

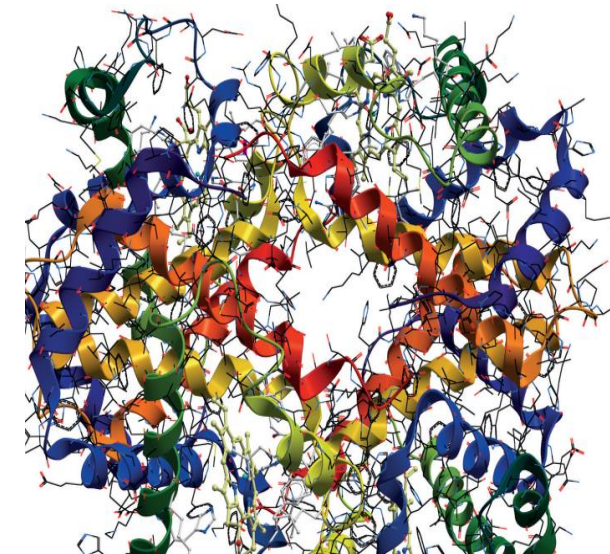
AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TERAPIA DELLE EMOGLOBINOPATIE

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



epato e splenomegalia



Erythrocyte

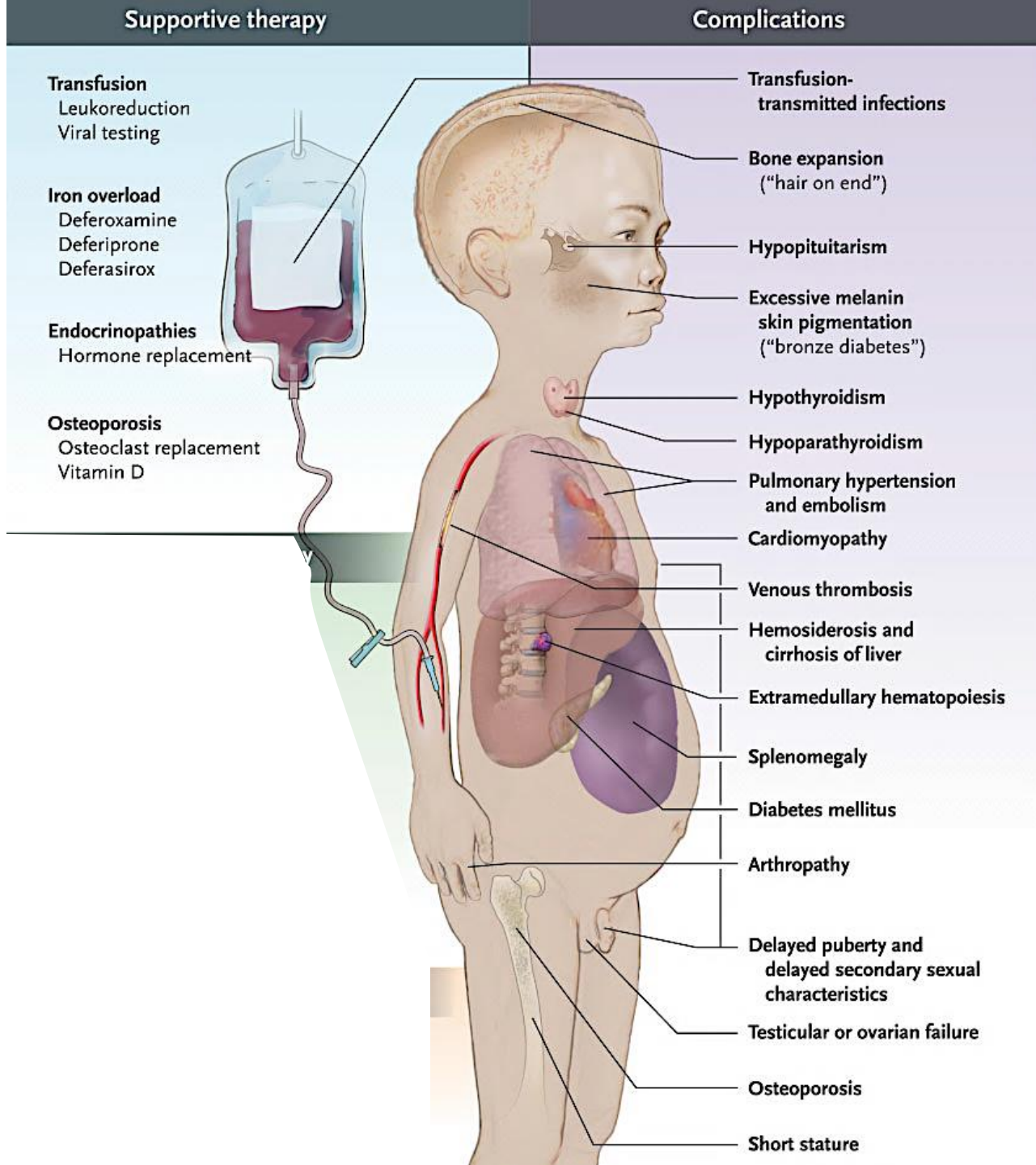
Terapia convenzionale della talassemia major

➤ **trasfusione regolare**



➤ **chelazione del ferro**





Transfusion
Leukoreduction
Viral testing

Iron overload
Deferoxamine
Deferiprone
Deferasirox

Endocrinopathies
Hormone replacement

Osteoporosis
Osteoclast replacement
Vitamin D

Transfusion-transmitted infections

Bone expansion
("hair on end")

Hypopituitarism

Excessive melanin skin pigmentation
("bronze diabetes")

