



# PNRR ED INNOVAZIONE

FOCUS ON BETA-TALASSEMIA ED EMOGLOBINOPATIE

**EMILIA-ROMAGNA**



[www.motoresanita.it](http://www.motoresanita.it)



**11 Ottobre 2022**  
dalle 14.30 alle 17.00

**Ferrara**  
**Cittadella della Salute San Rocco**  
Aula C ex pediatria  
Corso della Giovecca, 203

Con il patrocinio di



Regione Emilia-Romagna



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Le patologie che comportano anemia severa e trasfusione-dipendenza, come la beta-talassemia e le mielodisplasie, oltre a condizionare pesantemente la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, hanno purtroppo un impatto rilevante anche sulla loro aspettativa di vita. La beta-talassemia è una malattia ereditaria, conosciuta anche come anemia mediterranea poiché descritta per prima fra le popolazioni del bacino mediterraneo.

È più frequente tra persone di origine italiana, greca, mediorientale, sud-asiatica e africana. L'Italia è uno dei paesi a più alta prevalenza con circa 7.000 pazienti. Il difetto congenito di produzione dell'emoglobina che la caratterizza, è dovuto a mutazioni a carico del gene della beta globina. Di solito è asintomatica nella forma eterozigote (portatore sano). Quando invece la mutazione interessa entrambe le copie dei geni beta globinici, si ha la beta talassemia major, che presenta un quadro clinico caratterizzato da anemia severa dovuta al difetto di produzione di globuli rossi.

I sintomi compaiono entro il primo anno di vita e se non si interviene con adeguate terapie (trasfusioni di sangue ogni 2-3 settimane e terapia chelante per la rimozione del ferro in eccesso), compaiono complicanze severe a carico di tutti gli organi (deformazioni ossee, ingrossamento di milza e fegato, problemi di crescita, complicazioni epatiche, endocrine e cardiovascolari) che limita fortemente l'aspettativa di vita.

In passato, infatti, la sopravvivenza per i pazienti affetti da questa grave patologia non superava l'età adolescenziale. Grazie alla disponibilità di cure appropriate, negli ultimi decenni, l'aspettativa di vita dei pazienti è significativamente aumentata fino a superare i 50 anni. Grazie ai programmi di prevenzione, è possibile inoltre identificare le coppie di portatori sani a rischio di trasmettere la talassemia ai figli e offrire la possibilità di effettuare la diagnostica prenatale.

L'unica terapia curativa per la beta talassemia approvata ad oggi è il trapianto di cellule staminali, che però è riservato ad una minoranza di pazienti che dispongono di donatore compatibile. Negli ultimi anni stiamo assistendo all'accelerazione degli studi sperimentali di terapia genica per la talassemia, e si auspica che nel giro di qualche anno possano aprirsi nuovi orizzonti di cura per queste patologie.

Le mielodisplasie ogni anno in Italia fanno segnare una incidenza di 3.000 nuovi casi. Si tratta di patologie che insorgono nell'età adulta, determinate da un difetto della cellula staminale del midollo osseo che produce globuli rossi, bianchi e piastrine.



In particolare, in quasi tutti questi pazienti, l'anemia tende ad aggravarsi nel tempo, comportando la necessità di frequenti trasfusioni di sangue e ponendo il paziente a rischio di ammalarsi di leucemia acuta. Trattare in modo efficace l'anemia trasfusione-dipendente riducendo i rischi di complicanze ad essa associati, è dunque la chiave per migliorare la qualità e l'aspettativa di vita di questi pazienti.

La recente approvazione di una terapia innovativa volta a ridurre significativamente il fabbisogno trasfusionale nei pazienti talassemici e in alcune forme di mielodisplasia potrà avere un impatto importante soprattutto in termini di miglioramento della qualità di vita dei pazienti (riduzione del numero di trasfusioni, riduzione del carico di ferro trasfusionale, riduzione degli accessi ospedalieri...).

Ora, superate le difficoltà burocratiche approvative a livello nazionale/regionale e grazie alle nuove risorse stanziare nel fondo farmaci innovativi unitamente a quelle messe a disposizione da PNRR sul fronte organizzativo assistenziale, sarà fondamentale garantire l'accesso a questa grande innovazione senza discrepanze territoriali.

Obiettivo dell'incontro sarà aprire un confronto su questi temi tra tutti gli attori di sistema per implementare uniformemente una presa in carico efficace attraverso la rete della talassemia e delle emoglobinopatie, già prevista dalla legge fin dal 2017 ma che ancora non ha avuto seguito con decreto attuativo.



## **SALUTI DELLE AUTORITÀ**

In questo momento le regioni hanno una possibilità straordinaria che è il PNRR, vale a dire risorse che arrivano ai territori e che bisogna assolutamente intercettare e utilizzare al meglio.

In un momento di difficoltà come quello attuale, in cui i servizi sanitari regionali per eredità di questi ultimi due anni di pandemia stanno vivendo forti difficoltà a livello economico, l'innovazione nelle terapie potrebbe rappresentare un vantaggio; magari un investimento su nuove tecnologie potrà avere un impatto maggiore nella fase iniziale - ed è per questo che è importante intercettare le risorse del PNRR - ma sul lungo periodo potrebbe portare a dei risparmi che non significano tagli su spese mediche e terapie, ma ridurre l'ospedalizzazione o il richiamo del paziente per la terapia specifica del caso.

Quindi è importante che i decisori facciano i conti con le difficoltà economiche mettendo in campo azioni efficaci che possano garantire cure adeguate ai cittadini, e l'unico modo per farlo è puntare sull'innovazione.

