

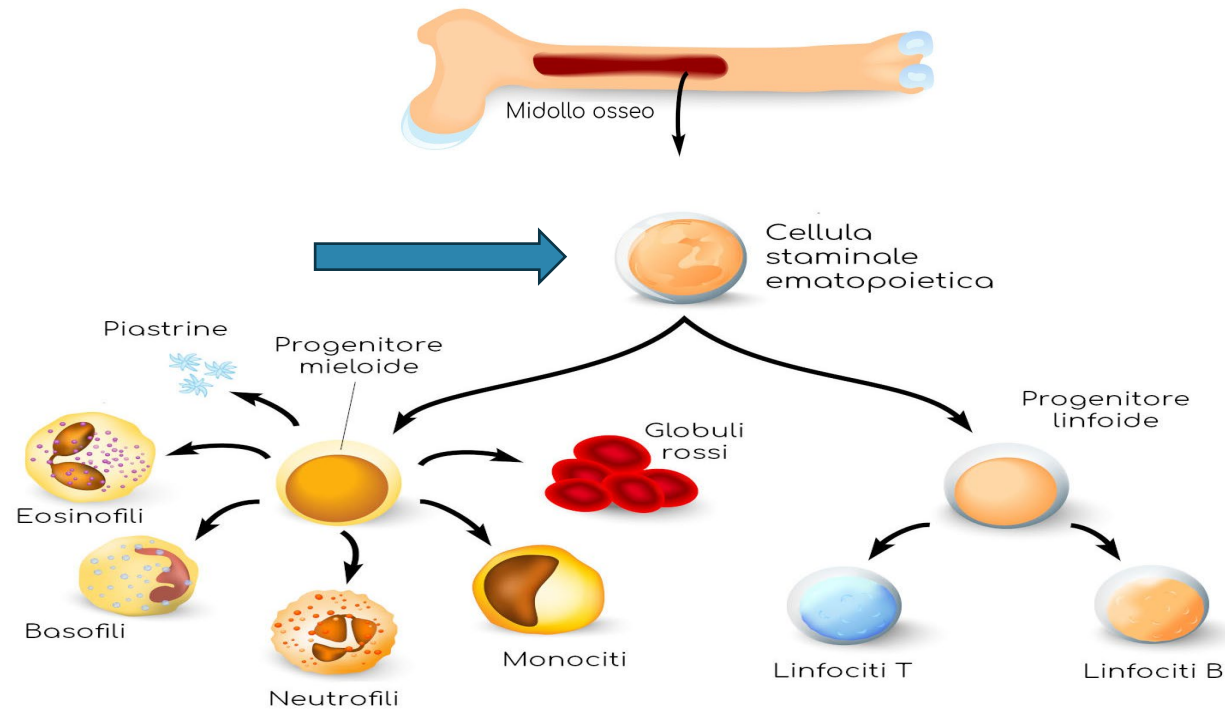


Le Novità Terapeutiche nell'ambito delle MDS a basso rischio

Dr.ssa Ilaria Peluso (UOC Ematologia-AORN A. CARDARELLI)

Sindromi Mielodisplastiche

- Gruppo eterogeneo di tumori del sangue caratterizzati da un processo emopoietico alterato e inefficace.
- Incidenza in Italia: circa 3000-5000/anno età mediana 70-77 aa.
- Natura CLONALE.
- Interessa la cellula staminale emopoietica che sfugge ai meccanismi di controllo.



Sindromi Mielodisplastiche: fattori di rischio

- Cause sconosciute (predisposizione genetica+ esposizione ambientale).
- Forme secondarie a pregresse terapie.



Età > 60 aa

Sesso
maschile



Precedente

Radio/Chemioterapia



Metalli pesanti

Idrocarburi
aromatici

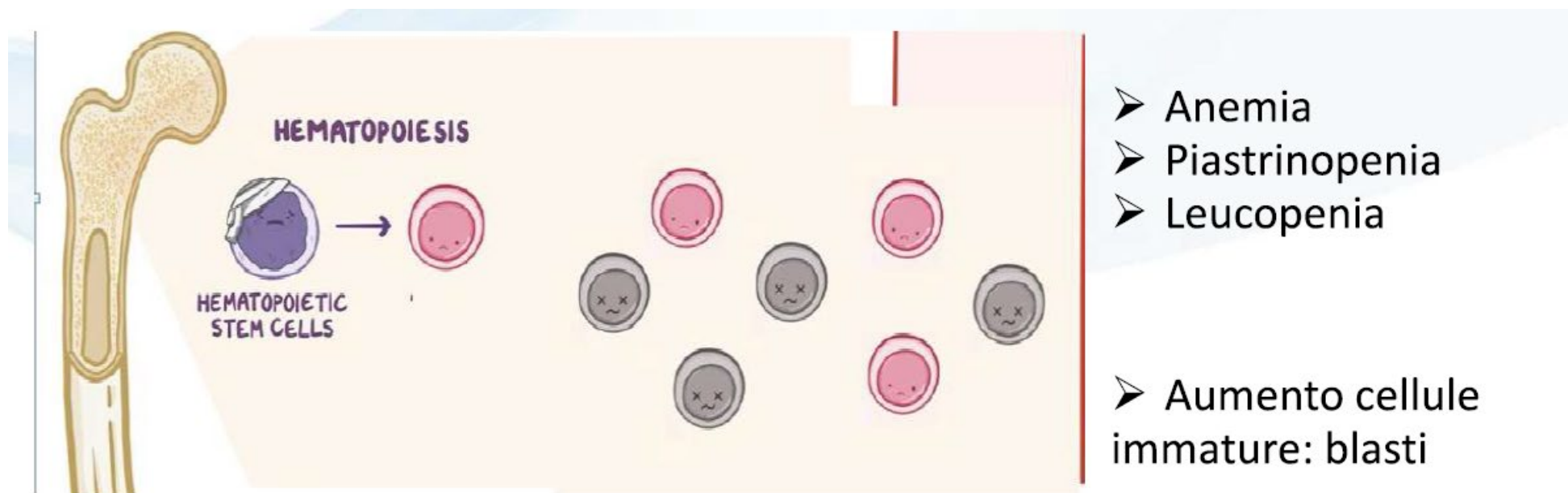


Fumo di sigaretta

**La malattia NON è contagiosa e si pensa che NON
comporti alcuna trasmissione ereditaria.**

Sindromi Mielodisplastiche: ematopoiesi inefficace

- Le cellule staminali possono non riuscire a maturare correttamente e accumularsi nel midollo osseo (ipercellulato); possono anche avere una sopravvivenza ridotta.
- Ne consegue una complessiva diminuzione del numero di cellule mature in circolo e un'alterata funzione



Sindromi Mielodisplastiche: manifestazioni



Eritropoiesi inefficace



Anemia

Astenia, Dispnea, Cardiopalmo,
Irritabilità, Pallore...



Granulopoiesi inefficace



Neutropenia

Infezioni
(Febbre, Broncopolmoniti,
Ascessi, Infezioni vie urinarie)



Megacariocitopoiesi
inefficace



Piastrinopenia

Manifestazioni emorragiche
(ecchimosi, petecchie,
gengivorragie)

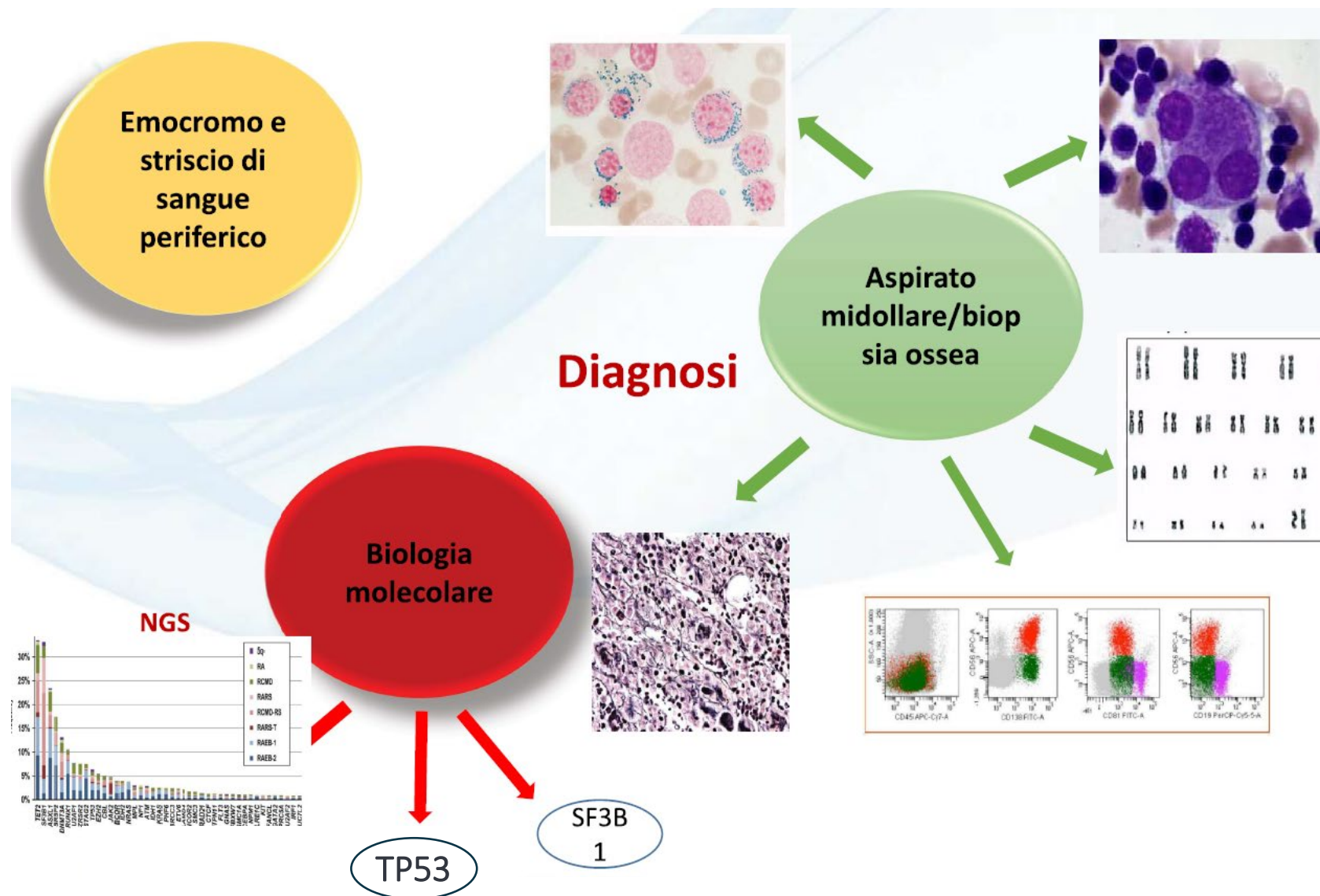


**MALATTIA
STABILE**



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

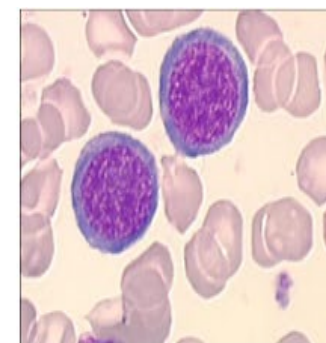
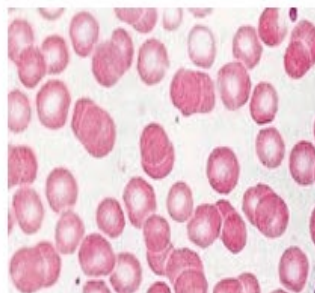
Sindromi Mielodisplastiche: diagnosi



