

IDENTIFICAZIONE E GESTIONE DEL PAZIENTE CON INDICAZIONE AL TRATTAMENTO CON LUSPATERCEPT

Buone Pratiche SITE



SOCIETA' ITALIANA TALASSEMIE
ED EMOGLOBINOPATIE

Contatti

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie

e-mail: segreteria scientifica@site-italia.org – segreteria site@ercongressi.it

Sponsors/Funding

Il presente documento è una iniziativa della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ed autofinanziata dalla medesima senza altri sponsor.

Nota per gli utilizzatori

Il presente documento è una iniziativa della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ed autofinanziata dalla medesima senza altri sponsor.

Il presente documento costituisce una versione integrale dell'Opinione di Esperti e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie www.site-italia.org. La dichiarazione su eventuali conflitti di interessi è stata sottoscritta dai membri del panel.

Data di pubblicazione

Giugno 2022

Gruppo di sviluppo della Buona Pratica

Filomena Longo^{1,2} (Coordinatore)

Irene Motta³

Raffaella Origa⁴

Valeria Pinto⁵

Andrea Piolatto²

Paolo Ricchi⁷

Immacolata Tartaglione⁸

¹Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie - AOU Sant'Anna, Ferrara

²Centro Microcitemie - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

³Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

⁴Università di Cagliari, SSD Talassemia - Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A.Cao', ASL8, Cagliari

⁵Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite, Ente Ospedaliero "Ospedali Galliera", Genova

⁶Malattie Rare Del Globulo Rosso, AORN Cardarelli, Napoli

⁷Ematologia ed Oncologia Pediatrica - AOU Policlinico Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Dichiarazione di conflitti di interesse

FL Honoraria from BMS

IM Advisory Board BMS

RO Honoraria and member of Advisory Board BMS

VP Advisory board BMS

AP nothing to disclose

PR Advisory board Agios

IT Advisory board BMS

Panel Revisori

Wilma Barcellini

Maria Domenica Cappellini

Lucia De Franceschi

Gian Luca Forni

Segreteria Scientifica ed editing

Antonia Gigante

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Cagliari

Fondazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in Italia - For Anemia - Genova

Indice

Premessa	5
Metodi	5
SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI	6
SEZIONE II - MODULAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE DURANTE LA TERAPIA CON LUSPATERCEPT	11
SEZIONE III - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA/TIMING	12
SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI	14
SEZIONE V - TERAPIE CONCOMITANTI	17
SEZIONE VI – GESTIONE, CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE, INFUSIONE	18
BIBLIOGRAFIA	18
APPENDICE	20

Premessa

In occasione della pubblicazione in G.U. n.292/2021 della Determina AIFA n 1401/2021 del 24 novembre 2021, relativa al regime di rimborsabilità di luspatercept (Reblozyl®), primo agente stimolante la maturazione eritroide per il trattamento dell'anemia nei pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (TDT), il Comitato Direttivo (CD) SITE, accogliendo l'iniziativa di alcuni membri da sempre impegnati nella ricerca, ha ravvisato la necessità di raccogliere ed uniformare le conoscenze acquisite attraverso gli studi clinici e l'utilizzo nominale del farmaco. È stato pertanto costituito un gruppo di lavoro che ha riunito l'esperienza maturata nei Centri italiani che hanno partecipato agli studi registrativi a partire dalle fasi iniziali di sviluppo clinico del farmaco e hanno trattato pazienti nella fase di *Early Use*. Tale esperienza ha portato a formulare un documento sull'uso di luspatercept, che possa guidare i clinici nella prescrizione e nella gestione della terapia in modo uniforme e condiviso.

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e, soprattutto, dei dati di Real World Evidence (RWE) che si renderanno via via disponibili, SITE provvederà ad aggiornare tempestivamente il documento qualora dovessero essere disponibili nuove evidenze, o comunque ogni 2 anni.

Metodi

Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito dell'attività scientifica di SITE che ha definito la fattibilità del progetto e selezionato il gruppo degli autori.

Il documento è indirizzato soprattutto agli specialisti e agli operatori dei Centri Clinici presso i quali vengono presi in carico i pazienti affetti da talassemia emoglobinopatie.

La letteratura pubblicata (Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library) è stata ricercata al fine di ottenere le evidenze ad oggi disponibili che sono poi state riportate e discusse tra gli esperti del panel.

Sono stati esaminati i seguenti documenti autorizzati: "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" (Reblozyl, INN-luspatercept https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf), "Piano Terapeutico web-based AIFA di Reblozyl" (<https://www.aifa.gov.it/en/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-reblozyl-beta-talassemia->) e relativa versione cartacea (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1618120/PT_REBLOZYL_BETA_TALASSEMIA_2021.11.30.zip).

Il documento viene proposto come strumento tecnico-scientifico, dinamico e aggiornabile; la sua strutturazione consente la consultazione delle singole sezioni.

In appendice sono stati inseriti:

- Tabella 1 – ***Eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, che si sono verificati durante il periodo di trattamento in almeno il 5% dei pazienti, nel braccio luspatercept ed in quello del placebo (studio BELIEVE)***;
- Flowchart 1 - TIMING DOSAGGIO LUSPATERCEPT/TRASFUSIONE;
- Flowchart 2 - TIMING VALUTAZIONE RISPOSTA AL LUSPATERCEPT;
- Tabella 2 - Elenco degli esami suggeriti per la gestione del paziente.

La revisione finale è stata eseguita da revisori esterni che hanno valutato la rilevanza clinica, l'applicabilità e la leggibilità del documento.

La versione definitiva del documento è caricata sul sito web SITE (<https://www.site-italia.org/>).

SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI

La selezione dei pazienti da candidare al trattamento con luspatercept è subordinata alla compilazione del piano terapeutico (PT) AIFA, che definisce alcuni criteri di inclusione ed esclusione al trattamento. Il panel di esperti suggerisce inoltre ulteriori considerazioni nella valutazione dei pazienti candidabili.

ETÀ

Luspatercept è attualmente approvato per soggetti con età >18 anni.

Quesito n. 1 *Nei soggetti con età <18 anni luspatercept è controindicato per motivi specifici?*

Luspatercept non è attualmente indicato nella popolazione pediatrica perché non vi sono ancora dati disponibili. Sono in corso trial clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione ([NCT04143724](#)).

Quesito n. 2 *Esiste un limite massimo di età per la prescrizione di luspatercept?*

Non esiste un limite massimo di età per la prescrizione del farmaco.

GENOTIPO

Luspatercept è indicato in soggetti con β -Talassemia Trasfusione Dipendente (TDT), senza distinzione di genotipo.

Quesito n. 3 *Occorre analizzare il genotipo del paziente prima di iniziare la terapia?*

La valutazione del genotipo non è richiesta dal PT AIFA per la prescrizione di luspatercept.

Il panel suggerisce, ove non già eseguita, l'analisi del genotipo talassemico per la conferma diagnostica e la migliore caratterizzazione della popolazione trattata.

