



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di specializzazione in Ematologia

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

Anno Accademico 2023/2024

Tesi di Specialità in Ematologia

***Trattamento con Luspatercept nei pazienti
con beta-talassemia trasfusione
dipendente: un'esperienza monocentrica.***

Relatori:

Chiar.mo Professor Roberto Massimo Lemoli

Dott.ssa Manuela Balocco

Candidata: Dott.ssa Morgana Schirru

Sommario

Abstract	2
Introduzione.....	4
Terapie attualmente disponibili.....	8
Obiettivi.....	16
Metodi.....	17
Risultati obiettivi primari.....	18
Discussione e conclusioni	21
Tabelle, figure, grafici	23
Bibliografia.....	30
Ringraziamenti.....	34

Abstract

Introduzione: Luspatercept è un farmaco il cui scopo è aumentare la produzione di globuli rossi maturi endogeni, agendo come stimolo maturativo eritroide. Il suo meccanismo d'azione consiste nel blocco di specifici ligandi della superfamiglia TGF- β (transforming growth factor-beta), con l'obiettivo di inibire la segnalazione aberrante di Smad2/3, che risulta particolarmente elevata nelle malattie caratterizzate da eritropoiesi inefficace. Il blocco di questa via stimola la differenziazione e la maturazione degli eritroblasti in stadio avanzato all'interno del midollo osseo. Nello studio BELIEVE Luspatercept è stato in grado di ridurre il carico trasfusionale di almeno il 33% nel 21,4% dei pazienti affetti da beta-talassemia trasfusione dipendente (TDT), rispetto al 4,5% del gruppo placebo tra le settimane 13-24. (1)

Obiettivi: il nostro studio retrospettivo ha come obiettivo analizzare l'efficacia e la tossicità di Luspatercept in una coorte monocentrica affetta da β -talassemia TDT. Come endpoint secondario è stato calcolato il valore di costo-efficacia del farmaco nello stesso subset di pazienti.

Metodi: Sono stati analizzati i dati di 20 pazienti di età superiore a 18 anni, affetti da β -talassemia (mutazioni gene β -globinico e triplicazione dei geni alfa) in terapia trasfusionale cronica e trattati con Luspatercept dal 2016 al 2024 presso il centro Microcitemia, Anemie congenite e Dismetabolismo del ferro degli Ospedali Galliera. Di seguito le caratteristiche dei pazienti: tutti i pazienti ECOG 0; età media all'avvio del farmaco 41 anni; 73% dei pazienti

splenectomizzati, il 27% con splenomegalia; genotipo B0/B0 27%. La media del numero di somministrazioni è stata di 20 dosi.

Risultati: Nel nostro centro il trattamento con Luspatercept è stato somministrato ad un totale di 20 pazienti. Di questi, 15 (75%) hanno ricevuto più di 6 dosi di Luspatercept e solo 8 (40%) proseguono attualmente il trattamento. I motivi della discontinuazione sono stati legati alla comparsa di eventi avversi correlati alla somministrazione del farmaco: dolori ossei in 5 pazienti (25%), ipertensione in 4 pazienti (20%), sintomi neurologici in 2 pazienti (10%), trombosi venosa (profonda o superficiale) in 2 pazienti (10%). Altri eventi avversi che si sono verificati in un numero inferiore di casi sono stati il calo ponderale e l'espansione di focolai extramidollari.

Come nello studio BELIEVE, i pazienti responders sono stati identificati in base alla riduzione del fabbisogno trasfusionale di almeno il 33% nell'arco di 24 settimane. Secondo questo criterio solo 3 pazienti sui 15 che hanno effettuato più di 6 somministrazioni di Luspatercept hanno raggiunto l'endpoint primario; un ulteriore paziente ha mostrato un miglioramento dei valori di emoglobina pre trasfusionale, aumentata di 0,7 g/dl. Tuttavia, in 7 (50%) pazienti sui 14 che hanno effettuato più di 6 dosi si è assistito comunque ha una riduzione del carico trasfusionale maggiore del 20%.

Nessun paziente ha avuto una riduzione tardiva del fabbisogno trasfusionale tra le 48 e le 72 settimane. Si è provato inoltre a valutare il costo-efficacia di Luspatercept, confrontandolo col gold standard, ossia il solo supporto trasfusionale. Dai dati rilevati è emerso che presso il nostro centro sono state necessarie un numero di fiale di Luspatercept pari a circa 11.350 euro per permettere il risparmio di un singolo concentrato eritrocitario (280 ml).

Conclusioni: Luspatercept ha mostrato di ridurre il fabbisogno trasfusionale significativamente in circa il 21% dei pazienti trattati (1). In successivi studi tali risultati sono stati confermati e si è assistito addirittura ad un incremento del numero di pazienti responsivi con follow-up più lungo. Tuttavia è stato evidenziato un numero maggiore di interruzioni del trattamento, la maggior parte delle quali per volontà del paziente, nonostante gli eventi avversi registrati non siano stati numericamente maggiori rispetto a quelli dello studio registrativo. (2) Nel nostro Centro le riduzioni del carico trasfusionale < 33% sono state inferiori all'atteso e si sono verificate tutte in pazienti con genotipo non-B0/B0. Il 47% dei pazienti ha mostrato comunque una riduzione del fabbisogno trasfusionale ma non significativa (<20%). Gli eventi avversi si sono inoltre presentati in un numero maggiore di casi e, sebbene alcuni di essi fossero gestibili con terapia farmacologica, molti dei pazienti hanno preferito discontinuare il trattamento. Il costo del farmaco per il Centro è stato inoltre molto impattante, alla luce di un beneficio in termini di risparmio trasfusionale modesto e limitato solo ad alcuni pazienti con caratteristiche specifiche. Per questo motivo è auspicabile che in futuro siano definite in maniera più precisa le categorie di pazienti in cui rendere prioritario il trattamento con Luspatercept.

Introduzione

Col termine "talassemia" si intende un gruppo eterogeneo di disordini ematologici correlati a alterazioni quantitative della sintesi della catene alfa e beta dell'emoglobina (Hb) che causano eritropoiesi inefficace e distruzione degli eritrociti nel sangue periferico, con conseguente anemizzazione.

L'eziopatogenesi di queste patologie è correlata alla presenza di alterazioni alleliche a livello dei geni dei cromosomi 16 e 11 che sono responsabili, rispettivamente, della sintesi della catena globinica alfa e della catena globinica beta che costituiscono la principale Hb dell'adulto.

Le sindromi talassemiche possono essere classificate in base alla catena globinica interessata in due macro-categorie: talassemia alfa e talassemia beta. Questi due gruppi a loro volta contengono delle sottocategorie, legate alla tipologia di alterazione della sintesi della globina, che può essere totalmente assente (α^0 o β^0) o ridotta (α^+ o β^+). (3) La gravità del fenotipo dipende dal numero di geni mancanti fra quelli preposti alla codifica per l'emoglobina (quattro per l'alfa, due per la beta).