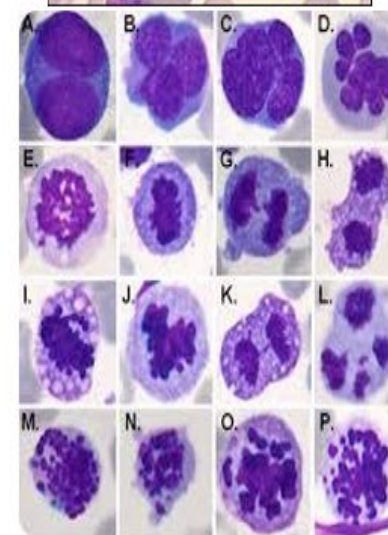
Sindromi Mielodisplastiche: emocromo e striscio di sangue periferico

RBC	2.36	-	[10 ⁶ /uL]	(m. 4.5-5.8 f. 4.2-5.4)
HGB	8.9		[g/dL]	(m. 13.0-17.0 f. 12.0-16.0)
HCT	26.5		[%]	(m. 40-50 f. 36-46)
MCV	112.3	+	[fL]	(m.f. 82-97)
MCH	37.7		[pg]	(m.f. 26-32)
MCHC	33.6		[g/dL]	(m.f. 32-37)
RDW-SD	60.9	+	[fL]	(m.f. 38-48)
RDW-CV	15.3		[%]	(m.f. 11.0-15.0)
NRBC	0.00		[10 ³ /uL]	
NRBC	0.0		[%]	
WBC	2.94	-	[10 ³ /uL]	(m.f. 4.5-10.0)
NEUT	1.75		[10 ³ /uL]	(m.f. 1.5-7.0)
LYMPH	1.04		[10 ³ /uL]	(m.f. 1.0-3.7)
MONO	0.09		[10 ³ /uL]	(m.f. 0.0-0.7)
EO	0.06		[10 ³ /uL]	(m.f. 0.0-0.4)
BASO	0.00		[10 ³ /uL]	(m.f. 0.0-0.10)
NEUT	59.5		[%]	(m.f. 50-72)
LYMPH	35.4		[%]	(m.f. 20-45)
MONO	3.1		[%]	(m.f. 2-12.5)
EO	2.0		[%]	(m.f. 0.5-6.0)
BASO	0.0		[%]	(m.f. 0-2)
IG	0.01		[10 ³ /uL]	
IG	0.3		[%]	
PLT	64		[10 ³ /uL]	(m.f. 150-400)
PDW	10.3		[fL]	(m.f. 9-17)
MPV	11.0		[fL]	(m.f. 9-13)
P-LCR	30.1		[%]	(m.f. 15-40)
PCT	0.07	-	[%]	(m.f. 0.19-0.38)
RET			[10 ⁶ /uL]	(m.f. 0.5-2.0)
RET			[%]	(m.f. 0.025-0.100)
IRF			[%]	(m.f. 6-24)
LFR			[%]	(m.f. 75-92)
MFR			[%]	(m.f. 6-20)
HFR			[%]	(m.f. 0-4)
RET-He			[pg]	(m.f. 28-36)

SP normale



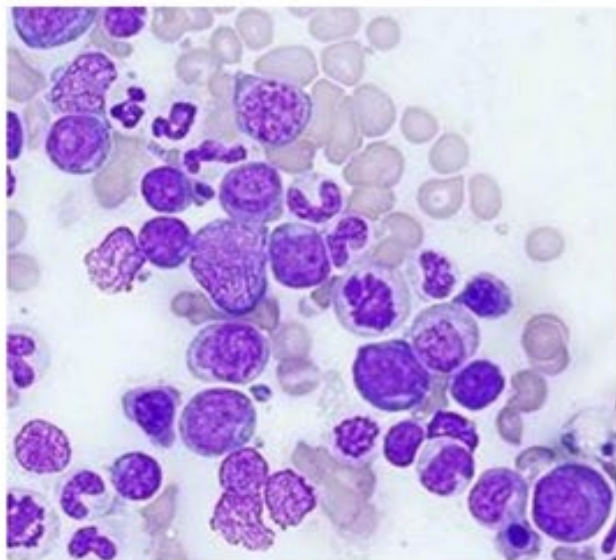
Eritroblasti normali



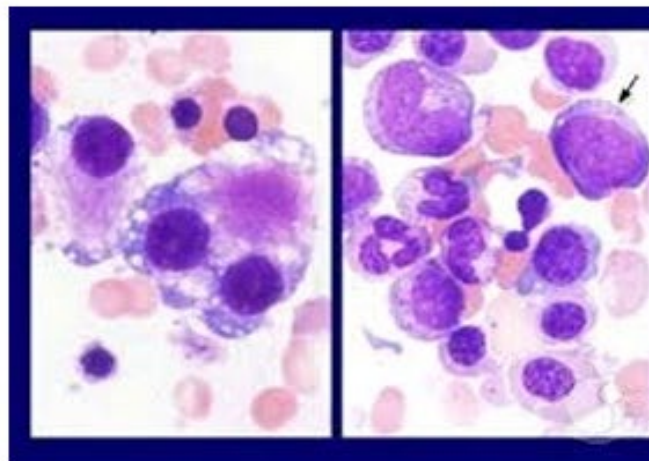
Eritroblasti displastici

Sindromi Mielodisplastiche: aspirato midollare

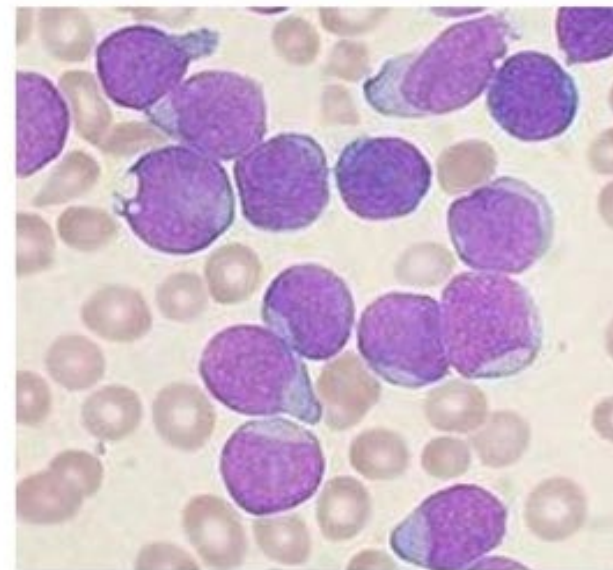
(Es. Morfologico, IF, Cariotipo, Es. Molecolare)



Midollo normale



MDS

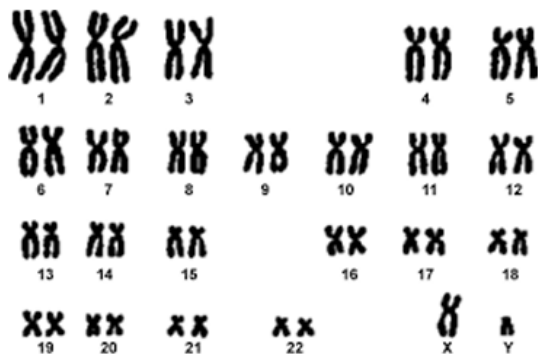


Leucemia Acuta

Rischio evoluzione il LEUCEMIA ACUTA per aumento delle cellule immature (BLASTI CD34+)

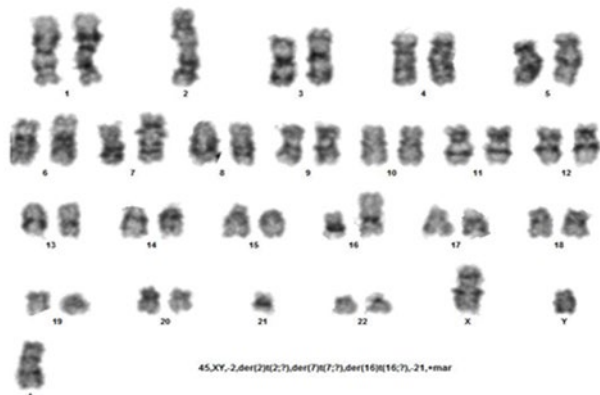
Sindromi Mielodisplastiche: cariotipo

Cariotipo normale



Cariotipo Complesso

45,XY,-2,der(2)t(2;?),der(7)t(7;?),der(16)t(16;?)-21,+mar



Significato Prognostico del Cariotipo

Molto Favorevole	Favorevole	Intermedio	Sfavorevole	Molto Sfavorevole	
Del(11q) -Y (singole)	Normale der(1;7) del(5q) del(12p) del(20q) (singole)	7q- +8 i(17p) +21 +19 Altre (singole)	der(3)(q21q26) -7 (singole)	Complesso >3 anomalie	
			Complesso 3 anomalie		
	Doppie con 5q-	Altre doppie	Doppie con -7/7q-		
Sopravv. globale	61 mesi	49	26	16	6

Adattato da Schanz et al, J Clin Oncol 2012

Tabella 1- Classificazione delle classi di alterazioni citogenetiche ricorrenti in MDS e correlate alla prognosi

Sindromi Mielodisplastiche: calcolo del rischio

(Evoluzione Prognosi Sopravvivenza)

Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)

Score values	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very good		Good		Intermediate	Poor	Very poor
BM blasts (%)	< 2		>2—< 5%		5—10 %	> 10	
Hemoglobin	≥ 10		8—<10	< 8			
Platelets	≥ 100	50—<100	< 50				
ANC	≥ 0.8	< 0.8					



Cariotipo: normale
Blasti: 3%
Emoglobina 9 g/dl
Piastrine: 44000/microl
Neutrofili: 1200/microl

Risk category	Risk score
Very low	≤ 1.5
Low	> 1.5—3
Intermediate	> 3—4.5
High	> 4.5—6
Very High	> 6

Greenberg PL, et al. Blood. 2012;120:2454-65

ORIGINAL ARTICLE

Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes

Table 1. IPSS-M Risk Score Construction from an Adjusted Cox Multivariable Regression for Leukemia-Free Survival.*

Category and Variable	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)†	Model Weight‡
Clinical		
Bone marrow blasts — %	1.07 (1.05–1.09)	0.0704
min(Platelets,250) — $\times 10^9/l$	0.998 (0.997–0.999)	–0.00222
Hemoglobin — g/dl	0.84 (0.81–0.88)	–0.171
Cytogenetic		
IPSS-R cytogenetic category§	1.33 (1.21–1.47)	0.287
Gene main effects (17 variables, 16 genes)¶		
<i>TP53</i> ^{multihit}	3.27 (2.38–4.48)	1.18
<i>MLL</i> ^{PTD}	2.22 (1.49–3.32)	0.798
<i>FLT3</i> ^{ITD+TKD}	2.22 (1.11–4.45)	0.798
<i>SF3B1</i> ^{5q}	1.66 (1.03–2.66)	0.504
<i>NPM1</i>	1.54 (0.78–3.02)	0.430
<i>RUNX1</i>	1.53 (1.23–1.89)	0.423
<i>NRAS</i>	1.52 (1.05–2.20)	0.417
<i>ETV6</i>	1.48 (0.98–2.23)	0.391
<i>IDH2</i>	1.46 (1.05–2.02)	0.379
<i>CBL</i>	1.34 (0.99–1.82)	0.295
<i>EZH2</i>	1.31 (0.98–1.75)	0.270
<i>U2AF1</i>	1.28 (1.01–1.61)	0.247
<i>SRSF2</i>	1.27 (1.03–1.56)	0.239
<i>DNMT3A</i>	1.25 (1.02–1.53)	0.221
<i>ASXL1</i>	1.24 (1.02–1.51)	0.213
<i>KRAS</i>	1.22 (0.84–1.77)	0.202
<i>SF3B1</i> ⁷	0.92 (0.74–1.16)	–0.0794
Gene residuals (1 variable, 15 genes; possible values of 0, 1, or 2)		
min(Nres,2)	1.26 (1.12–1.42)	0.231