Quesito n. 4 *I pazienti con emoglobina (Hb) E/ β -talassemia possono accedere alla terapia con luspatercept?*

Sì. La diagnosi di HbE/ β -talassemia con fenotipo trasfusione-dipendente è inclusa ai fini della prescrizione.

Quesito n. 5 *I pazienti con Hb Lepore possono accedere alla terapia con luspatercept?*

Nello studio di fase 3 non sono stati arruolati pazienti con Hb Lepore.

Il panel non ritiene che la presenza di Hb lepore rappresenti una controindicazione alla prescrizione di luspatercept.

Quesito n. 6 *I pazienti eterozigoti per una mutazione beta-globinica associata alla presenza di geni alfa sovrannumerari possono accedere alla terapia con luspatercept?*

I pazienti eterozigoti per una mutazione beta globinica associata a geni alfa sovrannumerari possono accedere alla terapia con luspatercept purché siano trasfusione-dipendenti (6-24 unità di globuli rossi nelle 24 settimane precedenti alla prescrizione senza un periodo libero da trasfusioni > 35 giorni nel medesimo periodo di tempo).

Quesito n. 7 *I pazienti precedentemente non trasfusione-dipendenti (NTDT) poi diventati TDT possono accedere alla terapia con luspatercept?*

I pazienti precedentemente NTDT che abbiano sviluppato trasfusione-dipendenza possono accedere alla terapia con luspatercept purché effettuino trasfusioni regolari (6-24 unità di globuli rossi nelle 24 settimane precedenti alla prescrizione senza un periodo libero da trasfusioni > 35 giorni nel medesimo periodo di tempo).

Quesito n. 8 *I pazienti con beta-talassemia eterozigote associata ad enzimopatie, difetti di membrana o altre forme di anemia che determinano un quadro di trasfusione dipendenza possono accedere alla terapia con luspatercept?*

Il PT AIFA non prevede la possibilità di prescrivere luspatercept per questa tipologia di pazienti.

SOVRACCARICO MARZIALE

Non vi sono controindicazioni all'utilizzo di luspatercept in pazienti con sovraccarico marziale in assenza di danno d'organo maggiore definito dal PT AIFA come:

- Diabete mellito non controllato;
- Malattia cardiaca;
- Insufficienza cardiaca classificata secondo (NYHA) ≥ 3 e/aritmia cardiaca non controllata;
- Malattia epatica con livelli di ALT ≥ 3 volte il limite di riferimento;
- Clearance della creatinina < 60 mL/min;
- Proteinuria di grado maggiore al 3 secondo NCI CTCAE versione 5.0.

Il panel di esperti suggerisce una valutazione clinica globale per la definizione del danno d'organo maggiore prima di iniziare la terapia con luspatercept.

Quesito n. 9 *Sono previsti limiti legati ai valori di ferritina, concentrazione di ferro epatico (LIC) o cardiaco (MIC) per la somministrazione di luspatercept?*

Non sono stati definiti dei cut-off per questi parametri che limitino la prescrivibilità di luspatercept.

Quesito n. 10 *Luspatercept potrebbe avere un effetto positivo sul sovraccarico marziale?*

Dati preliminari mostrano che il trattamento con luspatercept a lungo termine determina un incremento della percentuale di pazienti che raggiungono valori di ferritina sierica $< 1,000$ $\mu\text{g/L}$ rispetto al gruppo placebo e una tendenza a ridurre il dosaggio di terapia chelante. I dati relativi all'effetto di luspatercept sull'accumulo di ferro misurato con la risonanza magnetica (MRI) sono al momento insufficienti per trarre conclusioni.

STORIA DI NEOPLASIA

Luspatercept è controindicato in soggetti con storia di neoplasia onco-ematologica.

Quesito n. 11 *Le neoplasie non ematologiche costituiscono un criterio di esclusione?*

I pazienti con storia di neoplasia sono stati esclusi dagli studi registrativi. Il PT AIFA non fa esplicito riferimento a pazienti con neoplasia non ematologica attuale o pregressa rispetto all'inizio della terapia con luspatercept.

Il panel suggerisce prudenza nell'iniziare il trattamento con luspatercept in pazienti con storia di neoplasia solida.

STORIA DI TROMBOSI

Negli studi registrativi si sono verificati eventi tromboembolici nel 3.6% dei pazienti talassemici trattati con luspatercept (trombosi venosa profonda, trombosi vena porta, ictus ischemico ed embolia polmonare) e nello 0.9% dei pazienti in placebo.

Quesito n. 12 *I pazienti trattati con luspatercept nello studio BELIEVE che hanno sviluppato trombosi erano tutti splenectomizzati. La splenectomia costituisce quindi un criterio di esclusione?*

La splenectomia non costituisce di per sé una controindicazione alla terapia con luspatercept.

Tutti i pazienti che hanno sviluppato trombosi durante gli studi registrativi presentavano anche uno o più fattori di rischio trombotico, compresa una precedente storia di trombosi.

Il panel raccomanda di eseguire un'anamnesi accurata relativamente ai fattori di rischio trombotico, in particolare nei pazienti splenectomizzati.

Quesito n. 13 È necessario effettuare lo screening trombofilico in tutti i pazienti candidati a luspatercept?

Il panel non consiglia di eseguire screening trombofilico prima di iniziare la terapia con luspatercept.

Quesito n. 14 Il paziente splenectomizzato che sia già stato identificato come portatore di mutazione associata a stato trombofilico può accedere alla terapia con luspatercept?

Il panel ritiene che la presenza di uno o più fattori di rischio trombotico, in presenza o meno di splenectomia, ed il peso dei medesimi nella decisione di avviare o meno la terapia con luspatercept, debbano essere valutati dal clinico caso per caso, tenendo conto del rapporto rischio/beneficio.

Quesito n. 15 Che cosa si intende per storia di trombosi recente?

Al momento non vi sono criteri che definiscono in termini temporali un evento trombotico recente.

Il panel, indipendentemente dalla relazione temporale con il pregresso evento trombotico, suggerisce di valutare attentamente i soggetti con pregressa trombosi, considerando i fattori di rischio modificabili e non modificabili.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

Luspatercept non è indicato in pazienti in trattamento cronico con agenti anticoagulanti ad eccezione dell'impiego in profilassi.

Quesito n. 16 Pazienti in terapia anticoagulante per la prevenzione (primaria o secondaria) dello stroke cardioembolico possono essere trattati con luspatercept?

Il panel suggerisce che la terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale, essendo a scopo preventivo/profilattico per lo stroke, non è da considerarsi una controindicazione.

Quesito n. 17 È consigliabile una profilassi anticoagulante o antiaggregante ai pazienti durante la terapia?

Non esistono al momento evidenze scientifiche a supporto dell'avvio di una profilassi anticoagulante nei pazienti che iniziano il trattamento con luspatercept. Allo stesso modo non esistono dati scientifici a supporto della antiaggregazione "preventiva" prima dell'inizio della terapia.

