

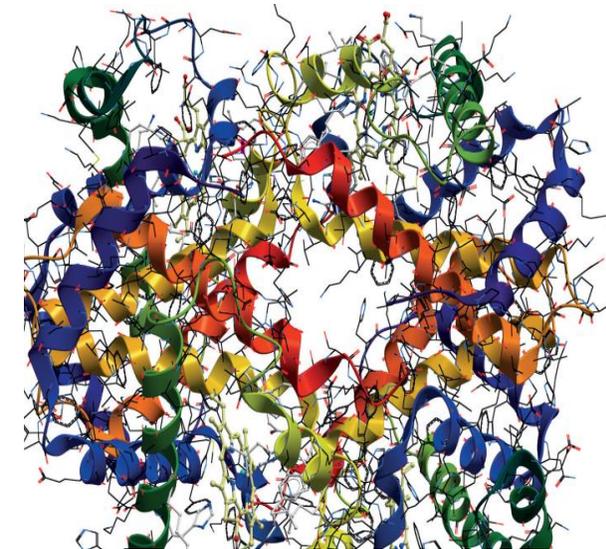
AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

Cuneo, 6 giugno 2024

La Talassemia Major Oggi

Dr. Carmen Gaglioti

SSD Microcitemie – AOU San Luigi Gonzaga



Talassemia Major (TDT)

- 1927 Thomas Cooley descrive i primi casi
- 1960 terapia trasfusionale
- 1970 prima terapia chelante i.m.
- 1980 chelazione s.c
- 1980 ~ trapianto di midollo
- 1994 quantificazione del ferro (SQUID)
- 2000 e 2006 chelanti orali
- 2000 quantificazione del ferro (SQUID e RM)
- 2019 approvata prima terapia genica (Zynteglo)
- 2021 approvazione del Luspatercept
- 2024 nuovo farmaci in sperimentazione clinica
- 2024 terapia genica in sperimentazione clinica (CRISP)

Fisiopatologia della talassemia



Sbilanciamento nella produzione delle α - e β -globine

Eritropoiesi inefficace →

- Anemia cronica
- Espansione midollare (deformazioni ossee)
- > riassorbimento di ferro a livello intestinale.

Anemia cronica → **> Eritropoietina** → **Eritropoiesi extramidollare**



Erythrocyte

epato e splenomegalia



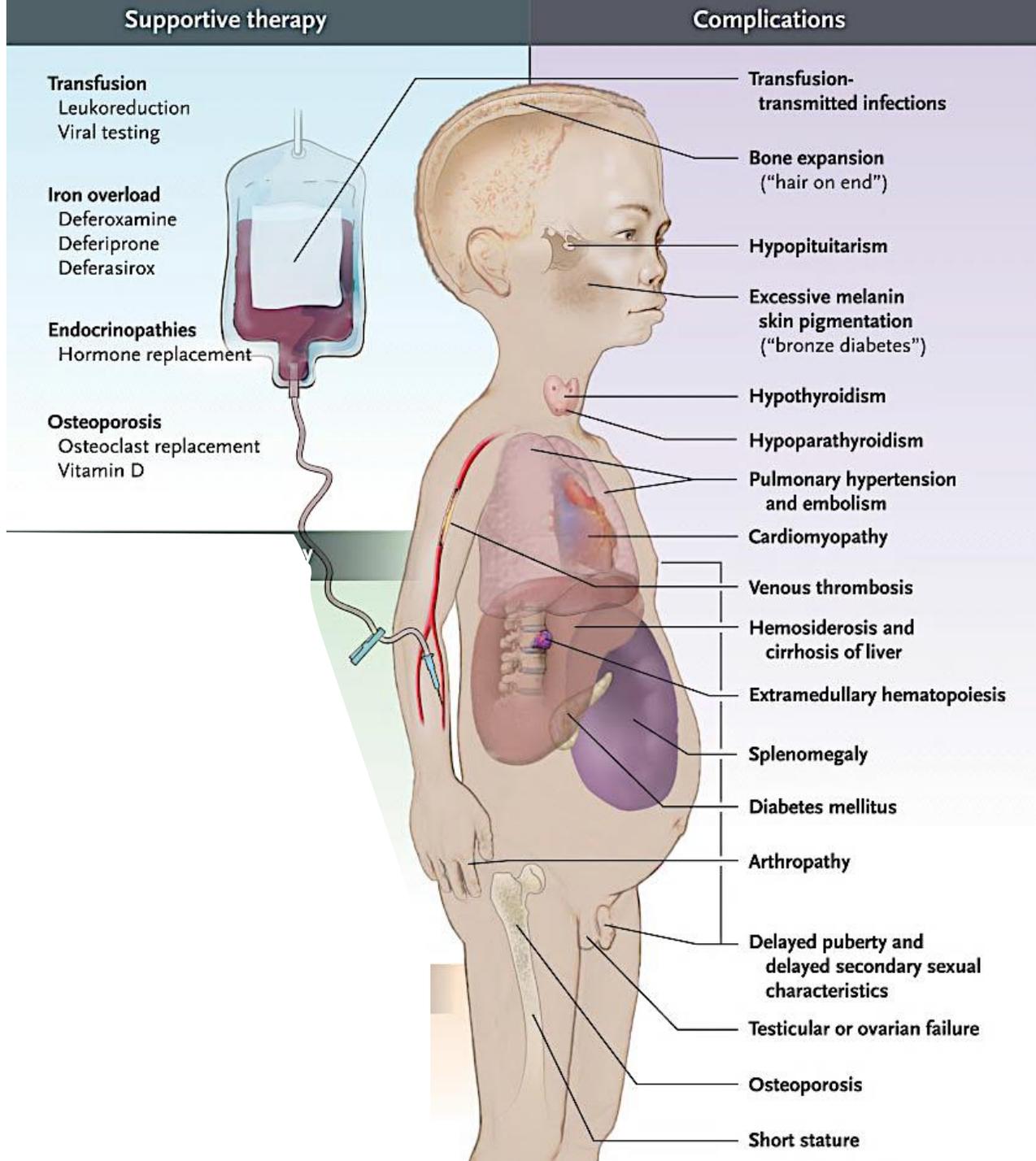
Terapia convenzionale della talassemia major

➤ **trasfusione regolare**



➤ **chelazione del ferro**





Terapia trasfusionale → 2-5 settimane



Emazie concentrate e filtrate «fresche» (3-7 gg dalla donazione)