Per quanto riguarda l' α -talassemia la gravità del quadro clinico dipende dal numero di geni α mancanti: nella maggior parte dei casi infatti il difetto sottostante lo sviluppo della patologia è legato alla delezione di uno o più di essi. Se ad essere coinvolto è un singolo gene α (genotipo $-/\alpha \alpha/\alpha$), tre geni per le catene α sono sufficienti per permettere una normale produzione di emoglobina e gli individui con questo genotipo sono definiti "*portatori silenti*". Questi individui possono presentare solamente una riduzione dei valori di volume corpuscolare medio (MCV) e contenuto cellulare medio di emoglobina (MCH). L'alterazione di due alleli (genotipo $-/- \alpha/\alpha$ o $-/\alpha -/\alpha$) è definita come "*tratto α -talassemico*" e, solitamente, permette una eritropoiesi quasi normale, con una presentazione clinica legata solo alla presenza di una lieve anemia microcitica. La malattia da HbH è causata dall'assenza di 3 geni su 4 (genotipo $-/- -/\alpha$) e si manifesta con la presenza di 2 tipi di emoglobine, entrambe instabili: il tetramero γ_4 (Hb di Barts) e il tetramero β_4 .

(HbH), entrambe con alta affinità per l'ossigeno. A livello clinico, la malattia da HbH presenta splenomegalia, anemia ipocromica normocitica di grado variabile e alterazione degli indici di emolisi; all'esame morfologico del sangue periferico sono osservabili caratteristici inclusi all'interno dei globuli rossi, i corpi di Heinz, formati dalla HbH precipitata e le "cellule a bersaglio". L'assenza di tutti i 4 geni α (genotipo $-\alpha -\alpha$) non è compatibile con la vita: durante la vita fetale gli eritroblasti producono regolarmente catene γ che, non trovando catene α a cui combinarsi, si uniscono a formare Hb Bart, con un'altissima affinità per l'ossigeno. Tale alterazione porta, oltre ad una severa anemia, ad idrope fetale con morte uterina o poco dopo la nascita.

La β -talassemia, a differenza dell' α -talassemia, è legata più frequentemente ad una mutazione puntiforme del gene β -globinico che altera la trascrizione dell'RNA o la traduzione della proteina: sono ad oggi noti più di 200 difetti molecolari patogenetici per tale patologia. In base al quadro genetico si classificano le seguenti forme:

- *Talassemia Minor*, correlato a eterozigosi per una mutazione talassemica.
- *Talassemia Major*, correlato a omozigosi o eterozigosi composta per mutazione talassemica. Il gruppo delle talassemie major a loro volta si dividono, in base al quadro clinico in:
 - *Talassemia trasfusione dipendente* (TDT)
 - *Talassemia non trasfusione dipendente* (NTDT)

La talassemia Minor è la forma eterozigote della β -talassemia e la sintesi della catena globinica è solo lievemente ridotta. La diagnosi è spesso incidentale perché il soggetto, definito anche come "portatore", è

paucisintomatico nella maggior parte dei casi, eccetto che per la presenza di una lieve anemia microcitica e ipocromica.

Nella TDT la sintesi delle catene β è severamente ridotta o assente e causa un eccesso di catene α libere, che precipitano formando corpi di inclusione.

Questi inclusi si localizzano sulla membrana cellulare e provocano sia lisi eritroblastica sia riduzione della produzione e sopravvivenza degli eritrociti maturi. La TDT se non trattata porta in età infantile allo sviluppo di una grave anemia congenita, cronica, associata a ittero ed epatosplenomegalia. Se non viene instaurato precocemente un corretto regime trasfusionale lo sviluppo somatico e sessuale del paziente è incompleto e gravemente ritardato.

L'iperplasia dell'eritrono midollare nelle ossa spugnose, secondaria all'anemia e alla iperproduzione eritropoietica, determina rarefazione delle ossa stesse che ha come risultato le caratteristiche alterazioni quali aspetto radiologico del cranio "a spazzola" e la facies "simil-asiatico". Infine, la deposizione tissutale di ferro multifattoriale causa danno liposomiale intracellulare con conseguente necrosi e deposizione di collagene. Il danno d'organo si concretizza in maniera più rilevante sotto forma di cardiomiopatia dilatativa, diabete mellito per insufficienza pancreatica, insufficienza ipofisaria, gonadica e surrenalica, cirrosi epatica.

La NTDT è solitamente correlata alla presenza di una doppia eterozigosi per geni talassemici "lievi" (β^-/β^-) o dalla associazione tra β -talassemia e α -talassemia a livello genico. I pazienti hanno un aumentato assorbimento intestinale di ferro, causato dall'anemia e dall'iperplasia eritropoietica, per cui è indicato effettuare un attento monitoraggio dell'emosiderosi. La terapia trasfusionale è spesso necessaria qualora a seguito dell'anemia cronica

compaiano sintomi correlati all'ematopoiesi extramidollare o alla presenza di ulcere invalidanti agli arti inferiori.

Terapie attualmente disponibili

La gestione della TDT richiede un approccio multidisciplinare e multispecialistico per affrontare le varie manifestazioni della malattia. La gestione dei pazienti e la sopravvivenza in centri di riferimento specializzati è associata a migliori risultati. L'educazione alla malattia per tutti i partecipanti al percorso del paziente è fondamentale e può essere raggiunta attraverso eventi dedicati e collaborazioni utilizzando materiali standardizzati supportati da organizzazioni nazionali.

Una delle sfide legate ad una patologia cronica come la talassemia è la transizione dei pazienti dalla assistenza sanitaria pediatrica a quella adulti, soprattutto al di fuori dei centri specializzati. Da un lato, gli ematologi pediatrici possono spesso voler mantenere i pazienti sotto la loro cura per timore di perderli nel sistema durante la transizione, ma alla fine affronteranno sfide nella gestione delle complicanze della malattia durante l'età adulta. Dall'altro lato, gli ematologi per adulti, che di solito hanno cliniche molto impegnate dedicate principalmente alle neoplasie ematologiche, possono dare meno priorità ai casi di talassemia.

Nei bambini, l'obiettivo è solitamente preservare la crescita e lo sviluppo normali ed evitare deformità ossee che potrebbero avere un impatto negativo sull'immagine di sé e sulla qualità di vita. La gestione ottimale nei bambini consiste nel mantenere i livelli di emoglobina e sovraccarico marziale a livelli

tali da prevenire lo sviluppo di morbidità future. Negli adulti con complicazioni l'obiettivo è evitare peggioramenti del quadro clinico e migliorare sopravvivenza e la qualità della vita. Nella fig. A sono sintetizzati i problemi a cui possono andare incontro i pazienti affetti da TDT nell'arco della loro vita, in base al supporto trasfusionale e alle terapie di supporto avviate (Fig 1.) (4)

Terapia trasfusionale

La terapia trasfusionale rimane il pilastro fondamentale del trattamento nei pazienti con TDT. L'obiettivo del trattamento secondo le linee guida TIF è mantenimento di emoglobina pre-trasfusionale compreso tra 9,5 e 10,5 g/dL, essenziale per sopprimere l'eritropoiesi inefficace. (5)

La fenotipizzazione precoce dei globuli rossi al momento della diagnosi è essenziale per ridurre al minimo il rischio di alloimmunizzazione e la difficoltà nel reperimento di sangue compatibile per i pazienti alloimmunizzati. (6) (7)

Sebbene le infezioni correlate alle trasfusioni fossero una preoccupazione importante per la sicurezza fino a qualche decennio fa, la maggior parte dei pazienti oggi riceve vaccinazioni appropriate e vengono eseguiti screening per le infezioni sia per i donatori sia per i riceventi.