Hypothyroidism

Hypoparathyroidism

Pulmonary hypertension and embolism

Cardiomyopathy

Venous thrombosis

Hemosiderosis and cirrhosis of liver

Extramedullary hematopoiesis

Splenomegaly

Diabetes mellitus

Arthropathy

Delayed puberty and delayed secondary sexual characteristics

Testicular or ovarian failure

Osteoporosis

Short stature

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

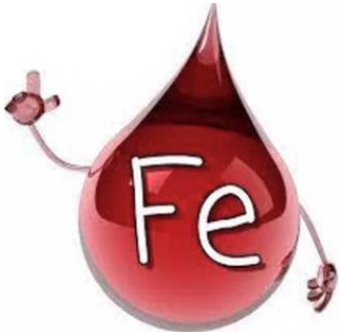
Emoglobina post <15 gr/dl

Quantità di GR da trasfondere 10-20 ml /kg

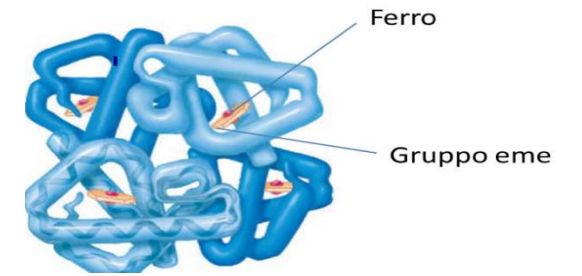
Terapia trasfusionale



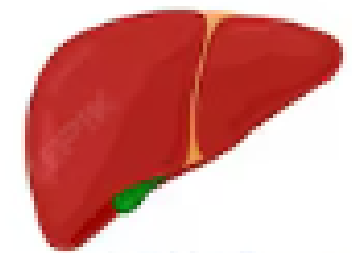
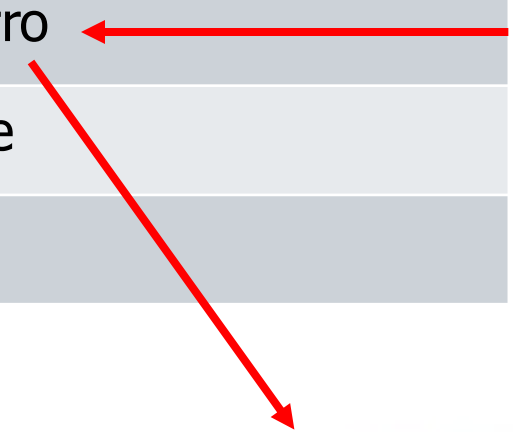
1 U da 250 gr → 200 mg Fe



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

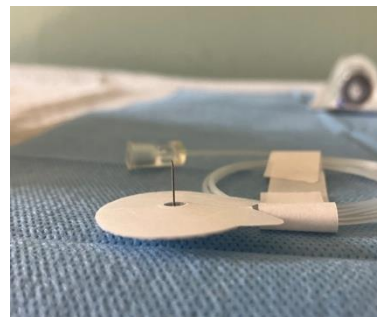
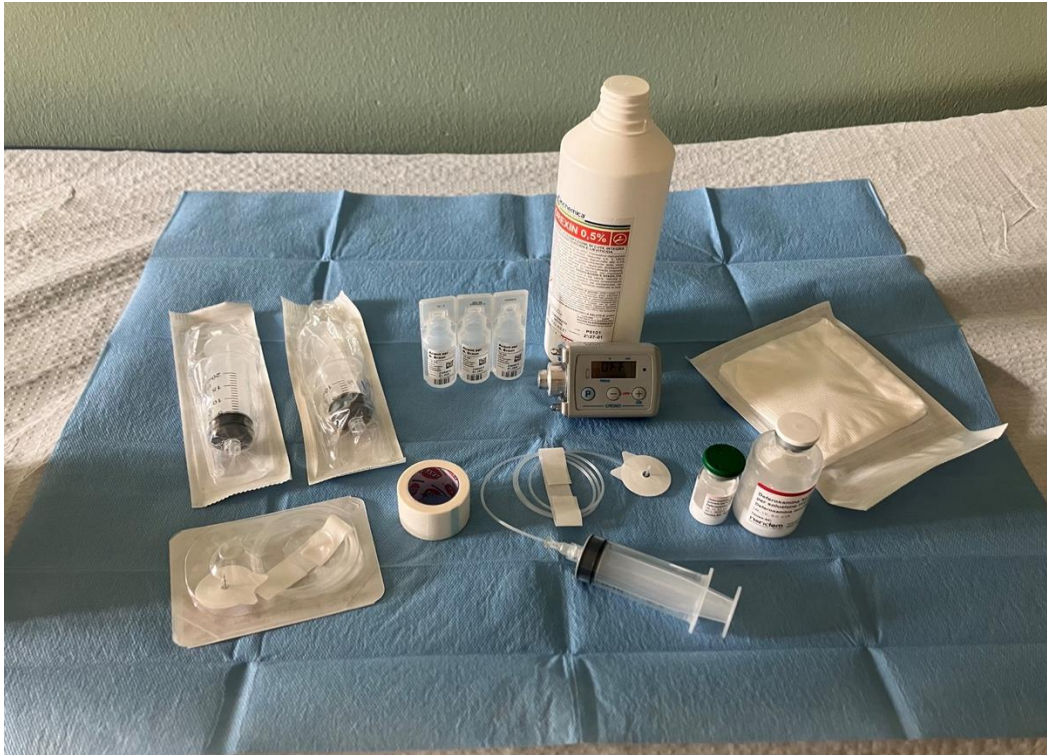


1970 (i.m.)

- 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

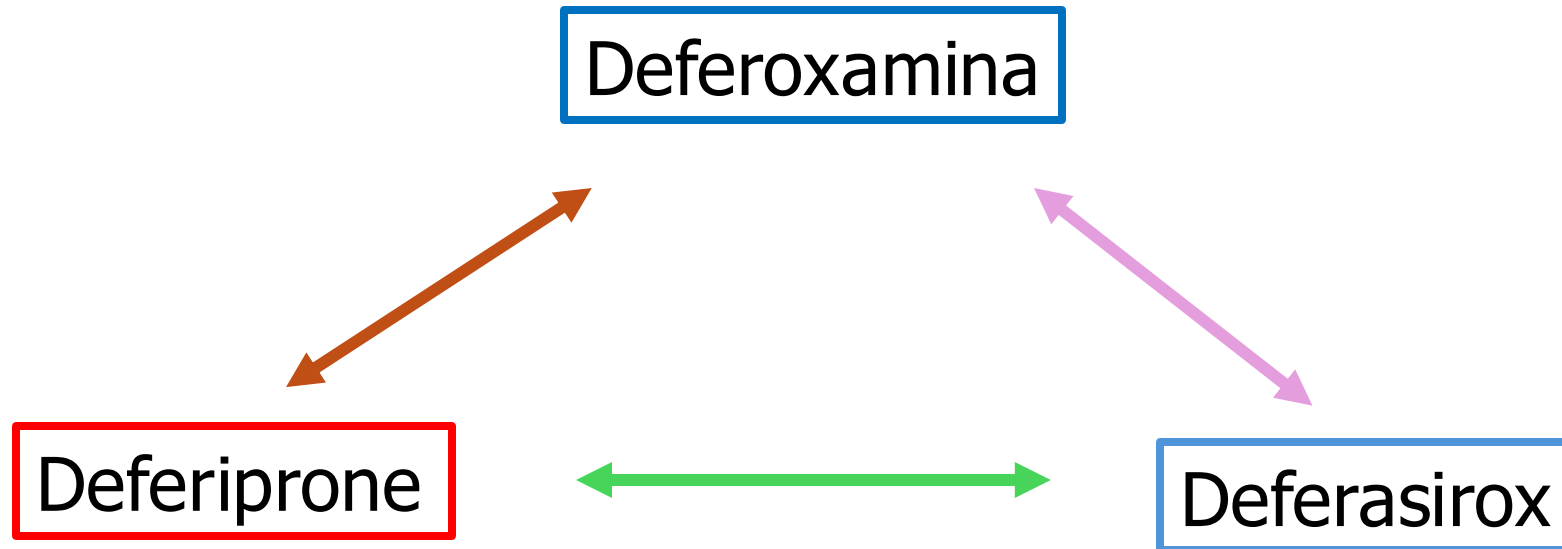


- Compresse da 360 -180-90 mg
- 7-28 mg/kg/die in unica somministrazione
- >2 aa
- Elimina il Fe nella bilirubina

