



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Ο ρόλος των "παγίδων" των συνδετών του μετατρεπτικού αυξητικού
παράγοντα**

β, sotatercept και luspatercept, στη θαλασσαιμία

**The role of Transforming Growth Factor β ligand “traps”, sotatercept and
luspatercept, in thalassemia**

Όνομα: Διαμαντοπούλου Λυδία

Αρ. μητρώου: 20170017

Επάγγελμα: Συντονίστρια κλινικών μελετών

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ: Γαβριατοπούλου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια
Θεραπευτικής-Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Ο ρόλος των "παγίδων" των συνδετών του μετατρεπτικού αυξητικού
παράγοντα**

β, sotatercept και luspatercept, στη θαλασσαιμία

**The role of Transforming Growth Factor β ligand “traps”, sotatercept and
luspatercept, in thalassemia**

Όνομα: **Διαμαντοπούλου Λυδία**

Αρ. μητρώου: **20170017**

Επάγγελμα: **Συντονίστρια κλινικών μελετών**

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Γαβριατοπούλου Μαρία (επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τέρπος Ευάγγελος

Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ζαγουρή Φλώρα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΑΘΗΝΑ 2019

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος	6
Περίληψη	7
Abstract	9
Εισαγωγή	11
1. Θαλασσαιμία - Εισαγωγή.....	11
α θαλασσαιμία	11
β θαλασσαιμία	13
2. Αντιμετώπιση της β θαλασσαιμίας – κύριοι άξονες	15
Η αντιμετώπιση της αναιμίας - Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές	15
1. Μεταγγίσεις.....	17
2. Υδροξυουρία.....	18
3. Αποσιδήρωση	21
4. Σπληνεκτομή.....	23
5. Άλλα θεραπευτικά μέτρα	23
6. Αλλογενής μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων	24
7. Γονιδιακή θεραπεία	25
8. Άλλες καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές	27
3. «Παγίδες» συνδέτη του TGFβ (sotatercept, luspatercept).....	28
Υλικά και μέθοδοι	30
Αποτελέσματα.....	33
Περιγραφή κλινικών μελετών	33
Α. Μελέτη για τον καθορισμό της ασφάλειας και της ανοχής του Sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία.....	34
Β. Μία ανοικτή μελέτη (αύξησης δόσης) Φάσης II για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ACE-536 (luspatercept) σε ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία (A536-04).....	39
Γ. Μελέτη επέκτασης ACE-536 - β Θαλασσαιμία (A536-06).....	43

Δ. Μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Luspatercept έναντι Placebo σε ενήλικες ασθενείς που χρήζουν τακτικών μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω β θαλασσαιμίας (BELIEVE)	47
Ε. Μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Luspatercept σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ενήλικες ασθενείς με β θαλασσαιμία (BEYOND).....	53
Αποτελέσματα μελετών.....	60
Αποτελέσματα από τη «Μελέτη για τον καθορισμό της ασφάλειας και της ανοχής του Sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία».....	60
Αποτελέσματα μελετών luspatercept	74
Αποτελέσματα μελέτης ACE536 (A536-04 και A536-06)	75
Αποτελέσματα μελέτης Believe.....	76
Συζήτηση.....	78
Παγίδες συνδετών του TGFβ – περιγραφή, προκλινικά και πρώιμα κλινικά δεδομένα	79
Sotatercept.....	79
Luspatercept.....	80
Γενικά σχόλια για τις κλινικές μελέτες των sotatercept και luspatercept.....	82
Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης ACE-011.....	84
Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης ACE-536 (A536-04/A536-06)	87
Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης BELIEVE.....	88
Γενικά σχόλια - Συμπεράσματα	88
Βιβλιογραφία	91

Στον αδελφό μου

Πρόλογος

Έχοντας ολοκληρώσει τη μεταπτυχιακή διπλωματική μου εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άτομα που με βοήθησαν στην αποπεράτωσή της.

Καταρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω την τριμελή μου επιτροπή, την επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια κα. Μαρία Γαβριατοπούλου, τον Καθηγητή κ. Ευάγγελο Τέρπο, και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Φλώρα Ζαγουρή.

Ευχαριστώ επίσης ιδιαιτέρως τον κ. Ιωάννη Ντάναση ο οποίος ήταν στο πλάι μου και με την ενθάρρυνση και τις οδηγίες του κατάφερα να ολοκληρώσω την εργασία μου. Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κωνσταντόπουλο που με ώθησε να επιλέξω το συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα και την κ. Έρση Βοσκαρίδου η οποία μου πρόσφερε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με την αντιμετώπιση ασθενών με θαλασσαιμικά σύνδρομα στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Επίσης, τον σύζυγό μου Παναγιώτη Ζάχαρη ο οποίος με παρότρυνε να ξεκινήσω με αισιοδοξία το μεταπτυχιακό μου και με υπομονή και επιμονή να συνεχίσω ως το τέλος. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδελφό μου Παναγιώτη Διαμαντόπουλο για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε για την αποπεράτωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Η β θαλασσαιμία αποτελεί ένα χρόνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται κυρίως από αναιμία οφειλόμενη σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η αντιμετώπιση της μείζονος μορφής συνίσταται σε χρόνια μεταγγισιοθεραπεία, ενώ και οι ασθενείς με ενδιάμεση β θαλασσαιμία καθίστανται συχνά μεταγγισιοεξαρτώμενοι με την πάροδο του χρόνου. Η μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων και η γονιδιακή θεραπεία είναι οι μόνες θεραπευτικές επιλογές που προσφέρουν ίαση, αλλά με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα τελευταία έτη ερευνώνται δύο νέοι παράγοντες που αποτελούν «παγίδες» συνδετών του TGFβ, το sotatercept και το luspatercept, οι οποίοι σε προκλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική επίδραση στην ερυθροποίηση.

Η παρούσα εργασία αναλύει τη δράση τους μέσα από κλινικές μελέτες που ολοκληρώθηκαν ή βρίσκονται σε εξέλιξη. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση των σχετικών όρων στο διαδίκτυο και αναλύθηκαν τα δεδομένα που αφορούν τόσο στο σχεδιασμό των μελετών όσο και στα δημοσιευμένα αποτελέσματα.

Η αναζήτηση απέδωσε μία μελέτη για το sotatercept και τέσσερις για το luspatercept. Δημοσιευμένα αποτελέσματα υπάρχουν για τη μελέτη του sotatercept και για τρεις από τις μελέτες του luspatercept. Η μελέτη του sotatercept έδειξε σημαντική βελτίωση στην ερυθροποίηση, στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και το φορτίο μεταγγίσεων. Από τις μελέτες φάσης II του luspatercept επιβεβαιώθηκε η ασφάλεια του φαρμάκου, ενώ τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη μελέτη φάσης III που ακολούθησε ήταν εντυπωσιακά σ' ότι αφορά την αποτελεσματικότητά του (21.4% υπό luspatercept πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι 4,5% υπό

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

placebo, $p < 0,0001$ και 19,6% μείωση 33% στο φορτίο μεταγγίσεων σε σύγκριση με 3,6% αντιστοίχως, $p < 0,0001$).

Ο καινοτόμος τρόπος δράσης και η υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αναμένεται να οδηγήσουν στην έγκριση του luspatercept στη β θαλασσαιμία.

Abstract

B thalassemia is a chronic disease characterized by anemia due to ineffective erythropoiesis and peripheral haemolysis. The treatment of b thalassemia major includes chronic transfusions that may be complicated by iron overload. Patients with thalassemia intermedia may become transfusion dependent overtime. Hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy are the only curative treatment options, but the associated morbidity and mortality rates are high. During the past few years, two newly introduced agents, sotatercept and luspatercept, have been under investigation. They constitute TGFb ligand traps and they have been proven effective in stimulating erythropoiesis.

The present study analyzes the available clinical trials on sotatercept and luspatercept. An internet-based search was performed, and the resulting data on design, implementation, and outcomes of the published trials were analyzed.

One study on sotatercept and four on luspatercept were found. Published data were available on the sotatercept trial and on three of the luspatercept trials. The sotatercept trial showed a significant improvement in erythropoiesis, hemoglobin levels, and the transfusion load of treated patients. The phase II studies on luspatercept confirmed the safety of the drug, while the preliminary results on the efficacy of the drug from the phase III study that followed were impressive (21.4% in the luspatercept group achieved the primary endpoint versus 4,5% in the placebo group, $p < 0,0001$ and 19,6% a reduction of 33% in the transfusion load versus 3,6% respectively, $p < 0,0001$).

The innovative mechanism of action along with the efficacy and safety results are expected to lead to the approval of luspatercept for b thalassemia patients.

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

Εισαγωγή

1. Θαλασσαιμία - Εισαγωγή

Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δύο α και δύο β, που σχηματίζουν ένα τετραμερές στην τεταρτοταγή μορφή. Οι πάσχοντες από θαλασσαιμία παράγουν μειωμένη είτε την α είτε την β σφαιρίνη.

Η θαλασσαιμία χωρίζεται σε κατηγορίες ανάλογα με τη σφαιρίνη που παράγεται σε χαμηλότερες ποσότητες από τις φυσιολογικές. Στην α θαλασσαιμία παράγεται μειωμένη ποσότητα α-σφαιρίνης, ενώ αντίστοιχα στη β θαλασσαιμία παρατηρείται έλλειψη της β-σφαιρίνης (Γεράσιμος Α Πάγκαλης, 2008).

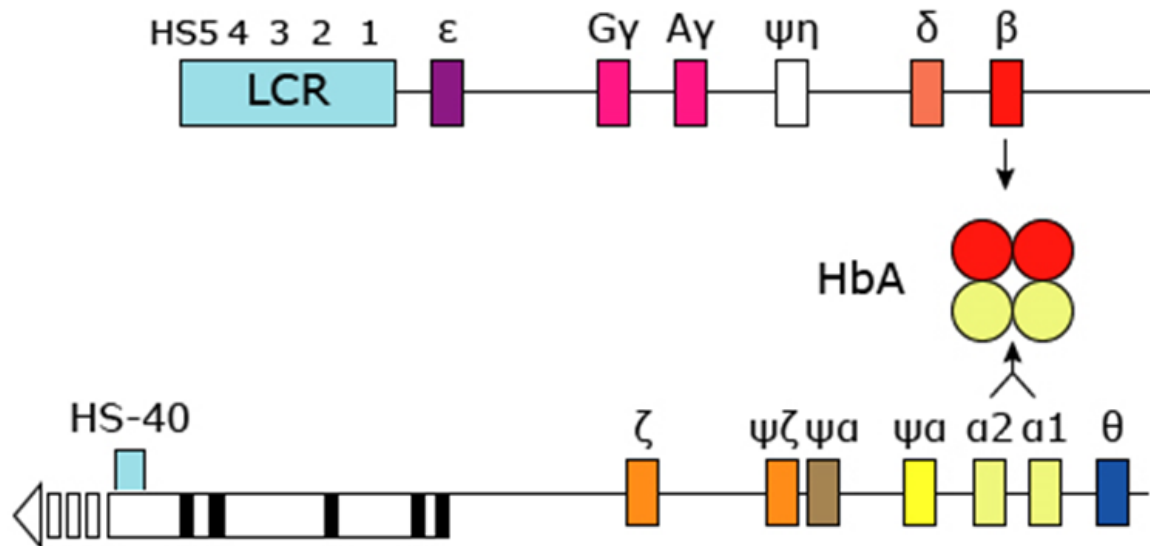
Η β-σφαιρίνη κωδικοποιείται από ένα μοναδικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 (*HBB*), ενώ η α-σφαιρίνη από δύο πολύ στενά συνδεδεμένα γονίδια στο τελομερικό άκρο του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 16 (Εικόνα 1). Επομένως, δεδομένου του διπλασιασμού των χρωμοσωμάτων η β-σφαιρίνη κωδικοποιείται από δύο αλληλόμορφα γονίδια ενώ η α-σφαιρίνη κωδικοποιείται από τέσσερα αλληλόμορφα γονίδια.

α θαλασσαιμία

Η α θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από περιορισμό ή καταστολή της παραγωγής των αλυσίδων της α-σφαιρίνης που οφείλεται σε απώλεια τμήματος του DNA που περιλαμβάνει ένα ή δύο γονίδια α-σφαιρίνης (*HBA1* και το *HBA2*) (Weatherall D., 1995). Η μειωμένη παραγωγή της α-αλυσίδας έχει ως αποτέλεσμα την περίσσεια των β-αλυσίδων στους ενήλικες και των γ-αλυσίδων στα νεογνά. Υπάρχουν 4 είδη α θαλασσαιμιών: ετερόζυγη α θαλασσαιμία (μετάλλαξη σε 1 ή 2 από τα α-γονίδια),

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

αιμοσφαιρινοπάθεια Η (μετάλλαξη στα 3 από τα 4 α-γονίδια) και εμβρυϊκός ύδρωπας (μετάλλαξη και στα 4 α-γονίδια) που είναι και θανατηφόρος.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του γονιδίου της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης στο χρωμόσωμα 11 (πάνω) και της α αλυσίδας στο χρωμόσωμα 16 (κάτω). Από <http://globin.cse.psu.edu/html/images.html>.

Έτσι, όταν υπάρχει έλλειψη ενός ή δύο γονιδίων α-σφαιρίνης, το άτομο είναι σιωπηλός φορέας χωρίς συμπτώματα, ενώ όταν λείπουν ή έχουν βλάβη τρία γονίδια α-σφαιρίνης, το άτομο πάσχει από αιμοσφαιρινοπάθεια Η με χαρακτηριστικά την αιμολυτική αναιμία και τη σπληνομεγαλία (Gabuzda TG.,1966). Μία ακόμα αιμοσφαιρινοπάθεια είναι η αιμοσφαιρινοπάθεια Constant Spring κατά την οποία παρατηρείται επιμήκυνση των α-αλυσίδων με αποτέλεσμα τη μη αποτελεσματική σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (Cappellini M-D et al, 2010, Rund D and Rachmilewitz E., 2005). Αιμοσφαιρινοπάθεια Η μπορεί να προκύψει και από συνδυασμό Hb Constant Spring και έλλειψης 2 α-γονιδίων.

β θαλασσαιμία

Η β θαλασσαιμία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *HBB* στο χρωμόσωμα 11. Η σοβαρότητα της νόσου εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή (ή την αναστολή της σύνθεσης) β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα η περίσσεια των α-αλυσίδων να σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ, σχηματίζοντας αντίστοιχα την αιμοσφαιρίνη A2, η παρουσία των οποίων έχει σπουδαία διαγνωστική αξία, και την αιμοσφαιρίνη F.

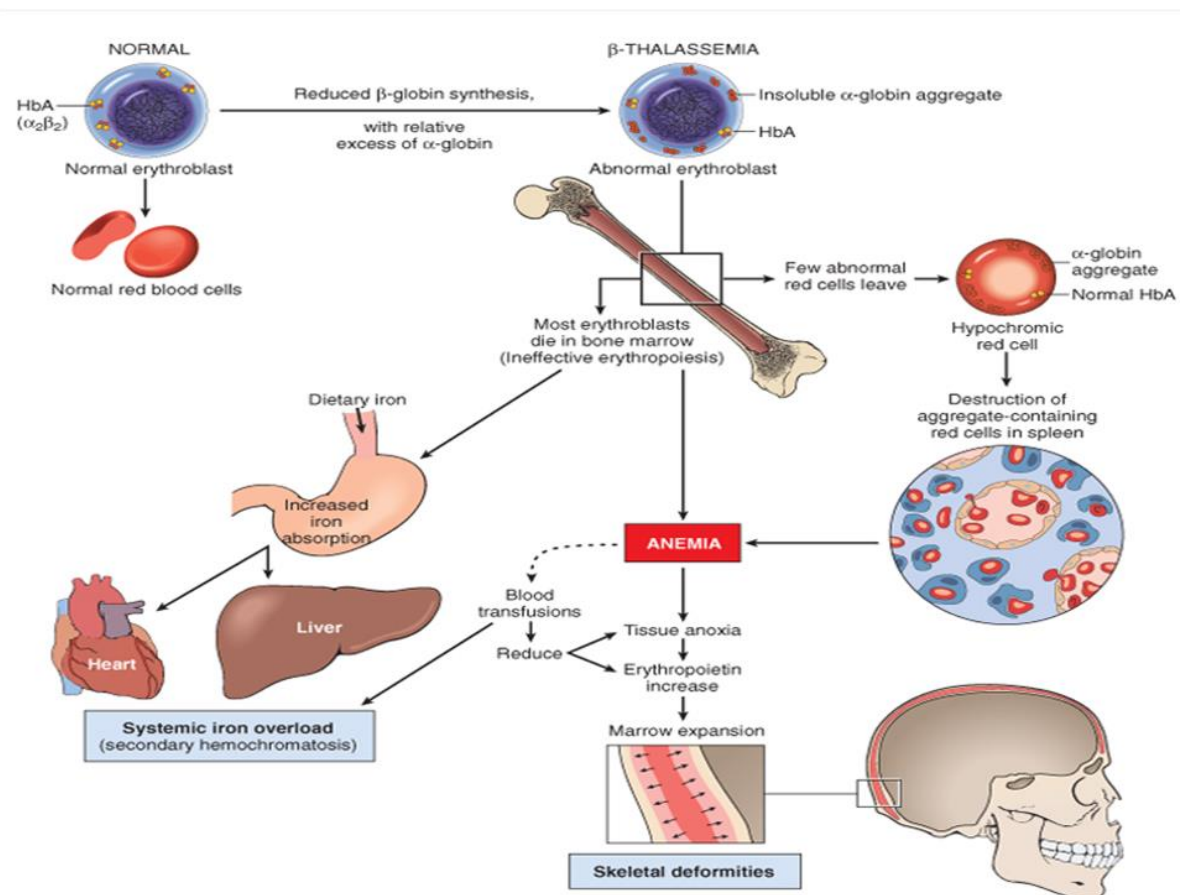
Εμφανίζεται σε ομόζυγη μορφή (μείζων β-μεσογειακή αναιμία) και ετερόζυγη μορφή (στίγμα μεσογειακής αναιμίας). Στην περίπτωση της ομόζυγης μορφής οι ασθενείς κληρονομούν τα υπεύθυνα γονίδια για τη νόσο και από τους δύο γονείς. Έτσι, υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης των β αλυσίδων που έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση του συνολικού ποσού αιμοσφαιρίνης που περιέχεται στα ερυθροκύτταρα και τη βαριά υποχρωμία. Λόγω της μειωμένης παραγωγής β αλυσίδων, παρατηρείται αύξηση παραγωγής των γ και δ αλυσίδων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ποσότητας των F και A αιμοσφαιρινών που περιέχονται στα ερυθροκύτταρα.

Η ανεπαρκής περιεκτικότητα των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη προκαλείται από την περίσσεια των α αλυσίδων και οδηγεί στην παραγωγή υπόχρωμων και μικρού μεγέθους ερυθρών αιμοσφαιρίων (μικροκυττάρωση). Ακόμα ένα αποτέλεσμα είναι η αναποτελεσματική ερυθροποίηση και η οξειδωτική καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και των ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Οι προερυθροβλάστες οι οποίοι ωριμάζουν στο μυελό των οστών, μεταφέρονται ως ώριμα ερυθροκύτταρα στο αίμα αλλά φέρουν και έγκλειστα σωμάτια με αποτέλεσμα

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

να αποβάλλονται πρώιμα στον σπλήνα, στο ήπαρ και στο μυελό των οστών προκαλώντας αιμόλυση.

Η β θαλασσαιμία προκαλεί αναιμία η οποία εμφανίζεται στους πρώτους μήνες της ζωής, καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού κατά την ηλικία των 10 ετών, χολολιθίαση, ηπατομεγαλία, υπερσπληνισμό, ευαισθησία στις λοιμώξεις, τυπικό μογγολοειδές προσώπείο, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια και καθυστέρηση της εμφάνισης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου (Εικόνα 2). Η ετερόζυγος μορφή χαρακτηρίζεται από υποχρωμία/μικροκυττάρωση και ήπια αναιμία χωρίς συμπτώματα.



Εικόνα 2. Οι πολλαπλές επιδράσεις της παθολογικής ερυθροποίησης στη β θαλασσαιμία. Διαγραμματική απεικόνιση των επιπτώσεων της στο σκελετό, το ήπαρ, την καρδιά και άλλους ιστούς (<https://doctorschittagong.blogspot.com/2013/12/blog-post.html>).

2. Αντιμετώπιση της β θαλασσαιμίας – κύριοι άξονες

Οι κύριοι στόχοι κατά την αντιμετώπιση των ασθενών με β θαλασσαιμία είναι:

1. Η αντιμετώπιση της αναιμίας (εάν είναι αρκετά σοβαρή ώστε να προκαλεί συμπτώματα).
2. Η μείωση της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης που μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα προβλήματα όπως η διαταραχή της ανάπτυξης, του οστικού μεταβολισμού, ο υπερσπληνισμός και αισθητικά προβλήματα.
3. Η πρόληψη της αιμοσιδήρωσης.
4. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών της αιμοσιδήρωσης.

Επιπλέον, είναι απαραίτητη η ανοσοποίηση των μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών έναντι της ηπατίτιδας Β.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας - Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές

Η αντιμετώπιση διαφέρει ανάλογα με τον τύπο της αναιμίας. Οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία είναι τυπικά μεταγγισιοεξαρτώμενοι οπότε η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι αναπόφευκτη. Η παρακολούθηση των αποθηκών του σιδήρου και η χρήση χηλικών παραγόντων είναι βασικά συστατικά της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων και η ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες μπορεί να αποτελέσουν επιλογές για επιλεγμένους ασθενείς. Οι ασθενείς με ενδιάμεσο φαινότυπο μπορεί να μην είναι μεταγγισιοεξαρτώμενοι και να χρήζουν διαλείπουσας υποστήριξης με μεταγγίσεις σε περιόδους ερυθροποιητικού stress όπως επί λοίμωξης ή κύησης. Άλλοτε μπορεί να καταστούν

μεταγγισιοεξαρτώμενοι όπως οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία. Οι ασθενείς με ελάσσονα θαλασσαιμία δεν χρήζουν συνήθως παρεμβάσεων για την αναιμία ή πρόσθετη ιατρική φροντίδα. Παρόλα αυτά οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για τη διάγνωση ώστε να μην υποβάλλονται σε περιττό έλεγχο ή εμπειρική σιδηροθεραπεία εξ αιτίας λανθασμένης διάγνωσης σιδηροπενίας, καθώς και για προγεννητικό έλεγχο (Cazzola M et al, 1997).

