

SIMPOSIO 1 Vertex

Il gene editing nei pazienti affetti da anemia falciforme:

esperienze cliniche, evidenze e lezioni per gestire meglio il futuro

Prof. Marco Zecca

S.C. Pediatria 1 – Generale e Oncoematologia Pediatrica
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia – Università degli Studi di Pavia

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

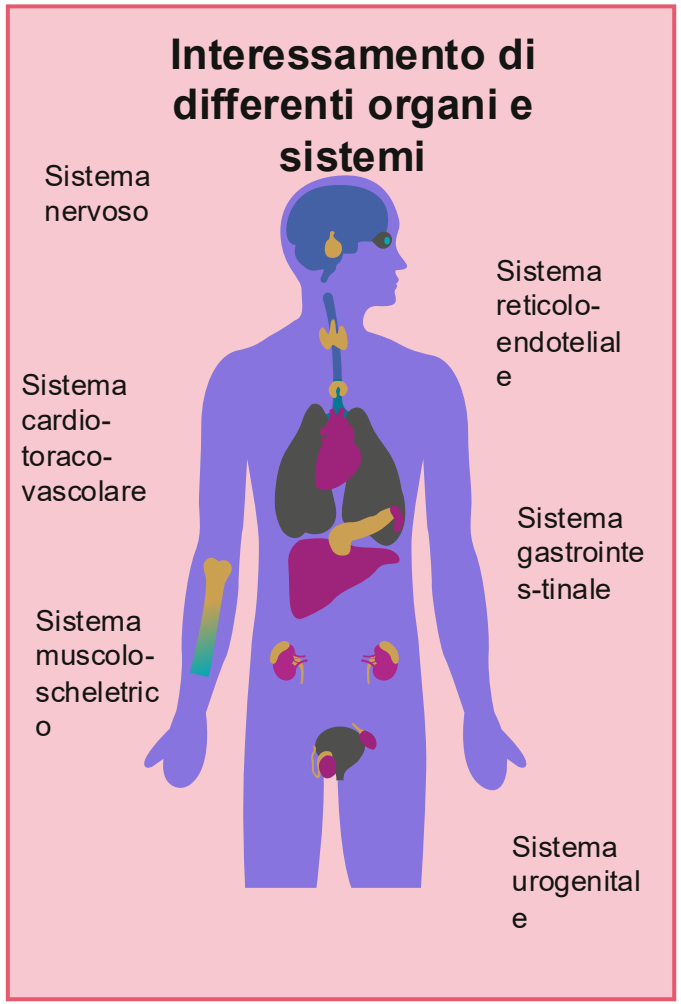
Dichiarazione sul conflitto di interessi

Rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario (ultimi due anni)

Azienda	Research support	Consulenza	Speakers' bureau	Advisory board
Amgen			X	
Clinigen		X		
Grifols			X	
Medac	X	X		X
Novartis			X	
Novo Nordisk				X
Vertex Pharmaceuticals		X		X

L’anemia falciforme è una malattia multisistemica grave

Il danno d’organo cronico richiede competenze diverse, prima, durante e dopo la terapia genica



Encefalo
Vasculopatia, stroke, doppler transcranico

Rene
Nefropatia, proteinuria

Osso
Necrosi avascolare, osteoporosi

Polmone
Sindrome toracica acuta, ipertensione polmonare

Milza / fegato
Asplenia funzionale, sequestro splenico/epatico, colelitiasi

Sangue
Crisi vaso-occlusive, alloimmunizzazione

Piel FB, et al. NEJM 2017; Kapoor S, et al. Mayo Clin Proc 2018.

Exa-cel: dal gene editing alla risposta clinica

MECCANISMO · PROCEDURA · INDICATORI DI EFFICACIA

Editing di BCL11A

CRISPR–Cas9 modifica l'enhancer eritroide di BCL11A nelle CD34+ autologhe, aumentando l'espressione di emoglobina fetale (HbF).

Procedura autologa

Mobilizzazione con plerixafor, raccolta e manifattura, condizionamento mieloablativo con busulfano, infusione e attecchimento.