Effetti collaterali:

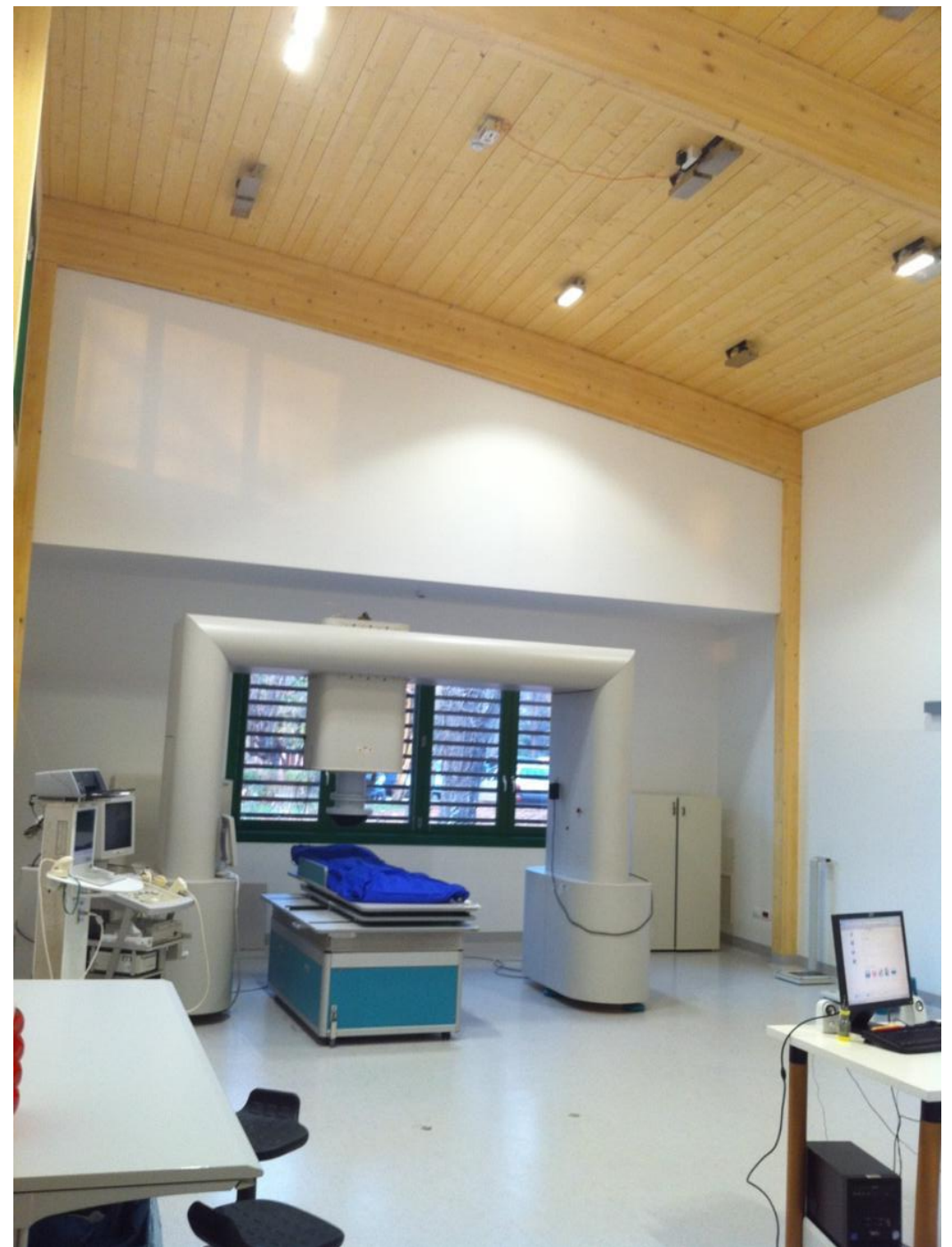
- Rush cutaneo
- Problemi gastroenterici
- Aumento delle transaminasi
- Problemi renali

Terapia chelante combinata



Quantificazione del ferro

SQUID



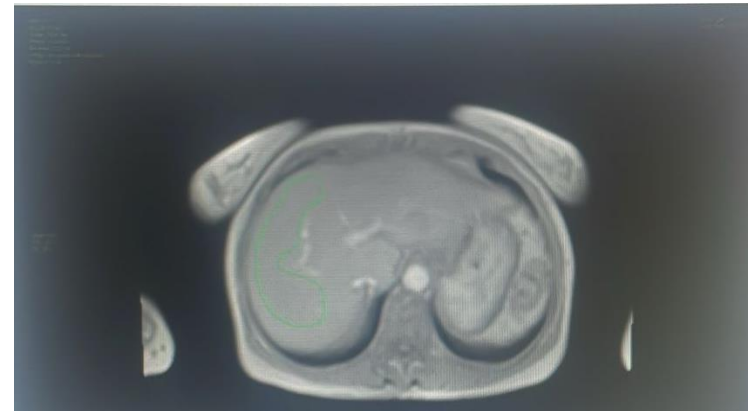
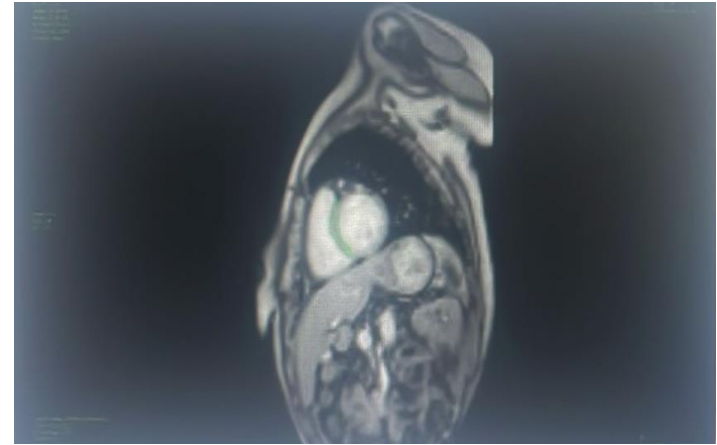
Quantificazione del ferro