Οι στόχοι της αντιμετώπισης της αναιμίας περιλαμβάνουν τη μείωση των συμπτωμάτων και της νοσηρότητας που σχετίζονται με την αναιμία (διαταραχή της ανάπτυξης στα παιδιά, εξωμυελική αιμοποίηση, υπερσπληνισμός, αιμοσιδήρωση) (Rachmilewitz EA and Giardina PJ, 2011, Higgs DR et al, 2012, Liu C and Grossman BJ, 2015).

Παλαιότερα, πριν τη δεκαετία του 1960, χορηγούνταν μεταγγίσεις όταν η αιμοσφαιρίνη κυμαινόταν μεταξύ 5 και 6 g/dL προκειμένου να διατηρηθούν στη ζωή οι ασθενείς οι οποίοι κατέληγαν στη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους κυρίως λόγω λοιμώξεων ή καρδιακής ανεπάρκειας. Σήμερα, ικανοποιητική θεραπεία με μεταγγίσεις θεωρείται εκείνη που διατηρεί την αιμοσφαιρίνη για τους ενήλικες μεταξύ 9-14 g/dL και για τα παιδιά μεταξύ 10-13 g/dL. Αυτή η προσέγγιση της «υπερμετάγγισης» διαφέρει σ' ότι αφορά τα όρια που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση άλλων αναιμιών, όπου ο στόχος είναι μόνο η αύξηση της αιμοσφαιρίνης πάνω από ένα συγκεκριμένο επίπεδο με όσο το δυνατό μικρότερο αριθμό μεταγγίσεων (Musallam KM et al, 2013, Rund D and Rachmilewitz E, 2005, Taher AT et al, 2011, Borgna-Pignatti C, 2007, Olivieri NF, 1999).

Οι ασθενείς με β θαλασσαιμία μπορεί να αναπτύξουν αναιμία και εξαιτίας άλλων αιτίων που πρέπει να αντιμετωπίζονται, όπως αιμόλυση από ανεπάρκεια της

αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD), ανεπάρκεια φυλλικού οξέος λόγω αυξημένων αναγκών εξαιτίας της χρόνιας αιμόλυσης, απλαστική κρίση λόγω λοίμωξης από παρβοϊό B19, αιμολυτική κρίση, υπερσπληνισμός και εξωμυελική αιμοποίηση.

1. Μεταγγίσεις

Μείζων β θαλασσαιμία. Συνιστάται χρόνια μεταγγισιοθεραπεία σε τακτική βάση για την αναστολή της μείωσης της αιμοσφαιρίνης κάτω από προκαθορισμένο όριο. Σύμφωνα με αυτή την τακτική «υπερμεταγγίσεων» συνιστώνται επίπεδα αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης περίπου στα 9,5-10 g/dL ως ένδειξη για χορήγηση μετάγγισης. Ο αριθμός των μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων εξαρτάται από το μέγεθος του σώματος του ασθενούς και τα βασικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Οι μεταγγίσεις συνήθως ξεκινούν όταν υπάρξει συμπτωματική αναιμία, κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (Carr S et al, 1995, Singer ST, 2000, Yi JS et al, 2009, Lee SY et al, 2007, Lücke T et al, 2005).

Ενδιάμεση β θαλασσαιμία. Οι φαινότυποι στην ενδιάμεση θαλασσαιμία εμφανίζουν μεγάλο εύρος, συνεπώς οι μεταγγίσεις χορηγούνται ανάλογα με τις ανάγκες, ορισμένες φορές μόνο σε περιπτώσεις ερυθροποιητικού stress. Πολλοί ασθενείς θα καταλήξουν τελικά μεταγγισιοεξαρτώμενοι, αλλά αυτό μπορεί να μην συμβεί παρά μετά την 3^η ή 4^η δεκαετία της ζωής. (Aessopos A et al, 2007)

Η απόφαση για έναρξη τακτικών μεταγγίσεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι δυσκολότερη και πρέπει να είναι εξατομικευμένη με βάση την ηλικία, τις επιπλοκές της νόσου και το φορτίο ενός προγράμματος τακτικών μεταγγίσεων. Συνήθως πρόγραμμα υπερμεταγγίσεων ξεκινά όταν ο ασθενής έχει σημεία καρδιοαναπνευστικής διαταραχής, εξωμυελική αιμοποίηση, ή υπερσπληνισμό και

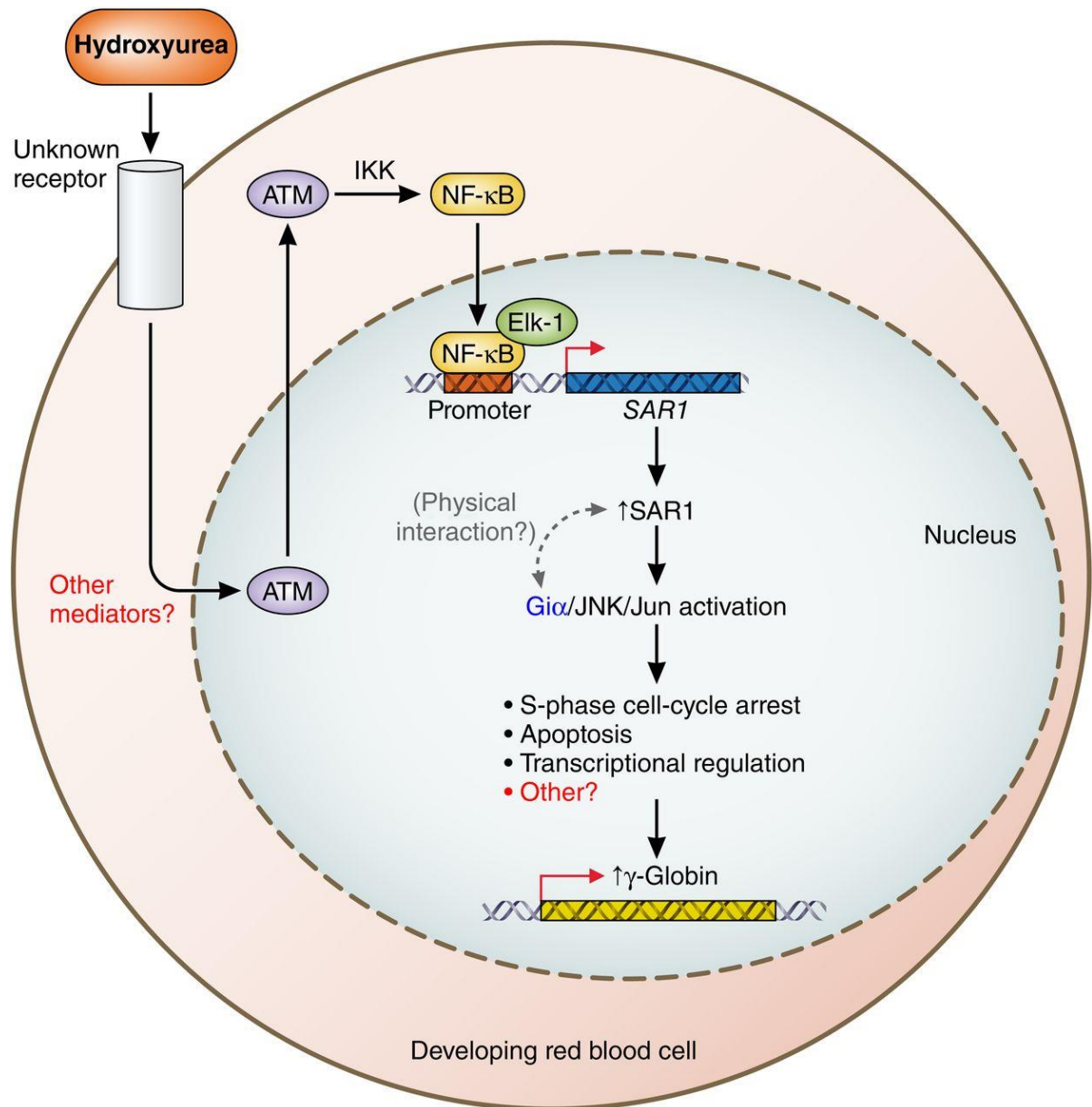
Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

συνήθως όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πέφτουν κάτω από τα 7 g/dL. (Taher AT et al, 2011)

Τα οφέλη του προγράμματος υπερμεταγγίσεων περιγράφονται σε μελέτες παρατήρησης στις οποίες ασθενείς με θαλασσαιμία μεταγγίζονταν με χρήση διαφορετικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης. Δεν υπάρχουν όμως δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες.

2. Υδροξυουρία

Η χορήγηση υδροξυουρίας ξεκίνησε από την ανάγκη για αύξηση της αιμοσφαιρίνης F, διότι παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλότερη αιμοσφαιρίνη F έχουν ηπιότερη κλινική εικόνα. Η υδροξυουρία δρα ως εξής: οι ερυθροβλάστες που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης A είναι πιο ευαίσθητοι στην μυελοκατασταλτική δράση των κυτταροτοξικών φαρμάκων σε σχέση με αυτούς που ευθύνονται για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης F (Εικόνα 3). Έτσι, η υδροξυουρία καταστέλλει την ερυθροβλαστική υπερπλασία του μυελού και ενεργοποιεί τις ερυθροβλάστες που παράγουν αιμοσφαιρίνη F. Τα διαστήματα μεταξύ των μεταγγίσεων αυξάνονται μετά την χορήγηση υδροξυουρίας και μάλιστα η ταυτόχρονη χορήγηση ερυθροποιητίνης βελτιώνει ακόμη περισσότερο την εικόνα.



Εικόνα 3. Μοντέλο για την επαγόμενη από την υδροξυουρία ενεργοποίηση της της μεταγραφής στα κύτταρα της ερυθράς σειράς. Η υδροξυουρία δεσμεύεται σε άγνωστο κυτταρικό υποδοχέα και προκαλεί ενεργοποίηση της οδού NF- κ B που με τη σειρά της ενεργοποιεί τη μεταγραφή του υποκινητή του SAR1. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση του JNK/Jun και τελικά επηρεάζει τον κυτταρικό κύκλο και ενισχύει την έκφραση της γ -σφαιρίνης (Green NS, 2014).

Η υδροξυουρία από μόνη της δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην τροποποίηση της πορείας της νόσου σε αντίθεση με τα σημαντικά οφέλη που έχει για τους

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι προσπάθειες συνεπώς στρέφονται προς συνδυασμούς της με άλλους παράγοντες.

Η αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας στη μείωση των απαιτήσεων σε μεταγγίσεις στη θαλασσαιμία αξιολογήθηκε σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε δεδομένα από 709 μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία που ωστόσο έχρηζαν περιοδικών μεταγγίσεων (Algiraigri AH et al, 2017). Για ασθενείς που χρειάζονταν ≥ 4 μεταγγίσεις τον χρόνο, η χρήση της υδροξυουρίας σχετίστηκε με 42% μείωση των απαιτήσεων σε μεταγγίσεις και μείωση των απαιτήσεων σε μεταγγίσεις κατά το ήμισυ ή περισσότερο στο 79% (95% CI 71-86%). Η θεραπεία ήταν καλώς ανεκτή αλλά η παρακολούθηση ήταν βραχεία (ένα ή δύο χρόνια στις περισσότερες μελέτες).

Μία τυχαioποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε δύο δόσεις υδροξυουρίας (10 έναντι 20 mg/kg ημερησίως) σε ασθενείς με θαλασσαιμία ανέφερε υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με τη χαμηλότερη δόση υδροξυουρίας (μέση διαφορά 2,4 mg/dL, 95% CI 2,0 - 2,8). Η μελέτη δεν αναφέρεται στην επίδραση του φαρμάκου στις απαιτήσεις σε μεταγγίσεις.(Foong WC et al, 2016)

Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της υδροξυουρίας στη θαλασσαιμία σε σύγκριση με τη δρεπανοκυτταρική νόσο μπορεί να σχετίζεται με τις διαφορές στην ερυθροποιητική δραστηριότητα στα δύο αυτά νοσήματα. Στη δρεπανοκυτταρική νόσο, η δρεπάνωση και η αιμόλυση συμβαίνουν κυρίως στην περιφερική κυκλοφορία, όπου η μειωμένη τάση σε οξυγόνο οδηγεί σε πολυμερισμό της αιμοσφαιρίνης. Αντίθετα, η θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από αναποτελεσματική ερυθροποίηση στο μυελό των οστών με αποτυχία της φυσιολογικής ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων και πρόωμο θάνατο των ερυθροβλαστών. Αυτή η διαδικασία της

ενδομυελικής αιμόλυσης διαφέρει από την ενδαγγειακή αιμόλυση της δρεπανοκυτταρικής νόσου. Η υδροξυουρία φαίνεται να βελτιώνει την παραγωγή HbF στα ερυθροκύτταρα αλλά δεν βελτιώνει την ενδαγγειακή αιμόλυση και την απόπτωση. Επιπρόσθετα, η υδροξυουρία είναι μυελοκατασταλτική, κάτι που μπορεί να επιδεινώνει την αναιμία στη θαλασσαιμία σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι στη δρεπανοκυτταρική νόσο. Επίσης είναι πιθανό, ότι τα οφέλη της υδροξυουρίας στη δρεπανοκυτταρική νόσο οφείλονται και στις επιδράσεις της στα αγγεία, στην φλεβοαπόφραξη και στη μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, τα οποία δεν αποτελούν πρόβλημα στη θαλασσαιμία.

3. Αποσιδήρωση

Καθώς ο οργανισμός δε διαθέτει μηχανισμό αποβολής του σιδήρου που βρίσκεται σε περίσσεια, είναι απαραίτητη η αγωγή αποσιδήρωσης των τακτικά μεταγγιζόμενων ασθενών, μειώνοντας την αιμοσιδήρωση η οποία αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι αποθήκες σιδήρου σε τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά με χρήση των επιπέδων της φερριτίνης του ορού, αλλά και μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς και ήπατος σε ασθενείς με σημεία βλάβης οργάνων όταν υπάρχει σημαντική αύξηση της φερριτίνης ή όταν οι τιμές της φερριτίνης δεν συνάδουν με τις κλινικές εκδηλώσεις.

Θεραπεία αποσιδήρωσης ξεκινά στις ακόλουθες περιπτώσεις (Angelucci E et al, 2008)

1. Έναρξη προγράμματος τακτικών μεταγγίσεων
2. Φερριτίνη ορού >1000 ng/mL
3. Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ >3 mg ανά g ξηρού βάρους
4. Μετάγγιση πάνω από 20-25 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στη μείζονα θαλασσαιμία, η αποσιδήρωση ξεκινά πριν την ηλικία των 6 ετών, ενώ στην ενδιάμεση θαλασσαιμία, η ανάγκη για αποσιδήρωση εξαρτάται από την έναρξη τακτικών μεταγγίσεων. Μετά την έναρξη προγράμματος αποσιδήρωσης, χρειάζεται στενή παρακολούθηση. (Taher A et al, 2008)

Ο χηλικός παράγοντας του σιδήρου που χορηγούνται συνηθέστερα στο παρελθόν ήταν η δεσφεριοξαμίνη ενδοφλεβίως. Επειδή η ενδοφλέβια αγωγή δεν είναι καλώς ανεκτή από τον ασθενή, υπήρξε η ανάγκη για ανεύρεση χηλικών παραγόντων χορηγούμενων από του στόματος. Η δεφεριπρόνη είναι ένας από του στόματος χηλικός παράγοντας που χορηγείται καθημερινώς. Ο συνδυασμός των δύο παραπάνω έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικότερος σε σχέση με την αποκλειστική χορήγηση της δεφериοξαμίνης. Επίσης, η συνδυαστική αγωγή με ασκορβικό οξύ βοηθά στην αποβολή του σιδήρου από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Ένας αποτελεσματικότερος παράγοντας αποσιδήρωσης είναι η δεφερασιρόξη (EXJADE®) που χορηγείται από του στόματος και αυτό διευκολύνει τους ασθενείς καθώς οι περισσότεροι απ' αυτούς έπρεπε να λαμβάνουν δεσφεριοξαμίνη ενδοφλεβίως για να διασφαλιστεί η αποτελεσματική αποσιδήρωση. Είναι ο πρώτος από του στόματος παράγοντας αποσιδήρωσης που εγκρίθηκε στις Η.Π.Α για το σκοπό αυτό. Εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (Food and Drug Administration - FDA) το Νοέμβριο 2005 και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) στη συνέχεια. Πρόκειται για έναν τρισθενή συνδέτη, που δεσμεύει το σίδηρο με υψηλή συγγένεια, σε αναλογία δύο προς ένα. Η δεφερασιρόξη προωθεί την απέκκριση του σιδήρου κυρίως μέσω των κοπράνων. Ενδείκνυται στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη αντενδείκνυεται ή είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με μείζονα β μεσογειακή αναιμία με

υπερφόρτωση σιδήρου χωρίς συχνές μεταγγίσεις αίματος.(El-Beshlawy A , 2008, Cappellini M, 2007)

4. Σπληνεκτομή

Σπληνεκτομή χρειάζεται όταν υπάρχει κάποιο από τα ακόλουθα ευρήματα.

1. Σοβαρή αναιμία (οφειλόμενη στη θαλασσαιμία)
2. Μεγάλη αύξηση των απαιτήσεων σε μεταγγίσεις (διπλασιασμός των αναγκών εντός περιόδου ενός έτους)
3. Καθυστέρηση της ανάπτυξης
4. Υπερσπληνισμός που οδηγεί σε κυτταροπενίες
5. Συμπτωματική σπληνομεγαλία
6. Σπληνικό έμφρακτο ή θρόμβωση της σπληνικής φλέβας

Η σπληνεκτομή μπορεί να μειώσει της απαιτήσεις σε μεταγγίσεις και να βοηθήσει στη μείωση της αιμοσιδήρωσης, αλλά και να βελτιώσει τις κυτταροπενίες. Τα οφέλη αυτά πρέπει να ζυγίζονται έναντι των κινδύνων της επέμβασης. Συχνά η σπληνεκτομή πραγματοποιείται ταυτόχρονα με χολοκυστεκτομή λόγω της συνυπάρχουσας χολολιθίας. (Rachmilewitz EA et al , 2011, Graziano JH et al, 1981, Cohen AR et al, 2008, Baum C et al, 2003)

5. Άλλα θεραπευτικά μέτρα

Η χορήγηση φυλλικού οξέος είναι επιβεβλημένη σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία καθώς ο οργανισμός καταναλώνει μεγάλες ποσότητες προκειμένου ο μυελός των οστών να καταφέρει να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά και σε οποιοδήποτε ασθενή με ενδιάμεση θαλασσαιμία εμφανίζει σημεία χρόνιας αιμόλυσης. Συνιστάται επίσης οι ασθενείς με θαλασσαιμία να αποφεύγουν συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν σίδηρο.

Απαραίτητοι επίσης είναι και κάποιοι άλλοι έλεγχοι όπως ο ενδοκρινολογικός, παράλληλα με τον έλεγχο σωματικής ανάπτυξης των ασθενών κατά την εφηβεία, η χορήγηση ορμονικής υποκατάσταση, ενώ απαιτείται και έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά τον έλεγχο για οστεοπόρωση, ο ασθενής θα πρέπει να κάνει περιοδικά έλεγχο οστικής πυκνότητας και να λαμβάνει συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

6. Αλλογενής μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (AAMAK) είναι πιθανή θεραπευτική επιλογή για τη θαλασσαιμία, κατάλληλη για άτομα με σοβαρή νόσο (μεταγγισιοεξαρτώμενοι με β θαλασσαιμία). Εντούτοις, οι τοξικότητες της μεταμόσχευσης και η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση αποτελούν σημαντικό πρόβλημα, ακόμα και για τους καταλληλότερους υποψήφιους [νεαρά παιδιά χωρίς συννοσηρότητες και ασυμβατότητες στα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA)]. Η έλλειψη κατάλληλου δότη ή η έλλειψη διαθέσιμων πηγών για να πραγματοποιηθεί η AAMAK είναι μείζονα εμπόδια που ελαχιστοποιούν την επιλογή της για πολλούς ασθενείς. Η AAMAK στην α θαλασσαιμία (αιμοσφαιρινοπάθεια Η) δεν είναι καλά τεκμηριωμένη ως εκ τούτου δεν είναι καθιερωμένη ως θεραπευτική επιλογή.

Παρά τα εμπόδια, η AAMAK είναι κατάλληλη για επιλεγμένους ασθενείς, όπως παιδιά με μείζονα β θαλασσαιμία που υποβάλλονταν χρονίως σε μεταγγίσεις και αποσιδήρωση, όταν έχουν κατάλληλο δότη. Η απόφαση για το αν και πότε θα πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση είναι περίπλοκη και θα πρέπει να γίνεται μόνο σε συνεννόηση με ειδικό για τη θαλασσαιμία, σε συνδυασμό με έμπειρο κέντρο μεταμόσχευσης. Η πρόκληση είναι ότι η θνησιμότητα και οι σημαντικές νοσηρότητες που σχετίζονται με την AAMAK είναι χαμηλότερες όταν αυτή πραγματοποιηθεί κατά

την πρώτη δεκαετία της ζωής, πριν από την χορήγηση αποσιδήρωσης ή/και την εμφάνιση συννοσηροτήτων όπως η ίνωση ήπατος ή ο υπερσπληνισμός.

