

# ALGORITMO DECISIONALE CANDIDATI TERAPIA GENICA

Prima versione: settembre 2019

## PANEL AUTORI

Gian Luca Forni (Coordinatore)  
Donatella Baronciani (Coordinatore)  
Maddalena Casale  
Lucia De Franceschi  
Giovanna Graziadei  
Filomena Longo  
Raffaella Origa  
Paolo Rigano  
Valeria Pinto  
Monia Marchetti  
Antonia Gigante

Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova  
UOC Immunoematologia e Trasfusionale, AORMN - Pesaro-Fano  
Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli», Napoli  
Dipartimento di Medicina, Università di Verona & AOUI Verona  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Malattie Rare, Milano  
Centro Microcitemie-Pediatria, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)  
Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A.Cao', A.O. 'G.Brotzu', Cagliari  
Malattie Rare del Sangue e degli Organi Emopoietici Ospedale Cervello, Palermo  
Centro della Microcitemia e Anemie Congenite, E.O. Ospedali Galliera, Genova  
Hematology Day Service, SOC Oncologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti  
Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie – SITE

## PANEL REVISORI

Emanuele Angelucci  
Maria Domenica Cappellini  
Achille Iolascon  
Aurelio Maggio  
Antonio Giulio Piga

U.O. Ematologia e Centro trapianti - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Malattie Rare, Milano  
CEINGE Università Federico II di Napoli  
U.O.C. Ematologia II con Talassemia, Ospedali Riuniti P.O. Cervello Palermo, Palermo  
Ospedale San Luigi Gonzaga, Università di Torino Orbassano, Torino

Il presente documento è una iniziativa della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ed autofinanziata dalla medesima senza altri sponsor.

### **Nota per gli utilizzatori**

Il presente documento costituisce una versione integrale dell'Opinione di Esperti e può essere scaricato nella sua interezza dal sito web della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie [www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)

La dichiarazione su eventuali conflitti di interessi è stata sottoscritta dai membri del panel.

La Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) ha sentito ed accolto l'esigenza di sviluppare questo documento derivante da una "Opinioni di Esperti", per descrivere i criteri di inclusione, criteri di esclusione e priorità clinica per l'individuazione dei pazienti con  $\beta$ -Talassemia Trasfusione Dipendente ( $\beta$ -TDT) possibili candidati alla Terapia Genica (TG).

Metodologicamente ci si è avvalsi della valutazione delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, utilizzando criteri validati, interpretati tuttavia con particolare prudenza dovuta alla limitata esperienza acquisita con i trials registrativi, al fatto che attualmente questa patologia ha disponibile una terapia convenzionale ed al fatto che il prodotto disponibile per il trattamento avrà, almeno nel primo periodo, una ragionevole limitata disponibilità.

A tutt'oggi il trapianto allogenico risulta essere l'unica terapia curativa e diffusa per la  $\beta$ -TDT, ma i recenti trials di TG sembrano offrire risultati molto promettenti in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da talassemia, aprendo così un nuovo scenario di utilizzo nella vita reale.

L'esperienza del trapianto allogenico nella  $\beta$ -TDT, iniziata nel 1981, aveva subito dimostrato l'importanza di una stratificazione del rischio dei pazienti, al fine di ottenere i migliori risultati (vedi la classificazione dei pazienti in classi di rischio di Pesaro). I dati della letteratura e la recente analisi di quelli del Registro Europeo delle Emoglobinopatie, su un grande numero di pazienti, (analisi del 2011 e del 2018) confermano che l'età dei pazienti (<14 anni) ed il donatore HLA identico familiare sono i presupposti per il migliore esito del trapianto allogenico.

Le conoscenze attuali ed i dati dei trattamenti non convenzionali, quali Trapianto Allogenico e Terapia Genica, sono qui considerati, al fine di individuare il miglior trattamento disponibile ed indicato per questi pazienti, in base alle loro caratteristiche.

In questo particolare momento che sembra prefigurare l'ingresso nell' "era della TG", è diventato imperativo stabilire il "setting" di pazienti a cui questa si possa applicare, o meglio, possa essere una vera e propria indicazione e quale possa essere la priorità clinica per l'accesso alla procedura.

## Riferimenti bibliografici

Cavazzana-Calvo M, et al. Nature 2010;467:318-22.

Thompson AA, et al. N Engl J Med. 2018;378(16):1479.

Angelucci E, et al. Haematologica. 2014

Lucarelli G, et al. N Engl J Med. 1987 Apr 23;316(17):1050-5.

Lucarelli G, et al. N Engl J Med. 1990 Feb 15;322(7):417-21.

Fleischhauer K et al. Blood. 2006;107(7):2984. Epub 2005 Nov 29.

U Anurathapan et al. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 813–818

Qixin Sun et al. British Journal of Haematology, 2018, 182, 554–558

Baronciani D, et al. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536–541.

Angelucci E. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010, vol 2010: 465-462

Il documento viene proposto come strumento dinamico e aggiornabile.