## **VIVERE CON LA BETA TALASSEMIA OGGI, MA COSA C'È NEL MIO LIBRO DEI SOGNI la testimonianza di un paziente**

Ereditare la talassemia non è una colpa, convivere con essa non è sempre semplice. Una patologia cronica ti segna profondamente in ogni aspetto di vita, la forza che ogni paziente deve ricercare consente soprattutto al giorno d'oggi di studiare, lavorare, crearsi una famiglia e vivere appieno nella società. Innovazione, organizzazione, programmazione, attività di ricerca, telemedicina e digitalizzazione sono stati i temi affrontati, e in tutto questo la voce dei pazienti è risuonata forte e con essa i loro "desideri". "Di talassemia non si muore, semmai si muore per le complicanze da essa derivate. Proseguire la migliore presa in carico di cura e la terapia trasfusionale (per questo sono da lodare i magnifici donatori di sangue, chi li organizza come Avis, Fidas, Fratres e Croce Rossa, insieme al sistema sanitario ospedaliero regionale e Ministeriale) consentono di auspicare al veloce arruolamento per le terapie innovative che potranno migliorare le cure riducendo a chi ne avrà caratteristiche, ridurre o eliminare le trasfusioni, o guarire quando le terapie geniche saranno disponibili ed autorizzate. Pazienti e associazioni dei pazienti monitoreranno e muoveranno ogni leva politica-istituzionale per evitare lungaggini e intoppi per queste innovative opportunità di cura e guarigione. Fondamentale sarà mettere in grado i nostri centri di cura di proporre e arruolare i pazienti.



## RUOLO DELL'INNOVAZIONE NELLA CURA DELLA BETA-TALASSEMIA E DELLE MIELODISPLASIE

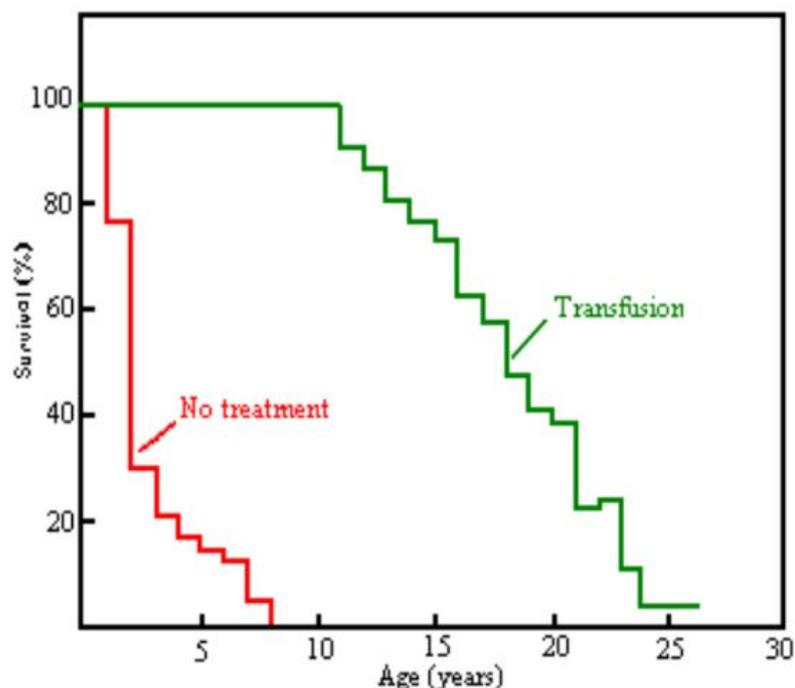
Negli ultimi anni si sta assistendo all'accelerazione degli studi sperimentali di terapia genica per la talassemia, e si auspica che nel giro di qualche anno possano aprirsi nuovi orizzonti di cura per queste patologie.

Da poco si è reso disponibile nella pratica clinica un farmaco per la modulazione delle eritropoiesi che permetterà ai pazienti trasfusione-dipendenti una riduzione significativa dell'apporto trasfusionali con ripercussioni positive rispetto all'accumulo di ferro, la riduzione degli accessi trasfusionali e di conseguenza un miglioramento e della qualità di vita.

### Terapia convenzionale

La prima grande innovazione nel trattamento della Talassemia è stata l'introduzione delle trasfusioni. Questa prima terapia è stata in grado di portare l'aspettativa di vita dei pazienti da meno di 10 anni a 25 anni di età.

### THALASSEMIA MAJOR - SURVIVAL



Adapted from B. Modell and V. Berdoukas, 1984



La trasfusione però comporta un problema di accumulo di ferro, perché una unità di sangue trasfuso contiene 200mg di ferro. Un paziente di 40kg che riceve 30 unità di sangue/anno introduce circa 6g ferro/anno. Questo vuol dire che dopo 10-20 trasfusioni sviluppa già un accumulo di ferro significativo.

Una importante innovazione dopo il trattamento trasfusionale è stata la creazione di soluzioni farmacologiche per risolvere il problema dell'accumulo del ferro evitando così le complicanze correlate.



## Trapianto di midollo

Al momento il trapianto di midollo osseo rimane l'unica cura definitiva disponibile. Naturalmente per sua natura il trapianto richiede che sia disponibile un donatore compatibile (preferibilmente un familiare stretto) ed è efficace principalmente se fatto in età giovanile.

Naturalmente questa terapia ha sia lati positivi che negativi:

- Pro
  - È una cura definita alla malattia
  - 95% di probabilità nei bambini con un fratello abbinato
- Contro
  - Rapporto rischio-beneficio nei pazienti adulti
  - Chemioterapia
  - Necessaria disponibilità di un donatore compatibile
  - Rischio di GVHD e rigetto dell'innesto
  - Malignità secondaria

Quindi solo una quota molto piccola può beneficiare di questa terapia.

