

# TERAPIA GENICA NEI PAZIENTI CON BETA TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE: VALUTAZIONE DELLA CANDIDABILITÀ UPDATE 2026

## Contatti

Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie - SITE

e-mail: [segreteria@ercongressi.it](mailto:segreteria@ercongressi.it)

## Sponsor/Funding

Per la stesura del presente documento non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nel presente documento. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere conflitti di interesse rilevanti, era stato previsto di applicare la seguente procedura: piena partecipazione ai lavori, con disclosure pubblica dell'interesse.

## Nota per gli utilizzatori

Il presente documento rappresenta lo strumento attraverso il quale trasferire le conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nell'agire clinico quotidiano.

Non offre degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata: tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari. Spetta, pertanto, alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

Data di pubblicazione: giugno 2026

## Gruppo di Lavoro

### PANEL AUTORI

Gian Luca Forni (Coordinatore)

Donatella Baronciani (Coordinatore)

Maddalena Casale

Lucia De Franceschi

Giovanna Graziadei

Filomena Longo

Simone Maggio

Raffaella Origa

Rosario Di Maggio

Valeria Maria Pinto

Monia Marchetti

Antonia Gigante

UOC Ematologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova

Fondazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in Italia ETS, Genova

Fondazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in Italia ETS, Genova

Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli», Napoli

Dipartimento di Medicina, Università di Verona & AOUI Verona

SS Emoglobinopatie e Disordini Ereditari del Metabolismo e del Sistema Immunitario, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

UOC Talassemie ed Emoglobinopatie – AOU Arcispedale S. Anna - Ferrara

Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Università degli Studi di Cagliari, Ospedale Pediatrico Microcitemico 'A.Cao', A.O. 'G.Brotzu', Cagliari

Malattie Rare del Sangue e degli Organi Emopoietici Ospedale Cervello, Palermo

Unità di Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana Policlinico San Martino, Genova

Dipartimento di Ematologia, Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Fondazione per la Ricerca sulle Anemie ed EMoglobinopatie in Italia ETS, Genova Società Italiana Talassemie ed

Emoglobinopatie – SITE

### PANEL REVISORI

Emanuele Angelucci

Aurelio Maggio

Silverio Perrotta

Dario Martino

Unità di Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Azienda Ospedaliera Metropolitana Policlinico San Martino, Genova

U.O.C. Ematologia II con Talassemia, Ospedali Riuniti P.O. Cervello Palermo, Palermo

Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli», Napoli

Paziente Informato

|      |                                                                                                                               |    |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Premessa.....                                                                                                                 | 6  |
| 2.   | Struttura del documento .....                                                                                                 | 7  |
| 3.   | Composizione del gruppo di sviluppo e gestione conflitti di interesse.....                                                    | 7  |
| 4.   | Obiettivi e ambito di applicazione .....                                                                                      | 7  |
| 5.   | Metodi .....                                                                                                                  | 7  |
| 5.1  | Fonti bibliografiche.....                                                                                                     | 8  |
| 5.2  | Sviluppo degli Statement .....                                                                                                | 8  |
| 5.3  | Aggiornamento.....                                                                                                            | 8  |
| 6.   | Indicazioni al trattamento.....                                                                                               | 9  |
| 7.   | Informazioni cliniche .....                                                                                                   | 9  |
| 8.   | Requisiti di valutazione.....                                                                                                 | 10 |
| 9.   | Età .....                                                                                                                     | 11 |
| 10.  | Genotipo beta globinico .....                                                                                                 | 13 |
| 11.  | Sovraccarico di ferro e sue complicanze epatiche .....                                                                        | 15 |
| 12.  | Cardiopatie .....                                                                                                             | 16 |
| 13.  | Valutazione infettivologica .....                                                                                             | 17 |
| 14.  | Endocrinopatia .....                                                                                                          | 18 |
| 14.1 | Fertilità .....                                                                                                               | 20 |
| 15.  | Nefropatia.....                                                                                                               | 20 |
| 16.  | Rischio trombotico ed emorragico .....                                                                                        | 21 |
| 17.  | Valutazione psico-sociale .....                                                                                               | 22 |
| 18.  | Checklist operativa.....                                                                                                      | 23 |
| 18.1 | Checklist Informazioni cliniche per valutazione candidabilità alla Terapia Genica Casgevy®<br>per pazienti $\beta$ -TDT. .... | 24 |
| 19.  | Bibliografia .....                                                                                                            | 25 |

## ACRONIMI

| Acronimo | Significato / Espansione                                                              |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| anti-HBc | Antibody to Hepatitis B core Antigen                                                  |
| β-TDT    | Beta-Thalassemia Trasfusione-Dipendente                                               |
| AIFA     | Agenzia Italiana del Farmaco                                                          |
| BFU-E    | Burst Forming Unit-Erythroid                                                          |
| CFU-E    | Colony Forming Unit-Erythroid                                                         |
| EASL     | European Association for the Study of the Liver                                       |
| Hb       | Hemoglobin                                                                            |
| HbF      | Fetal Hemoglobin                                                                      |
| HCT      | Hematopoietic Cell Transplantation                                                    |
| EBMT     | European Society for Blood and Marrow Transplantation                                 |
| EFS      | Event-Free Survival                                                                   |
| EHA      | European Hematology Association                                                       |
| EHRA     | European Heart Rhythm Association                                                     |
| EMA      | European Medicines Agency                                                             |
| EPO      | Eritropoietina                                                                        |
| ESC      | European Society of Cardiology                                                        |
| FE       | Frazione di Eiezione                                                                  |
| G-CSF    | Granulocyte Colony-Stimulating Factor                                                 |
| GA       | Gene Addition                                                                         |
| GE       | Gene Editing                                                                          |
| GVHD     | Graft versus Host Disease                                                             |
| HBV      | Hepatitis B Virus                                                                     |
| HBV-DNA  | Hepatitis B Virus DNA                                                                 |
| HBsAg    | Hepatitis B surface Antigen                                                           |
| HCV      | Hepatitis C Virus                                                                     |
| HIV      | Human Immunodeficiency Virus                                                          |
| HLA      | Human Leukocyte Antigen                                                               |
| HSC      | Hematopoietic Stem Cells (Cellule Staminali Emopoietiche)                             |
| HSCT     | Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Trapianto di cellule staminali emopoietiche) |
| ISS      | Istituto Superiore di Sanità                                                          |
| LIC      | Liver Iron Concentration                                                              |
| LSM      | Liver Stiffness Measurement                                                           |
| NYHA     | New York Heart Association                                                            |
| OS       | Overall Survival                                                                      |
| RBC      | Red Blood Cells (globuli rossi)                                                       |
| RM       | Risonanza Magnetica                                                                   |
| RM-T2*   | Tempo di rilassamento T2* (cardiaco o epatico)                                        |
| SITE     | Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie                                        |
| SSN      | Servizio Sanitario Nazionale                                                          |
| TDT      | Talassemia Trasfusione-Dipendente                                                     |
| TG       | Terapia Genica                                                                        |
| TIF      | Thalassaemia International Federation                                                 |
| TMO      | Trapianto di Midollo Osseo                                                            |
| TRV      | Tricuspid Regurgitation jet                                                           |
| VOD      | Veno-Occlusive Disease                                                                |

## 1. Premessa

Il presente documento intende supportare i clinici e i centri specialistici nella valutazione dei pazienti candidabili alle nuove strategie terapeutiche, promuovendo un approccio uniforme e condiviso nella pratica clinica.

Le indicazioni riportate derivano dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e dalle indicazioni delle Autorità regolatorie (EMA/AIFA) e sono integrate con ulteriori valutazioni cliniche ritenute rilevanti dagli esperti ai fini di una appropriata definizione dell'idoneità dei pazienti alla procedura terapeutica. Particolare attenzione è dedicata alle specificità epidemiologiche della talassemia in Italia e alla loro rilevanza rispetto alle fasce di età attualmente considerate per l'accesso alla terapia.

L'identificazione iniziale del potenziale candidato e l'avvio del percorso valutativo dovrebbero preferibilmente avvenire presso centri italiani di riferimento per le emoglobinopatie, nell'ambito delle loro competenze cliniche e assistenziali.