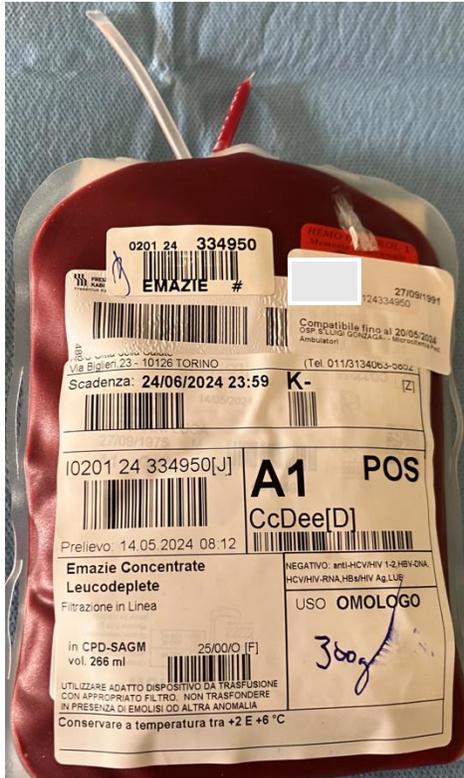
Emazie concentrate e filtrate e lavate

Emoglobina pre 9,5 -10.5 gr/dl

Emoglobina post <15 gr/dl

Quantità di GR da trasfondere 10-20 ml /kg

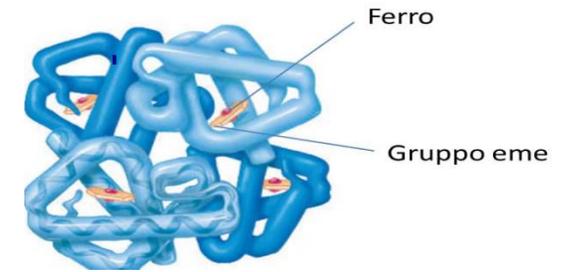
Terapia trasfusionale



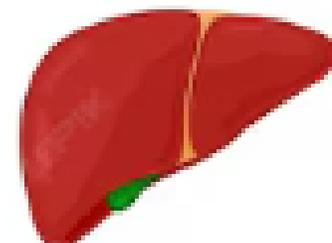
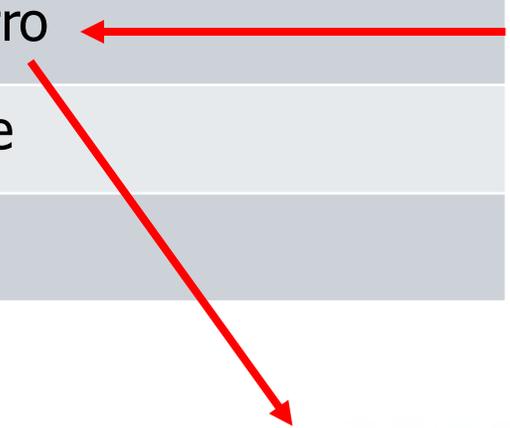
1 U da 250 gr → 200 mg Fe



Terapia trasfusionale



Effetti positivi	Effetti negativi
Anemia	Accumulo di ferro
Sopprime l'attività midollare	Immunizzazione
	Infezioni



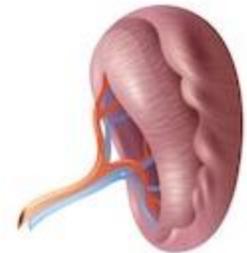
Talassemia major e splenectomia

La splenectomia riduce il fabbisogno trasfusionale:

- Paz. non splenectomizzato 180 ml di emazie pure/kg/anno
- Paz. splenectomizzato 133 ml di emazie /kg/anno

Splenectomia:

- Piastrinosi
- Rischio trombotico
- Ipertensione polmonare
- Rischio di sepsi da germi capsulati



Terapia chelante del ferro

- **Deroxamina (DFO)**
- **Deferiprone (DFP)**
- **Deferasirox (DFX)**



Deferoxamina

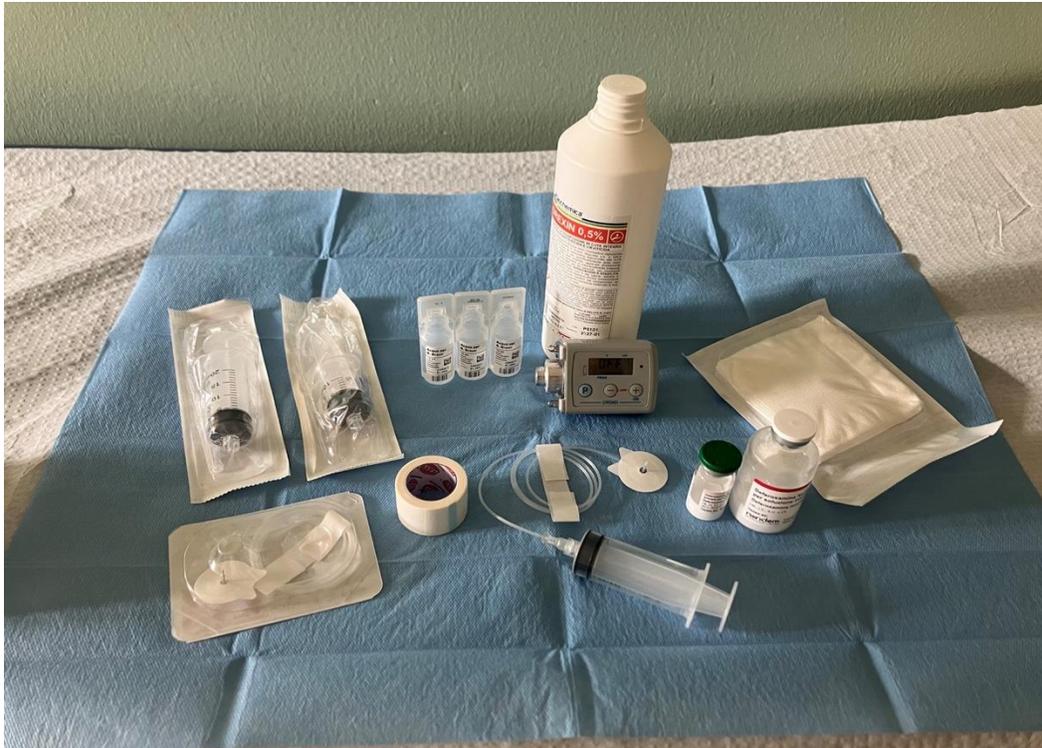


1970 (i.m.)

- Fiale da 500 mg e 2 gr
- 20-50 mg/kg/die
- s.c e e.v in infusione lenta per > 12 ore/die
- elimina il Fe nella bilirubina e nelle urine

Effetti collaterali:

- Reazioni locali
- Arresto della crescita
- Alterazioni ossee
- Sordità
- Neutropenia rara
- Problemi renali ad alte dosi
- Sepsi da yersinia



Deferiprone dal 2000



- Compresse da 500 mg e 1 gr e sciroppo 100 mg/1 ml
- 75-100 mg/kg/die in 3 somministrazioni/die
- > 4 aa
- elimina il Fe nelle urine
- È efficace nel rimuovere il ferro a livello cardiaco

Effetti collaterali:

- Artropatia
 - Problemi gastroenterici
 - Aumento delle transaminasi
 - Neutropenia
 - Agranulocitosi
 - Aumento del peso
- } Controllo settimanale dell'emocromo