domani

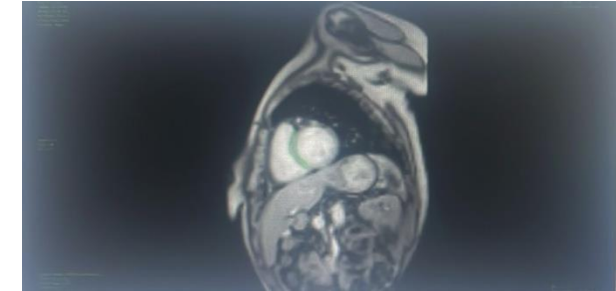


- Reni
- Pancreas



RM in T2*

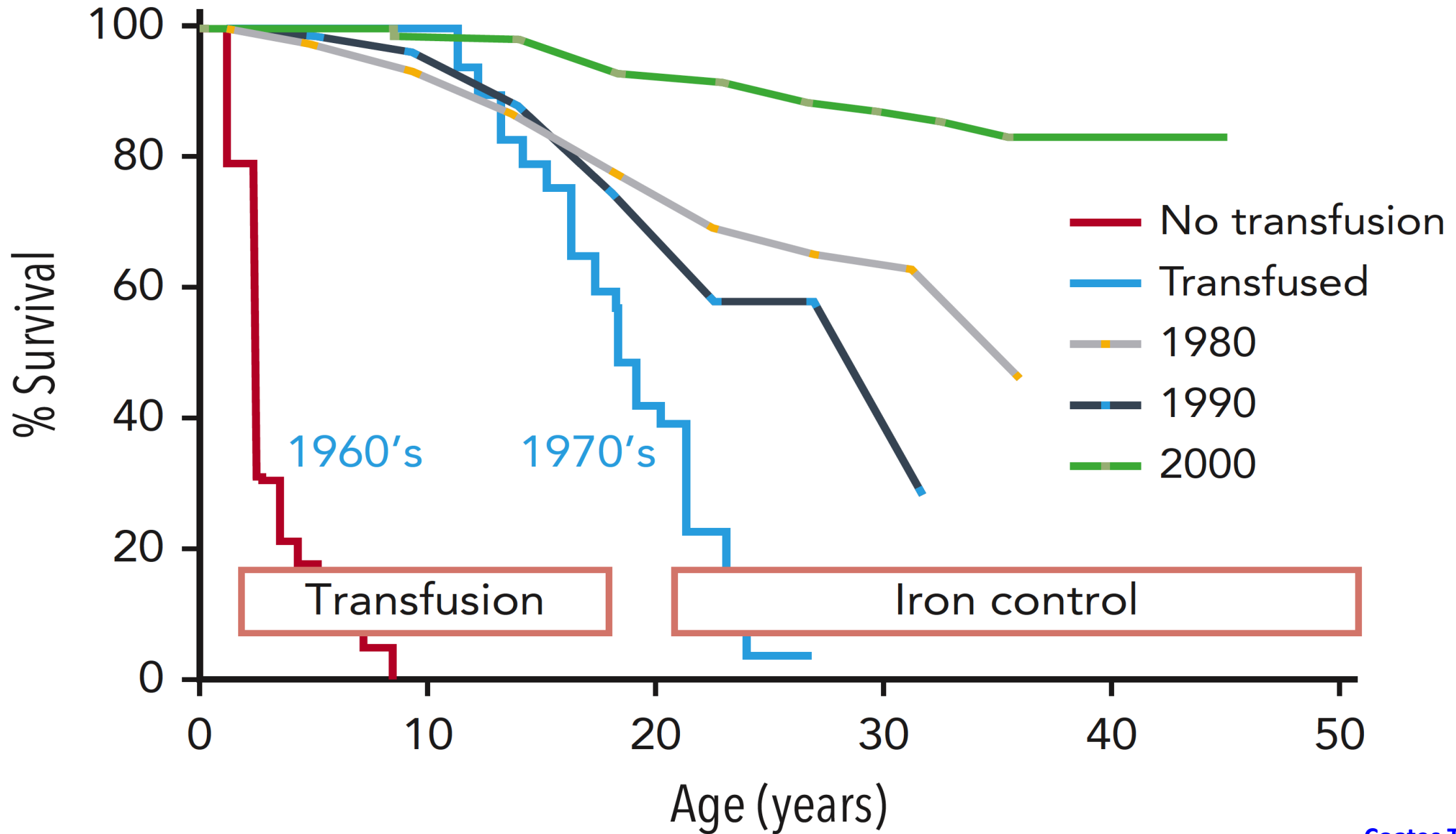
Cuore	T2* < 10 ms	T2* 10-20 ms	T2* > 20 ms
Accumulo di Fe	severo	medio	assente



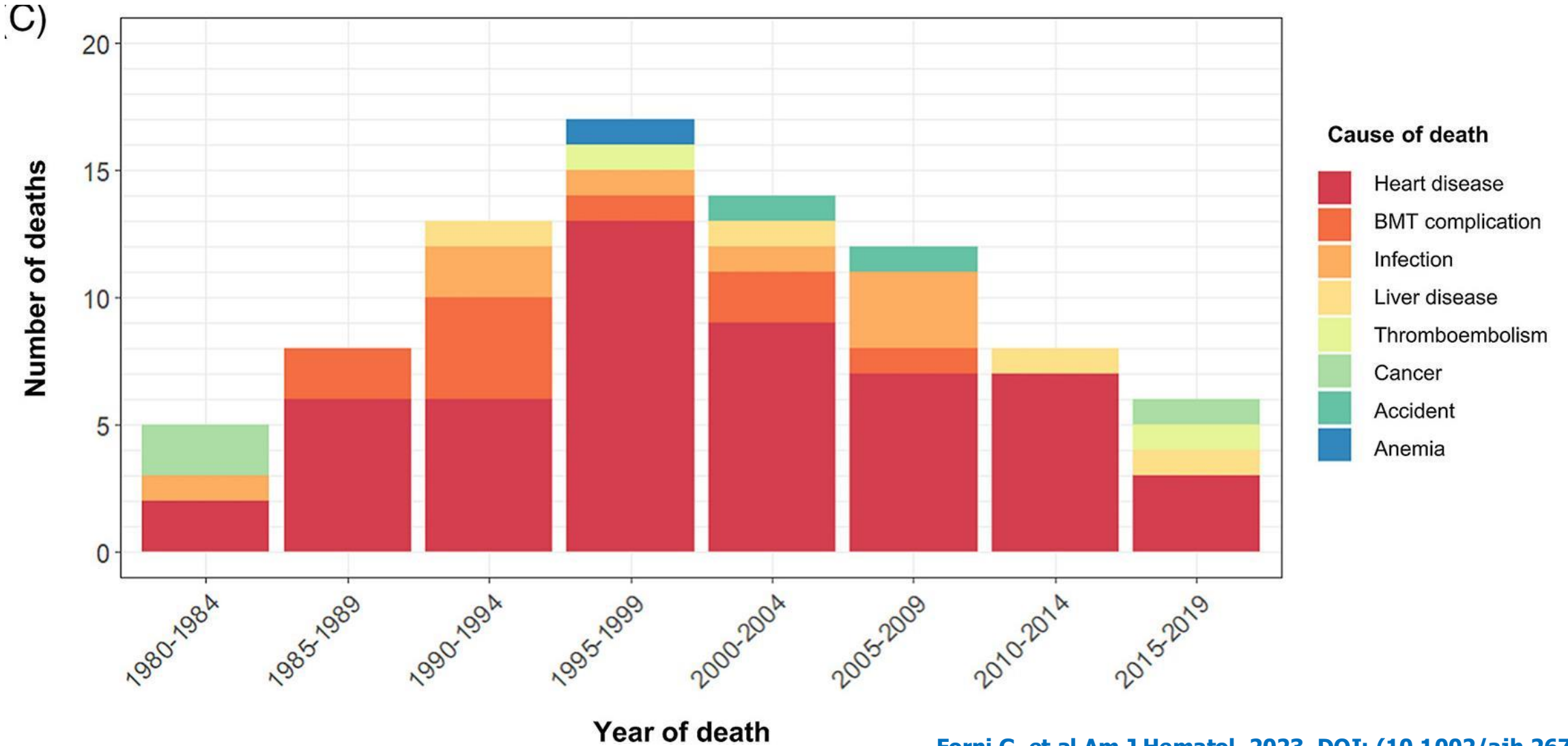
Fegato	T2* < 1,8 ms	T2* 1.8-3,8ms	T2* > 11,4 ms
Accumulo di Fe	severo	medio	assente