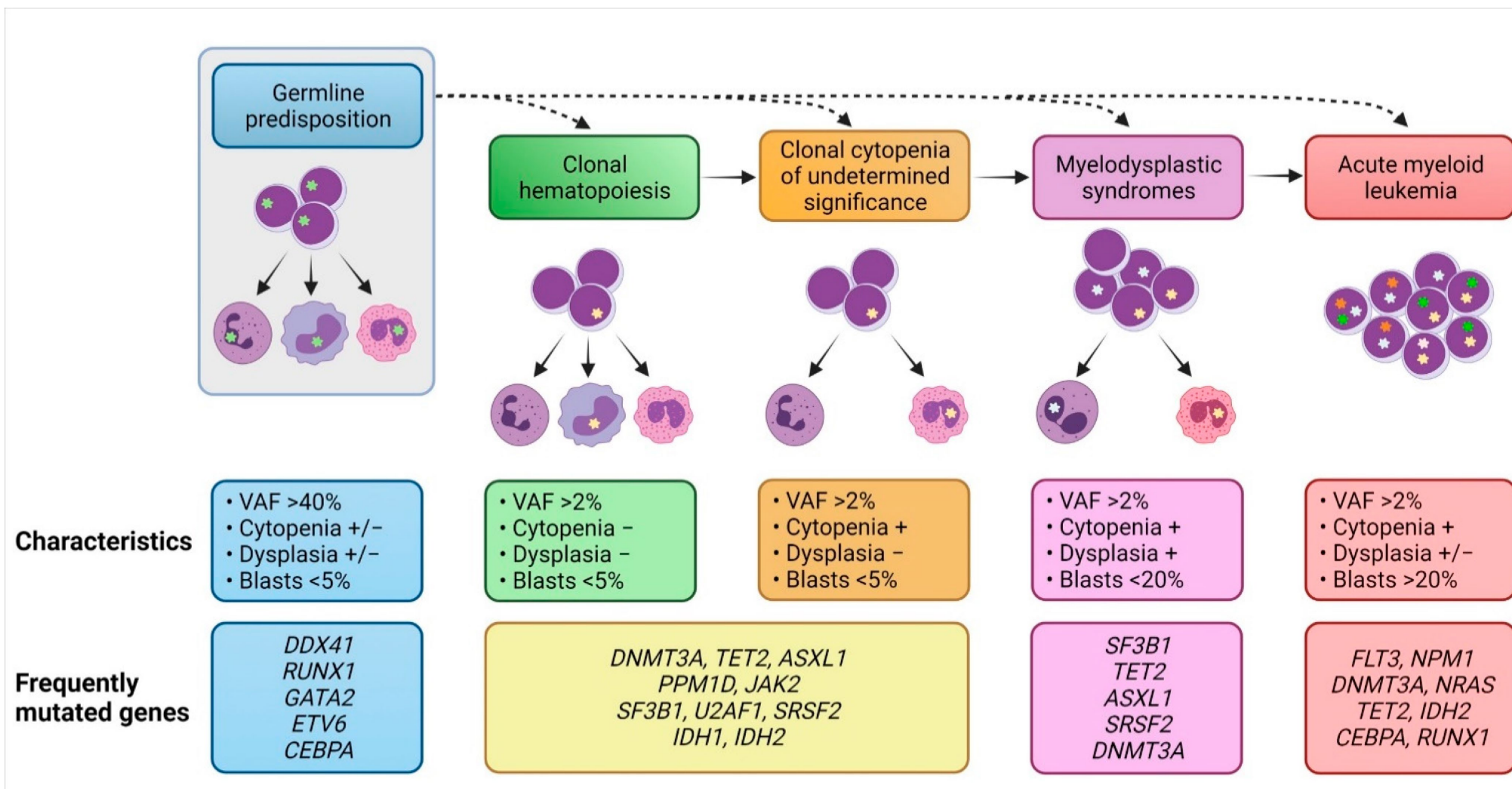
IPSS-M

NEXT GENERATION
SEQUENCING

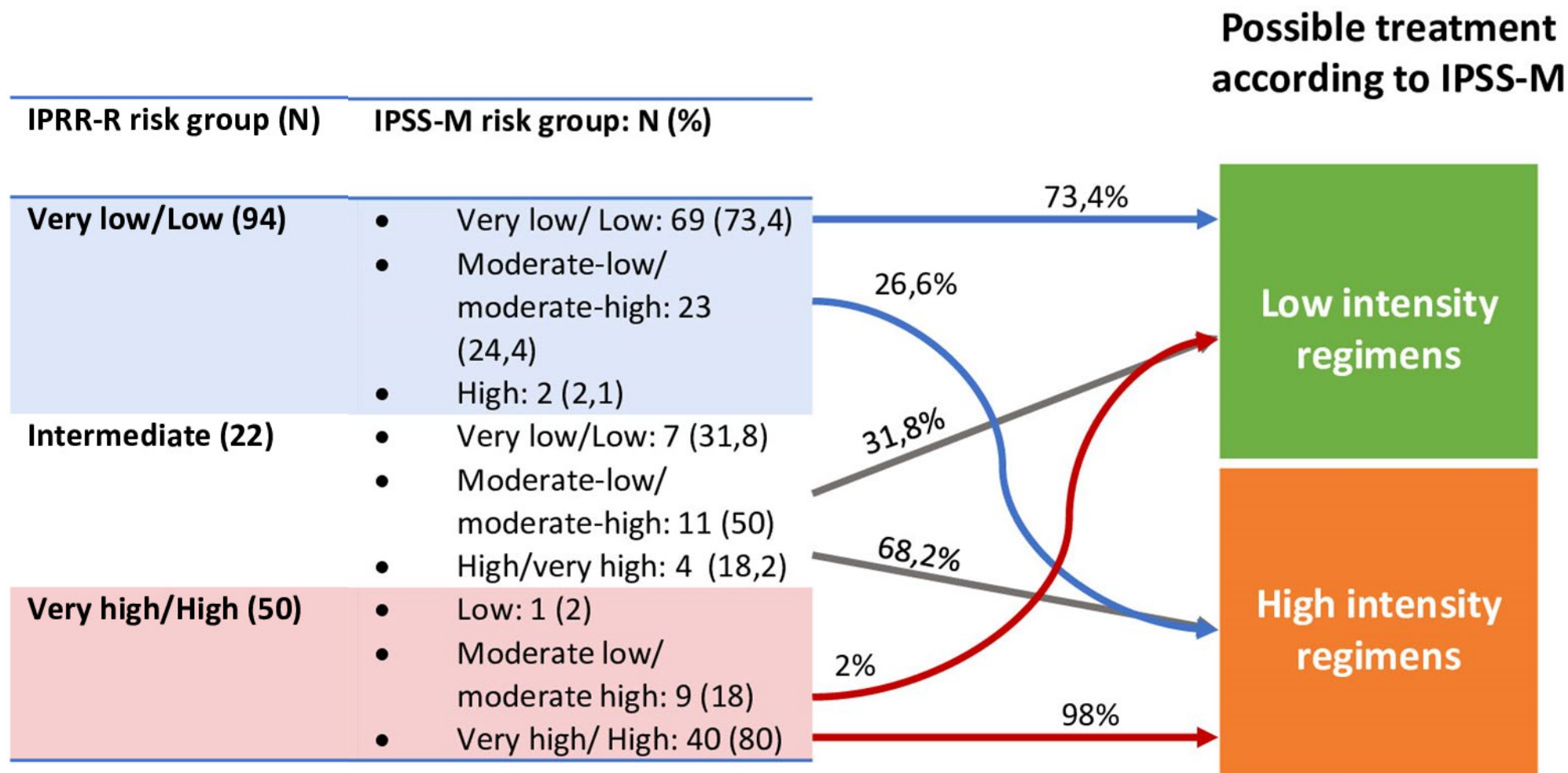
AN INTRODUCTION



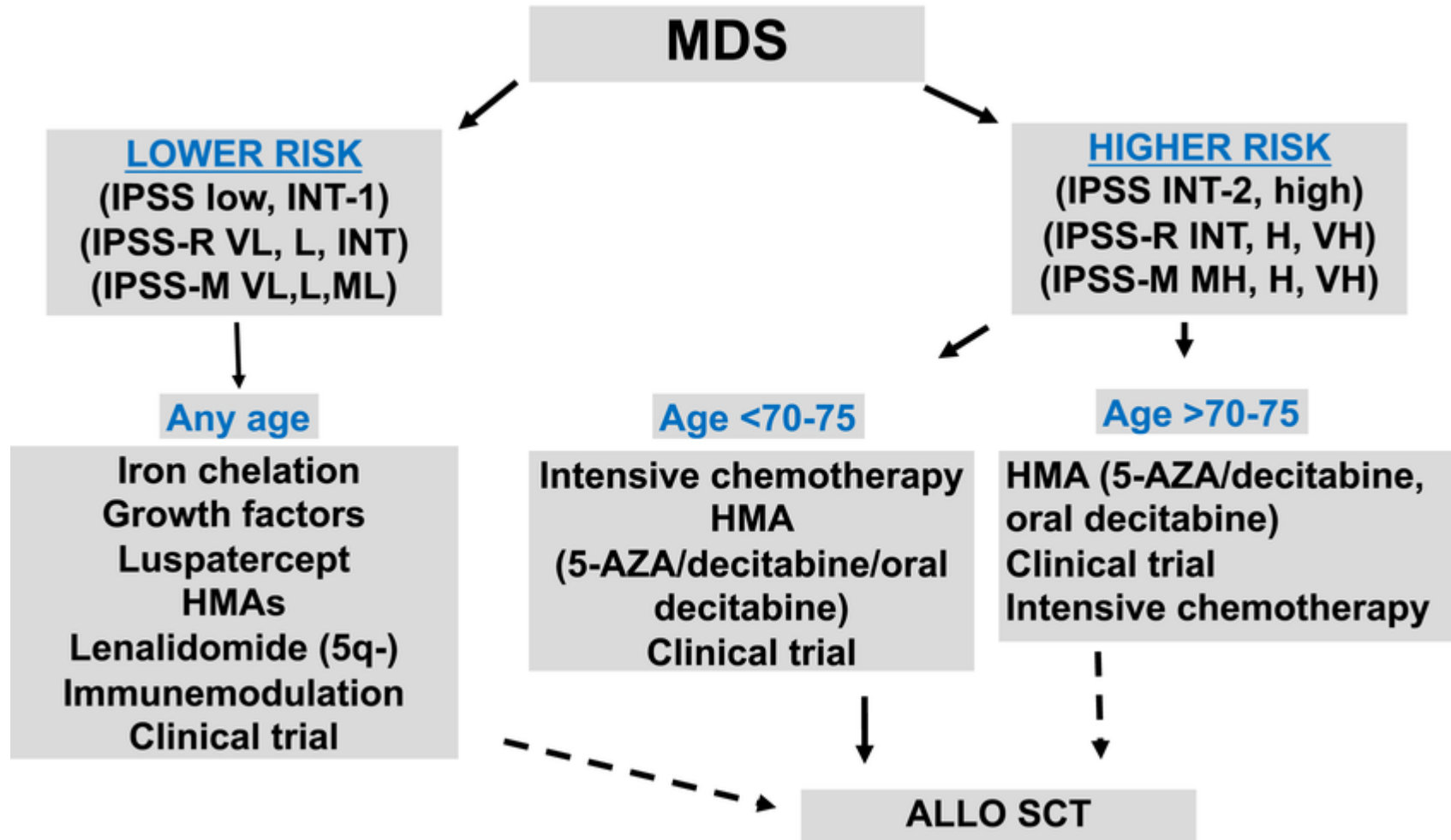
Sindromi Mielodisplastiche: IPSS-M



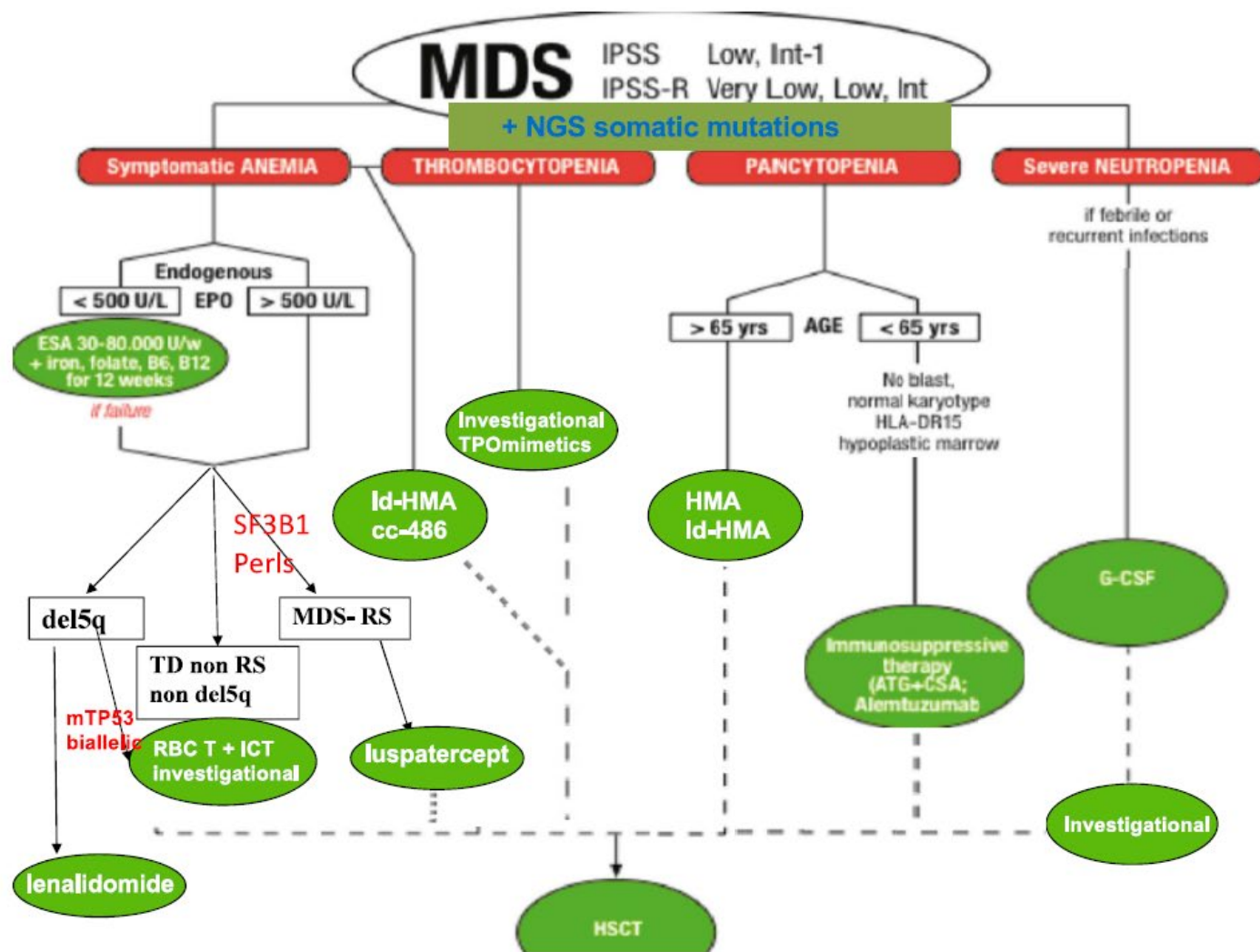
Sindromi Mielodisplastiche: approccio terapeutico



Sindromi Mielodisplastiche: algoritmo terapeutico



Terapie nelle MDS very low- low- intermediate

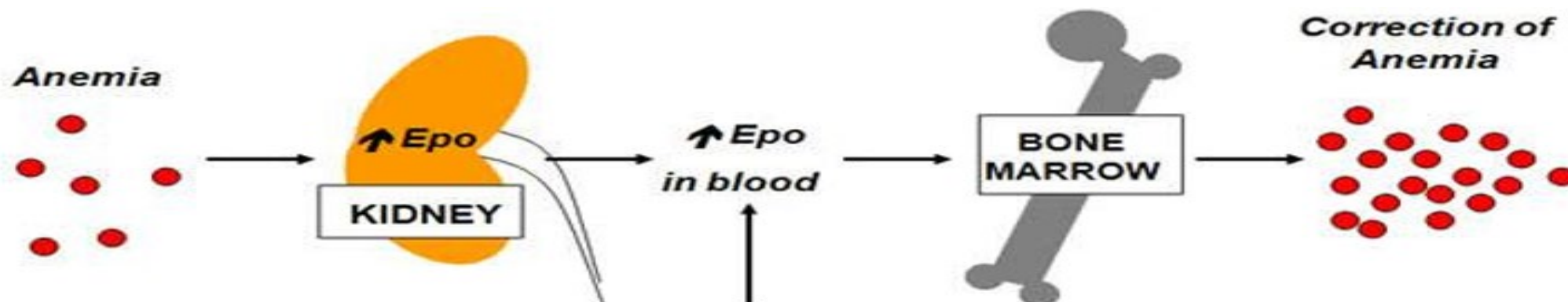


Terapie nelle MDS very low- low- intermediate

- LEUCOPENIA
 - ☐ Antibiotico terapia
 - ☐ GCSF (neutropenia febbrile)
- PIASTRINOPENIA
 - ☐ Supporto trasfusionale
 - ☐ Acido tranexamico
 - ☐ TPO mimetici in studio: Eltrombopag e Romiplostim
- ANEMIA
 - ☐ Manifestazione più frequente (~75% dei pz)
 - ☐ Supporto Trasfusionale
 - Sovraccarico marziale (Deferasirox)
 - Accessi ospedalieri
 - ☐ Numerosi studi clinici.....

Dagli anni '90: ESA agenti stimolanti l' eritropoiesi

- Farmaci terapeutici che migliorano i livelli di Hb in pazienti con MDS basso/intermedio rischio e valori di Hb < 10 g/dl, riducendo il fabbisogno trasfusionale.
- L'EPO è un ormone naturale prodotto da cellule specifiche nei reni in risposta a bassi livelli di ossigeno nel sangue. Svolge un ruolo vitale nel promuovere e controllare la produzione di globuli rossi (eritropoiesi) del midollo osseo:



- Semplice iniezione sottocutanea (dose max 40000 UI 2 volte a settimana)
- EPOETINA (alfa/beta)





eritropoietina

Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes:
a meta-analysis of 205 patients from 17 studies

EVA HELLSTRÖM-LINDBERG Department of Medicine, Division of Haematology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Received 29 June 1994; accepted for publication 8 September 1994

Summary. Erythropoietin (epo) can be used to improve the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes (MDS), but the efficacy is relatively low and the treatment is expensive. So far, no individual clinical trial has been sufficiently extensive to provide a basis for a decision model for the use of