## Terapia Genetica

La tecnica principale è la gene addiction, cioè la sostituzione di un gene malfunzionante che in questo caso è quello che codifica per la catena beta dell'emoglobina che nei pazienti con beta talassemia risulta difettoso.

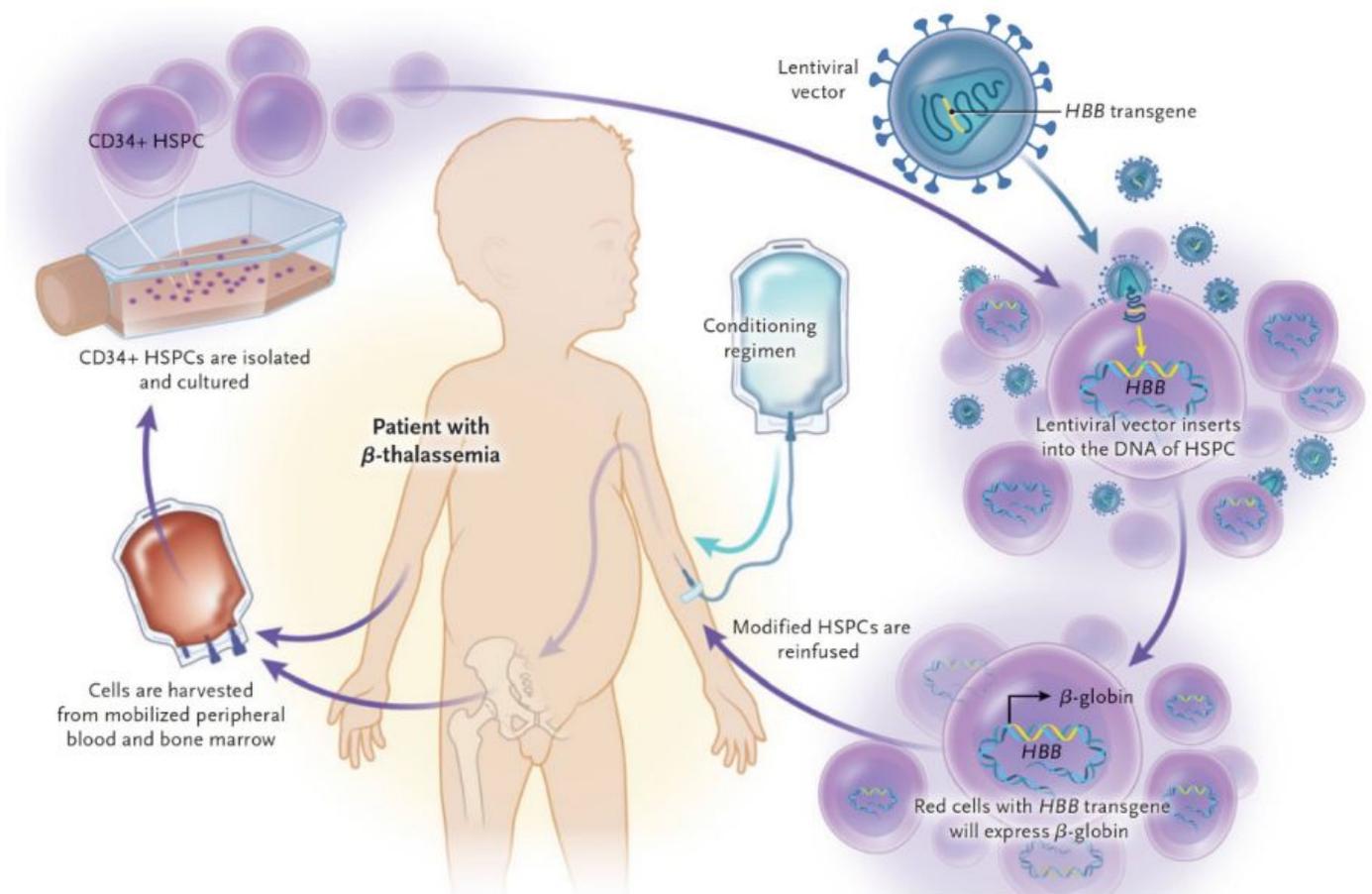
Il gene si trova sul braccio corto del cromosoma 11. In pratica si introduce nell'organismo una forma prodotta artificialmente del gene che codifica per la beta emoglobina.

Per integrare il gene si usa un vettore lentivirale, che fa da carrier, costituito da un virus dell'Hiv disattivato e reso innocuo. Il virus però mantiene la capacità di 'infettare' la cellula ospite per replicarsi.



Il gene deve arrivare alle cellule capostipite dei globuli rossi, in quanto il globulo rosso, anche in condizioni normali, ha una vita breve, di circa 120 giorni, un tempo che nei talassemici è molto più ridotto. Nei talassemici i globuli rossi, di dimensioni e forma anomala (microciti), vanno incontro a morte cellulare (apoptosi) 15 volte più spesso rispetto ai globuli rossi sani.