Terapia chelante

Il sovraccarico di ferro è una delle complicanze principali della terapia trasfusionale cronica nei pazienti con anemie congenite, per cui il suo monitoraggio è un punto cruciale nella gestione di questi pazienti. Un'unità di concentrato eritrocitario contiene 200-250 mg di ferro, un paziente con TDT può ricevere 2-4 sacche al mese. Inoltre, a causa dell'eritropoiesi inefficace, si verifica un aumentato assorbimento intestinale di ferro dovuto alla

produzione da parte degli eritroblasti di GDF15 che inibisce la sintesi della epdicina. Il sovraccarico marziale non adeguatamente trattato provoca danni a livello epatico, cardiaco e ghiandole endocrine. Nella TDT, senza adeguata chelazione, il paziente muore in età infantile o adolescenziale per insufficienza cardiaca o aritmia. La valutazione seriale della ferritina sierica ogni 1-3 mesi viene usata per follow-up dei pazienti e le decisioni terapeutiche, ma non è un indicatore accurato del sovraccarico cardiaco e le sue fluttuazioni possano essere aspecifiche. (8) L'introduzione delle tecniche di risonanza magnetica (R2 e T2*) per stimare i livelli di ferro epatico e cardiaco ha rivoluzionato la cura dei pazienti, fornendo un metodo disponibile su larga scala e non invasivo per il monitoraggio del sovraccarico marziale. La concentrazione di ferro epatica (LIC) è in grado di prevedere accuratamente le riserve totali a livello di tutti gli altri organi. Idealmente, tutti i pazienti dovrebbero avere una valutazione iniziale con risonanza magnetica epatica e cardiaca dopo i 6-7 anni di età, con una frequenza di follow-up che può essere accorciata o estesa a seconda dei livelli di ferro epatico/cardiaco, del livello e della tendenza della ferritina sierica, della funzione degli organi e del benessere generale del paziente.(4) (9) In alcuni centri tale pratica viene anticipata il più possibile (fino ai 4 anni) qualora il bambino mostrasse una corretta compliance.

La chelazione del ferro viene comunemente avviata dopo circa 20 trasfusioni di globuli rossi o per valori di ferritina sierica ≥ 1000 ng/mL. Viene personalizzata in base al carico di ferro esistente e al carico trasfusionale con l'obiettivo di mantenere il livello di ferritina sierica del paziente < 1000 ng/mL per evitare morbilità e mortalità future.

Negli ultimi tre decenni sono stati sviluppati i chelanti del ferro, di cui 3 sono attualmente disponibili in Italia: la deferoxamina alla dose di 40-60 mg/kg (somministrazione sottocutanea, 8-12 ore al giorno per 5-7 giorni alla settimana), il deferiprone alla dose di 75-100 mg/kg/die (orale, tre volte al giorno) e il deferasirox alla dose di 14-21 mg/kg/die (orale, una volta al giorno). Tutti i chelanti del ferro hanno un'efficacia adeguata in monoterapia con effetti collaterali solitamente autolimitanti e mitigati con un monitoraggio appropriato e modifiche della dose. In caso di sovraccarico marziale grave è necessaria una terapia combinata o alternata.

La dose deve essere modulata in modo da ottenere un valore di ferritina < 1000 ng/ml, una LIC <7 mg Fe/g (peso secco) e un T2* cardiaco > 20 ms. LIC > 15 mg/g, valori di ferritina > 2500 µg/L o un T2* cardiaco < 20 ms sono indicatori di una chelazione inadeguata o inefficace.

La scarsa aderenza alla terapia chelante rimane la sfida più grande nella gestione pratica dei pazienti. Sebbene questo sia spesso ritenuto una conseguenza degli effetti collaterali o dell'intolleranza (che possono essere mitigati con la modifica della dose), è anche attribuito a un'educazione subottimale del paziente e alla mancanza di consapevolezza sui rischi a lungo termine del sovraccarico di ferro. Questo diventa una sfida soprattutto negli adolescenti che diventano più vulnerabili psicologicamente quando si tratta della gestione della malattia cronica. L'intervento di psicologi e assistenti sociali è fondamentale per affrontare l'aderenza in questo subset di pazienti.

Splenectomia

La splenectomia è in grado di eliminare i meccanismi extracorporeali responsabili della distruzione accelerata dei globuli rossi trasfusi nel torrente ematico garantendo una riduzione della richiesta trasfusionale. Attualmente la splenectomia è riservata ai casi di ipersplenismo o splenomegalia voluminosa e sintomatica. La riduzione dell'uso della splenectomia è da associare sia ai progressi nella sicurezza e nelle pratiche trasfusionali sia al rischio di infezioni sistemiche, eventi trombotici e ipertensione polmonare, anche in bambini e giovani adulti. Quando eseguita, i pazienti devono ricevere vaccinazioni profilattiche (polissaccaride pneumococcico 23-valente, Haemophilus influenzae, polissaccaride meningococcico B-C, influenza, Covid-19) e profilassi antibiotica fino all'età di 16 anni o per almeno due anni successivi. La terapia con aspirina dovrebbe essere considerata nei pazienti splenectomizzati con conta piastrinica elevata ($\geq 500 \times 10^9/L$). (10)

Idrossiurea

Sebbene ci siano alcune evidenze che mostrano il beneficio dell'uso dell'idrossiurea nei pazienti con TDT per ridurre la necessità di trasfusioni, queste derivano principalmente da studi monocentrici, piccoli e non randomizzati. Il beneficio è principalmente osservato nei pazienti con il polimorfismo Xmnl, il polimorfismo rs766432 nell'introne 2 del gene BCL11A, l'emoglobina Lepore, la $\delta\beta$ -talassemia o l'emoglobina E β -talassemia. Quando viene utilizzata l'idrossiurea, è necessario monitoraggio della conta ematica completa, della funzione epato-renale e gonadica e valutazione clinica dei possibili effetti collaterali gastrointestinali, neurologici o

dermatologici. L'uso dell'idrossiurea dovrebbe essere evitato durante la gravidanza. (4)

Trapianto di midollo osseo

Il trapianto di midollo osseo è l'unica opzione curativa attualmente disponibile e approvata da AIFA in Italia, ma il suo uso, a fronte di un allungamento dell'aspettativa di vita dei pazienti talassemici grazie all'introduzione della terapia ferrochelante, deve essere adeguatamente ponderato. Studi recenti in ambito pediatrico mostrano che, con le attuali procedure trapiantologiche e grazie ad un'attenta selezione dei pazienti, la sopravvivenza globale (OS) si attesta intorno al 88%, mentre la sopravvivenza libera da malattia (DFS) intorno all'81%, quando è disponibile un donatore familiare HLA-identico.

(11) Il rischio di GVH acuta o cronica si attesta in questo caso rispettivamente al 20% e 12% per i pazienti che ricevono cellule staminali provenienti dal midollo osseo e al 10% e 5% per quelle provenienti dal sangue periferico previa mobilizzazione. (12) Il tasso di mortalità correlato al trapianto è di circa il 13,8%, la stessa probabilità che un paziente talassemico muoia per complicanze cardiache. (11) L'uso del trapianto allogenico in pazienti adulti è limitato, soprattutto a causa del tasso di mortalità correlato al trapianto, che si assesta stabilmente intorno al 25%. Il trapianto da donatore familiare non HLA-identico al momento è eseguibile solo all'interno di trial clinici; il trapianto da donatore non familiare HLA identico può essere un'opzione percorribile in pazienti con alto rischio di complicanze trasfusione-correlate. (12) Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che nei pazienti talassemici è sufficiente un attecchimento maggiore del 20% per ottenere valori emoglobinici compatibili con la trasfusione indipendente,

nonostante la persistenza di un numero importante di cellule staminali residue dell'ospite. La patologia può quindi essere adeguatamente controllata senza una eradicazione completa dell'ematopoiesi patologica.