È strutturato in modo da consentire due livelli di consultazione: un diagramma di flusso interattivo (Figura), che presenta le diverse problematiche cliniche discusse poi con indicazioni pratiche conclusive collegate a capitoli che forniscono informazioni dettagliate su ciascun aspetto della materia.

## METODI

L'algoritmo decisionale è stato sviluppato nell'ambito dell'attività scientifica di SITE che ha definito la fattibilità del progetto e selezionato il gruppo multidisciplinare di esperti in emoglobinopatie e/o di trapianto per l'elaborazione di problemi clinici.

Il documento è indirizzato agli specialisti dei Centri della Rete Nazionale delle Emoglobinopatie.

La letteratura pubblicata (Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library) è stata ricercata al fine di ottenere prove concrete dei migliori candidati al trapianto allogenico, che non dovrebbero quindi sottoporsi a TG. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono state: Beta-Thalassemia; Bone Marrow Transplantation; Gene Therapy; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Hemoglobinopathies; Hepatitis; Iron Overload; Liver Complications; Endocrine Complications. La valutazione della letteratura e delle prove scientifiche sono state riportate e discusse attraverso conferenze telefoniche e posta elettronica. La revisione finale è stata eseguita da un pool di revisori esterni che ha valutato la rilevanza clinica, l'applicabilità, la leggibilità del documento e la coerenza tra le raccomandazioni e le sintesi dei tests prodotti per testare l'algoritmo.

La versione finale del documento verrà caricata sul sito web SITE ([www.site-italia.org](http://www.site-italia.org)). I risultati delle procedure saranno raccolti nel database elettronico della clinica utilizzato dai Centri (es: Webthal®, International Health Repository) per eseguire una stratificazione del rischio.

A questo proposito il gruppo vuole sottolineare l'approccio utilizzato per la candidatura alla TG del paziente con  $\beta$ -TDT. Considerata malattia a prognosi infausta fino a qualche decade fa, la  $\beta$ -TDT è ora patologia a prognosi aperta grazie al trattamento convenzionale che l'ha trasformata in una patologia cronica.

Alla luce di questo cambiamento, si è deciso, in questa prima fase di accesso alla TG, di dare priorità a pazienti in migliori condizioni cliniche che, come evidenziato nell'ambito del trapianto allogenico, sono quelli che ottengono migliori risultati con minori rischi. Questo approccio prudenziale è dovuto alla limitata esperienza acquisita con i trials registrativi ed anche alla ragionevole limitata disponibilità del prodotto utilizzato, almeno nel primo periodo. I criteri di priorità definiti potranno variare alla luce di nuove evidenze scientifiche; in questo senso il documento è da considerarsi dinamico ed aggiornabile.

La selezione del paziente deve essere effettuata mediante la valutazione congiunta tra il Centro della Rete Italiana Emoglobinopatie ed il Centro di trattamento qualificato per il trapianto di HSC.

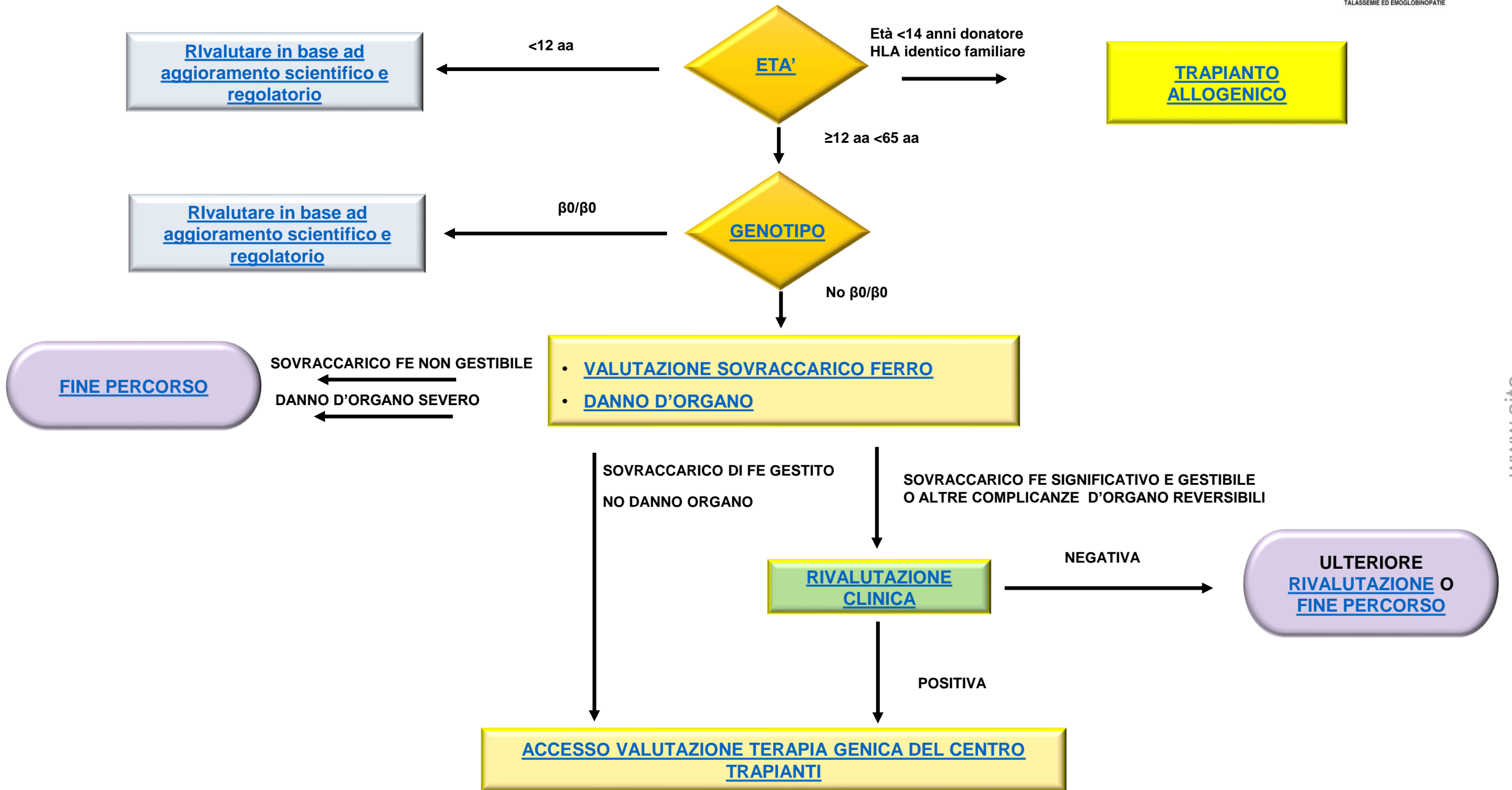
Applicando le opportune considerazioni di cautela, i pazienti non sono assolutamente idonei in caso di:

- criteri di esclusione indicati dalle autorità regolatorie (vedasi [EMA / CHMP / 166977/2019](#));
- sovraccarico di ferro non gestibile e/o danno d'organo severo (es. ipertensione polmonare).

Il sovraccarico di ferro gestibile è una condizione di rivalutazione. È necessaria cautela nella valutazione di pazienti con complicanze o comorbidità.

L'accesso alla TG deve essere rivalutato sulla base di aggiornamenti scientifici e normativi.

**REQUISITI DI CANDIDABILITÀ PAZIENTI  $\beta$ -TDT  
ALLA TERAPIA GENICA**



I pazienti candidabili:

- Paziente affetto da  $\beta$ -TDT, ovvero che richiede, a seguito della severità della patologia, un regime trasfusionale cronico per la sopravvivenza e per la prevenzione delle complicanze della patologia. La trasfusione dipendenza è definita dalla presenza di un minimo di 8 sedute trasfusionali/anno negli ultimi 2 anni o la trasfusione di un minimo 100 ml/Kg di emazie concentrate/anno negli ultimi 2 anni.
- Paziente affetto da  $\beta$ -TDT seguito presso un Centro di Riferimento per Emoglobinopatia, nel quale sia possibile la tracciabilità dei dati clinici con particolare attenzione a quelli trasfusionali. In tale Centro viene inoltre eseguito un colloquio informativo preliminare in cui vengono descritte le opzioni terapeutiche disponibili e la procedura proposta. Il colloquio informativo finale, la valutazione finale e la raccolta del consenso informato spetta al Centro trapianti.

È essenziale che i pazienti siano seguiti presso un Centro di Riferimento per Emoglobinopatia da almeno 2 anni e che sia garantita un'accurata registrazione dei dati medici, con particolare riguardo alle comorbidità, laboratoristici, strumentali e trasfusionali.

La tracciabilità di questi ultimi è di particolare rilevanza per il calcolo del fabbisogno trasfusionale annuale e dell'iron intake, per la registrazione di eventuali alloanticorpi e di reazioni trasfusionali, anche in previsione di eventuali terapie necessarie dopo la TG.

## Riferimenti bibliografici

Thompson AA et al. N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1479-1493

Forni GL et al. Am J Hematol. 2009 May;84(5):317-8

Forni, G. L., et al. ARCHITETTURA RETE ITALIANA TALASSEMIE (2018)



È ormai chiaro che l'età è un fattore di rischio nelle Emoglobinopatie, sia durante la terapia convenzionale sia in ambito trapiantologico.

Già negli anni 80 il Gruppo di Pesaro aveva stratificato i pazienti talassemici di età <16 anni in 3 classi di rischio che impattavano significativamente sull'esito clinico del trapianto.

I fattori statisticamente significativi erano l'epatomegalia (<2 cm versus >2 cm dal margine costale), la fibrosi epatica (assente vs presente) e la chelazione (regolare vs irregolare). Quest'ultimo parametro era collegato all'uso della Deferoxamina, unico chelante allora disponibile, ed era un dato importante perché rifletteva il concetto di durata della esposizione ad agenti tossici ferro correlati.

