

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 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

Prima versione: Giugno 2022

Prima revisione: Giugno 2024

Seconda revisione: Marzo 2026

Gruppo di sviluppo della Buona Pratica

Filomena Longo¹ (Coordinatore)

Teresa Ceglie²

Irene Motta³

Raffaella Origa⁴

Valeria Maria Pinto⁵

Paolo Ricchi⁶

Immacolata Tartaglione⁷

¹ UOC Talassemie ed Emoglobinopatie- Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

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

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

⁴ Università di Cagliari, SC Microcitemie e Anemie rare - Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A.Cao', ARNAS G.Brotzu, Cagliari

⁵ Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

⁶ Malattie Rare Del Globulo Rosso, AORN Cardarelli, Napoli

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

Dichiarazione di conflitti di interesse con riferimento agli ultimi 24 mesi

FL Consultant, Advisory Board and Speaker bureau Bristol Meyer Squibb, Vertex Pharmaceuticals and Avanzanite Bioscience BV; Consultant Agios Pharmaceuticals.

IM Consultant, member of Advisory Board and Speaker bureau Bristol Meyer Squibb, Vertex Pharmaceuticals and Sanofi; Consultant Agios Pharmaceuticals.

RO Speaker honoraria from Bristol Meyer Squibb, Vertex. Consultancy fees from Bristol Meyer Squibb, Vertex, Agios Pharmaceuticals, Avanzanite Bioscience BV, Novo Nordisk.

VP Consultant Vertex Pharmaceuticals.

PR Advisory board Agios Pharmaceuticals.

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	14
SEZIONE III - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA/TIMING	16
SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI.....	19
SEZIONE V – STATO DELL’ARTE LUSPATERCEPT IN PAZIENTI NTDT.....	23
SEZIONE VI- TERAPIE CONCOMITANTI.....	24
SEZIONE VII – GESTIONE, CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE, INFUSIONE	24
BIBLIOGRAFIA	26
APPENDICE	29

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, per supportare i clinici nella prescrizione e nella gestione della terapia, in modo uniforme e condiviso.

Il presente documento è stato aggiornato prima dei due anni rispetto alla precedente revisione in ragione delle nuove evidenze emerse dallo studio di long-term follow-up (Cappellini MD. et al, Lancet Haematol. 2025) e dagli studi di Real World Evidence (RWE) tra cui quello multicentrico italiano recentemente pubblicato (Origa R et al, Am. J. Hematol 2025)

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 ed 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 autorizzativi: “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_TALA_SSEMIA_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);
- Tabella 2 –Eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, che si sono verificati durante il periodo di trattamento con luspatercept e che hanno portato all'interruzione del farmaco (studio di Real Word Italiano, Origa R. et al. Am. J. Hematol. 2025)
- Flowchart 1 – Timing dosaggio luspatercept/trasfusione;
- Flowchart 2 –Timing valutazione risposta al luspatercept;
- Flowchart 3 – Gestione dei pazienti con masse di eritropoiesi extramidollare
- Tabella 3 - Elenco degli esami suggeriti per la gestione del paziente.

Questo documento si concentra principalmente sui pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (TDT). Nell'attuale revisione, è stata inclusa anche una sezione specifica (sezione V) su luspatercept in pazienti con talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT) che riassume i principali risultati dello studio Beyond (Taher AT et al, Lancet Haematol. 2022, Musallam KM et al, Br. J. Haematol. 2025) e l'aggiornamento della situazione della prescrivibilità in Italia.

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 la sicurezza e l'efficacia in questa popolazione (dai 6 ai 18 anni) ([NCT04143724](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/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.

Lo studio Real-World italiano (Origa et al, Am. J. Hematol. 2025) ha dimostrato un gradiente di risposta in base al genotipo con probabilità di trasfusione-indipendenza (intesa come periodo di almeno 8 settimane in assenza di trasfusioni) progressivamente decrescente da pazienti con β -talassemia eterozigote associate duplicazioni dei geni α -globinici a pazienti con genotipo β^0/β^0 (risposta intermedia nei pazienti β^0/β^+ e β^+/β^+).

Il panel riconosce che il genotipo rappresenta un fattore utile per stimare l'entità della risposta al luspatercept, pur senza costituire criterio di eleggibilità o di esclusione

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 così come nello studio di RW.

Sebbene la presenza di Hb lepore non rappresenti una controindicazione nota alla prescrizione di luspatercept, si raccomanda prudenza in assenza di dati specifici su questa popolazione con caratteristiche di eritrone particolarmente espanso.

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?

Dai dati long-term dello studio BELIEVE emerge che il trattamento con luspatercept determina un incremento della percentuale di pazienti che raggiungono valori di ferritina sierica <1,000 $\mu\text{g/L}$ rispetto al gruppo placebo con una conseguente tendenza a ridurre il dosaggio di terapia chelante mentre una riduzione significativa della concentrazione di ferro epatico era osservata solo dopo 96 settimane di trattamento. Inoltre la risposta a luspatercept è associata ad un aumento dei marcatori eritropoietici e ad una diminuzione dell'epcidina. La riduzione della ferritina sarebbe, secondo alcuni Autori, associata all'aumento dell'incorporazione del ferro nei precursori eritroidi e la riduzione della epcidina sarebbe alla base della ridistribuzione del ferro descritta recentemente nei pazienti che hanno ricevuto luspatercept nello studio BELIEVE. Questo spiegherebbe il leggero aumento della concentrazione di ferro epatico osservato, rispetto al basale, nello studio registrativo, confermando la necessità di mantenere un'adequata terapia chelante.

