

Dossier
Ricerca farmaceutica

Terapia genica terzo pilastro per la cura dell'anemia mediterranea

Scenari. Con la tecnica Crispr è lo stesso paziente a essere donatore e con una sola somministrazione il 90% dei trattati non è più dipendente dalle trasfusioni e dalle sue complicanze

Francesca Cerati

La stessa Jennifer Doudna, dell'Università della California di Berkeley - che ha condiviso il Premio Nobel per la Chimica 2020 con la collega francese Emmanuelle Charpentier per lo sviluppo di Crispr-Cas9, l'enzima di editing genetico - a essere sorpresa. Dalla scoperta, avvenuta circa 10 anni fa, questa tecnica di ingegneria genetica (una sorta di forbici molecolari) è già diventata una terapia.

Ad ottenere la prima autorizzazione al mondo - a fine 2023 negli Usa e in Gran Bretagna e dal mese scorso anche in Europa - è stata la società americana Vertex Pharmaceuticals che, in collaborazione con Crispr Therapeutics, l'ha messa a punto (e commercializzata con il nome di Casgevy) per il trattamento dell'anemia falciforme (Scd) e della beta-talassemia dipendente da trasfusioni. Quest'ul-

sioni, che però crea ulteriori complicazioni.

Nelle persone sane, il corpo prende il ferro dai vecchi globuli rossi e li ricicla in nuovi globuli rossi, ma chi ha la beta-talassemia non ne produce di nuovi funzionanti e riceve costantemente ferro attraverso le trasfusioni, accumulandone in eccesso. Questo eccesso di ferro si accumula poi in organi come il cuore e il fegato compromettendone la funzionalità. Con l'avvento dei farmaci che aiutano l'organismo a eliminare il sovraccarico di ferro, negli ultimi decenni la talassemia da mortale si è trasformata in una malattia cronica, ma non è scevra da complicanze, come infezioni, malattie del fegato, alcune forme di cancro e di trombosi. L'alternativa è il trapianto di midollo da donatore compatibile, ma meno di 4 pazienti su 10 possono contare su questa opzione. Di fatto, l'aspettativa di vita di questi pazienti è circa di 20-25 anni meno rispetto alla popolazione normale, che diventano 30 nei pazienti con anemia falciforme.

L'editing genetico si candida quindi a diventare il terzo pilastro del trattamento della beta-talassemia, oltre che per l'anemia falciforme, anch'essa una malattia ematologica rara più difficile da tracciare e diagnosticare, ma che si stima che in Italia colpisca in forma grave circa 2mila persone. Ma chi sono i pazienti candidabili a questa terapia e quali benefici offre? Può garantire una prospettiva di vita di fatto analoga a quella del resto della popolazione? Ed è davvero possibile ridurre fino a zero l'incidenza delle diverse complicanze?

«Il prodotto può essere utilizzato nei pazienti con almeno 12 anni, per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche ma non è disponibile un donatore consanguineo compatibile - precisa Federico Viganò, country manager per l'Italia e la Grecia di Vertex Pharmaceuticals -. Rispetto ai benefici, si tratta di una terapia somministrabile in un'unica dose, e questo è certamente un punto di forza. Il fatto poi di essere un trattamento autologo e su misura, ovvero confezionato per ogni singolo paziente modificando le sue cellule ematopoietiche per riattivare la produzione di emoglobina funzionante, è un ulteriore vantaggio perché, a differenza del trapianto di midollo da donatore, non ci sono rischi di rigetto». È dunque risolutivo? «È un punto su cui ancora si dibatte - spiega Viganò -, ma i dati in nostro possesso, e che riguardano un follow up di 50 mesi (ben oltre

Il prodotto è indicato nei pazienti per i quali è appropriato il trapianto ma non è disponibile un donatore compatibile

tima, nota anche come anemia mediterranea, è una malattia determinata dalla mutazione dei geni che controllano la produzione di una delle due proteine che costituiscono l'emoglobina, il mezzo di trasporto dell'ossigeno nel sangue.

Si stima che in Italia vi siano circa settemila persone affette da beta-talassemia, concentrate soprattutto in alcune Regioni del Sud (Sicilia, Sardegna, Puglia) e del Centro-Nord (Lombardia, Piemonte, Emilia Romagna), e il 73% di questi pazienti è dipendente dalle trasfusioni (talassemia trasfusione-dipendente o Tdt).

Rispetto a 50 anni fa, la terapia di questa patologia è certamente migliorata, ma i pazienti sono dipendenti ogni 2-3 settimane dalle trasfusioni, devono assumere farmaci quotidianamente e monitorare costantemente i propri valori: una gestione che compromette la qualità di vita.