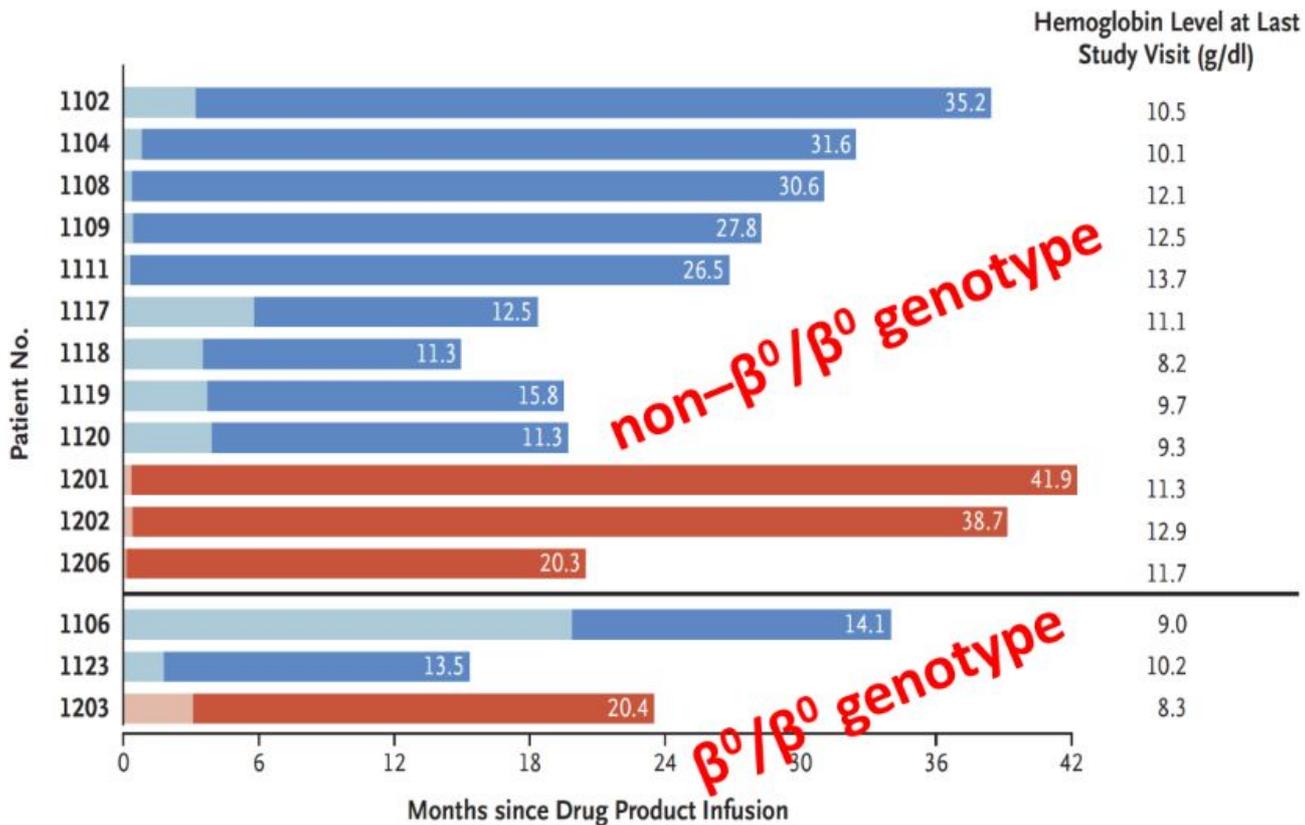
Dopodiché il globulo rosso viene fagocitato da cellule apposite che si trovano nella milza e nel fegato. È quindi importante agire sulle cellule staminali ematopoietiche che sono concentrate nel midollo spinale e che, se opportunamente modificate, produrranno stabilmente una catena di beta dell'emoglobina funzionale come quella fisiologica. Queste cellule in circolo sono molto poche perché si trovano nel midollo osseo.



High KA, NEJM, 2019



I risultati della terapia nei pazienti che hanno poi smesso le trasfusioni sono stati molto positivi.



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

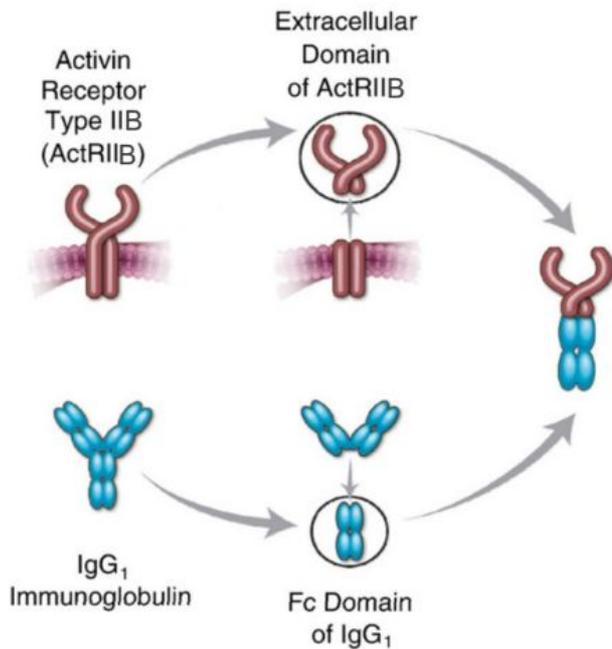
### Tattamento modificante la malattia

Ultima grande innovazione nel trattamento delle talassemie è una nuova terapia farmacologica in grado di agire modificando gli effetti della malattia. Questo nuovo farmaco a disposizione per la talassemia sta cambiando la vita dei pazienti migliorandone la qualità della vita e non solo. Per questo motivo tutti gli stakeholder devono lavorare per allargarne l'utilizzo su più pazienti, ciò potrà concretamente migliorare la qualità di vita dei pazienti.