Lo studio di Real-World italiano documenta una riduzione sostenuta, precoce e non lineare dei valori di ferritina. Tuttavia, tale riduzione è risultata significativa solo nei pazienti che

rispondono clinicamente al trattamento. La ferritina sierica può ridursi precocemente anche in assenza di riduzione del LIC, mentre nei non responders il LIC può aumentare significativamente nonostante valori di ferritina stabili.

Recenti evidenze cliniche (Garbowski MW et al, Am. J. Hematol. 2024; Bleeke M et al, EJHaem. 2025) rafforzerebbero l'ipotesi che luspatercept modifichi la distribuzione del ferro corporeo, riducendo le riserve midollari e spleniche e favorendo in parte dei pazienti l'incremento del ferro epatico. Questo fenomeno può determinare una discrepanza tra valori di ferritina e LIC.

Il panel di esperti ritiene che non sia opportuno modificare la terapia ferrochelante basandosi esclusivamente sulla variazione dei valori di ferritina; è invece necessario un monitoraggio stretto con RM per ottimizzare la terapia. È inoltre fondamentale verificare regolarmente l'aderenza alla terapia chelante per evitare che i pazienti che faticano a mantenere l'aderenza alla chelazione, la riducano ulteriormente solo sulla base della diminuzione dei valori di ferritina.

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. Lo studio di long term follow up ha confermato un'analoga frequenza (Cappellini MD et al. Lancet 2025). Lo studio di Real-World italiano ha mostrato un'incidenza complessiva degli eventi trombotici sovrapponibile a quella dello studio BELIEVE a differenza del quale gli eventi trombotici sono occorsi anche in soggetti non splenectomizzati che presentavano almeno un altro fattore di rischio trombotico. In 3 degli 8 pazienti, che hanno presentato trombosi, l'evento si è verificato entro i primi due cicli di terapia con luspatercept (Origlia R et al, Am. J. Hematol 2025).

Il panel rinforza la necessità di un'attenta valutazione del rischio trombotico in fase di selezione del paziente e di monitoraggio attivo su tutti i pazienti indipendentemente dalla splenectomia ed in particolare durante i primi cicli di terapia.

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 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.

Quesito n. 14 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 15 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.

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 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 ma occasione per rivalutare la necessità di tromboprofilassi nei pazienti con β -talassemia a rischio più elevato.

Il rischio trombotico va rivalutato nel tempo in relazione ad eventuali fattori di rischio sopraggiunti.

PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONE RENALE

Luspatercept è controindicato in soggetti con clearance della creatinina <30 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. Il farmaco non deve essere utilizzato per almeno 3 mesi prima dell'inizio di una gravidanza. 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?

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). Il fatto che due gravidanze insorte in corso di terapia con luspatercept siano decorse senza esiti malformativi non deve modificare l'atteggiamento del medico che deve

essere teso a sconsigliare e prevenire la possibilità di una gravidanza durante terapia con luspatercept come da indicazioni della scheda tecnica (Zaccheddu et al, 2024).

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 EXTRA MIDOLLARE, SPLENOMEGALIA/IPERSPLENISMO

Vedi anche APPENDICE – Flowchart 3

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

Dieci pazienti trattati con luspatercept nello studio registrativo e nello studio di follow-up a lungo termine hanno presentato masse di emopoiesi extra midollare (MEEM). Sei di questi pazienti hanno presentato sintomatologia da compressione midollare. Non è noto il numero di pazienti con masse asintomatiche al baseline e durante il trattamento poiché non rappresentava uno degli end point dello studio.

Lo studio di Real-World italiano conferma che l'utilizzo di luspatercept può essere associato alla comparsa o al peggioramento di masse di eritropoiesi extramidollare, generalmente nelle fasi precoci del trattamento e quasi sempre in presenza di livelli di Hb pre-trasfusionale subottimali.

Luspatercept è prescrivibile in pazienti con focolai di eritropoiesi extra midollare considerando attentamente il rapporto rischio/beneficio nel singolo caso.

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

Alla luce dei dati di Real World, il panel ribadisce l'importanza della valutazione al basale e di un follow up attento dell'evoluzione delle MEEM durante la terapia con luspatercept (vedi flow-chart).

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.

I pazienti devono essere monitorati all'inizio e durante il trattamento al fine di rilevare precocemente eventuali modificazioni volumetriche e per rilevare eventuali sintomi e segni o complicanze derivanti da MEEM e devono essere trattati secondo le linee guida cliniche.

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

In caso di significativo aumento di volume delle MEEM, deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per il proseguimento della terapia con luspatercept. In assenza di sintomatologia, se i benefici sono o possono essere superiori ai rischi e dopo relativa discussione con il paziente, si suggerisce la riduzione della dose, così come raccomandato dalla scheda tecnica del farmaco in caso di reazione avversa, insieme alla rivalutazione del protocollo trasfusionale.