L'inizio della terapia con luspatercept non costituisce di per sé un'indicazione all'avvio di una profilassi anticoagulante o antiaggregante.

PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONE RENALE

Luspatercept è controindicato in soggetti con clearance della creatinina < 60 mL/min o proteinuria di grado maggiore al 3 secondo NCI CTCAE versione 5.0 (≥ 3.5 g/24 ore).

Poiché gli studi registrativi non permettevano l'arruolamento di pazienti con compromissione della funzionalità renale, non sono ad oggi disponibili dati consistenti al riguardo. Alcuni pazienti con alterata funzionalità renale sono stati trattati con luspatercept all'interno del programma di uso nominale, senza segnalazione di eventi avversi.

DONNE IN ETÀ FERTILE

Luspatercept è controindicato in donne in gravidanza e allattamento, a causa degli evidenti effetti teratogeni riscontrati negli studi preclinici. Per lo stesso motivo, è raccomandato un regime contraccettivo efficace per la durata della terapia e per i 3 mesi successivi l'interruzione del trattamento. Alle donne in età fertile deve essere garantito il counseling per la programmazione di un'eventuale gravidanza.

Quesito n. 18 Luspatercept è teratogeno?

Non ci sono dati sull'uso di luspatercept in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Quesito n. 19 Le donne in età fertile devono effettuare il test di gravidanza prima di ogni somministrazione?

Non è necessario effettuare un test di gravidanza prima di ogni somministrazione di luspatercept. È richiesto un test di gravidanza negativo prima dell'inizio della terapia.

Il panel consiglia di mantenere un'attenzione particolarmente elevata alla prevenzione di una gravidanza e di indagare prontamente eventuali ritardi mestruali durante il trattamento.

Quesito n. 20 Cosa fare in caso una donna in trattamento con luspatercept risulti in gravidanza?

Nel caso in cui una donna in trattamento con luspatercept risulti in gravidanza, il farmaco deve essere immediatamente sospeso. Deve essere fornito un counseling appropriato sulla base delle evidenze esistenti sino ad oggi per la valutazione del rischio.

Quesito n. 21 Vi sono controindicazioni all'uso di luspatercept in soggetti di genere maschile con desiderio di prole?

Nell'animale maschio non sono stati osservati effetti di luspatercept sulla fertilità (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf). Non sono ad oggi disponibili dati nell'uomo.

Quesito n. 22 È possibile iniziare luspatercept dopo la gravidanza in concomitanza con la ripresa della terapia ferrochelante?

Il PT AIFA prevede che il paziente che ha cominciato la terapia con agenti chelanti del ferro nelle 24 settimane precedenti non possa iniziare il trattamento con luspatercept.

Il panel ritiene che la ripresa della terapia ferrochelante dopo una gravidanza non sia da considerarsi al pari di un inizio. Pertanto, dopo una gravidanza, luspatercept può essere iniziato o riiniziato subito dopo il termine della gravidanza indipendentemente dalla ripresa della terapia ferrochelante, a meno che la donna non stia allattando al seno.

MASSE DI ERITROPOIESI EXTRAMIDOLLARE

Quesito n. 23 Luspatercept è prescrivibile in pazienti con focolai di eritropoiesi extramidollare?

In questi casi luspatercept è prescrivibile considerando attentamente il rapporto rischio/beneficio nel singolo caso. Non ci sono evidenze disponibili al momento in letteratura relativamente all'effetto di luspatercept sui focolai di eritropoiesi extramidollare. Durante gli studi registrativi, sono stati riportati a livello aneddotico sia casi di miglioramento che di peggioramento delle masse di eritropoiesi extramidollare (MEEM).

Quesito n. 24 È necessario effettuare la ricerca di eventuali MEEM in tutti i pazienti prima di proporre la terapia con luspatercept?

Il panel suggerisce, sebbene non richiesto dal PT AIFA né dalla scheda tecnica, ed ove possibile, la ricerca con risonanza magnetica di eventuali MEEM prima di iniziare la terapia con luspatercept.

Quesito n. 25 I pazienti che presentano MEEM necessitano di monitoraggio specifico?

Alla luce della mancanza di dati in merito, non ci sono indicazioni formali per la gestione dei pazienti con focolai di eritropoiesi extramidollare già presenti prima di iniziare la terapia.

Il panel, sulla base dell'esperienza clinica, suggerisce un monitoraggio strumentale periodico con risonanza magnetica e la valutazione clinica nei pazienti con masse di eritropoiesi extramidollare, al fine di poter individuare precocemente eventuali modificazioni volumetriche.

Quesito n. 26 In caso di aumento del volume delle MEEM, il trattamento con luspatercept va interrotto?

In caso di significativo aumento di volume dei focolai di eritropoiesi extramidollare può essere valutata una riduzione della dose, così come raccomandato dalla scheda tecnica del farmaco in caso di reazione avversa, insieme alla rivalutazione del protocollo trasfusionale. Si può considerare l'interruzione del trattamento nei casi ritenuti particolarmente gravi e comunque in presenza di sintomatologia correlata.

Quesito n. 27 La terapia con idrossiurea in pazienti con MEEM può essere proseguita anche in pazienti in trattamento con luspatercept?

La terapia con idrossiurea può essere assunta anche durante il trattamento con luspatercept purché iniziata almeno 24 settimane prima.

Il panel suggerisce di proseguire la somministrazione di idrossiurea, nei casi in cui si sia già verificata l'efficacia di tale terapia nel controllo delle masse di eritropoiesi, non essendo noto l'effetto di luspatercept da solo.

SEZIONE II - MODULAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE DURANTE LA TERAPIA CON LUSPATERCEPT

La terapia con luspatercept è indicata per i pazienti che effettuano trasfusioni regolari (6-24 unità RBC nelle 24 settimane precedenti e in assenza di un periodo libero da trasfusioni > 35 giorni nel medesimo periodo di tempo).

EMOGLOBINA PRE-TRASFUSIONALE (HB-PRE)

La scheda tecnica e la scheda di monitoraggio AIFA indicano che prima di ogni somministrazione di luspatercept deve essere valutato il livello di emoglobina. Ai fini della somministrazione, in caso di

trasfusione di globuli rossi nella medesima giornata, si deve considerare il livello di emoglobina pre-trasfusionale.

Il panel raccomanda la registrazione accurata dei valori di emoglobina pre trasfusionale.

Quesito n. 28 Esiste un valore ideale di emoglobina pre-trasfusionale da mantenere durante la terapia con luspatercept?

Non esiste un valore fisso di emoglobina pre-trasfusionale da mantenere durante la terapia con luspatercept. La scheda tecnica e la scheda di monitoraggio AIFA non fanno riferimento a valori target di emoglobina pre-trasfusionale durante la terapia con luspatercept.

Durante gli studi registrativi è stato usato come target il valore di Hb pre-trasfusionale registrato nelle 24 settimane precedenti l'inizio della terapia.

Il panel raccomanda di usare come target il valore medio dell'Hb pre trasfusionale delle 24 settimane precedenti l'inizio della terapia.