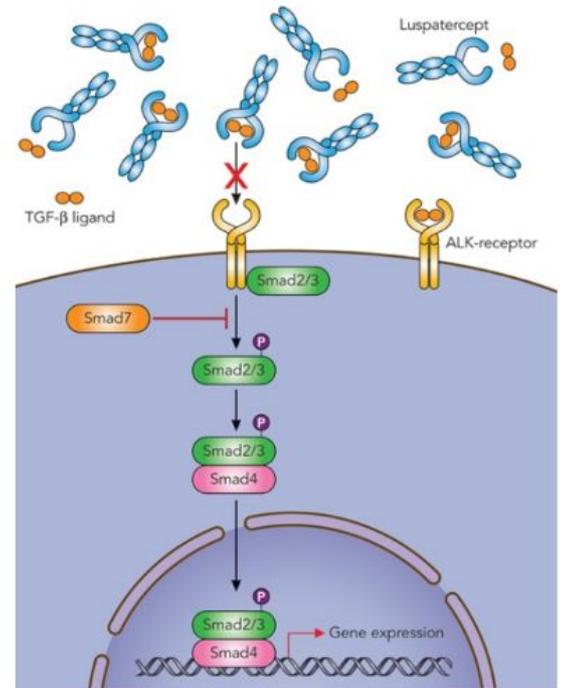
Questo farmaco infatti permette, con risultati estremamente positivi, di ridurre drasticamente il numero di trasfusioni a cui deve sottoporsi il paziente riducendo di conseguenza le complicanze legate alle trasfusioni.



Il farmaco Luspatercept è un activin ligand-trap



Adapted from Suragani et al, *Nat Med*, 2014



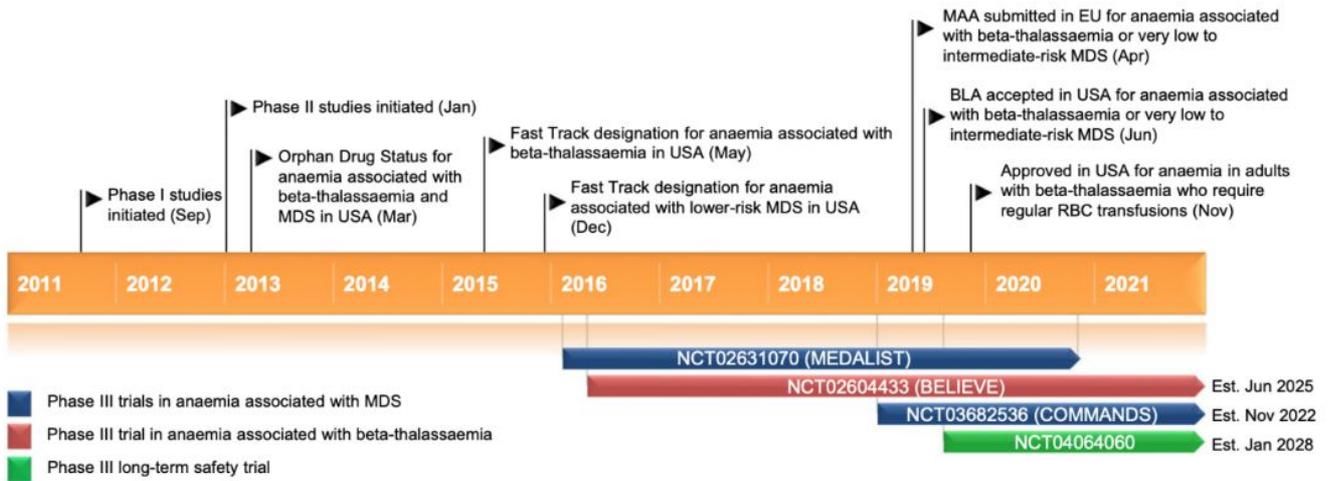
Kubasch et al, *Blood adv*, 2021

Questo permette, nel tempo, alla cellula di “difendersi” da sola dalla malattia.

Perchè il talassemico produce tante cellule che restano però nello stadio immaturo, con il Luspatercept più cellule riescono a maturare e di conseguenza ad aumentare l'emoglobina del paziente.



Luspatercept: fasi di sviluppo



Markham A. *Drugs* (2020) 80:85–90 <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01251-5>

L'evoluzione di questo farmaco orfano è durata oltre dieci anni e nel suo studio e ricerca sono stati coinvolti anche diversi centri italiani.

Attualmente il farmaco è approvato solo per i pazienti con malattia modera-grave e che quindi sono sottoposti a trasfusione. Questo però esclude che anche i pazienti che non devono fare trasfusione abbiano benefici da questa terapia.

IP	IP category and mechanism of action	Drug development phase					Primary endpoint of efficacy
		Pre-clinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	FDA / EMA approval	
Luspatercept (ACE-536)	TGFβ-superfamily ligand trap				NCT02604433		≥33% reduction in RBC transfusions in weeks 13–24 Hb rise ≥1.0 g/dL in weeks 13–24
			NCT03342404				

