

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-342/V1/13022025/11032025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de luspatercept (Reblozyl®) en el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio

Fecha de publicación: 13 de febrero de 2025

Fecha de corrección de erratas: 11 de marzo de 2025 (ver al final)

Índice

Introducción.....	1
Luspatercept (Reblozyl®) (21,22).....	4
Farmacología (22).....	4
Eficacia(21).....	4
Diseño (21).....	4
Resultados (21).....	5
Seguridad (22).....	6
Discusión.....	8
Conclusión.....	10
Grupo de expertos.....	12
Anexo.....	13
Referencias.....	18

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de trastornos clonales de células madre caracterizados por una médula ósea hiperclonal, citopenias periféricas y rasgos displásicos en la sangre y médula ósea (1). Estos trastornos predominan en personas de mayor edad y se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz que en ocasiones puede tener un curso indolente, pero que también puede progresar de manera variable a una leucemia mieloide aguda (LMA). La fisiopatología de los SMD se caracteriza por un proceso de múltiples etapas que involucra cambios citogenéticos y/o mutaciones genéticas, anomalías en el microambiente de la médula ósea e hipermetilación génica generalizada en etapas avanzadas(2).

La Red Española de Registros de Cáncer estima que en España se diagnosticarán 4,6 nuevos casos de SMD por cada 100 000 habitantes en 2024, siendo detectada con mayor frecuencia en hombres(3). La edad media de diagnóstico de los SMD es de aproximadamente 70 años, y menos del 10% de los casos se presentan en personas menores de 50 años (4). No se han identificado diferencias étnicas significativas en la incidencia de los SMD, aunque en las poblaciones



asiáticas tienden a presentarse a una edad más temprana, con una médula ósea más hipocelular y menos frecuentemente con la delección aislada del cromosoma 5q. La trisomía 8 también parece ser más frecuente en las poblaciones asiáticas en comparación con las occidentales (5).

La etiología de los SMD no se conoce en la mayoría de los casos, pudiendo ser *de novo* o secundarios a diversos factores que afectan la médula ósea. Entre las causas ambientales e iatrogénicas se incluyen la exposición a quimioterapia (especialmente agentes alquilantes y análogos de purina), radioterapia, radiación ionizante y tabaquismo. Factores ocupacionales reconocidos incluyen el benceno y sus derivados, siendo más comunes los casos de SMD entre trabajadores agrícolas e industriales (6). Aunque existen algunos SMD familiares asociados a mutaciones germinales, la mayoría de los SMD están asociados a adquisición somática de mutaciones en genes como *SF3B1*, *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *U2AF1*, *TP53* y *EZH2*, que juegan un papel crucial en la patogénesis y progresión de la enfermedad.

De acuerdo al *International Consensus Classification* (ICC), se pueden definir dos subtipos de SMD en base a sus características moleculares o citogenéticas: SMD con mutación en *SF3B1* y SMD con delección del cromosoma 5q. En el primero, anteriormente conocido como SMD con sideroblastos en anillo (SA), los pacientes presentan una mutación en *SF3B1* con una frecuencia de variante alélica de al menos el 10%. Los blastos en la médula ósea son inferiores al 5% y en la sangre periférica son inferiores al 2%. Se ha asociado el subtipo de SMD con sideroblastos en anillo o mutaciones en *SF3B1* con enfermedades de menor riesgo y resultados favorables, y podría reflejar un curso de la enfermedad más indolente (7). La categoría de SMD con delección del cromosoma 5q se define por la presencia de la delección del cromosoma 5q o monosomía 5, y puede incluir hasta una anomalía citogenética adicional, pero excluye la delección del cromosoma 7 o 7q (8). Los casos de SMD secundarios, especialmente aquellos que ocurren después de la quimioterapia, generalmente tienen factores pronósticos pobres, incluyendo hallazgos citogenéticos complejos que involucran los cromosomas 5, 7 y/o 17p (9).

Las manifestaciones clínicas de los SMD son variables. Algunos pacientes presentan fatiga, infecciones, hematomas u otras manifestaciones de citopenias, mientras que otros son asintomáticos y son diagnosticados tras hallazgos incidentales en analíticas rutinarias. La anemia es la citopenia más común asociada a los SMD y puede manifestarse como fatiga, debilidad, intolerancia al ejercicio, pérdida de apetito, angina, mareos, deterioro cognitivo o malestar general. Menos comúnmente, se presentan complicaciones de la leucopenia (por ejemplo, infecciones, gingivitis) o trombocitopenia. Los hallazgos físicos son inespecíficos, pero pueden incluir palidez, petequias, púrpura, ulceraciones mucosas, gingivitis o signos infecciosos. Los síntomas sistémicos como fiebre, sudoración o pérdida de peso, son infrecuentes y generalmente representan manifestaciones tardías de los SMD o su transformación en LMA. Las herramientas diagnósticas establecidas incluyen: recuentos sanguíneos periféricos, citomorfología de frotis de sangre periférica y médula ósea, y citogenética de células de médula ósea (6).

Los pacientes diagnosticados de SMD pueden ser clasificados según varios métodos aceptados internacionalmente, siendo el *International Prognostic Scoring System* (IPSS), el IPSS-R (*Revised International Prognostic Scoring System*) y el IPSS-M (*Molecular International Prognostic Scoring System*) los más utilizados. Mediante ellos, los pacientes con SMD son categorizados en grupos en base a su riesgo de muerte secundaria a evolución leucémica, estimando el pronóstico del paciente. El IPSS-R divide a los pacientes en 5 grupos: riesgo muy bajo, riesgo bajo, riesgo intermedio, riesgo alto y riesgo muy alto. Para el cálculo del IPSS-R se tienen en cuenta principalmente las anomalías citogenéticas, el porcentaje de blastos en la médula y la cantidad y gravedad de las citopenias (10). Recientemente, se han incorporado datos moleculares para calcular el pronóstico en SMD, dando lugar a la nueva clasificación IPSS-M (11). Otros factores importantes para la toma de decisiones en estos pacientes incluyen la edad, el tipo y la gravedad de las comorbilidades, la magnitud y el número de citopenias, la necesidad de transfusiones, la presencia de alteraciones genómicas específicas (ahora calculadas por IPSS-M), el porcentaje de blastos, el perfil citogenético, la posibilidad de ser candidato a trasplante alogénico de células madre y, fundamentalmente, el tratamiento previo con un agente hipometilante. Esto es crucial ya que la biología e historia natural de los pacientes con SMD tratados con agentes hipometilantes (HMA, por

sus siglas en inglés) es muy diferente a la de aquellos no tratados previamente con estos agentes, aunque tengan sistemas de puntuación IPSS e IPSS-R similares (12).

Teniendo en cuenta que los SMD se diagnostican mayoritariamente en personas de edad avanzada, hay que destacar que, en estos pacientes, la calidad de vida y supervivencia se ve afectada por comorbilidades, síndromes geriátricos, deterioro funcional, el estado nutricional, así como por la polifarmacia y la tolerancia a los tratamientos. Además, la fragilidad, caracterizada por un proceso gradual de disminución de las reservas en múltiples sistemas orgánicos, entre los adultos mayores con SMD, se ha asociado con peores resultados relacionados con la enfermedad en comparación con pacientes más en forma de edad cronológica similar (13,14).