Deferasirox → dal 2006

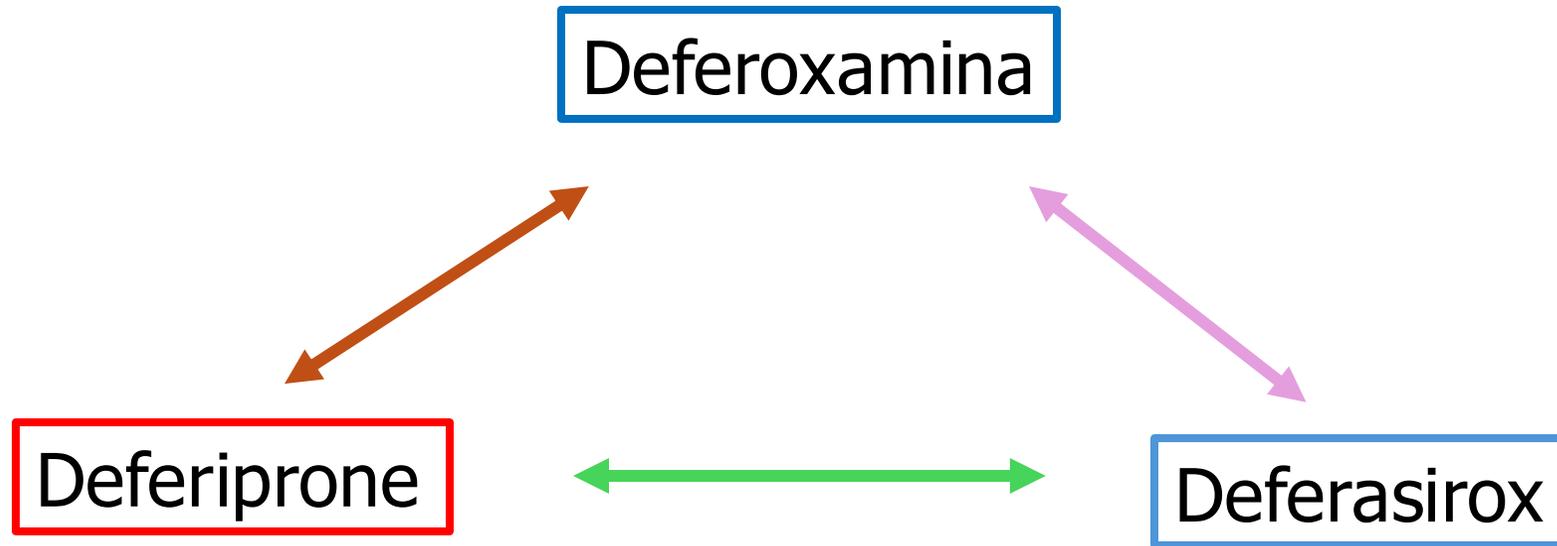


- Compresse da 360 -180-90 mg
- 7-28 mg/kg/die in unica somministrazione
- >2 aa
- Elimina il Fe nella bilirubina

Effetti collaterali:

- Rush cutaneo
- Problemi gastroenterici
- Aumento delle transaminasi
- Problemi renali

Terapia chelante combinata



Quantificazione del ferro

SQUID



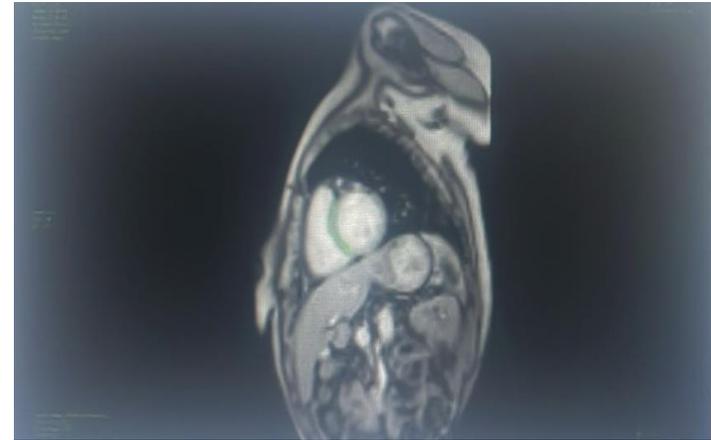
Quantificazione del ferro



domani

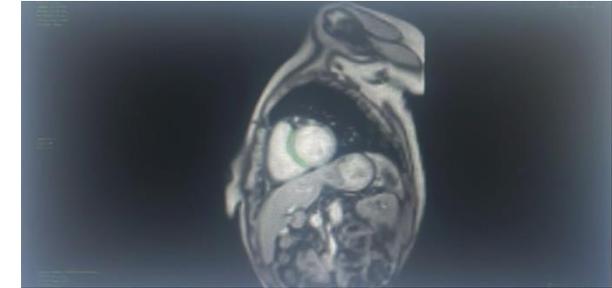


- Reni
- Pancreas



RM in T2*

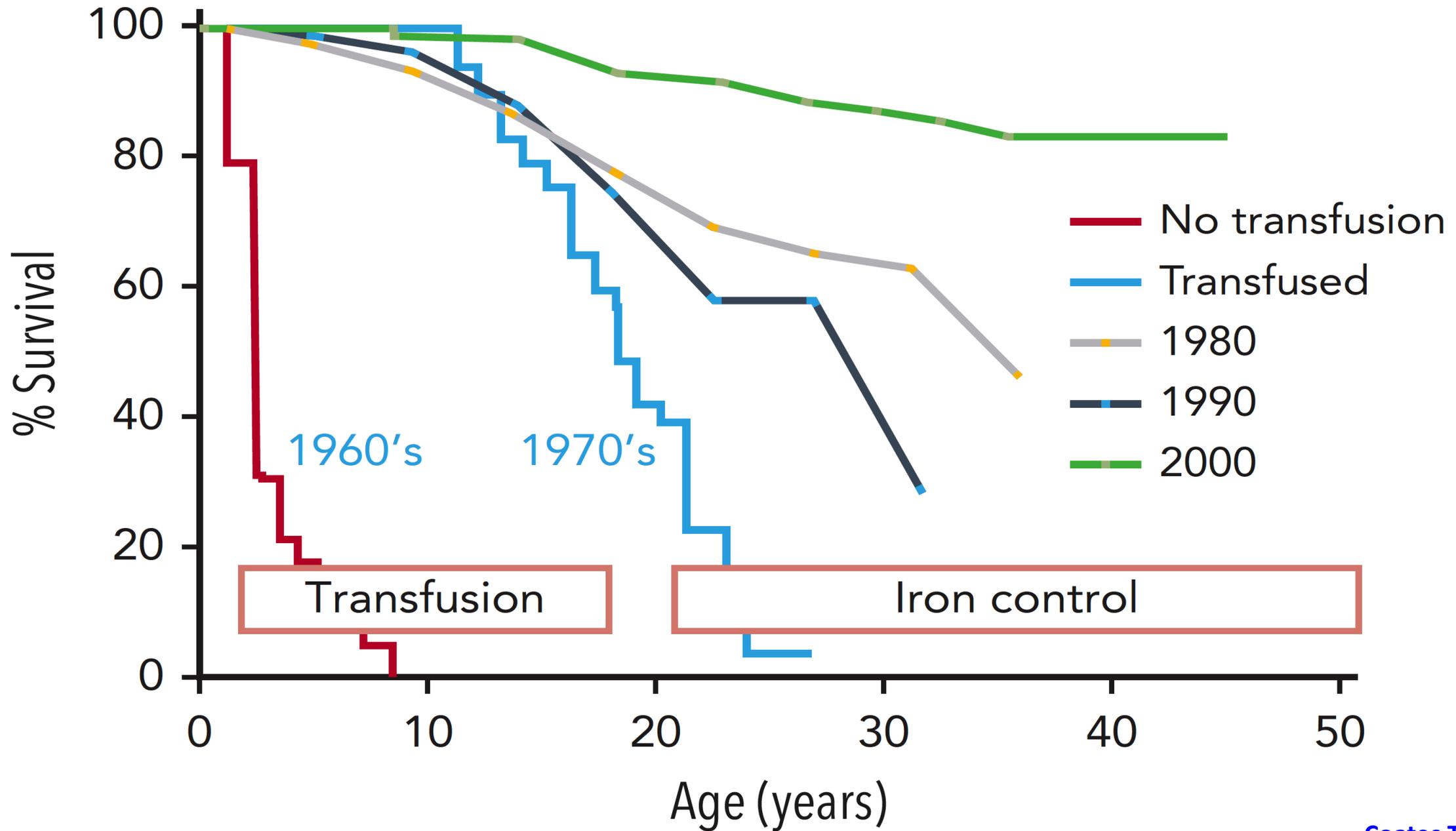
Cuore	T2* < 10 ms	T2* 10-20 ms	T2* > 20 ms
Accumulo di Fe	severo	medio	assente