Quesito n. 29 Nei pazienti che rispondono alla terapia con luspatercept è possibile modificare il valore target di emoglobina pre-trasfusionale?

Come da indicazioni del PT AIFA, è necessario rivalutare la risposta alla terapia ogni 3 cicli.

Nel caso in cui il paziente abbia dimostrato una risposta al trattamento ($\geq 33\%$ di riduzione del carico trasfusionale), è possibile modificare il target di emoglobina pre-trasfusionale, qualora questo fosse al di fuori di quanto indicato dalle Linee Guida.

TIMING SOMMINISTRAZIONE DI LUSPATERCEPT RISPETTO AL CICLO TRASFUSIONALE

La scheda tecnica e la scheda di monitoraggio AIFA non fanno riferimento al timing ideale di somministrazione di luspatercept rispetto alla trasfusione.

Quesito n. 30 In quale momento del ciclo trasfusionale è indicato somministrare luspatercept?

Non ci sono dati riguardo il vantaggio o lo svantaggio di somministrare luspatercept in concomitanza della trasfusione o a distanza dalla stessa. La farmacocinetica di luspatercept indica chiaramente l'inizio della risposta mediamente dopo 7 gg dalla somministrazione e il mantenimento della stessa per 3 settimane, pur con ampia variabilità individuale. Nel singolo paziente, in trattamento stabile e continuativo, la risposta alla terapia non dipende quindi dal timing trasfusione/somministrazione luspatercept. Occorre inoltre considerare il vantaggio pratico per il paziente di far coincidere, per quanto possibile, la seduta trasfusionale e la somministrazione di luspatercept.

Il panel ritiene che non vi siano controindicazioni di tipo medico ad eseguire la somministrazione di luspatercept nella stessa giornata trasfusionale.

Quesito n. 31 In caso di somministrazione nello stesso giorno della trasfusione, è preferibile eseguire la somministrazione di luspatercept prima, durante o alla fine della seduta trasfusionale?

La scheda tecnica e la scheda di monitoraggio AIFA non fanno riferimento a questo aspetto.

Negli studi registrativi il farmaco poteva essere somministrato mezz'ora prima della trasfusione oppure un'ora dopo la fine della stessa.

Il panel ritiene che la somministrazione di luspatercept possa essere eseguita circa mezz'ora prima della trasfusione in modo da poter identificare eventuali reazioni legate al farmaco. L'eventuale somministrazione post trasfusione andrebbe eseguita al termine del periodo di sorveglianza post trasfusionale. Non è raccomandato

eeguire la somministrazione di luspatercept durante la trasfusione poiché sarebbe più difficile discriminare la causa di una eventuale reazione.

Quesito n. 32 *In corso di terapia con luspatercept, è preferibile aumentare l'intervallo trasfusionale oppure mantenerlo invariato riducendo la quantità di sangue trasfusa?*

La scheda tecnica e il PT AIFA non fanno riferimento a questo aspetto. Non esistono al momento dati al riguardo dal punto di vista dell'efficacia. Dal punto di vista della qualità di vita del paziente sarebbe preferibile ridurre gli accessi trasfusionali, trasfondendo in ogni caso secondo le linee guida e le norme di buon uso del sangue.

Quesito n. 33 *Cosa fare rispetto alla trasfusione se, dopo 21 giorni dalla somministrazione di luspatercept, l'Hb è più alta del valore target di Hb pre-trasfusionale?*

La scheda tecnica e il PT AIFA indicano che se l'Hb è $\geq 11,5$ g/dl in assenza di trasfusioni per almeno 3 settimane, la dose deve essere ritardata fino a quando l'Hb diviene $\leq 11,0$ g/dl.

Il panel raccomanda, in caso di valori di emoglobina superiori al target di Hb pre trasfusionale e per quanto possibile, di rinviare la trasfusione, rispettando in ogni caso le linee guida trasfusionali. Raccomanda, altresì, di registrare con cura i parametri trasfusionali.

Quesito n. 34 *Cosa fare se, dopo 21 giorni dalla somministrazione di luspatercept, il valore dell'Hb è più bassa dell'atteso?*

L'effetto di luspatercept sul consumo di sangue e sull'emoglobina può essere variabile nel tempo. Fluttuazioni singole o periodiche non significano necessariamente che il farmaco non funzioni o abbia smesso di funzionare in quel paziente.

Il panel raccomanda comunque la valutazione di eventuali fattori concomitanti (immunizzazione, emolisi, perdite, infezioni, altre condizioni) come nei pazienti non in trattamento con luspatercept.

SEZIONE III - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA/TIMING

Per poter valutare la risposta alla terapia con luspatercept è fondamentale il confronto con la storia trasfusionale del paziente riferita alle 24 settimane precedenti l'avvio della terapia.

Il panel ritiene necessario prima di iniziare la terapia con luspatercept, disporre di uno storico dettagliato di Hb pre trasfusionale, numero di unità di globuli rossi trasfusi e volume trasfuso, intervallo libero da trasfusioni, e registrare puntualmente questi parametri durante il periodo di trattamento. Laddove possibile, questi dati possono essere integrati con la valutazione dei marcatori di eritropoiesi.

Quesito n. 35 *Quale parametro/Quali parametri utilizzare per la valutazione della risposta?*

Il parametro da utilizzare per valutare se il paziente è responder al trattamento con luspatercept è la risposta eritroide, ovvero la riduzione del carico trasfusionale.

Il panel ritiene ugualmente significativa una risposta al farmaco intesa come allungamento dell'intervallo trasfusionale, ovvero un posticipo nella

somministrazione della trasfusione rispetto alla data programmata se il valore di Hb al controllo pretrasfusionale è più alto rispetto al valore soglia di quel paziente.

Quesito n. 36 È possibile osservare nel corso del trattamento una riduzione del valore di ferritina sierica.

La riduzione del valore di ferritina sierica non accompagnato alla riduzione del carico trasfusionale non può essere utilizzata come indicativa di risposta positiva alla terapia con luspatercept.

Quesito n. 37 Quale valore di riduzione del carico trasfusionale permette di definire la risposta al luspatercept?

Nello studio di fase 3 la risposta eritroide era definita dalla riduzione del carico trasfusionale $\geq 33\%$ nel periodo fisso di 12 settimane (tra la 13^a e la 24^a settimana) più una riduzione di almeno due unità di globuli rossi nello stesso intervallo di 12 settimane confrontato con le 12 settimane precedenti il trattamento.

Secondo il PT AIFA non è richiesto un valore minimo di riduzione del carico trasfusionale per la prosecuzione della terapia. Nella scheda tecnica del farmaco è invece indicata una riduzione del carico trasfusionale di almeno un terzo dopo 6 settimane di trattamento (ovvero 2 cicli).

Il panel ritiene che il beneficio clinico che può derivare dalla riduzione delle unità trasfuse può essere diverso da paziente a paziente. Pertanto, il giudizio riguardo alla risposta al luspatercept e all'opportunità di continuare la terapia va valutata caso per caso (considerando per esempio fattori quali la presenza di grave accumulo di ferro, immunizzazioni, altre condizioni).

