Ideato da

UNITED

Thalassemia • Drepanocitosi • Anemie Rare

Con il contributo incondizionato di

Bristol Myers Squibb®

TALASSEMIA E DREPANOCITOSI

DALLE TERAPIE TRADIZIONALI ALL'ORIZZONTE DELLE MOLECOLE INNOVATIVE, LO SGUARDO VERSO LO SPORT ED IL BENESSERE COME BUSSOLA PER IL FUTURO

Questo opuscolo è nato con l'intento di dare ai pazienti affetti da talassemia e drepanocitosi un aggiornamento prettamente informativo, ricordando le terapie tradizionali fino a quelle innovative e geniche

Indice

Terapie innovative…….……..……...1

Terapie geniche…….……..…...18

Terapie chelanti in fase di studio……...……28

TERAPIE INNOVATIVE

IDENTIFICAZIONE E GESTIONE DEL PAZIENTE CON INDICAZIONE AL TRATTAMENTO CON LUSPATERCEPT

Buone Pratiche SITE

Data di pubblicazione prima versione: giugno 2022 Revisione: giugno 2024

Gruppo di sviluppo della Buona Pratica
Filomena Longo[1 2] (Coordinatore), Teresa Ceglie[2], Irene Motta[3], Raffaella Origa[4], Valeria Pinto[5], Andrea Piolatto[2], Paolo Ricchi[7], Immacolata Tartaglione[8].

1Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie - AOU Sant'Anna, Ferrara
2 Centro Microcitemie - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino
3 Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano
4 Università di Cagliari, SC Microcitemie e Anemie rare - Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A.Cao', ASL8, Cagliari
5 Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite, Ente Ospedaliero "Ospedali Galliera", Genova
6 Malattie Rare Del Globulo Rosso, AORN Cardarelli, Napoli
7 Ematologia ed Oncologia Pediatrica - AOU Policlinico Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Panel Revisori
Wilma Barcellini
Maria Domenica Cappellini Lucia De Franceschi
Gian Luca Forni

Segreteria Scientifica e editing

Antonia Gigante
Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - Cagliari
FOndazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in ItaliA - For Anemia – Genova

La versione definitiva del documento è caricata sul sito web SITE (https://www.site-italia.org/).

SEZIONE I - SELEZIONE DEI PAZIENTI

La selezione dei pazienti per il trattamento con luspatercept è regolata dal piano terapeutico AIFA, che stabilisce criteri di inclusione ed esclusione. Inoltre, il panel di esperti suggerisce ulteriori considerazioni per la valutazione dei pazienti candidabili.

Età per il trattamento con luspatercept
L'età minima per il trattamento con luspatercept è di 18 anni e non esiste un limite massimo di età. Attualmente, il farmaco non è indicato per la popolazione pediatrica, ma sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia e la sicurezza.

Genotipo per il trattamento con luspatercept
Luspatercept è indicato per soggetti con β-Talassemia Trasfusione Dipendente (TDT), senza distinzione di genotipo. La valutazione del genotipo non è richiesta dal piano terapeutico AIFA per la prescrizione del farmaco. Inoltre, la diagnosi di HbE/β-talassemia con fenotipo trasfusione-dipendente è inclusa ai fini della prescrizione. I pazienti eterozigoti per una mutazione beta-globinica associata a geni alfasovrannumerari possono accedere alla terapia con luspatercept purché siano trasfusione dipendenti.

Sovraccarico marziale e luspatercept
Non vi sono controindicazioni all'utilizzo di luspatercept in pazienti con sovraccarico marziale, a meno che non sia presente un danno d'organo maggiore come diabete mellito non controllato, malattia cardiaca, insufficienza cardiaca, malattia epatica, clearance della creatinina bassa o proteinuria di grado maggiore al 3. Non sono stati definiti dei limiti per i valori di ferritina, concentrazione di ferro epatico o cardiaco che possano limitare la prescrivibilità di luspatercept.

Storia di neoplasia e luspatercept
Luspatercept è controindicato in soggetti con storia di neoplasia onco-ematologica. I pazienti con storia di neoplasia sono stati esclusi dagli studi registrativi, ma il piano terapeutico AIFA non fa riferimento a pazienti con

neoplasia non ematologica attuale o pregressa rispetto all'inizio della terapia con luspatercept.

Storia di trombosi e luspatercept
Durante gli studi registrativi, si sono verificati eventi tromboembolici in una piccola percentuale di pazienti trattati con luspatercept. La splenectomia non è una controindicazione per il trattamento con luspatercept. Tuttavia, è importante monitorare attentamente i pazienti per eventuali segni di trombosi durante il trattamento. Non è consigliato eseguire uno screening trombofilico prima di iniziare la terapia e la presenza di fattori di rischio trombotico deve essere valutata caso per caso.

Terapia anticoagulante
La terapia anticoagulante non è raccomandata per i pazienti in trattamento con luspatercept, tranne che per la profilassi. Non esistono evidenze scientifiche a supporto dell'avvio di una profilassi anticoagulante o antiaggregante prima dell'inizio della terapia. L'inizio della terapia con luspatercept non costituisce di per sé un'indicazione all'avvio di una profilassi anticoagulante o antiaggregante, ma è un'opportunità per rivalutare la necessità di una tromboprofilassi nei pazienti con talassemia a rischio più elevato.
I fattori di rischio trombotico, come una precedente storia di trombosi, devono essere valutati dal clinico caso per caso prima di iniziare la terapia con luspatercept. La presenza di questi fattori, insieme al rapporto rischio/beneficio, deve essere considerata nella decisione di avviare o meno la terapia. Il rischio trombotico deve essere rivalutato nel tempo in relazione ad eventuali fattori di rischio aggiuntivi.

Alterata funzione renale
Luspatercept è controindicato in soggetti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min o con proteinuria di grado maggiore al 3 secondo NCI CTCAE versione 5.0 (≥3.5 g/24 ore). Non ci sono dati consistenti riguardo all'uso di luspatercept in pazienti con compromissione della funzionalità renale, ma alcuni pazienti con alterata funzionalità renale sono stati trattati senza segnalazione di eventi avversi.

Donne in età fertile

Luspatercept è controindicato in donne in gravidanza e durante l'allattamento, a causa degli effetti teratogeni riscontrati negli studi preclinici. Non deve essere utilizzato per almeno 3 mesi prima dell'inizio di una gravidanza e deve essere garantito un regime contraccettivo efficace durante la terapia e per i 3 mesi successivi alla sua interruzione. È importante prestare attenzione alla prevenzione di una gravidanza durante il trattamento con luspatercept e indagare prontamente eventuali ritardi mestruali.

Nell'animale maschio non sono stati osservati effetti di luspatercept sulla fertilità. Non sono ad oggi disponibili dati nell'uomo.