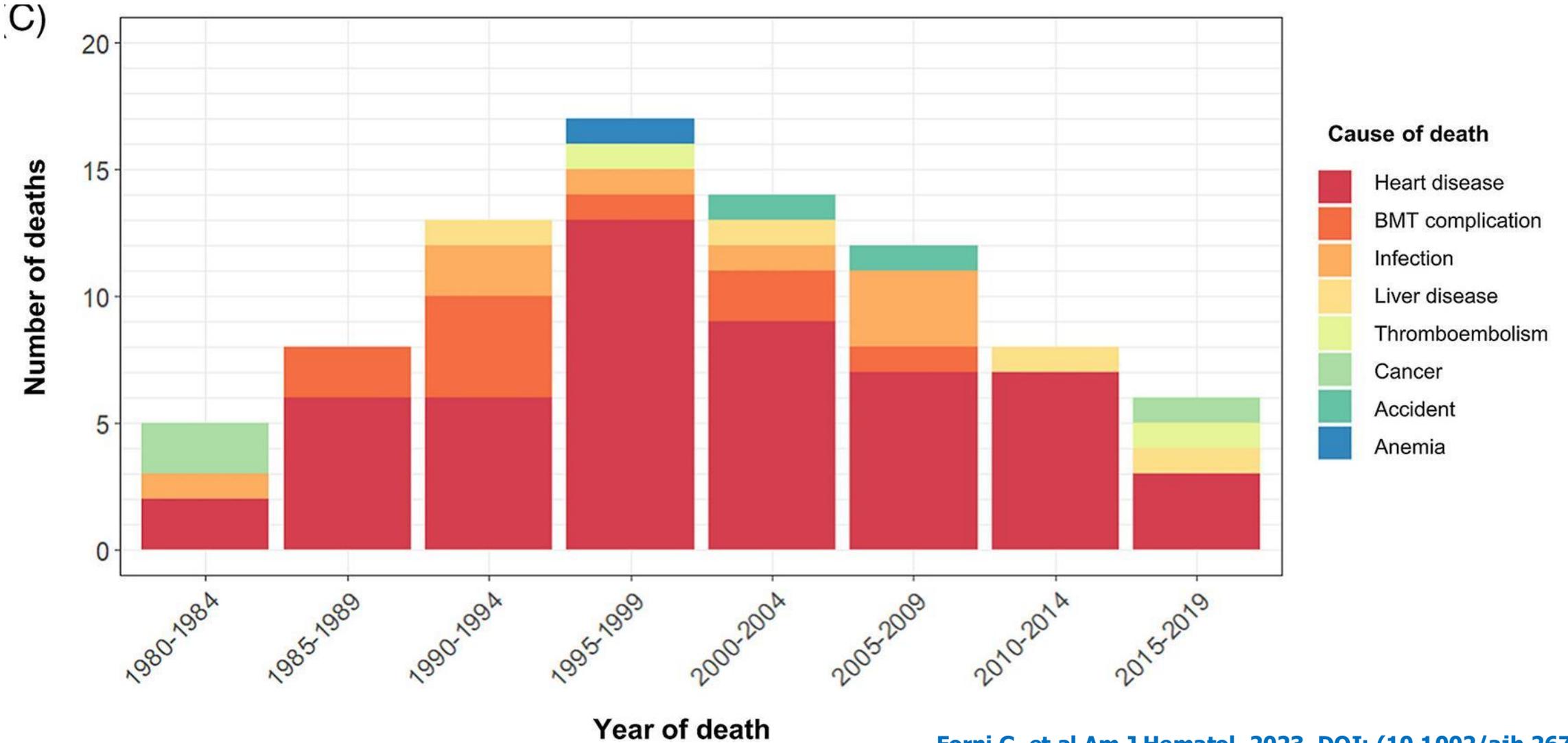
Fegato	T2* < 1,8 ms	T2* 1.8-3,8ms	T2* > 11,4 ms
Accumulo di Fe	severo	medio	assente