Come previsto dalla normativa vigente e dalle procedure autorizzative dei centri trapianto, la decisione finale di eleggibilità, nonché la relativa responsabilità clinica e legale, compete esclusivamente al Direttore del Programma di Trapianto.

La determina AIFA n. 1249/2025 recita:

al paragrafo *Indicazioni Terapeutiche*: " ai pazienti affetti da  $\beta$ -Talassemia Trasfusione Dipendente ( $\beta$ -TDT con TDT di età maggiore uguale ai 12 anni che hanno una indicazione al trapianto allogenico in assenza di un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile."

al paragrafo *Modalità di somministrazione*: "«Casgevy®» deve essere somministrato in un centro di trattamento autorizzato da un medico con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con  $\beta$ -emoglobinopatie."

## **2. Struttura del documento**

Il documento viene proposto come strumento dinamico e aggiornabile. È strutturato in modo da consentire due livelli di consultazione: checklist con indicazioni pratiche collegate a capitoli che forniscono informazioni dettagliate su ciascun aspetto della materia.

## **3. Composizione del gruppo di sviluppo e gestione conflitti di interesse**

Gruppo di Lavoro è costituito da esperti della patologia, con competenze in ematologia, genetica medica, pediatria, trapianto di cellule staminali emopoietiche, epatologia, cardiologia, endocrinologia, nefrologia e psicologia clinica. Il presente documento è il risultato di un processo di consenso multidisciplinare volto a integrare le diverse competenze cliniche coinvolte nella gestione dei pazienti con  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente.

Tutti i componenti del Gruppo di Lavoro hanno dichiarato eventuali rapporti professionali, consulenze, attività di Advisory board, partecipazioni a studi clinici, finanziamenti per attività di ricerca o altri potenziali conflitti di interesse con aziende farmaceutiche o altri soggetti portatori di interesse.

I potenziali conflitti di interesse sono stati gestiti secondo i principi di trasparenza e indipendenza scientifica. Nessun conflitto di interesse è stato ritenuto tale da compromettere la partecipazione dei componenti al processo di elaborazione e approvazione del documento.

## **4. Obiettivi e ambito di applicazione**

Lo scopo del documento è fornire agli esperti di patologia dei centri specialistici un percorso che consenta di inviare il paziente al centro trapiantologico con una documentazione clinica terapeutica esauriente a supporto della decisione della definitiva eleggibilità alla TG da parte del Direttore del Programma di Trapianto di HSC.

## **5. Metodi**

Il presente documento è stato elaborato dalla Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE) come documento di consenso tra esperti finalizzato a supportare la valutazione della candidabilità alla terapia genica nei pazienti con  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente.

La sua elaborazione si è basata sull'integrazione di:

- indicazioni contenute nei documenti regolatori EMA e AIFA e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- evidenze scientifiche disponibili in letteratura;
- dati derivanti dagli studi clinici relativi alle terapie geniche e di gene editing (GE);

- esperienza clinica multidisciplinare dei componenti del Gruppo di Lavoro.

Per ciascun ambito clinico sono stati esaminati i dati disponibili e formulate considerazioni condivise dal panel, dalle quali sono stati derivati gli Statement riportati nel documento.

La formulazione degli Statement, attraverso un processo di confronto e condivisione condotto dal panel multidisciplinare, costituisce il riferimento operativo per la valutazione dei pazienti.

Gli Statement sono stati successivamente utilizzati per generare la checklist operativa, finalizzata a supportare una valutazione standardizzata, riproducibile e documentabile dei pazienti candidati alla terapia genica.

### **5.1 Fonti bibliografiche**

È stata effettuata una revisione della letteratura scientifica disponibile nelle principali banche dati biomediche internazionali (PubMed, Embase, Cochrane Library e ClinicalTrials.gov), con particolare attenzione agli studi riguardanti la terapia genica nella  $\beta$ -talassemia, ai documenti di consenso, alle linee guida e alle disposizioni regolatorie nazionali e internazionali.

La selezione delle fonti è stata effettuata sulla base della loro rilevanza clinica e della loro applicabilità alla pratica clinica italiana, considerando un intervallo temporale compreso tra gennaio 2021 e maggio 2026.

### **5.2 Sviluppo degli Statement**

Gli Statement sono stati elaborati dal Gruppo di Lavoro sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, delle indicazioni regolatorie (EMA, AIFA e Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e dell'esperienza clinica degli esperti. Essi rappresentano il consenso del panel sugli elementi ritenuti rilevanti ai fini della valutazione della candidabilità alla terapia genica e costituiscono la base per la predisposizione della checklist operativa. Gli Statement non sostituiscono le indicazioni autorizzative vigenti né la valutazione clinica individuale, che rimane di competenza del Direttore del Programma di Trapianto.

### **5.3 Aggiornamento**

Il documento sarà aggiornato periodicamente ogni 24 mesi, oppure anticipatamente in relazione alla disponibilità di nuove evidenze scientifiche, a modifiche delle indicazioni regolatorie, alla pubblicazione di nuove linee guida internazionali, all'approvazione di nuovi prodotti di terapia genica o di GE, oppure alla disponibilità di dati consolidati derivanti dall'esperienza post-marketing o da registri nazionali.

## 6. Indicazioni al trattamento

Casgevy® è indicato per il trattamento della  $\beta$  talassemia trasfusione dipendente (transfusion Dependent  $\beta$ -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni inclusi per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile.

*DETERMINA AIFA N. 1249-2025 Art. 2 (condizioni e modalità di impiego)*

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 4. Indicazioni Terapeutiche*

### Gruppo di Lavoro

**Statement 1.** Lo studio HLA per la disponibilità di un donatore deve essere eseguito su tutti i fratelli/sorelle e l'eventuale indisponibilità di un donatore HLA identico deve essere adeguatamente documentata.

## 7. Informazioni cliniche

Casgevy® deve essere somministrato in un centro di trattamento autorizzato da un medico con esperienza nel trapianto di HSC e nel trattamento di pazienti con  $\beta$ -emoglobinopatie che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con il medicinale.

*DETERMINA AIFA N. 256/2024 Indicazioni terapeutiche, Modo di somministrazione*

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 4. Informazioni cliniche, 4.2 Posologia e modo di somministrazione*

### Gruppo di Lavoro

Casgevy® deve essere somministrato esclusivamente presso centri di trattamento autorizzati che abbiano comprovata e documentata esperienza nella valutazione e nel trattamento delle talassemie e delle complicanze correlate.

**Statement 2.** Applicare rigorosamente i criteri indicati: la terapia deve essere somministrata in un centro di trattamento autorizzato e da un medico con esperienza nel trapianto di HSC e nella gestione di pazienti con  $\beta$ -emoglobinopatie o comunque in stretta collaborazione con tale specialista.

## 8. Requisiti di valutazione

Casgevy® è indicato per il trattamento della  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile.

*DETERMINA AIFA n. 1249-2025, Indicazioni terapeutiche*

I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'anamnesi di fabbisogno di almeno 100 mL/kg/anno o 10 unità/anno di trasfusioni di RBC nei 2 anni precedenti l'arruolamento. I pazienti dovevano avere inoltre un performance status secondo la scala di Lansky o di Karnofsky  $\geq 80\%$ .

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 5. Proprietà farmacologiche, 5.1 proprietà farmacodinamiche,  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente*

### Gruppo di Lavoro

**Statement 3.** Una documentazione clinica completa rappresenta il prerequisito importante per la corretta classificazione del paziente affetto da Beta Talassemia Trasfusione Dipendente ( $\beta$ -TDT) e consente:

- la corretta valutazione del fabbisogno trasfusionale annuale,
- la stima dell'*iron intake* e del sovraccarico marziale,
- la registrazione della presenza di allo-anticorpi eritrocitari,
- la documentazione di eventuali reazioni trasfusionali,
- la valutazione di organomegalie e di eventuali masse di eritropoiesi ectopica
- valutazione del danno d'organo.

È comunque importante che la documentazione clinica sia accurata e aggiornata, comprendendo i dati relativi alle trasfusioni, gli esami laboratoristici, le indagini strumentali e le complicanze associate. Altrettanto essenziale è la revisione approfondita dell'intera storia clinica del paziente, al fine di garantire una valutazione globale del suo percorso.