Quesito n. 38 Quando effettuare la prima valutazione della risposta a luspatercept?

Nello studio di fase 3 il tempo mediano per raggiungere la prima risposta è stato entro il primo ciclo, 12 o 24.5 giorni nei pazienti che avevano avuto rispettivamente una riduzione $\geq 33\%$ o $\geq 50\%$ durante un qualsiasi intervallo di 12 settimane. L'analisi post hoc ha evidenziato una risposta più veloce nei pazienti con genotipo non- $\beta 0/\beta 0$ rispetto ai pazienti con genotipo $\beta 0/\beta 0$.

Il PT AIFA indica come timing di valutazione della prima risposta a 6 settimane ovvero due cicli. Nel caso di non risposta dopo 6 settimane è possibile aumentare il dosaggio passando alla dose di 1.25 mg/Kg (dose massima). In questo caso la nuova rivalutazione della risposta dovrà essere effettuata dopo 9 settimane al dosaggio massimo.

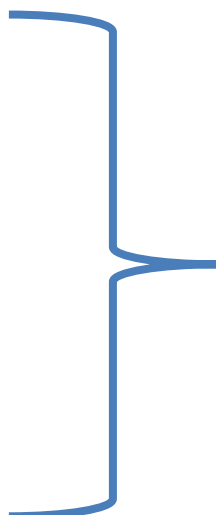
Il panel ritiene che la risposta di ciascun paziente a luspatercept debba essere valutata calcolando la variazione del numero di unità di globuli rossi trasfusi nel periodo compreso tra gli ultimi due cicli di trattamento rispetto al periodo di uguale durata prima dell'inizio del trattamento. Il panel suggerisce, ai fini di una più accurata valutazione, di effettuare il calcolo della variazione considerando anche i volumi delle unità di globuli rossi trasfusi.

È descritta una risposta "tardiva" al luspatercept nei pazienti arruolati nello studio BELIEVE non responders al timing del primary endpoint, ovvero nell'intervallo 13-24 settimane. Centododici (68.7%) dei 163 pazienti non responders che hanno continuato il trattamento hanno raggiunto una risposta significativa nel periodo 25-48 settimane ovvero -1.85 RBC unità/24 settimane vs $+0.21$ RBC unità/24 settimane nel gruppo placebo.

Il panel ritiene che nei pazienti con risposte poco significative dopo aumento di dose e/o con genotipo $\beta 0/\beta 0$ possa essere utile proseguire la terapia ed effettuare una valutazione di risposta entro la settimana 48.

Figura 1 – Schema gestione farmaco

Quando e quanto aumentare la dose del farmaco?
 Quando e quanto ridurre la dose del farmaco?
 Quando non somministrare o ritardare la somministrazione?
 Nel caso di ritardo nella somministrazione della dose come riprendere il trattamento?
 Quando interrompere il trattamento per non risposta?
 Nel caso di comparsa di effetti collaterali come modificare la dose o interrompere il trattamento?



https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf

SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI

Negli studi clinici che hanno portato all'approvazione dell'utilizzo terapeutico di luspatercept per la beta talassemia, il farmaco è risultato molto ben tollerato, sia nel breve termine sia nei follow-up, disponibili per primi pazienti trattati. Gli eventi avversi più frequentemente riportati rispetto ai pazienti in placebo sono stati dolore osseo, artralgie e cefalea.

Per la lista completa degli eventi avversi come riportato nella scheda tecnica si rimanda all'Appendice.

DOLORE

Quesito n. 39 Quanto è frequente il dolore come effetto collaterale?

Il dolore osseo è stato segnalato nel 19.7% dei pazienti con beta-talassemia trattati con il luspatercept (nel gruppo trattato con placebo l'incidenza è stata del 8.3%). L'incidenza massima si è registrata nei primi 3 mesi di terapia (16.6%), mentre dal quarto al sesto mese è stata del 3.7%.

Quesito n. 40 Dopo quanto tempo dall'iniezione il paziente può presentare dolore?

Non sono disponibili dati di letteratura in merito.

Nell'esperienza del panel, in genere i pazienti riferiscono la comparsa del dolore alcuni giorni (2-4) dopo la somministrazione del farmaco.

Quesito n. 41 Quanto è limitante per il paziente il dolore osseo legato a luspatercept?

Nella maggior parte dei casi il dolore non ha limitato le normali attività dei pazienti. Nello studio registrativo condotto su 233 pazienti, soltanto 3/44 eventi sono stati gravi, ed in un solo caso il dolore ha portato all'interruzione della terapia.

Quesito n. 42 Qual è il più efficace trattamento per il dolore da luspatercept?

Generalmente il dolore è stato ben controllato con il solo utilizzo di analgesici di prima linea (es. paracetamolo, FANS). In genere il dolore si attenua spontaneamente entro pochi giorni.

Quesito n. 43 Può essere consigliabile la somministrazione di paracetamolo prima di luspatercept al fine di prevenire il dolore?

Non ci sono al momento evidenze a supporto dell'utilizzo del paracetamolo in profilassi. D'altra parte, il dolore in genere insorge dopo alcuni giorni dall'iniezione, non interessa tutti i pazienti, e tende ad essere meno frequente dopo le prime 12 settimane di terapia.

Quesito n. 44 Il dolore persiste per tutta la durata della terapia o è transitorio?

I dati disponibili al momento riportano la presenza del dolore soprattutto nelle prime settimane di terapia, con un evidente trend in discesa di settimana in settimana.

Nell'esperienza clinica del panel in genere il dolore tende a comparire dopo 2-4 giorni dalla somministrazione del farmaco, si risolve in pochi giorni (risponde bene ai comuni analgesici), tende a ridursi progressivamente nel corso della terapia fino a scomparire del tutto.

TROMBOSI

Vedi STORIA DI TROMBOSI, SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI

MASSE DI ERITROPOIESI EXTRA MIDOLLARE

Vedi MASSE DI ERITROPOIESI EXTRA MIDOLLARE, SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI

IPERTENSIONE

Quesito n. 45 Quanto è frequente il rischio di ipertensione nei pazienti talassemici trattati con luspatercept?

Iperensione, definita secondo i criteri internazionali CTCAE (PAS >140 mmHg, PAD >90 mmHg) è stata riportata nel 8,1% dei pazienti affetti da β -talassemia trattati con luspatercept e nel 2,8% dei pazienti in placebo; in 4 pazienti (1,8%) l'ipertensione è stata di grado 3 (PAS \geq 160, PAD \geq 100). In nessun caso è stato tuttavia necessario interrompere il trattamento.

Quesito n. 46 Se un paziente sviluppa ipertensione è consigliabile un'interruzione al trattamento?

Negli studi clinici nessun paziente ha avuto necessità di interrompere il trattamento a causa dell'insorgenza di ipertensione.