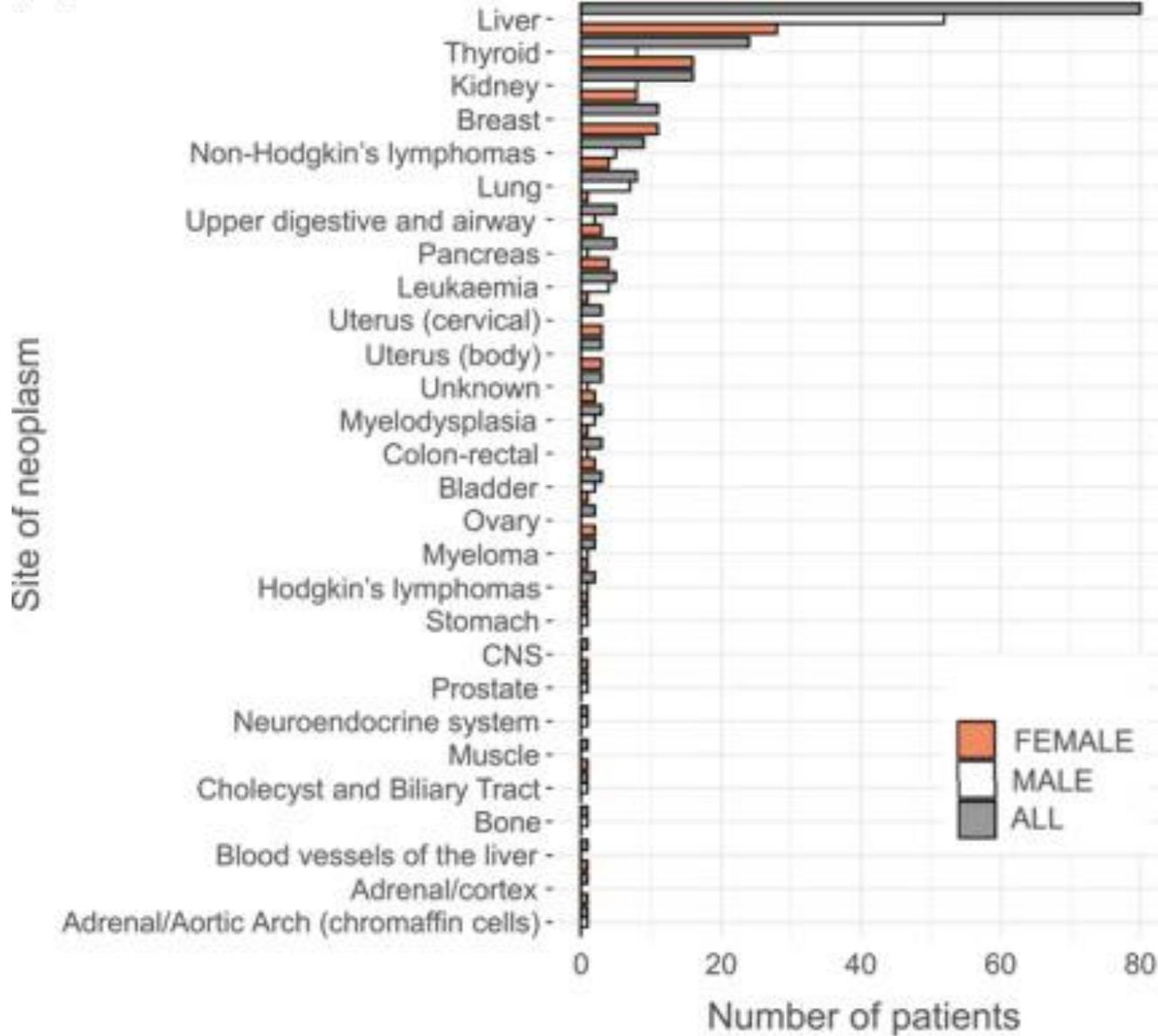
LIC > 15 mg/gr/dw accumulo severo



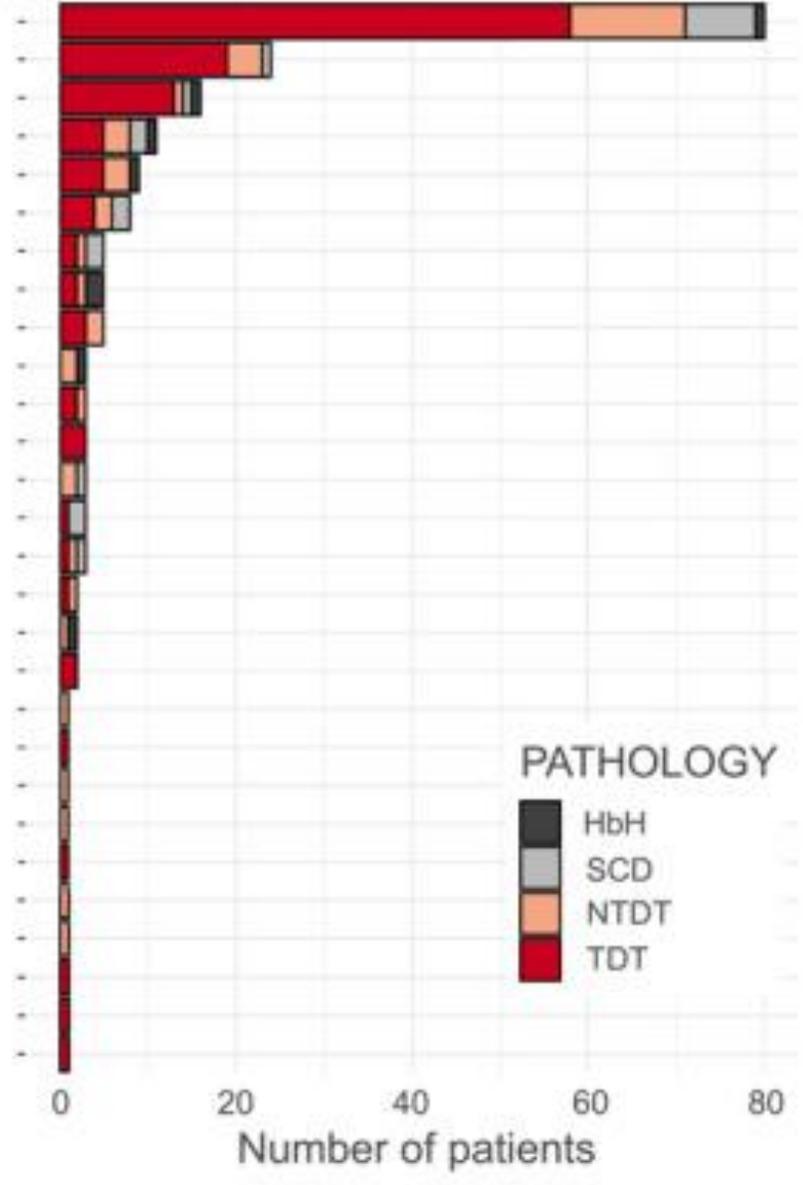
Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β -thalassemia major followed over 50 years



(A)



(B)



ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

M.D. Cappellini, V. Viprakasit, A.T. Taher, P. Georgiev, K.H.M. Kuo, T. Coates, E. Voskaridou, H.-K. Liew, I. Pazgal-Kobrowski, G.L. Forni, S. Perrotta, A. Khelif, A. Lal, A. Kattamis, E. Vlachaki, R. Origa, Y. Aydinok, M. Bejaoui, P.J. Ho, L.-P. Chew, P.-C. Bee, S.-M. Lim, M.-Y. Lu, A. Tantiworawit, P. Ganeva, L. Gercheva, F. Shah, E.J. Neufeld, A. Thompson, A. Laadem, J.K. Shetty, J. Zou, J. Zhang, D. Miteva, T. Zinger, P.C. Linde, M.L. Sherman, O. Hermine, J. Porter, and A. Piga, for the BELIEVE Investigators*

Proteina ricombinante che migliora l'eritropoiesi inefficace

Riduce il fabbisogno trasfusionale del 30 %



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Approva la terapia con Luspatercept nei paziente con TDT nel 2020



AIFA

Agenzia Italiana
del Farmaco

Home > Prezzi e Rimborso > Registri farmaci sottoposti a monitoraggio > Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio

Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro REBLOZYL (beta talassemia)

Si informano gli utenti dei Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio che, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.292 del 09.12.2021, a partire dal 10.12.2021 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale REBLOZYL (luspatercept) per la seguente indicazione terapeutica:

- o Reblozyl è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente, associata a beta-talassemia

Si ricorda che le prescrizioni relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica, scaricabile in formato .zip, dalla lista dei "Registri e PT Attivi", raggiungibile dal box "Link correlati".

Si specifica infine che, a partire dal 07.01.2022, il registro in oggetto sarà disponibile sulla piattaforma web; pertanto si invitano i referenti regionali a procedere all'abilitazione dei Centri sanitari autorizzati, accedendo al sistema.

Ufficio Registri di Monitoraggio

Publicato il: 05 gennaio 2022

Dicembre 2021

Luspatercept in TDT

- Fiale da 25 mg e da 75 mg
- 1 mg /kg/dose (aumentabile a 1,25 mg/kg/ dose)
- ogni 21 gg s.c.



Luspatercept in TDT

Criteri inclusione/esclusione



- Età > 18 aa
- TDT (24 U nelle 24 settimane precedenti il trattamento)



- Storia di recente trombosi venosa profonda , ictus, grave danno d'organo malattia epatica, malattia polmonare, insufficienza renale)
- Terapia con agenti che stimolano l'eritropoiesi, idrossiurea nelle 24 settimane precedenti l' inizio del trattamento con luspatercept.
- Trattamento cronico con agenti anticoagulante (ad eccezione dell'impiego in profilassi)
- Gravidanza e/o allattamento
- Terapia cronica con glucocorticoidi.
- Storia di neoplasia
- Anamnesi positiva per infezione da HIV.
- Infezione attiva epatite B o C.
- Conta piastrinica $>1000 \times 10^9/l$

Luspatercept in TDT

Effetti collaterali

- **Cefalea**
- **Astenia**
- **Dolori articolari**
- **Muscoloscheletrici**
- **Insonnia**
- **Trombosi (4%)**
- **Ipertensione (6-16%)**
- **Masse di eritropoiesi (3-6%)**