Sorprendentemente per allora, ma più chiaro ai nostri giorni, la classificazione di Pesaro non era predittiva per i pazienti adulti, probabilmente perché esposti già troppo a lungo alla tossicità del ferro. La correlazione fra questa classificazione e le nuove conoscenze sulla fisiopatologia del ferro viene oggi riconosciuta e più modernamente interpretata; di per se sottolinea comunque l'attualità dell'osservazione riportata circa 30 anni fa. L'esperienza per ora limitata dei trials registrativi di TG ci porta ad adottare prudenzialmente questa classificazione, in attesa di nuove evidenze.

L'età viene anche considerata e stabilita dalla regolamentazione vigente: è infatti stata approvata da parte di EMA (Agenzia Europea del Farmaco) la terapia genica basata su LentiGlobin (Bluebird Bio) per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da  $\beta$ -TDT e con Genotipo Non  $\beta$ 0/ $\beta$ 0: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>.

La sicurezza e l'efficacia di questa terapia nei bambini di età <12 anni non sono state ancora stabilite.

Il limite superiore di età non viene codificato, dipendendo dalle condizioni cliniche (comorbidità/danni d'organo) dei singoli pazienti. Sarà quindi compito del Medico che ha in carico il paziente, studiarne le caratteristiche e valutare la priorità. Si rimanda comunque al paragrafo seguente.

## Riferimenti bibliografici

Lucarelli, G. et al. N. Engl. J. Med. 329, 840–4 (1993).

Lucarelli, G. et al. N. Engl. J. Med. 322, 417–421 (1990).

Coates, T. D. Free Radic. Biol. Med. 72, 23–40 (2014).

Angelucci, E., et al. Am. J. Hematol. 92, 411–413 (2017).

Gluckman, E. et al. Blood 129, 1548–1556 (2017).

Quinn, C. T. et al. Blood 115, 3447–52 (2010).





## **Fino a quale età può essere considerato eleggibile il paziente talassemico per la terapia genica?**

I dati disponibili in letteratura riguardano i processi di invecchiamento del microambiente midollare in soggetti sani. Studi condotti in soggetti anziani (età >65 anni) hanno evidenziato come la mobilizzazione di cellule CD34+ con G-CSF possa essere ridotta, ma sempre adeguata per scopo trapiantologico. In soggetti anziani non anemici di età compresa tra i 66-73 anni, due studi indipendenti descrivono una ridotta disponibilità di cellule CD34+ a livello periferico quando confrontati ad individui di età compresa tra 30 e 45 anni. Questo si associa anche ad un aumento dei livelli di stem cell factor e ad una minore responsività all'eritropoietina (EPO). In merito a quest'ultima, i dati disponibili in letteratura non sono univoci. Inoltre la presenza di comorbidità come diabete, ipertensione arteriosa possono ulteriormente alterare la risposta cellulare all'EPO.

Interessanti gli studi di clonogenicità in vitro che evidenziano come in pazienti anziani non anemici il numero di BFU-E e CFU-E ottenibili in vitro possa essere inferiori rispetto a quello osservato in soggetti giovani.

**In pazienti con età > 65 l'accesso alla terapia genica è al momento rimandato.**

### **Riferimenti bibliografici**

Bagnara GP et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 55: 861, 2000

Price AE. Blood Cells Mol Disease 41: 158, 2008

Baraldi-Junkins CA e al. Hamatol Oncol Clin North Am. 14: 45, 2000

Ershler WB et al. J Am Geriatr Soc 53: 1360, 2005



Nei due capitoli precedenti sono stati già riportati i due fondamentali fattori che condizionano l'esito clinico del trapianto: età <14 anni, secondo i dati del Registro Europeo delle Emoglobinopatie e la disponibilità di un donatore HLA identico familiare.

La correlazione fra età e risultato clinico è strettamente correlata ai danni d'organo che il trattamento trasfusionale cronico genera nel tempo, nonostante il notevole miglioramento del trattamento trasfusionale, chelante e di supporto.

La compatibilità HLA è un importantissimo strumento in ambito trapiantologico, sia perché riduce le complicanze immunologiche legate alla disparità antigenica (reazione del trapianto contro l'ospite o GvHD), sia perché permette di utilizzare regimi di condizionamento meno ablativi ed immunosoppressivi, limitando e riducendo la tossicità legata alla procedura, e le complicanze infettive.

Il donatore HLA identico familiare si conferma essere quello che garantisce il miglior risultato in termine di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da talassemia (EFS) su grandi casistiche di pazienti; nei dati del Registro Europeo delle Emoglobinopatie i pazienti di età <14 aa con donatore HLA identico familiare avevano OS 91,9 % ed EFS 86,6%.

Recenti dati sul trapianto con donatori alternativi (Aploidentici) in  $\beta$ -TDT, riportati da un singolo studio, hanno mostrato risultati promettenti; il numero dei pazienti trattati rimane tuttavia limitato.

**L'età <14 anni ed il Donatore HLA identico familiare sono il presupposto per il miglior esito trapiantologico.**

## Riferimenti bibliografici

Baronciani, D. et al. Bone Marrow Transplant. 51, 536–41 (2016)

Baronciani, D. et al. Blood 132, (2018)

Anurathapan, U. et al. Bone Marrow Transplant. 51, 813–8 (2016)

Sun, Q. et al. Br. J. Haematol. 182, 554–558 (2018)



Il genotipo beta globinico deve essere documentato dal referto di un Laboratorio accreditato con il SSN.