Παρόλα αυτά, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση με τη συμβατική θεραπεία, συχνά δεν είναι σαφής. Συνήθως τα άτομα με υπερσπληνισμό υποβάλλονται σε σπληνεκτομή πριν την ΑΑΜΑΚ. Η απόφαση μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την ύπαρξη κατάλληλου δότη. Γενικότερα, ένα παιδί που είναι μεταγγισιοεξαρτώμενο, χρήζει αποσιδήρωσης και έχει κατάλληλο δότη, θα πρέπει να αξιολογείται νωρίς για την πιθανότητα ΑΑΜΑΚ. (Angelucci E et al, 2014)

Καθώς οι ερευνητικές μέθοδοι για την πραγματοποίηση ΑΑΜΑΚ, όπως η χρήση μερικώς κατάλληλων δοτών και μειωμένης έντασης ή μη μυελοκατασταλτικών σχημάτων θεραπείας εξελίσσονται, οι ενδείξεις μπορεί να διευρυνθούν ειδικά σε εφήβους και νέους ενήλικες. Έτσι, κάθε μεταγγισιοεξαρτώμενος ασθενής ή ασθενής με σημαντικές συννοσηρότητες όπως η επιβράδυνση της ανάπτυξης ή οι οστικές παραμορφώσεις, μπορεί να παραπεμφθεί προς αξιολόγηση για μεταμόσχευση.

7. Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία είναι ακόμα υπό διερεύνηση και αφορά στη χρήση μεταγωγής με ιό ενός φυσιολογικά λειτουργούντος γονιδίου β σφαιρίνης σε αυτόλογα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή/και τη διερεύνηση τεχνικών επεξεργασίας γονιδιώματος για την επιδιόρθωση παθογόνων γονιδίων β σφαιρίνης.(Srivastava A and Shaji RV, 2017)

Η γονιδιακή θεραπεία περιλαμβάνει απαραίτητως την αυτόλογη μεταμόσχευση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων επειδή το γονίδιο αντικατάστασης (ή διορθωμένο γονίδιο) πρέπει να ενσωματωθεί σε ένα αρχέγονο κύτταρο.

Η γονιδιακή θεραπεία για την θαλασσαιμία αποτελεί πρόκληση επειδή απαιτείται αυστηρά ρυθμισμένη μακροχρόνια έκφραση του γονιδίου αντικατάστασης σε ποσοτικά πολύ υψηλά επίπεδα. Ο φορέας στόχευσης είναι κρίσιμος, καθώς πρέπει να υπάρχει στενή ρύθμιση των επιπέδων έκφρασης β σφαιρίνης ώστε να ταιριάζει (αλλά όχι να υπερβαίνει) με τα επίπεδα έκφρασης της α σφαιρίνης.

Δύο μελέτες του 2018 περιέγραψαν τη χρήση της γονιδιακής θεραπείας σε 22 μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία.(Thompson AA et al, 2018). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση χρησιμοποιώντας αυτόλογα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στα οποία έγινε μεταγωγή με τον φορέα LentiGlobin BB305, που κωδικοποιεί ένα μεταλλαγμένο γονίδιο β σφαιρίνης (T87Q). Η παραλλαγή επιτρέπει την ποσοτικοποίηση του επιπέδου έκφρασης από το διαγονίδιο. Τα κλινικά οφέλη ήταν εντυπωσιακά, ειδικά σε ασθενείς με μερική παραγωγή αιμοσφαιρίνης Α πριν τη θεραπεία. Στους ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο, τα αποτελέσματα ήταν θετικά αλλά όχι θεραπευτικά. Μετά από κατά μέσο όρο 26 μήνες, 12 από τους 13 ασθενείς με μη β₀/β₀ γονότυπο απεξαρτήθηκαν από τις μεταγγίσεις, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ 9,2 και 13,7 g/dL. Μεταξύ αυτών και εννιά ασθενείς με ετεροζυγωτία για αιμοσφαιρίνη E και μετάλλαξη β₀. Στους 9 ασθενείς με β₀/β₀ γονότυπο ή δύο αντίγραφα της μετάλλαξης IVS1-110, ο μέσος ετήσιος αριθμός μεταγγίσεων μειώθηκε κατά 74% και τρεις από τους εννιά απεξαρτήθηκαν από τις μεταγγίσεις.

Οι τοξικότητες της θεραπείας ήταν σημαντικές καθώς αφορούσαν αυτές της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν αναμενόμενα και αφορούσαν στη μυελοκαταστολή από τη βουσουλφάνη. Δεν υπήρχαν επιπρόσθετες τοξικότητες από την ίδια τη μεταφορά του γονιδίου.

Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν τη σημαντικότητα αλλά και τους περιορισμούς και τις προκλήσεις της γονιδιακής θεραπείας. Μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για τη διαπίστωση της ισχύος της μετασχηματισμένης γονιδιακής δραστηριότητας κρίνεται απαραίτητο. Οι ανησυχίες για την ασφάλεια που σχετίζονται με αυτή και άλλες προσεγγίσεις γονιδιακής θεραπείας είναι πρωταρχικής σημασίας. Η χρήση των λεντι-ϊικών αντί των ρετροϊικών φορέων φαίνεται να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη μέθοδο. Τα τροποποιημένα αυτόλογα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα πρέπει να είναι μη ανοσογόνα (η ανοσογονικότητα μπορεί να οφείλεται σε «διαρροή» της έκφρασης των πρωτεϊνών του φορέα) και πρέπει να υποστηρίζει τη μακροπρόθεσμη έκφραση του γονιδίου αντικατάστασης. Η σχετική έρευνα συνεχίζεται.(Srivastava A and Shaji RV , 2017, May C et al, 2002, Cavazzana-Calvo M et al, 2010, Nicolini FE et al, 2002)

8. Άλλες καινοτόμες θεραπευτικές επιλογές

Η ερυθροποίηση μπορεί να υποβοηθηθεί με τη χρήση νεότερων παραγόντων μέσω επιγενετικών μηχανισμών. Τέτοιες θεραπευτικές επιλογές είναι οι υπομεθυλιωτικοί παράγοντες, όπως η δεσιταμπίνη η οποία έχει χρησιμοποιηθεί σε μία μελέτη λόγω του ότι μπορεί να ενισχύσει την έκφραση της γ σφαιρίνης και έτσι να αυξήσει τα επίπεδα της HbF.(Olivieri NF et al, 2011). Οι αναστολείς της αποακετυλάσις των ιστονών (histone deacetylase inhibitors – HDACi) ενεργοποιούν την έκφραση της γ σφαιρίνης και μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της HbF.(Perrine SP et al, 1993, Faller DV and Perrine SP, 1995). Η ανεπαρκής οξυγόνωση των ιστών στη θαλασσαιμία προκαλεί αντιρροπιστική αύξηση στην ερυθροποιητίνη του ορού που διεγείρει την ερυθροποίηση και μπορεί να συμβάλει στην αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Επιπλέον, η ενίσχυση της έκφραση της κινάσης JAK2 ενδέχεται να συμβάλει. Σε μία μελέτη 27 ασθενών με μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία

χορηγήθηκε ο αναστολέας της JAK2 ρουξολιτινίμπη και βρέθηκε ότι 44% των ασθενών μείωσαν τις απαιτήσεις τους σε μεταγγίσεις, ενώ στο 25% των ασθενών υπήρξε και μείωση του μεγέθους του σπληνός.(Taher AT et al, 2018). Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων. Τέλος, παράγοντες που επιδρούν στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα όπως συνδέτες του kit μπορεί να έχουν επίσης θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας. Σε μία in vitro μελέτη, η προσθήκη συνδέτη του kit σε κύτταρα ασθενών με θαλασσαιμία οδήγησε σε αύξηση του πολλαπλασιασμού, μείωση της απόπτωσης και αύξηση των επιπέδων της HbF.(Gabbianelli M et al, 2008)

3. «Παγίδες» συνδέτη του TGFβ (sotatercept, luspatercept)

Τα τελευταία έτη έχουν αναπτυχθεί δύο παράγοντες που προάγουν την ερυθροποίηση με τρόπο πολύ διαφορετικό από αυτό της ερυθροποιητίνης. Πρόκειται για το sotatercept και το luspatercept που αποτελούν και το αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

Το sotatercept (ACE-011) είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη, προϊόν σύντηξης, που αποτελείται από την εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα ακτιβίνης τύπου IIA (ActRIIA) η οποία είναι συνδεδεμένη με το τμήμα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1 με αναβολική δραστηριότητα για τα οστά. Το sotatercept συνδέεται επιλεκτικά με την ακτιβίνη αναστέλλοντας τη δέσμευσή της στην ActRIIA και την επακόλουθη σηματοδότηση μέσω της ActRIIA, με αποτέλεσμα τη διέγερση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας και την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και ως εκ τούτου την επαγωγή της οστικής αναδόμησης και την αυξημένη οστική πυκνότητα και αντοχή. Το τμήμα Fc αυτής της πρωτεΐνης σύντηξης προσδένεται στον υποδοχέα διάσωσης FcRN αποτρέποντας τη λυσοσωμική

αποικοδόμησή του, επεκτείνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής του στο κυκλοφορικό σύστημα. (https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI%20Thesaurus&code=C104012 [Accessed 21 Feb. 2019])

Το luspatercept είναι επίσης μια διαλυτή, ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, προϊόν σύντηξης, αποτελούμενη από μια τροποποιημένη μορφή της εξωκυττάριας περιοχής του υποδοχέα ανθρώπινης ακτιβίνης τύπου IIb (ActRIIb) συνδεδεμένη με την ανθρώπινη Fc περιοχή IgG1 με δραστηριότητα στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το luspatercept αναστέλλει διάφορους συνδέτες της υπερ-οικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β. Αυτό παρεμποδίζει την ενεργοποίηση ποικίλων μελών της υπεροικογένειας του TGF-β στο τελικό στάδιο της ερυθροποίησης και οδηγεί σε αυξημένη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς. Αυτός ο παράγοντας ενισχύει τελικά την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και αποτρέπει την αναιμία. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268409?term=ace536&rank=2> [Accessed 18 Feb. 2019]).

Υλικά και μέθοδοι

Στόχος της τρέχουσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάδειξη των διαθέσιμων ως σήμερα δεδομένων σχετικά με τη δράση, την κλινική αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα των παγιδών συνδέτη (ligand traps) του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGFβ), sotatercept και luspatercept, όπως αυτά καταγράφονται σε κλινικές μελέτες με τους παραπάνω παράγοντες σε ασθενείς με θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήσα αναζήτηση των παρακάτω όρων στο διαδίκτυο:

Sotatercept

Luspaterpt

TGFβ ligand trap

Thalassemia

Beta-thalassemia

Η αναζήτηση έγινε στους ακόλουθους ιστοχώρους

1. <https://clinicaltrials.gov>

Στόχος της αναζήτησης ήταν η ανεύρεση του συνόλου των κλινικών μελετών (φάσης 1, 2, 3, ή 4) που έχουν πραγματοποιηθεί και αφορούν στη χρήση του sotatercept και του luspatercept σε ασθενείς με θαλασσαιμία. Στην ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των κλινικών μελετών ανεξάρτητα από τη φάση στην οποία βρίσκονται, δηλαδή καταγράφηκαν δεδομένα από μελέτες που είτε έχουν ολοκληρωθεί και έχουν δημοσιευμένα αποτελέσματα, είτε βρίσκονται σε εξέλιξη και δεν έχουν ακόμα δημοσιευμένα αποτελέσματα (ανεξαρτήτως αν έχει ή δεν έχει ολοκληρωθεί η φάση

της ένταξης ασθενών). Από την αναζήτηση αποκλείστηκαν μελέτες σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, αναιμία σχετιζόμενη με νεφρική νόσο, ή άλλη χρόνια αναιμία.

Καταγράφηκαν στοιχεία σχετικά με το σχεδιασμό της μελέτης, τις ομάδες των συμμετεχόντων ασθενών (placebo, ομάδα ερευνητικού προϊόντος), τους πρωτεύοντες και δευτερεύοντες στόχους της μελέτης, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, καθώς και κάποιες επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν στο σπόνσορα του ερευνητικού προϊόντος, την ημερομηνία έναρξης και την ημερομηνία ολοκλήρωσης της μελέτης.

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Στόχος της αναζήτησης ήταν η ανεύρεση δημοσιευμένων άρθρων σχετικά με τη χρήση του sotatercept και του luspatercept σε ασθενείς με θαλασσαιμικά σύνδρομα. Και πάλι αποκλείστηκαν μελέτες σε ασθενείς με άλλες μορφές χρόνιας αναιμίας στις οποίες έχουν μελετηθεί τα παραπάνω φάρμακα.

3. Book of Abstracts του ετήσιου συνεδρίου της Αμερικανικής Αιματολογικής εταιρείας (Annual Meeting of the American Society of Hematology – ASH) που έλαβε χώρα στο San Diego, από 01 ως 04 Δεκεμβρίου 2018.

Στόχος της αναζήτησης ήταν η ανεύρεση περιλήψεων εργασιών που ανακοινώθηκαν στο συνέδριο και αφορούσαν στη χρήση του sotatercept και του luspatercept σε ασθενείς με θαλασσαιμικά σύνδρομα. Αποκλείστηκαν μελέτες που αφορούσαν στη χρήση των φαρμάκων σε ασθενείς με άλλα νοσήματα. Καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικές με τα αποτελέσματα των μελετών (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια).

4. Γεράσιμος Α. Πάγκαλης «Αιματολογία στην Κλινική Πράξη», Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Νοέμβριος 2008.

Χρησιμοποίησα το ανωτέρω σύγγραμμα ως σύγγραμμα αναφοράς για την καταγραφή πληροφοριών σχετικά με τη γενετική, την παθοφυσιολογία και την αντιμετώπιση των θαλασσαιμικών συνδρόμων (α- και β θαλασσαιμία). Έγινε εστίαση στην παθοφυσιολογία της αναιμίας στη β θαλασσαιμία και στα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα για την αντιμετώπισή της.

Στη συνέχεια καταγράφηκαν τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του sotatercept και του luspatercept στη β θαλασσαιμία.

Αποτελέσματα

Η αναζήτηση στον ιστότοπο <https://clinicaltrials.gov> απέδωσε 1 κλινική μελέτη για το sotatercept και 4 κλινικές μελέτες για το luspatercept σε ασθενείς με ενδιάμεση ή μείζονα β θαλασσαιμία. Αποκλείστηκαν κλινικές μελέτες που αφορούσαν σε άλλα νοσήματα. Συγκεκριμένα, για το sotatercept αποκλείστηκαν 15 κλινικές μελέτες (2 για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 1 για αναιμία Blackfan-Diamond, 3 για πολλαπλό μυέλωμα, 2 για αναιμία σε συμπαγείς όγκους, 1 για αναιμία σε μυελοϊνωση, 2 για αναιμία χρόνιας νεφρικής νόσου, 2 για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, 1 για οστεοπόρωση, 1 για αναιμία από χημειοθεραπευτικά) και για το luspatercept αποκλείστηκαν 6 μελέτες (1 για πρωτοπαθή μυελοϊνωση, 4 για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και 1 για αναιμία σε μετεμμηνοπαυσιακές υγιείς γυναίκες).

Περιγραφή κλινικών μελετών

Ακολούθως περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των 5 κλινικών μελετών που αφορούν στη β θαλασσαιμία και για τα δύο φάρμακα.

Περιγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά των κλινικών μελετών

1. Τίτλος, κωδικός μελέτης
2. Σπόνσορας
3. Σύντομη περιγραφή της μελέτης
4. Νόσος, υπό μελέτη πληθυσμός
5. Παρέμβαση
6. Φάση
7. Σχεδιασμός (κατανομή ασθενών, μοντέλο παρέμβασης, συγκάλυψη, κτλ)
8. Ημερομηνία έναρξης/λήξης
9. Αριθμός ενταγμένων ασθενών (ημερομηνία αποκοπής 01 Φεβρουαρίου 2019)

10. Στόχοι/καταληκτικά σημεία (πρωταρχικά και δευτερεύοντα)

11. Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού

Σε αυτή τη φάση θα περιγραφούν μόνο τα ανωτέρω χαρακτηριστικά καθώς πολλές από τις μελέτες αυτές δεν έχουν ακόμη δημοσιευμένα αποτελέσματα. Ακολούθως θα περιγραφούν τα αποτελέσματα όσων εκ των μελετών έχουν δημοσιευθεί έως σήμερα (Φεβρουάριος 2018).

Ακολουθεί περιγραφή της μελέτης που αφορά στο sotatercept.

A. Μελέτη για τον καθορισμό της ασφάλειας και της ανοχής του Sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635?term=sotatercept&cond=Thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019]).

Επίσημος τίτλος: Μια ανοικτή μελέτη φάσης IIa προσδιορισμού δόσης για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και ανοχής του sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες με β μεσογειακή αναιμία.

Σπώνσορας: Celgene

Περιγραφή μελέτης: Μελέτη προσδιορισμού δόσης για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και ανοχής του Sotatercept (**ACE-011**) σε ενήλικες πάσχοντες από β-μεσογειακή αναιμία.

Νόσος	Παρέμβαση/ Θεραπεία
	Sotatercept 0.1 mg/kg
Μείζων β μεσογειακή αναιμία	Sotatercept 0,3 mg/kg
Ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία	Sotatercept 0,5 mg/kg
	Sotatercept 0,75 mg/kg

Sotatercept 1.0 mg/kg

Sotatercept 1.5 mg/kg

Φαση: II

Σχεδιασμός μελέτης

Τύπος μελέτης	Παραεμβατική
Κατονομή	Μη τυχαιοποιημένη
Μοντέλο παρέμβασης	Παράλληλος σχεδιασμός
Συγκάλυψη	Ανοικτή
Πρωταρχικός σκοπός	Θεραπεία
Ημερομηνία έναρξης της μελέτης:	10 Οκτωβρίου 2012
Ημερομηνία λήξης της μελέτης:	2 Ιουλίου 2015
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης της μελέτης:	28 Φεβρουαρίου 2020
Αριθμός ενταγμένων ασθενών ως σήμερα (Φεβρουάριος 2019)	46

Σκέλη και παρεμβάσεις

Χορήγηση sotatercept υποδορίως κάθε 21 ημέρες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας στα ακόλουθα σκέλη (δοσολογικά επίπεδα)

Σκέλος 0,1 mg/kg

Σκέλος 0,3 mg/kg

Σκέλος 0,5 mg/kg

Σκέλος 0,75 mg/kg

Σκέλος 1.0 mg/kg

Σκέλος 1.5 mg/kg

Πρωταρχικοί στόχοι

- Εύρεση πιθανής συνιστώμενης δόσης (PRD)
- Η PRD θα καθοριστεί με εκτίμηση των κριτηρίων αποτελεσματικότητας και των παραμέτρων ασφάλειας με βάση τις τρεις πρώτες δόσεις του **Sotatercept** που χορηγήθηκαν, τουλάχιστον για 21 ημέρες μετά την πρώτη δόση για όλες τις εκτιμώμενες δόσεις. Η PRD του **Sotatercept** θα οριστεί ως η υψηλότερη δόση στην οποία, όχι πάνω από ένας στους έξι ασθενείς θα παρουσιάζει τοξικότητα που περιορίζει τη δόση. Η δόση του **Sotatercept** που συνιστάται, θα καθοριστεί από την ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και των παραμέτρων ασφάλειας καθώς και από τα δεδομένα τροποποίησης δόσης. Η παράμετρος της αποτελεσματικότητας καθορίζεται ως εξής: για τους μεταγγισιοεξαρτώμενους με ενδιάμεση και μείζονα β μεσογειακή αναιμία, μείωση του φορτίου μεταγγίσεων πάνω από 20% σε σχέση με το υπολογισμένο φορτίο μεταγγίσεων κατά την ένταξη στη μελέτη για κάθε ασθενή, ενώ για τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία, η αύξηση της Hb πάνω από 1 g/dl σε σχέση με την Hb κατά την ένταξη στη μελέτη διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.
- Πραγματική συνιστώμενη δόση

- Η συνιστώμενη δόση του **Sotatercept** θα καθορίσει ακολουθώντας τα κριτήρια αποτελεσματικότητας και τις παραμέτρους ασφάλειας καθώς και τα δεδομένα τροποποίησης της δόσης. Η παράμετρος της αποτελεσματικότητας καθορίζεται ως εξής: για τους μεταγγισιοεξαρτώμενους με ενδιάμεση και μείζονα β μεσογειακή αναιμία, η μείωση του φορτίου μεταγγίσεων πάνω από 20% σε σχέση με το υπολογισμένο φορτίο μεταγγίσεων κατά την ένταξη για κάθε ασθενή, ενώ για τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία, η αύξηση της Hb πάνω από 1 g/dl σε σχέση με την Hb κατά την ένταξη διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων.

Δευτερεύοντες στόχοι

- Εκτίμηση της μείωσης του φορτίου μεταγγίσεων σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ενδιάμεση και μείζονα β μεσογειακή αναιμία.
- Αριθμός των συμμετεχόντων με ανεπιθύμητα συμβάντα
- Φαρμακοκινητική (PK): Παρατηρηθείσα μέγιστη συγκέντρωση (Cmax)
- Φαρμακοκινητική (PK): Χρόνος ως τη μέγιστη συγκέντρωση (Tmax)
- Φαρμακοκινητική (PK): Περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου
- Φαρμακοκινητική (PK): Συγκέντρωση anti-Sotatercept αντισωμάτων στον ορό
- Αύξηση επιπέδων αιμοσφαιρίνης από την ένταξη στη μελέτη σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία

Κριτήρια καταλληλότητας

Στη συγκεκριμένη μελέτη μπορούν να συμμετέχουν ασθενείς άνω των 18 ετών και των δύο φύλων.

Κριτήρια ένταξης

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

Οι ασθενείς που μπορούν να συμμετέχουν στη μελέτη θα πρέπει να

1. Είναι διαγνωσμένοι από μείζονα ή ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία
2. Είναι μεταγγισιοεξαρτώμενοι (πάνω από 2 μονάδες ανά μήνα, να μην υπάρχει περίοδος >45 ημερών χωρίς μετάγγιση στο διάστημα των τελευταίων 168 ημερών πριν από την ένταξη στη μελέτη)
3. Έχουν τιμή αιμοσφαιρίνης $\leq 10,5$ g/dL σε διάστημα 168 ημερών πριν από την ένταξη στη μελέτη
4. Είναι μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι (καμία μετάγγιση ή κατ' εξαίρεση λιγότερες από μία μετάγγιση σε διάστημα 168 ημερών πριν από την ένταξη στη μελέτη)
5. Έχουν καθαρή κρεατινίνη >60 ml/min
6. Απουσία ηπατική δυσλειτουργίας.