Masse di emopoiesi extra midollare (MEEM)

Nel corso degli studi clinici su luspatercept, dieci pazienti hanno presentato masse di emopoiesi extra midollare (MEEM), di cui sei hanno sviluppato sintomi da compressione midollare. Non è noto quanti pazienti avevano già masse asintomatiche prima del trattamento, poiché non era uno degli obiettivi dello studio. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per rilevare eventuali cambiamenti nelle dimensioni delle MEEM e per individuare tempestivamente sintomi o complicanze. In caso di significativo aumento di volume delle MEEM, è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio per continuare la terapia con luspatercept. In assenza di sintomatologia, se i benefici sono o possono essere superiori ai rischi e dopo relativa discussione con il paziente, si suggerisce la riduzione della dose. Il trattamento con luspatercept deve essere interrotto nei casi ritenuti particolarmente gravi o comunque in presenza di sintomatologia correlata. La terapia con idrossiurea può essere assunta anche durante il trattamento con luspatercept purché iniziata almeno 24 settimane prima se ritenuto efficace.

SEZIONE II - MODULAZIONE DELLA TERAPIA TRASFUSIONALE DURANTE LA TERAPIA CON LUSPATERCEPT

La terapia con luspatercept è indicata per i pazienti che effettuano trasfusioni regolari (6-24 unità di globuli rossi nelle 24 settimane precedenti).

Emoglobina PRE-Trasfusionale (HB-PRE)
Prima di ogni somministrazione di luspatercept, è necessario valutare il livello di emoglobina pre-trasfusionale. Non esiste un valore fisso di emoglobina da mantenere durante la terapia con luspatercept, ma si consiglia di utilizzare come target il valore medio registrato nelle 24 settimane precedenti l'inizio della terapia.

Timing somministrazione rispetto al ciclo trasfusionale
Non ci sono indicazioni riguardo al timing ideale di somministrazione di luspatercept rispetto alla trasfusione. L'inizio della risposta al farmaco avviene mediamente dopo 7 gg dalla somministrazione e il mantenimento della stessa per 3 settimane, pur con ampia variabilità individuale. Nel singolo paziente, in trattamento stabile e continuativo, la risposta alla terapia non dipende quindi dal timing trasfusione/somministrazione. Occorre inoltre considerare il vantaggio pratico per il paziente di far coincidere, per quanto possibile, la seduta trasfusionale e la somministrazione di luspatercept.
La scheda tecnica e la scheda di monitoraggio AIFA non fanno riferimento alla somministrazione di luspatercept prima o dopo la trasfusione. Tuttavia, negli studi registrativi è stato somministrato mezz'ora prima o un'ora dopo la trasfusione. Il panel di esperti raccomanda di somministrare il farmaco circa mezz'ora prima della trasfusione per identificare eventuali reazioni legate al farmaco. Inoltre, se necessario, è possibile somministrare il farmaco dopo la trasfusione, ma solo al termine del periodo di sorveglianza post trasfusionale. Non è consigliato somministrare luspatercept durante la trasfusione poiché sarebbe difficile distinguere la causa di eventuali reazioni.
Secondo la scheda tecnica e il PT AIFA, se il livello di emoglobina è superiore a 11,5 g/dl senza trasfusioni per almeno 3 settimane, la dose di luspatercept

deve essere ritardata fino a quando l'Hb non scende a 11,0 g/dl. Il panel raccomanda di posticipare la trasfusione se i valori di emoglobina sono superiori al target pre-trasfusionale, seguendo le linee guida trasfusionali. Inoltre, è importante registrare accuratamente i parametri trasfusionali per valutare l'effetto del farmaco sul consumo di sangue e sull'emoglobina.

SEZIONE III - VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA/TIMING

Per valutare la risposta alla terapia con luspatercept, è fondamentale confrontare la storia trasfusionale del paziente nelle 24 settimane precedenti l'inizio del trattamento. Il panel raccomanda di registrare dettagliatamente i valori di emoglobina pre-trasfusionale, il numero di unità di globuli rossi trasfusi e il volume trasfuso, nonché l'intervallo libero da trasfusioni durante il periodo di trattamento. Inoltre, è possibile integrare questi dati con la valutazione dei marcatori di eritropoiesi. Il parametro principale per valutare la risposta al farmaco è la riduzione del carico trasfusionale, ma anche un allungamento dell'intervallo tra le trasfusioni può essere considerato un segno di risposta positiva. Tuttavia, il panel sottolinea che la riduzione della ferritina sierica da sola non può essere utilizzata come indicatore di risposta positiva alla terapia con luspatercept e che è importante non basarsi solo su questo parametro per ridurre la terapia chelante.

Secondo il PT AIFA, non è richiesto un valore minimo di riduzione del carico trasfusionale per la prosecuzione della terapia con luspatercept. Tuttavia, la scheda tecnica del farmaco indica una riduzione del carico trasfusionale di almeno un terzo dopo 6 settimane di trattamento come parametro di valutazione della risposta al farmaco.

La risposta al luspatercept deve essere valutata caso per caso, considerando diversi fattori come la presenza di accumulo di ferro, immunizzazioni e valori di emoglobina pre-trasfusionale. Secondo lo studio di fase 3, la prima risposta si verifica entro il primo ciclo di trattamento, con un tempo mediano di 12 o 24.5 giorni nei pazienti che hanno avuto una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% o il 50% rispettivamente. Nel caso di non

risposta dopo 6 settimane, è possibile aumentare il dosaggio del farmaco e rivalutare la risposta dopo 9 settimane.
Nei pazienti che non hanno raggiunto una risposta significativa entro il periodo di 12 settimane, è stata osservata una risposta "tardiva" al luspatercept nel periodo compreso tra le 25 e le 48 settimane di trattamento. Tuttavia, il panel ritiene che nei pazienti con risposte poco significative e/o con genotipo β0/β0 possa essere utile proseguire la terapia e valutare la risposta entro la settimana 48.
Al momento, non ci sono dati definitivi sui fattori predittivi di risposta al luspatercept. Tuttavia, alcune evidenze preliminari suggeriscono una maggiore probabilità di risposta nei pazienti con una quota maggiore di eritropoiesi residua. Ulteriori studi sono necessari per identificare in modo più preciso questi fattori.

SEZIONE IV - EVENTI AVVERSI

Nel corso degli studi clinici sull'utilizzo terapeutico del luspatercept per la beta talassemia, il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti. Gli eventi avversi più comuni riportati sono stati dolore osseo, artralgie e cefalea.

Dolore osseo

Il dolore osseo è stato il più comune evento avverso riportato dai pazienti con beta-talassemia trattati con luspatercept. Tuttavia, l'incidenza massima si è verificata nei primi 3 mesi di terapia e tende a diminuire nel tempo. Inoltre, il dolore è generalmente ben controllato con l'uso di analgesici di prima linea e non ha limitato le normali attività dei pazienti.