Il Data Base "HbVar" (<http://globin.cse.psu.edu>) può essere utilizzato al fine della definizione della espressione ematologica (forme  $\beta^0$  o  $\beta^+$ ).

Non è richiesta ai fini della terapia genica attualmente approvata dalle Autorità Regolatorie lo studio dei geni alfa, delta e gamma globinici.

Tuttavia la determinazione molecolare completa dell'assetto globinico può essere utile nella valutazione prospettica della risposta alla terapia ed è pertanto fortemente suggerita.



SITE, in considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, dei dati presenti in letteratura e, come nel caso specifico, delle modifiche delle Autorità Regolatorie, provvederà ad aggiornare il documento se dovessero essere disponibili nuove evidenze che possano modificare la forza di quanto qui raccomandato.

In assenza di nuove evidenze SITE provvederà ad aggiornare il documento ogni 2 anni.



**Il sovraccarico di ferro significativo ma gestibile (LIC >7 mgFe/gLiver d.w.) e senza danni d'organo deve essere considerato controindicazione alla terapia genica?**

Secondo la formula recentemente proposta da Coates, la tossicità tissutale ferro-correlata risulterebbe dal prodotto di più fattori: quantità di specie reattive (Non Transferrin Bound Iron, Labile Plasma Iron), fattori genetici anti-ossidanti, fattori ambientali (antiossidanti alimentari, altri metalli come rame, selenio...), tempo di esposizione all'effetto tossico del ferro. Studi recenti in vitro hanno dimostrato che l'accumulo di ferro può influire anche sul microambiente midollare con impatto negativo in termini qualitativi e quantitativi sui progenitori emopoietici HSC.

L'esperienza di Pesaro ha dimostrato che il controllo costante dell'accumulo di ferro rappresenta il fattore determinante per l'esito trapiantologico. Così la classificazione di Pesaro, stratificando i pazienti sulla base di 3 fattori indipendenti (epatomegalia, fibrosi epatica e durata dell'esposizione alla terapia chelante) è ancora attuale, riassumendo il risultato del controllo dell'accumulo di ferro che il paziente è riuscito a mantenere nel corso dell'intera vita.



A questo proposito si richiama quanto descritto nel paragrafo “Rischi associati a TDT e sovraccarico di ferro” del punto 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego” dell’ ALLEGATO I - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO utilizzato per la TG e approvato da parte di EMA ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_it.pdf)):

*I pazienti con TDT manifestano un sovraccarico di ferro dovuto a trasfusioni croniche di globuli rossi (RBC) che può portare a danni d’organo. Il trapianto di HSC con condizionamento mieloablativo non è appropriato per pazienti con TDT che abbiano evidenza di livelli marcatamente elevati di ferro nel cuore ovvero, pazienti con T2\* cardiaca < 10 msec tramite risonanza magnetica per immagini (RMI). La RMI del fegato deve essere eseguita su tutti i pazienti prima del condizionamento mieloablativo. Si raccomanda che i pazienti con risultati della RMI che dimostrino un contenuto di ferro epatico  $\geq 15$  mg/g siano sottoposti a biopsia epatica per ulteriore valutazione. Se la biopsia epatica dimostra fibrosi a ponte, cirrosi o epatite attiva, il trapianto di HSC con condizionamento mieloablativo non è appropriato.*

Per i criteri prudenziali adottati riteniamo di dover essere più restrittivi rispetto a quanto indicato da EMA e questo non costituisce una controindicazione, ma una nota di prudenza e di non alta priorità, con sospensione dell’indicazione e rivalutazione.

**Pazienti con accumulo di ferro significativo (LIC >7mgFe/gLiver d.w.) dovrebbero avere una “sospensione dell’indicazione” alla terapia genetica, fino a rientro in limiti accettabili (LIC <7 mgFe/gLiver d.w.); l’approccio dovrebbe essere prudente e la valutazione aggiornata dopo un periodo di terapia chelante sufficiente.**

#### Riferimenti bibliografici

Coates TD. Free Radic Biol Med. 2014 Jul;72:23-40.

Chai X, et al. Sci Rep. 2015 May;5:10181.

Angelucci E. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:456-62.

Lucarelli G, et al. N Engl J Med. 1993;329(12):840-4.

Angelucci E, et al. Am J Hematol. 2017 May;92(5):411-3.

Angelucci E. et al N Engl J Med 2000



**Cardiopatìa**

**Epatopatìa**

**Endocrinopatìa**

**Nefropatìa**

**Stato  
Trombofilico**



## Nei pazienti $\beta$ -TDT la presenza di cardiopatia condiziona l'esito della terapia genica?

L'esito della procedura trapiantologica allogenica è strettamente correlato alla presenza di un buon "performance status", ad una adeguata ferrochelazione in assenza di danno d'organo correlato al ferro ed all'assenza di comorbidità. Possiamo pertanto ritenere che questi parametri influenzino anche l'esito della procedura di terapia genica.