La supervivencia en pacientes con SMD varía, pudiendo ser desde unas pocas semanas hasta años. La Red Española de Registros de Cáncer estima una supervivencia media a los 5 años del diagnóstico de 37,8%, con un rango que varía según el rango de edad, desde una supervivencia del 66,8% en pacientes de 0-19 años al 33,7% en mayores de 70 (3). Según las estimaciones del IPSS-R, la mediana de supervivencia para los pacientes clasificados como de muy bajo riesgo es de 8,8 años, para los de bajo riesgo es de 5,3 años, y para los de riesgo intermedio es de 3,0 años (10). Las causas de muerte están principalmente relacionadas con el SMD en pacientes de alto riesgo, mientras que una gran proporción de pacientes con SMD de bajo riesgo generalmente fallecen por comorbilidades asociadas con la edad típica de los pacientes con SMD. Por ello, en el caso de enfermedades de bajo riesgo el objetivo del manejo está en mejorar las citopenias y la calidad de vida, mientras que en el caso de enfermedades de alto riesgo el objetivo es prolongar la supervivencia retrasando la transformación a LMA. La estrategia de tratamiento por tanto se debe adaptar al riesgo individual, establecido mediante el IPSS o IPSS-R. Otros factores que influyen en el pronóstico y la elección del tratamiento, especialmente en los pacientes de riesgo intermedio, son las características relacionadas con el paciente como la edad, el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y las comorbilidades (15).

En el grupo de pacientes con SMD de bajo riesgo, debido al menor riesgo de transformación a LMA, el objetivo del tratamiento es el abordaje de las citopenias, siendo la anemia la más común. Las transfusiones periódicas de concentrados de hematíes son uno de los pocos tratamientos disponibles en pacientes con SMD de bajo riesgo, ya que los medicamentos aprobados en este contexto son escasos, y ninguno ha demostrado mejorar la supervivencia, excepto los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA, por sus siglas en inglés) (16). Sin embargo, las transfusiones repetidas de concentrados de hematíes están asociadas con anemia crónica, morbilidad excesiva y pueden no corregir completamente el deterioro que sufren los pacientes en su calidad de vida. Además, la sobrecarga de hierro debido a las transfusiones puede ser perjudicial (17). Respecto a la administración de ESA, no parecen influir en el riesgo de progresión a LMA, aunque impactan positivamente en la supervivencia (16).

La European Society of Medical Oncology (ESMO) posiciona los ESA, como la epoetina alfa o la darbepoetina alfa como el tratamiento de primera elección para la anemia en la mayoría de los SMD de bajo riesgo sin del(5q)(15). La respuesta a los ESA ocurre 8-12 semanas tras el inicio del fármaco y la duración mediana de la respuesta es de 20-24 meses. Los dos principales factores pronósticos para la respuesta a los ESA son un nivel sérico basal bajo de EPO y una necesidad baja de transfusiones. La eficacia de los ESA puede mejorarse con la utilización concomitante de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), pero no hay datos que demuestren que un ESA sea superior a otro (15,16) (ver tabla 1 en el anexo).

Sólo un ESA, la epoetina alfa, dispone de indicación autorizada en la UE para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl) en adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) primarios con riesgo bajo o intermedio que presentan eritropoyetina sérica baja (< 200 mU/ml) (18). En caso de fracaso del ESA, los tratamientos de segunda línea incluyen globulina antitímocítica, HMA y lenalidomida (15).

Luspatercept fue autorizado en 2020 en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina (19,20). En 2024, el Comité

de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) emitió una opinión positiva para la extensión de la indicación para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo, bajo e intermedio (21). Esta última indicación es el objeto del presente informe.

Luspatercept (Reblozyl®) (21,22)

Luspatercept (Reblozyl) está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo, bajo e intermedio.

Previamente, luspatercept recibió indicación autorizada en pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que hayan tenido una respuesta insatisfactoria o no sean candidatos al tratamiento con eritropoyetina.

Luspatercept también está indicado para el tratamiento de la anemia asociada a betatalasemia dependiente de transfusiones y no dependiente de transfusiones.

La dosis recomendada de luspatercept en esta indicación es de 1,0 mg/kg subcutáneo una vez cada 3 semanas. En caso de seguir necesitando transfusiones de hematíes o no alcanzar una concentración de Hb \geq 10 g/dL se puede aumentar la dosis a 1,33 mg/kg y posteriormente a 1,75 mg/kg.

Farmacología (22)

Luspatercept, un agente de maduración eritroide, es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del factor de crecimiento y transformación- β (TGF β) y regula la eritropoyesis en la etapa tardía. Mediante la unión a ligandos endógenos específicos (p. ej., GDF 11 o activina B), luspatercept inhibe la señalización mediada por Smad2/3 y, de este modo, se produce la diferenciación de eritrocitos a través de la maduración de precursores eritroides tardíos (normoblastos) en la médula ósea. La señalización mediada por Smad2/3 es anormalmente alta en modelos de enfermedades caracterizadas por una eritropoyesis ineficaz, como lo son el SMD o la β talasemia (22).

Eficacia (21)

La eficacia de luspatercept en el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio ha sido estudiada en un ensayo clínico de fase III (COMMANDS).

Diseño (21)

ACE-536-MDS-002 (COMMANDS)

El ensayo ACE-536-MDS-002 fue un ensayo fase III, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo (epoetina alfa). Se planificaron dos análisis intermedios, el primero con intención de evaluar futilidad y el segundo, eficacia (23). Recientemente se han publicado sus resultados finales (24).

Los pacientes elegibles debían ser mayores de edad, con diagnóstico de SMD de muy bajo riesgo, bajo riesgo o riesgo intermedio según IPSS-R y con menos del 5% de blastos en la médula ósea. Debían no haber recibido previamente tratamiento con ESA y tener un requerimiento de transfusiones de entre 2 y 6 unidades de concentrados de hematíes cada 8 semanas. Además, la concentración sérica de EPO (sEPO) debía ser inferior a 500 U/L en el momento del reclutamiento. Se excluyó a los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con ESA, medicamentos que modifican la enfermedad (incluyendo lenalidomida), medicamentos hipometilantes o luspatercept, al igual que pacientes con diagnóstico de SMD con del(5q) o SMD no clasificables. Durante el ensayo, se prohibió el uso de G-CSF, entre otros tratamientos.