Trombosi

La scheda tecnica del luspatercept non fornisce indicazioni specifiche riguardo alla trombosi. Tuttavia, in caso di eventi trombo-embolici gravi, come trombosi venosa profonda, trombosi splancnica, embolia polmonare o ictus ischemico, è consigliato interrompere definitivamente la terapia con il farmaco. In caso di tromboflebite superficiale, invece, si può sospendere

temporaneamente il trattamento e riprenderlo solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Masse di eritropoiesi extra midollare (MEEM)
In caso di significativo aumento di volume delle MEEM, è necessaria una valutazione attenta del rapporto rischio/beneficio per continuare la terapia con luspatercept. Se non sono presenti sintomi, si può optare per una riduzione della dose e una rivalutazione del protocollo trasfusionale. Tuttavia, in caso di complicanze gravi legate alle MEEM, è consigliato interrompere la terapia con il farmaco.

Ipertensione
L'ipertensione è stata riportata nell'8% di pazienti trattati con luspatercept, ma in nessun caso è stato necessario interrompere il trattamento. Tuttavia, in caso di ipertensione di grado 3, è consigliato sospendere temporaneamente la somministrazione del farmaco e impostare una terapia specifica per l'ipertensione. Inoltre, è importante ottimizzare la terapia antipertensiva prima di iniziare la terapia con luspatercept, soprattutto nei pazienti con una storia di ipertensione arteriosa.

Iperuricemia
Nel corso dello studio registrativo del farmaco luspatercept, è stato segnalato un aumento dei livelli di acido urico in 3 pazienti su 223 (1.3%). Si raccomanda di monitorare periodicamente i livelli di acido urico e di seguire le indicazioni per la gestione dell'iperuricemia in caso di evento avverso.

Rischio neoplastico
Non sono stati riportati casi di neoplasie o lesioni precancerose nei pazienti trattati con luspatercept. Inoltre, il farmaco non è considerato un fattore di crescita, ma agisce come fattore promuovente la maturazione dei globuli rossi. Pertanto, non ci sono evidenze che supportino l'ipotesi di carcinogenicità.

Considerazioni generali

Non sono stati segnalati casi di reazioni avverse gravi o anafilassi dopo la somministrazione di luspatercept. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riportato bruciore, dolore o eritema nella sede dell'iniezione, mentre in altri casi si è verificata ipersensibilità. Inoltre, è stato necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento in alcuni pazienti a causa di eventi avversi. Si raccomanda di seguire le indicazioni del medico prescrittore in caso di reazioni avverse persistenti o gravi.

SEZIONE V - TERAPIE CONCOMITANTI

Non sono stati condotti studi formali sull'interazione farmacologica di luspatercept con altri farmaci. Tuttavia, è stato dimostrato che l'uso concomitante di agenti chelanti del ferro non influisce sulla farmacocinetica del farmaco. Non è giustificato né supportato da dati scientifici l'uso di eparine, aspirina o altri antiaggreganti piastrinici per il timore di eventi trombotici nei pazienti che non ne necessitano per altre condizioni. Inoltre, l'AIFA ha indicato alcune terapie come non compatibili con la prescrizione di luspatercept se iniziate nelle 24 settimane precedenti il trattamento, ma questa limitazione è precauzionale e non è supportata da studi clinici formali di interazione farmacologica. Si consiglia di consultare il medico prescrittore prima di iniziare qualsiasi terapia concomitante con luspatercept.

SEZIONE VI - GESTIONE, CONSERVAZIONE, PREPARAZIONE, INFUSIONE

Deve essere eseguita da un operatore formato. Il farmaco va somministrato per via sottocutanea.

Il medicinale ricostituito è stabile per un massimo di 8 ore a temperatura ambiente (≤25 °C). Se mantenuto a temperatura controllata 2-8°C, deve essere utilizzato entro e non oltre 24 ore.

Luspatercept va somministrato per via sottocutanea a livello di braccio, coscia o addome. Il volume massimo raccomandato di medicinale per sede di iniezione è di 1,2 ml.

Si consiglia di alternare i siti di iniezione secondo uno schema ciclico in funzione delle necessità e/o preferenze del paziente per l'intero periodo di trattamento.

Trattamento con luspatercept (Reblozyl®) in pazienti non trasfusione-dipendenti

L'immissione completa in commercio da parte della Commissione Europea per *Reblozyl*® (luspatercept), per il trattamento in pazienti adulti con anemia associata a beta talassemia **non trasfusione-dipendente* (NTD)**, ha aperto alla terza indicazione autorizzata in Europa un trattamento di prima classe per questo tipo di pazienti. *Reblozyl* come di consueto è attualmente approvato nell'Unione Europea (UE), negli Stati Uniti e in Canada.
L'approvazione di *Reblozyl* si è basata sui risultati dello studio di fase 2 BEYOND, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di *Reblozyl* rispetto al placebo in 145 adulti con beta talassemia NON TRASFUSIONE-DIPENDENTE. I pazienti erano idonei a ricevere le migliori cure di supporto, comprese le trasfusioni di globuli rossi e gli agenti ferrochelanti.

Lo studio BEYOND (NCT03342404)
E' uno studio multicentrico di fase 2, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per determinare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept-aamt (ACE-536) rispetto al placebo negli adulti con beta talassemia non trasfusione-dipendente. Lo studio è suddiviso in:

- Periodo di Screening,
- Periodo di Trattamento in Doppio Cieco (DBTP)
- Periodo di Follow-up Post-Trattamento (PTFP) e ha randomizzato 145 soggetti con un rapporto 2:1 di *Reblozyl* rispetto al placebo.

Tutti i pazienti erano idonei a ricevere le migliori cure di supporto:

- trasfusioni di globuli rossi;

* indicazione autorizzata a livello europeo, a livello locale in corso la procedura di negoziazione con AIFA pertanto tale indicazione non è attualmente rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale

- agenti ferro-chelanti;
- uso di terapia antibiotica, antivirale e antimicotica;
- e/o supporto nutrizionale, a seconda delle necessità.

L'endpoint primario dello studio è la percentuale di soggetti che hanno un aumento rispetto al basale di ≥1,0 g/dl della media dei valori di emoglobina in un intervallo continuo di 12 settimane dalla settimana 13 alla settimana 24 di trattamento in assenza di trasfusioni.
L'endpoint secondario include la variazione media del punteggio del dominio di stanchezza e debolezza (TW) dell'esito riportato dal paziente beta talassemia non trasfusione-dipendente (NTDT-PRO) e dell'emoglobina (Hb) al basale.

Risultati
I risultati hanno dimostrato che 74 pazienti su 96 (77,1%) nel braccio trattato con *Reblozyl* hanno raggiunto l'endpoint primario dello studio, un aumento medio di Hb di ≥1,0 g/dl rispetto al basale, rispetto a 0 pazienti su 49 (0%) nel braccio placebo (P<0,0001).
In un endpoint secondario chiave dello studio, 47 dei 96 pazienti (49,0%) trattati con *Reblozyl* hanno ottenuto un aumento medio dell'Hb di ≥1,5 g/dl rispetto al basale della settimana 37-48 in assenza di trasfusioni rispetto a 0 pazienti (0%) nel braccio placebo (P<0,0001). Nel braccio *Reblozyl*, l'89,6% dei pazienti è rimasto libero da trasfusioni alle settimane 1-24 rispetto al 67,3% dei pazienti nel braccio placebo (P=0,0013). È stato osservato anche che i miglioramenti negli esiti della qualità della vita riferiti dai pazienti (stanchezza e debolezza) sono correlati all'aumento dell'Hb.