Nella tipologia di pazienti affetti da  $\beta$ -TDT le complicanze cardiache e la morte prematura per cardiopatia rappresentano ancora un problema importante. In particolare le complicanze cardiache ferro-correlate rappresentano la principale causa di morte ed una delle maggiori cause di morbilità. Il danno cardiaco da ferro si manifesta con insufficienza cardiaca, aritmie, morte improvvisa o scompenso cardiaco congestizio progressivo.

La prevalenza ed i fattori predittivi di complicanze cardiologiche nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico non è nota. Nei trials di terapia genica un valore T2\* cardiaco <10 ms documentato mediante Risonanza Magnetica (RM) e la presenza di ipertensione polmonare clinicamente significativa rappresentano condizioni di esclusione alla terapia genica stessa.

Alla luce di osservazioni di miocardiopatia restrittiva in pazienti adulti con Frazione di Eiezione (FE) conservata ed assenza di sovraccarico marziale cardiaco, riteniamo di dover aggiungere questa complicanza tra i criteri di esclusione.

### **Riteniamo pertanto che le seguenti condizioni di patologia cardiaca possano precludere alla TG:**

- **sovraccarico marziale cardiaco RM-T2\* < 10 ms negli ultimi 6 mesi;**
- **ipertensione polmonare diagnosticata mediante cateterismo cardiaco;**
- **insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA classe  $\geq$ III);**
- **aritmia clinicamente significativa che richieda terapia, come definita da linee guida EHRA;**
- **ischemia miocardica strumentalmente dimostrata negli ultimi 12 mesi, come definita da linee guida ESC;**
- **miocardiopatia restrittiva strumentalmente dimostrata, come definita da linee guida ESC.**

#### Riferimenti bibliografici

Angelucci E et al. Ann N Y Acad Sci. 2016 Mar;1368(1):115-21

Borgna-Pignatti C et al. Haematologica 2004; 89: 1187-93.

Piga A et al. Br J Haematol 2013; 161: 872-83

Carpenter JP et al. Circulation 2011; 123: 1519-28.

Kirk P, et al. Circulation 2009; 120: 1961-8.

Thompson AA et al. N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1479-1493

Derchi G et al. Circulation. 2014 Jan 21;129(3):338-45.

www.escardio.org





## **Può la presenza di epatopatia condizionare l'esito della terapia genica nei pazienti con $\beta$ -TDT?**

In mancanza di dati di follow-up della terapia genica, è utile rifarsi all'esperienza nei trapianti allogenici.

Lucarelli et al (1990) avevano indicato la presenza di fibrosi e di epatomegalia come fattori predittivi di esito negativo e, nonostante le successive critiche a proposito della definizione di epatomegalia, i criteri originari mantengono la loro validità, considerando l'epatomegalia espressione dell'accumulo di ferro epatico e del tempo di esposizione alle forme tossiche del ferro.

La fibrosi epatica può considerarsi un marker di durata di esposizione al ferro ma anche ad agenti virali. I pazienti con epatopatia, infatti, e particolarmente quelli con fibrosi epatica severa o cirrosi, sono ad aumentato rischio di malattia veno-occlusiva (VOD), dopo regimi di condizionamento mieloablativi, e di scompenso epatico fatale anche in caso di regime di condizionamento a ridotta intensità.

**Pazienti con  $\beta$ -TDT hanno indicazione alla TG se hanno fibrosi epatica assente o lieve (F0- F1 al Fibroscan® o Ishak 0-1-(2) alla biopsia epatica).**

### **Riferimenti bibliografici**

Angelucci, E. et al. Am. J. Hematol. 92, 411–413 (2017).

Chai, X. et al. Sci. Rep. 5, 10181 (2015).

Hogan, W. J. et al. Blood 103, 78–84 (2004).

Angelucci Blood 2002



## **Dovrebbe essere considerata controindicazione alla terapia genica l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) attiva o pregressa?**

In mancanza di dati che correlano la infezione da HCV e la terapia genica, in quanto nei trial registrativi non sono stati arruolati pazienti con HCV-RNA positività, è utile rifarsi all'esperienza maturata nell'ambito dei trapianti allogenici.

La presenza di un'infezione da HCV (HCV-RNA positività) appare clinicamente rilevante per la possibilità di riattivazione dell'epatite dopo la ricostituzione immunologica. Il rischio di morte dopo la riattivazione è dell'8% e interessa solo il setting dei trapianti allogenici.

L'HCV positività rimane un fattore di rischio significativo per mortalità dopo trapianto allogenico anche in soggetti che hanno funzione epatica normale o solo lievemente alterata. Nonostante questa associazione rimanga controversa e non supportata da alcuni Autori, secondo altri l'infezione da virus C sarebbe anche un fattore di rischio indipendente per la malattia veno-occlusiva post-trapianto.

Un aumento del rischio di VOD fatale in pazienti HCV positivi trattati con ciclofosfamide e "Total Body Irradiation" >12 Gray sembra correlata alla malattia fibro-infiammatoria del fegato e ai componenti del regime di condizionamento più che al virus C di per sé.