Κριτήρια αποκλεισμού

1. Ενεργός ηπατίτιδα C
2. Ηπατίτιδα B
3. HIV λοίμωξη
4. Γνωστό ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων $\geq$ βαθμού 3
5. Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης
5. Μείζονα καρδιακά προβλήματα όπως καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιακή αρρυθμία που χρήζει θεραπείας
6. Συμμετοχή σε οποιαδήποτε άλλη μελέτη σε διάστημα μικρότερο των 28 ημερών πριν τη συμμετοχή στη μελέτη
7. Μακροχρόνια θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή όπως ηπαρίνη και βαρφαρίνη

8. Λήψη διφωσφονικών σε διάστημα 3 μηνών πριν την ένταξη στη μελέτη
9. Μη ελεγχόμενη υπέρταση (επιτρέπεται ρυθμισμένη υπέρταση $\leq$ βαθμού 1)
10. Επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Ακολουθεί η περιγραφή των τεσσάρων μελετών του luspaterecept.

B. Μία ανοικτή μελέτη (αύξησης δόσης) Φάσης II για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ACE-536 (luspaterecept) σε ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία (A536-04).

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749540?term=ace-536&rank=4>
[Accessed 18 Feb. 2019])

Τίτλος: Μία ανοικτή μελέτη φάσης II για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του ACE-536 σε ασθενείς με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία

Σπώνσορας: Acceleron Pharma, Inc.

Σύντομη περιγραφή της μελέτης: Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιδράσεων του ACE-536 σε ασθενείς με β θαλασσαιμία.

Νόσος: Ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία

Φάση: II

Σχεδιασμός

Τύπος μελέτης	Παραμβατική κλινική μελέτη
Μοντέλο παρέμβασης	Μία ομάδα
Συγκάλυψη	Ανοικτή

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

Πρωταρχικός σκοπός Θεραπεία

Ημερομηνία έναρξης της μελέτης: Φεβρουάριος 2013

Ημερομηνία λήξης της μελέτης: Νοέμβριος 2015

Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης της μελέτη: Νοέμβριος 2015

Αριθμός ενταγμένων ασθενών (ημερομηνία αποκοπής 01 Φεβρουαρίου 2019): 64

Σκέλη και παρεμβάσεις

Σκέλος

Παρέμβαση / Θεραπεία

Πειραματικό φάρμακο ACE-536 σε 7
δοσολογικά επίπεδα

Οι ασθενείς λαμβάνουν το ACE-536
(Iuspatencept) υποδορίως κάθε 3
εβδομάδες μέχρι και για 5 κύκλους

Πρωταρχικοί στόχοι

- Αναλογία ασθενών που έχουν ανταπόκριση της ερυθράς σειράς (για περίπου 24 εβδομάδες από την ημερομηνία διαλογής των ασθενών)

Αξιολόγηση ως εξής:

- α) αύξηση αιμοσφαιρίνης ≥ 1.5 g/dL από τη βασική της τιμή για ≥ 14 ημέρες σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
- β) μείωση $\geq 20\%$ στο φορτίο μεταγγίσεων σε σύγκριση με αυτό πριν την ένταξη στη μελέτη σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς

Δευτερεύοντες στόχοι

- Αριθμός των συμμετεχόντων με ανεπιθύμητα συμβάματα
- Μεταβολή στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς

- Μεταβολές στους βιοδείκτες ερυθροποίησης, αιμόλυσης, μεταβολισμού του σιδήρου και των οστών
- Φαρμακοκινητική του ACE-536 (μετρούμενη σε πολλά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, από την ημέρα 1 έως 24 εβδομάδες μετά)

Κριτήρια ένταξης

- Γυναίκες ή άνδρες άνω των 18 ετών
- Διαγνωσμένη ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία
- Σπληνεκτομή ή μέγεθος σπλήνα <18cm στην επιμήκη διάμετρο με υπερηχογράφημα κοιλίας
- Αναιμία (μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <10 g/dL σε 2 μετρήσεις σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς ή μεταγγισιοεξαρτώμενους που χρήζουν μετάγγισης με ≥ 4 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων κάθε 8 εβδομάδες)
- ALT, AST <3 x ανώτερο φυσιολογικό όριο (upper limit of normal – ULN)
- Κρεατινίνη ορού ≤ 1.5 x ULN

Κριτήρια αποκλεισμού

- Οποιαδήποτε πνευμονική, καρδιαγγειακή, ενδοκρινική, νευρολογική, ηπατική, γαστρεντερική, λοιμώδης, ανοσολογική ή ουροποιογεννητική πάθηση θεωρείται από τον ερευνητή μη ελεγχόμενη πριν από τη δόση 1 ημέρα 1 της μελέτης
- Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος
- Συμπτωματική σπληνομεγαλία
- Γνωστή HIV λοίμωξη, ενεργός ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα Α
- Γνωστό θρομβοεμβολικό επεισόδιο βαθμού 3 και άνω

- Κλάσμα εξώθησης <50%
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση με συστολική ≥ 150 mmHg και διαστολική ≥ 95 mmHg
- Καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού ≥ 3
- QTc >450 msec στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
- Αιμοπετάλια $< 100 \times 10^9/L$
- Πρωτεинуρία βαθμού ≥ 2
- Οποιαδήποτε παρεντερική ή από του στόματος αντιμικροβιακή θεραπεία σε διάστημα 28 ημερών από την πρώτη δόση
- Θεραπεία με άλλο ερευνητικό φάρμακο σε διάστημα λιγότερο των 28 ημερών από την πρώτη δόση
- Μετάγγιση μέσα σε διάστημα 7 ημερών από την πρώτη δόση
- Λήψη ή προγραμματισμός για λήψη υδροξυουρίας (σε διάστημα μικρότερο από 90 ημέρες πριν από την πρώτη δόση)
- Σπληνεκτομή σε διάστημα μικρότερο από 56 ημέρες πριν την πρώτη δόση
- Μείζων επέμβαση σε διάστημα μικρότερο από 28 ημέρες από την ημέρα 1 της μελέτης
- Αγωγή αποσιδήρωσης η οποία να έχει ξεκινήσει εντός 56 ημερών από την πρώτη δόση
- Ιστορικό σοβαρών αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων
- Κυτταροτοξικοί παράγοντες, λήψη κορτικοειδών, ανοσοκατασταλτικών ή αντιπηκτικής θεραπείας
- Προηγούμενη θεραπεία με sotatercept ή ACE-536 (luspatercept)

Γ. Μελέτη επέκτασης ACE-536 - β Θαλασσαιμία (A536-06)

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268409?term=ace-536&rank=2>
[Accessed 18 Feb. 2019])

Επίσημος τίτλος: Μία ανοικτή μελέτη επέκτασης φάσης II για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων του ACE-536 σε ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία που είχαν ήδη συμμετάσχει στη μελέτη A536-04.

Σύντομη περίληψη

Η μελέτη A536-06 αποτελεί επέκταση για ασθενείς που είχαν ήδη ενταχθεί στη μελέτη A536-04, με σκοπό να αξιολογηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια και ανοχή του ACE-536 σε ενήλικες ασθενείς με β θαλασσαιμία. Πρόσθετος στόχος είναι να μελετηθούν οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις μέχρι 24 μήνες από τη θεραπεία με ACE-536 για τους ασθενείς που ήδη είχαν λάβει θεραπεία με A536 μέχρι 3 μήνες στη μελέτη A536-04. Το αρχικό δοσολογικό επίπεδο στην A536-06 θα είναι 0,8 mg/kg υποδορίως μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Οι κανόνες τιτλοποίησης/τροποποίησης δόσης θα ακολουθούνται χωριστά σε κάθε ασθενή και θα βασίζονται στα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σπώνσορας: Acceleron Pharma, Inc.

Σχεδιασμός μελέτης

Τύπος μελέτης :	Παραεμβατική
Μοντέλο παρέμβασης:	Μία ομάδα
Συγκάλυψη:	Ανοικτή

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

Πρωταρχικός σκοπός:	Θεραπεία
Αριθμός ενταγμένων ασθενών	64
Ημερομηνία έναρξης της μελέτης	Νοέμβριος 2014
Ημερομηνία λήξης της μελέτης	Φεβρουάριος 2021
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης της μελέτης	Απρίλιος 2021

Πρωταρχικοί στόχοι

1. Μακροχρόνια ασφάλεια και ανοχή του ACE-536 σε ασθενείς με β θαλασσαιμία που είχαν ήδη συμμετάσχει στη μελέτη A536-04 (από την πρώτη δόση - ημέρα 1 - μέχρι το τέλος της θεραπείας - ημέρα 730). Η ασφάλεια και ανοχή θα αξιολογηθεί με καταγραφή και ταξινόμηση όλων των ανεπιθύμητων συμβαμάτων (κλινικών και εργαστηριακών) τα οποία καταγράφονται από τους ερευνητές σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του ερευνητικού φαρμάκου.

Δευτερεύοντες στόχοι

1. Ανταπόκριση της ερυθράς σειράς (8 εβδομάδες) σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
2. Ποσοστό ασθενών με μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης $\geq 1.5\text{g/dL}$ για συνεχόμενο διάστημα 8 εβδομάδων σε σχέση με τη βασική της τιμή, μη επηρεαζόμενη από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων
3. Ανταπόκριση της ερυθράς σειράς (12 εβδομάδες) σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς

4. Ποσοστό ασθενών με μέση αύξηση αιμοσφαιρίνης $\geq 1.5\text{g/dL}$ για συνεχόμενο διάστημα 12 εβδομάδων σε σχέση με τη βασική της τιμή, μη επηρεαζόμενη από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων
5. Ανταπόκριση της ερυθράς σειράς (8 εβδομάδες) σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
6. Ποσοστό ασθενών με μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 20\%$ σε διάστημα διάρκειας 8 εβδομάδων σε σύγκριση με τις 8 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας
7. Ανταπόκριση της ερυθράς σειράς (12 εβδομάδες) σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
8. Ποσοστό ασθενών με μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 50\%$ σε διάστημα διάρκειας 12 εβδομάδων σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας
9. Χρόνος και διάρκεια της ανταπόκρισης της ερυθράς σειράς
10. Χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη ανταπόκρισης της ερυθράς σειράς και συνολική διάρκεια αυτής της ανταπόκρισης
11. Μέση μεταβολή από τη βασική τιμή στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
12. Μέση μεταβολή στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, ανεξάρτητα από μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων
13. Μέση ποσοστιαία μεταβολή από τη βασική τιμή στο φορτίο μεταγγίσεων σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
14. Μέση μεταβολή στο φορτίο μεταγγίσεων από το φορτίο κατά την ένταξη στη μελέτη

15. Μέση μεταβολή στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πριν τη μετάγγιση σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς
16. Μέση μεταβολή στην αιμοσφαιρίνη προ μετάγγισης
17. Αλλαγές στους δείκτες ερυθροποίησης
18. Εκτίμηση των επιπέδων ερυθροποιητίνης, δικτυοερυθροκυττάρων, εμπυρήνων ερυθρών αιμοσφαιρίων (NRBC), διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης
19. Αλλαγές στους δείκτες του μεταβολισμού σιδήρου
20. Εκτίμηση του σιδήρου ορού, TIBC, φερριτίνης ορού, κορεσμού τρανσφερίνης, εψιδίνης και NTBI
21. Φαρμακοκινητικό προφίλ του ACE-536
22. Εκτίμηση του C_{max}, T_{max} και της περιοχής κάτω από τη συγκέντρωση του πλάσματος
23. Εκτίμηση της ποιότητας ζωής με χρήση των εργαλείων Fact-An και SF-36

Κριτήρια ένταξης

- Ολοκλήρωση της περιόδου θεραπείας στη βασική μελέτη A536-04.
- Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <10g/dL σε 2 μετρήσεις (μη επηρεασμένη από μεταγγίσεις)
- Επαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος ή ασθενείς υπό θεραπεία με φυλλικό οξύ
- Αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^9/L$ και $\leq 1.000 \times 10^9/L$
- ALT, AST <3 x ULN
- Κρεατινίνη ορού $\leq 1.5 \times ULN$
- Κλάσμα εξώθησης > 50%

Κριτήρια αποκλεισμού

- Διακοπή ή απόσυρση συγκατάθεσης από τη μελέτη A536-04

- Οποιαδήποτε πνευμονική, καρδιαγγειακή, ενδοκρινική, νευρολογική, ηπατική, γαστρεντερική, λοιμώδης, ανοσολογική ή ουροποιογεννητική νόσος η οποία θεωρείται από τον ερευνητή μη ελεγχόμενη πριν από τη δόση 1 ημέρα 1 της μελέτης
- Συμπτωματική σπληνομεγαλία
- Σπληνεκτομή σε διάστημα 56 ημερών πριν από τη Δόση 1
- Λήψη ή σχεδιασμός για λήψη υδροξουρίας (για διάστημα μικρότερο από 90 ημέρες πριν από την πρώτη δόση)
- Κυτταροτοξικοί παράγοντες, λήψη κορτικοειδών, ανοσοκατασταλτικών ή αντιπηκτικής θεραπείας σε διάστημα 28 ημερών από τη Δόση 1
- Θεραπεία με άλλο ερευνητικό φάρμακο σε διάστημα μικρότερο από 28 ημέρες πριν τη Δόση 1
- Γνωστή HIV λοίμωξη, ενεργός ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα Α
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση με συστολική ≥ 150 mmHg και διαστολική ≥ 100 mmHg
- Γνωστό θρομβοεμβολικό επεισόδιο βαθμού 3 και άνω
- Ιστορικό σοβαρών αλλεργικών και αναφυλακτικών αντιδράσεων

Δ. Μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Luspaterccept έναντι Placebo σε ενήλικες ασθενείς που χρήζουν τακτικών μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω β θαλασσαιμίας (BELIEVE)

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=believe&cond=thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019].)

Επίσημος τίτλος: Μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του luspaterccept σε ενήλικες μεταγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία

Σύντομη περίληψη

Πρόκειται για μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη φάσης III, με σκοπό να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του luspaterecept σε συνδυασμό με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα σε ασθενείς που χρήζουν τακτικών μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω β θαλασσαιμίας.

Η μελέτη χωρίζεται στην περίοδο διαλογής (Screening/Run in period), την περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας, την περίοδο διπλά τυφλής μακροχρόνιας θεραπείας και την περίοδο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία.

Σχεδιασμός μελέτης

Τύπος μελέτης	Παρεμβατική
Αριθμός ενταγμένων ασθενών	335
Μοντέλο παρέμβασης	Παράλληλου σχεδιασμού
Συγκάλυψη	Τετραπλή (συμμετέχων, πάροχος υπηρεσιών φροντίδας, ερευνητής, αξιολογητής αποτελεσμάτων)
Πρωταρχικός σκοπός	Αντιμετώπιση
Ημερομηνία έναρξης της μελέτης	02 Μαΐου 2016
Ημερομηνία λήξης της πρωτογενούς μελέτης	23 Νοεμβρίου 2017
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης της μελέτης	07 Ιουνίου 2025

Σκέλη και παρεμβάσεις

Σκέλος	Παρέμβαση / Θεραπεία
Πειραματικό φάρμακο luspatercept (ACE-536) μαζί με βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα	Οι ασθενείς ξεκινούν το luspatercept σε δοσολογικό επίπεδο 1mg/kg κάθε 21 ημέρες υποδορίως
Placebo (φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα) μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα	Placebo υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες

Πρωταρχικοί στόχοι

1. Ποσοστό ασθενών με αιματολογική βελτίωση από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 14 σε σύγκριση με την εβδομάδα 12 πριν από την ένταξη στη μελέτη. Η αιματολογική βελτίωση ορίζεται ως μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 33\%$ σε σχέση με το βασικό (προ της ένταξης στη μελέτη) φορτίο μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη.

Δευτερεύοντες στόχοι

1. Ποσοστό ασθενών με αιματολογική βελτίωση από την εβδομάδα 37 ως την εβδομάδα 48 σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν από την ένταξη στη μελέτη. Η αιματολογική βελτίωση ορίζεται ως μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 33\%$ σε σχέση με το βασικό (προ της ένταξης στη μελέτη) φορτίο μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων με μείωση τουλάχιστον 2 μονάδων από την εβδομάδα 37 έως την εβδομάδα 48 σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν την ένταξη.
2. Ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ του φορτίου μεταγγίσεων από την εβδομάδα 37 ως την εβδομάδα 48. Ως μείωση $\geq 50\%$ στο φορτίο μεταγγίσεων ορίζεται η

μείωση τουλάχιστον 2 μοναδων από την εβδομάδα 37 ως την εβδομάδα 48 σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν την ένταξη.

3. Ποσοστό ασθενών με μείωση $\geq 50\%$ του φορτίου μεταγγίσεων από την εβδομάδα 13 ως την εβδομάδα 24. Ως μείωση $\geq 50\%$ στο φορτίο μεταγγίσεων ορίζεται η μείωση τουλάχιστον 2 μοναδων από την εβδομάδα 13 ως την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τις 12 εβδομάδες πριν την ένταξη.
4. Μέση μεταβολή από το βασικό (προ της ένταξης στη μελέτη) φορτίο μεταγγίσεων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24.
5. Μέση μεταβολή από τη βασική (προ της ένταξης στη μελέτη) συγκέντρωση του σιδήρου του ήπατος [Liver iron concentration (LIC), mg/g ξηρού βάρους (dw)] με μαγνητική τομογραφία.
6. Μέση μεταβολή από τη βασική (προ της ένταξης στη μελέτη) μέση καθημερινή δόση της θεραπείας αποσιδήρωσης
7. Μέση μεταβολή από τη βασική (προ της ένταξης στη μελέτη) τιμή φερριτίνης ορού
8. Μέση μεταβολή από τη βασική (προ της ένταξης στη μελέτη) μέτρηση οστικής πυκνότητας του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης με τη χρήση Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)
9. Μέση μεταβολή από τη βασική (προ της ένταξης στη μελέτη) συγκέντρωση σιδήρου στο μυοκάρδιο με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας
10. Τα ερωτηματολόγια TranQOL και SF-36 ποιότητας ζωής συμπληρώνονται από τον ασθενή 4 εβδομάδες πριν τη Δόση 1 και στη συνέχεια, τις εβδομάδες 12, 24, 36, 48 καθώς επίσης και κάθε 12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας περιόδου θεραπείας.

11. Η επίδραση του luspatercept στη χρήση πόρων της υγειονομικής περίθαλψης (νοσηλείες) έναντι placebo
12. Η επίδραση του luspatercept στη χρήση πόρων της υγειονομικής περίθαλψης (προηγούμενες συγχωρηγούμενες θεραπείες και επεμβάσεις) έναντι placebo
13. Η επίδραση του luspatercept στη χρήση πόρων της υγειονομικής περίθαλψης (χρήση μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων) έναντι placebo
14. Ποσοστό των μη μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών για ≥ 8 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας
15. Διάρκεια της μείωσης του φορτίου μεταγγίσεων
16. Διάστημα ελεύθερο μεταγγίσεων
17. Διάστημα ως την ανταπόκριση της ερυθράς σειράς
18. Συχνότητα μεταγγίσεων μετά την ένταξη στη μελέτη έναντι placebo
19. Φαρμακοκινητική – AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη)
20. Φαρμακοκινητική - C_{max}
21. Ανεπιθύμητα συμβάματα (έως 9 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση)

Κριτήρια ένταξης

- Άνδρες και γυναίκες ≥ 18 ετών
- Τεκμηριωμένη διάγνωση β θαλασσαιμίας ή αιμοσφαιρινοπάθειας Ε/β θαλασσαιμίας

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

- Τακτικά μεταγγιζόμενοι ασθενείς (μετάγγιση 6-20 μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων στις 24 εβδομάδες πριν την τυχαιοποίηση και απουσία περιόδου ελεύθερης μεταγγίσεων ≥ 35 ημέρες κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου)
- Το ECOG να είναι 0 ή 1

Κριτήρια αποκλεισμού

- Οποιαδήποτε σημαντική νόσος, εργαστηριακή διαταραχή ή ψυχιατρική νόσος εμποδίζει τον ασθενή να συμμετέχει.
- Κάθε κατάσταση που θέτει τον ασθενή σε μη αποδεκτό κίνδυνο εάν συμμετέχει στη μελέτη
- Κάθε κατάσταση που δυσχεραίνει την ικανότητα ερμηνείας δεδομένων της μελέτης
- Διάγνωση αιμοσφαιρινοπάθειας S/β θαλασσαιμίας ή α θαλασσαιμίας
- Ενεργός ηπατίτιδας C (HCV), ηπατίτιδας B ή HIV λοίμωξη
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τα οποία χρήζουν ιατρικής παρέμβασης σε διάστημα μικρότερο από 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Χρήση χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής εκτός και αν έχει γίνει διακοπή τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Αιμοπετάλια $>1000 \times 10^9/L$
- Ελλιπώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Θεραπεία με άλλο ερευνητικό φάρμακο σε διάστημα μικρότερο από 28 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Προηγούμενη συμμετοχή σε μελέτη με sotatercept ή luspatercept

- Χρήση παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) σε διάστημα ≤ 24 εβδομάδων πριν την ένταξη στη μελέτη
- Θεραπεία αποσιδήρωσης εάν έχει ξεκινήσει ≤ 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Λήψη υδροξυουρίας ≤ 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση (ελεγχόμενη θεωρείται η υπέρταση βαθμού ≤ 1)
- Μείζων οργανική βλάβη (ηπατοπάθεια με ALT $>3 \times$ ULN ή ιστορικό/σημεία κίρρωσης, καρδιακή ανεπάρκεια βαθμού ≥ 3 με βάση την ταξινόμηση της New York Heart Association (NYHA), ή σοβαρή αρρυθμία που χρήζει θεραπείας, ή πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου εντός 6 μηνών από την τυχαιοποίηση).
- Πρωτεϊνουρία βαθμού ≥ 3 (με βάση τα NCI CTCAE, έκδοση 4.0)
- Χρόνια συστηματική λήψη κορτικοειδών σε ≤ 12 εβδομάδες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Μείζων χειρουργική επέμβαση σε ≤ 12 εβδομάδες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Ιστορικό σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης
- Κυτταροτοξικοί παράγοντες και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε ≤ 28 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Κύηση, γαλουχία
- Ιστορικό κακοήθειας

Ε. Μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Luspatercept σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ενήλικες ασθενείς με β θαλασσαιμία (BEYOND)

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404?term=beyond&cond=thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019])

Επίσημος τίτλος: Μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη φάσης II, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του luspatercept σε ενήλικες μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία

Σπώνσορας: Celgene

Σύντομη περίληψη

Πρόκειται για μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), πολυκεντρική μελέτη φάσης II, με σκοπό να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του luspatercept (ACE-536) έναντι placebo σε ενήλικες μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία. Η μελέτη αυτή χωρίζεται στην περίοδο screening, στην περίοδο διπλής τυφλής θεραπείας και στην περίοδο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία.