Il trattamento con luspatercept deve essere interrotto nei casi ritenuti particolarmente gravi o 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.

Quesito 28 Luspatercept ha un impatto su volume e/o funzione della milza?

Tra i temi di interesse con evidenze attualmente limitate, è opportuno menzionare la comparsa o la progressione di splenomegalia e di dolore splenico durante la terapia con luspatercept. Tali eventi sono stati descritti nell'esperienza italiana recentemente pubblicata, nella quale sono stati riportati anche episodi di emolisi e trombocitopenia non chiaramente correlati alla splenomegalia (Origa R. et al, Am. J. Hematol. 2025). Inoltre, un recente case report ha descritto l'insorgenza precoce di splenomegalia associata a ipersplenismo ed emolisi, temporalmente e clinicamente correlata alla somministrazione di luspatercept (Zaidel B. et al, BrJHaematol 2025).

In analogia a quanto osservato per le masse di eritropoiesi extramidollare, queste manifestazioni sono state descritte prevalentemente nelle fasi iniziali del trattamento,

suggerendo un possibile ruolo di un persistente drive eritropoietico e di un'aumentata attività eritropoietica a livello splenico (Ricchi P, BrJHaematol 2025).

Il panel raccomanda una valutazione accurata della milza al basale, comprensiva, ove possibile, di ecografia splenica, e un follow-up clinico attento soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. L'esecuzione di ecografie di controllo mirate può essere considerata in caso di splenomegalia pre-esistente, comparsa di dolore splenico o sospetto clinico di progressione volumetrica, associando il monitoraggio della conta piastrinica e dei principali marcatori di emolisi

Considerazione aggiuntiva nell'ambito del programma di accesso precoce al farmaco nella popolazione italiana.

Il profilo di sicurezza ed efficacia di luspatercept è stato confermato nella pratica clinica anche nella coorte italiana di pazienti arruolati nel programma di accesso precoce, che includeva pazienti con un elevato carico trasfusionale, un gran numero di comorbidità e anche un sostanziale sovraccarico di ferro (Gianesin B. et al, 2026, accepted for publication by Br. J. Haematol.).

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. 29 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 laddove rientri

nei range suggeriti dalle linee guida internazionali. Si suggerisce, invece, l'ottimizzazione dei valori di Hb pre-trasfusionale se inferiori a quelli raccomandati dalle linee guida al momento dell'avvio della terapia con luspatercept.

Considerazione aggiuntiva sulla definizione di “responder” in base ai dati di Real-World Evidence

I risultati dello studio di *Real World* mostrano che una quota significativa di pazienti trattati con luspatercept, con valori basali di emoglobina pre-trasfusionale subottimali (Hb < 9,5 g/dL), ha ottenuto un aumento dei livelli di Hb fino al range ottimale, anche in assenza di una riduzione del carico trasfusionale (Origa R et al, Am. J. Hematol 2025). Questo dato è considerato potenzialmente clinicamente significativo, alla luce della recente dimostrazione della correlazione tra livelli di emoglobina pre-trasfusionale e sopravvivenza (Musallam KM et al. Blood 2024).

Il panel suggerisce dunque che i pazienti che non ottengono una riduzione del carico trasfusionale ma raggiungono un miglioramento stabile e clinicamente rilevante dei livelli di Hb pre-trasfusionale possano essere considerati “responders” alla terapia con luspatercept.

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 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 eseguire 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. La decisione va presa con il singolo paziente, considerando anche le esigenze organizzative del Centro.

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 sia efficace o abbia perso efficacia in quel paziente.

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

Quesito n. 35 Luspatercept deve essere tassativamente somministrato ogni 21 giorni?

Saltuariamente e in caso di necessità stringenti è possibile anticipare o posticipare di 1 settimana al massimo rispetto al ventunesimo giorno dalla precedente somministrazione.

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. 36 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. 37 Come interpretare la riduzione isolata del valore di ferritina sierica in corso di trattamento con luspatercept?

La riduzione del valore di ferritina sierica non accompagnata da riduzione del carico trasfusionale non può essere utilizzata come indicativa di risposta positiva alla terapia con luspatercept (vedi quesito 10). Per questo motivo, è ancora più stringente, rispetto al paziente non in luspatercept, l'indicazione di non utilizzare la sola ferritina come parametro per la riduzione della terapia chelante.

Quesito n. 38 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° e la 24° 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, bassi valori di Hb pre-trasfusionale rispetto al range consigliato dalle linee guida internazionali). Alla luce dei nuovi dati di Real-World anche il miglioramento dei valori di Hb pre-trasfusionali, indipendentemente dalla riduzione del carico trasfusionale, andrebbe considerata un segno di risposta alla terapia.

Quesito n. 39 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.

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 nei pazienti con valori di Hb pre-trasfusionale ottimali, 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 β^0/β^0 possa essere utile proseguire la terapia ed effettuare una valutazione di risposta entro la settimana 48.

Quesito n. 40 Esistono predittori di risposta al luspatercept?