Reazioni avverse
Reazioni avverse **gravi** si sono verificate nell'11,5% dei pazienti (n=11) che hanno ricevuto *Reblozyl.*
Le reazioni avverse **più comuni** che si sono verificate nel ≥10% dei pazienti trattati con *Reblozyl* sono state:

dolore osseo (36%), mal di testa (30%), artralgia (29%), mal di schiena (28%), pre-ipertensione (23%), ipertensione (20%), tosse (18%), diarrea (17%), malattia simil-influenzale (17%), astenia (13%), influenza (13%), insonnia (11%), nausea (10%).

PYRUKYND®

Informazioni sul Prodotto
Nome scientifico: **Mitapivat**
Nome commerciale: **PYRUKYND®**
RESPONSABILE: **Agios Pharmaceuticals Inc.**

Pyrukynd è una molecola che funziona come **attivatore allosterico dell'enzima piruvato chinasi. Il farmaco è già** approvato e disponibile in commercio sia in Europa sia negli Stati Uniti, per il trattamento di pazienti adulti (età superiore a 18 anni) affetti da deficit congenito di piruvato chinasi (deficit di PK). Il deficit di questo enzima contenuto all'interno dei globuli rossi comporta la carenza di energia necessaria al sostentamento del globulo rosso, da cui consegue una anemia emolitica di diversa entità e la dipendenza da trasfusioni nei casi più gravi.

Questa tipo di molecola, incrementando lo stato di energia del globulo rosso, è risultata efficace nel migliorare l'anemia in pazienti con talassemia intermedia e la necessità di eseguire trasfusione di globuli rossi in pazienti con talassemia trasfusione-dipendente come dimostrato in 2 studi clinici di fase 3 (ENERGIZE e ENERGIZE-T) (vedi oltre per una sintesi degli studi).

Informazioni Regolatorie
Stato: **Non autorizzato**

Autorizzazione in fase di revisione:
Sulla base dei dati osservati in questi studi di fase 3 (ENERGIZE che ENERGIZE-T,) Agios ha presentato le domande di autorizzazione regolatoria per il Mitapivat per il trattamento dei pazienti adulti con talassemia alfa o beta non dipendente da trasfusioni e dipendente da trasfusioni alle autorità sanitarie degli Stati Uniti, dell'Unione Europea, del Regno dell'Arabia Saudita e degli Emirati Arabi Uniti.

Gli studi di fase 3 ENERGIZE e ENERGIZE-T hanno arruolato un totale di 452 pazienti, rappresentativi della popolazione reale di pazienti con talassemia. I risultati hanno dimostrato che il Mitapivat migliora l'anemia emolitica e le misure relative alla qualità della vita, come evidenziato da

significative riduzioni del carico di trasfusioni e significativi miglioramenti nei livelli di emoglobina e nella fatica.

Talassemia Dipendente da Trasfusione

Informazioni sullo Studio/Trial Clinico
Nome dello studio: **ENERGIZE-T**
Codice: **NCT04770779**
Fase: **3**
Diagnosi dei pazienti idonei: **TDT (talassemia α o β), età superiore a 18 anni**
Numero di pazienti arruolati: **258**
Siti di studio: **78 siti in vari Paesi**

Data di completamento: **giugno 2024**
Scopo dello studio / Obiettivo: **efficacia (riduzione della necessità di trasfusioni) e sicurezza del farmaco**

Aggiornamento: dicembre 2024

I dati presentati al 66° Congresso Annuale ASH (7-10 dicembre 2024) a San Diego (USA) hanno mostrato che:

- Un totale di 258 pazienti è stato randomizzato (Mitapivat: N=171; placebo: N=87); 155 (90,6%) pazienti nel gruppo Mitapivat e 83 (95,4%) nel gruppo placebo hanno completato il periodo in doppio cieco di 48 settimane
- Dose di Mitapivat: 100mg due volte al giorno per os

Efficacia

- L'endpoint primario, cioè una riduzione del ≥ 50% nelle unità di globuli rossi trasfusi e una riduzione di ≥2 unità di globuli rossi trasfusi in qualsiasi periodo consecutivo di 12 settimane fino alla settimana 48 rispetto al valore basale, è stato raggiunto dal 30,4% dei pazienti nel gruppo Mitapivat.
- Riduzioni statisticamente significative nel carico trasfusionale per Mitapivat rispetto al placebo sono state anche dimostrate in tutti gli altri endpoint secondari

- I risultati complessivi per questi endpoint non sono stati influenzati da nessuno dei singoli sottogruppi predefiniti, incluso il genotipo e il carico trasfusionale basale.
- Una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo Mitapivat ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni (9,9%) rispetto al gruppo placebo (1,1%).

Sicurezza:

- La proporzione di pazienti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) è stata simile tra i gruppi di trattamento (Mitapivat: 90,1%; placebo: 83,5%).
- I TEAE verificatisi nel ≥10% dei pazienti nel gruppo Mitapivat sono stati mal di testa, infezione delle vie respiratorie superiori, insonnia iniziale, diarrea e affaticamento.
- Gli eventi avversi gravi (SAE) sono stati riportati nell'11,0% e nel 15,3% dei pazienti nel gruppo Mitapivat e placebo, rispettivamente; il 2,3% e l'1,2%, rispettivamente, sono stati considerati correlati al trattamento.
- L'interruzione del trattamento a causa di TEAE si è verificata nel 5,8% dei pazienti nel gruppo Mitapivat e nell'1,2% nel gruppo placebo.

Conclusioni:

In una popolazione globalmente rappresentativa di pazienti con TD-α- o β-talassemia, Mitapivat rispetto al placebo ha ridotto significativamente il carico trasfusionale e ha dimostrato una riduzione duratura fino a 36 settimane (settimane 13-48). Mitapivat è stato generalmente sicuro e ben tollerato, con una bassa percentuale di interruzione del trattamento. Questi dati, insieme ai dati in TD-α- o β-talassemia dallo studio ENERGIZE, dimostrano l'efficacia di Mitapivat in tutta la gamma di talassemia.