Είναι προγραμματισμένο να τυχαιοποιηθούν 150 ασθενείς σε αναλογία luspatercept προς placebo 2:1

Νόσος	Παρέμβαση / Θεραπεία
Ενδιάμεση β θαλασσαιμία	Luspatercept , placebo, βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία
Σχεδιασμός μελέτης	
Τύπος μελέτης	Παρεμβατική κλινική μελέτη
Κατανομή	Τυχαιοποιημένη
Μοντέλο παρέμβασης	Παράλληλου σχεδιασμού

Συγκάλυψη	Τετραπλή (συμμετέχων, πάροχος υπηρεσιών φροντίδας, ερευνητή, αξιολογητής αποτελεσμάτων)
Πρωταρχικός σκοπός	Θεραπεία
Ημερομηνία έναρξης της μελέτης	1 Φεβρουαρίου 2018
Ημερομηνία λήξης της πρωτογενούς μελέτης	15 Οκτωβρίου 2019
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης	31 Μαρτίου 2020
Αριθμός ενταγμένων ασθενών	150

Σκέλη και παρεμβάσεις

Σκέλος	Παρέμβαση / Θεραπεία
Πειραματικό φάρμακο luspatercept (ACE-536) μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα	Οι ασθενείς ξεκινούν το luspatercept σε δοσολογικό επίπεδο 1 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες και η δόση μπορεί να κλιμακωθεί μέχρι το 1,25 mg/kg
Placebo (φυσιολογικό αλατούχο διάλυμα) μαζί με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα	Placebo, υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες

Πρωταρχικοί στόχοι

1. Ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν αύξηση στη μέση αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τη βασική της τιμή ≥ 1.0 g/dL σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24 απουσία μεταγγίσεων [χρονικό πλαίσιο: έως

περίπου 24 εβδομάδες]. Αυτό το ποσοστό των ασθενών θα συσχετιστεί με την ομάδα του placebo.

Δευτερεύοντες στόχοι

- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική τιμή του αποτελέσματος του NTDT-PRO σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τις βασικές τιμές αιμοσφαιρίνης σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24
- Ποσοστό των ασθενών που έχουν αύξηση στη μέση αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τη βασική της τιμή ≥ 1.0 g/dL
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική του τιμή στο σκορ του FACIT-F σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική του τιμή στο μέσο σκορ του NTDT-PRO σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική της τιμή στην αιμοσφαιρίνη σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 37 έως την εβδομάδα 48
- Ποσοστό των ασθενών με αύξηση ≥ 3 σε σχέση με τη βασική του τιμή του μέσου σκορ του FACIT_F σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24
- Ποσοστό των ασθενών με αύξηση ≥ 3 σε σχέση με τη βασική του τιμή του μέσου σκορ του FACIT_F σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 37 έως την εβδομάδα 48
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική του τιμή στο SF-36 στην εβδομάδα 24 και 48

- Ποσοστό των ασθενών που είναι ελεύθεροι μεταγγίσεων πάνω από 48 εβδομάδες
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική της τιμή της φερριτίνης ορού στην εβδομάδα 24 και 48
- Μέση μεταβολή σε σχέση με τη βασική τιμή του LIC στην εβδομάδα 24 και 48
- Αναλογία ασθενών που είναι ελεύθεροι μεταγγίσεων για 48 εβδομάδες
- Διάρκεια της αύξησης της μέσης αιμοσφαιρίνης ≥ 1.0 g/dL σε σχέση με τη βασική της τιμή
- Μέση μεταβολή από τη βασική του τιμή στο δ MWT στην εβδομάδα 24 και 48
- Ποσοστό των ασθενών που έχουν αύξηση στη μέση αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τη βασική της τιμή ≥ 1.5 g/dL σε συνεχές διάστημα 12 εβδομάδων από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24 απουσία μεταγγίσεων
- Ανεπιθύμητα συμβάματα
- Φαρμακοκινητική - AUC
- Φαρμακοκινητική - C_{max}
- Ποσοστό των ασθενών με βελτίωση της υπερφόρτωσης σιδήρου στην εβδομάδα 24 και 48, όπως μετράται από τη συγκέντρωση σιδήρου ήπατος με MRI

Στόχοι που αφορούν στην ασφάλεια και φαρμακοκινητική

- Αξιολόγηση της ασφάλειας και ανοχής στο luspatercept, συμπεριλαμβανομένης της ανοσογονικότητας
- Αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του luspatercept

Πρόσθετοι στόχοι

- Η αξιολόγηση της επίδρασης του luspatercept έναντι placebo στους δείκτες των εξωμυελικών αιμοποιητικών μαζών, της οστικής πυκνότητας, της

σπληνομεγαλίας, της πνευμονικής υπέρτασης και στα άτομα έλκη όταν αυτά εμφανίζονται

- Η αξιολόγηση της επίδρασης του luspatercept έναντι placebo στη σοβαρότητα της β θαλασσαιμίας όπως μετράται από το σκορ NTDT
- Η εξέταση της σχέσης της βασικής τιμής και της μεταβολής στον παράγοντα διαφοροποίησης της ανάπτυξης 11 (GDF11) και άλλων βιοδεικτών με την ανταπόκριση στη θεραπεία με luspatercept
- Η εξέταση της επίδρασης του luspatercept στην εμβρυική αιμοσφαιρίνη (HbF)
- Η εξέταση της επίδρασης του luspatercept στην αξιοποίηση των πόρων υγείας (HRU)

Κριτήρια ένταξης

- Ασθενείς άνω των 18 ετών
- Τεκμηριωμένη διάγνωση β θαλασσαιμίας ή αιμοσφαιρινοπάθειας E/β θαλασσαιμίας
- Μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς, δηλαδή 0-5 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων σε διάστημα 24 εβδομάδων πριν την περίοδο της ένταξης στη μελέτη
- Μέση αιμοσφαιρίνη $\geq 10\text{g/dL}$
- ECOG 0 ή 1

Κριτήρια αποκλεισμού

- Οποιαδήποτε σημαντική νόσος, εργαστηριακή διαταραχή ή ψυχιατρική νόσος εμποδίζει τον ασθενή να συμμετάσχει
- Κάθε κατάσταση που συγχέει την ικανότητα ερμηνείας δεδομένων από τη μελέτη
- Διάγνωση αιμοσφαιρινοπάθειας S/β θαλασσαιμίας ή α θαλασσαιμίας

- Ενεργή λοίμωξη από ηπατίτιδα C (HCV)
- Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τα οποία χρήζουν ιατρικής παρέμβασης σε διάστημα μικρότερο από 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Χρήση χρόνιας αντιπηκτικής αγωγής εκτός και αν έχει γίνει διακοπή τουλάχιστον 28 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Θεραπεία με άλλο ερευνητικό φάρμακο σε διάστημα μικρότερο από 28 ημέρες πριν από την ένταξη στη μελέτη
- Προηγούμενη συμμετοχή σε μελέτη με sotatercept ή luspatercept
- Αιμοπετάλια $>1000 \times 10^9/L$
- Θεραπεία αποσιδήρωσης εάν έχει ξεκινήσει ≤ 24 εβδομάδες πριν την ημέρα που ο ασθενής θα λάβει φάρμακο
- Λήψη υδροξυουρίας και ερυθροποιητίνης σε διάστημα ≤ 24 εβδομάδες πριν την ένταξη στη μελέτη
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση (ελεγχόμενη θεωρείται η υπέρταση βαθμού ≤ 1)
- Μείζων οργανική βλάβη
- Χρόνια συστηματική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών
- Μείζων χειρουργική επέμβαση σε διάστημα ≤ 12 εβδομάδες πριν από την ένταξη στην μελέτη
- Περίπτωση εγκυμοσύνης
- Ιστορικό σοβαρής αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης
- Ιστορικό ή τρέχουσες κακοήθειες εκτός κι αν ο ασθενής έχει αναρρώσει για πάνω από 5 έτη

Αποτελέσματα μελετών

Από τις παραπάνω 5 περιγραφείσες μελέτες (1 για το sotatercept και 4 για το luspatercept) δημοσιευμένα τελικά αποτελέσματα υπάρχουν μόνο για την παρακάτω μελέτη του Sotatercept «Μελέτη για τον καθορισμό της ασφάλειας και της ανοχής του Sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία». Από τις 4 μελέτες για το luspatercept υπάρχουν προκαταρκτικά δεδομένα για 2, την ACE-536 που παρουσιάστηκαν στο Ετήσιο Συνέδριο της American Society of Hematology (ASH) του 2015 και για τη μελέτη BELIEVE σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου που παρουσιάστηκαν στο πρόσφατο Ετήσιο Συνέδριο της ASH (2018).

Αποτελέσματα από τη «Μελέτη για τον καθορισμό της ασφάλειας και της ανοχής του Sotatercept (ACE-011) σε ενήλικες ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία» (Carpellini, M. et al, 2018)

Οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη εντάχθηκαν σε επτά κέντρα από τη Γαλλία, την Ελλάδα, την Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο από το Νοέμβριο 2012 έως το Νοέμβριο 2014. Η μελέτη εγκρίθηκε από μεμονωμένα θεσμικά όργανα επιτροπών αξιολόγησης στα συμμετέχοντα κέντρα και, όπου κρίθηκε απαραίτητο, από εθνικές υγειονομικές αρχές και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι ασθενείς παρείχαν γραπτό έντυπο συγκατάθεσης. Ο αριθμός εγγραφής στο ClinicalTrials.gov είναι NCT01571635. Με σκοπό να καθοριστεί η ασφαλής και ανεκτή δόση του sotatercept, διεξήχθη μελέτη κλιμάκωσης δόσης. Οι ασθενείς αρχικά εντάχθηκαν σε δύο κοόρτες, λαμβάνοντας δόσεις των 0,1 mg/kg και 0,3 mg/kg, χορηγούμενες υποδορίως κάθε τρεις εβδομάδες. Τέσσερις κοόρτες κλιμάκωσης δόσης με δόσεις 0,5, 0,75, 1,0 και 1,5 mg/kg, ακολούθησαν στη συνέχεια.

Στατιστική ανάλυση

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας διεξήχθησαν στον πληθυσμό με βάση την πρόθεση για θεραπεία, ο οποίος συμπεριλάμβανε τους ασθενείς που εντάχθηκαν για να λάβουν θεραπεία. Οι αναλύσεις ασφαλείας διεξήχθησαν στον πληθυσμό ασφαλείας, που ορίστηκε ως οι ασθενείς που έλαβαν ≥ 1 δόση sotatercept. Τα δεδομένα ασφαλείας παρουσιάζονται πριν από την κλιμάκωση δόσης για τις ομάδες δόσης του φαρμάκου και μετά την κλιμάκωση δόσης για τους ασθενείς συνολικά.

Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της 27^{ης} Νοεμβρίου 2015, 46 ασθενείς έλαβαν μέρος από το Νοέμβριο 2012 μέχρι το Νοέμβριο 2014 - 16 μεταγγισιοεξαρτώμενοι και 30 μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά νόσου καταγράφονται στον Πίνακα 1. Τα δεδομένα παρουσιάζονται για το καθορισμένο δοσολογικό επίπεδο του φαρμάκου πριν την κλιμάκωση δόσης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ≥ 2 δόσεις φαρμάκου. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 19,6 μήνες (εύρος 0,6 - 35,9) για τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς και 13,8 μήνες (εύρος 1,4 - 27,7) για τους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς.

Ανταπόκριση ερυθράς σειράς στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς

Από τους 30 μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς που έλαβαν sotatercept σε δόσεις από 0,1 έως 1,0 g/dL, 18 (60%) πέτυχαν μέση αύξηση $Hb \geq 1,0$ g/dL και 11 (37%) είχαν μέση αύξηση $\geq 1,5$ g/dL διάρκειας ≥ 12 εβδομάδες (Εικόνα 4). Ο υψηλότερος ρυθμός απόκρισης παρατηρήθηκε με το δοσολογικό επίπεδο των 0,75 mg/kg (86% [6 από 7] των ασθενών πέτυχαν αύξηση $Hb \geq 1,5$ g/dL).

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

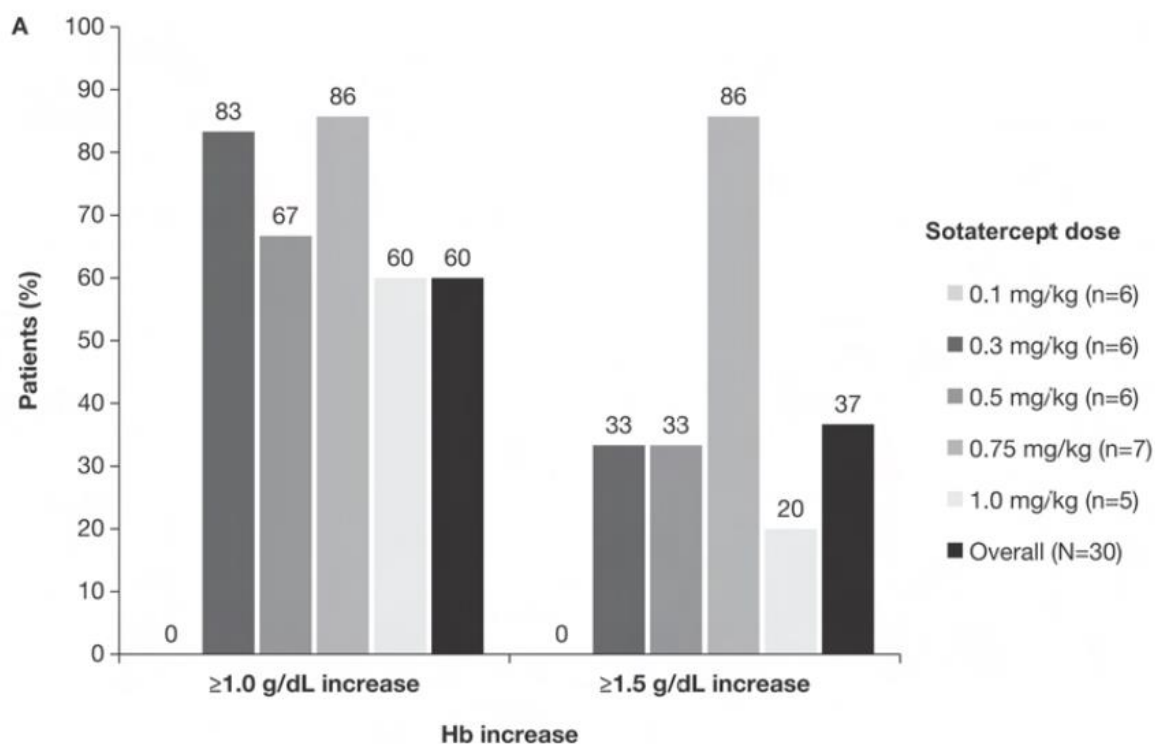
Characteristic	Sotatercept dose					Overall (N=46)
	0.1 mg/kg (n=8)	0.3 mg/kg (n=9)	0.5 mg/kg (n=8)	0.75 mg/kg (n=12)	1.0 mg/kg (n=9)	
NTDT patients	n=6	n=6	n=6	n=7	n=5	n=30
Age, years						
Median	39.5	47.0	39.0	43.0	41.0	42.0
Range	32.0-53.0	37.0-55.0	34.0-54.0	29.0-65.0	19.0-52.0	19.0-65.0
Female, n (%)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	6 (86)	1 (20)	16 (53)
Weight, kg						
Median	54.0	58.0	64.2	56.0	62.0	58.9
Range	48.0-85.0	53.6-85.0	41.0-75.0	47.6-75.0	56.0-67.0	41.0-85.0
Hb, g/dL						
Median	8.8	8.5	8.5	8.7	7.6	8.4
Range	5.9-10.7	6.0-9.5	6.4-9.3	7.1-9.6	6.6-9.4	5.9-10.7
Mean±SD	8.6±1.68	8.3±1.26	8.2±1.13	8.5±0.89	7.7±1.04	8.3±1.18
MCV, fL						
Mean	76.2	75.6	75.5	63.2	78.6	73.3
Median	75.8	75.8	68.4	61.1	80.3	72.1
Range	67.7-83.8	61.6-90.5	62.6-103.4	54.6-80.4	70.6-89.3	54.6-103.4
TDT patients	n=2	n=3	n=2	n=5	n=4	n=16
Age, years						
Median	41.5	34.0	35.0	45.0	39.5	35.5
Range	34.0-49.0	23.0-39.0	34.0-36.0	33.0-51.0	27.0-46.0	23.0-51.0
Female, n (%)	1 (50)	1 (33)	0 (0)	2 (40)	2 (50)	6 (38)
Weight, kg						
Median	49.4	65.7	70.7	58.0	63.0	60.1
Range	46.9-51.8	52.0-71.0	60.5-80.8	48.5-83.0	53.5-85.9	46.9-85.9
β-thalassemia major, n (%)	2 (100)	1 (33)	2 (100)	3 (60)	4 (100)	12 (75)
β-thalassemia intermedia [†] , n (%)	0	2 (67)	0	2 (40)	0	4 (25)
Transfusion burden, RBC units/24 weeks [†]	15, 33	14, 18, 33	30, 30	8, 18, 18, 30, 35	18, 18, 18, 24	-
Hb, g/dL						
Median	9.5	8.6	9.8	8.9	9.6	9.3
Range	9.3-9.7	8.5-10.6	9.4-10.1	8.0-10.0	8.6-10.9	8.0-10.9

NTDT: non-transfusion-dependent β-thalassemia; TDT: transfusion-dependent β-thalassemia; Hb: hemoglobin; SD: standard deviation; MCV: mean corpuscular volume; RBC: red blood cell. [†]Patients with β-thalassemia intermedia gene mutations who met the transfusion burden requirement were classified as having TDT.

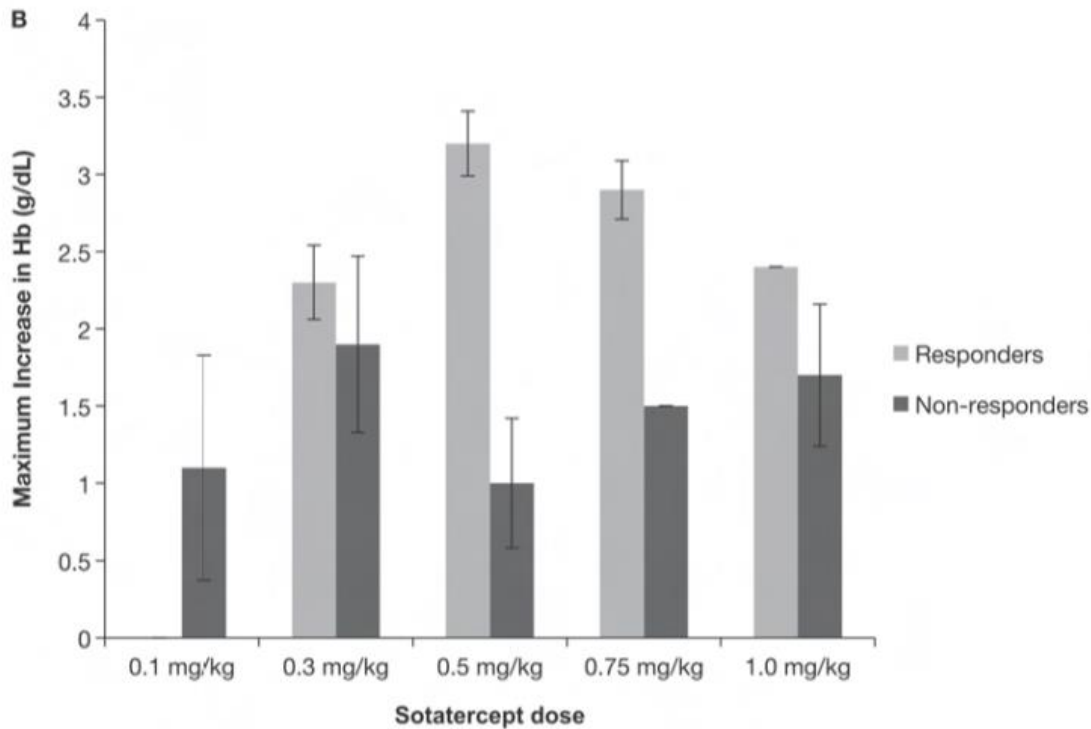
[†]Values presented for transfusion burden for individual TDT patients.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν luspatetercept. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ανά δοσολογικό επίπεδο. (Από Cappellini M et al. Haematologica. 2018)

Αυτοί που αποκρίθηκαν λαμβάνοντας φάρμακο σε δόση 0,5 mg/kg εμφάνισαν τη μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα Hb μέσα σε 12 εβδομάδες από τη βασική τιμή ($3,2 \pm 0,2$ g/dL) (Εικόνα 5). Οι ασθενείς που έλαβαν 0,1 mg/kg δεν ανταποκρίθηκαν.