Il panel raccomanda di impostare terapia specifica per l'ipertensione in base alle attuali linee guida per la gestione dell'ipertensione e di seguire le indicazioni per l'eventuale rinvio della somministrazione e la successiva riduzione del dosaggio in caso di evento avverso (vedi paragrafo CONSIDERAZIONI GENERALI, SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI).

Quesito n. 47 Un paziente già iperteso può essere candidato alla terapia con luspatercept o è preferibile escluderlo?

In presenza di storia di ipertensione arteriosa prima di iniziare la terapia con luspatercept è consigliato ottimizzare la terapia antipertensiva secondo linee guida. Nel caso di episodi ipertensivi isolati nel corso del trattamento con luspatercept, si raccomanda di procedere come da indicazioni in caso di evento avverso (vedi paragrafo CONSIDERAZIONI GENERALI, SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI)

IPERURICEMIA

Nello studio registrativo 3 pazienti su 223 (1,3%) hanno presentato un aumento dei livelli di acido urico nel corso della terapia con luspatercept.

Il panel raccomanda di monitorare periodicamente i livelli di acido urico e seguire le indicazioni vigenti per la gestione dell'iperuricemia.

RISCHIO NEOPLASTICO

Quesito n. 48 Il farmaco luspatercept può essere considerato come un fattore di crescita, rappresentando un fattore di rischio oncologico per i pazienti?

Non sono riportati al momento casi di neoplasie o lesioni precancerose nei pazienti talassemici trattati con luspatercept; pertanto l'ipotesi di carcinogenicità non risulta supportata dai dati disponibili. Si sottolinea, inoltre, che il luspatercept non rientra nella categoria dei fattori di crescita, agendo invece come fattore promuovente la *maturazione* dei globuli rossi.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Quesito n. 49 Ci sono precauzioni da osservare alla prima somministrazione di luspatercept, es. il paziente va premedicato?

Non ci sono evidenze che supportino la premedicazione prima della somministrazione di luspatercept.

Il panel raccomanda di valutare lo stato di salute del paziente, monitorando parametri vitali e parametri ematologici prima di ogni somministrazione.

Quesito n. 50 Per quanto tempo il paziente deve restare in osservazione per eventuali reazioni avverse dopo la somministrazione di luspatercept?

Non sono state segnalate reazioni avverse gravi immediatamente dopo la somministrazione di luspatercept. Nessun paziente ha presentato anafilassi. Al momento dell'iniezione, alcuni pazienti hanno segnalato bruciore, dolore o eritema nella sede dell'iniezione; altre reazioni di ipersensibilità sono state edema periorbitale, angioedema e rash (ipersensibilità registrata nel 4.5% dei pazienti); in tutti i casi si è trattato di reazioni di grado lieve.

Il panel suggerisce prudenzialmente di trattenere il paziente in ambulatorio per circa 15 minuti dopo l'iniezione.

Quesito n. 51 Se un paziente presenta un effetto collaterale durante la terapia, deve interrompere il trattamento?

Negli studi registrativi la riduzione della dose a causa di un evento avverso è stata richiesta in 5 pazienti su 223 (2.2%) e l'interruzione del trattamento nel 5.4% dei pazienti. Nel gruppo placebo le percentuali corrispondenti erano 3.7% e 0.9%

La scheda tecnica di luspatercept, in caso di reazioni avverse persistenti di grado 3, indica di procedere come segue:

- ritardare la somministrazione del farmaco fino a quando la reazione non risulti migliorata, e riavviare poi il trattamento, in base a giudizio del clinico, alla stessa dose precedente o a dose ridotta (es. 1 mg/kg se l'evento si è verificato al dosaggio di 1.25 mg/kg, o 0.8 mg/kg se l'evento si è verificato al dosaggio di 1 mg/kg)
- interrompere il trattamento se si ritiene l'evento avverso inaccettabile.

In caso di reazioni avverse gravi, si rimanda al giudizio clinico del medico prescrittore se interrompere il trattamento.

Il panel raccomanda al momento della proposta di terapia di informare il paziente dei possibili eventi avversi attesi e di mantenere aperto il confronto in tutte le fasi del

trattamento per condividere le scelte relative a riduzione, sospensione, o reintroduzione della terapia.

SEZIONE V - TERAPIE CONCOMITANTI

Quesito n. 52 Sono note interazioni farmacologiche tra luspatercept ed altri composti?

Non sono stati effettuati studi clinici formali d'interazione farmacologica. L'uso concomitante di agenti chelanti del ferro non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di luspatercept (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf)

Quesito n. 53 Ci sono terapie da modificare, sospendere o associare quando un paziente inizia a ricevere luspatercept?

No, le terapie già in corso non dovrebbero essere modificate in funzione di luspatercept. In particolare non è giustificato né supportato da dati scientifici l'introduzione di eparine a basso peso molecolare, aspirina o altri antiaggreganti piastrinici per il timore di eventi trombotici nei pazienti che non li richiedano per condizioni concomitanti.

Quesito n. 54 Ci sono terapie che controindicano l'utilizzo di luspatercept?

L'AIFA ha indicato nel PT web-based di luspatercept le seguenti terapie come non compatibili con la prescrizione se iniziate nelle 24 settimane precedenti il trattamento: agenti chelanti del ferro, agenti che stimolano eritropoiesi e idrossiurea. Questa limitazione non ha alla base studi clinici formali di interazione farmacologica ma ha significato precauzionale, mutuato dai criteri di esclusione del clinical trial registrativo 'BELIEVE', in cui l'inizio concomitante delle predette terapie avrebbe potuto essere confondente nella quantificazione dell'effetto di luspatercept sull'anemia e sull'accumulo di ferro.

Lo stesso PT indica come non compatibili con la prescrizione di luspatercept il trattamento cronico con agenti anticoagulanti (ad eccezione dell'impiego in profilassi) e con glucocorticoidi (mentre sono ammesse singole somministrazioni). Anche in questo caso la suddetta limitazione è precauzionale, non è supportata da studi clinici formali di interazione farmacologica ed è mutuata dai criteri di esclusione dello studio 'BELIEVE'.

A oggi, non ci sono dati scientifici che supportino la controindicazione o l'assenza di controindicazioni nell'associazione di luspatercept col trattamento cronico con anticoagulanti a scopo terapeutico, col trattamento cronico con glucocorticoidi, e con idrossiurea, agenti che stimolano l'eritropoiesi e chelanti del ferro se iniziati nelle 24 settimane precedenti il trattamento.

SEZIONE VI – GESTIONE, CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE, INFUSIONE

Quesito n. 55 Chi può preparare una dose di luspatercept per la somministrazione?

La preparazione e la somministrazione di luspatercept devono essere eseguite da un operatore adeguatamente formato, sotto supervisione medica.

Quesito n. 56 Quale volume di luspatercept utilizzare per la somministrazione?

Il volume di luspatercept da somministrare è determinato secondo la dose assegnata e il peso del paziente (da controllare prima di ogni somministrazione), secondo la formula:

$$V = \text{peso (kg)} \times \text{dose (mg/Kg)} / 50 \text{ (mg/L)}$$

Quesito n. 57 Come si prepara una dose di luspatercept per la somministrazione?