E anche se il 94% dei pazienti vive oltre 30 anni, il problema non si può certo dire risolto. Nella beta-talassemia, le mutazioni genetiche impediscono al corpo di produrre una quantità sufficiente di catena beta (l'emoglobina ha due parti, una catena alfa e una catena beta) e quindi i globuli rossi di chi soffre di questa malattia genetica non possono legarsi o trasportare il ferro. Da qui, la dipendenza dalle trasfu-



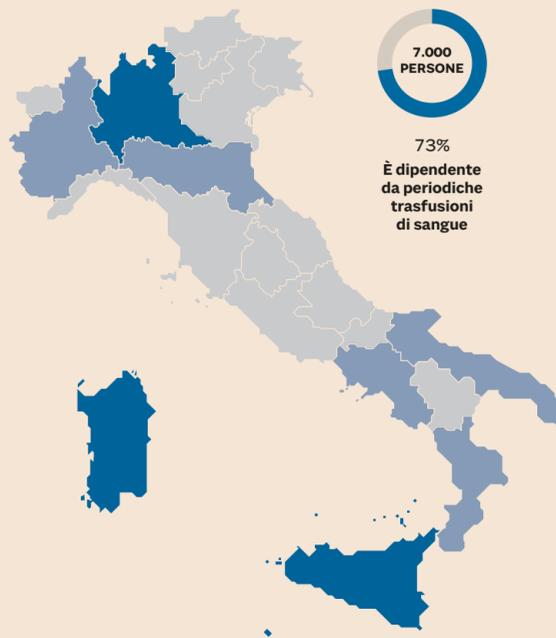
Terapia standard. i pazienti con beta talassemia sono dipendenti ogni 2-3 settimane dalle trasfusioni

Beta talassemia, i cluster in Italia

LA PREVALENZA REGIONALE

In Italia vivono circa 7.000 persone con beta-talassemia, concentrate soprattutto in alcune Regioni del Sud e del Centro-Nord

■ >9% ■ DA 5 A 9% ■ <5%



Fonte: elaborato da testo ufficiale Site (Società italiana Talassemie ed emoglobinopatie)

lo studio) indicano che il 90% dei pazienti trattati non sono più trasfusione dipendenti e il 94% non ha avuto crisi vaso occlusive. Fino adesso non c'è alcun segnale di decadimento dell'efficacia della terapia e anche i livelli di emoglobina sono paragonabili a quelli della popolazione normale. Ciò implica che i pazienti non sono soggetti alle complicanze a cui sono soggetti coloro che fanno le trasfusioni.

Lo scoglio più difficile da superare per le terapie avanzate è rappresentato dalla loro sostenibilità. È necessaria la collabora-

LA GESTIONE DELLA MALATTIA

Il paziente necessita di una regolare terapia trasfusionale: tra 1 e 3 sacche di sangue al mese

DA QUI, SI CALCOLANO



QUALITÀ DELLA VITA RIDOTTA

+ del 94%

Pazienti con talassemia trasfusione-dipendente (Tdt) che hanno perso almeno 1 giorno di lavoro o scuola al mese

+ del 40%

Pazienti che hanno dovuto ridurre l'orario lavorativo o cambiare lavoro a causa della malattia, con un tasso di disoccupazione mediamente più alto rispetto alla popolazione generale



FEDERICO VIGANÒ
Country manager per l'Italia e la Grecia di Vertex Pharmaceuticals

UN PERCORSO IN SEI TAPPE

Come funziona la cura su misura e in quali tempi

Sebbene Casgevy venga infuso nei pazienti una sola volta, non è un trattamento facile o veloce da ricevere. Si tratta di un percorso in 6 fasi, e la lunghezza e i tempi di alcuni passaggi possono variare da persona a persona. L'intero processo può richiedere mesi, fino a un anno. Nella prima fase, le cellule staminali ematopoietiche vengono raccolte dai pazienti e inviate a un laboratorio, dove vengono modificate attraverso Crispr. Dopo i test di qualità, le cellule trattate vengono spedite per l'uso. Prima che le cellule

modificate possano essere somministrate, i pazienti devono sottoporsi a un trattamento preparatorio con un chemioterapico, per eliminare eventuali cellule native dal midollo osseo. Questa fase di "condizionamento" è cruciale perché fornisce lo spazio alle cellule modificate di potersi innestare e crescere. Una volta reinfuse le cellule, i pazienti devono rimanere in ospedale fino a quando il loro sistema immunitario non si riprende e il rischio di gravi infezioni si riduce.