La variable principal de evaluación fue la independencia de transfusiones de concentrados de hematíes (RBC-TI, por sus siglas en inglés) durante al menos 12 semanas, con un aumento concurrente de la hemoglobina media de al menos 1,5 g/dL durante las semanas 1-24. Las variables de evaluación secundarias fueron la RBC-TI durante al menos 12 semanas, la RBC-TI durante 24 semanas y la mejora hematológica-eritroide (HI-E, por sus siglas en inglés) (≥ 8 semanas) según los criterios del International Working Group (IWG). Otros criterios de evaluación secundarios incluyeron la RBC-TI durante al menos 8 semanas; el tiempo hasta lograr la RBC-TI durante al menos 12 semanas; la carga de transfusiones de concentrados de hematíes durante el tratamiento (semanas 1-24); el tiempo hasta la primera transfusión de concentrados de hematíes (desde la semana 1 hasta el final del tratamiento); la RBC-TI durante al menos 24 semanas (semanas 1-48); la duración de la RBC-TI durante al menos 12 semanas (semana 1 hasta el final del tratamiento, definida como el período más largo sin necesidad de transfusión después de la primera dosis hasta la última visita de tratamiento para los pacientes que lograron la RBC-TI durante ≥ 12 semanas en las semanas 1-24); el tiempo hasta HI-E de duración de al menos 8 semanas; el cambio medio de hemoglobina a lo largo de las primeras 24 semanas; la progresión a LMA; y seguridad en términos de eventos adversos. Se establecieron dos análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de la variable principal y de la variable secundaria HI-E: un primer análisis de sensibilidad en el que en lugar de utilizar solo los resultados del laboratorio central, se incluyeron todas las mediciones de Hb del laboratorio central, del laboratorio local y la Hb pretransfusión de los registros de transfusión; y un segundo análisis de sensibilidad considerando al paciente como no respondedor en el caso de que el cambio de Hb desde el valor basal se basara en una única medición del laboratorio central, incluso si el cambio de Hb cumpliera con la definición de respuesta.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 al brazo de luspatercept o al de epoetina alfa. Dicha aleatorización se estratificó en función de los siguientes factores: carga de transfusión de GR al inicio del estudio (< 4 vs ≥ 4 unidades/ 8 semanas), SA al inicio (sideroblastos en anillo positivos (SA+) vs. negativos (SA-)); SA+ se definió como SA $\geq 15\%$ de precursores eritroides en médula ósea o $\geq 5\%$ (pero $< 15\%$) si estaba presente la mutación *SF3B1*, y nivel de sEPO al inicio del estudio (≤ 200 vs > 200 a < 500 U/L). En el estudio COMMANDS, luspatercept se administró por vía subcutánea cada 3 semanas, comenzando con una dosis de 1,0 mg/kg, que podía aumentarse a 1,33 mg/kg y hasta un máximo de 1,75 mg/kg. Epoetina alfa se administró por vía subcutánea una vez a la semana, comenzando con una dosis de 450 UI/kg, que podría aumentarse a 787,5 UI/kg y luego a un máximo de 1050 UI/kg (dosis total máxima permitida de 80 000 UI).

La eficacia se evaluó en la semana 24 de tratamiento y cada 24 semanas posteriormente. Los pacientes con beneficio clínico (definido como una reducción de ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes cada 8 semanas) podían continuar con el tratamiento hasta la progresión, muerte, toxicidad inaceptable, decisión del médico o retirada del consentimiento por parte del paciente, tras lo cual entraban en seguimiento a largo plazo.

Resultados (21)

ACE-536-MDS-002 (COMMANDS)

Se aleatorizaron 363 pacientes: 182 fueron asignados al grupo de luspatercept y 181 al de epoetina alfa, con características basales equilibradas entre grupos que se resumen en la tabla A2. Un total de 361 pacientes recibieron tratamiento en el estudio: 182 recibieron luspatercept y 179 recibieron epoetina alfa.

La variable principal, definida como la RBC-TI durante al menos 12 semanas y un aumento concurrente de Hb promedio de al menos 1,5 g/dL (en las semanas 1-24), se alcanzó en 110 (60,4%) de 182 pacientes en el grupo de luspatercept y en 63 (34,8%) de 181 pacientes en el grupo de epoetina (diferencia 25,4% (IC 95%: 15,8%-35,0%; $p < 0,0001$) (tabla A3). Por su parte, los resultados de los análisis de sensibilidad para la variable principal fueron consistentes con los del análisis original: para el primer análisis de sensibilidad, las tasas de respuesta fueron del 60% (IC 95%: 53-68) para el grupo de luspatercept frente al 35% (IC 95%: 28-43) para el grupo de epoetina alfa con una diferencia de tasa de respuesta de 24,8% (IC 95%: 15,2-34,5); para el segundo análisis las tasas de respuesta fueron del 58,5% (IC 95%: 50,1-66,6) para el grupo

de luspatercept frente al 31, % (IC 95%: 24–39,1) para el grupo de epoetina alfa con una diferencia de tasas de respuesta de 26,6% (IC 95%: 15,8–37,4).

Las tasas de respuesta también fueron significativamente más altas con luspatercept para las variables secundarias clave: 135 pacientes (74,2%) en el grupo de luspatercept y 96 pacientes (53,0%) en el grupo de epoetina alfa tuvieron HI-E durante al menos 8 semanas en las semanas 1–24 (diferencia: 21,5%; IC 95%: 12,2%-30,7%); $p < 0,0001$; tabla A3). El tiempo medio hasta la HI-E fue de 15,5 días (DE= 27,5) en el grupo de luspatercept y de 25,1 días (DE= 32,7) en el grupo de epoetina alfa. 87 pacientes (48%) en el grupo de luspatercept y 56 pacientes (31%) en el grupo de epoetina alfa lograron la RBC-TI durante 24 semanas (en las semanas 1–24; $p = 0,0003$). De manera similar, 124 pacientes (68,1%) en el grupo de luspatercept y 88 pacientes (48,6%) en el grupo de epoetina alfa lograron la RBC-TI durante al menos 12 semanas en las semanas 1–24 (diferencia: 18,8%, IC95%: 9,5%-28,0%; $p < 0,0001$).

A 22 de septiembre de 2023, la mediana de la exposición al tratamiento era más prolongada en el grupo de luspatercept (61,9 semanas [33,0–110,3]) que con epoetina alfa (44,7 semanas [24,1–76,0]). Ciento cuarenta y seis (80%) de los pacientes del grupo luspatercept y 148 (83%) de los del grupo de epoetina alfa tuvieron al menos una escalada de dosis: en el grupo de luspatercept, 142 (78%) pacientes aumentaron la dosis de 1,0 mg/kg a 1,33 mg/kg, y 118 (65%) pacientes de 1,33 mg/kg a 1,75 mg/kg; en el grupo de epoetina alfa, 146 (82%) pacientes aumentaron la dosis de 450 UI/kg a 787,5 UI/kg, y 118 (66%) pacientes de 787,5 UI/kg a 1050 UI/kg.

La mediana de la duración de la RBC-TI que se mantuvo durante al menos 12 semanas (evaluada desde la semana 1 hasta el final del tratamiento en pacientes que inicialmente lograron dicha independencia durante las semanas 1 a 24) fue de 126,6 semanas (IC 95%: 93,0 - no estimable) con luspatercept y de 89,7 semanas (IC95%: 62,9 - 157,3) con epoetina alfa (HR 0,61 [IC95%: 0,40 - 0,95]; p de log-rank = 0,026; Figura A1).

La progresión a LMA en la población por intención de tratar fue baja en ambos grupos: 7 (4%) pacientes en el grupo de luspatercept y 8 (4%) en el grupo de epoetina alfa. La proporción de pacientes que durante el estudio progresaron a SMD de mayor riesgo también fue baja en ambos grupos: 4 (2%) en el grupo de luspatercept y 6 (3%) en el grupo de epoetina alfa.

El porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento fue elevado en ambos grupos: 57,1% de los tratados con luspatercept y 70,4% de los tratados con epoetina alfa. El 22,5% y el 38,0% de los pacientes, respectivamente, discontinuó el tratamiento por falta de eficacia, mientras que el 4,9% y el 3,9% discontinuó por progresión de la enfermedad.

Los resultados de la variable principal fueron favorables a luspatercept o fueron similares a los de epoetina alfa en todos los subgrupos predefinidos, en los que había un número suficiente de pacientes para extraer conclusiones significativas. Los resultados de la variable principal en el subgrupo de pacientes con SA+ fueron numéricamente mejores que en el subgrupo de pacientes con SA-. Sin embargo, el límite superior del IC 95% del riesgo relativo entre luspatercept y epoetina alfa en el subgrupo de pacientes con SA- incluye el valor 1, por lo que la diferencia numérica encontrada no puede ser confirmada ni refutada con la evidencia disponible.

Seguridad (22)

La base de datos de seguridad para la población de SMD incluye sujetos del estudio pivotal de fase III, cuatro estudios clínicos de apoyo (A536-03, A536-05, ACE-536-MDS-001, ACE-536-MDS-004) y un estudio de seguimiento a largo plazo (ACE-536-LTFU-001). Los eventos adversos más frecuentes de luspatercept, en comparación con placebo, han sido cansancio (27% vs. 13%), diarrea (22% vs. 9%), astenia (20% vs. 12%), náuseas (20% vs. 8%), mareos (20% vs. 5%), dolor de espalda (19% vs. 7%) y cefaleas (15,7% vs. 6%) (19). Los eventos adversos de grado 3 o 4 notificados con mayor frecuencia fueron síncope/presíncope, cansancio, hipertensión y astenia. Los eventos adversos graves notificados con mayor frecuencia (al menos en el 2% de los pacientes) incluyeron infecciones del tracto urinario, dolor de espalda y síncope. Un total de 48 pacientes (31%) que recibieron luspatercept experimentaron al menos un evento adverso severo, en

comparación con 23 (30%) en el grupo placebo(19). Siete pacientes (5%) en el grupo de luspatercept, y ninguno en el grupo placebo, requirieron una reducción de dosis debido a un efecto adverso. Los eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia durante los tres primeros meses de tratamiento, disminuyendo su incidencia posteriormente.

Al comparar luspatercept con epoetina alfa en el estudio COMMANDS, se observó una tasa de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) similar (98% vs. 93%). Los TEAEs más comunes, que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento, fueron en general más frecuentes en el grupo de luspatercept, excepto para COVID-19 (17% en ambos grupos), astenia (15% en el grupo de luspatercept y 16% en el grupo de epoetina alfa), artralgia (9% y 11%, respectivamente) y neumonía (6% y 11%, respectivamente) (18). Las tasas de TEAEs graves fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de epoetina alfa después de ajustar por exposición al tratamiento: 44,2 por cada 100 personas-año para luspatercept frente a 51,1 por cada 100 personas-año para epoetina alfa. En cuanto a los eventos adversos sospechosos de estar relacionados con el tratamiento, el más común fue la aparición de náuseas, que ocurrió en 9 pacientes (5%) tratados con luspatercept.

La aparición de fatiga fue superior en el grupo de luspatercept respecto al de epoetina alfa, aunque la mayoría de los eventos de fatiga y astenia con luspatercept fueron de grado 1-2 en severidad y no se consideraron clínicamente significativos. Además, ningún TEAE relacionado con la fatiga provocó la retirada del medicamento. Ajustadas por exposición, las tasas de incidencia de astenia (incluyendo eventos adversos de fatiga, astenia, malestar y letargo) fueron de 28,9 por cada 100 personas-año en el grupo de luspatercept y de 29,6 por cada 100 personas-año en el grupo de epoetina alfa.

Las tasas de incidencia ajustadas por exposición de hipertensión (incluyendo eventos adversos de hipertensión, hipertensión esencial, nefropatía hipertensiva, urgencia hipertensiva e hipertensión lábil) fueron de 13,7 por cada 100 personas-año en el grupo de luspatercept y de 9,4 por cada 100 personas-año en el grupo de epoetina alfa. La mayoría de los eventos adversos de hipertensión se resolvieron durante el tratamiento, sin necesidad de retirada. La hipertensión moderada-severa fue más frecuente en el brazo de luspatercept que en el de epoetina alfa: se notificó en 19 sujetos (9,9%) frente a 8 (4,5%).

En el ensayo pivotal, se reportaron 9 (4,9%) casos de eventos tromboembólicos en pacientes tratados con luspatercept, y 5 casos (2,8%) en pacientes tratados con epoetina alfa. Las tasas de incidencia ajustadas por exposición fueron de 4 por cada 100 personas-año en el grupo de luspatercept y de 2,9 por cada 100 personas-año en el grupo de epoetina alfa.

La mayoría de los eventos adversos tromboembólicos individuales se notificaron en un único sujeto por brazo de tratamiento. Sin embargo, se produjeron 4 eventos tromboembólicos cerebrales (2 isquemias cerebrales y 2 accidentes cerebrovasculares) en sujetos tratados con luspatercept hasta el análisis intermedio del ensayo pivotal.

Los datos disponibles del análisis final del ensayo pivotal indican también un leve desequilibrio en la tasa de sujetos con al menos un acontecimiento maligno (9,3% y 6,7% de sujetos tratados con luspatercept y epoetina alfa, respectivamente). El desequilibrio en los acontecimientos adversos relacionados con malignidades también se observó durante el estudio MDS-001, con un 7,2% y un 1,3% de sujetos tratados con luspatercept y placebo. Sin embargo, el número total de sujetos con neoplasias malignas es pequeño, la población del estudio es de edad avanzada y la duración del estudio no abarcan un periodo lo suficientemente largo como para extraer conclusiones sólidas de las posibles neoplasias causadas por el tratamiento con luspatercept.

El 4,9% de los pacientes tratados con luspatercept y el 2,8% de los tratados con epoetina en la población ITT discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos. Por otra parte, en general, las causas de muerte fueron coherentes con el curso natural de los SMD en una población predominantemente de edad avanzada, y la tasa de mortalidad fue coherente con la esperada en esta población. La frecuencia de muertes fue similar entre los dos brazos en el ensayo pivotal (21,4% vs. 21,2%).

Discusión

Las citopenias causadas por la hematopoyesis ineficaz son una característica distintiva de los pacientes con SMD, con anemia presente en aproximadamente el 80-90% de los casos. En estos pacientes, la anemia crónica provoca fatiga y deterioro de la calidad de vida, lo que a menudo requiere transfusiones frecuentes de concentrados de hematíes. Estas transfusiones, sin embargo, no están exentas de riesgos, ya que pueden llevar a una sobrecarga de hierro y contribuir a una disminución en la supervivencia.

