

Luspatercept

en anemia asociada a síndromes mielodisplásicos o a beta talasemia

▼REBLOZYL® (Bristol-Myers Squibb)

Pablo Caballero Portero* y Carlos Fernández Moriano**

* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos.

** Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Resumen

Luspatercept es un nuevo fármaco antianémico consistente en una proteína de fusión recombinante con capacidad para unirse a determinados ligandos de la superfamilia del *factor de crecimiento y transformación beta*, como la activina B. Esta unión impide la fosforilación de Smad2/3, una proteína anormalmente elevada en diversas enfermedades asociadas a alteraciones de la eritropoyesis. Así, el bloqueo de la interacción ligando-receptor por luspatercept promueve la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, incrementando la producción de hematíes. En base a ello, el medicamento, designado como huérfano, se ha aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina; también para tratar la anemia asociada a beta talasemia dependiente o no de transfusiones.

La eficacia de luspatercept como tratamiento de la anemia asociada a SMD ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en que participaron pacientes con SMD de riesgo muy bajo a intermedio, dependientes de transfusión y con sideroblastos en anillo. El tratamiento cada 3 semanas por vía subcutánea con el nuevo fármaco permitió triplicar –frente a placebo– la proporción de pacientes que eran independientes de transfusiones durante al menos 8 de las primeras 24 semanas de tratamiento (38% vs. 13% en el grupo control; OR: 5,1; $p < 0,0001$). Por otra parte, como tratamiento de la anemia asociada a beta talasemia, su eficacia se demostró en otro ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, en el cual probó su capacidad para aumentar

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Luspatercept (Reblozyl®) en anemia asociada a síndromes mielodisplásicos o a beta talasemia. *Panorama Actual Med.* 2024; 48(470): 60-66

significativamente la proporción de pacientes que reduce en $\geq 33\%$ el número de transfusiones hasta la semana 24 respecto a la línea de base, con descenso de ≥ 2 unidades durante 12 semanas consecutivas (21,4% vs. 4,5%; OR: 5,8; $p < 0,0001$).

En cuanto a la seguridad de luspatercept, los datos disponibles apuntan a su asociación fundamentalmente con reacciones adversas leves-moderadas en severidad y a un perfil toxicológico clínicamente manejables: se observa una alta incidencia de eventos adversos, pero similar a la registrada con placebo (95% vs. 91% con placebo). En pacientes con SMD, los eventos más comunes entre los pacientes tratados con luspatercept fueron fatiga, diarrea, náuseas y tos, mientras que, en los afectados por beta talasemia, se vio una mayor incidencia de dolor de cabeza, dolor de espalda y artralgia.

En definitiva, luspatercept incorpora un mecanismo de acción novedoso en sus dos indicaciones. Los resultados de eficacia sugieren un beneficio de moderada magnitud en términos de la tasa de respuesta a la reducción de la carga transfusional, pero clínicamente relevante debido a la escasez de alternativas terapéuticas, así como a los riesgos y al impacto sobre la calidad de vida asociados a las transfusiones frecuentes de hematíes. Aunque la eficacia parece mantenerse a largo plazo, al menos hasta la semana 96, actualmente están en marcha varios estudios clínicos con el objetivo de analizar la duración del efecto, así como su perfil de seguridad con exposiciones prolongadas (< 5 años) que requerirían estas patologías crónicas. Constituye, por tanto, una nueva opción de tratamiento que puede contribuir al control de la anemia en pacientes con beta talasemia o SMD.

Aspectos fisiopatológicos

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como **anemia** aquella *afección caracterizada por una disminución del número de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina dentro de estos*. Constituye actualmente una de las causas más frecuentes de consulta clínica, estimándose que alrededor de un 30% de la población mundial padece anemia en diversos grados y por distintas causas, siendo la más común el déficit de hierro.

La anemia, con independencia de su causa¹, se manifiesta clínicamente con unos rasgos característicos, que son consecuencia tanto de la hipoxia celular como, especialmente, de los mecanismos de compensación que se ponen en marcha en respuesta a tal hipoxia. Así, los síntomas propios del **síndrome anémico** pueden incluir: astenia, debilidad muscular generalizada, intolerancia al esfuerzo, cefalea, acúfenos, vértigos, dificultad para concentrarse y pérdida de memoria, disnea o palpitaciones. Dependiendo de la gravedad y de la causa concreta, estos síntomas pueden aparecer con mayor o menor intensidad y pueden acompañarse de signos visibles durante la exploración médica como palidez mucocutánea (piel, conjuntivas, mucosas, lecho ungueal), soplo sistólico en ápex² o foco pulmonar, taquicardia y/o signos de insuficiencia cardíaca.