<u>Talassemia Non Dipendente da Trasfusioni</u>

Informazioni sullo Studio/Trial Clinico

Nome dello studio: **ENERGIZE**
Codice: **NCT04770753**
Fase: **3**
Diagnosi dei pazienti idonei: **NTDT (talassemia α- o β-), età superiore 18 anni**
Numero di pazienti arruolati: **194**
Siti dello studio: **73 siti in vari Paesi**
Data di completamento: **novembre 2023**
Obiettivo dello studio: **efficacia (miglioramento dei livelli di emoglobina) e sicurezza del farmaco**

Aggiornamento: dicembre 2024

I dati presentati al 29° Congresso Annuale EHA (13-16 giugno 2024) a Madrid (Spagna)

I risultati dello studio di Fase 3 ENERGIZE di Mitapivat in adulti con talassemia non dipendente da trasfusioni (NTD) di tipo α- o β-talassemia hanno mostrato che suo obiettivo primario di risposta all'emoglobina è stato raggiunto. I risultati in dettaglio:

- Sono stati arruolati 194 pazienti nello studio (130 randomizzati a Mitapivat 100 mg due volte al giorno (BID) e 64 randomizzati al placebo, con l'età media era di 41,2 anni, la Hb media al basale era di 8,3 g/dl

Efficacia

- la risposta all'emoglobina è stata definita come un aumento di ≥1 g/dl delle concentrazioni medie di emoglobina dalla Settimana 12 alla Settimana 24 rispetto al basale.

- Il 42,3% dei pazienti nel gruppo Mitapivat ha ottenuto una risposta all'emoglobina, rispetto all'1,6% dei pazienti nel gruppo placebo (p bilaterale <0,0001).

- Il punteggio medio FACIT-Fatigue nelle settimane 12–24 ha registrato u un miglioramento dello stato di fatica nei pazienti trattati rispetto al placebo ($p<0,0026$)

Sicurezza

- La proporzione di pazienti con eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di qualsiasi grado era simile tra i gruppi di trattamento (Mitapivat 82,9%; placebo 79,4%).
- Gli eventi avversi più comuni (≥10% dei pazienti) con Mitapivat erano mal di testa, insonnia iniziale, nausea e infezione delle vie respiratorie superiori.
- Tra i pazienti trattati con Mitapivat, il 6,2% ha avuto eventi avversi gravi (nessuno considerato correlato al trattamento) e il 3,1% ha avuto eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento; nessuno è avvenuto con placebo.

Conclusioni

Mitapivat ha aumentato significativamente l'Hb e migliorato la fatica rispetto al placebo; sono stati osservati miglioramenti in tutti i sottogruppi predefiniti. Mitapivat è stato generalmente ben tollerato con una bassa percentuale di sospensioni del trattamento. Questi dati rappresentano la prima prova di efficacia di una terapia modificante la malattia nell'intera gamma di NTDT (α- e β-talassemia). Mitapivat potrebbe rappresentare una nuova opzione di trattamento orale che affronta sia la fisiopatologia che la qualità della vita correlata alla salute nelle talassemie.

TERAPIE GENICHE

Possibilità di guarigione con la Terapia Genica Autologa

La terapia genica (gene addition) o l'editing genetico negli ultimi anni sono diventate una realtà per la cura della drepanocitosi: numerosi trials clinici sono stati completati ed alcuni sono in corso. Lovo-cel è un prodotto in cui un vettore lentivirale che codifica una globina modificata (HbAT87Q) viene trasdotta ex vivo nelle cellule staminali del paziente che reiniettate nel paziente stesso producono Hb A esogena. L'approccio di editing genetico non richiede l'impiego del vettore virale e si basa sulla tecnologia CRISPR /cas9. Exa-cel è una terapia che utilizza cellule staminali emopoietiche autologhe in cui CRISPR/cas9 ha come target specifico l'enhancer di BCL11A. Lo scopo è quello di ridurre l'espressione di BCL11A e consentire così la riattivazione della produzione di HbF.

Casgevy (EMA/577381/2023 EMEA/H/C/005763) è un medicinale utilizzato per il trattamento delle malattie del sangue note come beta talassemia e malattia a cellule falciformi in pazienti di età pari o superiore a 12 anni. Per la beta-talassemia Casgevy è usato nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue periodiche. I pazienti con questa affezione non producono una quantità sufficiente di emoglobina, la proteina contenuta nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno in tutto l'organismo. Di conseguenza, questi pazienti hanno bassi livelli ematici di globuli rossi e devono sottoporsi a frequenti trasfusioni di sangue. Per la malattia a cellule falciformi Casgevy è usato in pazienti affetti da una forma grave della malattia e da frequenti crisi dolorose. I pazienti con questa affezione presentano una forma anomala di emoglobina che fa sì che i globuli rossi diventino rigidi e appiccicosi e passino da una forma a disco a una forma di mezzaluna (tipo falce). Queste cellule possono bloccare i vasi sanguigni causando crisi dolorose che colpiscono il torace, l'addome e altre parti del corpo. La beta-talassemia e la malattia a cellule falciformi sono rare e Casgevy è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare).
Casgevy contiene come principio attivo cellule staminali geneticamente modificate (cellule che possono trasformarsi in cellule ematiche) prelevate dal sangue dello stesso paziente. È utilizzato quando i trattamenti con cellule

staminali sono appropriati e non sono disponibili idonei donatori di cellule staminali.
Casgevy può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e deve essere somministrato in un centro autorizzato da un medico che abbia ricevuto una formazione sulla somministrazione di questo medicinale e che abbia esperienza nel trapianto di cellule staminali e nel trattamento dei disturbi ematici che interessano l'emoglobina. Casgevy è prodotto specificamente per ogni paziente usando le cellule staminali prelevate dal sangue del paziente stesso e deve essere somministrato soltanto al paziente cui è destinato. È somministrato come infusione (flebo) a dose singola in vena e la dose dipende dal peso corporeo del paziente.
Prima dell'inizio della terapia, il paziente sarà sottoposto a un trattamento chemioterapico di condizionamento, allo scopo di rimuovere le cellule dal midollo osseo. Per la produzione di Casgevy, le cellule staminali vengono modificate (mediante la tecnologia CRISPR/Cas9) in modo che producano più emoglobina fetale, un tipo di emoglobina presente principalmente nei bambini nell'utero ma anche in piccole quantità negli adulti. Poiché l'emoglobina fetale può compensare l'assenza della normale emoglobina negli adulti, l'iniezione di cellule staminali modificate può aumentare i livelli di globuli rossi nei pazienti affetti da beta-talassemia e prevenire le crisi dolorose in quelli affetti da malattia a cellule falciformi.
In uno studio su pazienti affetti da talassemia di età compresa tra 12 e 35 anni in cui il medicinale è stato somministrato dopo un trattamento chemioterapico di condizionamento, 39 pazienti su 42 hanno mantenuto livelli di emoglobina superiori a 9 g/dl senza bisogno di trasfusioni di sangue per almeno 12 mesi consecutivi. Casgevy si è rivelato efficace anche nella prevenzione di crisi dolorose dovute alle cellule falciformi. In uno studio condotto su pazienti affetti da malattia a cellule falciformi grave di età compresa tra 12 e 35 anni, 28 pazienti su 29 non hanno manifestato crisi dolorose per almeno 12 mesi consecutivi quando sono stati trattati con Casgevy dopo la chemioterapia di condizionamento. Nessuno dei pazienti (29 su 29) ha richiesto l'ospedalizzazione per crisi dolorose per almeno 12 mesi consecutivi.
Gli effetti indesiderati più comuni di Casgevy (che possono riguardare più di 1 persona su 10) comprendono mal di testa, nausea e dolore ai muscoli e alle ossa. I medici devono valutare se i pazienti siano idonei ai trattamenti necessari prima dell'assunzione di Casgevy. Sebbene gli studi con Casgevy fossero limitati e vi fossero incertezze associate al loro disegno, essi hanno