Luspatercept si prepara secondo le indicazioni fornite dalla scheda tecnica/foglietto illustrativo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf).

In sintesi, il contenuto in polvere liofilizzata di ogni flaconcino va diluito aggiungendo acqua sterile per preparazioni iniettabili al volume di 0.68 mL (per flacone da 25 mg) o 1.6 mL (per flacone da 75 mg). Il flacone va agitato delicatamente e lasciato riposare per circa 10 minuti, fino ad ottenere una soluzione trasparente, in assenza di materiali in sospensione. Da questa, prelevare il volume finale di farmaco necessario. Il volume finale può essere ottenuto indifferentemente da qualunque flacone di farmaco correttamente ricostituito (anche più di uno).

Si consiglia l'uso di siringhe con sensibilità 0.01 mL per minimizzare l'errore nella misura del volume di somministrazione.

Quesito n. 58 Entro quanto deve essere usato il farmaco, una volta ricostituito?

Il medicinale ricostituito è stabile per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Se mantenuto a temperatura controllata 2-8°C, deve essere utilizzato entro e non oltre 24 ore. Lasciar raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Quesito n. 59 Quali sono i siti di infusione di luspatercept?

Luspatercept va somministrato per via sottocutanea a livello di braccio, coscia o addome. Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 ml. Se sono necessari più di 1,2 ml, il volume totale deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume uguale e somministrato in sedi separate.

Si consiglia di alternare i siti di iniezione secondo uno schema ciclico in funzione delle necessità e/o preferenze del paziente per l'intero periodo di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol* 2014;41:739-48.
- 2 Attie KM, Allison MJ, McClure T, Boyd IE, Wilson DM, Pearsall AE, Sherman ML. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. *Am J Hematol*. 2014 Jul;89(7):766-70. doi: 10.1002/ajh.23732. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24715706; PMCID: PMC4173124.
- 3 Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1219-1231. doi: 10.1056/NEJMoa1910182. PMID: 32212518 Clinical Trial.
- 4 Hermine O, et al. *Blood* 2021;136: Presentation 1697.
- 5 Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Looking Forward. *Circulation*. 2020 Dec 15;142(24):2371-2388. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049768. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33315494.
- 6 Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood*. 2019 Mar 21;133(12):1279-1289. doi: 10.1182/blood-2018-10-879247. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617198.
- 7 Piga A, Cappellini MD, Porter JB, et al. Benefit of continuing therapy with luspatercept in patients with beta-thalassemia who do not achieve $\geq 33\%$ reduction in red blood cell (RBC) transfusion burden (TB) in weeks 13–24 in the BELIEVE trial. *HemaSphere* 2021; 5: s2; EP1306.
- 8 Piga A, Tartaglione I., Gamberini MR et al. Long Term Efficacy and safety outcomes in the phase 2 study of luspatercept in beta-talassemia. *EHA Library*. Piga A. 06/09/21; 325025; EP1305.
- 9 Porter J, Cappellini MD, Coates T et al. Effects of Luspatercept on Iron Overload and Impact on Responders to Luspatercept: Results from the BELIEVE Trial. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 2245.
- 10 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf
- 11 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04143724?term=NCT04143724&draw=2&rank=1>

APPENDICE

Tabella 1 – Eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, che si sono verificati durante il periodo di trattamento in almeno il 5% dei pazienti, nel braccio luspatercept ed in quello del placebo (studio BELIEVE)

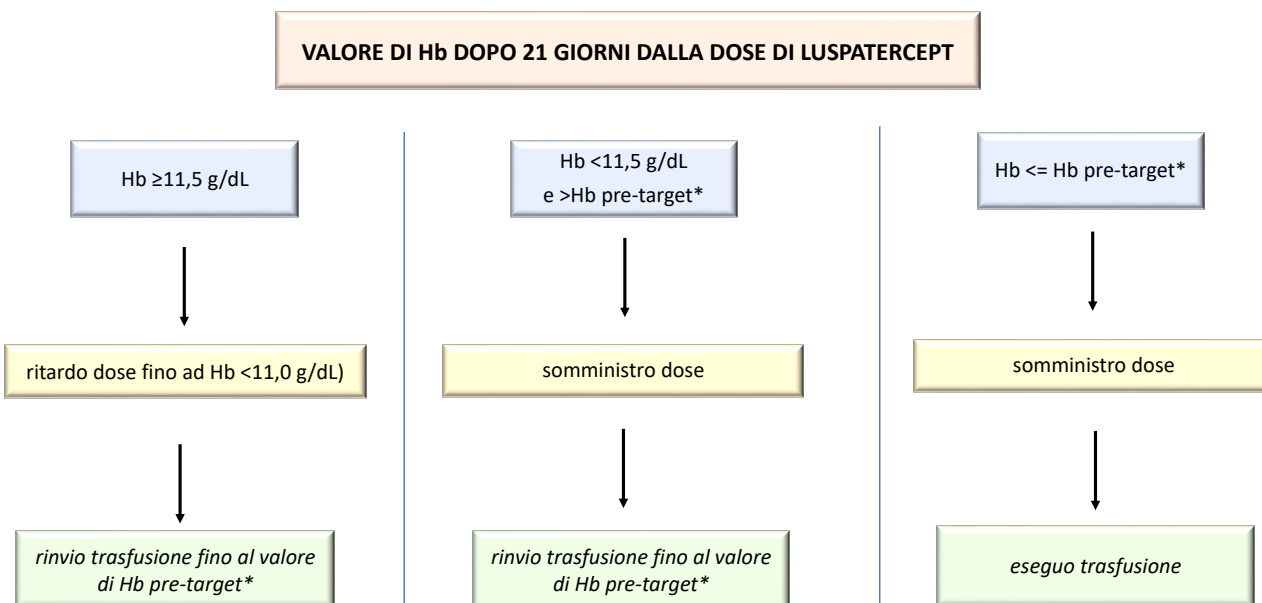
Table 2. Adverse Events, Regardless of Causality, Occurring during the Treatment Period in at Least 5% of Patients in Either Trial Group.*