Tradicionalmente, los ESA han sido el tratamiento estándar para la anemia en pacientes con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R. Aunque no existe un consenso claro sobre el uso inicial de ESA combinados con G-CSF, algunos estudios de pequeño tamaño muestral han investigado los efectos de esta combinación después de una respuesta inadecuada a epoetina (tanto alfa como beta), observándose respuestas eritroides que variaban entre un 22 a un 44% (26,27). Durante el ensayo COMMANDS, se prohibió la utilización de G-CSF, por lo que se desconoce cuáles habrían sido los resultados en los pacientes tratados con epoetina alfa si se hubiera utilizado la combinación, y la magnitud de la diferencia respecto de luspatercept.

Sin embargo, los ESA son efectivos sólo en el 30-40% de los casos, y las recaídas son muy frecuentes. Además, las tasas de respuesta son extremadamente bajas en pacientes con concentraciones elevadas de sEPO ($\leq 5\%$ en aquellos con >200 U/L) y en aquellos que dependen de transfusiones, para quienes existen pocas opciones terapéuticas. Por lo tanto, es evidente la necesidad de ampliar las alternativas terapéuticas para pacientes con SMD anémicos, independientemente de sus características individuales.

En este contexto, luspatercept, una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos seleccionados de la superfamilia del TGF- β , se diferencia de los ESAs al actuar en las últimas etapas de la eritropoyesis, lo que promueve la expansión y maduración de los precursores eritroides finales.

El ensayo clínico MEDALIST fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 229 pacientes previamente expuestos a ESAs o no candidatos a los mismos, de los cuales 153 recibieron luspatercept y 76 fueron tratados con placebo. Su objetivo principal fue alcanzar la independencia transfusional durante al menos 8 semanas hasta la semana 24, mientras que el objetivo secundario clave consistió en lograr dicha independencia durante al menos 12 semanas. Los resultados demostraron una eficacia significativamente superior en el grupo de luspatercept frente al placebo, con un 38% de los pacientes tratados alcanzando independencia de transfusión de hematíes durante 8 semanas o más, en comparación con el 13% en el grupo placebo ($P < 0,0001$). La independencia transfusional fue especialmente notable en pacientes con cargas transfusionales iniciales bajas y en aquellos con niveles basales de sEPO de entre 200 y 500 U/L, con una respuesta independiente de la carga alélica de la mutación *SF3B1* (19,25).

Estos resultados respaldaron la autorización de comercialización de luspatercept para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que hayan tenido una respuesta insatisfactoria o no sean candidatos al tratamiento con eritropoyetina.

Por otra parte, en el ensayo COMMANDS se evaluó la eficacia y seguridad de luspatercept en el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, indicación objeto de este informe. La variable principal de este ensayo, la independencia de la transfusión de glóbulos rojos durante al menos 12 semanas con un aumento concurrente de Hb media de al menos 1,5 g/dL (semanas 1-24) fue mayor en el grupo de luspatercept (110/182 (60%)) que en el grupo de epoetina alfa (63/181 (35%)), y se puede considerar relevante desde un punto de vista clínico, especialmente en cuanto a la independencia de transfusiones.

Desde un punto de vista metodológico, el diseño general del estudio pivotal COMMANDS como un estudio de fase III controlado activamente, abierto y aleatorizado para comparar luspatercept frente a epoetina alfa en sujetos no

pretratados con ESA con SMD de muy bajo, bajo o riesgo intermedio según IPSS-R con anemia dependiente de transfusiones, se considera aceptable. No obstante, es importante considerar las limitaciones inherentes a un estudio abierto en el que el conocimiento de la asignación del tratamiento puede influir en la decisión de transfundir o discontinuar sujetos. En este sentido, incluir el aumento de Hb a la variable de evaluación principal de eficacia proporciona más objetividad y reduce el sesgo potencial de utilizar sólo RBC-TI. De cara a la evaluación de validez interna del estudio, conviene destacar la proporción relativamente elevada de desviaciones importantes de protocolo (IPD) que se produjeron, eso sí, de manera similar en ambos brazos del estudio reportando proporciones de ≥ 1 IPD de 64% en el grupo de luspatercept y 62% en el de epoetina alfa. Es de destacar también la alta tasa de discontinuaciones del tratamiento en ambos brazos del ensayo. Sin embargo, se presentaron datos de análisis de sensibilidad que excluían estos pacientes que sugerían que estas discontinuaciones no afectarían a los resultados de la variable principal.

En cuanto a la población del estudio, ésta era predominantemente de raza blanca ($\geq 80\%$), lo que podría indicar una falta de diversidad en términos de raza que debe ser considerada a la hora de contextualizar la validez externa del estudio. En la evaluación basal, las características de la enfermedad, incluyendo la carga transfusional, la clasificación de riesgo MDS según la OMS 2016 y IPSS-R y el estado de mutación de *SF3B1*, fueron similares entre los grupos de tratamiento. Un menor porcentaje de pacientes con una puntuación ECOG de 2 fue incluido en el grupo de tratamiento con luspatercept (2,2% frente a 9,9%), lo que indica que había más pacientes en mejor estado basal al inicio del estudio. Por otro lado, el tiempo medio desde el diagnóstico de SMD fue mayor en el grupo de luspatercept (7,97 frente a 5,13 meses), lo que sugiere una enfermedad más avanzada en estos pacientes al inicio del estudio.

Las características de laboratorio basales en general estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. No obstante, en un primer momento, por diseño, no se incluyeron restricciones en cuanto a la presencia de SA, planificándose una estratificación según su presencia o no, junto con un límite de inclusión para sujetos positivos para SA (máximo 60%), con el fin de garantizar un número suficiente de sujetos SA-. Sin embargo, dicho límite fue eliminado tras una enmienda y finalmente se incluyó una proporción relativamente alta de pacientes positivos para SA (72,2%), así como de mutaciones en *SF3B1* (59,3%), si bien estos son aspectos que nuevamente han de tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados del estudio, este desbalance puede deberse a que tanto la presencia de SA como las mutaciones en *SF3B1* se asocian a SMD de menor riesgo y mayor respuesta a luspatercept.

Se debe tener en cuenta que se realizaron enmiendas al estudio en cuatro ocasiones y, a pesar de que la mayoría de modificaciones se consideran metodológicamente aceptables (inclusión de Hb a la variable principal o la adición de variables secundarias que complementaban a la variable principal), cabe destacar que en la cuarta enmienda se introdujo un análisis intermedio de superioridad y se eliminó el requisito de incluir al menos un 25% del total de voluntarios con niveles de sEPO >200 U/L (algo que previamente se había añadido en la primera adenda al protocolo). Finalmente se incluyó un 20% de pacientes con estas características en cada brazo, por tanto, la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 80% en cada brazo) tenía concentraciones de sEPO ≤ 200 U/L, población donde se esperaría una mayor respuesta a epoetina. En el análisis de subgrupos, la tasa de respuesta de la variable principal con luspatercept fue mayor que con epoetina alfa (66,2% (96/145) frente a 41,0% (59/144) (diferencia entre brazos 25,23% (IC 95%: 13,23%-36,25%)), respectivamente, mientras que en aquellos sujetos que presentaban una sEPO entre 200 – 500 U/L, la tasa de respuesta con luspatercept fue del 37,8% (14/37) frente al 10,8% (4/37) con epoetina alfa (diferencia entre brazos: 27,03%; IC 95%: 6,94%- 46,37%). Por tanto, el impacto que pudo tener este subgrupo de pacientes en la interpretación de la variable principal se considera mínimo.