La **hemoglobina** es una proteína presente en alta concentración en los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno hacia los tejidos, así como de llevar el dióxido de carbono desde los tejidos hacia los pulmones para su eliminación mediante la respiración. Estructuralmente, está compuesta por cuatro cadenas de proteínas globulares denominadas *globinas*, a cada una de las cuales se une un grupo *hemo*, cuya estructura está conformada por un anillo tetrapirrólico denominado

protoporfirina IX, que en su centro une un catión de hierro divalente (Fe^{2+}). Cabe recordar que existen varios tipos de globinas, que se designan con las letras del alfabeto griego. Su variabilidad condiciona, en consecuencia, la existencia de varios tipos de hemoglobina, siendo la hemoglobina A (HbA), que cuenta con dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha\beta_2$), la predominante en el adulto (en una proporción aproximada del 97%); en el feto, en cambio, predomina la HbF ($\alpha_2\gamma_2$), que tiene mayor afinidad por el oxígeno y permite el correcto aporte de este gas al feto a través de la sangre materna, reduciéndose sus niveles rápidamente a los pocos días del nacimiento.

Sin embargo, más allá de las formas fisiológicas de la hemoglobina, existen determinadas formas patológicas que presentan una capacidad alterada de transporte de oxígeno o que generan mayor labilidad –inestabilidad– en el eritrocito. Se dan principalmente en los trastornos conocidos como talasemias, enfermedades hereditarias en las que se produce un defecto genético que impide la formación de alguna de las cadenas de la hemoglobina (habitualmente la globina α o la globina β), y, adicionalmente, otros defectos en las cadenas de globina (debidos a mutaciones puntuales en alguno de los genes que las codifican) que se traducen en la síntesis de hemoglobinas inestables.

BETA TALASEMIA

Concretamente, la beta talasemia (β -talasemia) o talasemia beta se produce como consecuencia de mutaciones en el gen de la beta globina (*HBB*) que truncan –de manera completa o parcial– la formación de las cadenas beta de globina. Actualmente, las talasemias beta se clasifican fundamental-

mente en función de la necesidad que tiene el paciente de recibir transfusiones sanguíneas, si bien la clasificación probablemente más extendida y conocida de las talasemias beta es la que diferencia entre grave o *mayor*, que a grandes rasgos correspondería con los casos transfusión-dependientes, y beta talasemia *minor*, que englobaría a los casos no dependientes de transfusión pero también a individuos heterocigotos asintomáticos (portadores).

En cualquier caso, en aquellos pacientes dependientes de transfusión este procedimiento se realiza de manera recurrente y es imprescindible para reducir la anemia, mientras que en aquellos no dependientes el requerimiento de transfusiones para corregir la anemia se limita a situaciones puntuales (por ejemplo, embarazo o infecciones agudas).

La base fisiopatológica de la enfermedad, así como su sintomatología, se encuentra en el desequilibrio entre cadenas beta y cadenas alfa. El déficit de cadenas beta conlleva un exceso relativo de cadenas alfa, que tienden a agregarse entre sí, precipitando en torno a la membrana de los precursores de los eritrocitos y favoreciendo su muerte temprana. Junto con la anemia producida como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz, la hepatoesplenomegalia es uno de los signos más distintivos de la beta talasemia, y es consecuencia de factores como la hemólisis crónica –debida a una mayor susceptibilidad de los glóbulos rojos al estrés oxidativo y a defectos en la membrana celular–, de la hematopoyesis extramedular en hígado y bazo y de la deposición hepática de hierro, principalmente.