dimostrato che il trattamento una tantum può ridurre la necessità di trasfusioni di globuli rossi nei pazienti affetti beta-talassemia e ridurre il numero di crisi dolorose in quelli affetti da malattia a cellule falciformi. In termini di sicurezza, il trattamento è stato generalmente ben tollerato e gli effetti indesiderati sono stati dovuti principalmente alla chemioterapia di condizionamento. Potrebbe sussistere un rischio teorico di cancro causato da alterazioni involontarie del materiale genetico, anche se finora non sono stati riscontrati casi di questo tipo.
Esiste inoltre un potenziale rischio di sanguinamento in quanto il medicinale può causare una diminuzione del numero di piastrine. Sono in atto misure per monitorare tali eventi mediante uno studio basato su un registro della durata di 15 anni. L'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Casgevy sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE. Casgevy ha ottenuto una "autorizzazione subordinata a condizioni". Ciò significa che la società dovrà fornire prove supplementari dopo l'autorizzazione. L'autorizzazione subordinata a condizioni è rilasciata sulla base di dati meno esaustivi di quelli normalmente necessari. Si applica a medicinali che rispondono a un'esigenza medica non soddisfatta per il trattamento di malattie gravi e la cui disponibilità in tempi più rapidi presenta benefici superiori ai rischi associati al loro uso in attesa di ulteriori prove.
Ogni anno l'Agenzia esaminerà le nuove informazioni disponibili fino a quando i dati non saranno completi e questa sintesi sarà aggiornata secondo necessità. La ditta che commercializza Casgevy fornirà i risultati degli studi in corso per valutare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza del medicinale. Inoltre, la ditta fornirà agli operatori sanitari che potrebbero utilizzare il medicinale materiale informativo contenente informazioni sulla sua sicurezza, tra cui il potenziale rischio di cancro e la necessità di monitorare i livelli di piastrine del paziente, e le modalità di somministrazione del medicinale. Inoltre, i pazienti riceveranno una guida e una scheda che devono portare con sé.
Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Casgevy sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo. Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Casgevy sono costantemente monitorati. I presunti effetti indesiderati riportati con Casgevy sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Casgevy su Casgevy sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/casgevy.

CASGEVY™
(terapia genica additiva)

Informazioni sul prodotto:

Nome scientifico: **Exa-cel (exagamglogene autotemcel)**
Nome commerciale: **CASGEVY™**
Responsabili: **Collaborazione tra Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics**

CASGEVY™ (Exa-cel) è una terapia di editing genetico sviluppata grazie alla collaborazione tra Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics. Viene utilizzata principalmente per il trattamento di disturbi genetici specifici, come la malattia delle cellule falciformi e la beta-talassemia, tramite l'uso della tecnologia CRISPR-Cas9.

Informazioni regolatorie:

- **Stato:** Autorizzato
- **EMA:** Designazione di Farmaco Orfano (2019), Designazione di Farmaci Prioritari (PRIME) (2021 – TDT); Opinione positiva del CHMP per l'approvazione condizionata (dicembre 2023), autorizzazione condizionata alla commercializzazione per pazienti con SCD e TDT di 12 anni e più (febbraio 2024).

Nuovi dati
I dati presentati al **66° Congresso Annuale ASH (7-10 dicembre 2024)** a San Diego (USA) hanno mostrato che:

- Un totale di 56 pazienti con genotipi severi [β0/β0 o β0/β0-simile] avevano ricevuto Exa-cel alla data di cut-off di maggio 2024.
- Dei 52 pazienti valutabili:
    - 49 (94,2%) hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni. In media, le trasfusioni sono state interrotte 1,1 mesi dopo l'infusione. L'indipendenza dalle trasfusioni è stata mantenuta per 32,4 mesi (in media).
    - Per tutti i pazienti, la media dell'Hb totale è stata ≥12g/dL a partire dal 5° mese e la media dell'HbF è stata ≥11g/dL a partire dal 5° mese.
- 44 pazienti hanno completato 2 anni di follow-up.

ZYNTEGLO™
(terapia genica additiva)

Informazioni sul prodotto:
Nome scientifico: **Beti-cel (betibeglogene autotemcel)**
Nome commerciale: **ZYNTEGLO™**
Responsabile: **bluebird bio Inc.**

Zynteglo (betibeglogene autotemcel) è una popolazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ geneticamente modificate che contiene cellule staminali ematopoietiche trasdotte con un vettore lentivirale (LVV) che codifica per il gene della βA-T87Q-globina.

Informazioni regolatorie:
- **Stato:** Non autorizzato

Punti aggiuntivi rilevanti:
- **EMA:** Autorizzazione condizionale per la commercializzazione per pazienti di età pari o superiore a 12 anni con TDT che non hanno un genotipo **β0/β0** (2019); **autorizzazione alla commercializzazione ritirata dall'UE su richiesta del titolare dell'autorizzazione (bluebird bio) (2022).**

- **FDA:** Approvato per trattare pazienti con beta-talassemia in età adulta e pediatrica che richiedono trasfusioni regolari di globuli rossi (2022).

Elenco trial/studi clinici:

- **Northstar (HGB-204)**
- **Northstar (HGB-205)**
- **Northstar-2 (HGB-207)**
- **Northstar-3 (HGB-212)**
- **Studio di follow-up a lungo termine (LTF-303)** (studio con follow-up di 13 anni)

Aggiornamento dati clinici

I dati presentati al **66° Congresso Annuale ASH (7-10 dicembre 2024)** a San Diego (USA) hanno mostrato che:

- Un totale di **63 pazienti** ha ricevuto **beti-cel** in tutti gli studi clinici e successivamente sono stati arruolati nello studio **LTF-303** alla data di cut-off di febbraio 2024.
- Di questi, **2 hanno avuto un follow-up di 10 anni** e **51 hanno avuto almeno 5 anni di follow-up**.
- **15 su 22 (68,2%)** trattati negli studi di fase 1/2 hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni con una media di **Hb di 10,2 g/dl**.
- **37 su 41 (90,2%)** trattati negli studi di fase 3 hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni con una media di **Hb di 11,2 g/dl**. La produzione attuale nell'ambito commerciale è simile a quella degli studi di fase 3.
- **28 su 37 (75,7%)** pazienti che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni negli studi di fase 3 non sono più sottoposti a terapia chelante del ferro.
- Non sono stati segnalati **tumori**, **oncogenesi da inserzione o lentivirus replicanti derivati dal vettore**.