## 9. Età

Casgevy® è indicato per il trattamento della  $\beta$  talassemia trasfusione dipendente (transfusion dependent  $\beta$  thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni inclusi...

*DETERMINA AIFA N. 1249-2025, Art. 2 (condizioni e modalità di impiego)*

Casgevy® è indicato per il trattamento della  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni...

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 4. INFORMAZIONI CLINICHE, 4.1 Indicazioni terapeutiche*

Casgevy® non è stato studiato in pazienti di età  $> 35$  anni. La sicurezza e l'efficacia di Casgevy® in questa popolazione non sono state stabilite. Deve essere considerato il beneficio del trattamento nei singoli pazienti rispetto ai rischi del trapianto di HSC.

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 4. INFORMAZIONI CLINICHE, 4.2 Posologia e modo di somministrazione, Popolazioni speciali, Pazienti di età pari o superiore a 35 anni*

### Gruppo di Lavoro

In Italia la situazione epidemiologica per quanto riguarda la  $\beta$ -TDT è peculiare. Alla *survey* eseguita dalla SITE e condivisa con AIEOP del 2020, Giancesin et al (2025), hanno risposto 131 strutture sanitarie ed il numero dei pazienti TDT segnalati al 31/12/2019 era di 5205. La distribuzione dell'età di questi pazienti (Figura 1) mostra un picco (2537, 48.7%) nella fascia di età compresa tra i 36 e i 50 anni per un totale di 3343 oltre i 35 anni. Questa distribuzione è dovuta principalmente alla forte riduzione delle nascite di nuovi pazienti a seguito delle campagne di prevenzione che hanno avuto inizio a partire dagli anni '70.

Dalla distribuzione dell'età dei pazienti TDT evidenziata dalla-survey è stato possibile estrapolare che circa 751 pazienti TDT (95%CI 650-853) hanno compiuto 35 anni dal 2019 al 2025. Nel 2026 altri 68 pazienti avranno oltre 35 anni. Il totale dei pazienti *over 35* sarà quindi di circa 4000. Quindi pazienti fuori dal *range* di età indicato per accedere al GE.

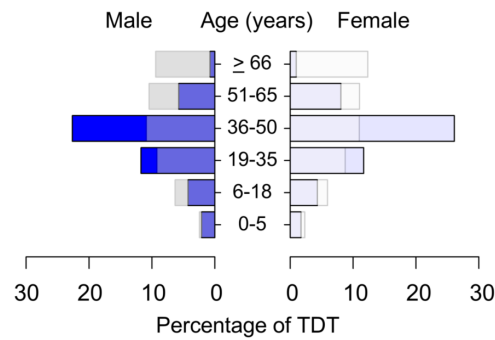


Figura 1 Distribuzione in età dei pazienti TDT (dati survey SITE 2020)

La frequenza delle complicazioni è diminuita nelle coorti di nascita più giovani ( $p < 0,001$  per confronti tra le coorti di nascita più anziane e quelle più giovani), mentre la distribuzione del tipo di complicanze è rimasta sostanzialmente la stessa. Particolarmente nelle coorti nate dopo il 1980, solo il 25% dei pazienti ha sviluppato la prima complicanza prima dei 35 anni, Forni et al. (2023).

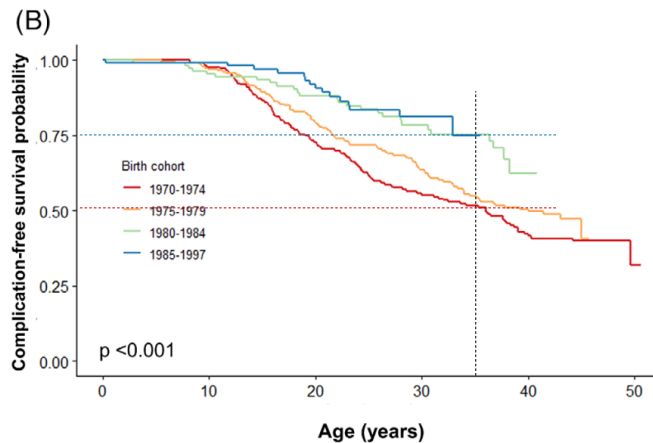


Figura 2 Sopravvivenza libera da complicanze in funzione dell'età nelle diverse coorti di nascita, Forni et al. (2023)

I dati disponibili in letteratura riguardanti i processi di invecchiamento del microambiente midollare in soggetti sani, studi condotti in soggetti anziani (età  $>65$  anni) hanno evidenziato come la mobilitazione di cellule CD34+ con G-CSF possa essere ridotta, ma adeguata a scopo trapiantologico.

**Statement 4. Limite inferiore di età.** Al momento le indicazioni delle autorità regolatorie sono le seguenti: Gene Addition (GA) per pazienti di età  $\geq 4$  anni; GE per pazienti di età  $\geq 12$  anni. Per quanto riguarda il GE sono stati recentemente pubblicati dati preliminari relativi alla popolazione pediatrica di età compresa tra 5 e 11 anni, che suggeriscono un profilo di efficacia e sicurezza potenzialmente sovrapponibile alle coorti di età maggiore. Tali evidenze, sebbene promettenti, non sono ancora state formalmente valutate dalle autorità regolatorie e non modificano pertanto le attuali indicazioni autorizzative.

**Limite superiore di età.** Il panel raccomanda di limitare l'accesso alla terapia genica (TG) ai pazienti di età superiore ai 35 anni. Il panel concorda che qualsiasi approccio di terapia genica oltre i 35 anni di età (che rappresenta il limite massimo previsto negli studi clinici della terapia di GE) debba essere considerato un caso eccezionale, da valutare secondo il principio della gradualità (ad esempio ampliando progressivamente la fascia di età dei pazienti), e solo in centri selezionati con ampia esperienza e qualificazione nell'erogazione della terapia genica e/o del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nei pazienti  $\beta$ -TDT. Tale valutazione potrebbe inoltre tenere conto di eventuali evidenze emergenti dalla letteratura internazionale e da esperienze cliniche maturate in altri Paesi, nei quali non siano stati definiti limiti superiori di età rigorosamente vincolanti.

## 10. Genotipo beta globinico

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                  |                                                                                       |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| E | Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CASGEVY (exagamglogene autotemcel)<br>$\beta$ -TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE |  |
|   | <input type="radio"/> Campo obbligatorio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                  |                                                                                       |
|   | <b>Indicazione approvata</b><br>Casgevvy è indicato per il trattamento della $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent $\beta$ -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile                                  |                                                                                  |                                                                                       |
|   | <b>Indicazione rimborsata</b><br>Casgevvy è indicato per il trattamento della $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (transfusion-dependent $\beta$ -thalassemia, TDT) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni e fino a 35 anni di età inclusi per i quali è appropriato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (haematopoietic stem cell, HSC) e non è disponibile un donatore consanguineo di HSC con antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA) compatibile |                                                                                  |                                                                                       |

|   |                                               |                                                                                                     |        |  |
|---|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--|
|   |                                               | $\beta\alpha/\beta\alpha$                                                                           |        |  |
|   |                                               | $\beta\alpha/\beta+$                                                                                |        |  |
| E | Il paziente è portatore del seguente genotipo | $\beta\alpha/\beta\epsilon$                                                                         |        |  |
|   |                                               | presenza di $\alpha$ -talassemia associata e > 1 delezione $\alpha$ , oppure $\alpha$ -duplicazioni | blocco |  |
|   |                                               | Altro                                                                                               | blocco |  |

*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Registro di Monitoraggio CASGEVY (exagamglogene autotemcel) per  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (TDT). Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E\_DC). Roma: AIFA; 2025. Disponibile presso il Registro di Monitoraggio AIFA.*

## Gruppo di Lavoro

L'impatto del genotipo  $\beta$ -TDT sugli esiti del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) non è mai stato oggetto di studio sistematico, ma è improbabile che abbia un effetto significativo. Tuttavia, le considerazioni possono differire nel contesto della terapia genica (TG).

La documentazione delle mutazioni del gene beta-globinico è utile sia per confermare la diagnosi di  $\beta$ -TDT, sia per prevedere la gravità clinica della malattia. Le mutazioni  $\beta^0$  aboliscono completamente la produzione di catene beta-globiniche, mentre le mutazioni  $\beta^+$  determinano una produzione fortemente ridotta ma non del tutto assente di emoglobina (Hb). Quest'ultima condizione può comportare una riduzione del fabbisogno trasfusionale e un'attenuazione del quadro clinico della talassemia.