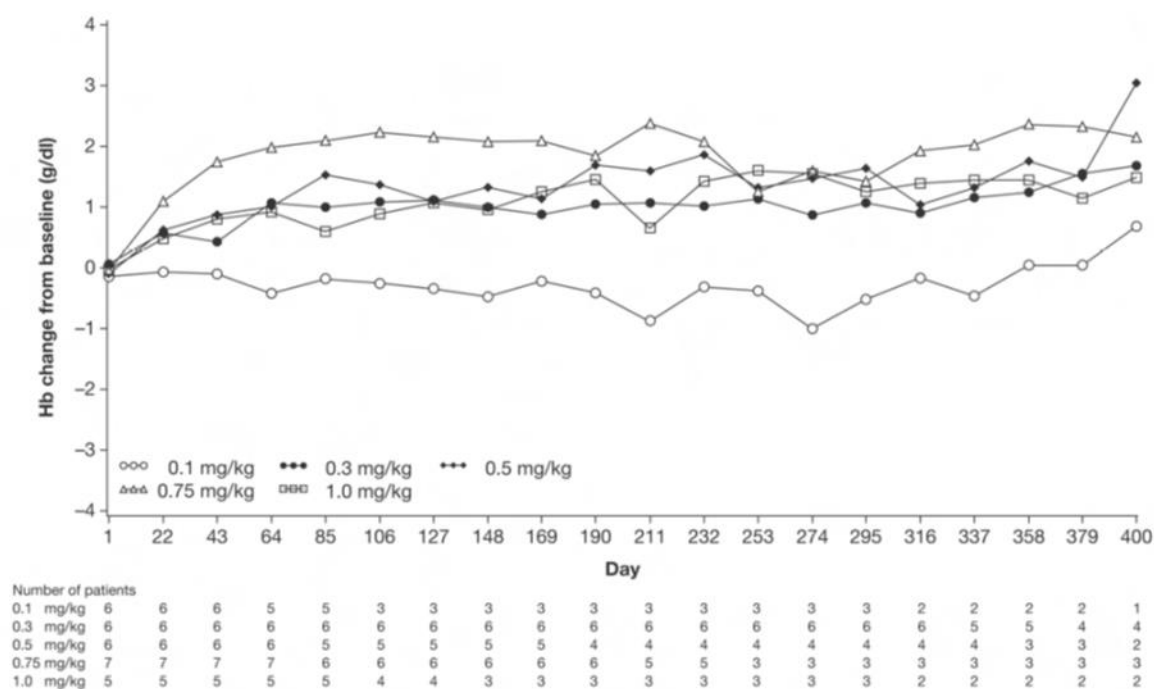


Εικόνα 4. Ανταπόκριση ασθενών με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη αναιμία στη θεραπεία με *sotatercept*. Ποσοστό των ασθενών που έλαβαν *sotatercept* και πέτυχαν αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης ≥ 1 g/dL και 1.5 g/dL από τη βασική της τιμή που διήρκεσε τουλάχιστον 12 εβδομάδες (Cappellini, M., 2019).



Εικόνα 5. Ανταπόκριση ασθενών με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη αναιμία στη θεραπεία με sotatercept. Μέση μέγιστη αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης εντός 12 εβδομάδων από την ένταξη στη μελέτη στους ανταποκριθέντες έναντι των μη ανταποκριθέντων ανά ομάδα δοσολογικού επιπέδου. Ως ανταποκριθέντες ορίστηκαν οι ασθενείς που πέτυχαν αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης ≥ 1.0 g/dL που διήρκεσε ≥ 12 εβδομάδες (Carpellini, M., 2019).

Η μέση μεταβολή στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς φαίνεται στην Εικόνα 6. Μη σημαντικές διαφορές στα δικτυοερυθροκύτταρα και στα επίπεδα εμβρυικής αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η αρχική δραστική δόση του sotatercept στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, βασισμένη στις παρατηρηθείσες απαντήσεις, ήταν $\geq 0,3$ mg/kg.



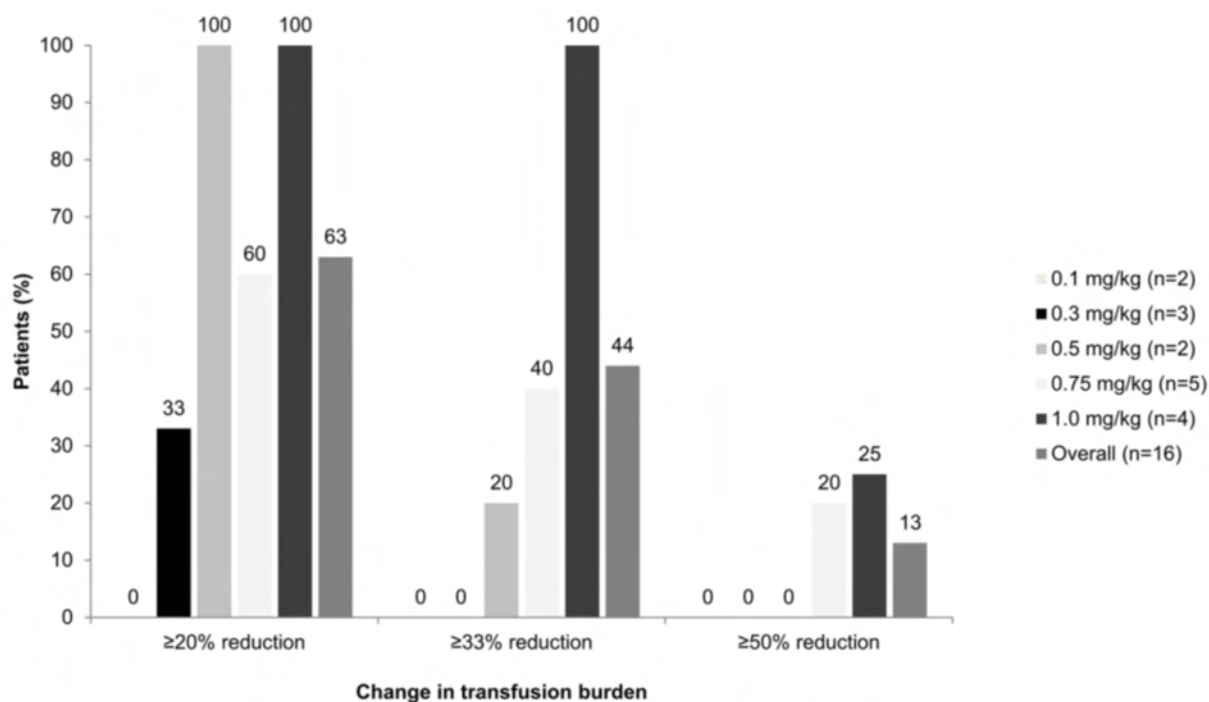
Εικόνα 6. Μέση μεταβολή στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης από τις βασικές τους τιμές ως την ημέρα 400 σε ασθενείς με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία που έλαβαν διαφορετικές δόσεις του sotatercept (Carpellini, M., 2019).

Από τέσσερις μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς που έλαβαν ως συγχρηγούμενη αγωγή υδροξυουρία κατά την ένταξη στη μελέτη, οι τρεις συνέχισαν να λαμβάνουν υδροξυουρία κατά τη διάρκεια της μελέτης (εύρος δόσης 54-84) χωρίς διακοπή ή μεταβολή στη δόση. Οι δύο πέτυχαν αύξηση μέσης Hb ≥ 1 g/dL διάρκειας ≥ 12 εβδομάδων.

Μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς

Από τους 16 μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς που έλαβαν sotatercept, οι 10 (63%) πέτυχαν μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 20\%$ διάρκειας ≥ 24 εβδομάδες. Επτά ασθενείς (44%) πέτυχαν μείωση $\geq 33\%$ και δύο (13%) μείωση $\geq 50\%$ (Εικόνα 7). Πέντε από τους δέκα ασθενείς πέτυχαν μείωση του φορτίου μεταγγίσεων ενώ

παρέμειναν σταθεροί ή βελτίωσαν τα επίπεδα Hb στις 12 εβδομάδες. Η μέση μεταβολή στα επίπεδα Hb από τη βασική της τιμή έως το τέλος της θεραπείας ήταν 0,7 g/dL σε όλους τους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς. Εννέα ασθενείς (56%) πέτυχαν μείωση της συχνότητας μεταγγίσεων εντός 24 εβδομάδων, λαμβάνοντας λιγότερες μεταγγίσεις ανά 24 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς διατηρούσαν σταθερά ή βελτίωναν τα επίπεδα Hb σε σχέση με τα προ μετάγγισης επίπεδά τους. Τέσσερις ασθενείς (25%) επίσης πέτυχαν μείωση της συχνότητας μεταγγίσεων εντός 24 εβδομάδων. Εντούτοις, τα επίπεδα Hb ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τα προ μετάγγισης επίπεδά τους. Οι υπόλοιποι τρεις ασθενείς (19%) (οι δύο λάμβαναν 0,75 mg/kg sotatercept και ο ένας 0,3 mg/kg) εμφάνισαν αύξηση στη συχνότητα μεταγγίσεων, έχοντας ανάγκη από 0,7 έως 1 επιπρόσθετη μετάγγιση στις 24 εβδομάδες, παρουσιάζοντας μια αύξηση από 6,7% έως 17,2% σε σχέση με τις προ θεραπείας μεταγγίσεις. Η δραστική δόση έναρξης του sotatercept στους μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, με βάση τις παρατηρούμενες ανταποκρίσεις, ήταν $\geq 0,5$ mg/kg.



Εικόνα 7. Ποσοστά μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών με β θαλασσαιμία που έλαβαν διαφορετικές δόσεις sotatercept και πέτυχαν μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $\geq 20\%$, $\geq 33\%$ και $\geq 50\%$ που διατηρήθηκε για ≥ 24 εβδομάδες (Cappellini, M., 2019).

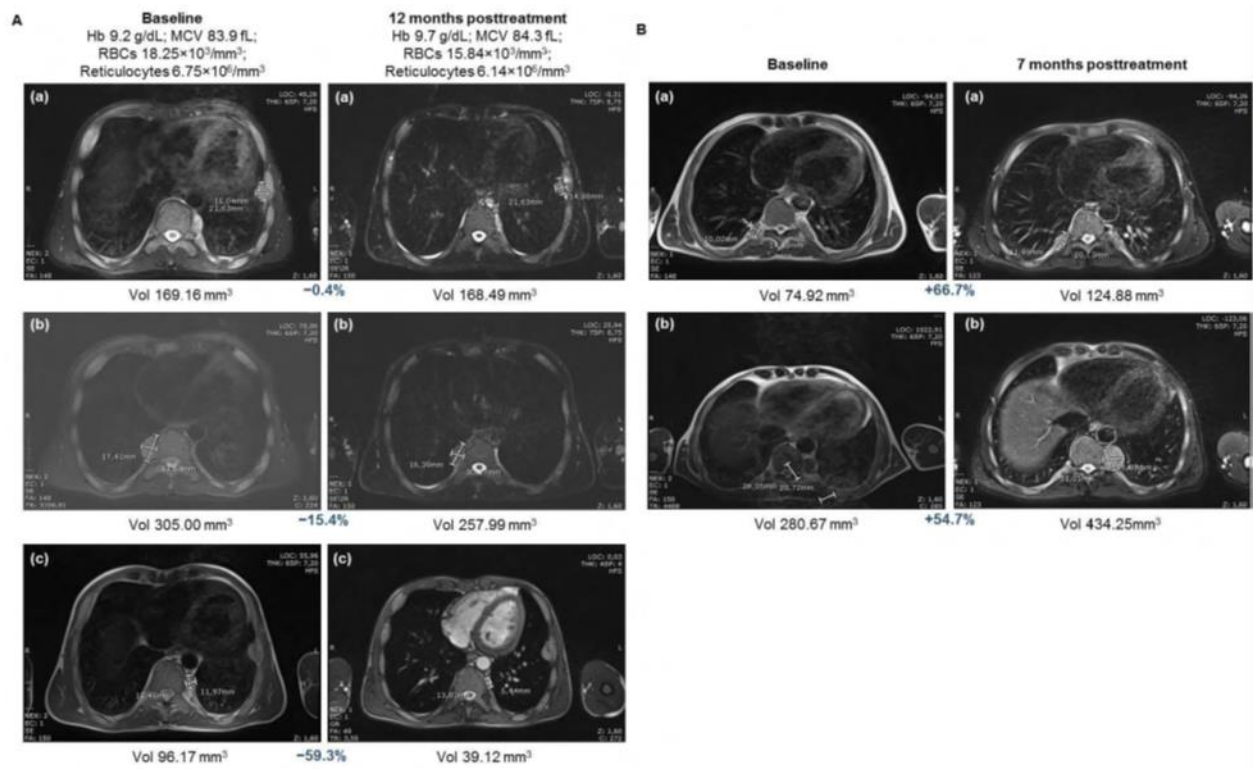
Χολερυθρίνη

Για τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, η έμμεση και η ολική χολερυθρίνη μειώθηκε κατά 5-25% για ασθενείς που έλαβαν 0,3, 0,75 και 1.0 mg/kg του φαρμάκου. Μεταξύ των μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα χολερυθρίνης κατά την ένταξη στη μελέτη, η έμμεση και ολική χολερυθρίνη μειώθηκε κατά 15-80% κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα σε όλα τα δοσολογικά επίπεδα. Εντούτοις, οι αλλαγές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές και υπήρξε ευρεία διακύμανση στο επίπεδο μεταβολής.

Κλινική ανταπόκριση

Εξωμυελικές μάζες

Η επίδραση του sotatercept στις εξωμυελικές μάζες, όπως προσδιορίστηκε με MRI, αναφέρθηκε για 4 μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς και 1 μεταγγισιοεξαρτώμενο. Ο μεταγγισιοεξαρτώμενος ασθενής παρουσίασε μείωση του όγκου των εξωμυελικών μαζών στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία με φάρμακο σε δόση 0,75 mg/kg. Ένας μη μεταγγισιοεξαρτώμενος ασθενής παρουσίασε μείωση του όγκου των εξωμυελικών μαζών στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία με φάρμακο σε δόση 0,3 mg/kg που κυμάνθηκαν από 0,4% έως 59,3% σε τρεις ξεχωριστές εξωμυελικές μάζες, παράλληλα με σταθερή αύξηση του επιπέδου Hb. Ένας άλλος μη μεταγγισιοεξαρτώμενος ασθενής με θεραπεία φαρμάκου σε δόση 0,1 mg/kg παρουσίασε αύξηση του όγκου των 2 εξωμυελικών μαζών 67% και 55% αντίστοιχα στους 7 μήνες μετά τη θεραπεία (Εικόνα 8). Αυτό συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (6 g/dL κατά την ένταξη έναντι 8 g/dL στους 7 μήνες μετά τη θεραπεία). Οι δύο μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς παρουσίασαν μεταβολή του όγκου των εξωμυελικών μαζών μεταξύ -6,3% και +22,5% στους 11 μήνες μετά τη θεραπεία με sotatercept σε δόση 1.0 mg/kg.



Εικόνα 8. Μεταβολή στις εξωμυελικές μάζες σε ασθενείς με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία (Carpellini, M., 2019).

A. Εξωμυελικές μάζες πριν την ένταξη στη μελέτη (αριστερά) και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (δεξιά) σε ασθενή που έλαβε sotatercept σε δόση 0,3 mg/kg.

B. Εξωμυελικές πριν την ένταξη στη μελέτη (αριστερά) και 7 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (δεξιά) σε ασθενή που έλαβε sotatercept σε δόση 1.0 mg/kg.

Άτονα έλκη

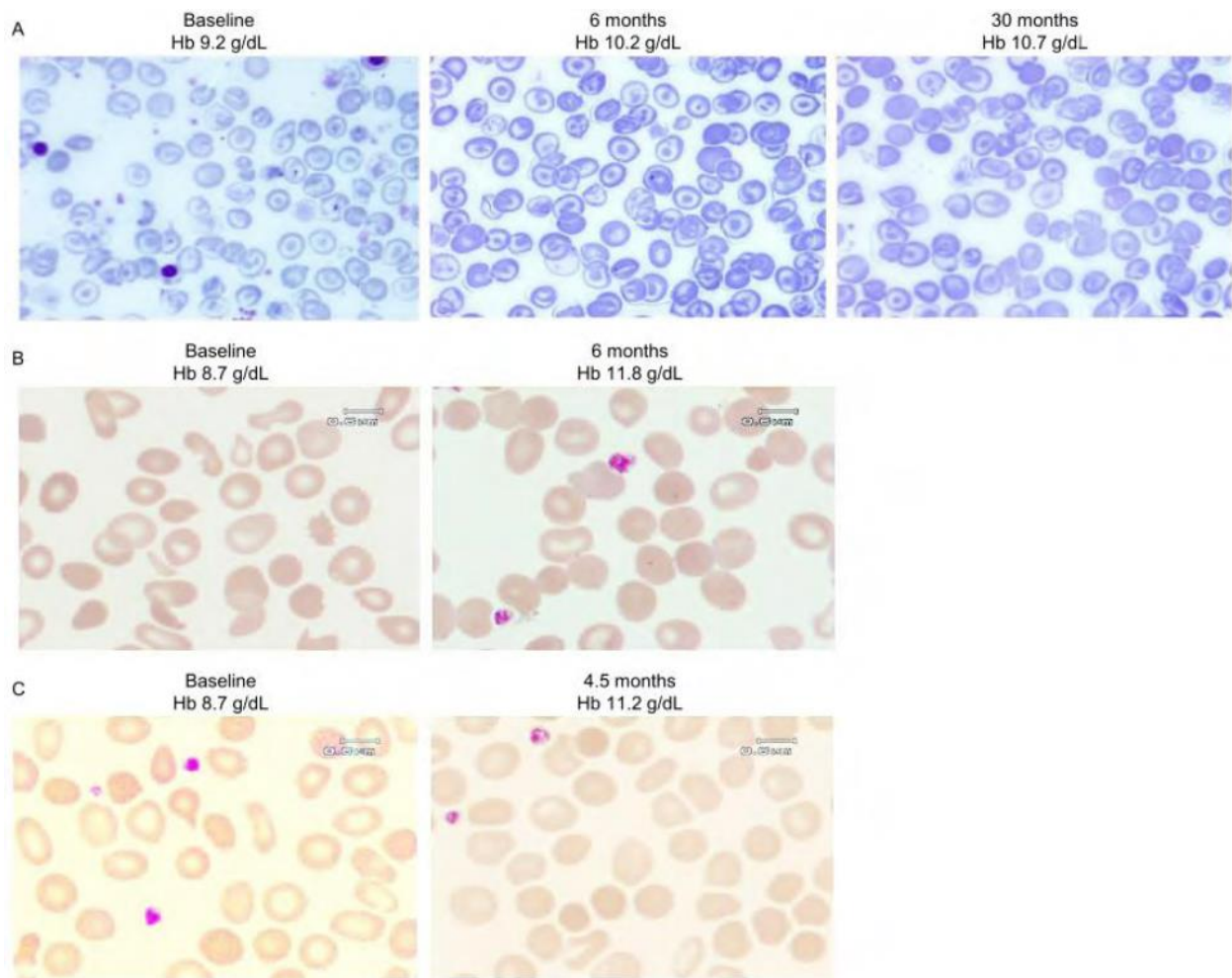
Επτά μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς είχαν ιστορικό ατόνων ελκών κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Η επίδραση του sotatercept στα χρόνια άτονα έλκη αναφέρθηκε για έναν μη μεταγγισιοεξαρτώμενο ασθενή. Τα χρόνια άτονα έλκη βελτιώθηκαν και η περιοχή με δυσχρωμία μειώθηκε λαμβάνοντας θεραπεία σε δόση 0,5 mg/kg για 6 μήνες (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Βελτίωση σε άτονα έλκη μετά από 6 μήνες θεραπείας με sotatercept σε δόση 0,5 mg/kg σε ασθενείς με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία. Η 51χρονη ασθενής της εικόνας έλαβε δερματικό μόσχευμα 4,5 μήνες μετά τη θεραπεία (Cappellini, M., 2019).

Μορφολογία ερυθρών αιμοσφαιρίων

Αλλαγές στη μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίστηκε σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αντιπροσωπευτικές εικόνες των παρατηρούμενων αλλαγών φαίνονται παρακάτω (Εικόνα 10). Παρατηρήθηκε μείωση του βαθμού υποχρωμίας, ανισοκυττάρωσης και ποικιλοκυττάρωσης καθώς και στο ποσοστό των στοχοκυττάρων τα οποία συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.



Εικόνα 10. Αλλαγές στη μορφολογία των ερυθροκυττάρων (Carpellini, M., 2019).

A. Ασθενής 37 ετών με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία που έλαβε sotatercept σε δόση 0,3 mg/kg (αύξηση της δόσης σε 0,5 mg/kg στους 11 μήνες). B. Ασθενής 54 ετών με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία που έλαβε sotatercept σε δόση 0,5 mg/kg. C. Ασθενής 65 των με μη μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία που έλαβε sotatercept σε δόση 0,75 mg/kg.

Φερριτίνη ορού

Μεταξύ των μη μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με sotatercept, τα μέσα επίπεδα της φερριτίνης του ορού μειώθηκαν ανεξάρτητα από τη θεραπεία αποσιδήρωσης. Σε αντίθεση με τους μη

μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς, όλοι οι μεταγγισιοεξαρτώμενοι ελάμβαναν θεραπεία αποσιδήρωσης. Σε αυτούς μειώθηκαν τα επίπεδα ορού φερριτίνης στο πέρασμα του χρόνου.

Ασφάλεια

Από τους 46 ασθενείς οι 25 (54%) εμφάνισαν ≥ 1 ανεπιθύμητο συμβάν σχετιζόμενο με τη θεραπεία. Τα πιο κοινά ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν το οστικό άλγος (26% [n=12]), η αρθραλγία (15% [n=7]), ο πόνος στη ράχη (11% [n=5]), η αδυναμία/κόπωση (11% [n=5]) και η υπέρταση (11% [n=5]) (Πίνακας 2). Τα σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάματα οδήγησαν σε διακοπή από τη μελέτη για 8 ασθενείς (17%), από τους οποίους, οι 7 ήταν μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι και ο ένας μεταγγισιοεξαρτώμενος.