epo in MDS. This meta-analysis included 17 original articles with a total of 205 patients with MDS who had been treated with epo. 33 patients (16%) showed a significant response to treatment. Patients with refractory anaemia with ring sideroblasts (RAS) showed a lower response rate than all other patients (7.5% v 21%, $P=0.010$). The difference in response rate between patients with and without transfusion need was also highly significant (10% v 44%, $P<0.001$). The serum

to identify patients with a favourable response. FAB group (RAS versus others), transfusion need and s-epo ($>/<200$ U/l) were combined in a model to provide information about the probability of response in different groups of patients. Patients with no transfusion requirement and MDS other than RAS showed a response rate of $\geq 50\%$, irrespective of their serum level of epo. In patients with RAS and s-epo >200 U/l, no response was observed. In the remaining groups the response rates varied between 9% and 33%. This meta-analysis shows that the efficacy of epo in MDS in general was low, but that groups of patients with an acceptable response rate could be identified.

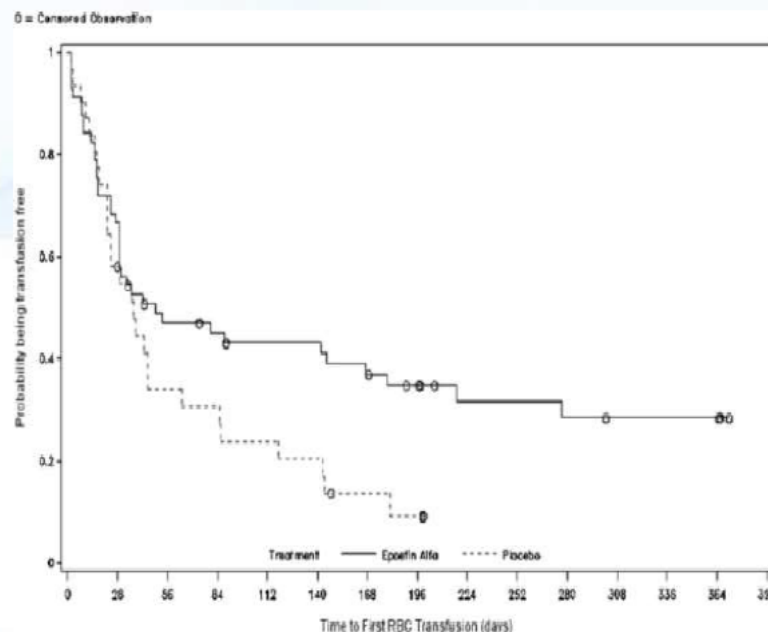
Serum EPO level (U/L)	RBC transfusion requirement
$<100 = +2$ pts	<2 Units / month = +2 pts
$100-500 = +1$ pt	≥ 2 Units / month = -2 pts
$>500 = -3$ pts	

Total Score	Response Rate
High likelihood of response: $>+1$	74% (n=34)
Intermediate likelihood: -1 to +1	23% (n=31)
Low likelihood of response: <-1	7% (n=39)

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Gli Ematologi della Rete Ematologica Pugliese Incontrano i Pazienti

- Risposta eritroide in circa il 60% dei pazienti
- Impatto positivo della risposta eritroide sulla sopravvivenza
- Fattori predittivi di risposta:
 - Trasfusione indipendenza
 - Bassi livelli di EPO sierica (migliori risultati quando EPO basale < 200 U/L)
 - IPSS low risk



Eventi trombotici rari sotto monitoraggio dei livelli di Hb

Durata della risposta può essere limitata soprattutto in alcuni sottotipi di MDS.....