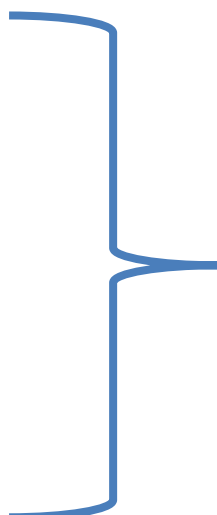
Alcune evidenze, suggeriscono una maggiore probabilità di risposta in quei pazienti che presentano una quota maggiore di eritropoiesi residua.

Nello studio di Real-World italiano, i genotipi non β^0/β^0 , la splenectomia, un’età di diagnosi più tardiva, un’età di inizio trasfusioni più tardiva erano associati a migliore risposta (vedi quesito 7). Livelli basali di HbF < 0.6 g/dL erano associati ad una minore probabilità di

risposta (Panzieri D.L. et al. Am. J. Hematol. 2024, Origa R. et al. Am. J. Hematol. 2025). Tali risultati rinforzano l'ipotesi di migliore probabilità di risposta dei pazienti con quota maggiore di eritropoiesi residua.

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. Gli eventi avversi più frequentemente riportati rispetto ai pazienti in placebo sono stati dolore osseo, artralgie e cefalea.

Nello studio long term gli eventi avversi correlati al farmaco sono scesi sotto il 10% intorno al ciclo 7 e, gradualmente sotto il 5% stabilizzandosi intorno al ciclo 35 (Cappellini MD et al. Lancet 2025)

In Appendice, in aggiunta alla lista completa degli eventi avversi come riportato nella scheda tecnica (TAB 1) è riportata anche la tabella relativa agli eventi avversi che si sono manifestati nello studio di Real-World italiano che confermano il dolore osseo quale effetto avverso più frequente (vedi TAB 2)

DOLORE

Quesito n. 41 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%. La prevalenza del dolore osseo nello studio di Real-World italiano è stata del 25%.

Quesito n. 42 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. 43 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.

Nello studio di Real-World italiano la persistenza di dolore osteo-articolare è stata causa di discontinuazione della terapia in 14 casi su 231.

Quesito n. 44 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. 45 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. 46 Il dolore persiste per tutta la durata della terapia o è transitorio?

I dati riportano la presenza del dolore soprattutto nelle prime settimane di terapia, con un evidente trend in discesa di settimana in settimana (Cappellini MD et al. NEJM, 2020; Cappellini MD et al. Lancet Haematol. 2025, Origa R et al, Am. J. Hematol. 2025).

Nell'esperienza clinica 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 anche "STORIA DI TROMBOSI, SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI"

Quesito n. 47 In caso di evento trombotico e/o tromboembolismo venoso, il trattamento con luspatercept dev'essere interrotto?

La scheda tecnica non fornisce indicazioni rispetto questo argomento. Il panel ritiene che In caso di eventi trombo-embolici quali trombosi venosa profonda, trombosi splancnica, embolia polmonare e ictus ischemico la terapia con luspatercept vada interrotta definitivamente. In caso di tromboflebite superficiale il panel ritiene indicato sospendere la terapia con luspatercept. L'eventuale ripresa del farmaco può essere presa in considerazione in casi selezionati dopo attenta rivalutazione del rapporto rischio/beneficio (anamnesi, presenza di fattori di rischio concomitanti, temporalità dell'evento rispetto all'inizio della terapia ...).

MASSE DI ERITROPOIESI EXTRA MIDOLLARE

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

Quesito n. 48 In caso di aumento del volume delle MEEM, il trattamento con luspatercept va interrotto?

In caso di aumento di volume delle MEEM, deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio per il proseguimento della terapia con luspatercept. In assenza di sintomatologia, si suggerisce la riduzione della dose, così come raccomandato dalla scheda tecnica del farmaco in caso di reazione avversa, insieme alla rivalutazione del protocollo trasfusionale.

Il trattamento con luspatercept deve essere interrotto in caso di complicanze gravi dovute a MEEM (vedi flow-chart 3).

IPERTENSIONE

Quesito n. 49 Quanto è frequente il rischio di ipertensione nei pazienti talassemici trattati con luspatercept?

Iipertensione, 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.

Nello studio di Real-World italiano l'insorgenza di ipertensione è stata riportata nel 6,7% dei casi. In 2 casi si è reso necessario il ricovero per crisi ipertensiva.

Quesito n. 50 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.

Nello studio di Real-World italiano 7 pazienti su 231 hanno interrotto la terapia con luspatercept definitivamente.

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. 51 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.

Nello studio di Real-World italiano l'insorgenza di iperuricemia è stata riportata in 2 casi (0.6%) su 231 in uno dei quali la terapia con luspatercept è stata interrotta definitivamente.

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

Nello studio long term non sono state riportate lesioni precancerose; tuttavia 2 (1%) pazienti del gruppo in terapia con luspatercept hanno sviluppato rispettivamente un epatocarcinoma ed un'eritroleucemia non confermata. Nessuno dei casi è stato considerato correlato al luspatercept (Cappellini MD et al. Lancet 2025).

Nello studio di Real-World italiano non è stata riportata l'insorgenza di tumori durante il periodo di osservazione.