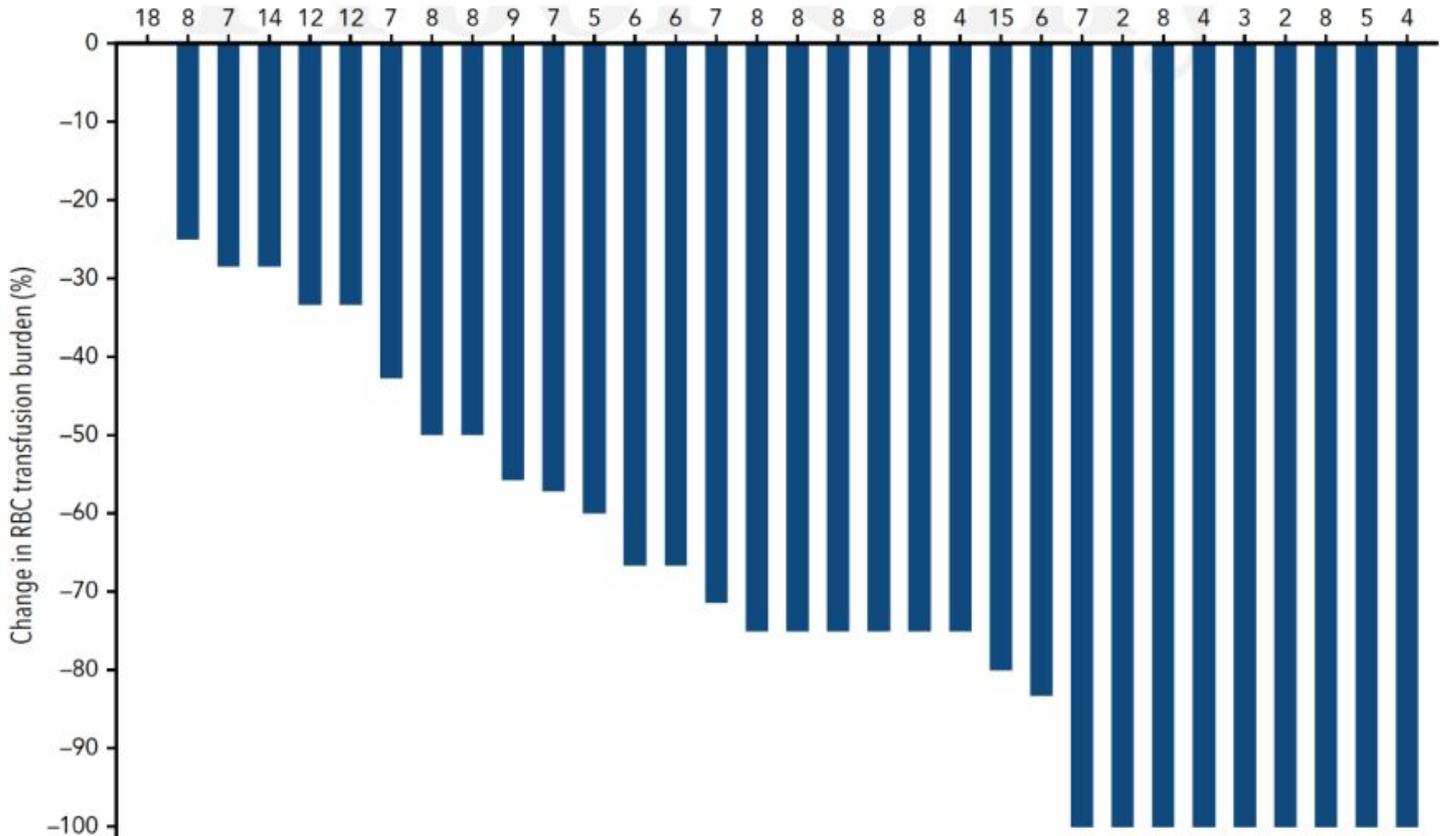
TDT  
NTDT

Longo F, *IJMS*, 2021



### Risposta alla terapia

Come per molti farmaci anche questa nuova terapia non ha una risposta nel 100% dei pazienti. Questo concetto deve essere molto chiaro soprattutto nella comunicazione nei confronti dei pazienti che nutrono grandi speranze nelle terapie innovative.



Piga A, *Blood*, 2019 Mar 21;133(12):1279-1289

Inoltre, sfortunatamente, non esistono dei marker predittivi da poter analizzare prima di effettuare la terapia.



## IL MODELLO DI RETE DELL'EMILIA-ROMAGNA

L'esperienza dei centri di riferimento come Ferrara, che hanno partecipato attivamente ai trials registrativi, così come in tutti gli altri campi che riguardano le terapie per queste patologie, deve essere messa a disposizione, in quanto centro di riferimento anche per i centri periferici che hanno in carico questo tipo di pazienti.

È molto importante fare rete e l'Emilia Romagna rappresenta un modello Hub & Spoke, unico in Italia per queste patologie, che può ottimizzare la collaborazione tra centri allo scopo di applicare protocolli di cura omogenei e condividere l'esperienza pluriennale nel campo delle talassemie e delle emoglobinopatie.

È dunque importante valorizzare i centri di riferimento come Ferrara e continuare a supportare l'adeguatezza numerica del team, gli spazi e l'organizzazione.

## ESPERIENZE DI INNOVAZIONE DEL DISEASE MANAGEMENT DELLA BETA-TALASSEMIA

### Il contesto nazionale in Beta-Talassemia

Le evidenze sul percorso paziente con Beta-Talassemia dimostrano fino a 3 accessi per terapia trasfusionale. I punti di attenzione riguardano: paziente, caregiver e struttura.