Bari, 3 febbraio 2024

Anni 2006-2007: Lenalidomide



Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion

Alan List, M.D., Gordon Dewald, Ph.D., John Bennett, M.D., Aristotle Giagounidis, M.D., Azra Raza, M.D., Eric Feldman, M.D., Bayard Powell, M.D., Peter Greenberg, M.D., Deborah Thomas, M.D., Richard Stone, M.D., Craig Reeder, M.D., Kenton Wride, M.S., John Patin, M.S., Michele Schmidt, R.N., Jerome Zeldis, M.D., Robert Knight, M.D., for the Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators

Eligibility: IPSS Low/Int-1 del(5)(q31), Transfusion dependent

Erythroid response	99/148 (67%)
Median baseline Hb	7.8 g/dL
Median Hb at response	13.4 g/dL
Complete cytogenetic remission	38/85 (45%)

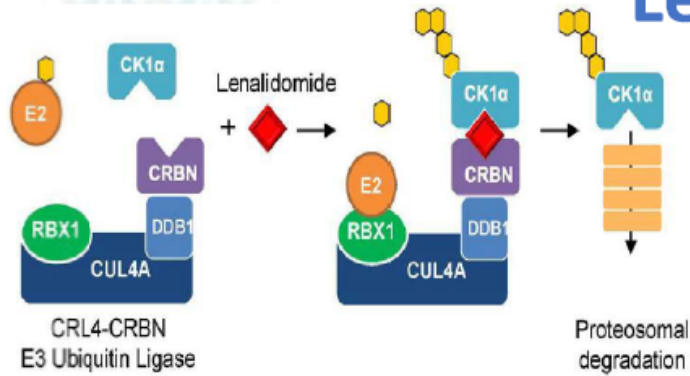
Esempio di “trattamento personalizzato” dell’anemia nelle MDS nei pazienti con delezione isolata 5q- (10-15% di tutte le MDS)

Agente immunomodulante:

1. inibisce la proliferazione delle cellule tumorali,
2. Blocca la produzione di nuovi vasi sanguigni,
3. Stimola il sistema immunitario

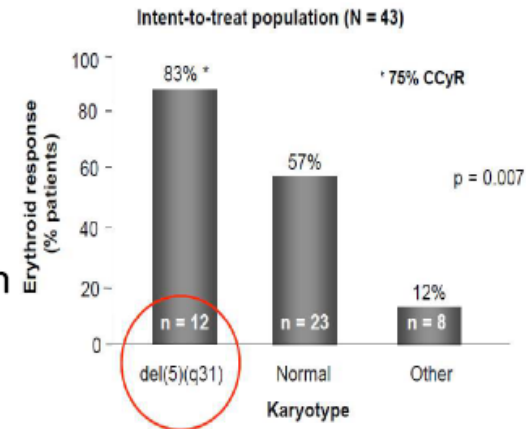
Sangue Periferico	Midollo osseo
Anemia macrocitica	Delezione isolata del 5q
Piastrine normali o aumentate	Megacariociti normali o aumentati, con nucleo ipolobato
Blasti < 5%	< 5% blasti
	Corpi di Auer assenti

Lenalidomide in 5q-



- anemia trasfusione dipendente
- MDS con del(5q)
- Rischio IPSS basso o intermedio-1
- Non candidabili o non responsive a rEPO

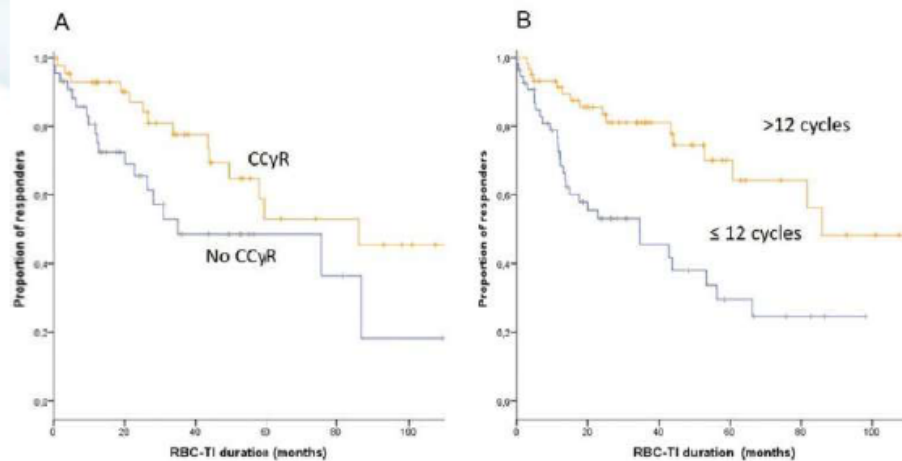
MDS-001: Erythroid response to Lenalidomide by karyotype in (mainly) lower-risk, transfusion-dependent, r-EPO resistant MDS



Data from List A, et al. N Engl J Med. 2005;352:549-57.

Retrospective study of lenalidomide discontinuation in patients with myelodysplastic syndrome harboring del(5q)

RBC-TI duration after lenalidomide discontinuation according to cytogenetic response (A) and n° of lenalidomide cycles before treatment discontinuation (B)



Crisà et al, Hemasphere 2023

Final Sintra-Rev Results Favor Lenalidomide in Non-Transfusion-Dependent, Low-Risk MDS

TABLE 1. Final Outcomes From the Sintra-Rev Trial

	Placebo	Lenalidomide
Time to TD from beginning of treatment	11.6 months	66.6 months
Event-free survival	20.2 months	60.2 months
Complete cytogenetic response	0%	80%
Hematologic improvement – erythroid	0%	70%

Posologia:

Comprese 10mg, g 1-21 q28

Eventi avversi:

Neutropenia
Piastrinopenia
Disturbi GI

Dal 2020: Nuovi ESA agenti stimolanti l' eritropoiesi

LUSPATERCEPT: AGENTE DI MATURAZIONE ERITROIDE¹

Luspatercept è una proteina di fusione ricombinante che si lega a ligandi selezionati della superfamiglia del fattore di crescita trasformante β (TGF- β).¹

La **via di segnalazione Smad 2/3** è insolitamente **elevata** nei modelli di malattia caratterizzata da **eritropoiesi inefficace**, ovvero SMD e β -talassemia, e nel midollo osseo di pazienti affetti da SMD.¹

I ligandi della superfamiglia del TGF- β , compresi alcuni GDF, i loro rispettivi recettori dell'activina e le proteine di segnalazione intracellulare Smad 2/3, sono **modulatori negativi dell'eritropoiesi tardiva**.²



Baso, eritroblasto basofilo; **BFU-E**, macrocolonia eritroide; **CFU-E**, unità formante colonia-eritroide; **GDF**, fattori di crescita e differenziamento; **m**, maturo; **OrtoC**, eritroblasto ortocromatico; **p**, primitivo; **PolIC**, eritroblasto policromatofilo; **Pro-EB**, proeritroblasto; **RBC (Red Blood Cells)**, globuli rossi; **RET**, reticolocita; **SMD**, sindromi mielodisplastiche (*myelodysplastic syndromes*, MDS); **TGF- β** , fattore di crescita trasformante β .

LUSPATERCEPT: AGENTE DI MATURAZIONE ERITROIDE¹

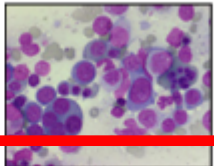
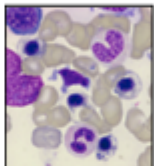
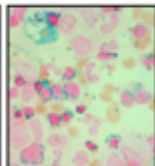
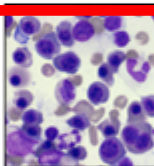
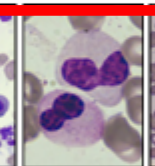
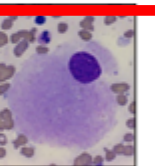
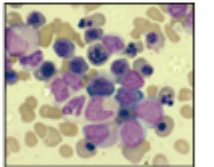
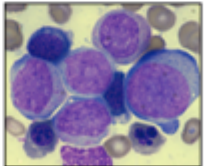
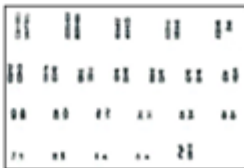
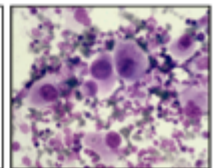
Luspatercept si lega ai ligandi della superfamiglia del TGF- β che regolano l'eritropoiesi tardiva.²

Luspatercept, legandosi a specifici ligandi endogeni, **inibisce la via di segnalazione Smad 2/3**, dando luogo a **maturazione eritroide** attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) nel midollo osseo.¹

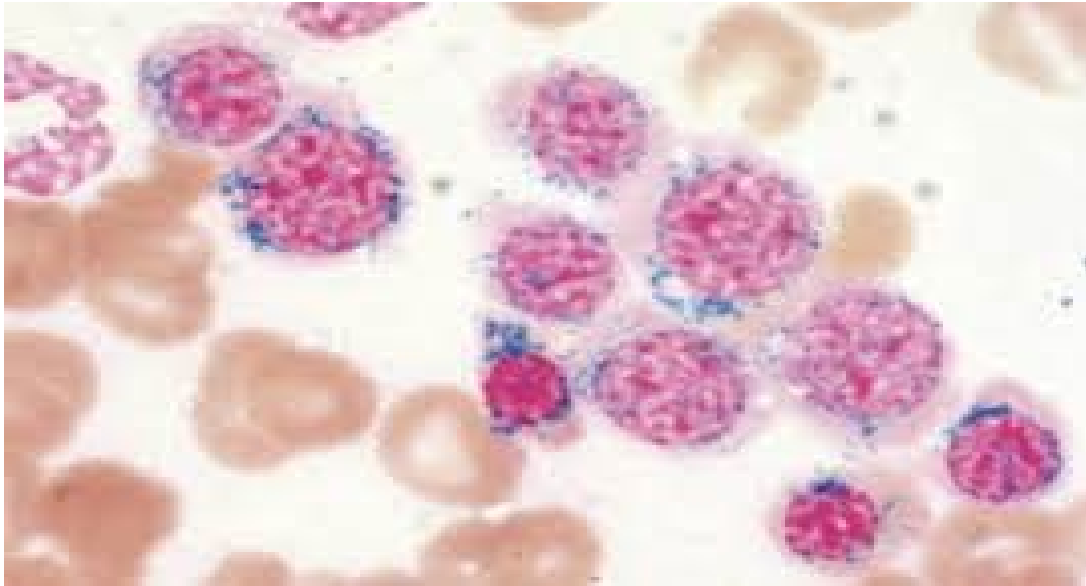


Baso, eritroblasto basofilo; BFU-E, macrocolonia eritroide; CFU-E, unità formante colonia-eritroide; m, maturo; OrtoC, eritroblasto ortocromatico; p, primitivo; PolIC, eritroblasto policromatofilo; Pro-EB, proeritroblasto; RBC (*Red Blood Cells*), globuli rossi; RET, reticolocita; TGF- β , fattore di crescita trasformante β .

2008 WHO Classification of MDS

Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia (RCUD)	
Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS)	 
Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia (RCMD)	  
Refractory Anemia with Excess Blasts type 1 (RAEB-1)	
Refractory Anemia with Excess Blasts type 2 (RAEB-2)	
MDS with Isolated del(5q)	 

I sideroblasti ad anello



Sono precursori dei globuli rossi midollari caratterizzati da un accumulo patologico di ferro nei mitocondri, che circondano il nucleo cellulare. Vengono identificati tramite la colorazione di Perls (o blu di Prussia), che evidenzia i depositi di ferro in blu brillante, mostrando >5 granuli disposti ad anello.

WHO2016

Myelodysplastic syndromes



- MDS with ring sideroblasts
 - RS > 15%,
 - SF3B1 and RS >5%
 - Unilineage/multilineage dysplasia
- L'associazione tra mutazione SF3B1 e fenotipo clinico con sideroblasti ad anello rappresenta il primo esempio di correlazione genotipo-fenotipo nelle MDS dopo la definizione della "sindrome 5q-".
- La presenza di mutazione SF3B1 è associata a buona prognosi clinica, in modo indipendente dagli scores prognostici tradizionali (IPSS) .

MEDALIST: Luspatercept in ESA-Refractory Lower-Risk MDS

- International, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial

Randomized 2:1

Patients ≥ 18 yr of age with non-del(5q) MDS and ring sideroblasts per WHO 2016 criteria; IPSS-R risk that is very low, low, or intermediate; refractory, intolerant, or ineligible for ESAs; RBC transfusion dependent (N = 229)

Luspatercept
1.0 mg/kg* SC Q3W for ≥ 24 wk
(n = 153)

Placebo
SC Q3W for ≥ 24 wk
(n = 76)

Treatment continued until lack of clinical benefit or PD

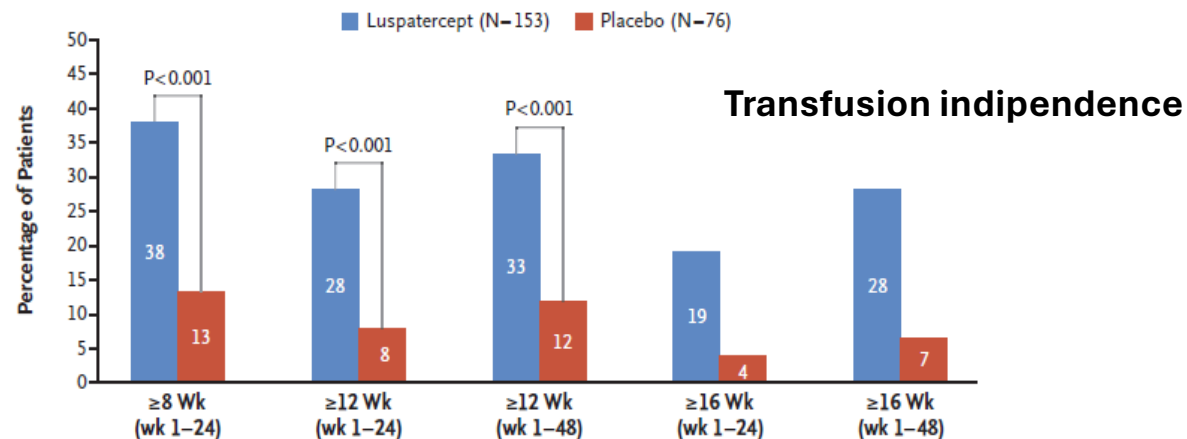
*Could be titrated up to 1.75 mg/kg if needed.