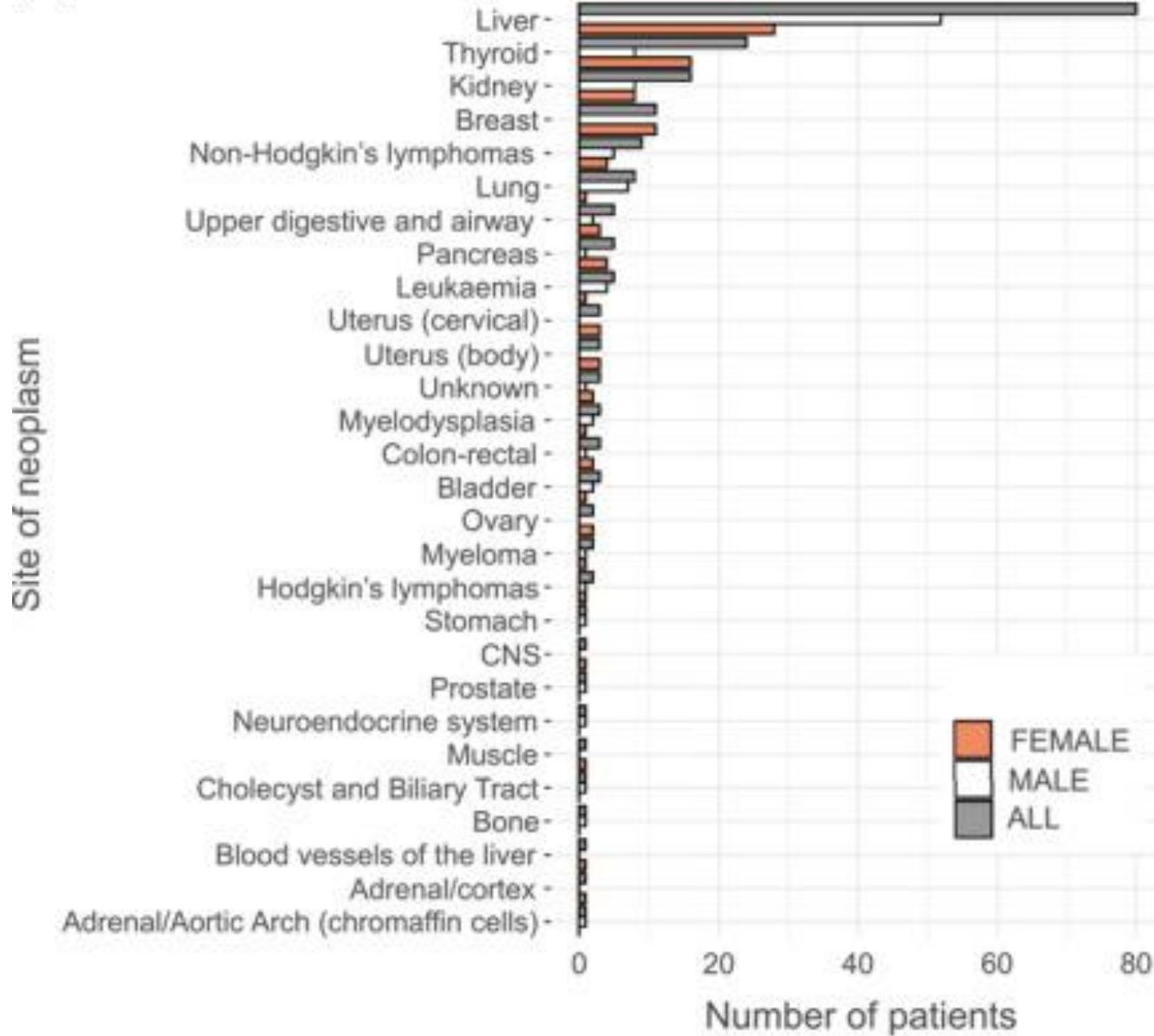
LIC > 15 mg/gr/dw accumulo severo



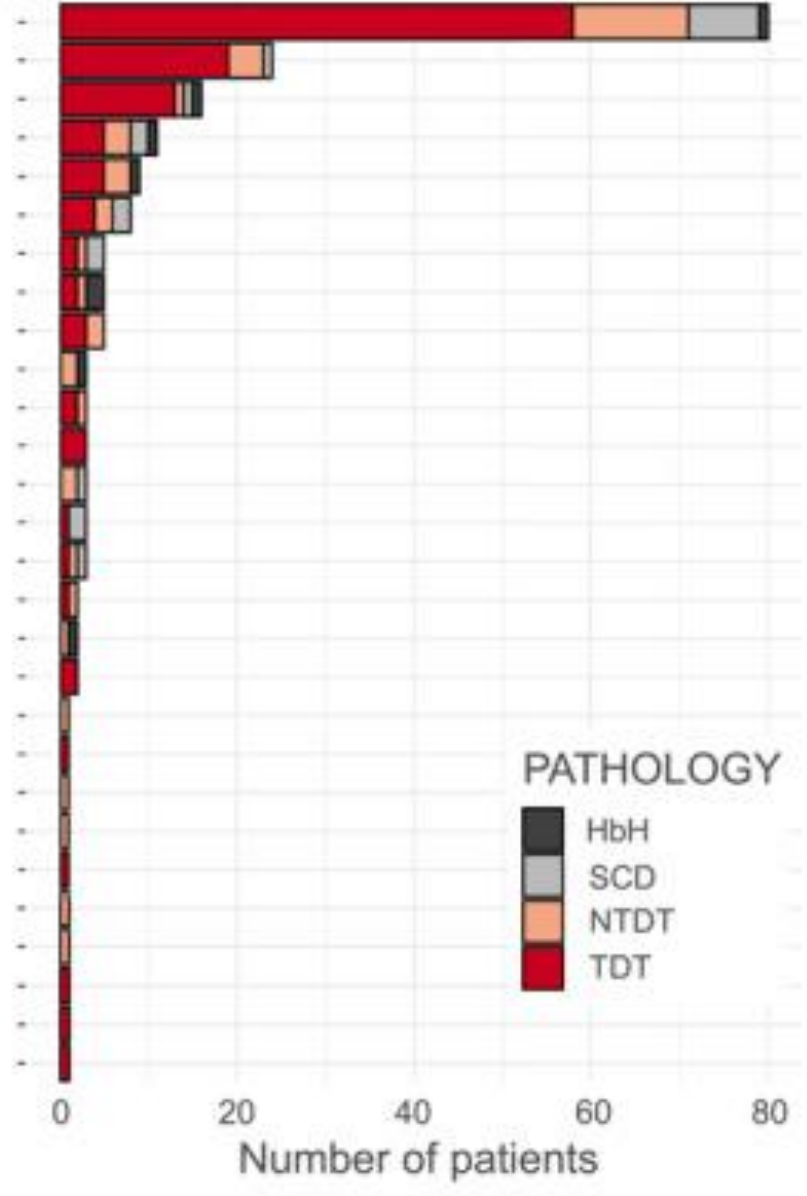
Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β -thalassemia major followed over 50 years



