Beshlawy, A., et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassaemia. *Haematologica* 2021; 106(9), 2489.
- 25 Pinto, V. M., Musallam, K. M., Derchi, G., Graziadei, G., Giuditta, M., Origa, R., et al. Mortality in β -thalassaemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization. *Blood* 2022;139(13), 2080-2083.
- 26 European Medicines Agency. Public Statement. Zynteglo. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union (EMA/192892/2022) (EMA/H/C/003691). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-zynteglo-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf
- 27 Cazzola, M. Ineffective erythropoiesis and its treatment. *Blood*. 2022;139(16), 2460-2470.
- 28 Musallam, K.M., Taher, A.T., Cappellini, M.D., Sankaran, V.G. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with beta-thalassaemia. *Blood* 2013;121(12):2199-2212.
- 29 Foong, W.C., Loh, C.K., Ho, J.J., Lau, D.S.C. Foetal haemoglobin inducers for reducing blood transfusion in non-transfusion dependent beta-thalassaemias. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; Jan 13, 1(1): CD013767.
- 30 Ficha técnica Siklos (hidroxiurea). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07397002/FT_07397002.pdf
- 31 Ficha técnica Hydrea (hidroxiurea). Disponible en cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FT_61633.html.pdf