- **Primary endpoint:** RBC-TI for ≥ 8 wk between Wk 1 and Wk 24
- **Secondary endpoints:** RBC-TI for ≥ 12 wk between Wk 1 and Wk 24, modified hematologic improvement–erythroid response per IWG 2006 criteria, DoR, Hb change from baseline

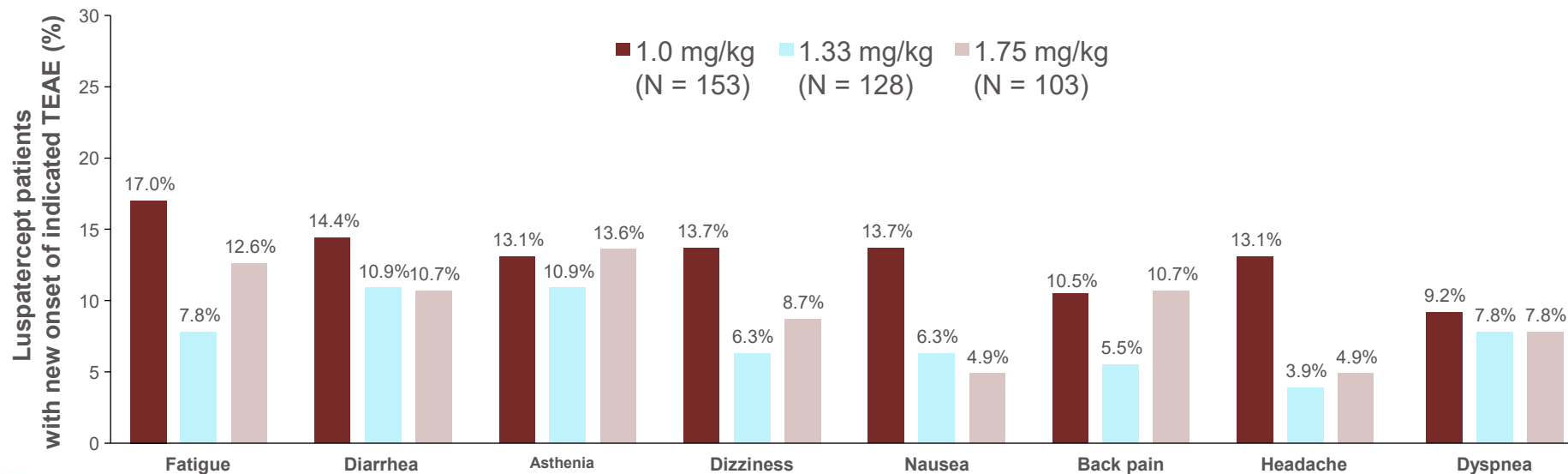
Treatment of anemia: Luspatercept

229 pts enrolled

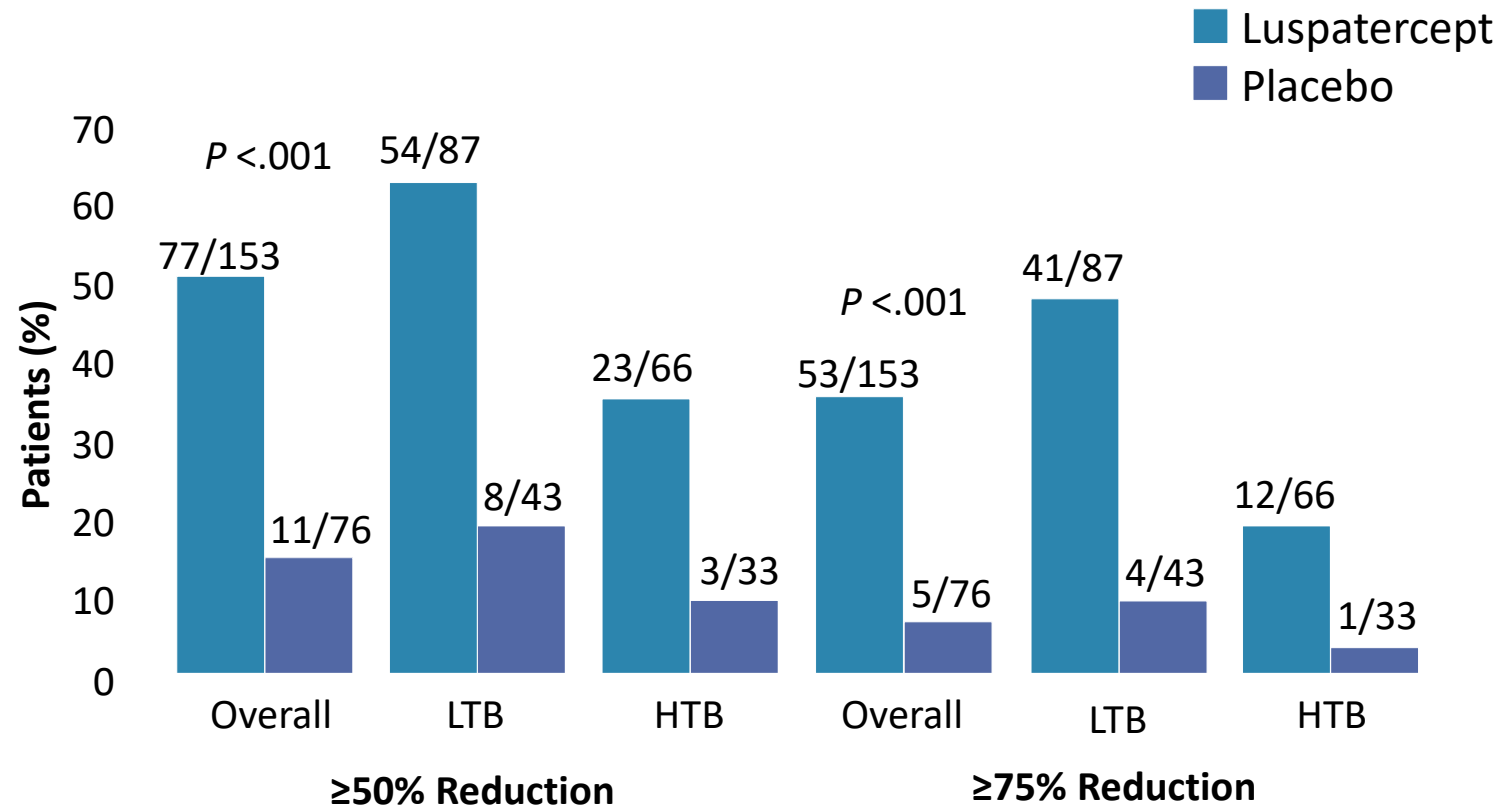
- 153 Luspatercept
- 76 placebo



No. of Patients with Response (% [95% CI])							
Luspatercept	Placebo	≥ 8 Wk (wk 1-24)	≥ 12 Wk (wk 1-24)	≥ 12 Wk (wk 1-48)	≥ 16 Wk (wk 1-24)	≥ 16 Wk (wk 1-48)	
58 (38 [30-46])	10 (13 [6-23])	43 (28 [21-36])	6 (8 [3-16])	51 (33 [26-41])	29 (19 [13-26])	43 (28 [21-36])	



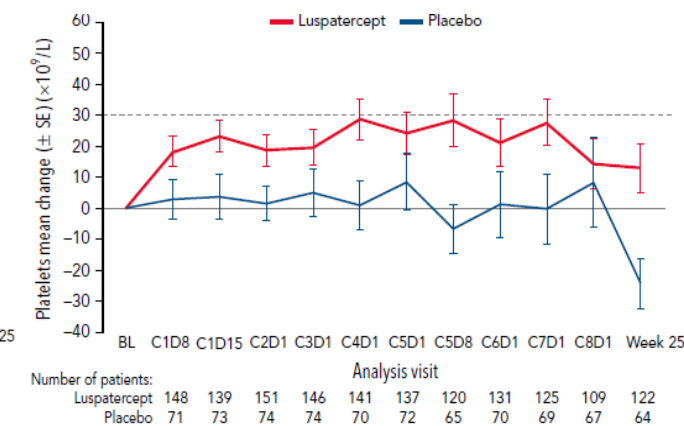
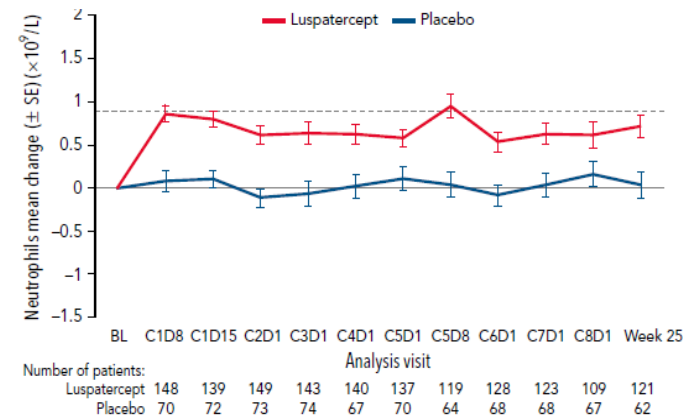
MEDALIST: Reduction in RBC Transfusion Burden and Improvement in HI-E



Treatment of anemia: Luspatercept

Neutrophil and platelet increases with luspatercept in lower-risk MDS: secondary endpoints from the MEDALIST trial

Garcia-Manero G et al, Blood 2022



Da Ottobre 2025: INDICAZIONE TERAPEUTICA IN MDS

Reblozyl è indicato negli adulti per il trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (myelodysplastic syndromes, MDS) a rischio molto basso, basso e intermedio.