Los resultados de la variable principal fueron favorables a luspatercept o fueron similares a los de epoetina alfa en todos los subgrupos predefinidos, en los que había un número suficiente de pacientes para extraer conclusiones significativas. Los resultados de la variable principal en el subgrupo de pacientes con SA+ fueron numéricamente mejores que en el subgrupo de pacientes con SA-; sin embargo, el límite superior del IC 95% del riesgo relativo entre luspatercept y epoetina alfa en el subgrupo de pacientes con SA- incluye el valor 1, por lo que la diferencia encontrada no puede ser

confirmada ni refutada con la evidencia disponible. En cualquier caso, los resultados de los análisis de subgrupos se deben interpretar con cautela debido a su propia naturaleza.

El perfil de seguridad de luspatercept fue consistente con estudios previos de SMD y con el análisis intermedio siendo la mayoría de los EA de severidad leve o moderada. Los datos disponibles en la actualidad no abarcan un periodo lo suficientemente largo como para proporcionar una visión sólida de las posibles neoplasias causadas por el tratamiento con luspatercept. Se han notificado otros EA de especial interés, como la hipertensión y los eventos tromboembólicos, cuyas tasas de incidencia ajustadas por exposición fueron mayores en el brazo de luspatercept. Dichos EA deberían ser caracterizados en futuros estudios y monitorizados durante el tratamiento con luspatercept.

Por otro lado, darbepoetina alfa se usa en la práctica clínica fuera de indicación autorizada en base a los resultados del ensayo clínico fase III EUCT: 2009-016522-14 (28). En este ensayo, se incluyeron 147 pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio, hemoglobina ≤ 10 g/dL, baja carga transfusional y sEPO ≤ 500 U/L. Darbepoetina alfa fue más efectiva que placebo para lograr la independencia de transfusiones tras 24 semanas de tratamiento. En comparación con el placebo, darbepoetina alfa redujo la incidencia de transfusiones desde las semanas 5 a 24 en un 36,1% frente a 59,2% ($p=0,008$) y las tasas de respuesta eritroide aumentaron significativamente con darbepoetina alfa 14,7% frente a 0% ($p=0,016$). En el período abierto de 48 semanas, la frecuencia de la dosis aumentó a cada dos semanas en el 81% de los pacientes; esto se asoció con una mayor tasa de mejora hematológica-respuesta eritroide (34,7%).

En cuanto a su seguridad, se reportaron EA graves en 11 sujetos en el brazo de darbepoetina alfa (11,2%) y ocho del grupo placebo (16,7%). Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron la fatiga reportada por los pacientes (darbepoetina alfa: 17,3%, placebo: 8,3%), la astenia (darbepoetina alfa: 12,2%, placebo: 10,4%) y la disnea de esfuerzo (darbepoetina alfa: 6,1%, placebo: 10,4%). La incidencia de progresión de la enfermedad a LMA fue similar en los grupos de darbepoetina alfa y placebo (2,1% frente a 2,2%). De ellos, dos pacientes desarrollaron una anemia refractaria con exceso de blastos-2 en el momento basal, no anemia refractaria con exceso de blastos-1 como se había determinado localmente. De acuerdo con el protocolo, estos pacientes interrumpieron el tratamiento con darbepoetina alfa tras el diagnóstico de LMA.

Reducir la carga de transfusiones es una necesidad no cubierta en los SMD de bajo riesgo. En este sentido, luspatercept presenta un esquema de dosificación cada 3 semanas (en lugar de semanalmente con epoetina alfa), lo que tiene ventajas adicionales a falta de disponer de un análisis de los resultados reportados por los pacientes del ensayo COMMANDS. Por otra parte, a fecha de redacción de este informe, ni la ficha técnica ni el prospecto de luspatercept recogen la posibilidad de que este medicamento sea autoadministrado por parte del paciente o su cuidador, mientras que la autoadministración es posible con epoetina alfa o darbepoetina alfa. Esto puede suponer una ventaja a favor de epoetina alfa y darbepoetina alfa, ya que se evitan los desplazamientos al centro sanitario para su administración.

Conclusión

En el ensayo COMMANDS, que incluyó pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, luspatercept demostró superioridad de forma estadísticamente significativa frente a epoetina alfa en la variable principal de independencia de la transfusión de glóbulos rojos durante al menos 12 semanas con un aumento concurrente de la Hb de al menos 1,5 g/dL entre las semanas 1-24. Este resultado se puede considerar relevante desde un punto de vista clínico, especialmente en cuanto a la independencia de transfusiones.

Dado que las altas tasas de discontinuación del tratamiento podrían haber afectado los resultados, se realizaron varios análisis de sensibilidad cuyos resultados disminuyeron la incertidumbre asociada.

Los datos de seguridad del estudio COMMANDS fueron coherentes con estudios previos de luspatercept en SMD, si bien futuros estudios deberían ir encaminados a mejorar la caracterización de la mayor proporción tanto de eventos tromboembólicos como de hipertensión, así como la evolución a malignidades.

Entre las limitaciones del estudio se incluyen el diseño abierto, el posible impacto de las diversas enmiendas al protocolo, la elevada tasa de abandono, la falta de heterogeneidad en cuanto a raza, y el bajo número de pacientes con eritropoyetina sérica <200 U/L.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas con darbepoetina alfa, ni con epoetina alfa junto con factores estimulantes de colonias de granulocitos, ya que se prohibió el uso de G-CSF durante el ensayo COMMANDS.

Con los datos actualmente disponibles, luspatercept se sitúa como una opción preferente frente a epoetina alfa en el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, aunque convendría tener en cuenta las limitaciones ya comentadas presentes en la evidencia disponible. La ausencia de datos no permite posicionar luspatercept frente a darbepoetina alfa ni frente a epoetina alfa junto con factores estimulantes de colonias de granulocitos a fecha de redacción de este informe.

A la hora de escoger entre luspatercept y el resto de tratamientos disponibles, se tendrán en cuenta factores como el perfil genético y analítico del paciente, su estado general, y el perfil de seguridad que presentan los medicamentos disponibles, entre otros factores relevantes.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales de luspatcept comparadas con otras opciones disponibles.