**Considerata la disponibilità di terapie antivirali efficaci e sicure che hanno dato ottimi risultati anche in pazienti con Talassemia, non appare giustificato candidare alla terapia genica soggetti HCV-RNA positivi.**

**Non esistono controindicazioni di principio per quelli anti HCV positivi che hanno eliminato il virus spontaneamente o dopo terapia antivirale, se non sono presenti altre controindicazioni a livello epatico o extraepatico.**

### **Riferimenti bibliografici**

Ramos, C. A. et al. Haematologica 94, 249–57 (2009).  
Origa, R. et al. Am. J. Hematol. 92, 1349–1355 (2017).  
Ponti, M. L. et al. Dig. Liver Dis. 51, 561–567 (2019).

Sinakos, E. et al. Br. J. Haematol. 178, 130–136 (2017).  
Linee guida AISF 2019 (Marzano et al.)  
A AISF position paper on HCV in immunocompromised patients.  
DLD 2019



## **Dovrebbe essere considerata controindicazione alla terapia genica l'infezione da virus dell'epatite B attiva o occulta?**

Anche in questo caso, dobbiamo rifarci all'esperienza nei trapianti allogenici.

La riattivazione può essere seguita da una normalizzazione con sieroconversione sino ad uno status di HbsAg negatività in un quarto dei casi anche senza terapia antivirale, mentre l'epatite fulminante si manifesta in una limitata percentuale di pazienti (3%). Nella maggior parte dei casi, la riacutizzazione dell'epatite è lieve e asintomatica con aumento delle transaminasi moderato e duraturo.

Il rischio di riattivazione dell'epatite B in soggetti HBsAg negativi e antiHBc positivi è di circa il 6.5%. Non ci sono differenze tra quelli HBV-DNA positivi e negativi; tra quelli con malattie ematologiche è superiore in quelli trattati con Rituximab.

La presentazione clinica della riattivazione dell'HBV spazia dall'asintomaticità allo scompenso epatico acuto e alla morte. Come atteso, la mortalità è maggiore nei pazienti non trattati con antivirali (circa 30%) che in quelli trattati (12%) e, tra quelli trattati, inferiore tra quelli trattati con entecavir rispetto a quelli trattati con lamivudina.

Con queste premesse, l'uso di profilassi anti-HBV è raccomandato nei pazienti HBsAg-negativi, anti-HBc-positivi con malattie ematologiche, indipendentemente dall'anti-HBs basale e dal HBV DNA status. L'uso terapeutico di analoghi nucleosidici di seconda generazione è invece fortemente raccomandato in caso di soggetti con infezione cronica attiva da HBV candidati a terapia immunosoppressiva.

**La terapia genica è controindicata nei pazienti con infezione cronica da HBV come definita da Linee Guida EASL.**

**L'opportunità della terapia genica in soggetti con infezione potenziale occulta da HBV, come definita da Linee Guida EASL, che accettino opportuna profilassi è accettabile, purché non ci siano altre controindicazioni.**

### **Riferimenti bibliografici**

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 67, 370–398 (2017).  
Cholongitas, E. Ann. Gastroenterol. (2018).



**Nei pazienti con  $\beta$ -TDT la presenza di una o più endocrinopatie deve essere considerata controindicazione alla terapia genica?**

Una corretta terapia medica a lungo termine è il fattore fondamentale per l'outcome trapiantologico e probabilmente anche per la terapia genica.

Le endocrinopatie alternativamente si sono dimostrate associate a valori più alti di ferritina, a storia di ritardato inizio di chelazione e al sovraccarico cardiaco, indicando che la presenza di una o più complicanze endocrinologiche riflette una terapia ferrochelante non adeguata e un alto iron burden.

Il termine “diabetic stem cell mobilopathy” è stato coniato per indicare la scarsa mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche dal midollo osseo al sangue periferico in pazienti diabetici, in quanto il diabete altera profondamente la nicchia midollare e determina una netta riduzione del rilascio di cellule staminali emopoietiche.

Nei trials di terapia genica, non è stato mai chiaramente riportato, come criterio di esclusione, la presenza di un'endocrinopatia ma viene sottolineato come: “Any other evidence of severe iron overload that, in the Investigator's opinion, warrants exclusion”.

**Le complicanze endocrinologiche non hanno dimostrato rilevanza sull'outcome trapiantologico, ma devono essere valutate preventivamente per programmare un adeguato monitoraggio post-trapianto.**

**Per motivi prudenziali, in questa fase, riteniamo di escludere dalla terapia genica i pazienti con diabete insulino-dipendente.**

## Riferimenti bibliografici

Angelucci E, et al. Ann N Y Acad Sci. 2016 Mar;1368(1):115-21.

Cappellini MD, et al. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). 3rd ed. Thalassaemia International Federation; 2014.

De Sanctis V, et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 Apr 12;8(1):e2016022.

Fadini GP, et al. Blood Rev. 2018 May;32(3):184-191.

Noetzli LJ, et al. Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):167-71.

Shalitin S, et al. Eur J Haematol. 2005 Feb;74(2):93-100.

Thompson AA, N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1479-1493.