SERIE GENERALE

*Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma*

Anno 166° - Numero 271

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 21 novembre 2025

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima**, oltre alla **Serie Generale**, pubblica cinque **Serie speciali**, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

1° **Serie speciale**: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)

2° **Serie speciale**: Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)

3° **Serie speciale**: Regioni (pubblicata il sabato)

4° **Serie speciale**: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)

5° **Serie speciale**: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda**, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

he e novità terapeutiche

Napoli. 13.02.2026

COMMANDS: Luspatercept vs Epoetin Alfa in Lower-Risk MDS

- Global, open-label, randomized phase III trial

Stratified by sEPO, RBC transfusion burden, RS status

*Response assessed at Day 169,
Q24W thereafter*

ESA-naïve adults with very low-, low-, or intermediate-risk MDS (IPSS-R), <5% BM blasts, endogenous sEPO <500 U/L, regular RBC transfusions 2-6 units/8 wk for ≥8 wk; ECOG PS 0-2
(N = 363)

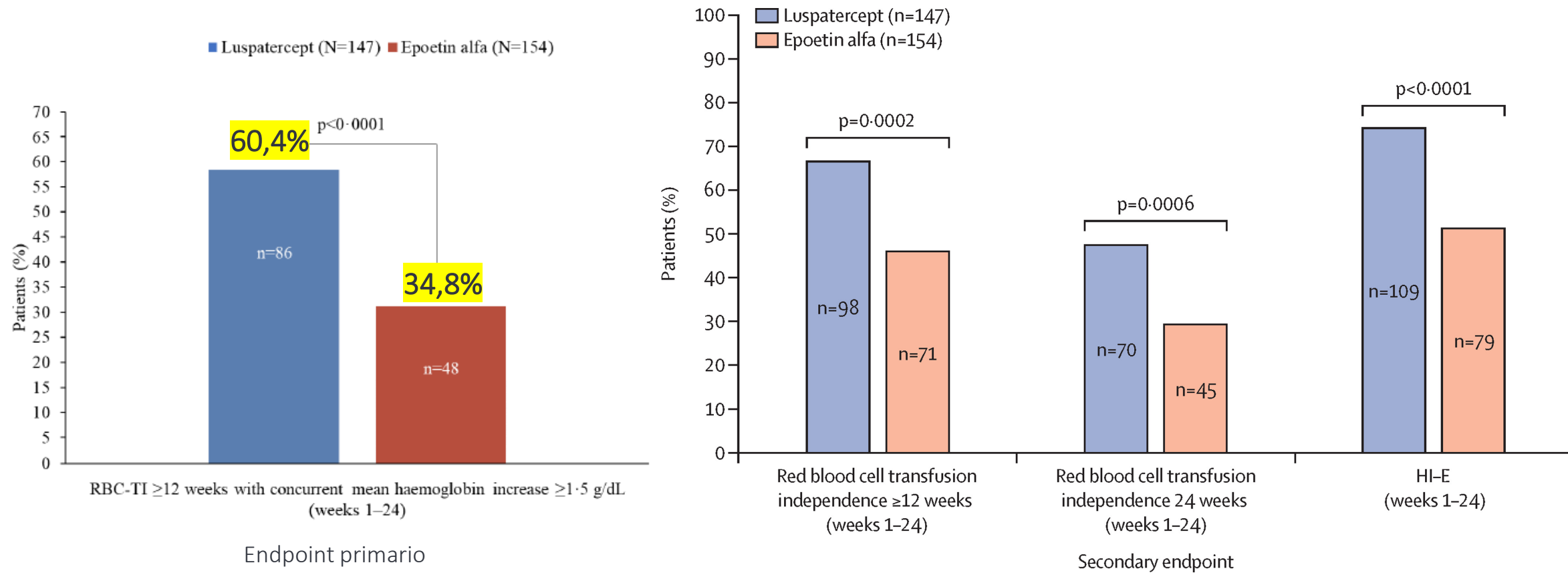
Luspatercept 1.0 mg/kg SC Q3W;
max titration 1.75 mg/kg
(n = 182)

Epoetin alfa 450 IU/kg SC QW;
max titration 1050 IU/kg
(n = 181)

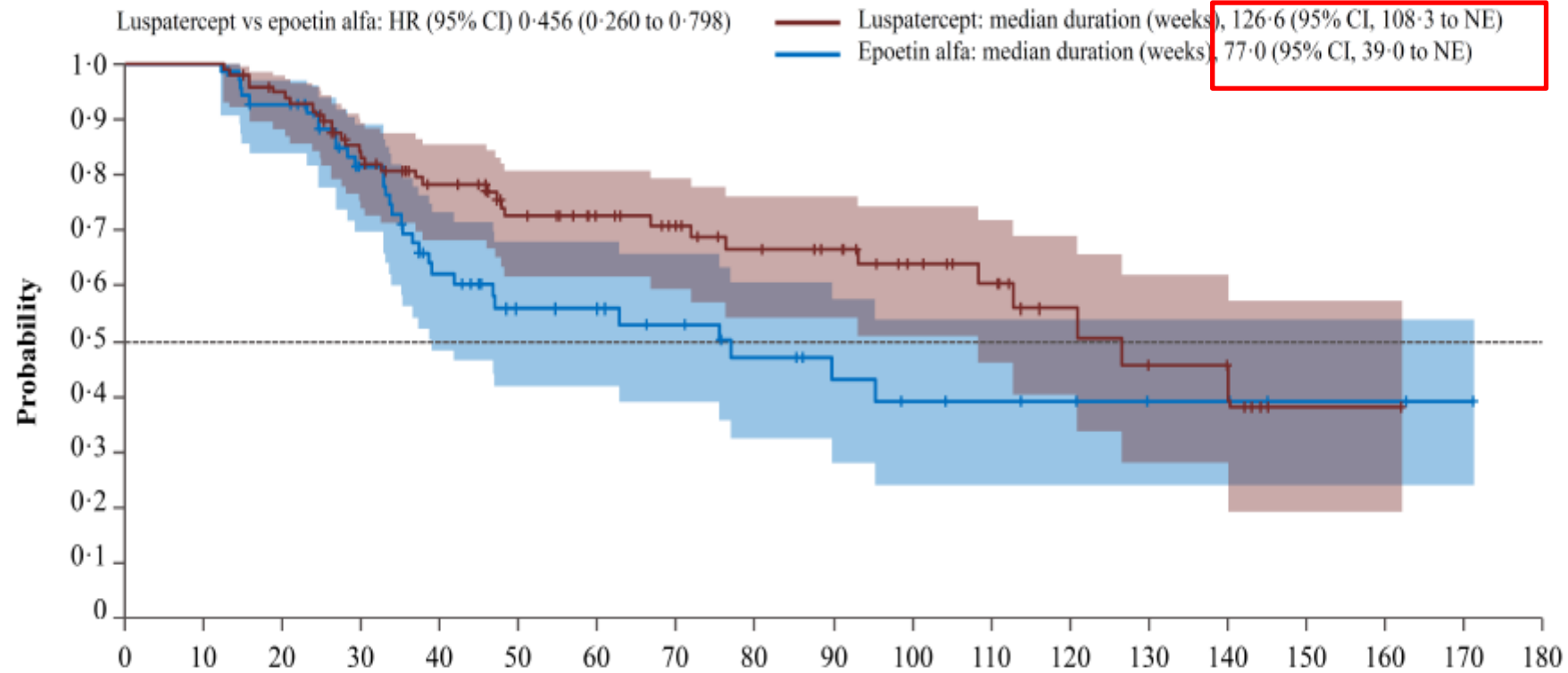
*Until PD or lack of
clinical benefit
according to IWG
2006 criteria*

- Primary endpoint:** RBC-TI ≥12 wk with concurrent mean Hb increase ≥1.5 g/dL, Wk 1-24
- Key secondary endpoints:**
 - HI-E ≥8 wk per IWG criteria; RBC-TI ≥12 wk and at 24 wk; RBC-TI ≥24 wk, Wk 1-48 (exploratory); safety

COMMANDS: Luspatercept vs Epoetin Alfa in Lower-Risk MDS



COMMANDS: Luspatercept vs Epoetin Alfa in Lower-Risk MDS



Durata mediana della risposta all'indipendenza trasfusionale (settimane)

COMMANDS: Luspatercept vs Epoetin Alfa in Lower-Risk MDS, Adverse Events

Treatment-emergent EOI (any grade)	Luspatercept (n = 182)		Epoetin alfa (n = 179)	
	n (%)	EAIR/100 py ^b	n (%)	EAIR/100 py ^b
Any EOI	111 (61.0)	73.4	87 (48.6)	67.6
Asthenia (incl. fatigue, malaise, and lethargy)	59 (32.4)	28.9	46 (25.7)	29.6
Hypertension	31 (17.0)	13.7	17 (9.5)	9.4
Kidney toxicity	18 (9.9)	7.3	13 (7.3)	7.0
Malignancies	18 (9.9)	7.1	14 (7.8)	7.5
Premalignant disorders	12 (6.6)	4.6	14 (7.8)	7.2
Thromboembolic events	12 (6.6)	4.7	6 (3.4)	3.1
Immunogenicity hypersensitivity type reactions	7 (3.8)	2.7	3 (1.7)	1.5
Immunogenicity injection local type reactions	5 (2.7)	2.0	1 (0.6)	0.5
Liver toxicity	4 (2.2)	1.5	5 (2.8)	2.6

REBLOZYL®: SCHEMA POSOLOGICO NEL PAZIENTE CON SMD¹

Prima di ogni somministrazione di Reblozyl®, deve essere valutato il livello di emoglobina dei pazienti.¹ Ai fini del dosaggio, in caso di trasfusione di globuli rossi prima della somministrazione, si deve considerare il livello di emoglobina pre-trasfusione.¹ Prima di iniziare il trattamento con Reblozyl®, deve essere effettuato un test di gravidanza sulle donne potenzialmente fertili.^{§#1}



+ INIZIA

1 mg/kg¹
Per via sottocutanea¹
Una volta ogni 3 settimane*¹



+ MONITORA

Livello di emoglobina e pressione
arteriosa prima di ogni somministrazione¹



+ TITOLA

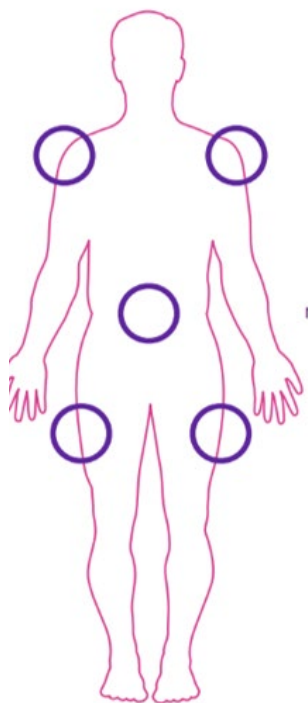
Possibilità di **aggiustamento
della dose**¹**

Elaborazione grafica da testo di rif. 1.

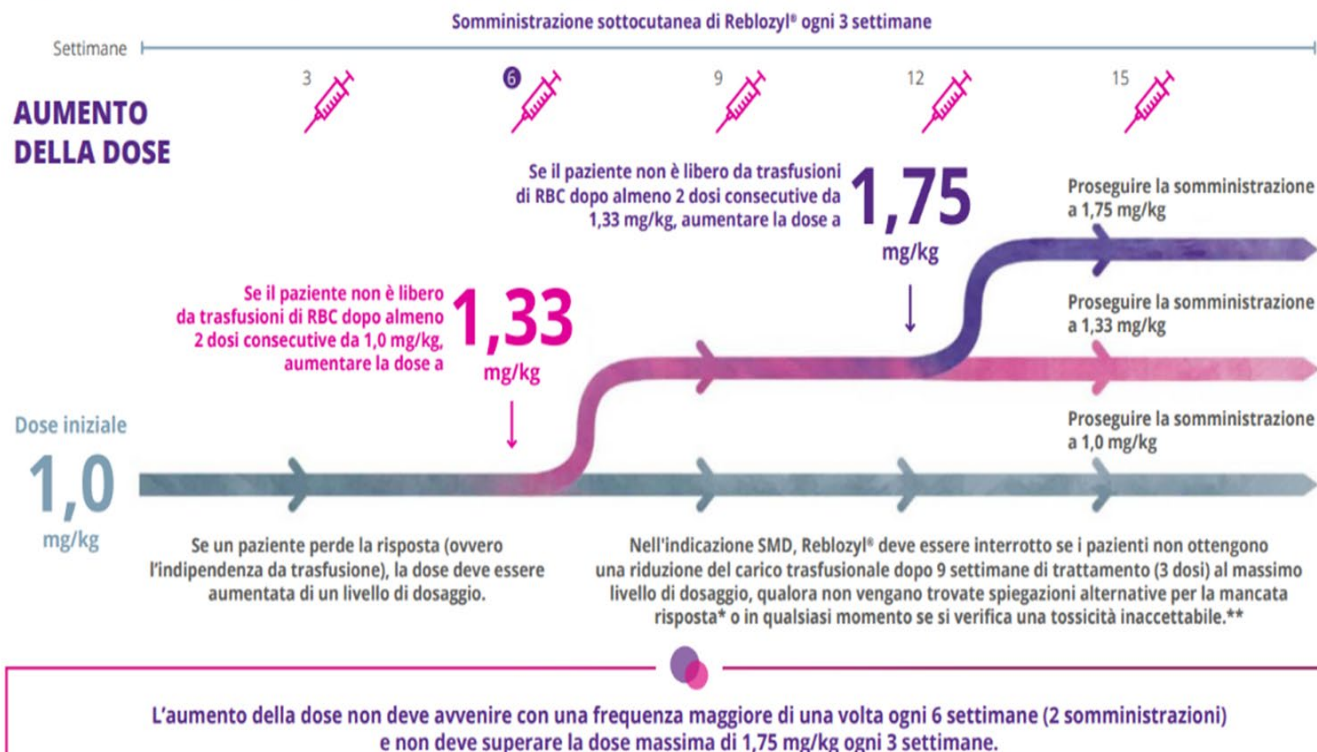
Dosi non somministrate: in caso di mancata o ritardata somministrazione del trattamento, si deve somministrare Reblozyl® al paziente non appena possibile proseguendo con le dosi prescritte, lasciando trascorrere almeno 3 settimane tra le dosi.¹