AEs, n (%)	Sotatercept dose (data presented prior to inpatient dose escalation)					Overall (data presented post-inpatient dose escalation) (N=46)
	0.1 mg/kg (n=8)	0.3 mg/kg (n=9)	0.5 mg/kg (n=8)	0.75 mg/kg (n=12)	1.0 mg/kg (n=9)	
Patients with ≥ 1 treatment-emergent AE	8 (100)	9 (100)	8 (100)	12 (100)	9 (100)	46 (100)
Patients with ≥ 1 treatment-related AE*	2 (25)	2 (22)	4 (50)	8 (67)	6 (67)	25 (54)
Bone pain	2 (25)	2 (22)	2 (25)	1 (8)	4 (44)	12 (26)
Arthralgia	0	0	1 (13)	3 (25)	1 (11)	7 (15)
Back pain	0	0	1 (13)	2 (17)	2 (22)	5 (11)
Asthenia/fatigue	0	0	1 (13)	3 (25)	1 (11)	5 (11)
Hypertension	0	0	1 (13)	2 (17)	1 (11)	5 (11)
Pain in extremity	0	0	1 (13)	2 (17)	0	3 (7)
Patients with treatment-emergent AEs leading to discontinuation†	2 (25)	0	1 (13)	3 (25)	2 (22)	8 (17)

AEs, n (%)	Sotatercept dose (data presented prior to intrapatient dose escalation)					Overall (data presented post-inpatient dose escalation) (N=46)
	0.1 mg/kg (n=8)	0.3 mg/kg (n=9)	0.5 mg/kg (n=8)	0.75 mg/kg (n=12)	1.0 mg/kg (n=9)	
Treatment-emergent AEs leading to discontinuation [‡]						
Hypertension	0	0	0	2 (17)	0	2 (4)
Superficial thrombophlebitis	1 (13)	0	0	0	0	1 (2)
Injection site erythema	0	0	0	1 (8)	0	1 (2)
Pyrexia	0	0	0	0	1 (11)	1 (2)
Extramedullary hematopoiesis	0	0	0	0	1 (11)	1 (2)
Ventricular extrasystoles	0	0	1 (13)	0	0	1 (2)
Hypersensitivity	0	0	0	1 (8)	0	1 (2)
Bone pain	1 (13)	0	0	0	0	1 (2)

AEs in each dose cohort are presented prior to inpatient dose escalation. Total AEs are presented post-inpatient dose escalation. AE: adverse event. [†]AEs occurring in ≥5% of sotatercept-treated patients. [‡]AEs occurring in any sotatercept-treated patient. [‡] One patient had both injection site erythema and hypersensitivity as AEs leading to treatment discontinuation.

Πίνακας 2. Επίπτωση σχετιζόμενων με τη θεραπεία ΑΕ όλων των βαθμών που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν sotatercept σε οποιοδήποτε δοσολογικό σκέλος. (Carpellini, M., 2019).

Οι 46 ασθενείς εμφάνισαν ≥1 ανεπιθύμητο συμβάν σχετιζόμενο με τη θεραπεία. Έξι (13%) παρουσίασαν ≥1 σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, εννιά (20%) ≥1 ανεπιθύμητο συμβάν σχετιζόμενο με τη θεραπεία βαθμού 3-4. Η υπέρταση και η αναιμία ήταν τα πιο συχνά (4% [n=2]). Οι επιπτώσεις της αναιμίας δεν ήταν σχετιζόμενες με το φάρμακο και επιλύθηκαν μέσα σε ένα κύκλο θεραπείας.

Τα πιο συχνά σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάματα οποιουδήποτε βαθμού μεταξύ των 30 μη μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών ήταν η κεφαλαλγία (53% [n=16]), η αρθραλγία (47% [n=14]), ο βήχας (40% [n=12]) και η αδυναμία-κόπωση (37% [n=11]).

Τα πιο συχνά σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάματα οποιουδήποτε βαθμού μεταξύ των 16 μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών ήταν τα οστικά άλγη (63% [n=10]), ο πόνος στη μέση (56% [n=9]), ο πονοκέφαλος (44% [n=7]) και η αρθραλγία (44% [n=7]). Τα περισσότερα σχετιζόμενα με τη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν ήπια και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Οστικά άλγη αναφέρθηκαν σε όλες τις κοόρτες εξίσου και ο μέσος χρόνος εμφάνισής του ήταν παραπλήσιος μεταξύ των κοορτών. Η διάρκειά τους ήταν μικρή (κατά μέσο όρο 12 ημέρες).

Η αδυναμία/κόπωση ήταν λιγότερο συχνή στα υψηλότερα δοσολογικά επίπεδα. Το 13% (3 περιπτώσεις/23 δόσεις που ελήφθησαν) έναντι του 5% (4 περιπτώσεις/81 δόσεις που ελήφθησαν) για μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς και το 36% (47 περιπτώσεις/132 δόσεις που ελήφθησαν) έναντι 5% (3 περιπτώσεις/67 δόσεις που ελήφθησαν) για μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς στο 0,1 mg/kg και στο 1.0 mg/kg αντιστοίχως).

Οι παρατηρούμενες διαφορές σε εργαστηριακές τιμές μεταξύ της ένταξης στη μελέτη και της θεραπείας, για τη λειτουργία του ήπατος και των νεφρών, συμπεριλαμβανομένων των SGOT, SGPT, και των επιπέδων κρεατινίνης ορού, ήταν μέσα στα αναμενόμενα όρια και δε συσχετίστηκαν με τη θεραπεία.

Αναφέρθηκαν καθυστερήσεις δόσεων για λόγους ασφαλείας σε 8 ασθενείς, όλοι μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι.

Αποτελέσματα μελετών Iuspatercept

Από τις μελέτες του Iuspatercept υπάρχουν προκαταρκτικά αποτελέσματα για τις μελέτες ACE-536 και Believe (από το ετήσιο συνέδριο της ASH, 2015 και 2018

αντίστοιχα) τα οποία παρουσιάζονται στη συνέχεια. Λόγω του ότι τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως oral presentation (δεν υπάρχουν δημοσιευμένα άρθρα) είναι πολύ πιο συνοπτικά σε σχέση με τη μελέτη του sotatercept.

Αποτελέσματα μελέτης ACE536 (A536-04 και A536-06) (Piga, A. et al, 2019)

Προκαταρκτικά δεδομένα (από 10 Απριλίου 2015) ήταν διαθέσιμα για 39 ασθενείς (35 ασθενείς από τιτλοποίηση δόσης και τέσσερις από την επέκταση). Η μέση ηλικία ήταν τα 40 έτη (20 έως 57 έτη) και το 82% των ασθενών είχε υποβληθεί σε σπληνεκτομή.

Οι μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς ήταν 14. Το φορτίο μεταγγίσεων πριν τη θεραπεία κυμαινόταν από τέσσερις έως δώδεκα μονάδες ανά 12 εβδομάδες. Οι δέκα από τους 14 ασθενείς (71%) λάμβαναν θεραπεία για ≥ 12 εβδομάδες και ήταν δυνατό να εκτιμηθούν για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μείωσης του φορτίου μεταγγίσεων κατά $\geq 20\%$. Και οι δέκα ασθενείς ανταποκρίθηκαν με μείωση του φορτίου μεταγγίσεων $>40\%$ σε οποιοσδήποτε από τις 12 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η μείωση του φορτίου μεταγγίσεων συσχετίζεται με μείωση του LIC. Δύο από τους τρεις μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με LIC στο baseline ≥ 7 mg/g ξηρού ιστού, είχαν μείωση του LIC στις 16 εβδομάδες (-2,0 και -4,7 mg/g ξηρού ιστού).

Οι μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς ήταν 25. Η μέση αιμοσφαιρίνη κατά την ένταξη στη μελέτη ήταν 8,4 g/dL (εύρος 6,5 – 9,6 g/dL). Οι τέσσερις από τους οκτώ (50%) ασθενείς στα δοσολογικά επίπεδα από 0,8 – 1.25 mg/kg πέτυχαν το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της αύξησης της αιμοσφαιρίνης ≥ 1.5 g/dL διατηρώντας το για ≥ 2 εβδομάδες, σε σχέση με 0 στους 17 (0%) ασθενείς στα δοσολογικά επίπεδα 0,2 – 0,6 mg/kg. Οκτώ στους 12 (67%) μη

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με LIC κατά την ένταξη στη μελέτη ≥ 5 mg/g ξηρού ιστού (συμπεριλαμβανομένων των έξι ασθενών οι οποίοι βρίσκονταν υπό αγωγή αποσιδήρωσης), είχαν μείωση τουλάχιστον 1 mg/g ξηρού ιστού στο LIC στις 16 εβδομάδες που συσχετίστηκε και με αύξηση της αιμοσφαιρίνης.

Και οι τρεις ασθενείς με άτονα έλκη κατά την ένταξη στη μελέτη (δύο μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι και ένας μεταγγισιοεξαρτώμενος) είχαν σημαντική, ταχεία επούλωση, η οποία ήταν εμφανής εντός 6 εβδομάδων μετά την πρώτη δόση του luspatercept.

Το luspatercept ήταν σε γενικές γραμμές καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν κυρίως ήπια έως μέτρια, με περισσότερο συχνά να είναι τα οστικά άλγη, η μυαλγία, η κεφαλαλγία και η κόπωση.

Αποτελέσματα μελέτης Believe (Cappellini, M., 2019)

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 336 ασθενείς, από τους οποίους 332 έλαβαν θεραπεία. Η μέση ηλικία ήταν 30 (εύρος 18-66) και το 58% των ασθενών ήταν γυναίκες. Οι 48 από τους 224 (21,4%) ασθενείς που έλαβαν luspatercept πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι 5 από 112 (4,5%) που έλαβαν placebo (odds ratio 5,79, $<0,0001$). Από τους 224 ασθενείς που έλαβαν luspatercept, 44 (19,6%) πέτυχαν μείωση 33% στο φορτίο μεταγγίσεων στις εβδομάδες 37-48 σε σύγκριση με 4 από τους 112 (3,6%) που έλαβαν placebo ($<0,0001$). Από τους 224 ασθενείς που έλαβαν luspatercept, 17 (7,6%) και 23 (10,3%) πέτυχαν μείωση του φορτίου μεταγγίσεων 50% στις εβδομάδες 13-24 και 37-48, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2 (1,8%) και 1 (0,9%) στους 112 που έλαβαν placebo ($P=0,0303$ και $P=0,0017$, αντίστοιχα). Η διαφορά της μέσης μεταβολής του φορτίου μεταγγίσεων σε σχέση με το baseline από την εβδομάδα 13 έως την εβδομάδα 24 ήταν 1.35 μονάδες ($<0,0001$). Από τους

224 ασθενείς που έλαβαν luspaterecept 158 (70,5%) πέτυχαν μείωση μεταγγίσεων, σε σύγκριση με 33 από τους 112 ασθενείς (29,5%) που έλαβαν placebo ($<0,0001$). Τα ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη, είναι παρόμοια και αμετάβλητα συγκριτικά με αυτά της μελέτης φάσης II. Ανεπιθύμητα συμβάματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία που οδήγησαν σε καθυστέρηση δόσης ή μείωση δόσης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών. Δεν καταγράφηκαν θάνατοι για τους ασθενείς που έλαβαν luspaterecept.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με luspaterecept οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις του φορτίου μεταγγίσεων σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ενήλικες ασθενείς με β θαλασσαιμία. Το luspaterecept ήταν σε γενικές γραμμές καλά ανεκτό σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Συζήτηση

Η αναιμία που χαρακτηρίζει τη β θαλασσαιμία οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η αντιμετώπιση των μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών είναι απαιτητική, με απαραίτητες τις συχνές μεταγγίσεις αίματος και τη δια βίου θεραπεία αποσιδήρωσης. Για τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς η θεραπεία δεν είναι σαφώς καθορισμένη και δεν υπάρχει ακόμη εγκεκριμένη θεραπεία για τη βελτίωση της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης. Αυτοί οι ασθενείς χρήζουν τακτικών μεταγγίσεων σε περιπτώσεις όπως η κύηση ή οι λοιμώξεις. Η αντιμετώπιση των βασικών προβλημάτων των ασθενών αυτών δηλαδή η αντιμετώπιση της αναιμίας, η μείωση της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης (η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε προβλήματα όπως η καθυστέρηση της ανάπτυξης, η έκπτυξη των οστών και ο υπερσπληνισμός) και η αντιμετώπιση των επιπλοκών της αιμοσιδήρωσης, αποτελεί πρόβλημα που δεν έχει ακόμη λύση και κάνει επιτακτική την ανεύρεση νέων φαρμακευτικών παραγόντων.

Οι παγίδες των συνδετών του TGFβ, sotatercept και luspatercept, αποτελούν μια νέα θεραπευτική προοπτική στην αντιμετώπιση διαφόρων τύπων αναιμιών, μεταξύ αυτών και της αναιμίας των θαλασσαιμικών συνδρόμων. Ο μοναδικός τρόπος δράσης τους που παρακάμπτει τις άωρες μορφές των ερυθροβλαστών δρώντας σε πιο ώριμα κύτταρα ξεχωρίζει τους παράγοντες αυτούς από τις ερυθροποιητίνες και τους επιτρέπει να δρουν καλύτερα σε νοσήματα, όπου η αναιμία οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αναποτελεσματική ερυθροποίηση και την ενδομυελική καταστροφή, όπως συμβαίνει στα θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Η έρευνα γύρω από τις παγίδες των συνδετών του TGF-β έχει πλέον επικεντρωθεί στο luspatercept, το οποίο δοκιμάζεται σε διάφορα νοσήματα με προεξάρχον

χαρακτηριστικό την αναιμία, όπως είναι τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η μυελοϊνωση κ.α. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα είναι πρώιμα, ενώ οι μελέτες για τη β-θαλασσαιμία βρίσκονται σε ακόμη σε εξέλιξη.

Παγίδες συνδετών του TGFβ – περιγραφή, προκλινικά και πρώιμα κλινικά δεδομένα

Sotatercept

Το sotatercept (ACE-011) έχει ένα μοναδικό μηχανισμό δράσης με αποτέλεσμα τη διέγερση της οστικής αναδόμησης και την αυξημένη οστική πυκνότητα και αντοχή. Στις αρχικές *in vitro* και *in vivo* μελέτες βρέθηκε ότι μειώνει τον πολλαπλασιασμό των πρώιμων ερυθροειδών κυττάρων, ενώ αυξάνει τη διαφοροποίηση και ωρίμανση του τελικού σταδίου των προδρόμων ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελώντας μία νέα προσέγγιση στην αποκατάσταση της αποτελεσματικής ερυθροποίησης στη β-θαλασσαιμία.

Σε μοντέλα επιμύων, το sotatercept δρα στη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση ώστε να μειωθεί η παραγωγή συσσωρεύσεων α-σφαιρίνης και η απόπτωση των όψιμων πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς, αυξάνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης. (Suragani RN et al, 2014) Οι ποντικοί που υποβλήθηκαν σε αγωγή με RAP-011 (murine ortholog του ACE-011), ανταποκρίθηκαν με ταχεία αύξηση (μέσα σε 24 ώρες) του αιμοτοκρίτη και των ερυθρών αιμοσφαιρίων. (Dussiot M et al, 2014) Αυτές οι επιδράσεις συνοδεύτηκαν από εξίσου ταχεία διέγερση των προδρόμων κυττάρων τελικού σταδίου της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών. Το RAP-011 επίσης προκάλεσε σημαντική αύξηση των Erythroid Burst Forming Units (E-BFU) και της

ερυθροποιητίνης, αποτελέσματα που θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε επιπρόσθετες, παρατεταμένες επιδράσεις στην παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Περαιτέρω μελέτες *in vitro* συγκαλλιέργειας απέδειξαν ότι επικουρικά κύτταρα του μυελού των οστών απαιτούνται για τις δράσεις του RAP-011. Για να γίνει καλύτερα κατανοητό ποιοι συνδέτες της οικογένειας TGF-β μεσολαβούν τη δράση του RAP-011, αξιολογήθηκε η επίδραση πολλών από αυτούς τους συνδέτες στη διαφοροποίηση των κυττάρων της ερυθράς σειράς. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το PAR-011 μπορεί να δρα για τη διάσωση της επαγόμενης αναστολής της ερυθροποίησης τελικού σταδίου μέσω του παράγοντα διαφοροποίησης της ανάπτυξης 11/ακτιβίνης A. (SorayaCarrancio et al, 2014) Αυτά τα δεδομένα όρισαν το μηχανισμό δράσης του sotatercept που ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και παρείχαν το υπόβαθρο για την ανάπτυξη του sotatercept για τη θεραπεία της αναιμίας και της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης. Σε μελέτη φάσης I σε υγιείς εθελοντές, η χορήγηση του sotatercept οδήγησε σε ταχεία και συνεχή αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης αλλά ο μηχανισμός δεν κατέστη πλήρως κατανοητός. (Ruckle J et al, 2009)

Το sotatercept έχει μελετηθεί ή μελετάται σε νοσήματα όπως η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η αναιμία Blackfan Diamond, το πολλαπλό μυέλωμα, ο προχωρημένος μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ο μεταστατικός καρκίνος του μαστού και άλλοι συμπαγείς όγκοι, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, η οστεοπόρωση, η αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και η μυελοϊνωση.

Luspatercept

Το luspatercept αναστέλλει ποικίλους συνδέτες της υπερ-οικογένειας του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β παρεμποδίζοντας έτσι την

ενεργοποίηση μελών της υπεροικογένειας του TGF- β στο τελικό στάδιο της ερυθροποίησης. Με αυτό το μηχανισμό οδηγεί σε αυξημένη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων της ερυθράς σειράς. Αυτός ο παράγοντας ενισχύει τελικά την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και βελτιώνει την αναιμία. Το luspatercept έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με το sotatercept αλλά δεν δεσμεύεται με όλα τα μέλη της υπεροικογένειας TGF- β , είναι δηλαδή περισσότερο εκλεκτικό.

Το luspatercept μελετάται στην αναιμία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων πολύ χαμηλού, χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου σύμφωνα με το Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), σε ασθενείς με μυελοϊνωση που έχουν αναιμία με ή χωρίς εξάρτηση από μεταγγίσεις αλλά και σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για τους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, υπάρχουν ήδη τα πρώτα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν στο πρόσφατο Ετήσιο Συνέδριο της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (ASH 2018, List, A. 2019). Τα αποτελέσματα αφορούν στη μελέτη Medalist, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη φάσης 3 που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του luspatercept στην αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με πολύ χαμηλού, χαμηλού και ενδιαμέσου κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες που χρήζουν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μελέτη κατέληξε ότι η θεραπεία με luspatercept οδήγησε σε σημαντική μείωση του φορτίου μεταγγίσεων σε σχέση με το placebo (37.9% των ασθενών που λάμβαναν luspatercept πέτυχαν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο έναντι 13.2% των ασθενών που λάμβαναν placebo) και ήταν γενικά καλά ανεκτή. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι το φάρμακο δρα σε νοσήματα με αναποτελεσματική ερυθροποίηση (και ενδομυελική καταστροφή) όπως είναι τα μυελοδυσπλαστικά και τα θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Γενικά σχόλια για τις κλινικές μελέτες των sotatercept και luspatercept

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του sotatercept και του luspatercept σε ασθενείς με β θαλασσαιμία διερευνάται σε ποικιλία κλινικών μελετών, αλλά τα τελευταία έτη η έρευνα έχει στραφεί προς το luspatercept, ενώ το sotatercept έχει μάλλον εγκαταλειφθεί ως παράγοντας διέγερσης της ερυθροποίησης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η αναζήτηση στα <https://clinicaltrials.gov/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, Book of Abstracts του ετήσιου συνεδρίου της Αμερικανικής Αιματολογικής εταιρείας (ASH, Book of Abstracts), απέδωσε μία μελέτη για το sotatercept και τέσσερις μελέτες για το luspatercept. Ολοκληρωμένα αποτελέσματα είχε μόνο η μελέτη ACE-011 του sotatercept και προκαταρκτικά αποτελέσματα είχαν οι μελέτες ACE-536 και BELIEVE του luspatercept (από Abstracts του Ετήσιου Συνεδρίου της ASH). Οι μελέτες που αφορούν το luspatercept συνοπτικά είναι οι ακόλουθες.

1. A536-04. Η πρώτη κλινική μελέτη ξεκίνησε τον Φεβρουάριο του 2013, ήταν μια μελέτη αύξησης δόσης, φάσης II, ανοικτής ετικέτας, προκειμένου να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του luspatercept σε ασθενείς που πάσχουν από ενδιάμεση β θαλασσαιμία.
2. A536-06. Η επέκταση της παραπάνω μελέτης ξεκίνησε τον Νοέμβριο του 2014 και αφορούσε σε ασθενείς που είχαν ήδη συμμετάσχει στην A536-04 και σκοπό είχε να αξιολογηθεί η μακροχρόνια ασφάλειά του φαρμάκου.
3. BELIEVE. Η τρίτη κλινική μελέτη ξεκίνησε το Μάιο 2016, είναι φάσης III, διπλή τυφλή, παράλληλου σχεδιασμού και σκοπό είχε τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του luspatercept σε ασθενείς με β θαλασσαιμία που χρήζουν τακτικών μεταγγίσεων. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 336 ασθενείς.

4. Η τέταρτη κλινική μελέτη ξεκίνησε τον Φεβρουάριο 2018, είναι φάσης II, διπλή τυφλή με σκοπό την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του luspatерcept σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς με β θαλασσαιμία. Προβλέπεται να τυχαιοποιηθούν 150 ασθενείς σε αναλογία luspatерcept προς placebo 2:1.

Η Ελλάδα συμμετείχε σε όλες αυτές τις μελέτες και μέσα από την ενεργή συμμετοχή της βοήθησε σημαντικά στο να δημοσιευτούν αποτελέσματα ασθενών. Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για τα δύο ερευνητικά φάρμακα, ενεργή συμμετοχή είχε το Κέντρο Αναφοράς Πρόληψης Θαλασσαιμίας και Δρεπανοκυτταρικής Νόσου του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών.