(13)

Terapia genica

Negli ultimi anni, diverse strategie di “gene addition” e “gene editing” sono entrate in fase di sperimentazione clinica, sia iniziale che avanzata, con l'obiettivo di affrontare la causa sottostante della talassemia TDT e di fornire un trattamento curativo in un'unica somministrazione. Questi approcci si basano su tecniche di aggiunta, modifica e silenziamento genico e richiedono la mobilizzazione, raccolta, selezione e modifica delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) del paziente, seguite da un trapianto autologo. È importante notare che l'uso del trapianto autologo con queste terapie geniche ed approcci di modifica genica elimina i rischi di complicazioni alloreattive, come la malattia del trapianto contro l'ospite e l'uso di farmaci immunosoppressori. Inoltre queste nuove tecnologie sono in grado di offrire un'opzione potenzialmente curativa a quei soggetti che non hanno un donatore HLA-compatibile. (14) (15)

Luspatercept e BELIEVE trail

Il Luspatercept o ACE-536 è una proteina di fusione ricombinante che lega in maniera specifica i recettori della superfamiglia TGF- β e stimola la maturazione dei progenitori eritroidi nella loro fase tardiva. Il farmaco ha ricevuto recentemente l'indicazione FDA, EMA e AIFA per la TDT. I dati preclinici su modelli murini hanno mostrato che il trattamento con RAP-536

(Murine ACE-536/Luspatercept) ha ridotto l'aggregazione delle catene α globiniche e l'emolisi, aumentando nel contempo la durata di vita degli eritrociti e migliorando il sovraccarico di ferro. Inoltre, RAP-536 ha aumentato la concentrazione di emoglobina e il conteggio dei globuli rossi (RBC), riducendo le comorbidità associate alla β talassemia, come la densità minerale ossea ridotta e la splenomegalia. (16) Nello studio di fase 1, 32 volontari sani sono stati randomizzati 3:1 per ricevere 2 dosi di luspatercept (0,0625–0,25 mg/kg) o placebo per via sottocutanea ogni 2 settimane. Luspatercept è stato ben tollerato e si sono osservati aumenti nella concentrazione di emoglobina e nei RBC già dopo la prima somministrazione. (17) Lo studio di fase 2, in aperto, non randomizzato, senza controllo e di ricerca delle dosi per valutare gli effetti di luspatercept nei pazienti con β talassemia ha arruolato 33 pazienti con NTDT e 31 pazienti con TDT. (18) Luspatercept è stato somministrato per via sottocutanea ogni 21 giorni (0,2–1,25 mg/kg). Nell'NTDT, l'obiettivo primario era l'incremento della emoglobina basale ad un valore ≥ 15 g/l per ≥ 2 weeks (senza la necessità di trasfusioni) ed è stato raggiunto nel 58% dei pazienti non trasfusione dipendenti (NTDT). Nei pazienti TDT, l'obiettivo primario era la riduzione del fabbisogno trasfusionale di almeno il 20% in 12 settimane e tale obiettivo è stato raggiunto nel 81% dei casi (95% CI 63.6, 92.8). Tali dati preliminari hanno portato all'elaborazione del BELIEVE trial, uno studio clinico di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del Luspatercept. Lo studio ha mostrato che la somministrazione di Luspatercept in 224 pazienti alla dose di 1-1.25 mg/kg era in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale del 33% rispetto al basale tra le 13 e le 24

settimane. La percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione del carico trasfusionale del 33% era maggiore nel gruppo trattato con Luspatercept rispetto a placebo (21,4% vs 4.5%), così come la percentuale di quelli che hanno avuto una riduzione di almeno il 50% (7,6% vs. 1,8%). (1) Inoltre è stata osservata una progressiva riduzione dei livelli di ferritina. Gli eventi avversi correlati al Luspatercept maggiormente osservati sono stati: dolore osseo, artralgie, vertigini, ipertensione e l'iperuricemia. Negli studi di efficacia e sicurezza a lungo termine è stato confermato che il Luspatercept è in grado di ridurre il carico trasfusionale. Sono state inoltre eseguite sottoanalisi ha indagato l'associazione tra i vari genotipi e la risposta a Luspatercept ed è stato evidenziato che nonostante le risposte nei pazienti con genotipo più severo (B0/B0) fossero inferiori, una riduzione del carico trasfusionale è stata osservata trasversalmente in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro genotipo. (1) (2)

Obiettivi

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di valutare l'utilizzo del Luspatercept all'interno del centro Microcitemia, anemie congenite e dismetabolismo del ferro degli Ospedali Galliera in termini di efficacia e tossicità. Si è scelto di utilizzare come indicatori di efficacia la riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% o di almeno il 20% rispetto al basale nel periodo compreso tra la prima somministrazione e le 24 settimane successive in pazienti che hanno effettuato almeno 6 somministrazioni di Luspatercept.

Come indicatori di tossicità sono invece stati valutati l'incidenza degli effetti collaterali, la loro gravità secondo i criteri "Common Terminology Criteria for adverse events" (CTCAE) versione 5.0 e la percentuale di pazienti che hanno discontinuato il trattamento: tutti gli eventi avversi devono essere comparsi o peggiorati durante il periodo di trattamento.

Come obiettivo secondario si è deciso di valutare il costo-efficacia dell'uso di Luspatercept rispetto allo standar-of-care, rappresentato dall'uso del regime trasfusionale.

Metodi

Lo studio retrospettivo ha coinvolto lo studio di 20 pazienti, trattati presso un unico centro, tra il 2016 e il 2024 ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki. La raccolta dati è stata approvata dall'ente E.O. Ospedali Galliera. All'interno dello studio sono stati raccolti i dati di tutti i pazienti di età superiore a 18 anni e diagnosi di TDT che hanno effettuato terapia con Luspatercept presso il centro Microcitemia, anemie congenite e dismetabolismo del ferro degli Ospedali Galliera. Per quanto riguarda gli obiettivi primari si è scelto di selezionare e analizzare solo i dati di coloro che avevano effettuato più di 6 dosi di Luspatercept, al fine di non creare bias statistici.

Le caratteristiche dell'intera coorte sono descritte nella Tab. 1, mentre quelle dei pazienti che hanno effettuato più di 6 somministrazioni di Luspatercept sono inserite nella Tab. 2.

I pazienti hanno ricevuto Luspatercept ogni 21 giorni; la dose iniziale è stata 1 mg/kg, aumentata poi a 1,25 mg/kg o ridotta a 0,8 mg/kg sulla base della tollerabilità e dell'efficacia come da scheda tecnica.

Risultati obiettivi primari

Nel nostro centro il trattamento con il Luspatercept è stato proposto a 20 pazienti. Di questi, 15 (75%) hanno effettuato più di 24 settimane di trattamento e solo 8 (40%) stanno attualmente proseguendo il trattamento. I motivi della discontinuazione sono stati legati alla comparsa di eventi avversi imputabili alla somministrazione del farmaco: dolori ossei in 5 pazienti (25%), ipertensione in 4 pazienti (20%), sintomi neurologici in 2 pazienti (10%), trombosi venosa (profonda o superficiale) in 2 pazienti (10%). È stato registrato un caso di calo ponderale e un caso di espansione di focolai extramidollari. (Tab. 3) Tutti gli eventi avversi sono descritti dalla scheda tecnica del Luspatercept, eccetto il calo ponderale; la maggior parte di questi erano di grado 1 o 2, solo 1 è stato di grado 3 di tipo neurologico (scotomi). Non sono stati riscontrati eventi di grado 4 o superiore riferibili al farmaco. Non si è verificato nessun decesso durante il trattamento.