zione con le autorità regolatorie statali sul fronte dell'accesso e della disponibilità del trattamento (considerando anche le variazioni nei sistemi sanitari e nei meccanismi di rimborso nell'Unione europea). «Quando si parla di advance therapy, i modelli di valutazione utilizzati in passato non sempre sono applicabili - spiega Viganò -. Quindi una maggiore flessibilità rispetto ai modelli standard di rimborso sarà necessaria. Sappiamo che dovremo collaborare per trovare un punto d'incontro per rendere il trattamento disponibile in Italia il prima possibile». Italia che, tra l'altro, è uno dei Paesi con la più alta prevalenza e incidenza di beta-talassemia e che quindi ha già la quantità giusta di centri trapianto di eccellenza disponibili a effettuare il trattamento.

«Un primo accordo è stato fatto in Francia, che ha però una legge diversa - riprende e conclude Viganò -. Qui, la collaborazione con le autorità regolatorie ha portato all'accesso precoce alla terapia genica per i pazienti affetti da Tdt. In pratica, tutti i pazienti eleggibili possono accedere gratuitamente alla terapia prima del suo rimborso a carico del Servizio sanitario nazionale. Anche come Assobiotec stiamo discutendo la possibilità che anche in Italia si possa permettere ai pazienti di avere accesso a questi farmaci di particolare importanza scientifica prima ancora della discussione del rimborso».

Trasfusioni e visite rubano un mese all'anno

Indagine Elma
Pazienti e caregiver

Un anno composto solo da 11 mesi. Per chi ha la beta-talassemia il tempo scorre diversamente. Trasfusioni e visite in media occupano tre giorni al mese, 36 in un anno. In media sono quattro le ore impiegate ogni settimana per esami specialistici e 19 i giorni che ogni anno vengono dedicati solo alle trasfusioni. È quanto emerge dall'indagine nazionale condotta da Elma Research su un campione di 106 partecipanti, tra pazienti e caregiver.

«La dimensione del tempo è fondamentale nel vissuto dei pazienti con beta-talassemia: la necessità di dedicare così tanto tempo a cure e controlli influenza il modo in cui i pazienti vivono la loro vita», spiega Patrizia Amantini, direttore di ricerca Elma Research. I dati lo dimostrano: se si considerano i pazienti fra 21 e 40 anni si vede che il 46% afferma che la malattia modifica le abitudini, il 54% la possibilità di viaggiare, il 38% di avere una relazione stabile o sposarsi, il 42% di fare dei figli. «La presenza della beta-talassemia significa per molti pazienti dover chiedere spesso aiuto (68%) per la gestione dei

Quattro ore alla settimana per esami specialistici e 19 giorni per le trasfusioni

figli, per la cura della casa o per essere accompagnati alle visite; significa anche dover fare delle rinunce rispetto ai propri hobby e interessi, a vacanze e a momenti di relax in generale, e per il 30% corrisponde a un reset della propria vita in termini di lavoro e progetti familiari».

Nei pazienti con meno di 20 anni, i sentimenti comuni sono incomprensione, confusione e scoraggiamento; in quelli fra i 20 e i 45 anni a pesare di più sono solitudine e stress; mentre per quelli più anziani a condizionare la vita è, soprattutto, l'affaticamento. Per i caregiver sono sentimenti comuni incomprensione, stress e scoraggiamento. In generale più di tre pazienti su 10 pensano che la patologia abbia un impatto importante sulla loro vita, sentimento che si acuisce per la fascia più attiva, fra i 40-50 anni. Oltre il 30% richiede l'intervento di uno psicologo o uno psichiatra. «A partire dalla valutazione di questa dimensione di sottrazione del tempo (allo svago, agli affetti, allo studio o al lavoro) pensiamo sia fondamentale far emergere le sfide che devono affrontare i pazienti, ma anche come clinici e istituzioni debbano collaborare per trovare soluzioni e risolvere le criticità sul piano clinico e organizzativo», afferma Giovan Battista Ruffo, consigliere del Comitato direttivo Site. La Società scientifica, dopo aver promosso la campagna «Strade parallele. Beta-talassemia: voci, immagini, bisogni», tiene alta l'attenzione con altre iniziative di informazione e sensibilizzazione. Tra questi, la realizzazione di un booklet che raccoglierà le storie e le testimonianze dei pazienti insieme al contributo degli esperti che sono al loro fianco.

—Fr.Ce.