Caso clinico

A.P., 46 aa, maschio, talassemia trasfusione dipendente

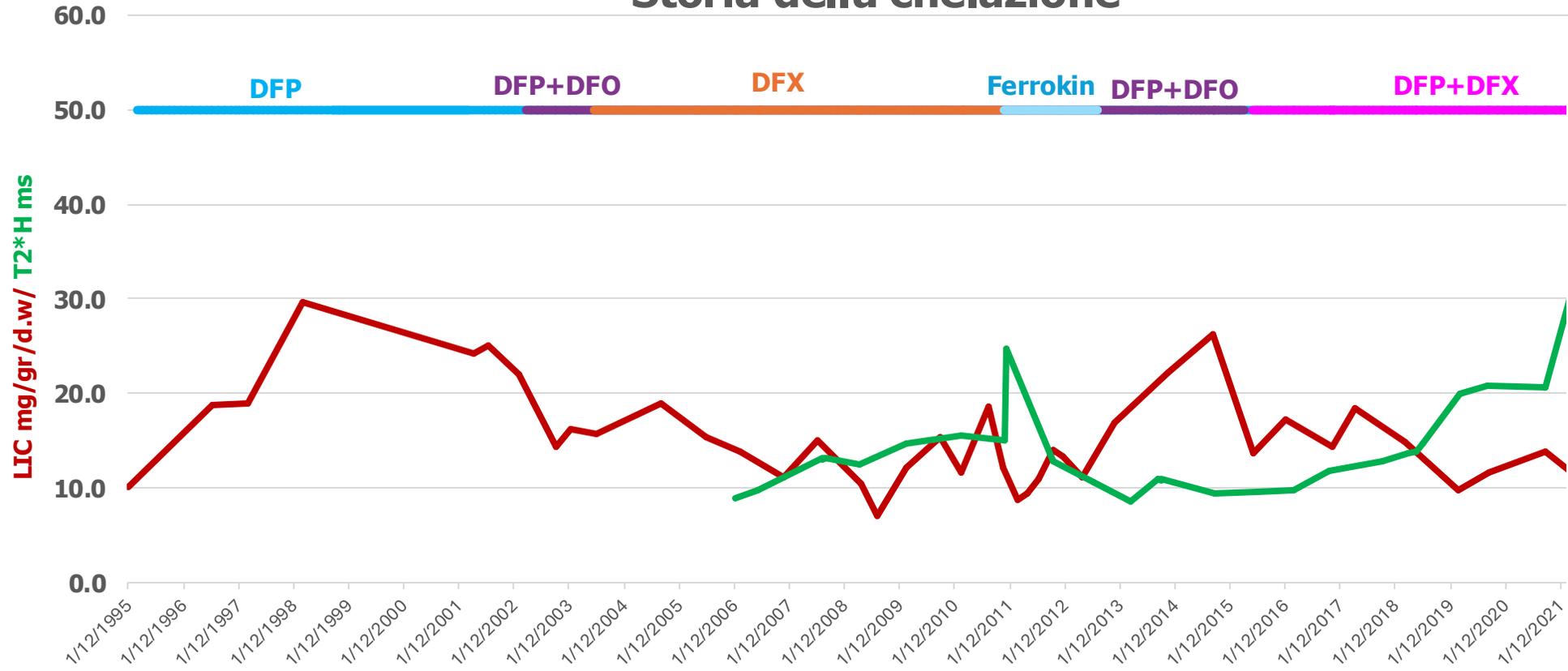


Sintesi anamnestica

- **Accumulo di ferro non controllato**
 - **Regredito l'accumulo marziale a livello cardiaco dopo i 42 anni (T2* 8.9 → 20.6 ms)**
 - **Accumulo epatico severo (LIC 27,1 → 13,8 mg/gr/d.w.)**

- **Terapia con ace-inibitore e beta-bloccante dai 29 anni per cardiopatia ipocinetica (attualmente FE 60% non alterazioni della cinesi globale e segmentaria. Non dilatazione delle cavità)**

Storia della chelazione



Terapia

- **Deferasirox 13 mg/Kg/die + Deferiprone 75 mg/kg/die**
- **L-Tiroxina 50 µg/die**
- **Colecalciferolo 7.500 UI/sett**
- **Testosterone undecaonato 1 fl ogni 4 mesi**
- **Acido folico 7.5 mg ogni 10 gg**
- **CardioAsa 1cp /die**
- **Enalapril 1cp/die**
- **Bisoprololo fumarato 1,25 mg/die**
- **Dietoterapia**

Epicrisi

- **Fabbisogno trasfusionale 4 U ogni /4 settimane**
- **0.373 mg/Fe/kg/die nel 2020**
- **Terapia chelante combinata (deferasirox+ deferiprone)**
- **Accumulo marziale severo a livello epatico (LIC 13,8 mg/g d.w. a settembre 2020) accumulo a livello cardiaco T2*20,6 ms**
- **Anamnesi negativa per trombosi**



Risultati a 24 settimane di terapia

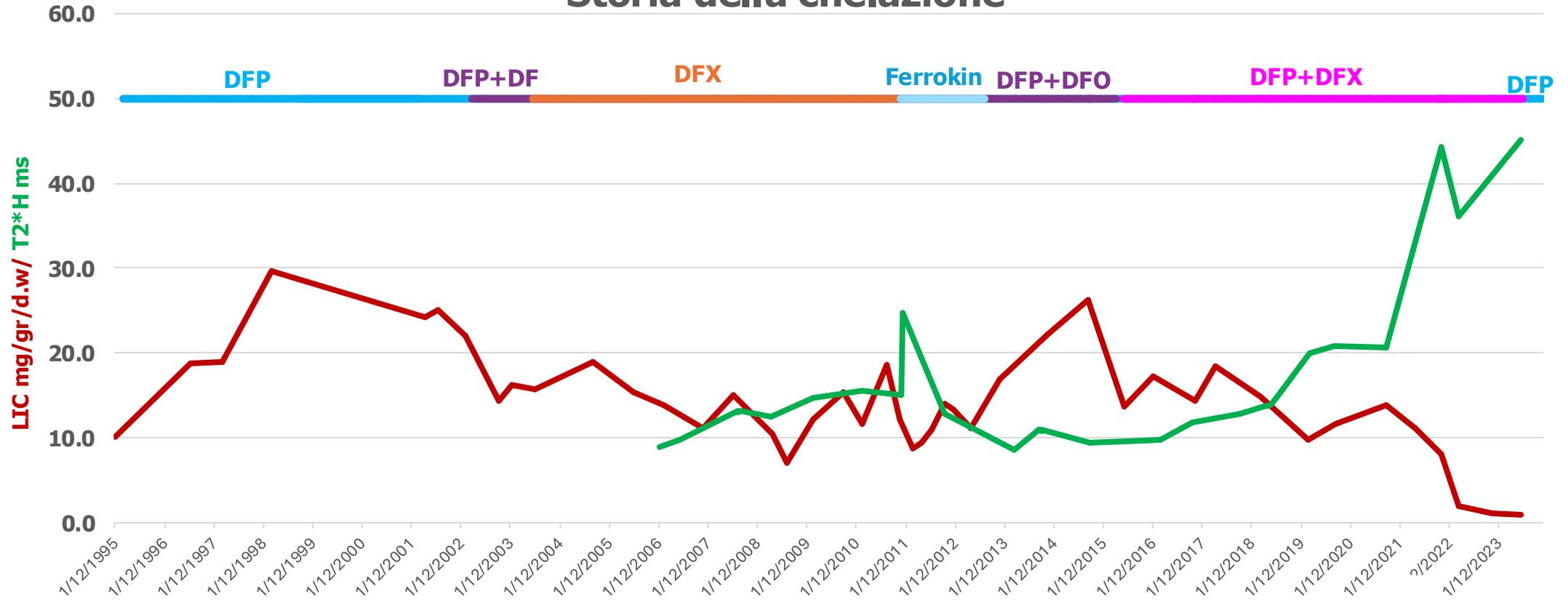
	Baseline	Luspatercept	%
N° Unità trasfuse	24	19	-20,8%
Hb pre media	10,3	10,3	
Intervallo trasfusionale (gg)	26,8	25,1	

Unità trasfuse/ anno

	2020	2021	2022	2023
Unità trasfuse	50	46	32	32
%		- 8,7%	-36%	-36%

**Totale sacche risparmiate 40
(Ferro non introdotto 8 g)**

Storia della chelazione



Trapianto di cellule staminali emopoietiche

- Indipendenza dalla trasfusione
 - Donatore compatibile
 - Chemioterapia
 - Rischio di GVHD
 - Rigetto del trapianto
 - Tumori secondari



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

gene addition

Maggio 2019

Zynteglo

Autologous CD34+ cells encoding β A-T87Q-globin gene

AUTHORISED

This medicine is authorised for use in the
European Union.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

gene addition

Zynteglo

Autologous CD34+ cells encoding β A-T870 globin gene

Febbraio 2021

AUTHORISED

This medicine is authorised for use in the European Union.