Al momento, 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. 53 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. 54 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. 55 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 grave

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

Nello studio di Real-World italiano la riduzione della dose a causa di un evento avverso è stata richiesta in 7 pazienti .

106 pazienti (45.9%) hanno interrotto la terapia dopo un periodo mediano di 172 giorni (range 21-271).

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 – STATO DELL'ARTE LUSPATERCEPT E TALASSEMIA NON TRASFUSIONE-DIPENDENTE (NTDT)

Recenti evidenze cliniche supportano l'efficacia di luspatercept nel trattamento dell'anemia nei pazienti adulti con β -talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT), condizione caratterizzata da anemia cronica clinicamente rilevante e da complicanze legate all'eritropoiesi inefficace.

Lo studio di fase 2 BEYOND, randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo, ha dimostrato che luspatercept determina un incremento significativo dei livelli di emoglobina rispetto al placebo. L'endpoint primario (aumento dell'Hb $\geq 1,0$ g/dL mantenuto per ≥ 12 settimane in assenza di trasfusioni) è stato raggiunto dalla maggioranza dei pazienti trattati, con un incremento medio dell'Hb di circa 1,5 g/dL. Le risposte sono state sostenute, con miglioramenti anche nei parametri di qualità di vita e fatigue. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, con eventi avversi prevalentemente di grado lieve–moderato (Taher AT et al, Lancet Haematol. 2022).

Una successiva analisi post-hoc dello studio BEYOND ha evidenziato che molti pazienti ottengono incrementi dell'emoglobina $\geq 1,5$ g/dL, spesso mantenuti per periodi prolungati, suggerendo una potenziale rilevanza clinica del beneficio ematologico osservato (Musallam KM et al. Br. J. Haematol.2025). Lo stesso studio ha evidenziato una risposta più veloce nei pazienti con genotipo non- $\beta 0/\beta 0$ rispetto ai pazienti con genotipo $\beta 0/\beta 0$ (Musallam KM et al. Br. J. Haematol.2025).

Lo studio long term ha mostrato che luspatercept ha portato a un aumento sostenuto dei livelli di emoglobina nei pazienti con NTDT fino a circa 4,6 anni di trattamento, con un profilo di sicurezza coerente e senza nuove evidenze di sicurezza (Taher AT et al Blood Advance 2025).

Al momento di questa revisione, dal punto di vista regolatorio, l'indicazione per la β -talassemia NTDT è autorizzata a livello europeo, ma non è attualmente rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale in Italia (determina AIFA PRES/1541/2025 dell'11/11/2025).

SEZIONE VI - TERAPIE CONCOMITANTI

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. 56 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. 57 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 VII–GESTIONE, CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE, INFUSIONE

Quesito n. 58 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. 59 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. 60 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. 61 Entro quanto deve essere usato il farmaco, una volta ricostituito?

Il medicinale ricostituito è stabile per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Se mantenuto a temperatura controllata $2-8^{\circ}\text{C}$, deve essere utilizzato entro e non oltre 24 ore. Lasciar raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Quesito n. 62 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 Bleeke M, Niekrens C, Datta S, et al. Follow-Up of 3-Year Luspatercept Treatment in a Transfused β -Thalassemia Patient. *Bone Marrow: An Undervalued Iron Store. EJHaem*. 2025 Nov 27;6(6):e70193. doi: 10.1002/jha2.70193. PMID: 41321748; PMCID: PMC12659245.
- 4 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.
- 5 Cappellini MD, Viprakasit V, Georgiev P, et al. Long-term efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anaemia in patients with transfusion-dependent β -thalassaemia (BELIEVE): final results from a phase 3 randomised trial. *Lancet Haematol*. 2025 Mar;12(3):e180-e189. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00376-4. Epub 2025 Feb 10. PMID: 39947215.
- 6 Delaporta P, Kourakli A, Delicou S, Diamantidis MD, Kalkana C, Vlachaki E, Eftychiadis E, Lafiatis I, Pantelidou D, Symeonidis A, et al. Real-World Data on the Use of Luspatercept in Greek Patients with Transfusion Dependent Thalassemia. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):8205–8207. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-167675>. doi:10.1182/blood-2022-167675
- 7 Garbowski MW, Ugidos M, Risueño A, Shetty JK, Schwickart M, Hermine O, Porter JB, Thakurta A, Vodala S. Luspatercept stimulates erythropoiesis, increases iron utilization, and redistributes body iron in transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol*. 2024 Feb;99(2):182-192. doi: 10.1002/ajh.27102
- 8 Ganesin B, Rosso R, Lisi R, Zappu A, Motta I, Longo F, Pinto V, Sanna PMG, De Franceschi L, Ruffo GB, et al. Luspatercept in the Treatment of Beta Thalassemia in Italy: Lights and Shadows in Clinical Practice. *Blood*. 2023;142:2475. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-179747>. doi:10.1182/blood-2023-179747
- 9 Hermine O, et al. *Blood* 2021;136: Presentation 1697.