Esistono inoltre diverse varianti genetiche non correlate direttamente alla mutazione della catena beta-globinica che possono modificare il fenotipo ematologico. Tra queste rientrano:

- mutazioni o polimorfismi che determinano un aumento della produzione di emoglobina fetale (HbF);
- e mutazioni dell'alfa-talassemia.

Le mutazioni dell'alfa-talassemia riducono la gravità della  $\beta$ -talassemia diminuendo lo squilibrio tra le catene globiniche. Questo effetto benefico è più evidente nei casi con doppie delezioni ( $-\alpha/-\alpha$  o  $--/\alpha\alpha$ ) o triple delezioni ( $-\alpha/--$ ) del gene alfa-globinico. Al contrario, la moltiplicazione dei geni alfa-globinici (ad esempio, una triplicazione  $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ) amplifica lo squilibrio tra le catene globiniche e aumenta la gravità della malattia.

È plausibile che questi modificatori genetici possano influenzare gli esiti del trattamento dopo terapia genica, ma le evidenze attualmente disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive.

È importante notare che, nello studio CLIMB 111, i pazienti con beta-talassemia associata a più di una delezione alfa o con moltiplicazioni dei geni alfa sono stati esclusi, a causa dell'incertezza sull'impatto clinico delle mutazioni alfa-globiniche sulla produzione di HbF e sul mantenimento di alti livelli di Hb dopo GE.

Inoltre, la delezione dei geni alfa è stata associata a un esito sfavorevole nei pazienti affetti da anemia falciforme sottoposti a GA.

**Statement 5.** I genotipi  $\beta$ - e  $\alpha$ -globinici devono far parte della documentazione clinica necessaria per l'avvio della valutazione di eleggibilità alla terapia genica. Tale requisito è coerente con quanto previsto dalla Scheda di Eleggibilità e Dati clinici (E\_DC) del Registro di monitoraggio AIFA per CASGEVY (exagamglogene autotemcel) nella  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente.

NOTA DEL PANEL: Sebbene la determina AIFA preveda l'esclusione dei pazienti con genotipo  $\beta^+/\beta^+$  e l'esclusione di pazienti con *copresenza di  $\alpha$ -talassemia associata e  $>1$  delezione  $\alpha$ , oppure  $\alpha$ -duplicazioni*, il panel esprime la propria perplessità in merito a tale criterio, poiché il panel ritiene che il criterio guida debba essere

rappresentato dalla caratterizzazione fenotipica della malattia ovvero dalla trasfusione-dipendenza, piuttosto che esclusivamente dal genotipo. Tale posizione è anche coerente con l'osservazione che nei trial clinici sono stati inclusi e trattati numerosi pazienti con mutazioni formalmente classificate come  $\beta^+$ , ma associate a produzione di catena  $\beta$  estremamente ridotta o pressoché assente (per esempio con mutazione IVS-I-110) e, più in generale, non era prevista una restrizione basata sul genotipo  $\beta^+/\beta^+$  se il paziente era trasfusione-dipendente.

## 11. Sovraccarico di ferro e sue complicanze epatiche

I pazienti che avevano un livello di ferro cardiaco severamente elevato (ossia pazienti con T2\* cardiaco inferiore a 10 ms mediante risonanza magnetica [RM]) o epatopatia in fase avanzata sono stati esclusi dallo studio. La RM del fegato è stata eseguita in tutti i pazienti. I pazienti con risultati della RM che dimostravano una concentrazione di ferro epatico  $\geq 15$  mg/g sono stati sottoposti a biopsia epatica per ulteriore valutazione. I pazienti con biopsia epatica che evidenziava fibrosi a ponte o cirrosi sono stati esclusi.

Compromissione epatica

Casgevy® non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è necessario un adeguamento della dose.

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 5. Proprietà farmacologiche, 5.1 proprietà farmacodinamiche,  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente)*

### Gruppo di Lavoro

La tossicità tissutale ferro-correlata è derivata dal prodotto di più fattori: quantità di specie reattive (*Non Transferrin Bound Iron, Labile Plasma Iron*), fattori genetici antiossidanti, fattori ambientali (antiossidanti alimentari, altri metalli come rame e selenio...); tempo di esposizione all'effetto tossico del ferro.

È stato inoltre dimostrato da studi *in vitro* che l'accumulo di ferro può influire anche sul microambiente midollare, con impatto negativo in termini qualitativi e quantitativi sui progenitori emopoietici HSC, compromettendo la migrazione, lo sviluppo, l'autorinnovamento e lo stato del ciclo cellulare.

In mancanza di dati relativi a pazienti sottoposti a GA o GE, è utile rifarsi all'esperienza nei trapianti di cellule staminali ematopoietiche. Lucarelli et al. (1990) avevano già indicato la presenza di fibrosi e di epatomegalia come fattori predittivi di esito negativo e, nonostante le successive critiche sulla definizione di epatomegalia, i

criteri originari mantengono la loro validità, considerando l'epatomegalia espressione dell'accumulo di ferro epatico e del tempo all'esposizione alle forme tossiche del ferro.

La fibrosi epatica può considerarsi un marker di esposizione al ferro ma anche ad agenti virali. Una storia di malattia epatica preesistente ed in particolare cirrosi, fibrosi ed epatite virale sono associate ad un 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. La classificazione di Pesaro, che stratifica i pazienti sulla base di tre fattori indipendenti (epatomegalia, fibrosi epatica e durata dell'esposizione alla terapia chelante), è ancora attuale perché sintetizza il risultato del controllo dell'accumulo di ferro mantenuto nel corso dell'intera vita. L'esperienza di Pesaro ha dimostrato che il controllo costante della tossicità da accumulo di ferro rappresenta il fattore determinante per l'esito trapiantologico.

Come sopra descritto, il sovraccarico di ferro epatico deve essere valutato unitamente alla fibrosi epatica.

I candidati ideali alla terapia genica per la talassemia sono quelli con fibrosi epatica assente o lieve (F0–F1 al Fibroscan® o RM eseguito da operatore esperto e confermato da più misurazioni, o Ishak 0–1(2) alla biopsia epatica).

**Statement 6.** In caso di Liver Stiffness Measurement (LSM) superiore o uguale a 8 kPa, indipendentemente dal valore di LIC è consigliato uno studio per valutare l'istologia del fegato (grado di infiammazione e fibrosi) mediante biopsia epatica. In caso di discrepanza tra LSM e biopsia, la biopsia epatica rappresenta il gold standard. Per pazienti con LSM <8 kPa (o biopsia epatica con score Ishak <III), la valutazione della LIC, che non costituisce criterio di eleggibilità ma solo criterio complementare alla valutazione della fibrosi, deve essere interpretata come segue:

- LIC  $\leq 7$  mg/g dw: paziente nella migliore condizione;
- LIC  $> 7$  e  $< 15$  mg/g dw: (ottenuti con due misurazioni consecutive), indicativa di sovraccarico marziale moderato, per il quale può essere considerata un'ottimizzazione e/o intensificazione della terapia chelante fino al raggiungimento di valori più favorevoli.
- LIC  $\geq 15$  mg/g dw: condizione associata a sovraccarico severo, in linea con i criteri di esclusione previsti dalla scheda AIFA; in tali casi è indicata una rivalutazione dopo trattamento chelante intensivo e successiva nuova valutazione epatologica.

## 12. Cardiopatie

### Gruppo di Lavoro

L'esito della procedura trapiantologica allogenica di cellule staminali emopoietiche è strettamente correlato alla presenza di un buon performance status, ad una adeguata ferro-chelazione in assenza di danno d'organo correlato al ferro e 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 e una delle maggiori cause di morbidità.

Il danno cardiaco da ferro si manifesta con insufficienza cardiaca, aritmie, morte improvvisa o scompenso cardiaco congestizio progressivo. La prevalenza e i fattori predittivi di complicanze cardiologiche nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico non è nota.

Nei trial clinici di terapia genica, un T2\* cardiaco <10 ms documentato mediante risonanza magnetica (RM) e la presenza di ipertensione polmonare clinicamente significativa rappresentano condizioni di esclusione alla terapia genica.