Medicinal product no longer authorised

- 1 caso di leucemia mieloide acuta
- 2 casi di mielodisplasia

gene editing

Febbraio 2024

IL PORTALE ITALIANO DEDICATO ALL'INFORMAZIONE E ALLA DIVULGAZIONE SULLE TERAPIE AVANZATE
TERAPIA GENICA, TERAPIA CELLULARE, EDITING GENOMICO, CAR-T E ALTRE TERAPIE DI PRECISIONE

Terapie approvate

CRISPR è arrivata in Europa



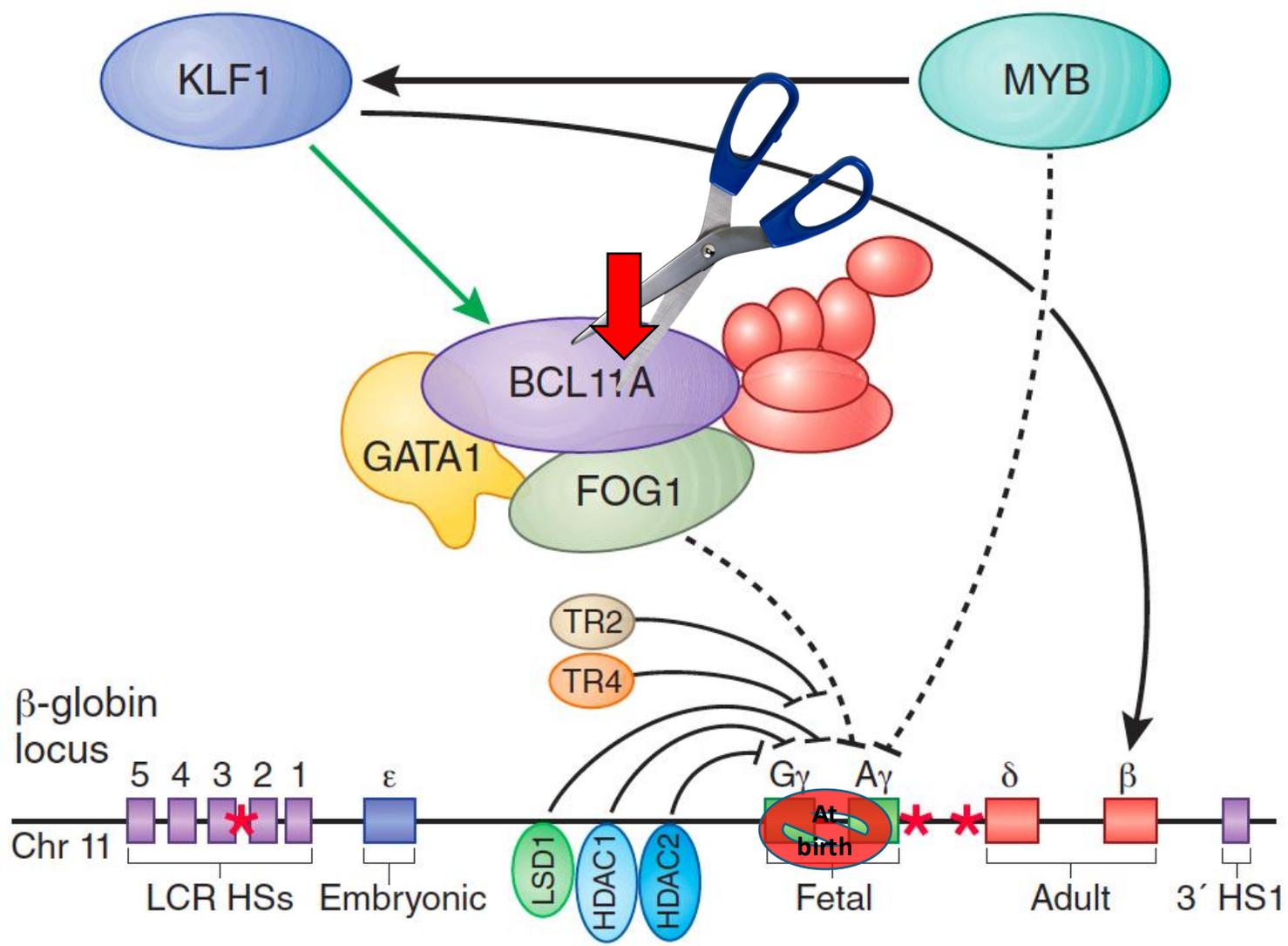
La Commissione europea ha approvato la prima terapia di editing genomico basata su Crispr-Cas9. Obiettivo: beta-talassemia e anemia falciforme

Exagamglogene autotemcel (nome commerciale Casgevy) ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio condizionata per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 12 anni con beta-talassemia dipendente dalle trasfusioni (TDT) e

anemia falciforme severa (SCD) caratterizzata da crisi vaso-occlusive, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile. La **terapia basata su CRISPR**, sviluppata da Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics, è **attualmente l'unica terapia genica approvata per i pazienti affetti da SCD e TDT nell'Unione Europea** e con questa approvazione saranno ora oltre 8.000 i pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento.

Dopo l'ok dato a Casgevy lo scorso novembre dall'agenzia regolatoria britannica, seguito a dicembre da quello della Food and Drug Administration statunitense, ora si aprono le porte per i Paesi dell'Unione europea. **Casgevy è una terapia genica autologa** - l'editing genomico è infatti classificato come tale dagli enti regolatori - **che**