La anemia asociada a beta talasemia está relacionada con la destrucción tanto de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea como de estos una vez se encuentran en la sangre. La

1 Dependiendo de la causa subyacente, pueden aparecer síntomas muy diversos además de los característicos de la anemia.

2 El ápex es la zona que se sitúa entre la línea clavicolar media y la línea axilar anterior, a la altura del quinto espacio intercostal izquierdo.

eritropoyesis inefectiva se considera el principal causante de la anemia en estos pacientes, y está relacionada con una apoptosis temprana y con la fagocitosis por macrófagos presentes en la médula ósea. Por su parte, la hemólisis de los eritrocitos maduros se asocia con una membrana celular estructuralmente defectuosa debido a la agregación u oxidación de las cadenas de globina.

Hasta ahora no se disponía de tratamientos específicos que permitan corregir la anemia en pacientes con beta talasemia ni sus causas subyacentes. El manejo clínico se realizaba a través de las transfusiones de sangre y de terapias con quelantes de hierro.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los **síndromes mielodisplásicos** (en adelante, SMD) son un grupo de enfermedades que afectan a las células progenitoras hematopoyéticas, caracterizados por una disfunción de la médula ósea que impide la maduración normal de las células sanguíneas. La manifestación más característica es la presencia relativamente abundante –aunque raramente superior al 30%– de formas celulares inmaduras o blastos, tanto en la médula ósea como en la sangre periférica. Clínicamente, suelen presentarse como citopenias periféricas, pudiendo progresar a una leucemia mieloide aguda. En todo caso, la mayoría evoluciona a insuficiencia progresiva de la médula ósea.

Dado que las células sanguíneas inmaduras –blastos– son escasamente funcionales y mueren de forma precoz después de incorporarse a la sangre periférica, las citopenias correspondientes acaban por conducir a anemia y/o hemorragias, y eventualmente a infecciones eventualmente mortales.

Su presentación clínica suele encajar en los síntomas propios de anemia, con sensación de cansancio, palpitaciones y una progresiva dificultad para respirar. En cualquier caso, tales síntomas

aparecen generalmente cuando la enfermedad ha progresado sustancialmente. Por ello, el diagnóstico precoz de los síndromes displásicos suele ocurrir de forma fortuita, tras la realización de análisis clínicos rutinarios.

Se denominan SMD *de novo* cuando estos se presentan sin una causa conocida. Por su parte, los SMD secundarios se relacionan con la realización de tratamientos con quimioterapia o radioterapia frente a otras enfermedades o tras exposición a elementos radiactivos o a determinadas sustancias químicas. Estos últimos suelen ser más difíciles de tratar que los *de novo* y, según el tipo de mielodisplasia, el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda puede ser de hasta un 50%, frecuentemente refractaria al tratamiento.

De acuerdo con lo anterior, desde un punto de vista epidemiológico, se han descrito como los principales factores de riesgo de aparición de SMD los siguientes: ser varón o de raza blanca, tener más de 60 años de edad, haber sido sometido anteriormente a quimioterapia y/o radioterapia, y tener antecedentes de exposición a ciertas sustancias químicas –especialmente humo de tabaco, plaguicidas y disolventes orgánicos– y a metales pesados, como mercurio o plomo. En líneas generales, la incidencia de los SMD es de 5 casos por cada 100 000 habitantes y año en la población general, pero aumenta significativamente en personas mayores, registrándose de 20 a 50 casos por 100 000 habitantes y año en la población mayor de 60 años. Es, por tanto, un proceso relacionado con el envejecimiento.

La clasificación pronóstica de los SMD cobra especial relevancia porque establece la estratificación del riesgo de los pacientes y determina las decisiones terapéuticas. Existen múltiples índices pronósticos, siendo el más comúnmente utilizado el IPSS-R (Índice Pronóstico Internacional Revisado), que tiene en cuenta las alteraciones citogenéticas, el porcentaje de células blásticas en médula ósea y las citopenias a la hora de definir los grupos de

riesgo, que van desde riesgo muy bajo hasta riesgo muy alto.