**Statement 7.** La valutazione cardiologica deve includere l'esclusione di condizioni cliniche incompatibili con il trattamento, mediante accertamenti strumentali e clinici documentati. In particolare, devono essere valutati:

Sovraccarico marziale cardiaco tramite RM-T2 eseguito negli ultimi 6 mesi; come da requisito AIFA:

- ecocardiogramma eseguito nel periodo post-trasfusionale per accertare eventuale ipertensione polmonare (velocità del jet di rigurgito TR >3.2 m/s), eventualmente confermata mediante cateterismo cardiaco;
- insufficienza cardiaca congestizia grave (classe  $\geq$ III secondo la *New York Heart Association* – NYHA);
- aritmia significativa che richieda terapia, come definita dalle linee guida dell'*European Heart Rhythm Association* (EHRA);
- ischemia miocardica documentata strumentalmente negli ultimi 12 mesi, come definita dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology* (ESC);
- miocardiopatia restrittiva strumentalmente dimostrata, come definita da linee guida ESC.

### 13.Valutazione infettivologica

Casgevy non è stato studiato in pazienti con infezione da HIV-1, HIV-2, HBV o HCV. Prima della raccolta delle cellule per la produzione del medicinale, deve essere eseguito lo screening per l'HIV-1, l'HIV-2, l'HBV e l'HCV ed eventuali altri agenti infettivi, in conformità alle linee guida locali. Casgevy non deve essere usato in pazienti con HIV-1, HIV-2, HBV o HCV in fase attiva. Per motivi legati alla policy del

produttore e ai requisiti di sicurezza del processo di manifattura del prodotto di terapia genica, è prevista l'esclusione di pazienti con sierologia positiva per HIV, anche in presenza di HIV-RNA negativo.

#### *RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 4. INFORMAZIONI CLINICHE*

*4.2 Posologia e modo di somministrazione, Pazienti sieropositivi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) o il virus dell'epatite C (HCV)*

#### **Gruppo di Lavoro**

La disponibilità di terapie antivirali efficaci e sicure che hanno dato ottimi risultati anche in pazienti con talassemia, indica di trattare i pazienti HCV-RNA positivi in quanto 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.

L'opportunità della terapia genica in soggetti con infezione occulta da HBV, che accettino opportuna profilassi e non abbiano altre controindicazioni, va valutata da caso a caso.

**Statement 8.** Tutti i pazienti devono avere una recente valutazione per le infezioni sopracitate.

### **14.Endocrinopatia**

#### **Gruppo di Lavoro**

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

Attualmente i disordini endocrinologici rappresentano le complicanze più frequenti e con il maggiore impatto sulla qualità di vita dei soggetti con TDT.

Recentemente, è stato calcolato che il rischio di sviluppare una nuova complicanza endocrinologica a cinque anni è pari a circa il 10%, anche in un gruppo di soggetti con valori soddisfacenti di ferritina, concentrazione epatica di ferro (*Liver Iron Concentration* – LIC) e concentrazione cardiaca di ferro (T2\*) al momento dell'osservazione. La tossicità del ferro è certamente il fattore causale principale per lo sviluppo di endocrinopatie, ma è evidente che i parametri di sovraccarico di ferro attualmente disponibili sono correlati ma non realmente predittivi per lo sviluppo di una nuova complicanza endocrinologica.

Come è stato osservato, i criteri di Pesaro per la stratificazione dell'outcome trapiantologico non sono direttamente correlati con i parametri quantitativi di sovraccarico di ferro ma sono l'espressione indiretta dell'intensità e della durata dell'azione tossica del ferro nel soggetto con talassemia. Parimenti, la presenza di endocrinopatie

preesistenti riflette la prolungata e precoce tossicità del ferro, non controllata da una adeguata terapia ferrochelante oppure causata dalla scarsa compliance del paziente.

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. Anche nell’anemia falciforme è stata osservata una ridotta mobilizzazione di cellule staminali emopoietiche, con necessità di cicli ripetuti di mobilizzazione per ottenere un numero adeguato di cellule da sottoporre alle procedure di GE. Diverse strategie sono state riportate per migliorare la mobilizzazione e la raccolta di cellule dai pazienti con ridotta mobilizzazione e probabilmente esse potrebbero rendersi necessarie anche per i pazienti talassemici affetti da alcune comorbidità, come il diabete.

Sebbene i dati della letteratura siano contrastanti, uno studio recente ha segnalato un possibile ruolo della carenza di vitamina D sul tasso di GVHD acuta nei pazienti trapiantati con TDT. Nonostante i limiti dello studio, si ritiene utile ribadire l’importanza di controllare i valori di vitamina D e supplementarla in caso di carenza, come già indicato per tutti i pazienti con TDT al fine di garantire una corretta salute ossea, anche prima di iniziare la procedura trapiantologica.

I dati sul rischio di sviluppare una complicanza endocrinologica dopo la procedura trapiantologica sono piuttosto limitati e rappresentano una priorità di ricerca individuata nella *Second Pediatric Blood and Marrow Transplant International Consensus Conference on Late Effects after HCT*.

In età pediatrica, l’accrescimento, alterato dalla malattia, può essere migliorato dalla terapia curativa ma la tossicità del regime di condizionamento e l’insorgenza di GVHD sono stati individuate come potenziali cause di compromissione della crescita dopo TMO. Tuttavia, la ridotta intensità del regime di condizionamento e l’assenza di GVHD fanno ipotizzare una riduzione del rischio di disturbi dell’accrescimento nella terapia genica.

Un ampio studio su una coorte nazionale di pazienti sottoposti a TMO in età pediatrica in maggioranza da donatore familiare con un follow-up di 12 anni, ha riportato un tasso dell’11% di patologia tiroidea, con ipotiroidismo in terapia sostitutiva nel 64% circa dei pazienti, 5% diabete, con insulino-dipendenza nell’80% dei casi, ipogonadismo nel 56% delle femmine e 14% dei maschi. Considerando i pazienti con >20 anni di età, venivano registrate gravidanze nel 40% delle donne (circa 7% da donazione di ovocita) e paternità nel 19% dei maschi (circa 5% da fecondazione in vitro). Il 51% dei soggetti non mostrava crescita nel target all’ultimo follow up, con una progressiva riduzione della DS per l’altezza nel tempo, significativamente associata all’età del paziente e al valore di ferritina sierica al TMO. Come osservato, la rilevanza di questi dati risiede nel fatto che possono essere generalizzati e diventare riferimento per la proiezione del rischio a lungo termine della terapia genica

sull'insorgenza delle complicanze a lungo termine. Pertanto, risulta fondamentale valutare preventivamente le complicanze endocrinologiche, per programmare un adeguato monitoraggio post- trapianto.

#### 14.1 Fertilità

I disturbi dello sviluppo puberale rappresentano una problematica endocrinologica frequente del paziente pediatrico con talassemia major, potendo manifestarsi in maniera variabile dal ritardo puberale all'arresto della progressione puberale, fino a quadri di ipogonadismo tra essi l'ipogonadismo ipogonadotropo è il quadro di più frequente riscontro. Prevalenza e gravità dell'ipogonadismo in pazienti con talassemia major variano ampiamente nelle diverse casistiche in funzione della fascia di età analizzata, del genotipo dei pazienti, della gestione del sovraccarico di ferro e delle complicanze associate. Secondo dati provenienti da 29 centri nel 2004 su un totale di 3817 pazienti adolescenti e adulti con talassemia major l'ipogonadismo aveva una prevalenza del 38% nelle femmine e del 43% nei maschi<sup>1,5</sup>. In uno studio recente su un'ampia coorte italiana seguita in maniera uniforme i tassi di disturbo dello sviluppo puberale e/o ipogonadismo risultavano del 31% nell'intera coorte e di circa il 7% nei pazienti fino ai 18 anni.

La discussione di questi aspetti in generale è una parte importante del percorso di gestione della malattia di base e deve essere affrontata da una equipe comprendente esperti di fertilità e psicologi.

**Statement 9.** Le patologie endocrinologiche preesistenti, compresa l'insufficienza surrenalica, devono essere valutate e segnalate.

Prima della procedura trapiantologica, utile valutare e supplementare la vitamina D in caso di carenza, come indicato dalle linee guida generali per la gestione della malattia.