(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:

- 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

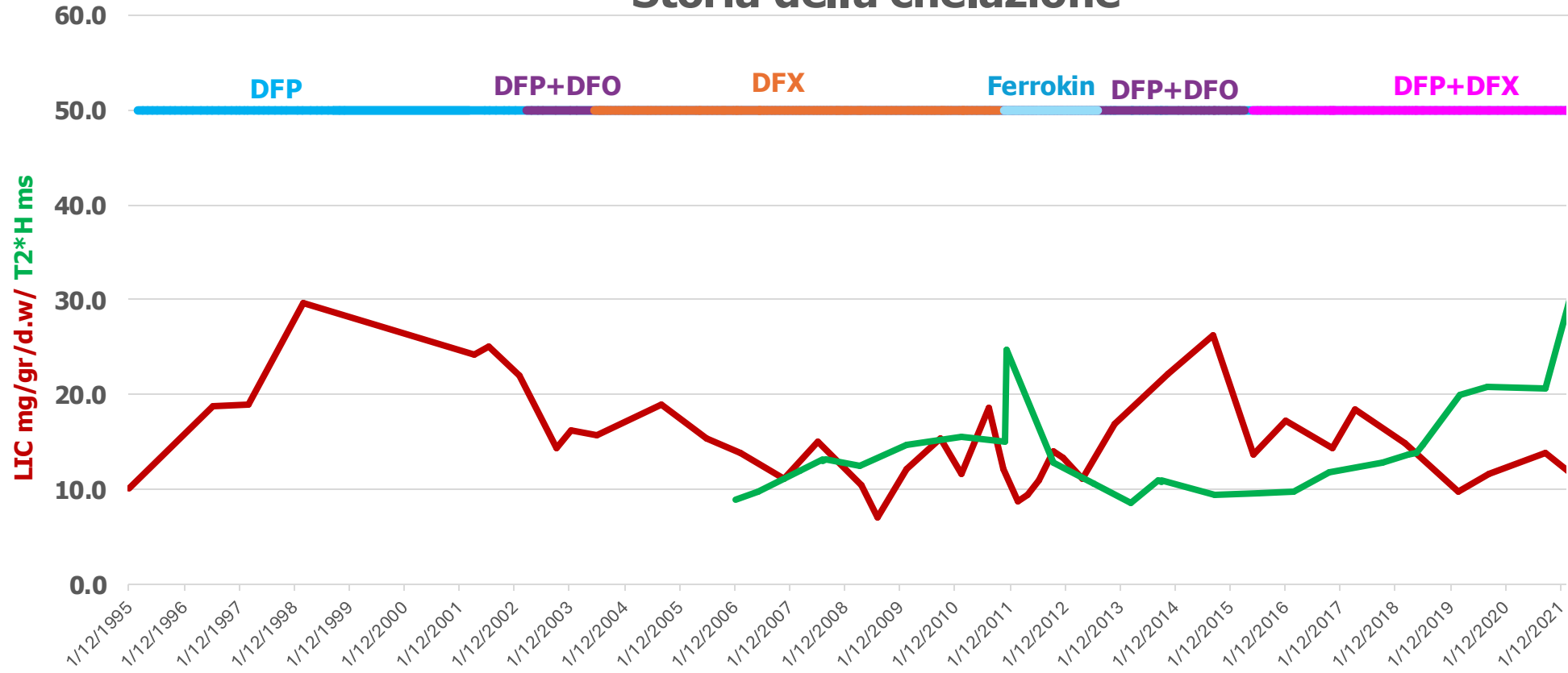


Sintesi anamnestica

- **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

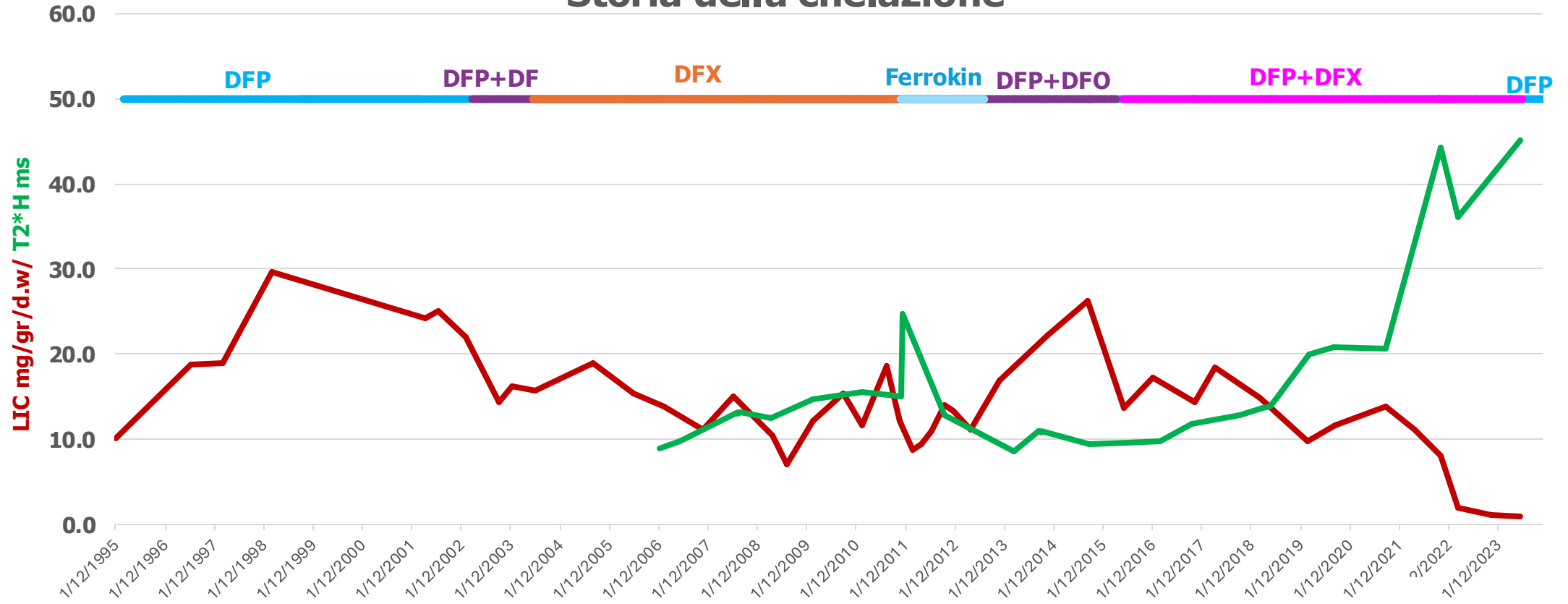
	Baseline	Luspatercept	%
N° Unità trasfuse	24	19	-20,8%
Hb pre media	10,3	10,3	
Intervallo trasfusionale (gg)	26,8	25,1	