## **Nei pazienti con $\beta$ -TDT il danno renale deve essere considerato controindicazione alla terapia genica?**

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT il danno renale può essere correlato sia al sovraccarico marziale, sia all'ipossia cronica dovuta allo stato anemico.

In questo caso il modello del trapianto allogenico non è applicabile per l'utilizzo di farmaci immunosoppressori nefrotossici.

Le soglie di gravità riportate sono diverse, es. "Kidney disease with a calculated creatinine clearance <30% normal value - Kidney disease with a baseline estimated glomerular filtration rate <70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>"; "Adequate renal function as evidenced by Serum creatinine < 1.5 upper limit of normal".

**Considerando i trials pubblicati inerenti all'utilizzo della terapia genica nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT, la presenza di alterazioni renali costituisce un criterio di esclusione dall'arruolamento.**

**La valutazione della funzionalità renale pre-trapianto è essenziale.**

### **Riferimenti bibliografici**

Cappellini M.D. et al, Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition. (2014).

Thompson AA, et al. N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1479-1493.

Markt S, et al. Nat Med. 2019 Feb;25(2):234-241



**Nei pazienti con  $\beta$ -TDT la presenza in anamnesi di eventi trombotici deve essere considerata controindicazione alla terapia genica**

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT è presente uno stato di ipercoagulabilità, maggiormente evidente nel paziente splenectomizzato, correlato all'entità della piastrinosi e della eritroblastosi periferica.

In rapporto alla procedura di mobilizzazione delle cellule staminali periferiche ed all'utilizzo del fattore di crescita granulocitario (G-CSF), tappa essenziale della terapia genica, è da valutare lo stato trombofilico dei pazienti in termini di anamnesi positiva per eventi trombotici o trombofilia.

Considerando i trials pubblicati sulla terapia genica nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT, l'anamnesi positiva per tale problematica (eventi trombotici o trombofilia) costituisce un criterio di esclusione dall'arruolamento così come un ipersplenismo che può avere un effetto negativo sull'attecchimento.

Emerge pertanto che la valutazione dello stato trombofilico sia essenziale ai fini dell'outcome trapiantologico.

**Sono definiti arruolabili per TG pazienti con: “Low risk thrombophilic screen and negative history of significant previous thrombotic events“ e non arruolabili pazienti con “A white blood cell (WBC) count  $<3 \times 10^9/L$ , and / or platelet count  $<100 \times 10^9/L$  if not due to hypersplenism - Uncorrected bleeding disorder”.**

## Riferimenti bibliografici

Rund, D. et al. N. Engl. J. Med. 353, 1135–46 (2005).

Taher, A., et al. Blood Cells. Mol. Dis. 37, 12–20

Taher, A. T. et al.. J. Thromb. Haemost. 8, 2152–8 (2010).

Taher, A. T. et al.Br. J. Haematol. 150, 486–9 (2010).

Cappellini M.D. et al, Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition. (2014).

Marktel, S. et al. Nat. Med. 25, 234–241 (2019).

Lidonnici, M. R. et al. Haematologica 102, e120–e124 (2017).

Thompson, A. A. et al. N. Engl. J. Med. 378, 1479–1493 (2018).



I pazienti con  $\beta$ -TDT possibili candidati alla Terapia Genica con l'unico prodotto ad oggi disponibile approvato da EMA ([EMA/CHMP/166977/2019](#)) ([Zynteglo®](#)) secondo l'opinione di questo Gruppo di Esperti SITE devono possedere le sotto elencate caratteristiche:

## Paziente con alta priorità:

- paziente seguito da Centro Specialistico per Emoglobinopatie;
- paziente  $\beta$ -TDT di età  $\geq 12 < 65$ ;
- genotipo non  $\beta 0/\beta 0$ ;
- paziente eleggibile per trapianto allogenico senza donatore HLA identico familiare;
- non sovraccarico di ferro significativo;
- no danno d'organo;
- afferenza ad un Centro di trattamento qualificato con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con  $\beta$ -TDT;
- buona "compliance" ai trattamenti.

## Paziente escluso:

- paziente non seguito da Centro Specialistico per Emoglobinopatie;
- età  $\leq 12 > 65$ ;
- sovraccarico di ferro significativo non gestibile;
- danno d'organo severo: cardiopatia, epatopatia, diabete insulino-dipendente, nefropatia, stato trombofilico positivo.

## Paziente valutabile, ma con riassetto delle terapie in corso:

- paziente seguito da Centro Specialistico per Emoglobinopatie;
- paziente  $\beta$ -TDT di età  $\geq 12 < 65$ ;
- genotipo non  $\beta 0/\beta 0$ ;
- paziente eleggibile per trapianto allogenico senza donatore HLA identico familiare;
- sovraccarico del ferro: LIC  $> 7 \text{mgFe/gLiver d.w}$  – RM cardiaca -  $T2^* < 10 \text{ms}$  negli ultimi 6 mesi;
- diabete non insulino dipendente;
- cardiopatia lieve e/o reversibile;
- HCV-RNA positività;
- buona "compliance" ai trattamenti.