In questo studio, così come nello studio approvativo del Luspatercept (BELIEVE), si è deciso di valutare la risposta in termini di riduzione del fabbisogno trasfusionale, che doveva essere di almeno il 33% nell'arco di 24 settimane di trattamento affinché i pazienti fossero definibili come "responder". 2 pazienti sono stati esclusi dalla valutazione perché non è stato possibile reperire la loro storia pretrasfusionale completa. Solo 3 (23%)

pazienti sui 13 che hanno effettuato più di 24 settimane di trattamento con Luspatercept e di cui era disponibile la storia pretrasfusionale completa hanno raggiunto l'endpoint prestabilito; un ulteriore paziente ha mostrato un miglioramento dei valori di emoglobina pre trasfusionale, aumentata di 0,7 g/dl. E' stato inoltre analizzato il fabbisogno trasfusionale dei pazienti a 48 e 72 settimane per identificare eventuali risposte tardive, tuttavia nessuno dei pazienti che non aveva ottenuto risposta a 24 settimane ha mostrato una riduzione maggiore del 33% ai successivi time-point. I pazienti che hanno risposto con una riduzione maggiore del 33% presentavano genotipo non-B0/B0 e in 2 casi su 3 erano splenectomizzati, mentre il terzo paziente presentava splenomegalia. (Tab 4.)

Al fine di meglio comprendere i risultati e l'eventuale risposta correlata alla somministrazione, sono state effettuate ulteriori analisi che hanno mostrato che il farmaco ha portato ad una riduzione del fabbisogno trasfusionale di almeno il 20% in 7 (54%) pazienti dei 13 che hanno effettuato più di 6 dosi. Di questi 7 pazienti, 5 (71%) avevano genotipo non-B0/B0, 6 (86%) erano stati sottoposti a splenectomia in passato, 1 (14%) presentava splenomegalia. (Tab 4.) Dei pazienti con riduzione del fabbisogno trasfusionale del 20% solo 3 (43%) su 7 proseguono tuttora la terapia; i restanti hanno interrotto per comparsa di dolori ossei di grado 1 o 2 o per comparsa di eventi certi o sospetti per trombosi (1 TVS; 1 scotomi).

Risultati obiettivi secondari

L'analisi costo-efficacia rappresenta il tipo di valutazione economica più frequentemente utilizzata in campo sanitario. Questo tipo di analisi considera

per ogni programma alternativo da valutare, il rapporto tra costi espressi in unità monetarie e benefici. La misura più usata a questo scopo è l'ICER (incremental cost effective ratio), $ICER=(C1-C0)/(E1-E0)$, dove C1 è il costo del nuovo trattamento, C0 il costo del vecchio trattamento, E1 l'efficacia del nuovo trattamento e E0 del vecchio trattamento. Stimando un costo di 180 +/- 20 euro per concentrato eritrocitario (280 ml), comune alla maggior parte dei paesi occidentali sviluppati (19), si è provato a stimare il costo- efficacia dell'utilizzo di Luspatercept nei pazienti talassemici TDT presenti all'interno dello studio. Il costo attuale di Luspatercept è di 6604,43 euro per 1 fiala da 75 mg. Si è scelto di effettuare le analisi sui 17 pazienti di cui era disponibile l'intera storia trasfusionale, indipendentemente dal centro di trattamento, dal numero di dosi somministrate e dalla durata del trattamento.

Durante il periodo analizzato (2016-2024) nei sei mesi precedenti la somministrazione di Luspatercept sono stati trasfusi in questi 17 pazienti un totale di 102.671 ml pari a circa 367 concentrati eritrocitari; tale parametro è stato usato come E0. Il costo ipotizzabile è quindi di 66.060 euro, che è stato utilizzato come C0. Nei sei mesi successivi alla prima somministrazione di Luspatercept sono stati invece trasfusi 85.140 ml pari a circa 304 concentrati eritrocitari per un costo ipotizzabile di 54.720 euro. Gli ml trasfusi sono stati usati come E1. Ipotizzando l'utilizzo delle sole fiale da 75 mg e non prevedendo sprechi nelle somministrazioni, nei primi 6 mesi dalla somministrazione del farmaco i pazienti hanno effettuato un totale di 8198 mg (109 fiale da 75 ml), con una spesa di 721.983 euro. Durante l'intero periodo in studio sono state effettuate presso il nostro centro 354 dosi di Luspatercept per un totale di 17863 mg di Luspatercept; la somma del costo

del Luspatercept in sei mesi e dei concentrati eritrocitari è stato utilizzato come C1. Ogni ml di sangue risparmiato è costato quindi 40,5 euro, ogni concentrato eritrocitario da 280 ml 11.350 euro. Il dato assume ulteriore rilevanza se si considera che il trattamento con Luspatercept non ha portato, nell'arco dei 6 mesi fissati, ad una riduzione significativa della ferrochelazione in nessun paziente. Nell'analisi effettuata non è stato possibile verificare se l'uso di Luspatercept abbia apportato benefici diversi e soggettivi quali miglioramento della qualità di vita, riduzione dell'astenia, riduzione della permanenza in ospedale per mancanza di dati raccolti nel tempo.

Discussione e conclusioni

Il panorama per il trattamento delle TDT è progredito notevolmente rispetto alle decadi passate, sia grazie alla maggiore sicurezza della terapia trasfusionale, sia grazie ai progressi nell'individuazione e nella gestione del sovraccarico marziale; conseguenzialmente l'aspettativa di vita dei pazienti è gradualmente aumentata.

Rimangono tuttavia alcune criticità, anche nei paesi sviluppati, legate alla limitata disponibilità di concentrati eritrocitari, agli eventi avversi legati alla terapia trasfusionale e alla ferrochelazione che impattano in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti e causano scarsa aderenza ai trattamenti proposti con un aumento della morbilità e della mortalità. (20)

In questo scenario, Luspatercept si inseriva come un farmaco in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti TDT, permettendo di diminuire il numero di concentrati eritrocitari trasfusi e quindi anche il tempo di

permanenza dei pazienti presso il centro di riferimento. La diminuzione del supporto trasfusionale avrebbe potuto permettere inoltre una diminuzione del sovraccarico marziale e la necessità di terapia ferrochelante.

Nella nostra esperienza tuttavia, il farmaco è stato in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale almeno del 33% solo in 4 (27%) pazienti su 15 e di almeno il 20% in 7 (47%) pazienti sui 15 che hanno effettuato più di 6 dosi.

Nessun paziente ha avuto una riduzione maggiore del 50% e nessun paziente ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale. Gli effetti collaterali dell'uso del Luspatercept, sebbene tutti di grado <3 eccetto un evento, hanno portato alla discontinuazione del farmaco nel 60% del totale dei pazienti e nel 47% dei pazienti che avevano raggiunto la riduzione del carico trasfusionale maggiore del 20%. Quest'ultimo dato permette un'ulteriore considerazione correlata ai pazienti cronici come quelli affetti da talassemia: il dato di compliance alla terapia con Luspatercept non è stato sempre adeguato.