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

Febbraio 2021

Autologous CD34+ cells encoding β A-T870 globin gene

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



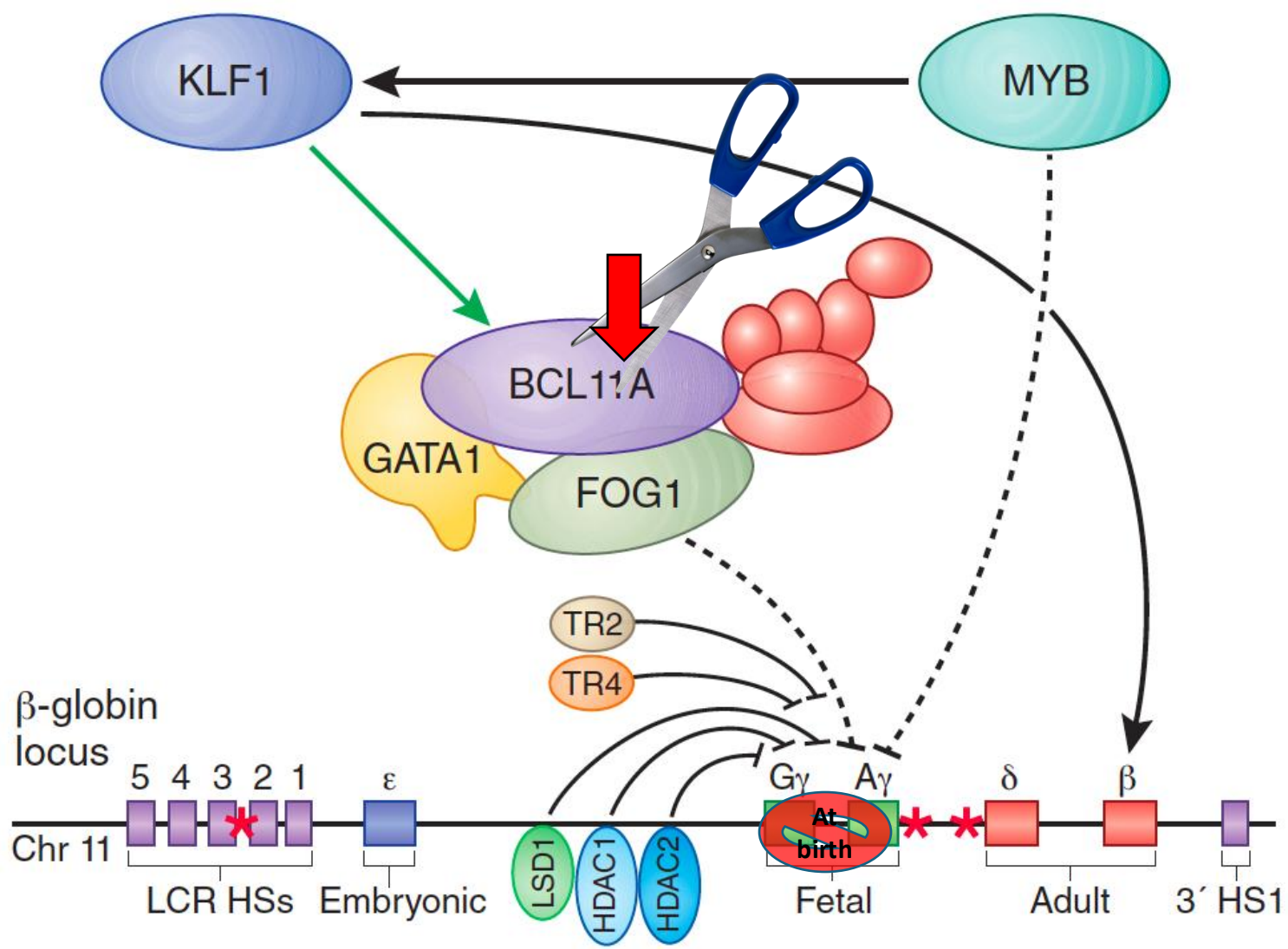
La Commissione europea ha approvato la prima terapia di editing genomico basata su Crispr-Cas9. Obiettivo: beta-talassemia e anemia falciforme