En base a ello, los pacientes de **alto riesgo** tienen mal pronóstico, con una rápida evolución a leucemia aguda y una corta supervivencia, por lo que, si el sujeto es joven y no presenta comorbilidades, el objetivo debe ser la curación: para ello, se realizará, siempre que sea posible, un trasplante de precursores hematopoyéticos. Si éste no está indicado o no es posible, el tratamiento se basa en esquemas de quimioterapia intensiva de tipo leucemia mieloblástica o en los agentes hipometilantes, como azacitidina.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con SMD de **bajo riesgo** son mejorar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, prolongar la supervivencia. En estos casos está demostrado que las terapias que disminuyen las necesidades transfusionales alargan la supervivencia, como es el caso de las siguientes:

- La **eritropoyetina (EPO)** aumenta los niveles de Hb en un subgrupo de pacientes con SMD, especialmente en aquellos con EPO endógena baja y que tienen escasos o nulos requerimientos transfusionales. Se puede asociar al factor estimulante del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF).
- Este **G-CSF** es eficaz en los pacientes neutropénicos, puede tener cierta sinergia con la EPO y existen datos de un impacto favorable en la supervivencia cuando se administran conjuntamente en los sujetos de bajo riesgo.

Sin embargo, en alrededor de un 70% de los pacientes tratados con factores estimulantes de la eritropoyesis se produce una pérdida de respuesta que obliga a recurrir a transfusiones periódicas de forma crónica, con riesgo de complicaciones como sobrecarga de hierro, disfunciones orgánicas (cardíacas, hepáticas o endocrinas) y de infección, de modo que tal contexto clínico se considera una necesidad médica no cubierta (EMA, 2020).

Acción y mecanismo

Luspatercept es un nuevo fármaco antianémico consistente en una proteína de fusión recombinante con capacidad para unirse a determinados ligandos de la superfamilia del *factor de crecimiento y transformación beta* (TGF- β), como la activina B. Esta unión impide la fosforilación de Smad2/3, una proteína que cuando es fosforilada en condiciones fisiológicas actúa translocándose al núcleo celular y regulando distintas funciones génicas, entre ellas algunas relacionadas con la inhibición del proceso de eritropoyesis. La actividad de Smad2/3 se encuentra anormalmente elevada en enfermedades como la beta talasemia o los síndromes mielodisplásicos, en

los que la anemia está relacionada con una eritropoyesis ineficaz. De este modo, se comprende que el bloqueo de la interacción ligando-receptor por luspatercept es capaz de promover la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides, incrementando la producción de hematíes.

En base a este mecanismo, luspatercept ha sido autorizado en la Unión Europea en un medicamento, designado como huérfano y de administración subcutánea, con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e inter-

medio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina. También está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a beta talasemia dependiente de transfusiones y no dependiente de transfusiones.

La capacidad de luspatercept de incrementar el recuento de eritrocitos fue demostrada *in vivo* en un modelo murino en que se pudo comprobar que la administración en dosis bajas (1 mg/kg) del fármaco resultaba en un incremento en la producción de glóbulos rojos independiente de los niveles de EPO.

Aspectos moleculares

Según se ha indicado, luspatercept es una proteína de fusión recombinante compuesta por dos cadenas idénticas resultado de una modificación del dominio extracelular del

receptor IIB de la activina humana, unidas al dominio Fc de la IgG1 humana. La porción que contiene este dominio extracelular interactúa con el ligando del receptor impi-

diendo su unión, inhibiendo de este modo el inicio de la cascada de señalización. El peso molecular medio del principio activo glicosilado es de 94 kDa.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de luspatercept como tratamiento de la anemia asociada a SMD han sido examinadas en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 229 pacientes con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, dependientes de transfusión y con sideroblastos en anillo. El estudio contó con una primera fase de 24 semanas de duración, seguida de 24 semanas adicionales de tratamiento únicamente para aquellos pacientes en

los que el tratamiento hubiera resultado eficaz. Las características sociodemográficas basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre los distintos grupos de tratamiento, con una edad media de 70,6 años (80% \geq 65 años), una mayoría de varones (63%) y de caucásicos (69%); respecto a las características clínicas al inicio, el periodo medio transcurrido desde el diagnóstico era de 56,1 meses y la mayor parte de los pacientes (73%) presentaba enfermedad de riesgo bajo de acuerdo a los criterios IPSS-R.

Los sujetos incluidos en el estudio fueron aleatorizados (2:1) para recibir por vía subcutánea luspatercept (1 mg/kg) o un placebo cada 3 semanas, con el objetivo principal de evaluar la proporción de pacientes independientes de transfusión (IT) durante las 24 primeras semanas de tratamiento. Entre los objetivos secundarios se analizó la proporción de pacientes IT durante 12 semanas o más hasta la semana 24 y hasta la semana 48, la respuesta eritroide³ y la duración de la respuesta del objetivo principal.