I pazienti insulino-dipendenti è consigliabile che non siano considerati *High priority* per la TG.

Lo stato di fertilità dei pazienti deve essere valutato dal centro inviante al fine di programmare le misure adeguate all'eventuale preservazione.

#### 15.Nefropatia

Casgevy non è stato studiato in pazienti con compromissione renale, definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Non è necessario un adeguamento della dose.

*RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, 4. Indicazioni Terapeutiche, Popolazioni speciali, Compromissione renale*

### Gruppo di Lavoro

Nei pazienti con  $\beta$ -TDT, il danno renale può essere correlato al sovraccarico di ferro, all'ipossia cronica causata dall'anemia e/o alla tossicità farmacologica, principalmente dovuta agli agenti chelanti del ferro (deferossamina, deferasirox).

In questo contesto, non esiste una vasta esperienza derivante dal trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) che possa essere applicata, a causa dell'impossibilità di utilizzare farmaci immunosoppressori nefrotossici.

In letteratura sono state riportate diverse soglie per definire la malattia renale cronica. Tra gli esempi figurano:

- malattia renale con una clearance della creatinina calcolata  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (stadio 3a);
- oppure compresa tra 30 e 44  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  (stadio 3b).

I pazienti che presentavano tali condizioni sono stati esclusi dall'arruolamento negli studi registrativi di terapia genica (TG).

**Statement 10.** La funzionalità renale deve essere valutata e ben documentata in quanto i pazienti con funzionalità renale alterata devono essere considerati per la terapia genica con estrema cautela.

## 16. Rischio trombotico ed emorragico

### Gruppo di Lavoro

Nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT è noto uno stato di ipercoagulabilità, maggiormente evidente nei pazienti splenectomizzati, relativo alla presenza e all'entità di piastrinosi ed eritroblastosi periferica.

In rapporto alla procedura di mobilitazione delle cellule staminali periferiche e all'utilizzo di G-CSF, parte essenziale della terapia genica, è da valutare lo stato trombofilico dei pazienti, in termini di anamnesi positiva per eventi trombotici.

Considerando i trial pubblicati inerenti all'utilizzo della terapia genica nei pazienti affetti da  $\beta$ -TDT, l'anamnesi positiva per eventi trombotici costituisce un criterio di esclusione dall'arruolamento.

Emerge pertanto l'importanza della valutazione dello stato pro-trombotico ai fini dell'outcome trapiantologico.

**Statement 11.** Deve essere effettuata una indagine anamnesticca per eventi trombotici maggiori, che devono essere segnalati così come una terapia anticoagulante che non può essere sospesa.

La presenza di anticoagulante lupico e qualsiasi grave diatesi emorragica o altra condizione ematologica che possa aumentare il rischio di sanguinamento severo, durante la fase di aplasia, devono essere, adeguatamente, documentati.

La valutazione di eventuale ipersplenismo, riportando gli indici di consumo trasfusionale, dimensioni spleniche e indici emocromocitometrici, deve essere accurata.

## **17.Valutazione psico-sociale**

Se il Centro può avvalersi della consulenza di un servizio di psicologia clinica o psichiatrica preferibilmente con esperti nella gestione di pazienti affetti da emoglobinopatie, si consiglia di effettuare una valutazione psicopatologica e psicosociale per individuare fattori di rischio e di protezione.

Questa dovrebbe includere la misurazione del benessere psicologico per un *assessment* delle risorse psicologiche del paziente, l'identificazione di sintomi ansiosi o depressivi e il monitoraggio dello stress correlato alla terapia.

I bambini e gli adolescenti presentano caratteristiche emotive e cognitive differenti rispetto agli adulti, e quindi richiedono un approccio valutativo e di supporto specifico che coinvolga necessariamente i caregiver.

## 18. Checklist operativa

La checklist è stata costruita a partire dagli ambiti clinici emersi come rilevanti dal processo di revisione sistematica della letteratura e dall'esperienza clinica dei Centri italiani di riferimento, ed è strutturata per consentire una valutazione standardizzata, riproducibile e verificabile del paziente candidato alla terapia genica. Ogni passaggio corrisponde a uno specifico dominio clinico oggetto di valutazione (età, genotipo, sovraccarico di ferro, comorbidità d'organo, valutazione epatologica, infettivologica, endocrinologica, nefrologica, stato trombofilico e valutazione psico-sociale).

### **18.1 Checklist Informazioni cliniche per valutazione candidabilità alla Terapia Genica Casgevy® per pazienti $\beta$ -TDT.**

#### **– Requisiti organizzativi e documentazione clinica**

- ☐ Centro di trattamento autorizzato
- ☐ Medico con esperienza in trapianto HSC e gestione  $\beta$ -emoglobinopatie
- ☐ Formazione specifica sulla gestione di Casgevy
- ☐ Documentazione clinica completa e aggiornata (trasfusioni, esami, complicanze, organomegalie)
- ☐ Fabbisogno trasfusionale annuale documentato
- ☐ Stima iron intake e sovraccarico marziale
- ☐ Presenza/assenza di alloanticorpi eritrocitari e reazioni trasfusionali

#### **– Valutazione HLA**

- ☐ Studio HLA eseguito su tutti i componenti del nucleo familiare
- ☐ Indisponibilità di eventuale donatore HLA-compatibile adeguatamente documentata

#### **– Valutazione assetto alfa-beta globinico**

- ☐ Studio del genotipo Alfa e Beta-globinico

#### **Valutazione cardiologica**

- ☐ RM cardiaca T2\* (ultimi 6 mesi)
- ☐ Ecocardiogramma post-trasfusionale a max 10gg
- ☐ Assenza di scompenso cardiaco NYHA  $\geq$ III
- ☐ Assenza di ipertensione polmonare
- ☐ Assenza di aritmie clinicamente rilevanti
- ☐ Assenza di ischemia miocardica documentata negli ultimi 12 mesi
- ☐ Assenza di miocardiopatia restrittiva

#### **Compliance globale**

- ☐ Valutazione di compliance globale effettuata dal Centro curante

#### **– Fibrosi epatica**

- ☐ Valutazione non invasiva della fibrosi epatica (Biopsia indicata in caso di referto non invasivo dubbio, non conclusivo o borderline)

#### **– Sovraccarico di ferro epatico (LIC)**

- ☐ Misurazione tramite RM T2\*

#### **– Valutazione infettivologica**

- ☐ Documentazione completa HIV, HCV, HBV

#### **Valutazione endocrinologica**

- ☐ Endocrinopatie preesistenti documentate compreso diabete e suo stato di controllo, e dosaggio vitamina D
- ☐ Valutazione fertilità

#### **Valutazione nefrologica**

- ☐ Valutazione della Funzionalità renale documentata dal centro inviante

#### **Stato rischio trombotico-emorragico**

- ☐ Anamnesi per eventi trombotici maggiori
- ☐ Terapia anticoagulante non sospendibile segnalata
- ☐ Assenza di anticoagulante lupico o grave diatesi emorragica
- ☐ Valutazione di eventuale ipersplenismo documentata
- ☐ Valutazione splenomegalia e masse di EEM e valutazione markers di eritropoiesi inefficace

#### **Valutazione psico-sociale**

- ☐ Valutazione psicologica/psicosociale effettuata (se disponibile)
- ☐ Risorse psicologiche adeguate
- ☐ Coinvolgimento caregiver (se minore)