Questo è probabilmente dovuto al fatto che i pazienti affetti da TDT sono pazienti ipermedicalizzati, abituati a terapia trasfusionale cronico e intolleranti agli effetti collaterali legati alla somministrazione di un farmaco come il Luspatercept che non considerano "necessario". Il dato correlato all'interruzione per ipertensione di grado <3 a di dolori ossei di grado <3 ne sono la prova: i pazienti hanno preferito discontinuare il farmaco piuttosto che assumere una terapia in grado di controllare il sintomo. Alla luce dei risultati in termini di efficacia, di tossicità e di costo-efficacia, rimane aperta la domanda sulla effettiva utilità del Luspatercept in questo gruppo di pazienti. E' possibile che fino ad ora le modalità di utilizzo del farmaco per mancanza di esperienza su una larga scala non siano state le migliori. In futuro è

auspicabile che si possano catalogare i pazienti per classi proprietarie, le quali favoriscano l'utilizzo di Luspatercept in pazienti con caratteristiche favorevoli. Studi recenti hanno infatti suggerito che i pazienti in cui è attesa una risposta più significativa sono quelli che hanno un moderato regime trasfusionale (< 4 CE/mese), con genotipo non-B0/B0, pazienti splenectomizzati, pazienti non in grado di sostenere un regime trasfusionale costante (es. scarsa disponibilità di sangue per fenotipo eritrocitario non comune) e nei pazienti con scarsa aderenza alla terapia chelante. (20)

Tabelle, figure, grafici

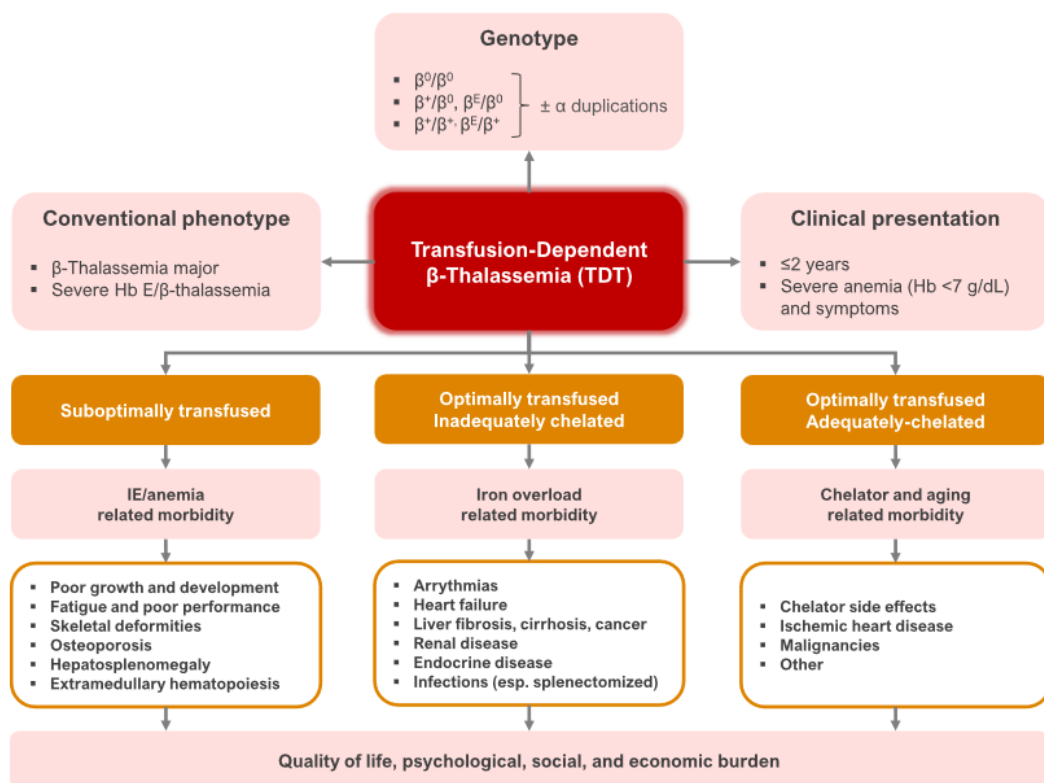


Fig. 1. Clinical profile of transfusion-dependent β -thalassemia (TDT). Hb, hemoglobin; IE, ineffective erythropoiesis.

Fig. 1 Profilo clinico delle TDT (4)

Numero dei pazienti	21
Età in anni, media (intervallo)	38 (60-19)
Sesso Maschile, numero (%)	10 (50)
ECOG 0, numero	20
Splenectomia, numero (%)	12 (60)
Splenomegalia, numero (%)	7 (35)
Focolai extramidollari, numero (%)	3 (2)
Genotipo B0/ B0, numero (%)	8 (40)
Genotipo B0/ B+, numero (%)	7 (35)
Genotipo B+/B+, numero (%)	4 (20)
Sovraccarico marziale epatico, n pz (%)	4 (20)
Sovraccarico marziale cardiaco, n pz (%)	0 (0)

Tab. 1 Caratteristiche dei pazienti trattati con Luspatercept tra il 2016 e il 2024

Numero dei pazienti	15
Età in anni, media (intervallo)	41 (60-19)
Sesso Maschile, numero (%)	8 (53)
ECOG 0, numero	15
Splenectomia, numero (%)	11 (73)
Splenomegalia, numero (%)	4 (27)
Focolai extramidollari, numero (%)	1 (7)
Genotipo B0/ B0, numero (%)	4 (27)
Genotipo B0/ B+, numero (%)	4 (27)
Genotipo B+/B+, numero (%)	6 (40)
Sovraccarico marziale epatico, n pz (%)	3 (20)
Sovraccarico marziale cardiaco, n pz (%)	0 (0)

Tab. 2 Caratteristiche dei pazienti trattati con almeno 6 dosi di Luspatercept tra il 2016 e il 2024

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5	Totale
Ipertensione numero (%)	1	3 (15%)	-	-	-	4 (20%)
Dolori ossei numero (%)	3 (15%)	4 (20%)	-	-	-	7 (35%)
TVS/TVP numero (%)	-	2 (10%)	-	-	-	2 (10%)
Embolia polmonare numero	-	-		-	-	0
Calo ponderale numero (%)		1 (5%)				1 (5%)
Sintomi neurologici numero (%)	-	1 (5%)	1 (5%)	-	-	2 (10%)
Focolai di ematopoiesi extramidollare sintomatici numero (%)			1 (5%)			1 (5%)

Tab. 3 Eventi avversi

	Riduzione <33%	Riduzione 20%
Numero dei pazienti	3	7
Età in anni, media (intervallo)	32 (19-47)	36 (19-55)
Sesso Maschile, numero (%)	1 (33)	3 (43)
ECOG 0, numero	3	7
Splenectomia, numero (%)	2 (67)	6 (86)
Splenomegalia, numero (%)	1 (33)	1 (14)
Focolai extramidollari, numero (%)	1 (33)	1 (14)
Genotipo B0/ B0, numero (%)	0 (0)	3 (43)
Genotipo B0/ B+, numero (%)	0 (0)	0 (0)
Genotipo B+/B+, numero (%)	3 (100)	4 (57)
Sovraccarico marziale epatico, n pz (%)	1 (33)	3 (43)
Sovraccarico marziale cardiaco, n pz (%)	0 (0)	0 (0)

Tab 4. Caratteristiche dei pazienti che hanno risposto a Luspatercept.