3 De acuerdo a los criterios del International Working Group de 2006, se considera respuesta eritroide cuando se verifica un incremento en el nivel de hemoglobina de al menos 1,5 g/dl respecto a la situación basal en pacientes que recibían previamente menos de 4 unidades de hematíes transfundidos, y una reducción del número requerido de unidades de hematíes transfundidos de al menos 4 en un periodo de 8 semanas respecto a la situación pretratamiento en pacientes que previamente recibían 4 o más unidades en este periodo.

Los resultados publicados (Fenaux *et al.*, 2020) demostraron que el tratamiento con luspatercept se asoció con una reducción significativa de la necesidad de transfusiones: el 37,9% de los pacientes del grupo de luspatercept vs. el 13,2% de los del grupo de placebo fueron independientes de transfusiones durante al menos 8 de las primeras 24 semanas de tratamiento (OR: 5,1; IC_{95%} 2,3-11,3; $p < 0,0001$). Luspatercept también fue superior a placebo respecto a las variables de IT durante al menos 12 semanas, tanto hasta la semana 24 (28,1% de los pacientes tratados con el nuevo fármaco vs. 7,9% de los que recibieron placebo; OR 5,1; IC_{95%} 2,0-12,8; $p = 0,0002$), como hasta la semana 48 (33,3% vs. 11,8%; OR: 4,0; IC_{95%} 1,8-9,0; $p = 0,0003$).

Respecto a otros objetivos secundarios, la respuesta eritroide también fue superior en los pacientes tratados con luspatercept (52,9% vs. 11,8%; $p < 0,0001$), tanto en términos de la reducción de las unidades de transfusión en 8 semanas (48,6% vs. 14,3%) como del incremento de hemoglobina de al menos 1,5 g/dl (63,0% vs. 5,0%). Entre los pacientes con respuesta respecto al objetivo primario, la duración mediana fue superior en el brazo de luspatercept (30,6 vs. 13,6 semanas).

La evaluación de la eficacia y la seguridad clínicas de luspatercept en pacientes anémicos con **beta talasemia** se ha llevado a cabo en un único estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes que requieren de transfusiones recurrentes de hematíes⁴. Un total de 336 pacientes fueron asignados al azar (2:1) a recibir durante un periodo de 48 semanas bien luspatercept (1 mg/kg) o bien placebo, ambos por vía subcutánea cada 3 semanas. El

objetivo principal fue el de determinar la proporción de pacientes que alcanzan una reducción $\geq 33\%$ en el número de transfusiones hasta la semana 24, con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas (entre la 13 y la 24 de tratamiento) respecto a la línea de base. Este mismo objetivo, pero hasta la semana 48, fue considerado como variable secundaria, de igual modo que la proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ del número de transfusiones en las 12 últimas semanas de tratamiento.

De nuevo, las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos del estudio: la edad mediana fue de 30 años, con mayoría de mujeres (58%) y caucásicos (54%); y la mediana de unidades de hematíes transfundidas en las 24 semanas previas al inicio del estudio fue de 14, con un 44% de pacientes que recibieron al menos 15 unidades en este periodo.

Los resultados de esta investigación (Cappellini *et al.*, 2020) indican que luspatercept fue superior a placebo respecto al objetivo principal de eficacia, con una proporción de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 33\%$ en el número de transfusiones significativamente mayor en el brazo del nuevo fármaco (21,4% vs. 4,5%; OR: 5,8; IC_{95%} 2,2-15,0; $p < 0,0001$). Hasta la semana 48, esta proporción también fue notablemente superior en el grupo experimental (19,6% vs. 3,6%; OR: 6,4; IC_{95%} 2,3-18,3; $p < 0,0001$). De manera consistente, luspatercept también fue mejoró los resultados de placebo en términos de las variables secundarias. Así, la proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en el número de transfusiones fue mayor tanto hasta la semana 24 (7,6% vs. 1,8%; OR: 4,6; IC_{95%} 1,0-20,1; $p = 0,03$) como hasta

la semana 48 (10,3% vs. 0,9%; OR: 11,9; IC_{95%} 1,7-86,3; $p = 0,002$). Y se vio una reducción significativa de la carga transfusional, con un descenso medio de 4,7 unidades de eritrocitos transfundidos vs. un aumento medio de 1,2 unidades con placebo hasta la semana 48; el efecto sobre esta variable se mantenía hasta la semana 96, asociándose luspatercept con un descenso medio de 5,7 unidades vs. un aumento medio de 2,2 unidades con placebo.