- 10 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.
- 11 Musallam KM, Barella S, Origa R, Ferrero GB, Lisi R, Pasanisi A, Longo F, Ganesin B, Forni GL. Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion-dependent β -thalassemia. *Blood*. 2024 Mar 7;143(10):930-932. doi: 10.1182/blood.2023022460. PMID: 37976447.
- 12 Musallam KM, Taher AT, Porter JB, Kattamis A, Glassberg MB, Bueno LM, Martin-Regueira P, Reverte M, Medlin LF, Dyer M, Wang K, Cappellini MD. Achieving clinically meaningful changes in haemoglobin levels in patients with non-transfusion-dependent β -thalassaemia treated with luspatercept: A post hoc analysis of the phase 2 BEYOND trial. *Br J Haematol*. 2026 Jan;208(1):348-352. doi: 10.1111/bjh.70227. Epub 2025 Oct 26. PMID: 41139985; PMCID: PMC12819085.
- 13 Origa R, Ganesin B, Zappu A, et al. Luspatercept for Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia: Real-World Experience in a Large Cohort of Patients From Italy. *Am J Hematol*. 2025 Sep;100(9):1651-1655. doi: 10.1002/ajh.27758. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40590626; PMCID: PMC12326213.
- 14 Panzieri DL, Consonni D, Scaramellini N, Ausenda G, Granata F, Caponio N, Duca L, Leoni S, Elli S, Ferraresi M, Bolis V, Curcio C, Irrera MA, Maira D, Graziadei G, Cassinerio E, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, Brancaloni V, Motta I. Real-world efficacy and safety of luspatercept and predictive factors of response in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *Am J Hematol*. 2024 Dec;99(12):2395-2398. doi: 10.1002/ajh.27474. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39264036.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 Ricchi P, Ammirabile M, Spasiano A, Costantini S, Di Matola T, Cinque P, Saporito C, Filosa A, Pagano L. Molecular and clinical analysis of haemoglobin Lepore in Campania, a region of Southern Italy. *Hematology*. 2017 Aug;22(7):437-443. doi: 10.1080/10245332.2017.1289304. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218017.
- 20 Ricchi P. The double edge of erythropoietic modulation in thalassaemia. *Br J Haematol*. 2025 Jun;206(6):1879-1880. doi: 10.1111/bjh.20142. Epub 2025 May 13. PMID: 40364548.

- 21 Roccotelli D, Grande D, Cicco G, Palma A, Longo MC, Albano F, Vitucci A, Musto P. Real-life experience with luspatercept in transfusion-dependent β -thalassemia. *Ann Hematol.* 2023 Oct;102(10):2965-2967. doi: 10.1007/s00277-023-05381-5. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37498329.
- 22 Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A, Voskaridou E, Perrotta S, Piga AG, Filosa A, Porter JB, Coates TD, Forni GL, Thompson AA, Tartaglione I, Musallam KM, Backstrom JT, Esposito O, Giuseppi AC, Kuo WL, Miteva D, Lord-Bessen J, Yucel A, Zinger T, Shetty JK, Viprakasit V; BEYOND Investigators. 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 Oct;9(10):e733-e744. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00208-3. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36007538.
- 23 Taher AT, Viprakasit V, Kattamis A, Perrotta S, Ricchi P, Porter JB, Coates TD, Forni GL, Musallam KM, Esposito O, Pilot R, Kuo WL, Lai Y, Reverte M, Wei R, Bueno LM, Cappellini MD. Efficacy and safety of luspatercept in non-transfusion-dependent β -thalassemia: long-term results from the BEYOND study. *Blood Adv.* 2025 Dec 9;9(23):6108-6119. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016554. PMID: 40875596; PMCID: PMC12719157.
- 24 Zaccheddu E, Zappu A, Barella S, Clemente MG, Orecchia V, Pilia MP, Piras S, Pitturru C, Scarano M, Origa R. Unplanned pregnancy in women with beta-thalassaemia treated with luspatercept. *Br J Haematol.* 2024 Apr 23. doi: 10.1111/bjh.19480. Epub ahead of print. PMID: 38652468.
- 25 Zaidel B, Garland S, Merkeley H. Acute splenomegaly, haemolysis, and thrombocytopenia following luspatercept initiation in a patient with transfusion-dependent thalassaemia: A case report. *Br J Haematol.* 2025 Jun;206(6):1806-1810. doi: 10.1111/bjh.20131
- 26 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/Determina_Pres-1541-2025_REBLOZYL.pdf
- 27 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_it.pdf
- 28 <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, Cappellini MD et al. N Engl J Med. 2020)

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
	number (percent)			
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.