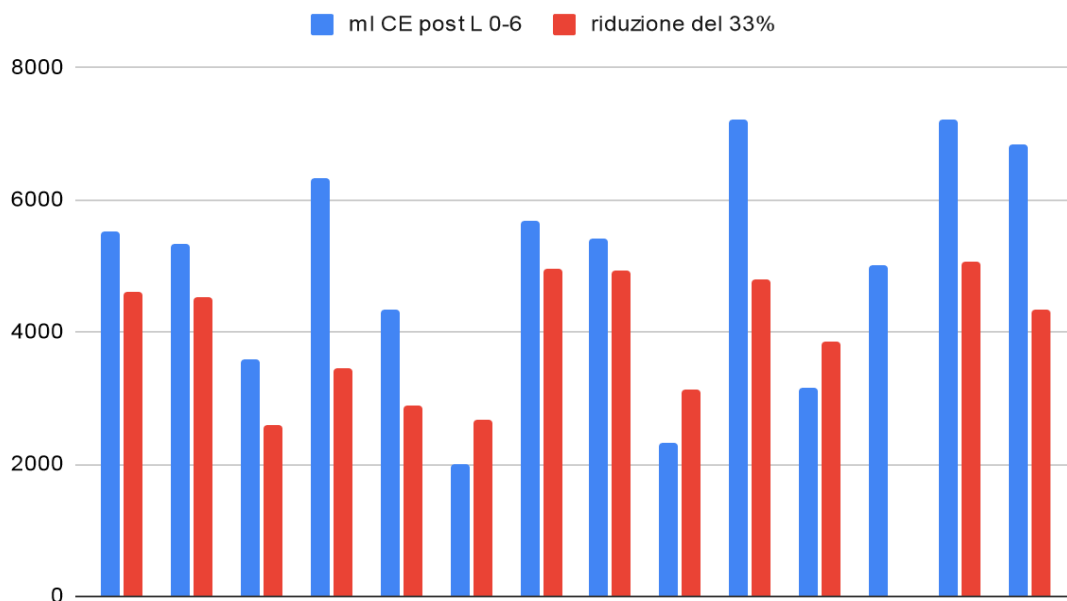


Grafico 1: Pazienti con riduzione di carico trasfusionale > 33%

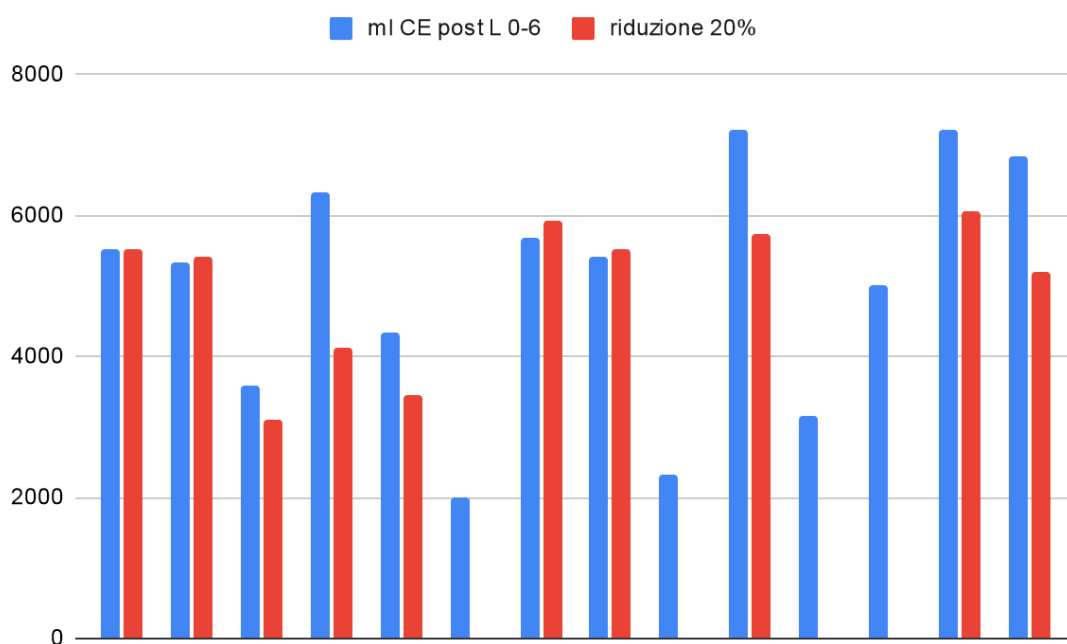


Grafico 2: Pazienti con riduzione carico trasfusionale > 20%

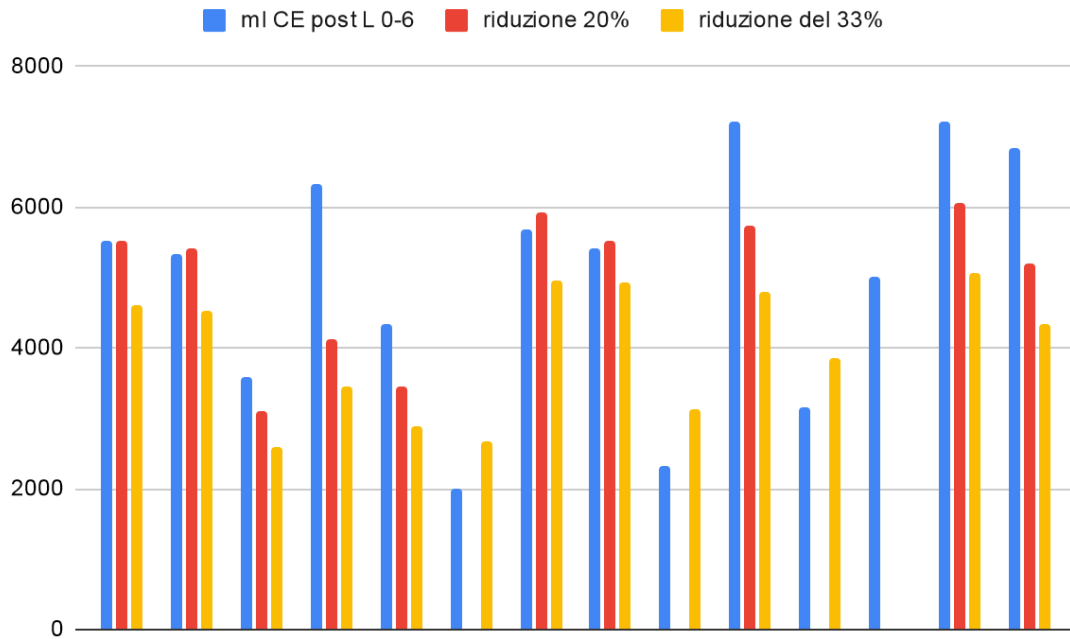


Grafico 3: Pazienti con riduzione carico trasfusionale > 33% e con riduzione >20%