De cara al análisis de la **seguridad**, se dispone de datos de exposición al nuevo fármaco de 571 sujetos a lo largo de su desarrollo clínico. Con una exposición media de 55 semanas a luspatercept (y de 46 semanas a placebo), los datos agrupados revelan una elevada incidencia de eventos adversos, pero similar tanto en los pacientes que recibieron luspatercept (95,3%) como en los que recibieron placebo (91,2%). Sin embargo, fueron más comunes con luspatercept tanto los eventos graves (23,8% vs. 15,0%) como las discontinuaciones permanentes motivadas por un evento adverso (8,8% vs. 3,6%).

En el estudio pivotal en pacientes con SMD, los eventos más frecuentemente identificados en el brazo de luspatercept vs. placebo fueron fatiga (26,8% vs. 13,2%), diarrea (22,2% vs. 9,2%), astenia (20,3% vs. 11,8%), náuseas (20,3% vs. 7,9%) y mareo (19,6% vs. 5,3%). Por su parte, en el estudio pivotal en pacientes con beta talasemia, los eventos adversos más frecuentes (luspatercept vs. placebo) fueron dolor de espalda (27,4% vs. 29,4%), infecciones del tracto respiratorio superior (26,5% vs. 33,0%), cefalea (26,0% vs. 23,9%), dolor óseo (19,7% vs. 8,3%), artralgia (19,3% vs. 11,9%) y pirexia (16,1% vs. 21,1%).

4 Se consideró que los pacientes requerían transfusiones recurrentes si en un periodo de 24 semanas previas a la aleatorización habían recibido entre 6 y 20 unidades de hematíes, sin un intervalo libre de transfusiones superior a 35 días durante este periodo.

Aspectos innovadores

Luspatercept es un nuevo fármaco antianémico consistente en una proteína de fusión recombinante capaz de unirse a determinados ligandos de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), como la activina B. Esa unión impide la fosforilación de Smad2/3, una proteína que, cuando está anormalmente elevada en ciertas enfermedades (como la beta talasemia o los síndromes mielodisplásicos), altera el proceso de eritropoyesis. Mediante el bloqueo de la interacción ligando-receptor, luspatercept promueve la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides e incrementa la producción de hematíes. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado en la UE, con designación de huérfano, para el tratamiento subcutáneo cada 3 semanas de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina; y para tratar la anemia asociada a beta talasemia dependiente o no de transfusiones.

En la anemia asociada a SMD, su eficacia ha sido contrastada en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en que participaron 229 pacientes con SMD de riesgo muy bajo a intermedio, dependientes de transfusión y con sideroblastos en anillo. El tratamiento subcutáneo con luspatercept casi triplicó la proporción de pacientes que estaban libres de transfusiones durante al menos 8 de las primeras 24 semanas en comparación con placebo (38% vs. 13%), multiplicando por 5 la probabilidad de alcanzar ese objetivo primario ($p < 0,0001$). Las variables secundarias respaldaron esa superior eficacia, por ejemplo, en términos de respuesta eritroide (53% vs. 12%) o en la duración del intervalo libre de transfusiones (mediana de 31 vs. 14 semanas).

Como tratamiento de la anemia asociada a beta talasemia, el beneficio de su uso fue probado en un estudio pivotal de fase 3, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y también controlado con placebo. Se observó que la proporción de pacientes que alcanzó una reducción $\geq 33\%$ en el número de transfusiones hasta la semana 24 (variable primaria), con una reducción de al menos 2 unidades durante 12 semanas consecutivas respecto a la línea de base, fue unas 5 veces superior con luspatercept (21,4% vs. 4,5%; OR: 5,8; $p < 0,0001$). La reducción de la carga transfusional y la tasa de reducción $\geq 50\%$ en el número de transfusiones fue también superior en la semana 24 (8% vs. 2%) y en la semana 48 (10% vs. 1%), confirmándose esa eficacia sostenida en el tiempo. Se trata, por tanto, de un efecto relevante pero con una baja tasa de respuesta.