Reni-Cel (EDIT-301)
(editing genetico)

Informazioni sul prodotto:

Nome scientifico: **Reni-Cel**
Nome commerciale: non disponibile
Responsabile: **Editas Medicine Inc**

Cosa è Reni-cel (EDIT-301):

Il Renizgamglogene autogedtemcel (Reni-Cel) è un medicinale autologo a base di cellule staminali ematopoietiche editato geneticamente, composto da cellule CD34+ modificate nella regione dei promoter dei geni γ-globina (HBG1/2) tramite una nucleasi altamente specifica ed efficiente (AsCas12a.) Questi editamenti imitano delle mutazioni già note in natura che causano la persistenza ereditaria di HbF nei promoter HBG1/2; esse hanno l'effetto di riattivare l'espressione della γ-globina, portando a una produzione sostenuta e clinicamente significativa di HbF.

Informazioni regolatorie:

- **Stato:** Non autorizzato

Informazioni sul trial/studio clinico:

Nome dello studio: **EdiTHAL**
Codice: **NCT05444894**
Fase: **1/2**
Diagnosi dei pazienti eleggibili: **TDT (adulti; età 18-35 anni)**
Numero di pazienti arruolati: **9 previsti**
Siti di studio: **8 siti (USA e Canada)**
Data di completamento prevista: **dicembre 2025**
Scopo dello studio / Obiettivo: **Sicurezza, tollerabilità e efficacia** dell'infusione di **reni-cel** in cui si utilizza **CRISPR/Cas12a** per modificare il locus della **beta-globina** e aumentare direttamente la sintesi dell'emoglobina fetale.

Aggiornamento: 30 giugno 2024

I dati presentati al **29° Congresso Annuale EHA (13-16 giugno 2024)** a Madrid (Spagna) hanno mostrato che:

Al 9 febbraio 2024, 7 pazienti con talassemia beta dipendente da trasfusioni (TDT) hanno ricevuto il trattamento con reni-cel. I pazienti avevano una media (deviazione standard, DS) di 5,8 (2,9) mesi dopo l'infusione di reni-cel (n=7).

Efficacia:

- Dopo l'infusione di Reni-Cel, la media (DS) dell'emoglobina totale è rimasta al di sopra della soglia di indipendenza dalle trasfusioni di 9,0 g/dl, aumentando a 12,8 (1,0) g/dl al mese 6 (n=3).
- La concentrazione media (DS) di HbF è aumentata precocemente, raggiungendo 8,9 (2,6) g/dl al mese 3 con distribuzione pancellulare (n=6).
- Dopo l'ultima trasfusione di globuli rossi tra 0,5 e 2,2 mesi dopo l'infusione di Reni-Cel, tutti e 7 i pazienti sono stati indipendenti dalle trasfusioni per un periodo che va da 1,2 a 9,9 mesi.

Sicurezza:

- Il profilo di sicurezza di reni-cel è stato coerente con il condizionamento mieloablativo con busulfan.
- Dopo l'infusione di Reni-Cel, non sono stati riportati eventi avversi (AE) correlati al trattamento fino alla data di interruzione dei dati.

Conclusioni: Questi dati dimostrano un successo nell'attecchimento, un aumento dei livelli di Hb e HbF con distribuzione pancellulare, e un profilo di sicurezza favorevole di reni-cel nei pazienti con TDT. Inoltre, tutti i pazienti sono stati liberi da trasfusioni per un periodo che arriva fino a 9,9 mesi. Questi risultati supportano ulteriori indagini su Reni-Cel nello studio clinico EdiThal.

ST-400
(gene editing)

Informazioni sul prodotto:

Nome scientifico: **ST-400**
Nome commerciale: non disponibile
Responsabili: Collaborazione tra **Sangamo Therapeutics** e **Sanofi**

ST-400 sfrutta la **tecnologia Zinc Finger Nucleases (ZFN)**, una tecnica di editing genetico che consente di modificare in modo preciso i geni specifici nelle cellule del paziente. per interrompere una sequenza precisa e specifica dell'**enhancer** del gene **BCL11A** (che normalmente sopprime la produzione di emoglobina fetale nei globuli rossi).

Le cellule staminali ematopoietiche del paziente vengono prelevate e trattate con l'editing genetico per ottenere un aumento dei livelli di **HbF**.

Informazioni sul trial/studio clinico:

Nome dello studio: THALES

- **Codice:** NCT03432364
- **Fase:** 1/2
- **Diagnosi dei pazienti eleggibili:** Talassemia beta dipendente dalle trasfusioni (TDT) – tutti i genotipi (adulti; età 18-40 anni)
- **Numero di pazienti arruolati:** 5 (Ultimo aggiornamento: 1/2/2023)
- **Siti di studio:** 6 siti (solo USA)
- **Data di completamento:** novembre 2022
- **Obiettivo dello studio / Scopo: sicurezza e tollerabilità** (effetti sui livelli di HbF e sui requisiti di trasfusione post-infusione)

Nome dello studio: Studio di Follow-up a Lungo Periodo di 15 Anni

- **Nome dello studio:** Studio di follow-up a lungo termine confluiscono pazienti con SCD e TDT precedentemente trattati con BIVV003 o ST-400
- **Codice:** NCT05145062
- **Fase:** Studio di follow-up a lungo termine degli studi PREZIN-1 e THALES
- **Diagnosi dei pazienti idonei:** Pazienti con TDT che hanno partecipato allo studio THALES (adulti; età 18-45 anni)
- **Numero di pazienti arruolati:** 12 [stimato] (Ultimo aggiornamento: 13/06/2023)
- **Siti dello studio:** 5 siti (USA)
- **Data di completamento prevista:** agosto 2037
- **Scopo dello studio / Obiettivo:** Studio sulla sicurezza a lungo termine (follow-up di 15 anni). Monitoraggio per la comparsa di nuove neoplasie, nuove esacerbazioni di disturbi neurologici, reumatologici, autoimmuni, ematologici o nuove infezioni potenzialmente correlate a BIVV003 o ST-400.

Non risultano comunicazioni dei dati ai congressi internazionali

TERAPIE CHELANTI IN FASE DI STUDIO

SP-420

Informazioni sul prodotto
Nome scientifico: **Petadeferitrin (SP-420)**
Nome commerciale: non disponibile
RESPONSABILE: Pharmacosmos A/S

Informazioni normative
Stato: Non autorizzato

Il Petadeferitrin è un **chelante** costituito da una piccola molecola con una struttura chimica unica, distinta da quella dei chelanti già esistenti. E' un chelante orale che lega il ferro in un rapporto 2:1, permettendo al corpo di espellere il complesso risultante ed eliminare così l'eccesso di ferro. Nei modelli preclinici, ha mostrato una significativa penetrazione nei tessuti degli organi target principali, come il fegato e il cuore.