Adverse Event†	Luspatercept Group (N= 223)		Placebo Group (N= 109)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Patients with ≥1 adverse event	214 (96.0)	65 (29.1)	101 (92.7)	17 (15.6)
Back pain	61 (27.4)	3 (1.3)	32 (29.4)	1 (0.9)
Upper respiratory tract infection	59 (26.5)	2 (0.9)	36 (33.0)	0
Headache	58 (26.0)	1 (0.4)	26 (23.9)	1 (0.9)
Bone pain	44 (19.7)	3 (1.3)	9 (8.3)	0
Arthralgia	43 (19.3)	0	13 (11.9)	0
Pyrexia	36 (16.1)	0	23 (21.1)	0
Cough	32 (14.3)	1 (0.4)	12 (11.0)	0
Fatigue	30 (13.5)	0	14 (12.8)	0
Oropharyngeal pain	28 (12.6)	0	12 (11.0)	0
Diarrhea	27 (12.1)	1 (0.4)	11 (10.1)	0
Dizziness	25 (11.2)	0	5 (4.6)	0
Myalgia	22 (9.9)	0	11 (10.1)	0
Asthenia	22 (9.9)	0	11 (10.1)	0
Pain in extremity	21 (9.4)	0	9 (8.3)	0
Pharyngitis	20 (9.0)	1 (0.4)	13 (11.9)	0
Nausea	20 (9.0)	0	6 (5.5)	0
Influenza	19 (8.5)	0	6 (5.5)	0
Abdominal pain	18 (8.1)	0	7 (6.4)	0
Vomiting	18 (8.1)	1 (0.4)	8 (7.3)	0
Hypertension	18 (8.1)	4 (1.8)	3 (2.8)	0
Influenza-like illness	17 (7.6)	0	8 (7.3)	0
Hyperuricemia	16 (7.2)	6 (2.7)	0	0
Abdominal pain upper	15 (6.7)	0	7 (6.4)	0
Viral upper respiratory tract infection	14 (6.3)	1 (0.4)	2 (1.8)	0
Musculoskeletal pain	14 (6.3)	0	9 (8.3)	0
Pain	13 (5.8)	0	4 (3.7)	0
Gastroenteritis	12 (5.4)	2 (0.9)	8 (7.3)	0
Nasal congestion	12 (5.4)	0	5 (4.6)	0
Liver iron concentration increased	12 (5.4)	6 (2.7)	2 (1.8)	1 (0.9)
Neck pain	10 (4.5)	0	8 (7.3)	0
Osteoporosis	9 (4.0)	0	6 (5.5)	0
Musculoskeletal chest pain	5 (2.2)	0	7 (6.4)	0
Urinary tract infection	4 (1.8)	0	7 (6.4)	0
Fall	4 (1.8)	0	7 (6.4)	0

* Data are shown for the safety population. An adverse event that occurred during the treatment period was defined as any adverse event that occurred or worsened on or after the day of first dose of luspatercept or placebo, up to 63 days after the last dose; any adverse event with later onset that was determined by the investigator to be related to luspatercept or placebo was also considered to have occurred during the treatment period. All the patients received best supportive care in addition to luspatercept or placebo.

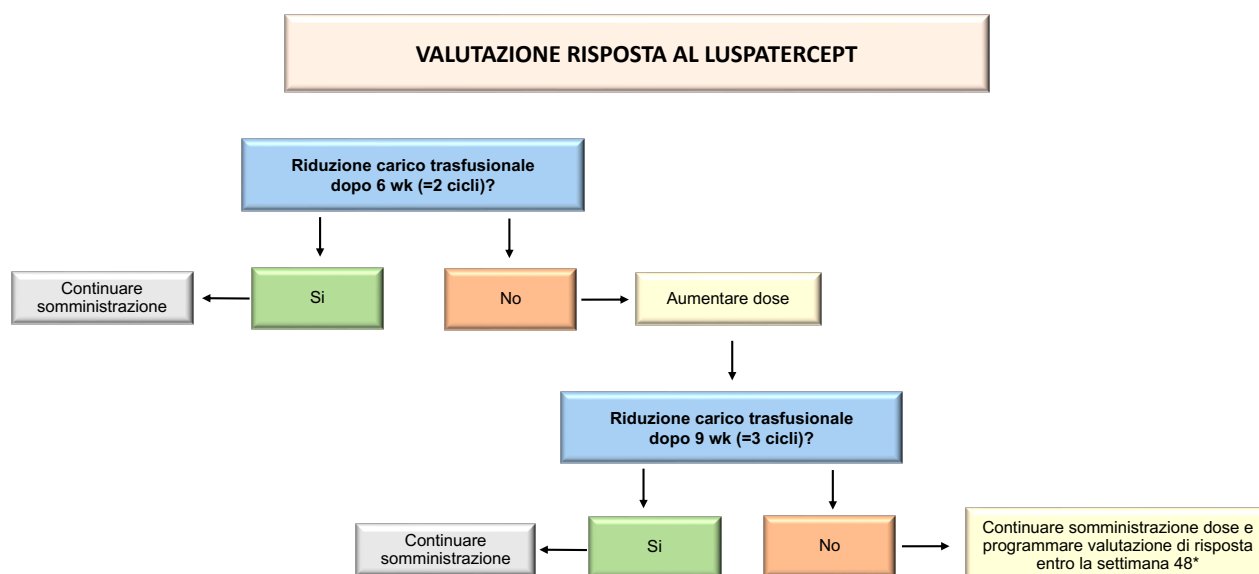
† Adverse events were classified according to preferred term in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 20.0, and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. A patient was counted only once for multiple events within each preferred term. Serious adverse events that occurred during the treatment period included abdominal pain, back pain, gastroenteritis, pain, and viral upper respiratory tract infection (reported in 1 patient [0.4%] in the luspatercept group for each event); pyrexia (reported in 2 patients [0.9%] in the luspatercept group); and urinary tract infection (reported in 1 patient in the placebo group [0.4%]). Additional serious adverse events and adverse events of grade 3 or higher that occurred during the treatment period, for which an event of any grade occurred in less than 5% of patients, are listed in the Results section in the Supplementary Appendix.

Flowchart 1 - TIMING DOSAGGIO LUSPATERCEPT/TRASFUSIONE



*Hb pre-target: il valore medio dell'Hb pre-trasfusionale delle 24 settimane precedenti l'inizio della terapia.

Flowchart 2 - TIMING VALUTAZIONE RISPOSTA AL LUSPATERCEPT



* risposta poco significativa dopo aumento di dose e/o con genotipo β^0/β^0 .

Tabella 2 - Elenco degli esami suggeriti per il monitoraggio della terapia con luspatercept.

		Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo ...
ID PAZIENTE						
EVENTO:						
luspatercept						
trasfusione						
trasfusione + luspatercept						
LUSPATERCEPT	Data somministrazione [§]					
	N. dose somministrazione [§]					
	Peso paziente [§]					
	Pressione arteriosa [§]					
	Hb pre-luspatercept ^{*§}					
	Dosaggio [§]					
	ferritina ^{°^}					
	LIC ^{-#}					
	nRBC [§]					
	reticulociti ^{+§}					
	uricemia ^{°^}					
	eritropoietina ^{*^}					
	recettore solubile transferrina ^{*^}					
	masse eritropoiesi [#]					
eventi avversi [§]						
ALTRA TRASFUSIONI	Data [°]					
	Hb pre-trasf [°]					
	volume [°]					
	ematocrito [°]					
ALTRO	chelante					
	dosaggio					
	* dati fondamentali					
	* dati ulteriori					
	§ ad ogni somministrazione					
	^ ogni 2 somministrazioni					
	^ ogni 4 somministrazioni					
	° ogni 6-12 mesi o su indicazione clinica					