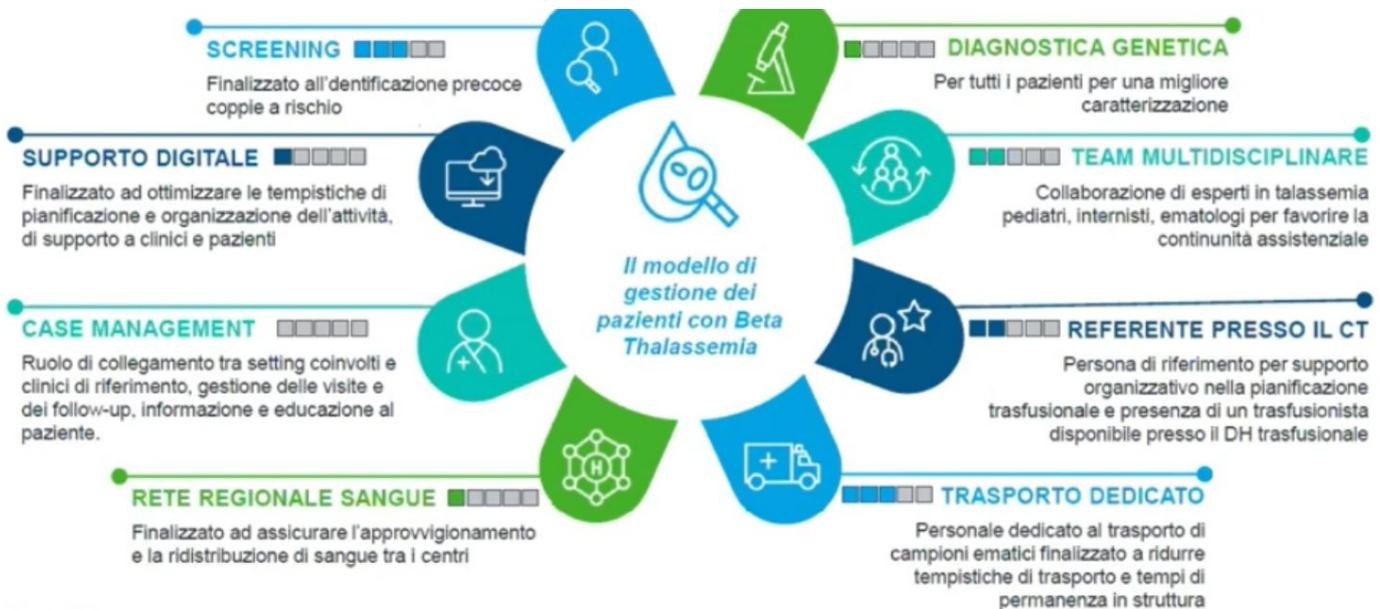




- Il paziente deve recarsi in ospedale in media 39.5 volte all'anno.
- Per ogni trasfusione, che avviene in media ogni 18,6 giorni, un paziente deve accedere alla struttura ospedaliera fino a 3 volte.
- Permanenza media all'interno della struttura ospedaliera di 5 ore per trasfusione.
- Quasi la metà dei pazienti è accompagnata da un caregiver, per lo più in età lavorativa (il 73%), con un impatto negativo sull'equilibrio tra vita professionale e vita privata.
- Emerge una elevata carenza di sangue, più elevata nel Sud Italia, dove i pazienti affetti da BT sono più concentrati, con alto impatto sulla programmazione dell'attività assistenziale.

## Il modello di gestione in Beta-Thalassemia

Dall'esperienza in Beta-Tal un modello ottimale di gestione dei pazienti e lo sviluppo di buone pratiche





I dati sul percorso del paziente, emersi da una analisi nazionale pubblicata come poster per l'evento ISPOR-EU del Novembre 2020, "Disease Management of Patients with B-Thalassemia in Italy: Current and Future Perspectives." (L. Pinto, M. Assanti, F. Fiorentino, C. Panetta, F. Randon. Presented at International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research-Europe (ISPOR-EU). November 16-19, 2020), delineano l'identikit del paziente con Beta-talassemia.

Il paziente deve recarsi in ospedale in media 39,5 volte all'anno; per ogni trasfusione, che avviene in media ogni 18,6 giorni, deve accedere alla struttura ospedaliera fino a 3 volte; la permanenza media in una struttura ospedaliera è di 5 ore per trasfusione; quasi la metà dei pazienti (46%) è accompagnata da un caregiver, per lo più in età lavorativa (il 73%), con un impatto negativo sull'equilibrio tra vita professionale e vita privata.

E ancora: il costo diretto medio per paziente con TDBT è stato stimato in 39.383 euro all'anno: il 12% relativo alla raccolta del sangue, il 43% alla terapia trasfusionale e il 45% alla terapia di chelazione del ferro. Nella fase di terapia trasfusionale, il costo più elevato è stato associato alle unità di RBC, pari a 571 euro per trasfusione, corrispondenti a 11.258 euro per paziente all'anno (PPPY).

Il secondo costo diretto più rilevante è stato quello del trasporto del paziente, con un costo per trasfusione di 76 euro e un PPPY di 1.504 euro, a causa dei frequenti accessi in ospedale. I costi indiretti della raccolta del sangue hanno rappresentato circa il 9,5% dei costi totali; nella fase di raccolta del sangue, i costi indiretti sono stati pari a 1.297 euro PPPY e sono stati associati al tempo perso nel processo di donazione e nel trasporto dei donatori; nella fase di terapia trasfusionale, i costi indiretti sono stati pari a 2.453 PPPY e si riferivano al tempo perso dal paziente e dal personale di assistenza.



### *L'esempio dell'AOU di Ferrara*

Il modello organizzativo è stato applicato presso l'AOU di Ferrara, che è il centro HUB della rete delle talassemie dell'Emilia Romagna, con circa 200 pazienti in carico. Dall'analisi svolta si evidenzia l'opportunità di sviluppare il case management. Il case management si collega sia al DM 77 e alla Missione 6 del PNRR, sia al tema della centralità della presa in carico, sempre più presente negli atti governativi.

Il case management deve essere sempre più supportato dall'efficienza dei processi e da investimenti specifici in organizzazione e competenze. Altre opportunità evidenziate dall'applicazione del modello presso l'AOU di Ferrara riguardano l'implementazione di soluzioni digitali a supporto del personale e dei pazienti e il rafforzamento di un network regionale che coinvolga strutturalmente l'associazione pazienti.

Queste riflessioni pratiche potrebbero essere adottate dalle direzioni strategiche per rendere più efficienti i processi assistenziali e alimentare la sostenibilità delle innovazioni terapeutiche.