## 19. Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 256/2024. Exagamglogene autotemcel (CASGEVY®): indicazioni terapeutiche e modo di somministrazione. Roma: AIFA. 2024.
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 1249/2025. Condizioni e modalità di impiego di exagamglogene autotemcel (CASGEVY®) per il trattamento della  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente. Roma: AIFA. 2025.
3. Agenzia Italiana Farmaco (AIFA). Registro di Monitoraggio CASGEVY® (exagamglogene autotemcel) per  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente (TDT). Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (E\_DC. Roma: AIFA. 2025.
4. Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology* [Internet]. 2010. doi:10.1182/asheducation-2010.1.456
5. Angelucci E. Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. *Haematologica*. 2018;103(7):1094–6. doi:10.3324/haematol.2018.196071
6. Angelucci E. How I manage iron overload in the hematopoietic cell transplantation setting. *Blood*. 2025;145(4):372–82. doi:10.1182/blood.2023022500
7. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *The New England journal of medicine*. 2000;343(5):327–31. doi:10.1056/NEJM200008033430503
8. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014;99(5):811–20. doi:10.3324/haematol.2013.099747
9. Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1368(1):115–21. doi:10.1111/nyas.13027
10. Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia: Revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. *American journal of hematology*. 2017;92(5):411–3. doi:10.1002/ajh.24674
11. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous  $\beta$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(6):813–8. doi:10.1038/bmt.2016.7
12. Badawy SM, Beg U, Liem RI, Chaudhury S, Thompson AA. A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood advances*. 2021;5(2):570–83. doi:10.1182/bloodadvances.2020002948
13. Bagnara GP, Bonsi L, Strippoli P, Bonifazi F, Tonelli R, D'Addato S. Hemopoiesis in healthy old people and centenarians: well-maintained responsiveness of CD34+ cells to hemopoietic growth factors and remodeling of cytokine network. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2000;55(2):61–70. doi:10.1093/gerona/55.2.b61
14. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(1):45. doi:10.1016/s0889-8588(05)70277-x
15. Baronciani D. Age is a crucial determinant of GFRS with incidence of severe chronic GVHD reducing over time in haemopoietic cell transplantation for transfusion dependent thalassaemia: real world data from 2010–2021. An analysis of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Working Party Blood. 2024;144(Suppl.1. doi:10.1182/blood-2024-2136
16. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone marrow transplantation*. 2016;51(4):536–41. doi:10.1038/bmt.2015.293

17. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187–93.
18. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *The New England journal of medicine*. 1994;331(9):567–73. doi:10.1056/NEJM199409013310902
19. Brugger SA, Oesterreicher C, Hofmann H, Kalhs P, Greinix HT, Müller C. Hepatitis B virus clearance by transplantation of bone marrow from hepatitis B immunised donor [Internet]. Vol. 349. *Lancet* (London, England. 1997. doi:10.1016/s0140-6736(05)62893-0
20. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. Thalassemia. *Lancet*. 2021;397(10290):373–86.
21. Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM, Coppola R, Fiorelli G, Mannucci AP. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*. 2000;111(2):467–73. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02376.x
22. Cardiology ES. Guidelines for the diagnosis and management of cardiovascular diseases in patients with hematological disorders. ESC Clinical Practice Guidelines. Sophia Antipolis: ESC. 2023.
23. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, Noronha SV. On T2\* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519–28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641
24. Casale M, Baldini MI, Del Monte P. Good Clinical Practice of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies for the Management of Endocrine Complications. *J Clin Med*. 2022;11(7).
25. Casale M, Forni GL, Cassinerio E. Risk factors for endocrine complications in transfusion-dependent thalassemia. *Haematologica*. 2021;107(2):467–77.
26. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human  $\beta$ -thalassaemia. *Nature*. 2010;467(7313):318–22. doi:10.1038/nature09328
27. Chai X, Li D, Cao X, Zhang Y, Mu J, Lu W. ROS-mediated iron overload injures the hematopoiesis of bone marrow by damaging hematopoietic stem/progenitor cells in mice. *Scientific reports*. 2015;5:10181. doi:10.1038/srep10181
28. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, Chalevas P, Papatheodoridis GV. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(4):480–90. doi:10.20524/aog.2018.0266
29. Cianciulli P, Sorrentino F, Forte L, Palombi M, Papa G, Meloni C. Acute renal failure occurring during intravenous desferrioxamine therapy: recovery after haemodialysis. *Haematologica*. 1992;77(6):514–5.
30. Cíkili-Uytun M, Eroglu M, Ertem M, İleri DT, Ince E, Günay Kilic B. Thalassemia patients in transfusion dependent period and after hematopoietic stem cell transplantation: how are the psychiatric status and life quality of these patients? (Assesment of patients with beta-thalassemia and in patients who underwent HSCT. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;40(7):617–28.
31. Coates T. D. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. *Free radical biology & medicine*. 2014;72:23–40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.039
32. Daloglu H, Uygun V, Öztürkmen S, Yalçın K, Karasu G, Yeşilipek A. Pre-transplantation vitamin D deficiency increases acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major patients. *Clin Transplant*. 2023;37(2). doi:10.1111/ctr.14874
33. De Franceschi L, Angelucci E. Learn and Know" in the era of gene addition/gene editing-based approaches for sickle cell disease: the EHA-EBMT consensus paper. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60(6):749–50. doi:10.1038/s41409-025-02561-x

34. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C. Beta-thalassemia: renal complications and mechanisms: a narrative review. *Hematology*. 2019;24(1):426–38.
35. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of  $\beta$ -thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation*. 2014;129(3):338–45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002124
36. Díaz-García JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Niño MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(10):574–86. doi:10.1038/nrneph.2014.121
37. Egusa Y, Fujiwara Y, Syahrudin E, Isobe T, Yamakido M. Effect of age on human peripheral blood stem cells. *Oncology reports*. 1998;5(2):397–400. doi:10.3892/or.5.2.397
38. Ersler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(8):1360–5. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53416.x
39. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017. p. 370–98. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
40. European Medicines Agency. Zynteglo® (betibeglogene autotemcel). CHMP Assessment Report. 2019;(MP/166977/). 2019.
41. European Medicines Agency. CASGEVY® (exagamglogene autotemcel). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Summary of Product Characteristics). Amsterdam: European Medicines Agency. 2024.
42. European Medicines Agency. Exagamglogene autotemcel (Casgevy®). EMA/CHMP dossier EMEA/H/C/005763. Amsterdam: EMA. 2024.
43. Fadini GP, DiPersio JF. Diabetes mellitus as a poor mobilizer condition. *Blood reviews*. 2018;32(3):184–91. doi:10.1016/j.blre.2017.11.002
44. Fan FS, Tzeng CH, Hsiao KI, Hu ST, Liu WT, Chen PM. Withdrawal of immunosuppressive therapy in allogeneic bone marrow transplantation reactivates chronic viral hepatitis C. *Bone marrow transplantation*. 1991;8(5):417–20.
45. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. doi:10.1016/S0140-6736(24)00757-8
46. Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, Orofino MG, Giardini C, Stefano P. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood*. 2006;107(7):2984–92. doi:10.1182/blood-2005-08-3374
47. Forni GL, Giansin B, Musallam KM, Longo F, Rosso R, Lisi R. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with  $\beta$ -thalassemia major followed over 50 years. *Am J Hematol*. 2023. doi:10.1002/ajh.26798
48. Forni GL, Puntoni M, Boeri E, Terenzani L, Balocco M. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassemia major. *American journal of hematology*. 2009;84(5):317–8. doi:10.1002/ajh.21398
49. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*. 2024;390(18):1649–62. doi:10.1056/NEJMoa2309676
50. Frangoul H, de la Fuente J, Chopra Y, Meisel R, Amrolia PJ, Algeri M, et al. Exa-cel in Children with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia or Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2026 Jun 11. doi:10.1056/NEJMoa2603387 PubMed PMID: 42274009.