En ambos estudios pivotaes se aprecia una reducción clínicamente relevante de las unidades transfundidas con el nuevo fármaco, debido a la ausencia de tratamientos alternativos eficaces, especialmente en el caso de los pacientes con beta talasemia. Pese a las limitaciones del análisis por subgrupos debido al reducido tamaño muestral, el efecto beneficioso de luspatercept parece consistente en todos ellos, incluso en pacientes que no producen nada de beta globina y presentan el fenotipo más grave de la beta talasemia (genotipo $\beta^0\beta^0$) (AEMPS, 2023).

Desde el punto de vista de la seguridad, la incidencia de eventos adversos en quienes recibieron luspatercept es similar a la del grupo control (95% vs. 91% con placebo), pero sí se aprecia una mayor frecuencia de eventos graves (24% vs. 15%), que motivan una mayor tasa de abandono del tratamiento (9% vs 4%). Las reacciones adversas son en su mayoría leves o moderadas en severidad y clínicamente manejables; las más frecuentes en las dos indicaciones son en general de tipo inespecífico, tales como: fatiga, dolor de cabeza y de espalda, fiebre, trastornos gastrointest-

cionales (náuseas, diarrea), alteraciones del tracto respiratorio (tos, infecciones) o artralgias. Entre las incertidumbres todavía presentes relativas a su perfil toxicológico destaca el riesgo de malignización: en el EPAR se considera que los datos actualizados de seguridad no son indicativos de aspectos preocupantes, pero el tiempo mediano de exposición al fármaco es reducido (en torno a 1 año) y no permite excluir un potencial efecto a largo plazo.

En relación con su posicionamiento terapéutico, se dispone de una única comparación directa de luspatercept con otro agente activo, concretamente con epoetina alfa, realizada en un estudio de fase 3, abierto y aleatorizado en pacientes con SMD. Tras 24 semanas de tratamiento (Platzbecker *et al.*, 2023), el 59% de los pacientes que recibieron luspatercept vs. 31% de los que recibieron epoetina alfa fueron independientes de transfusiones durante al menos 12 semanas y vieron incrementado su nivel de hemoglobina en al menos 1,5 g/dl entre las semanas 1 y 24 (objetivo principal).

En definitiva, luspatercept incorpora un mecanismo de acción novedoso, dirigido a la etiopatogenia, en sus dos indicaciones. Los resultados de eficacia obtenidos en los estudios pivotaes son indicativos de un beneficio de moderada magnitud en términos de la tasa de respuesta a la reducción de la carga transfusional, pero clínicamente relevante, especialmente si se tiene en consideración la escasez de alternativas terapéuticas en sus indicaciones (sobre todo, la ausencia de opciones de tratamiento específico en beta talasemia), así como los riesgos y el impacto sobre la calidad de vida asociados a las transfusiones frecuentes de hematíes. Aunque la eficacia parece mantenerse en el tiempo, al menos hasta la semana 96, actualmente están en marcha varios estudios clínicos con el objetivo de analizar la duración del efecto y caracterizar el perfil de seguridad del fármaco con exposiciones prolongadas

(< 5 años), algo que será fundamental conocer pues se trata de enfermedades crónicas que requieren de tratamientos

a largo plazo. Constituye, por tanto, una nueva opción de tratamiento que puede

contribuir al control de la anemia en pacientes con beta talasemia o SMD.

Valoración

Luspatercept

▼REBLOZYL® (Bristol-Myers Squibb)

Grupo Terapéutico (ATC): B03XA06. OTROS PREPARADOS ANTIANÉMICOS.

INNOVACIÓN MODERADA ()**

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina. También está indicado en el tratamiento de la anemia asociada a betatalasemia (β -talasemia) dependiente de transfusiones y no dependiente de transfusiones.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Reblozyl® (luspatercept). 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201452001/FT_1201452001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de luspatercept (Reblozyl®) en anemia dependiente de transfusiones asociada a síndromes mielodisplásicos o beta talasemia. IPT, 103/2023.V1. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-103-2023-Reblozyl.pdf>.

Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1219-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182.

European Medicines Agency (EMA). Reblozyl®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/270924/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020; 382(2): 140-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1908892.

Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023; 402(10399): 373-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00874-7.