Nombre	Epoetina alfa (24,25)	Darbepoetina alfa (26)	Luspatcept
Presentación	Solución inyectable en jeringa precargada (1000 UI/0,5 ml, 2000 UI/0,5 ml, 3000 UI/0,3 ml, 4000 UI/0,4 ml, 10 000 UI/ml, 40 000 UI/ml).	Solución inyectable en jeringa precargada (10, 15, 20, 30, 40, 50,60 80, 100, 130, 150, 300, 500 microgramos).	Reblozyl 25 mg y 75 mg polvo para solución inyectable.
Posología	Dosis de inicio: 450 UI/kg, administrada por vía subcutánea una vez por semana, con no menos de 5 días entre dosis. Se debe detener epoetina alfa cuando la concentración de hemoglobina supere 12 g/dl (7,5 mmol/l). Una vez que el nivel de hemoglobina es <11 g/dl se puede reanudar la dosis en el mismo escalón de dosificación	150 a 300 mcg semanal o 500 mcg una vez cada 2 o 3 semanas.	1,0 mg/kg por vía subcutánea una vez cada 3 semanas. En caso de seguir necesitando transfusiones de hematíes o no alcanzar una concentración de HB \geq 10 g/dL se puede aumentar la dosis a 1,33 mg/Kg y posteriormente a 1,75 mg/Kg.
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento de la anemia sintomática (hemoglobina \leq 10 g/dl) en adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 que tienen eritropoyetina sérica <200 mU/ml.	Utilizado fuera de indicación autorizada.	Sí. Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio.
Eventos adversos	Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, pirexia. Frecuentes: cefalea, hipertensión, trombosis venosa y arterial, tos, erupción cutánea, artralgias, dolor óseo, mialgias, dolor en una extremidad.	Muy frecuentes: hipersensibilidad, edema. Frecuentes: hipertensión, eventos tromboembólicos (incluyendo embolia pulmonar), erupción/eritema, dolor en el lugar de la inyección.	Muy frecuentes: bronquitis, infección del tracto urinario, mareos, cefalea, tos, disnea, náuseas, dolor de espalda, fatiga, astenia. Frecuentes: infección de vías respiratorias altas, gripe, hipersensibilidad, hiperuricemia, insomnio, síncope/presíncope, hipertensión, eventos tromboembólicos, epistaxis, dolor abdominal, artralgia, dolor óseo, enfermedad de tipo gripal, reacción en el lugar de la inyección.
Otras características diferenciales	Con el fin de asegurar la respuesta óptima, se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados y en caso necesario, se debe administrar suplementos de hierro. Deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12 reducen su efectividad. Posibilidad de autoadministración por parte del paciente o su cuidador. Conservación: en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar ni agitar. Para su uso ambulatorio, el medicamento se puede sacar fuera de la nevera, sin volver a meterlo, durante un periodo máximo de 3 días a temperatura no superior a 25°C. Si el medicamento no se ha utilizado al final de este periodo, se debe desechar.		Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C), protegido de la luz. A fecha de redacción de este informe, ni la ficha técnica ni el prospecto de luspatcept recogen la posibilidad de autoadministración por parte del paciente o su cuidador.

Tabla A2. Características basales ensayo COMMANDS (ACE-536-MDS-002)

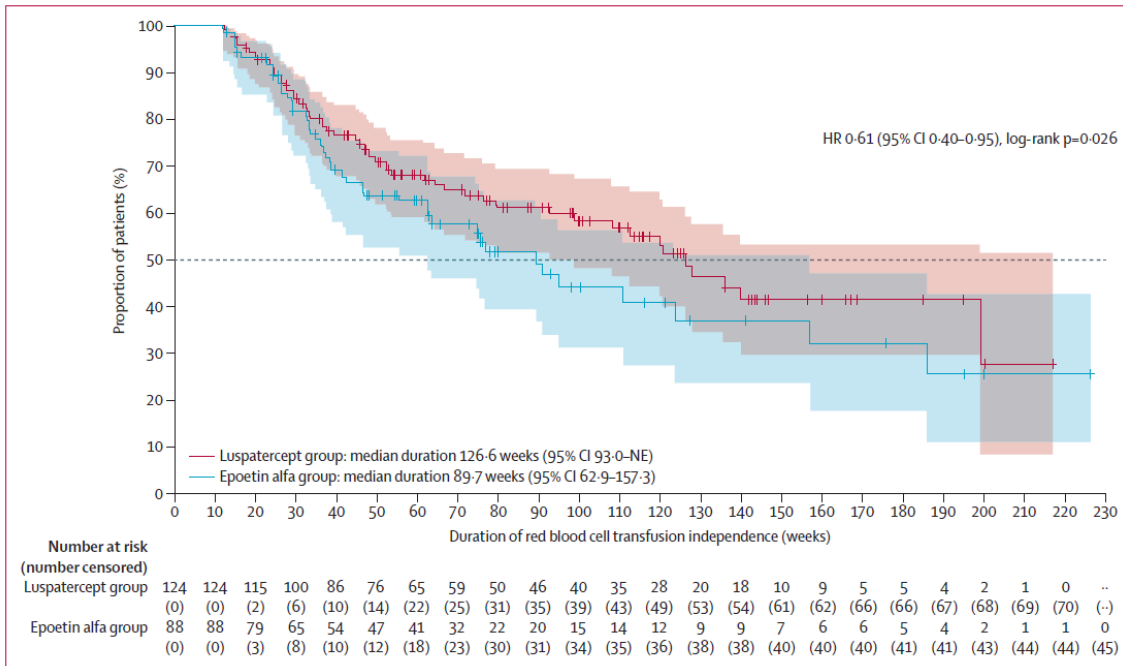
Características basales ensayo COMMANDS (ACE-536-MDS-002)		
	Luspatercept (n=182)	Epoetina alfa (n=181)
Edad	74 (68–80)	74 (69–80)
Sexo		
Masculino	109 (60%)	92 (51%)
Femenino	73 (40%)	89 (49%)
Raza		
Asiática	19 (10%)	25 (14%)
Negra/afroamericana	2 (1%)	0
Blanca	146 (80%)	143 (79%)
No recogida/desconocida	15 (8%)	13 (7%)
Etnia		
Hispana o latina	11 (6%)	12 (7%)
No hispana o latina	155 (85%)	156 (86%)
No reportada	16 (9%)	13 (7%)
Tiempo desde el diagnóstico de SMD (meses)	8,0 (2,0–28,8)	5,1 (1,6–16,8)
Escala funcional ECOG		
0	74 (41%)	69 (38%)
1	104 (57%)	94 (52%)
2	4 (2%)	18 (10%)
Clasificación OMS 2016 de síndromes mielodisplásicos		
SMD con displasia unilínea.	1 (1%)	4 (2%)
SMD con displasia multilínea	50 (27%)	47 (26%)
SMD con displasia unilínea y sideroblastos en anillo	2 (1%)	6 (3%)
SMD con displasia multilínea y sideroblastos en anillo	127 (70%)	118 (65%)
SMD o neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis	2 (1%)	5 (3%)

Categorización del riesgo según IPSS-R		
Muy bajo	16 (9%)	17 (9%)
Bajo	130 (71%)	133 (73%)
Intermedio	34 (19%)	29 (16%)
Alto	1 (1%)	0
Hemoglobina pretransfusional (g/dL)		
Mediana	7,8 (7,1–8,2)	7,8 (7,1–8,3)
<8	110 (60%)	108 (60%)
≥8	72 (40%)	73 (40%)
Carga transfusional basal		
Mediana	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–4,0)
<4 unidades cada 8 semanas	118 (65%)	111 (61%)
≥4 unidades cada 8 semanas	64 (35%)	70 (39%)
Plaquetas (x10⁹/L)	230 (155–305)	236 (143–324)
Eritropoyetina sérica, U/L		
Mediana	77,2 (41,0–184,8)	85,4 (40,6–177,3)
≤200	145 (80%)	144 (80%)
>200 a <500	37 (20%)	37 (20%)
Estado mutacional <i>SF3B1</i>		
Mutado	114 (63%)	101 (56%)
No mutado	65 (36%)	72 (40%)
Sideroblastos en anillo		
Positivo	133 (73%)	130 (72%)
Negativo	49 (27%)	50 (28%)
Los datos se presentan como n (%) o mediana (IQR). ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. IPSS-R = Revised International Prognostic Scoring System. <i>SF3B1</i> =splicing factor 3b subunit 1.		