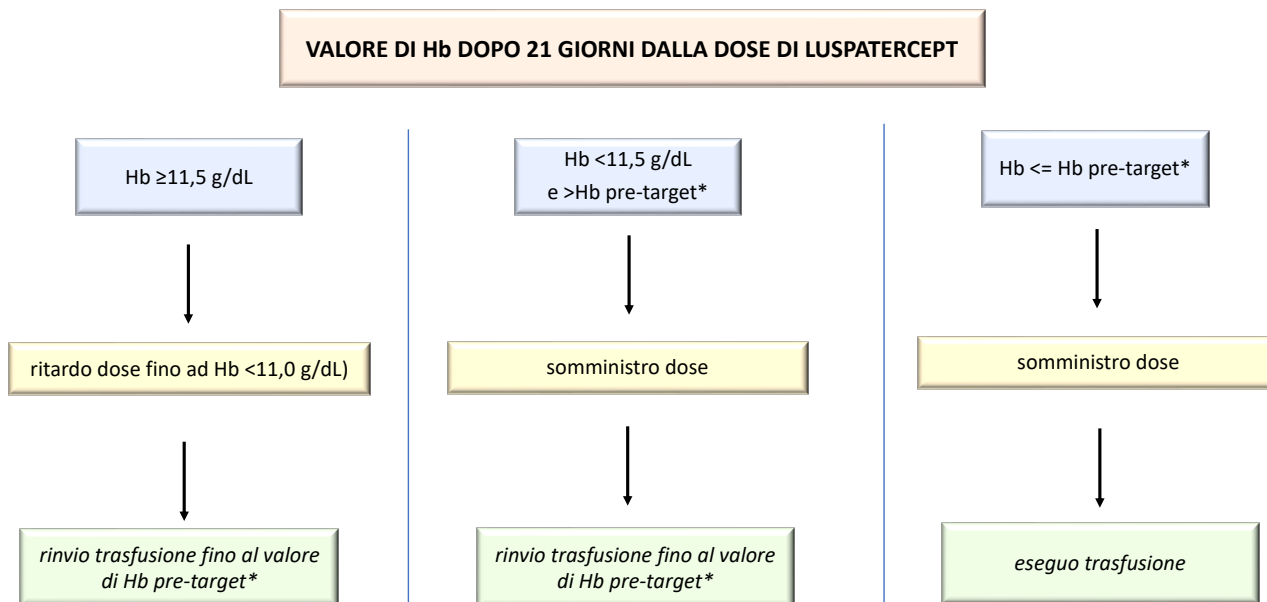
† Adverse events were classified according to preferred term in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 20.0, and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. A patient was counted only once for multiple events within 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.

Tabella 2 – Eventi avversi, indipendentemente dalla causalità, che si sono verificati durante il periodo di trattamento con luspatercept e che hanno portato all'interruzione del farmaco su scelta del medico o su scelta del paziente (studio di Real World Italiano, Origa R et al. Am. J. Haematol. 2025)

	Physician's choice	Patient's choice	Total number of patients
Urine cytology abnormalities	1	0	1
ALT increase	1	0	1
Arterial hypertension	0	7	7
Atrial fibrillation	1	0	1
Atrial flutter	1	0	1
Dizziness	0	2	2
New appearance or variation in the size of EMH	3	0	3
Enlargement of spleen size, splenic pain	1	0	1
Heart failure	2	0	2
Hemolysis	1	0	1
Increased thyroid nodule size	1	0	1
Irregularity of the menstrual cycle	3	0	3
Ischemic stroke	2	0	2
Tachycardia/Palpitations	1	2	3
Pancreatic cyst	1	0	1
Parvovirus B19 infection	1	0	1
Edema	2	3	5
Persistent and severe osteoarticular pain	4	10	14
Pleural empyema	1	0	1
Pulmonary thromboembolism	2	0	2
Asthenia/fatigue	0	5	5
Severe haedache	0	2	2
Superficial venous thrombosis	4	0	4
Syncope	0	1	1
Thrombocytopenia	1	0	1
Triglicerides and uric acid increase	1	0	1
EMH: extramedullary hematopoietic masses; ALT: Alanine Aminotransferase			

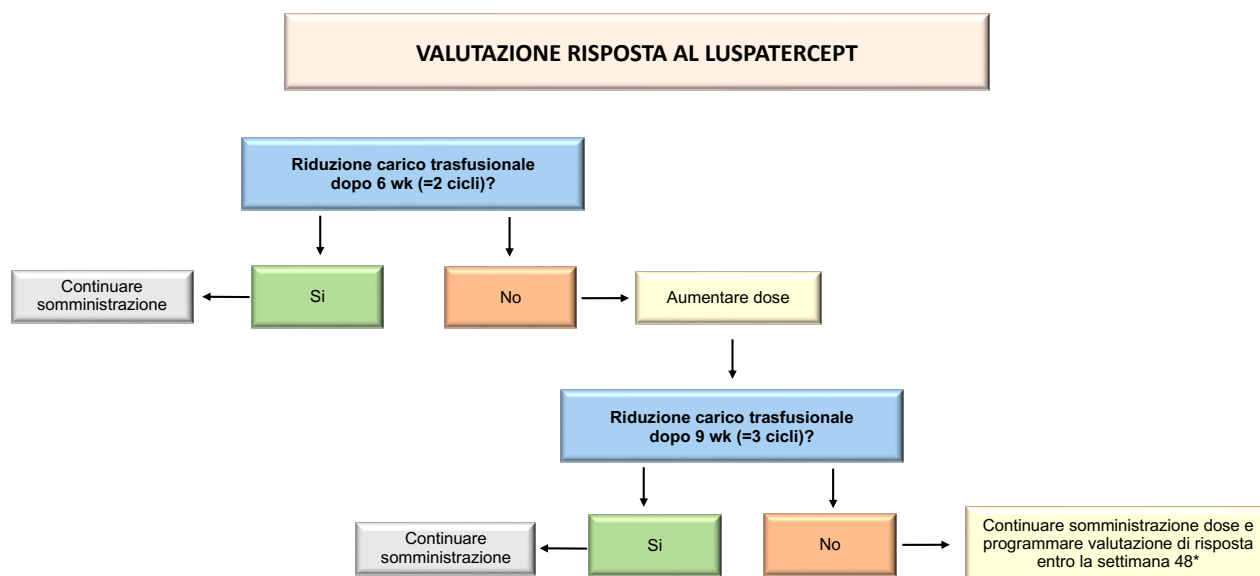
L'elenco completo degli eventi avversi in Corso di terapia con luspatercept dell'esperienza RW italiana e il grafico della relativa distribuzione temporale sono disponibili nei Supporting Information dello stesso articolo (Table S8, Table S5)