51. Giancesin B, Ferrero GB, Longo F, Barella S, Origa R, Lisi R. The Emerging Role of Liver Stiffness Measurement in Transfusion Dependent Thalassemia. *Am J Hematol*. 2026. doi:10.1002/ajh.70338
52. Giancesin B, Piel FB, Franceschi L, Forni GL, Group IHNS. Incorporating national disease burden in GBD estimates of haemoglobinopathies in Italy. *Lancet Haematol*. 2025;(v. doi:10.1016/S2352-3026(25)00286-8
53. Giancesin B, Piel FB, Musallam KM, Barella S, Casale M, Cassinerio E. Prevalence and mortality trends of hemoglobinopathies in Italy: a nationwide study. *Haematologica*. 2025;1. doi:10.3324/haematol.2024.286886
54. Goker H, Etgul S, Buyukasik Y. Optimizing mobilization strategies in difficult-to-mobilize patients: The role of plerixafor. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2015;53(1):23–9. doi:10.1016/j.transci.2015.05.011
55. Hirota Y, Okamura S, Kimura N, Shibuya T, Niho Y. Haematopoiesis in the aged as studied by in vitro colony assay. *European journal of haematology*. 1988;40(1):83–90. doi:10.1111/j.1600-0609.1988.tb00802.x
56. Hogan WJ, Maris M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Schoch HG. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*. 2004;103(1):78–84. doi:10.1182/blood-2003-04-1311
57. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on HCV in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis*. 2019. p. 10–23. doi:10.1016/j.dld.2018.09.022
58. Kalamara TVN, Zarkada EG, Kasimatis ED. Kidney transplantation in an adult with transfusiondependent beta thalassemia: A challenging case report and literature review. *Archive of Clinical Cases*. 2023;10(2):97–101.
59. Kirk P, Roughton M, Porter JB. Cardiac T2\* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120: 1961.
60. Lafferty HM, Anderson S, Brenner BM. Anemia: a potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1991;17(5).
61. Leonard A, Weiss MJ. Hematopoietic stem cell collection for sickle cell disease gene therapy. *Current opinion in hematology*. 2024;31(3):104–14. doi:10.1097/MOH.0000000000000807
62. Lidonnici MR, Aprile A, Frittoli MC, Mandelli G, Palcari Y, Spinelli A. Plerixafor and G-CSF combination mobilizes hematopoietic stem and progenitors cells with a distinct transcriptional profile and a reduced in vivo homing capacity compared to plerixafor alone. *Haematologica*. 2017;102(4):120–4. doi:10.3324/haematol.2016.154740
63. Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, Thompson CO. Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood*. 1984;63(3):502–9.
64. Locasciulli A, Alberti A, Bock R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D. Impact of liver disease and hepatitis infections on allogeneic bone marrow transplantation in Europe: a survey from the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group–Infectious Diseases Working Party. *Bone marrow transplantation*. 1994;14(5):833–7.
65. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(4):295–300. doi:10.1038/sj.bmt.1703826
66. Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Solinas S, Tomas JF. The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Transplantation*. 1999;68(10):1486–91. doi:10.1097/00007890-199911270-00010
67. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2024;390(18):1663–76. doi:10.1056/NEJMoa2309673

68. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Giardini C, Politi P, Baronciani D. Marrow transplantation in patients with advanced thalassemia. *The New England journal of medicine*. 1987;316(17):1050–5. doi:10.1056/NEJM198704233161703
69. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *The New England journal of medicine*. 1990;322(7):417–21. doi:10.1056/NEJM199002153220701
70. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C. Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. *The New England journal of medicine*. 1993;329(12):840–4. doi:10.1056/NEJM199309163291204
71. Mandrile G, Barella S, Giambona A, Gigante A, Grosso M, Perrotta S. First and Second Level Haemoglobinopathies Diagnosis: Best Practices of the Italian Society of Thalassemia and Haemoglobinopathies (SITE). *Journal of clinical medicine*. 2022;11(18):5426. doi:10.3390/jcm11185426
72. Marcoux C, Saliba RM, Wallis W, Khazal S, Ragoonanan D, Rondon G. Incidence and risk factors of early onset VOD/SOS differ in younger vs older adults after stem cell transplantation. *Blood advances*. 2024;8(5):1128–36. doi:10.1182/bloodadvances.2023011233
73. Marktel S, Scaramuzza S, Cicalese MP, Giglio F, Galimberti S, Lidonnici MR. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *Nature medicine*. 2019;25(2):234–41. doi:10.1038/s41591-018-0301-6
74. Meloni A, Barbuto L, Pistoia L, Positano V, Renne S, Peritore G. Frequency, pattern, and associations of renal iron accumulation in sickle/ $\beta$ -thalassemia patients. *Annals of hematology*. 2022;101(9): 1941. doi:10.1007/s00277-022-04915-7
75. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone marrow transplantation*. 2023;58(7):749–54. doi:10.1038/s41409-023-01992-8
76. Musallam KM, Cappellini MD, Viprakasit V, Kattamis A, Rivella S, Taher AT. Revisiting the non-transfusion-dependent (NTDT) vs. transfusion-dependent (TDT) thalassemia classification 10 years later. *American journal of hematology*. 2021;96(2):54–6. doi:10.1002/ajh.26056
77. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica*. 2013;98(6):833–44. doi:10.3324/haematol.2012.066845
78. Musallam KM, Taher AT. Mechanisms of renal disease in  $\beta$ -thalassemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(8):1299–302. doi:10.1681/ASN.2011111070
79. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(1):17–25. doi:10.1681/ASN.2005070757
80. Origa R, Ponti ML, Filosa A, Galeota Lanza A, Piga A, Saracco GM. Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (ITHACA-SITE). *American journal of hematology*. 2017;92(12):1349–55. doi:10.1002/ajh.24911
81. Ponti ML, Comitini F, Murgia D, Ganga R, Canu R, Dessi C. Impact of the direct-acting antiviral agents (DAAs) on chronic hepatitis C in Sardinian patients with transfusion-dependent Thalassemia major. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2019;51(4):561–7. doi:10.1016/j.dld.2018.12.016
82. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood reviews*. 2010;24(6):239–44. doi:10.1016/j.blre.2010.08.004
83. Price E. A. Aging and erythropoiesis: current state of knowledge. *Blood cells, molecules & diseases*. 2008;41(2):158–65. doi:10.1016/j.bcmd.2008.04.005

84. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, Delarue R, Le Quintrec M. Fanconi syndrome due to deferasirox. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(5):931–4. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.013
85. Ramos CA, Saliba RM, Pádua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giral S. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009;94(2):249–57. doi:10.3324/haematol.13756
86. Reed EC, Myerson D, Corey L, Meyers JD. Allogeneic marrow transplantation in patients positive for hepatitis B surface antigen. *Blood*. 1991;77(1):195–200.
87. Ruffo GB, Russo R, Casini T. Nephrological Complications in Hemoglobinopathies: SITE Good Practice. *J Clin Med*. 2023 Dec 2; 2023;12(23):7476. doi:10.3390/jcm12237476
88. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(11):1135–46. doi:10.1056/NEJMra050436
89. Sahu S, Agrawal A, Shrivastava J, Tonk S. Psychiatric disorders and caregiver burden in children with transfusion dependent  $\beta$ -thalassaemia and their caregivers. *World journal of clinical pediatrics*. 2023;12(3):125–32. doi:10.5409/wjcp.v12.i3.125
90. Sener D, Sadri S, Gursoy V. Investigation of Depression, Anxiety, Sleep Quality, and Fatigue in Thalassemia Major Patients: A Study of the Correlation Between Sleep Quality and Laboratory Findings. *Cureus*. 2024;16(10):72614. doi:10.7759/cureus.72614
91. Shah R, Badawy SM. Health-related quality of life with standard and curative therapies in thalassemia: A narrative literature review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1532(1):50–62. doi:10.1111/nyas.15100
92. Shenoy S, Angelucci E, Arnold SD, Baker KS, Bhatia M, Bresters D. Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(4):552–61. doi:10.1016/j.bbmt.2017.01.009
93. Sinakos E, Kountouras D, Koskinas J, Zachou K, Karatapanis S, Triantos C. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals in patients with  $\beta$ -thalassaemia major and advanced liver disease. *British journal of haematology*. 2017;178(1):130–6. doi:10.1111/bjh.14640
94. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology (Baltimore)*. 1999;29(6):1893–9. doi:10.1002/hep.510290609
95. Sun Q, Wu B, Lan H, Meng F, Ma X, Chen X. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for thalassaemia major based on an FBCA conditioning regimen. *British journal of haematology*. 2018;182(4):554–8. doi:10.1111/bjh.15438
96. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD. Thalassemia intermedia: revisited. *Blood cells, molecules & diseases*. 2006;37(1):12–20. doi:10.1016/j.bcmd.2006.04.005
97. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A, Viprakasit V, Cappellini MD. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. *Expert review of hematology*. 2021;14(10):897–909. doi:10.1080/17474086.2021.1977116
98. Taher AT, Musallam KM, El-Beshlawy A, Karimi M, Daar S, Belhoul K. Age-related complications in treatment-naïve patients with thalassaemia intermedia. *British journal of haematology*. 2010;150(4):486–9. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08220.x
99. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S. Splenectomy and thrombosis: the case of thalassemia intermedia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(10):2152–8. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03940.x
100. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(16):1479–93. doi:10.1056/NEJMoa1705342