Οι μελέτες αυτές ήταν διαφόρων τύπων, με διαφορετικό στόχο κάθε φορά, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Ερευνητικό φάρμακο/ μελέτη	Φαση	Τύπος μελέτης	Κατονομή	Μοντέλο παρέμβασης	Συγκάλυψη	Πρωταρχικός σκοπός	Αριθμός ασθενών*
Sotatercept (ACE-011)	II	Παρεμβατική	Μη τυχαιοποιημένη	Παράλληλου σχεδιασμού	Ανοικτή	Εύρεση δόσης	46
Luspatercept (A536-04)	II	Παρεμβατική	-	Μία ομάδα	Ανοικτή	Αποτελεσματικότητα	64
Luspatercept Μελέτη επέκτασης (A536-06)	II	Παρεμβατική	-	Μία ομάδα	Ανοικτή	Ασφάλεια	64
Luspatercept (BELIEVE)	III	Παρεμβατική	Τυχαιοποιημένη	Παράλληλου σχεδιασμού	Τετραπλή	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	335
Luspatercept (BEYOND)	II	Παρεμβατική	Τυχαιοποιημένη	Παράλληλου σχεδιασμού	Τετραπλή	Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια	150**

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

*Πίνακας 3. Συνοπτική περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των μελετών για το sotatercept και το luspatetercept. *Για τις μελέτες χωρίς τελικά αποτελέσματα, ο αριθμός των ασθενών αφορά στους ασθενείς που είχαν ενταχθεί στη μελέτη ως τον Φεβρουάριο του 2019 (στοιχεία από τον ιστότοπο <https://clinicaltrials.gov>). **Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών.*

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης ACE-011

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη φάσης II με την πρώτη παγίδα συνδετών του TGFβ. Εντάχθηκε μικρός αριθμός ασθενών (46 ασθενείς , μεταγγισιοεξαρτώμενοι και μη μεταγγισιοεξαρτώμενοι) που έλαβαν sotatercept σε έξι δοσολογικά επίπεδα. Η μελέτη ήταν ανοικτή μη τυχαιοποιημένη με σκοπό τον προσδιορισμό της ασφαλούς και αποτελεσματικής δόσης του φαρμάκου. Το sotatercept εμφάνισε καλό προφίλ ασφαλείας και ήταν καλά ανεκτό από τους περισσότερους ασθενείς. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα γενικά ήταν ήπια. Οι διακοπές θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν σπάνιες και η επίπτωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων βαθμού 3-4 ήταν χαμηλή. Η ενεργός δόση του sotatercept ήταν ≥ 0.3 mg/kg για μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς και ≥ 0.5 mg/kg για μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση υδροξυουρίας δεν φάνηκε να επηρεάζει στην ανταπόκριση του φαρμάκου ή στη συμμόρφωση στο φάρμακο.

Η πλειοψηφία των μεταγγισιοεξαρτώμενων αλλά και των μη μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών που έλαβαν θεραπεία σε υψηλότερες δόσεις πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο. Η αύξηση της Hb και η μείωση των μεταγγίσεων συσχετίστηκαν με την αυξημένη έκθεση στο sotatercept, αν και οι απαιτήσεις δεν ήταν ανάλογες με τη δόση του φαρμάκου λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ ασθενών στην έκθεση του φαρμάκου στον ορό. Ο μικρός αριθμός ασθενών σε κάθε δοσολογική ομάδα κατέστησε τις συγκρίσεις δύσκολες. Υπό εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για τον

προσδιορισμό διαφορών στα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ ανταποκριθέντων και μη.

Μία από τις βασικές συνέπειες της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης στη β θαλασσαιμία είναι η αυξημένη απορρόφηση σιδήρου ενώ επιπλέον οι μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις με αποτέλεσμα περαιτέρω αύξηση του κινδύνου της υπερφόρτωσης σε σίδηρο. Μειώνοντας τη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και το φορτίο μεταγγίσεων αναμένεται το sotatercept να μειώσει την υπερφόρτωση σε σίδηρο και τις επιπλοκές από την καρδιά, το ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το sotatercept με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη θεραπεία αποσιδήρωσης. Αν και τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το sotatercept μπορεί να μειώσει την απορρόφηση σιδήρου μειώνοντας τη μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, άλλοι μηχανισμοί όπως η αναδιανομή του σιδήρου από τα υπερφορτωμένα όργανα μπορεί επίσης να συμβάλει στα μειωμένα επίπεδα σιδήρου. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την αποσαφήνιση του μηχανισμού δράσης.

Η θεραπεία με sotatercept σχετίστηκε επίσης με μείωση του όγκου των εξωμυελικών εστιών σε 2 ασθενείς με καταγεγραμμένα δεδομένα - ένας μεταγγισιοεξαρτώμενος και ένας μημεταγγισιοεξαρτώμενος. Ωστόσο, η μεταβολή αυτή του όγκου των εξωμυελικών μαζών δεν παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και λόγω τεχνικών δυσκολιών η ακριβής εκτίμηση του όγκου των εξωμυελικών εστιών δεν ήταν δυνατή. Η μείωση στις εξωμυελικές εστίες δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται για να διευκρινιστεί η επίδραση του sotatercept στις εξωμυελικές μάζες.

Αν και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν καταγράφηκαν σημαντικές διαφορές στην αιμοσφαιρίνη F ή στον αριθμό των δικτυοερυθροκυττάρων. Σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών, αναφέρθηκε ομαλοποίηση της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης στο πέρασμα του χρόνου. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το sotatercept μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων βελτιώνοντας την ποιότητα των δικτυοερυθροκυττάρων. Αυτές οι αλλαγές είναι σύμφωνες με τον τρόπο δράσης του sotatercept ως παγίδα συνδέτητου TGF-β, συμπεριλαμβανομένης της GDF-11. Η δέσμευση του sotatercept στην GDF-11 αναστέλει τη σηματοδότηση του SMAD2/3, μειώνοντας τη σηματοδότηση της υπεροικογένειας του TGF-β και ως εκ τούτου την προώθηση της τελικής διαφοροποίησης των ερυθροβλαστών(Carrancio S et al, 2014).

Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί σε αυτή τη μελέτη, όπως ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν, πράγμα που ελαχιστοποιεί τη δυνατότητα να γίνουν συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών δοσολογικών ομάδων του sotatercept. Η συμπερίληψη τόσο μη μεταγγισιοεξαρτώμενων όσο και μεταγγισιοεξαρτώμενων ασθενών αποτέλεσε επίσης πρόβλημα κατά την ανάλυση υποομάδων ασθενών, ιδίως καθώς επιτρεπόταν η αύξηση της δόσης ακόμη και στον ίδιο τον ασθενή. Ένας ακόμη περιορισμός μπορεί να είναι και η μικρή διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών. Μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες για τη μακροπρόθεσμη κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου.

Παρά τα ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα του sotatercept στην αναιμία της β θαλασσαιμίας, οι μελέτες συνεχίστηκαν με το luspatercept που έχει πιο εκλεκτική δραστηριότητα στην GDF-11.

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης ACE-536 (A536-04/A536-06)

Διαθέσιμα αποτελέσματα απ' αυτές τις μελέτες φάσης II υπήρχαν μόνο για 39 ασθενείς (14 μεταγγισιοεξαρτώμενοι). Στόχος ήταν η εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου τόσο βραχυπρόθεσμα (A536-04), όσο και μακροπρόθεσμα, όπως προέκυψε από τη μελέτη επέκταση (A536-06).

Όλοι οι μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (μείωση του φορτίου μεταγγίσεων), μείωση που συσχετίστηκε και με μείωση της αιμοσιδήρωσης στο ήπαρ σε ασθενείς με διαθέσιμες μετρήσεις LIC προ και μετά τη θεραπεία. Εντυπωσιακά ήταν και τα αποτελέσματα στους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς αφού οι μισοί ασθενείς πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (αύξηση αιμοσφαιρίνης $\geq 1,5$ g/dL για ≥ 2 εβδομάδες). Αντίθετα κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερες δόσεις δεν πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Και πάλι, η αύξηση της αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε με μείωση της αιμοσιδήρωσης στο ήπαρ. Σημαντική ήταν η επίδραση του φαρμάκου σε τρεις ασθενείς με άτονα έλκη τα οποία εμφάνισαν ταχεία επούλωση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό τόσο σε μεταγγισιοεξαρτώμενους όσο και σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς.

Σ' ότι αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου, αυτά ήταν ήπια ως μέτρια και αφορούσαν κυρίως σε οστικά άλγη, μυαλγίες, κεφαλαλγία και κόπωση. Το φάρμακο θεωρήθηκε καλά ανεκτό και οι μελέτες αυτές έθεσαν τη βάση για τη διενέργεια μελετών φάσης III.

Σχολιασμός των αποτελεσμάτων της μελέτης BELIEVE

Πρόκειται για μελέτη που διερεύννησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του luspatercept έναντι placebo σε ενήλικες ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β θαλασσαιμία. Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, με τετραπλή τυφλοποίηση και παράλληλο σχεδιασμό και έχει συμπεριλάβει 335 ασθενείς. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης BELIEVE, όπως παρουσιάστηκαν στο Ετήσιο Συνέδριο της ASH για το 2018, έδειξαν ότι η θεραπεία με luspatercept για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών ήταν καλά ανεκτή. Επιπλέον πολύ περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν luspatercept πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo. Υπήρξε στατιστικά πολύ σημαντική μείωση του φορτίου μεταγγίσεων σε μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς και αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους. Τα πολύ ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα συνοδεύτηκαν και στις δύο ομάδες από μείωση του φορτίου σιδήρου στο ήπαρ και επούλωση των ατόνων ελκών, ενώ ταυτόχρονα η παρατηρούμενη τοξικότητα ήταν συγκρίσιμη με αυτή της μελέτης φάσης II (ACE-536). Σημαντικό είναι ότι δεν καταγράφηκαν θάνατοι σε κανένα από τα δύο σκέλη (placebo και luspatercept). Τα αποτελέσματα δεν είναι ώριμα αλλά αναμένονται εντός του προσεχούς έτους να υπάρξουν νεότερα δεδομένα της μελέτης BELIEVE που θα επιβεβαιώσουν τα θετικά πρώτα αποτελέσματα. Πρόκειται για την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη με το luspatercept που επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των δύο προηγούμενων μην τυχαιοποιημένων μελετών σ' ότι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου.

Γενικά σχόλια - Συμπεράσματα

Μετά την ανάπτυξη του luspatercept, ελήφθη από τον σπόνσορα η απόφαση να μην προχωρήσει το sotatercept σε περαιτέρω κλινικές μελέτες στη β θαλασσαιμία, λόγω

της εκλεκτικής σύνδεσης του luspaterecept στην ακτιβίνη A. Παρόλα αυτά, το sotatercept αποτελεί το πρώτο φάρμακο αυτής της τάξης που λειτουργεί ως αναστολέας της υπεροικογένειας του TGFβ με στόχο τη διόρθωση της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.

Από τα πρώιμα κλινικά δεδομένα για το luspaterecept στις μελέτες ACE-536 και BELIEVE, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι το φάρμακο αυτό με τον καινοτόμο μηχανισμό δράσης και τα εντυπωσιακά αρχικά αποτελέσματα, αναμένεται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της αναιμίας στους ασθενείς με β θαλασσαιμία. Η χρήση του φαίνεται πως θα επεκταθεί, εκτός από τους μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς στους οποίους αυξάνει τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και κατ' αυτόν τον τρόπο μειώνει σημαντικά την ανάγκη για συστηματική μεταγγισιοθεραπεία, και στους μεταγγισιοεξαρτώμενους, στους οποίους ενδέχεται να μειώσει τη συχνότητα των μεταγγίσεων και ως εκ τούτου τις επιπλοκές από αυτές με κύρια αυτή της αιμοσιδήρωσης. Είναι η πρώτη φορά που επιτυγχάνεται κάτι τέτοιο στα θαλασσαιμικά σύνδρομα, δηλαδή να δοθεί η δυνατότητα απεξάρτησης ή μείωσης των μεταγγίσεων με τη χρήση ενός φαρμάκου χωρίς να χρειάζεται αλλογενής μεταμόσχευση ή γονιδιακή θεραπεία, επιλογές που έχουν υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα και δύσκολα επιλέγονται σε αυτή την ομάδα ασθενών. Η έγκριση του luspaterecept αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κλινική εικόνα και την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς η αποτελεσματικότητά του συνδυάζεται και με ήπιες κατά κανόνα ανεπιθύμητες ενέργειες. Η απεξάρτηση από μεταγγίσεις, εάν τελικά είναι εφικτή έστω και σε μικρό ποσοστό ασθενών, θα αποτελούσε σημαντικό βήμα για την αντιμετώπιση της νόσου και εξαιρετική πρόδο για τους ασθενείς με θαλασσαιμία.

Συμπερασματικά, αναμένονται με ενδιαφέρον τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης BELIEVE αλλά και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης BEYOND που έχει ως στόχο να διερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του luspatercerpt (συγκρινόμενες έναντι placebo) σε ασθενείς μη μεταγγισιοεξαρτώμενους. Στην ομάδα αυτή των ασθενών φαίνεται πως θα υπάρξει και το μέγιστο όφελος από τη χρήση του φαρμάκου. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η αναστολή της υπεροικογένειας του TGFβ αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική και καλά ανεκτή εναλλακτική ή/και συμπληρωματική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Βιβλιογραφία

- ¹ Γεράσιμος Α Πάγκαλης. Αιματολογία στην κλινική πράξη. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 2008.
- ² Weatherall D. The molecular basis for phenotypic variability of the common thalassaemias. *Mol Med Today* 1995; 1:15.
- ³ Gabuzda TG. Hemoglobin H and the red cell. *Blood* 1966; 27:568.
- ⁴ Cappellini M-D, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Taher A. Επιμέλεια : Συντακτική Ομάδα του Ελληνικού Περιοδικού για την Θαλασσαιμία και τη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Εκδ., Πλέτσας Κ, Κάρδαρη Ζ, ΟΕ, Αθήνα, 2010.
- ⁵ Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(11):1135–1146
- ⁶ Doctorschittagong.blogspot.com. (2019). Thalassaemia and related blood disorders. [online] Available at: <https://doctorschittagong.blogspot.com/2013/12/blog-post.html> [Accessed 18 Feb. 2019].
- ⁷ Cazzola M, Borgna-Pignatti C, Locatelli F, et al. A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion* 1997; 37:135.
- ⁸ Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118:3479.
- ⁹ Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379:373.
- ¹⁰ Liu C, Grossman BJ. Red blood cell transfusion for hematologic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:454.
- ¹¹ Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013; 98:833.
- ¹² Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353:1135.

- ¹³ Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2011; 152:512.
- ¹⁴ Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. Br J Haematol 2007; 138:291.
- ¹⁵ Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med 1999; 341:99.
- ¹⁶ Carr S, Rubin L, Dixon D, et al. Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia. Obstet Gynecol 1995; 85:876.
- ¹⁷ Singer ST, Styles L, Bojanowski J, et al. Changing outcome of homozygous alpha-thalassemia: cautious optimism. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22:539.
- ¹⁸ Yi JS, Moertel CL, Baker KS. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. J Pediatr 2009; 154:766.
- ¹⁹ Lee SY, Chow CB, Li CK, Chiu MC. Outcome of intensive care of homozygous alpha-thalassaemia without prior intra-uterine therapy. J Paediatr Child Health 2007; 43:546.
- ²⁰ Lücke T, Pfister S, Dürken M. Neurodevelopmental outcome and haematological course of a long-time survivor with homozygous alpha-thalassaemia: case report and review of the literature. Acta Paediatr 2005; 94:1330.
- ²¹ Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? Transfusion 2007; 47:792.
- ²² Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. Br J Haematol. 2011;152(5):512-23.
- ²³ Green NS. A step forward back to (induced) fetal. Blood. 2014 Aug 14;124(7):993-5.

- ²⁴ Algiraigri AH, Wright NAM, Paolucci EO, Kassam A . Hydroxyurea for nontransfusion-dependent β -thalassemia: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017; ;10(3):116-125.
- ²⁵ Foong WC, Ho JJ, Loh CK, Viprakasit V. Hydroxyurea for reducing blood transfusion in non-transfusion dependent beta thalassaemias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011579.
- ²⁶ Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008; 93:741.
- ²⁷ Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, et al. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008; 93:1584.
- ²⁸ El-Beshlawy A. A review of new treatment options for the management of thalassaemia in pediatric patients. *Iron Overload Workshop: An interactive clinical workshop on thalassaemia major*, Madrid, Spain 2008.
- ²⁹ Cappellini M. Exjade (deferasirox, ICL670) in the treatment of chronic iron overload associated with blood transfusion. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(2) 291-299.
- ³⁰ Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118:3479.
- ³¹ Graziano JH, Piomelli S, Hilgartner M, et al. Chelation therapy in beta-thalassemia major. III. The role of splenectomy in achieving iron balance. *J Pediatr* 1981; 99:695.
- ³² Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008; 111:583.
- ³³ Baum C, Düllmann J, Li Z, et al. Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; 101:2099.

- ³⁴ Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99:811.
- ³⁵ Srivastava A, Shaji RV. Cure for thalassemia major - from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica* 2017; 102:214.
- ³⁶ Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1479.
- ³⁷ Srivastava A, Shaji RV. Cure for thalassemia major - from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica* 2017; 102:214.
- ³⁸ May C, Rivella S, Chadburn A, Sadelain M. Successful treatment of murine beta-thalassemia intermedia by transfer of the human beta-globin gene. *Blood* 2002; 99:1902.
- ³⁹ Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature* 2010; 467:318.
- ⁴⁰ Nicolini FE, Imren S, Oh IH, et al. Expression of a human beta-globin transgene in erythroid cells derived from retrovirally transduced transplantable human fetal liver and cord blood cells. *Blood* 2002; 100:1257.
- ⁴¹ Olivieri NF, Sauntharajah Y, Thayalasuthan V, Kwiatkowski J, Ware RE, Kuypers FA, Kim HY, Trachtenberg FL, Vichinsky EP. A pilot study of subcutaneous decitabine in β -thalassemia intermedia. *Blood*. 2011;118(10):2708.

- ⁴² Perrine SP, Ginder GD, Faller DV, Dover GH, Ikuta T, Witkowska HE, Cai SP, Vichinsky EP, Olivieri NF. A short-term trial of butyrate to stimulate fetal-globin-gene expression in the beta-globin disorders. *N Engl J Med*. 1993;328(2):8,1.
- ⁴³ Faller DV, Perrine SP. Butyrate in the treatment of sickle cell disease and beta-thalassemia. *Curr Opin Hematol*. 1995;2(2):109.
- ⁴⁴ Taher AT, Karakas Z, Cassinerio E, Siritanaratkul N, Kattamis A, Maggio A, Rivella S, Hollaender N, Mahuzier B, Gadbow B, Aydinok Y. Efficacy and safety of ruxolitinib in regularly transfused patients with thalassemia: results from a phase 2a study. *Blood*. 2018;131(2):263.
- ⁴⁵ Gabbianelli M, Morsilli O, Massa A, Pasquini L, Cianciulli P, Testa U, Peschle C. Effective erythropoiesis and HbF reactivation induced by kit ligand in beta-thalassemia. *Blood*. 2008;111(1):421.
- ⁴⁶ Ncit.nci.nih.gov. (2019). NCI Thesaurus. [online] Available at: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI%20Thesaurus&code=C104012 [Accessed 21 Feb. 2019].
- ⁴⁷ Clinicaltrials.gov. (2019). Study to Determine the Safety and Tolerability of Sotatercept (ACE-011) in Adults With Beta(β)- Thalassemia. - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01571635?term=sotatercept&cond=Thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019].
- ⁴⁸ Clinicaltrials.gov. (2019). Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients With Beta-thalassemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749540?term=ace-536&rank=4> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁴⁹ Clinicaltrials.gov. (2019). ACE-536 Extension Study - Beta Thalassemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268409?term=ace-536&rank=2>

[Accessed 18 Feb. 2019].

⁵⁰ Clinicaltrials.gov. (2019). An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=believe&cond=thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁵¹ Clinicaltrials.gov. (2019). A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta (β)-Thalassemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [online] Available at:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404?term=beyond&cond=thalassemia&rank=1> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁵² Cappellini, M., Porter, J., Origa, R., Forni, G., Voskaridou, E., Galactéros, F., Taher, A., Arlet, J., Ribeil, J., Garbowski, M., Graziadei, G., Brouzes, C., Semeraro, M., Laadem, A., Miteva, D., Zou, J., Sung, V., Zinger, T., Attie, K. and Hermine, O. (2018). Sotatercept, a novel transforming growth factor beta ligand trap, improves anemia in beta-thalassemia: a phase 2, open-label, dose-finding study. *Haematologica*, pp.haematol.2018.198887.

⁵³ Piga, A., Perrotta, S., Gamberini, M., Voskaridou, E., Melpignano, A., Filosa, A., Pietrangelo, A., Caruso, V., Forni, G., Zhang, X., Bellevue, A., Wilson, D., Laadem, A., Sherman, M. and Attie, K. (2019). Luspatercept (ACE-536) Reduces Disease Burden, Including Anemia, Iron Overload, and Leg Ulcers, in Adults with Beta-

Thalassemia: Results from a Phase 2 Study. [online] Blood Journal. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/752> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁵⁴ Cappellini, M. (2019). The Believe Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions. [online] Ash.confex.com. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112435.html> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁵⁵Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, et al. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. Nat Med. 2014;20(4):408-414.

⁵⁶Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. Nat Med. 2014;20(4):398-407.

⁵⁷Soraya Carrancio, Jennifer Markovics, Piu Wong, Jim Leisten, Paola Castiglioni, Matthew C Groza, Heather K Raymon, Carla Heise, Tom Daniel, Rajesh Chopra, and Victoria Sung. An activin receptor IIA ligand trap promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin. Br J Haematol. 2014 Jun; 165(6): 870–882.

⁵⁸Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, Pearsall AE, Kumar R, Underwood KW, Seehra J, Yang Y, Condon CH, Sherman ML. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. 2009;24:744–752.

⁵⁹ List, A. (2019). The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with

Οι «παγίδες» συνδετών του TGFβ στη β θαλασσαιμία

Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. [online] Ash.confex.com. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper110805.html> [Accessed 18 Feb. 2019].

⁶⁰Carrancio S, Markovics J, Wong P, et al. An activin receptor IIA ligand traps and promotes erythropoiesis resulting in a rapid induction of red blood cells and haemoglobin. Br J Haematol. 2014;165(6):870-882.