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

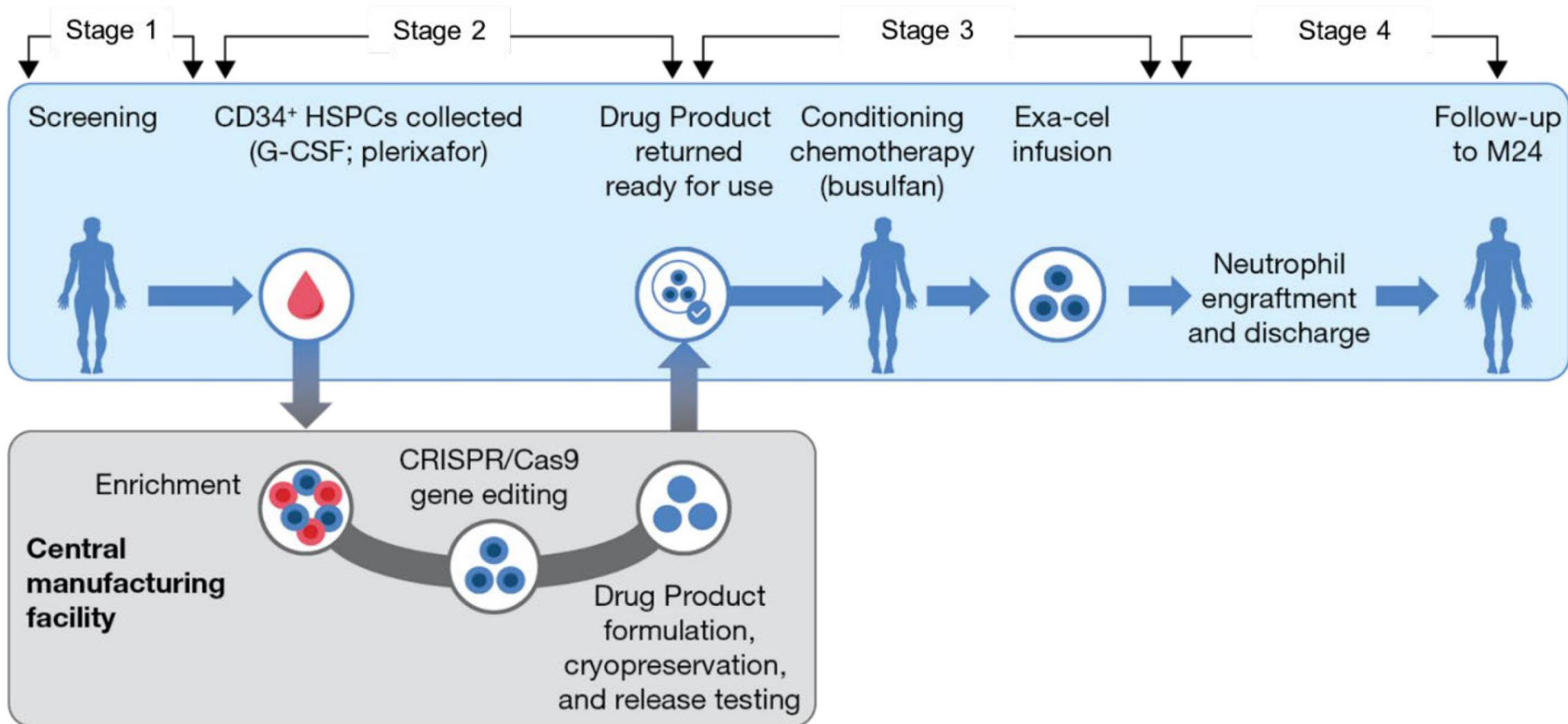
[Clinical Trial](#) > N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1663-1676. doi: 10.1056/NEJMoa2309673.

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.

◆ Red-cell transfusion ■ Baseline period ■ Time from exa-cel infusion to last adjudicated red-cell transfusion for post-transplantation support or disease management ■ 60-Day washout period after last red-cell transfusion ■ Time without red-cell transfusions starting from end of washout period to data cutoff

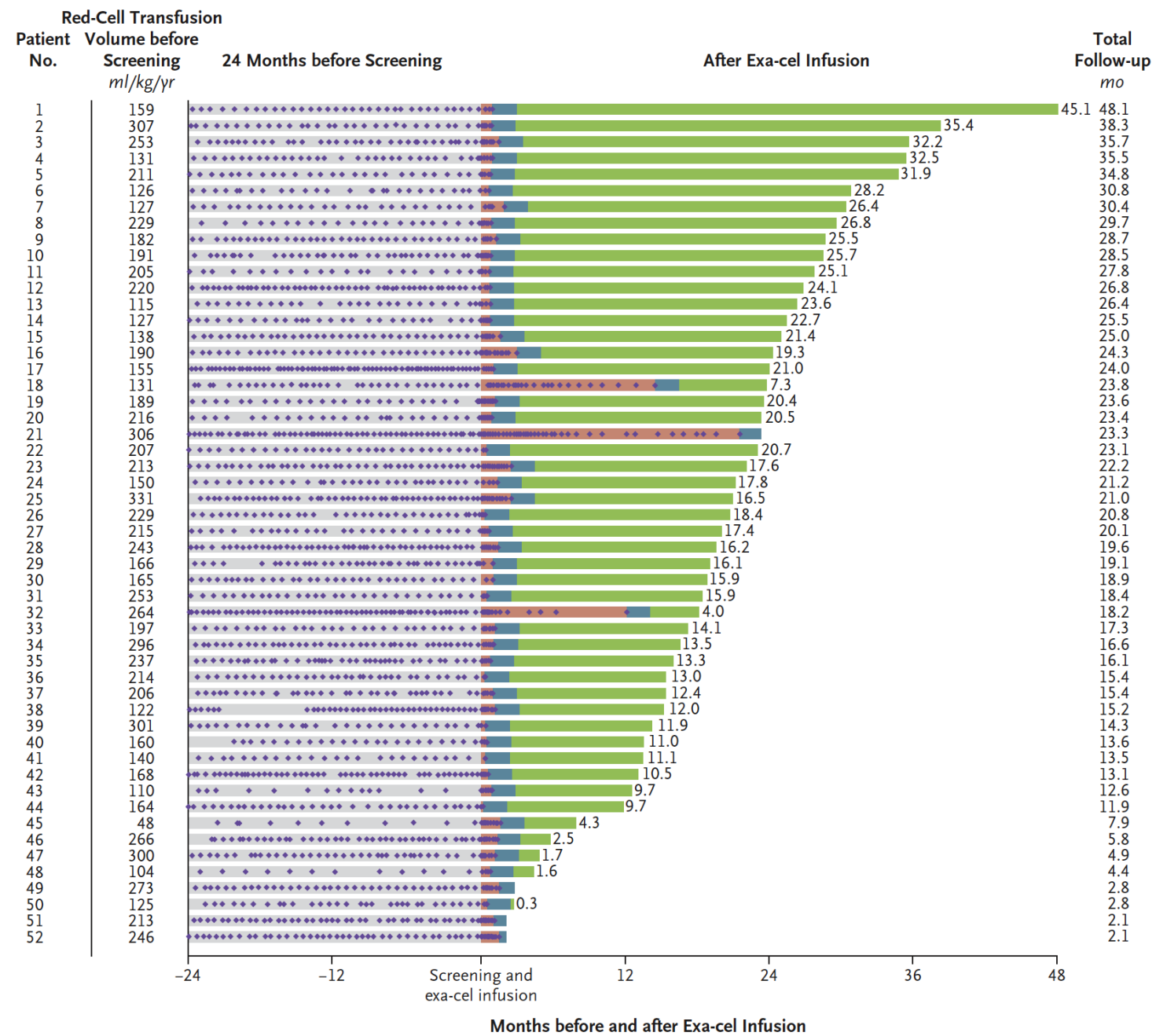


Figure S2. Changes in Total Hb and HbF Concentrations and Proportion of F-cells (Mean and Standard Error) Following Exa-cel Infusion (Pre-specified Interim Analysis).

A. Total Hb and HbF Concentrations by Visit