Il Petadeferitrin è stato già sperimentato in passato in uno studio di fase 1 e i dati sono stati pubblicati nel 2017 (American Journal of Hematololgy doi: 10.1002/ajh.24914) da Taher et al. dal titolo: **Safety and pharmacokinetics of the oral iron chelator SP-420 in β-thalassemia**, di cui si riporta il sommario dei risultati ottenuti.

Lo studio di fase I, aperto, multicentrico e a dose escalation, ha valutato la farmacocinetica (PK) di SP-420, un agente chelante orale del ferro della classe desferritiosina, in pazienti con beta-talassemia dipendente da trasfusioni. SP-420 è stato somministrato come dose singola di 1,5 (n = 3), 3 (n = 3), 6 (n = 3), 12 (n = 3) e 24 (n = 6) mg/kg o come dose due volte al giorno di 9 mg/kg (n = 6) per 14-28 giorni. È stato osservato un aumento quasi lineare della concentrazione media di SP-420 nel plasma e dei valori medi di Cmax e AUC0-τ nel range di dosaggio valutato. La mediana di tmax variava da 0,5 a 2,25 ore e non dipendeva dalla dose. Lo studio è stato interrotto prematuramente dallo sponsor a causa di eventi avversi renali (AE), tra cui proteinuria, aumento della creatinina sierica e un caso di sindrome di Fanconi. Altri effetti avversi includevano reazioni di ipersensibilità e disturbi gastrointestinali. Sulla base dell'attuale regime posologico, gli eventi avversi

renali osservati hanno superato i possibili benefici della terapia chelante. **Tuttavia, sarebbero necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di dosi più basse o di una somministrazione meno frequente di SP-420 per periodi più lunghi con un attento monitoraggio, al fine di spiegare meglio i risultati del nostro studio e caratterizzare la sicurezza del farmaco in studio.**

Informazioni sulla sperimentazione clinica in corso:

- **Studio clinico per testare SP-420 in soggetti con talassemia beta dipendente da trasfusioni.**
- **Nome dello studio:** P-SP420-THAL-01
  Codice: NCT05693909 (USA)
- **Fase 2**
- **Diagnosi del paziente idoneo**: Talassemia β-dipendente da trasfusioni, inclusa HbE/β-talassemia che richiede terapia chelante del ferro (è consentita la β-talassemia con mutazione e/o moltiplicazione dell'α-globina), età superior a 18 anni, con **sovraccarico di ferro da trasfusioni (concentrazione di ferro epatico (LIC) tra 5 e 35 mg/g di peso secco, misurata tramite una scansione RM)**
- **Numero di pazienti arruolati**: 16 (Ultimo aggiornamento: 5 settembre 2024); è previsto l'arruolamento di 90 pazienti.
- **Centri di studio**: 27 centri in vari Paesi
- **Data di completamento dello studio**: prevista per ottobre 2025 (ultima visita dell'ultimo paziente)
- **Panoramica dello studio**:
  SP-420 è un chelante del ferro, con formulazione in capsula, assunto per via orale tre volte a settimana (lunedì, mercoledì e venerdì). Nessun partecipante riceve un placebo in questo studio. I pazienti saranno suddivisi in tre gruppi, ciascuno costituito da circa 30 pazienti, che riceveranno dosi diverse e crescenti di farmaco per un periodo di 24 settimane. I livelli di ferro corporeo vengono periodicamente monitorati con RMI.
- **Lo studio ha dunque due obiettivi principali**:

- Determinare la quantità di SP-420 da assumere (la dose corretta ed efficace) per rimuovere il ferro in eccesso
- Verificare la sicurezza di SP-420

DISC-3405

Informazioni sul prodotto:
Nome scientifico: **DISC-3405** (precedentemente MWTX-003)
Nome commerciale: non noto
Responsabile: **Disc Medicine Inc** e **Mabwell Therapeutics**

DISC-3405 è un **anticorpo monoclonale umanizzato** che blocca l'azione biologica dell'enzima **TMPRSS6**, con la conseguente **up-regolazione della epcidina**,

DISC-3405 (precedentemente MWTX-003) è un anticorpo monoclonale contro TMPRSS6 (Proteasi Serina Transmembrana 6, nota anche come Matriptasi-2, presente principalmente nell'epatocita) in grado di indurre l'espressione endogena della epcidina. Aumentando i livelli di epcidina si verifica una **diminuzione dell'assorbimento del ferro** da parte degli enterociti e una **riduzione del rilascio di ferro** dalle riserve inducendo uno stato di restrizione del ferro, per cui questo farmaco ha il potenziale per affrontare una vasta gamma di malattie ematologiche.

Nei **modelli preclinici**, l'analogo murino di **DISC-3405**, **r4K12B**, ha aumentato significativamente la produzione di epcidina, ridotto i livelli di ferro sierico e ha dimostrato **efficacia** nei modelli murini di **beta-talassemia**, **policitemia vera e drepanocitosi**.

Informazioni regolatorie:
- **Stato:** Non autorizzato
- **FDA:** Ha ricevuto l'accettazione di una **Domanda Investigativa per Nuovo Farmaco (IND)** dalla **U.S. Food and Drug Administration (FDA)** a novembre 2022.

Informazioni sul trial/studio clinico:
La fase 1, studio doppio cieco, controllato con placebo, a dose singola crescente per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di DISC-3405

Nome dello studio: A Study of DISC-3405 in Healthy Volunteers

- **Codice: NCT06050915**
- **Fase:** 1
- **Diagnosi dei pazienti eleggibili:** Volontari sani
- **Numero di pazienti arruolati:** 64 [previsti] (Ultimo aggiornamento: 20/12/2023)
- **Siti di studio:** 1 sito (USA)
- **Data di completamento prevista:** 2024
- **Scopo dello studio / Obiettivo:** valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di DISC-3405, di un anticorpo che potenzialmente sopprime l'enzima **TMPRSS6** e aumenta i livelli di **epcidina** inducendo uno stato di restrizione del ferro.

Aggiornamento: 19 dicembre 2024
I dati presentati al **66° Congresso Annuale ASH (7-10 dicembre 2024)** a San Diego (USA) hanno mostrato che:

- I **risultati preliminari** nei **volontari sani** nei gruppi di **dose singola crescente (SAD)** e **dose crescente multipla (MAD)** hanno evidenziato **diminuzioni significative e sostenute del ferro sierico**, un profilo **sicuro e ben tollerato** e **nessun evento avverso grave**.
- Questi risultati supportano i piani di **Disc Medicine** di avanzare il programma **DISC-3405** verso uno studio di **Fase 2** nella **polycythemia vera** nel 2025.

Questi risultati sono promettenti per l'avanzamento della ricerca sul DISC-3405, particolarmente nella gestione dei disturbi legati al ferro.

La federazione UNITED e i pazienti affetti da talassemia e drepanocitosi ringraziano
le donatrici e i donatori di sangue,
i clinici e le company

Si ringrazia per la stesura del lavoro:
Alessandra Mangolini, Maria Rita Gamberini, Fabrizio Patera, Donatella Bria