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo COMMANDS.

Resultados COMMANDS (ACE-536-MDS-002) °			
	Luspatercept (n=182)	Epoetina alfa (n=181)	p valor
Variable principal			
RBC-TI durante ≥12 semanas y aumento concurrente de Hb promedio ≥1,5 g/dL (en las semanas 1-24)	110/182 (60,4%)	63/181 (34,8%)	Diferencia: 25,4% (IC 95%: 15,8%-35,0%); p<0,0001
Variabes secundarias			
HI-E ≥8 semanas (semanas 1–24)	135/182 (74%)	96/181 (53%)	<0,0001
Sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos durante 24 semanas (semanas 1–24)	87/182 (48%)	56/181 (31%)	0,0003
Sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos durante ≥12 semanas (semanas 1–24)	124/182 (68%)	88/181 (49%)	<0,0001
Sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos durante ≥24 semanas (semanas 1–48)	116/182 (64%)	76/181 (42%)	<0,0001
Análisis de subgrupos: Independencia de soporte transfusional de glóbulos rojos durante ≥24 semanas (semanas 1-48)			
Carga transfusional basal <4 unidades cada 8 semanas	86/118 (73%)	62/111 (56%)	..
Carga transfusional basal ≥4 unidades cada 8 semanas	30/64 (47%)	14/70 (20%)	..
Eritropoyetina sérica ≤200 U/L	103/145 (71%)	73/144 (51%)	..
Eritropoyetina sérica >200 a <500 U/L	13/37 (35%)	3/37 (8%)	..
SF3B1 mutado	83/114 (73%)	42/101 (42%)	..
SF3B1 no mutado	32/65 (49%)	29/72 (40%)	..
Sideroblastos en anillo positivo	90/133 (68%)	51/130 (39%)	..
Sideroblastos en anillo negativo	26/49 (53%)	25/50 (50%)	..

Figura A1. Estudio COMMANDS: Duración de la independencia de transfusiones de concentrados de hematíes de al menos 12 semanas, evaluada desde la semana 1 hasta el final del tratamiento. Las regiones sombreadas son los intervalos de confianza del 95%. HR = hazard ratio. NE = no estimable.



Referencias

1. Robin M, de Witte T. Myelodysplastic Syndromes. 2019.
2. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2239–52.
3. Red Española de de Cáncer (REDECAN) - Proyecto HematoRedecan. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). [cited 2024 Sep 6]. Linfomas, Neoplasias Linfoides y Neoplasias Mieloides: Cifras en España. Available from: <https://redecan.org/storage/documents/7c6e13b7-669d-4bb9-889c-7f19de00636b.pdf>
4. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011 Dec;35(12):1591–6.
5. Miyazaki Y, Tuechler H, Sanz G, Schanz J, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Differing clinical features between Japanese and Caucasian patients with myelodysplastic syndromes: Analysis from the International Working Group for Prognosis of MDS. *Leuk Res*. 2018 Oct;73:51–7.
6. Dotson JL, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome. 2024.
7. Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - “2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2021 Mar 1;96(3):379–94.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200–28.
9. Kuendgen A, Nomdedeu M, Tuechler H, Garcia-Manero G, Komrokji RS, Sekeres MA, et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification-an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021 Mar;35(3):835–49.
10. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454–65.
11. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao LP, et al. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2023 May 20;41(15):2827–42.
12. Chua CC, Fleming S, Wei AH. Clinicopathological aspects of therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019 Mar;32(1):3–12.
13. Castelli R, Bergamaschini L, Schiavon R, Lambertenghi-Delilieri G. Personalized treatment strategies for elderly patients with myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Hematol*. 2017 Dec 2;10(12):1077–86.
14. López Arrieta JM, De Paz R, Altés A, Del Cañizo C. Síndrome mielodisplásico en el paciente mayor: valoración geriátrica integral y recomendaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2012 Feb;138(3):119.e1-119.e9.
15. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 Feb;32(2):142–56.
16. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3607–13.
17. del Castillo Rueda A, Ravell Aumaitre JC, Khosravi Shahi P, Alvarez-Sala Walter LA. [Iron overcharge in myelodysplastic syndromes and iron chelation therapy]. *An Med Interna*. 2007 Nov;24(11):565–6.

18. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Epoetin Alpha (Procedure No. EMEA/H/C/WS1406) (EMA/CHMP/549796/2018). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epoetin-alfa-hexal-h-c-726-ws-1406-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf
19. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Reblozyl (Procedure No. EMEA/H/C/004444/0000) (EMA/270924/2020). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Luspatercept (Reblozyl®) en anemia dependiente de transfusiones asociada a síndromes mielodisplásicos o betatalasemia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-103-2023-Reblozyl.pdf>
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Reblozyl (Procedure No. EMEA/H/C/004444/II/0021) (EMA/112157/2024). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/reblozyl-h-c-4444-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf
22. Ficha Técnica Reblozyl (Luspatercept) polvo para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201452001/FT_1201452001.html#7
23. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2023 Jul;402(10399):373–85.
24. Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2024 Sep;11(9):e646–58.
25. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020 Jan 9;382(2):140–51.
26. Balleari E, Rossi E, Clavio M, Congiu A, Gobbi M, Grosso M, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol*. 2006 Mar;85(3):174–80.
27. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2393–400.
28. Platzbecker U., Symeonidis A., Oliva E N, Goede J S, Delforge M, Mayer J, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2017; 31(9), 1944-1950.

Fe de erratas

Con fecha 11 de marzo de 2025, se han corregido las siguientes erratas:

- En la página 2, se ha corregido la siguiente frase: “En el primero, anteriormente incluido en su mayoría dentro del grupo de SMD con sideroblastos en anillo (SA), en *SF3B1* con una frecuencia de variante alélica de al menos el 10%” por “En el primero, anteriormente conocido como SMD con sideroblastos en anillo (SA), los pacientes presentan una mutación en *SF3B1* con una frecuencia de variante alélica de al menos el 10%”
- En la página 4, donde decía “Reblozyl” se ha añadido “Luspatercept (Reblozyl)”
- En la página 6. Se ha corregido “eu” por “que”
- En la página 9, se ha corregido “etnia” por “raza”
- En la página 10, se ha corregido “participantes del COMMANDS” por “pacientes del ensayo COMMANDS”
- En el Anexo, tabla A1, se ha corregido “Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio., con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina” por “Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio” y “efectos adversos” por “eventos adversos”.