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 $\beta 0/\beta 0$.

Flowchart 3 – GESTIONE DEI PAZIENTI CON MASSE DI ERITROPOIESI EXTRA MIDOLLARE

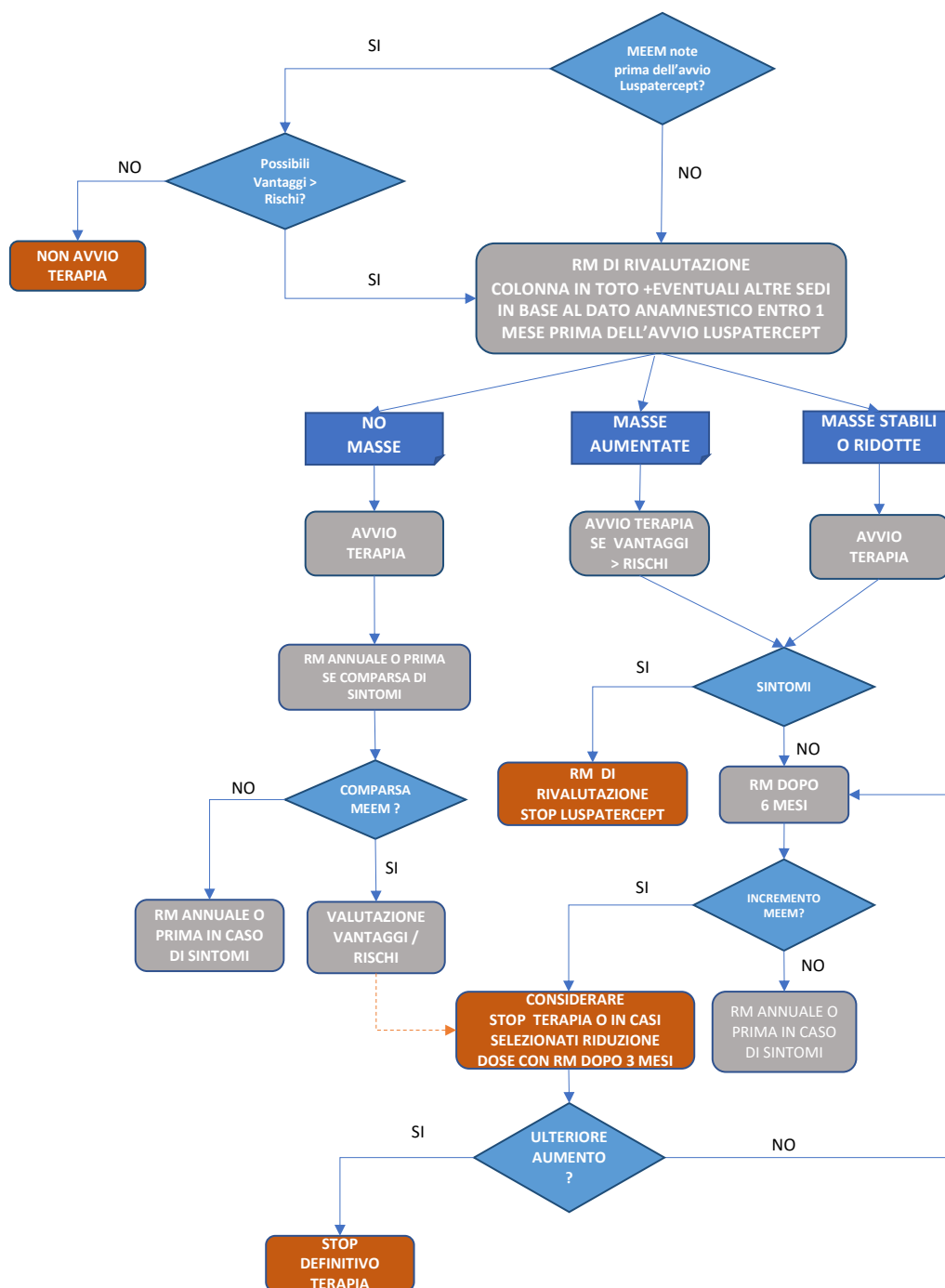


Tabella 3 - Elenco degli esami suggeriti per il monitoraggio della terapia con luspatercept.

ID PAZIENTE		Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo ...
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 ^{*§}					
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						