Fetal Hb silencing and approaches to reactivate it by CRISPR gene editing



Search results

Save

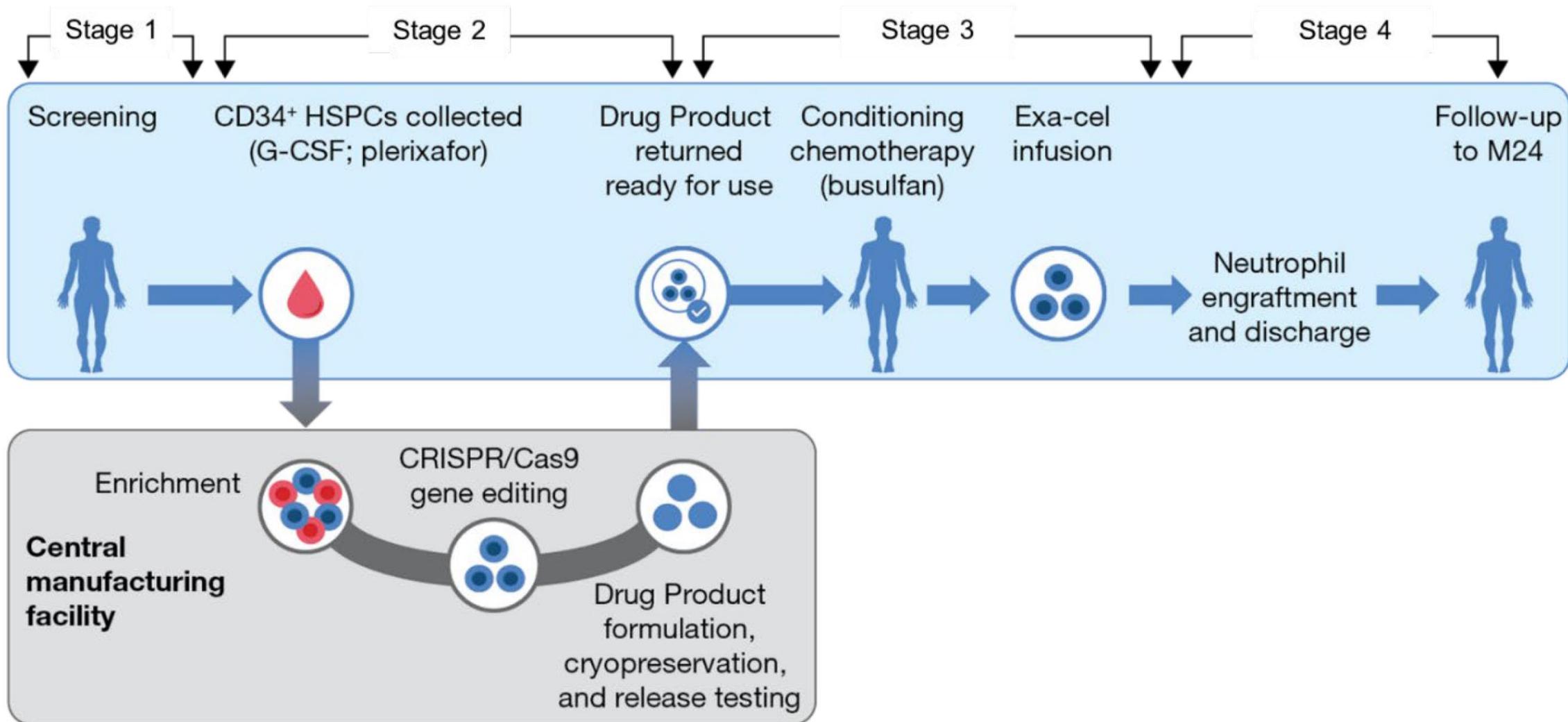
[Clinical Trial](#) > [N Engl J Med. 2024 May 9;390\(18\):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673.](#)

Epub 2024 Apr 24.

Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia

Franco Locatelli¹, Peter Lang¹, Donna Wall¹, Roland Meisel¹, Selim Corbacioglu¹, Amanda M Li¹, Josu de la Fuente¹, Ami J Shah¹, Ben Carpenter¹, Janet L Kwiatkowski¹, Markus Mapara¹, Robert I Liem¹, Maria Domenica Cappellini¹, Mattia Algeri¹, Antonis Kattamis¹, Sujit Sheth¹, Stephan Grupp¹, Rupert Handgretinger¹, Puja Kohli¹, Daoyuan Shi¹, Leorah Ross¹, Yael Bobruff¹, Christopher Simard¹, Lanju Zhang¹, Phuong Khanh Morrow¹, William E Hobbs¹, Haydar Frangoul¹; CLIMB THAL-111 Study Group

CLIMB THAL-111 Trial Design



CRISPR-Cas9, clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated 9 nuclease; **exa-cel**, exagamglogene autotemcel; **G-CSF**, granulocyte colony-stimulating factor; **HSPC**, hematopoietic stem and progenitor cell; **M24**, month 24.

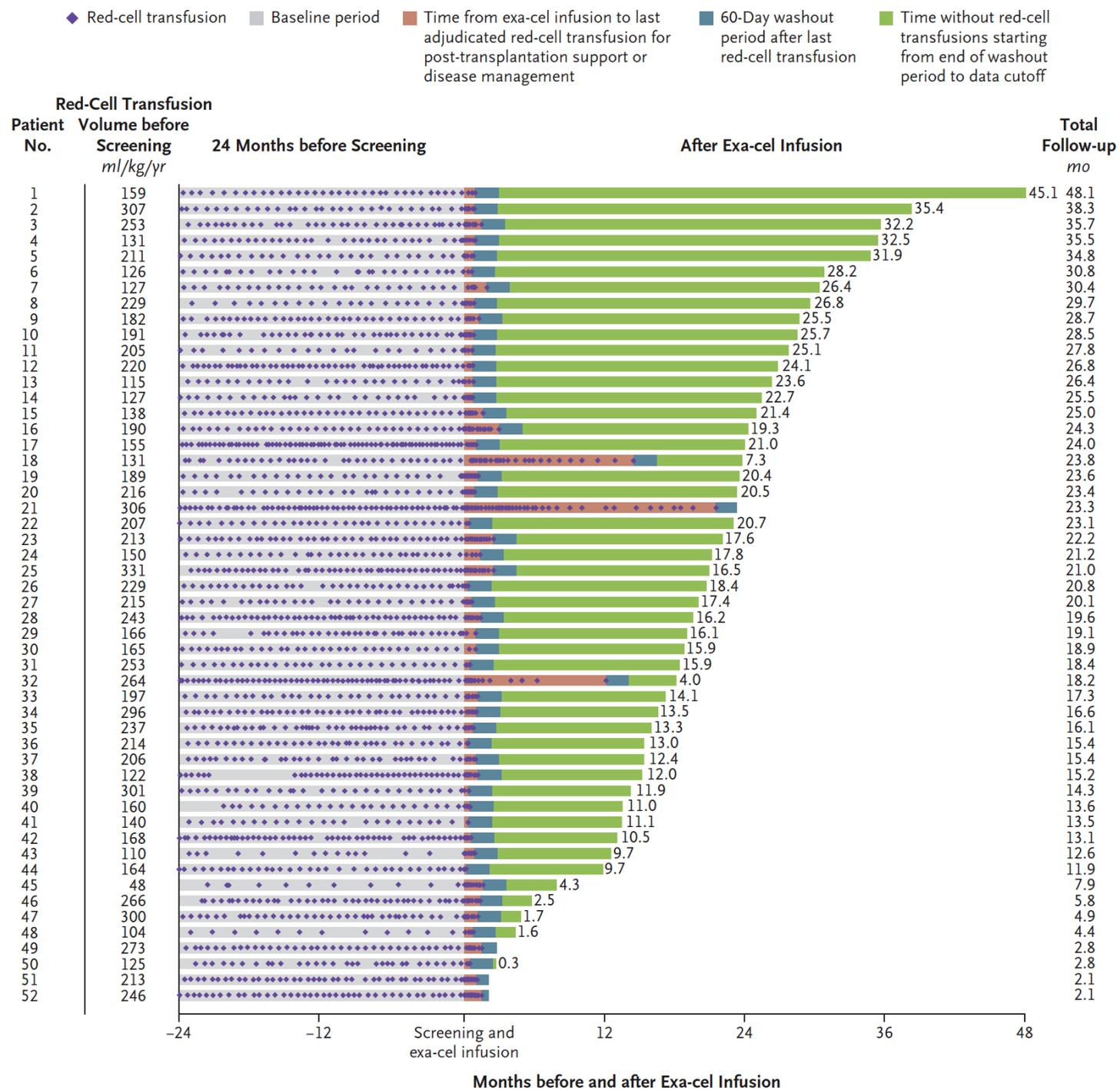


Figure S2. Changes in Total Hb and HbF Concentrations and Proportion of F-cells (Mean and Standard Error) Following Exa-cel Infusion (Pre-specified Interim Analysis).

A. Total Hb and HbF Concentrations by Visit