- Reblozyl® è per **uso sottocutaneo**.¹
- Dopo la ricostituzione, la soluzione di Reblozyl® deve essere iniettata per via sottocutanea nel **braccio**, nella **coscia** o nell'**addome**.¹
- L'**esatto volume** di dosaggio totale della soluzione ricostituita richiesto per il paziente **deve essere calcolato e aspirato lentamente** in una siringa dal/dai flaconcino/i monodose.¹
- Il **volume massimo** raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di **1,2 mL**.¹
- Se sono necessari **più di 1,2 mL**, il volume totale deve essere suddiviso in iniezioni separate di volume simile e **somministrato in sedi separate**, utilizzando la stessa sede anatomica ma su lati opposti del corpo.¹
- Se sono necessarie **iniezioni multiple**, per ogni iniezione sottocutanea devono essere usati **una nuova siringa e un nuovo ago**. **Non deve essere somministrata più di una dose da un flaconcino**.¹
- Se la soluzione di Reblozyl® è stata refrigerata dopo la ricostituzione, deve essere tolta dal frigorifero **15-30 minuti prima di effettuare l'iniezione**, per consentire al prodotto di raggiungere la temperatura ambiente.¹



Le informazioni che seguono si riferiscono all'indicazione Sindromi Mielodisplastiche. Per informazioni relative all'utilizzo di Reblozyl® nelle altre indicazioni terapeutiche autorizzate fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



Elaborazione grafica da testo di rif. 1.

- La dose non deve essere aumentata immediatamente dopo una somministrazione ritardata.¹
- Per i pazienti con un livello di Hb pre-dose >9 g/dL e non ancora indipendenti da trasfusione, può essere necessario un aumento della dose a discrezione del medico; non si può tuttavia escludere il rischio di un aumento di Hb oltre la soglia target con trasfusione concomitante.¹

Da Ottobre 2025: INDICAZIONE TERAPEUTICA IN MDS



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/82708/2025
EMA/H/C/006105

Rytelo (*imetelstat*)

Sintesi di Rytelo e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Imetelstat: The IMerge Trial

Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



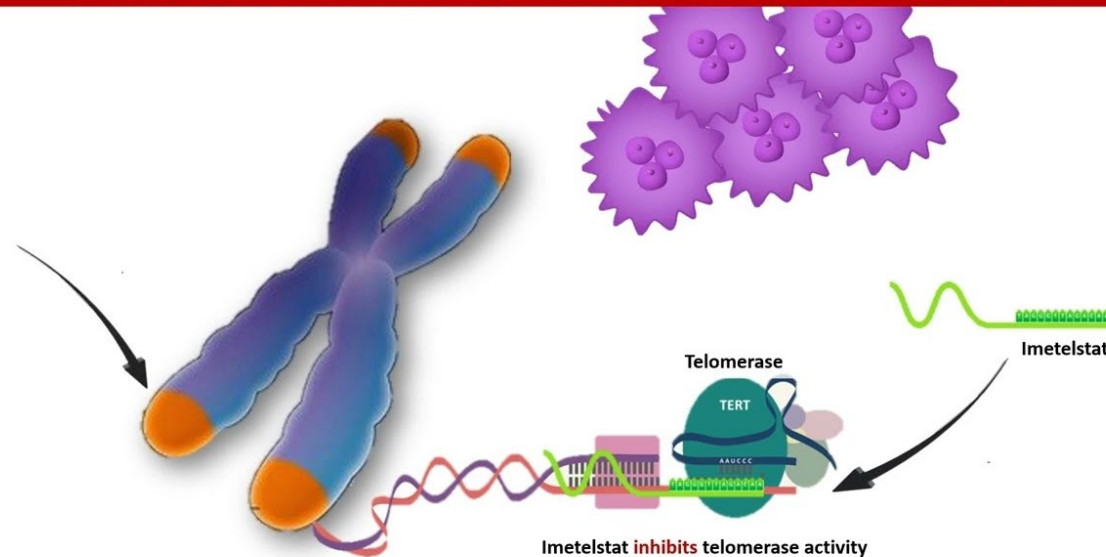
Uwe Platzbecker*, Valeria Santini*, Pierre Fenaux, Mikko A Sekeres, Michael R Savona, Yazan F Madanat, Maria Díez-Campelo, David Valcárcel, Thomas Illmer, Anna Jonášová, Petra Bělohlávková, Laurie J Sherman, Tymara Berry, Souria Dougherty, Sheetal Shah, Qi Xia, Libo Sun, Ying Wan, Fei Huang, Annat Ikin, Shyamala Navada, Faye Feller, Rami S Komrokji†, Amer M Zeidan†

Platzbecker U et al., Lancet 2024

IMETELSTAT

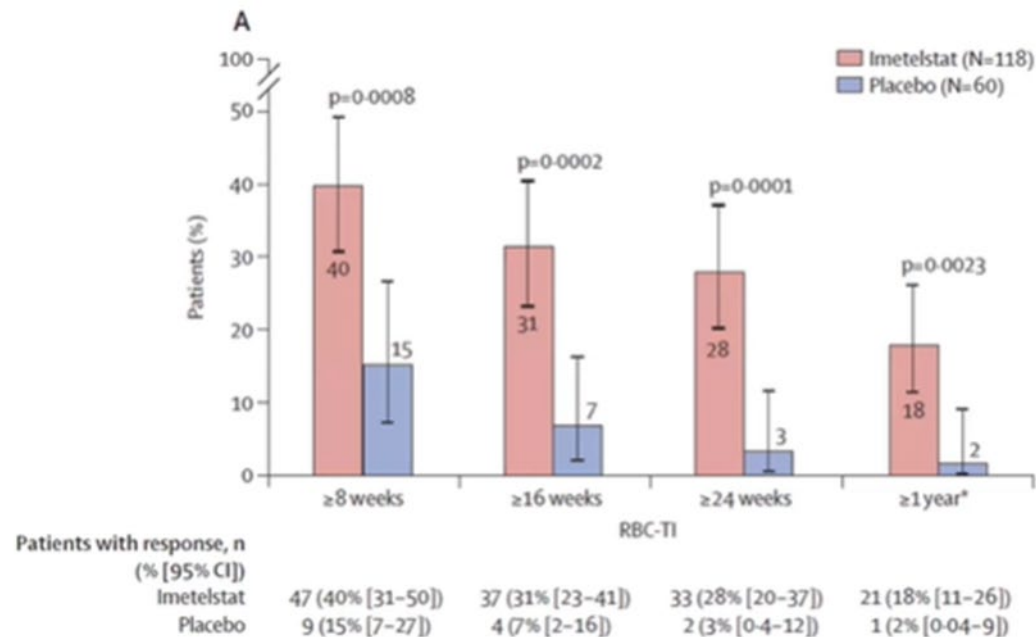
Approvato per il trattamento dell'anemia trasfusione-dipendente in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio da basso a intermedio-1 (non-del 5q) che non rispondono o non eleggibile per agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) e necessitano trasfusioni di globuli rossi

Imetelstat inhibits telomerase & induces apoptosis of blood cancer cells.



Primo inibitore della telomerasi (un tipo di inibitore oligonucleotidico), agisce bloccando l'enzima telomerasi che favorisce la proliferazione incontrollata delle cellule malate nel midollo osseo, contrastando la malattia.

Efficacia: **Lo studio di fase 3 (IMerge)** ha mostrato che il 39,8% dei pazienti trattati ha ottenuto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 8 settimane, con una durata mediana di oltre un anno.



Platzbecker U et al., Lancet 2024



- Somministrazione: **per infusione endovenosa in circa due ore, una volta ogni quattro settimane.**
- Effetti Indesiderati: I principali effetti avversi includono neutropenia e trombocitopenia (bassi livelli di globuli bianchi e piastrine), solitamente reversibili e gestibili.

Uno Sguardo Verso il Futuro.....



637.MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL | NOVEMBER 5, 2024

Combining ESA and Luspatercept in Non-RS MDS Patients Having Failed ESA - Results of the Phase 1-2 Part a of the GFM Combola Study

Lionel Ades, Thomas Cluzeau, Thibault Comont, Lorea Aguinaga, Aspasia Stamatoullas, Mathieu Meunier, Emmanuel Gyan, Alice Garnier, Maud D'Aveni, Sylvain Thépot, Marie Sebert, Marius Moldovan, Anouk Walter Petrich, Karine Lemarie, Fatiha Chermat, Michaela Fontenay, Sylvie Chevret, Pierre Fenaux



Blood (2024) 144 (Supplement 1): 351.

<https://doi.org/10.1182/blood-2024-204791>



637A. MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL | NOVEMBER 3, 2025

Safety and efficacy results from A phase 1b study of R289, a dual irak 1/4 inhibitor, in patients with Relapsed/Refractory (R/R) lower risk myelodysplastic syndrome (LR-MDS).

Guillermo Garcia-Manero, Yazan Madanat, Mikkael Sekeres, Hetty Carraway, Mike Cusnir, James McCloskey, Kiran Naqvi, Gary Schiller, Frank Hsu, Toufigh Gordi, Lisa Rojkaer, Lewis R Silverman



Blood (2025) 146 (Supplement 1): 489.

<https://doi.org/10.1182/blood-2025-489>

ASH 2025: Shorter azacitidine regimen safely improves outcomes in lower-risk MDS patients

MD Anderson Research News December 07, 2025

- Azacitidine is a type of targeted therapy known as a hypomethylating agent, commonly used in treating myelodysplastic syndromes (MDS)
- Five-day azacitidine showed superior survival outcomes and disease control in lower-risk MDS patients
- All trial regimens evaluated were safe, but the five-day regimen offered the best balance of safety and efficacy

ORLANDO, DECEMBER 7, 2025 – Patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) experienced strong responses with fewer side effects when treated with a five-day azacitidine compared to shorter durations of azacitidine or decitabine, according to researchers at The University of Texas MD Anderson Cancer Center.



Precision Medicine in Myeloid Cancer

myeloMATCH: Precision Medicine Trials

MyeloMATCH (Myeloid Malignancies Molecular Analysis for Therapy Choice) is a group of precision medicine clinical trials for people with myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukemia (AML).

MyeloMATCH consists of an initial screening study and multiple treatment trials. In the screening study, people with newly diagnosed MDS or AML will have blood and bone marrow samples collected. These samples will be analyzed for genetic changes commonly seen in MDS and AML. Based on the findings from the genetic analysis, participants will then be assigned to a trial testing treatments that target the specific mutations in their tumors or that may be particularly active because of the genetic makeup of the cancer.

Participants who do not match with a treatment study in MyeloMATCH will receive standard therapy for their cancer and will be considered for other MyeloMATCH treatment trials that could offer appropriate therapy for them.



LE NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE IN BREVE: problematiche e novità terapeutiche

Napoli. 13.02.2026

Grazie!