Bibliografia

1. Maria Domenica Cappellini, Vip Viprakasit, Ali Taher, Pencho Georgiev, Kevin H. M. Kuo, Thomas D. Coates, Ersi Voskaridou, Hong Keng Liew, Idit Pazgal-Kobrowski, Gianluca Forni, Silverio Perrotta, Abderrahim Khelif, Ashutosh Lal, Antonis Kattamis, Efthymia Vlachaki, Raffaella Origa, Yesim Aydinok, Mohamed Bejaoui, P. Joy Ho, Lee Ping Chew, Ping Chong Bee, Soo Min Lim, Meng-Yao Lu, Adisak Tantiworawit, Penka Ganeva, Liana Gercheva, Farrukh Shah, Ellis J. Neufeld, Abderrahmane Laadem, Jeevan K. Shetty, Jun Zou, Dimana Miteva, Tatiana Zinger, Peter G. Linde, Matthew L. Sherman, Olivier Hermine, John Porter, Antonio Piga; The Believe Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 163. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-163>).
2. Maria Domenica Cappellini, Ali T Taher, Vip Viprakasit, Pencho Georgiev, Kevin H.M. Kuo, Natalia Holot, Valérie Vilmont, Loyse Felber Medlin, Wen-Ling Kuo, Yinzhai Lai, Luciana Moro Bueno, Sujit Sheth; Efficacy and Safety of Luspatercept in Patients Enrolled in the BELIEVE Trial: Data from the Phase 3b Long-Term Rollover Study. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3849. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-174089>
3. Eliezer A. Rachmilewitz, Patricia J. Giardina; How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118 (13): 3479–3488. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-300335>.)
4. El-Beshlawy A, Dewedar H, Hindawi S, Alkindi S, Tantawy AA, Yassin MA, Taher AT. Management of transfusion-dependent β -thalassemia (TDT): Expert insights and practical overview from the Middle East. *Blood Rev.* 2024 Jan;63:101138. doi: 10.1016/j.blre.2023.101138. Epub 2023 Oct 13. PMID:
5. Farmakis, D., Porter, J., Taher, A., Cappellini, M. D., Angastiniotis, M., & Eleftheriou, A. (2022). 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia. *HemaSphere*, 6(8), e732. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000732>
6. Furuseth MT, Alme C, Garvik LJ, Hellebostad M, Bechensteen AG, Akkök ÇA. Alloimmunization in transfused patients with constitutional anemias in Norway. *Transfus Apher Sci.* 2021 Oct;60(5):103257. doi: 10.1016/j.transci.2021.103257. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34420880.

7. Hindawi, S., Badawi, M., Elfayoumi, R., Elgemmezi, T., Al Hassani, A., Raml, M., Alamoudi, S. and Gholam, K. (2020), The value of transfusion of phenotyped blood units for thalassemia and sickle cell anemia patients at an academic center. *Transfusion*, 60: S15-S21. <https://doi.org/10.1111/trf.15682>
8. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012;120:3657–3669. doi: 10.1182/blood-2012-05-370098
9. Nathan Schloemer, Melissa Acquazzino, Rachel Phelan, Debra Schmidt, Lynnette Anderson, Sandra Steffes, Richard L. Tower, J. Paul Scott; Phlebotomy for Pediatric and Young Adult Oncology Patients Treats Transfusional Iron Overload. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 941. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.941.941
10. CARL H. SMITH, MARION E. ERLANDSON, GERTRUDE STERN, IRVING SCHULMAN; The Role of Splenectomy in the Management of Thalassemia. *Blood* 1960; 15 (2): 197–211. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V15.2.197.197>
11. Caocci G, Orofino MG, Vacca A, et al. Long-term survival of beta thalassemia major patients treated with hematopoietic stem cell transplantation compared with survival with conventional treatment. *Am J Hematol*. 2017; 92: 1303–1310. <https://doi.org/10.1002/ajh.24898>
12. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014 May;99(5):811-20. doi: 10.3324/haematol.2013.099747. PMID: 24790059; PMCID: PMC4008115.
13. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, Tonucci P, Rapa S, Angelucci E, Persini B, Agostinelli F, Donati M, Manna M. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Feb;25(4):401-4. doi: 10.1038/sj.bmt.1702151. PMID: 10723583.
14. Corbacioglu S, Frangoul H, Locatelli F, Hobbs W, Walters M. Defining curative endpoints for transfusion-dependent β -thalassemia in the era of

gene therapy and gene editing. *Am J Hematol.* 2024; 99(3): 422-429. doi:[10.1002/ajh.27166](https://doi.org/10.1002/ajh.27166)).

15. Srivastava A, Shaji RV. Cure for thalassemia major - from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica.* 2017 Feb;102(2):214-223. doi: 10.3324/haematol.2015.141200. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909215; PMCID: PMC5286930.

16. Suragani RN, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, Davies MV, Alexander MJ, Devine M, Loveday KS, Underwood KW, Grinberg AV, Quisel JD, Chopra R, Pearsall RS, Seehra J, Kumar R. Transforming growth factor- β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med.* 2014 Apr;20(4):408-14. doi: 10.1038/nm.3512. Epub 2014 Mar 23. PMID: 24658078

17. Attie KM, Allison MJ, McClure T, Boyd IE, Wilson DM, Pearsall AE, Sherman ML. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. *Am J Hematol.* 2014 Jul;89(7):766-70. doi: 10.1002/ajh.23732. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24715706; PMCID: PMC4173124.

18. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, Voskaridou E, Melpignano A, Filosa A, Caruso V, Pietrangelo A, Longo F, Tartaglione I, Borgna-Pignatti C, Zhang X, Laadem A, Sherman ML, Attie KM. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood.* 2019 Mar 21;133(12):1279-1289. doi: 10.1182/blood-2018-10-879247. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617198; PMCID: PMC6440118

19. [Impatto sui costi di un approccio PBM-based. Esperienza dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano \(proeventi.it\)](#)

20. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Kattamis A, Kuo KHM, Taher AT. Luspatercept for transfusion-dependent β -thalassemia: time to get real. *Ther Adv Hematol.* 2023 Aug 26;14:20406207231195594. doi: 10.1177/20406207231195594. PMID: 37645382; PMCID: PMC10460678.

Ringraziamenti

Vorrei riservare questo spazio finale della mia tesi di laurea ai ringraziamenti verso tutti coloro che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione della stessa.

Un sentito ringraziamento va al Professor Roberto Massimo Lemoli che mi ha seguito con paziente, in ogni step di specializzazione in Ematologia. Un ringraziamento va anche al Professor Fabio Guolo e alla dottoressa Paola Minetto, senza i quali, in primis, non mi sarei forse mai appassionata all'Ematologia. Avete avuto il merito di trasformare una brutta esperienza in qualcosa che è diventato uno dei fondamenti della mia persona. Grazie anche al Professor Maurizio Miglino, per quello che mi ha dato lavorativamente ma soprattutto umanamente: non mi sono mai sentita abbandonata.

Ringrazio il mio Tutor e relatrice, la dottoressa Manuela Balocco, per il suo prezioso aiuto nel condurre le ricerche, oggetto della mia tesi, presso l'azienda E.O Ospedali Galliera. Un grazie sentito a tutto il personale del Centro Microcitemia in cui ho svolto il tirocinio formativo complementare alla stesura della tesi, per l'ospitalità e per le conoscenze acquisite sul campo.

Grazie ai pazienti del centro Microcitemia. Ai più anziani per avermi insegnato il significato della parola resistere, ai bambini per avermi mostrato quanto di buono si può prendere dalle situazioni che ci si presentano davanti, buone e cattive che siano.

Grazie ai miei colleghi con cui ho condiviso gioie e dolori di questa specializzazione, in particolare grazie a Riccardo, Michela, Mattia, Giulia, Eugenia, Giorgia, Andrea, Anna Elisa, Simona e Elena. E' stata una battaglia, ma averla affrontata con voi l'ha alleggerita quanto era possibile.

Grazie a mio padre e a mio fratello che non mi hanno mai lasciata andare, anche quando sarebbe stato facile farlo.

Grazie a Davide, che si meriterebbe tutte le dichiarazioni d'amore del mondo, per le quali non basterebbe tutto il foglio. Sceglierci è stata la fortuna della mia vita. Grazie alla mia bambina, Corinna, la mia Ninni: spero tu non ti senta mai sacrificata, perché sei il centro del mio mondo e meriti ogni cosa bella che esista.

Grazie a mia madre anche se non saremo insieme: a volte mi chiedo cosa ne penseresti di tutto ciò e di me. Spero solo che tu sappia che mi hai resa ciò che sono. Mi manchi.