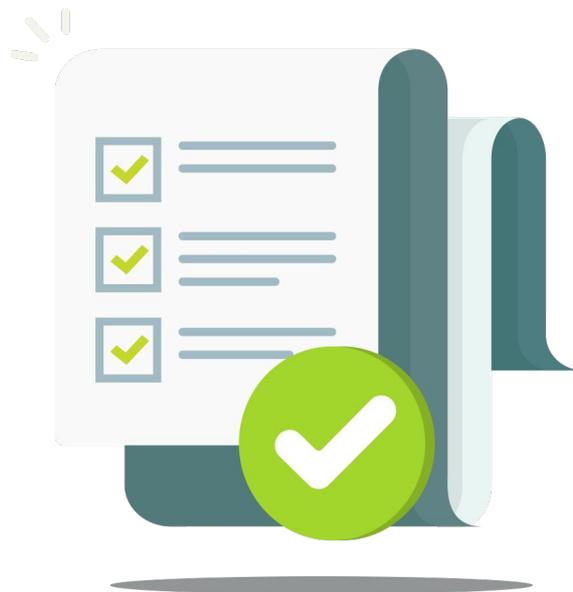


## CONCLUSIONI

Le mielodisplasie e la beta-talassemia sono patologie che comportano anemie severe trasfusione-dipendenti che, oltre a condizionare pesantemente la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, hanno purtroppo un impatto rilevante sulla loro aspettativa di vita.

Tanti ammalati, tante famiglie oggi stanno vivendo un momento di transizione grazie alla recente introduzione di una innovazione: verificano nei fatti i risultati importanti dello studio internazionale BELIEVE che ha dimostrato come con l'impiego del farmaco luspaterecept, si riducono sensibilmente il numero di trasfusioni, dal 33 al 50%, nel 70% dei pazienti beta-talassemici gravi, e potrebbero essere liberi da trasfusioni per circa due mesi il 47% dei pazienti con sindrome mielodisplastica.

Tutto questo significa: miglioramento della qualità di vita, meno accessi ospedalieri, riduzione dell'accumulo di ferro dovuto alle trasfusioni e riduzione delle possibili complicanze legate agli effetti collaterali dei farmaci ferrochelanti.





## ACTION POINTS

- Bisogna aumentare la consapevolezza della popolazione nei confronti della donazione e della talassemia. L'informazione e la formazione deve svolgersi in concerto tra tutti gli stakeholders e deve essere mirata a tutta la popolazione.
- È necessario lavorare per creare una presa in carico a 360° del paziente talassemico, così da migliorarne le cure e al contempo migliorarne la qualità della vita.
- Una questione aperta riguarda la necessità di inserire nel PDTA il farmaco nuovo, che potrebbe essere gestito dal territorio con il monitoraggio degli specialisti attraverso la telemedicina.
- Nonostante siano disponibili stanze e spazi dedicati ai pazienti con Beta Talassemia questi risultano insufficienti in relazione alla numerica dei pazienti e al volume prestazionale con impatto negativo su privacy e comfort.
- È fondamentale introdurre per i pazienti la figura del case manager con il ruolo di:
  - Presa in carico complessiva dei pazienti
  - Coordinamento tra specialisti intra ed extra ospedalieri.
  - Supporto nella fase di follow-up e pianificazione appuntamenti.
  - Supporto nelle pratiche burocratiche di richiesta sangue e interazione con CT.
- Troppe pratiche burocratiche e amministrative fanno capo al clinico, impattando negativamente sul tempo dedicato alla pratica clinica.
- In molti casi sono presenti sistemi informatici obsoleti o assenti per la pianificazione e organizzazione dell'attività assistenziale. Potenziare il sistema informatico sarebbe d'aiuto sia per i clinici che per i pazienti.
- Nonostante siano passati due anni dal decreto ministeriale per l'istituzione di una Rete Nazionale per le talassemie e le emoglobinopatie ancora poco è stato fatto di concreto. E' quindi necessario creare un gruppo di coordinamento nazionale e dei gruppi di coordinamento regionali per identificare i passi attuativi per creare questa rete.



## **PANELIST**

**Maria Rosaria Ambrosio**, Professore Associato di endocrinologia e malattie del ricambio  
Università degli studi di Ferrara

**Antonella Grotti**, Sub-commissario Sanitario Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara

**Gianluca Lodi**, Dirigente medico Immunoematologia e Servizio Trasfusionale (SIMT)  
Azienda Ospedaliera Universitaria Arcispedale S. Anna Ferrara

**Filomena Longo**, Direttore Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie,  
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara - Nuovo Ospedale S. Anna, Sede di Cona

**Elisa Mari**, Dirigente medico Day Hospital della Talassemia e delle Emoglobinopatie,  
Azienda Ospedaliera – Universitaria Arcispedale S. Anna di Ferrara

**Anna Marra**, Responsabile UOS Area Farmaco UOC Farmacia Ospedaliera AOU Sant'Anna,  
Ferrara - - Segretario Regionale Sifo Emilia-Romagna

**Elisa Rozzi**, Responsabile per Attività Trasfusionale, Rete delle Malattie Rare e Rete della  
Genetica, Regione Emilia-Romagna

**Valentina Solfrini**, Responsabile HTA e Sviluppo Innovazione Staff DG AOU Modena

**Daniele Marchetti**, Vicepresidente IV Commissione Politiche per la salute  
e Politiche sociali

**Valentino Orlandi**, Presidente di "ALT" FERRARA - Associazione per la Lotta alla  
Talassemia Rino Vullo

**Valerio Biglione**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Luca Pinto**, Principal RWS presso IQVIA



Con il contributo incondizionato di



**f** | **ORGANIZZAZIONE**  
Anna Maria Malpezzi - 329 97 44 772

**t** | **SEGRETERIA**  
Elisa Spataro - 350 16 26 379  
Ramona Musso - 380 89 16 835

**y** | **in** | [segreteria@panaceascs.com](mailto:segreteria@panaceascs.com)



MOTORE  
SANITÀ

panacea

[www.motoresanita.it](http://www.motoresanita.it)