Cosa misurare

- VOC severe e ricoveri;
- HbF e stabilità dell'editing;
- *Tossicità del condizionamento;*
- *Evoluzione del danno d'organo;*
- *Sicurezza a lungo termine.*

Frangoul H et al. N Engl J Med 2024;390:1649–1662 · EMA, Casgevy RCP

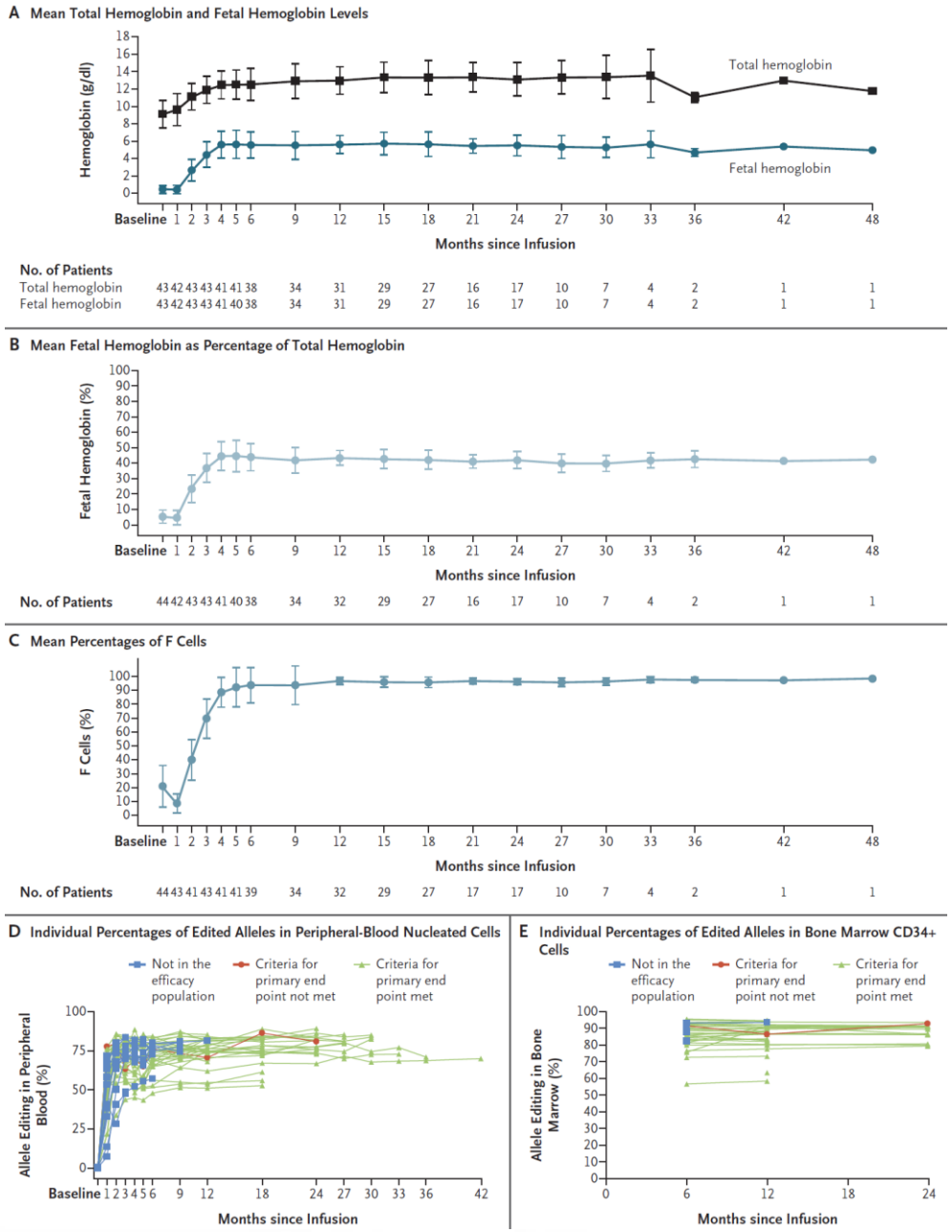
Exa-cel nella drepanocitosi: risultati

Coorte e procedura

46 pazienti trattati, 12 adolescenti e 34 adulti, età media 21,4 anni, 4,2 crisi vaso-occlusive all'anno al basale.
Cicli di raccolta: mediana 2, range 1-6.
Attecchimento neutrofili a 27 giorni, piastrine a 35.

Profilo di sicurezza

Profilo coerente con condizionamento mieloablativo e trapianto autologo.
Frazione allelica editata stabile.
Un decesso a 8,9 mesi per insufficienza respiratoria da COVID-19, non correlato. Nessuna neoplasia.

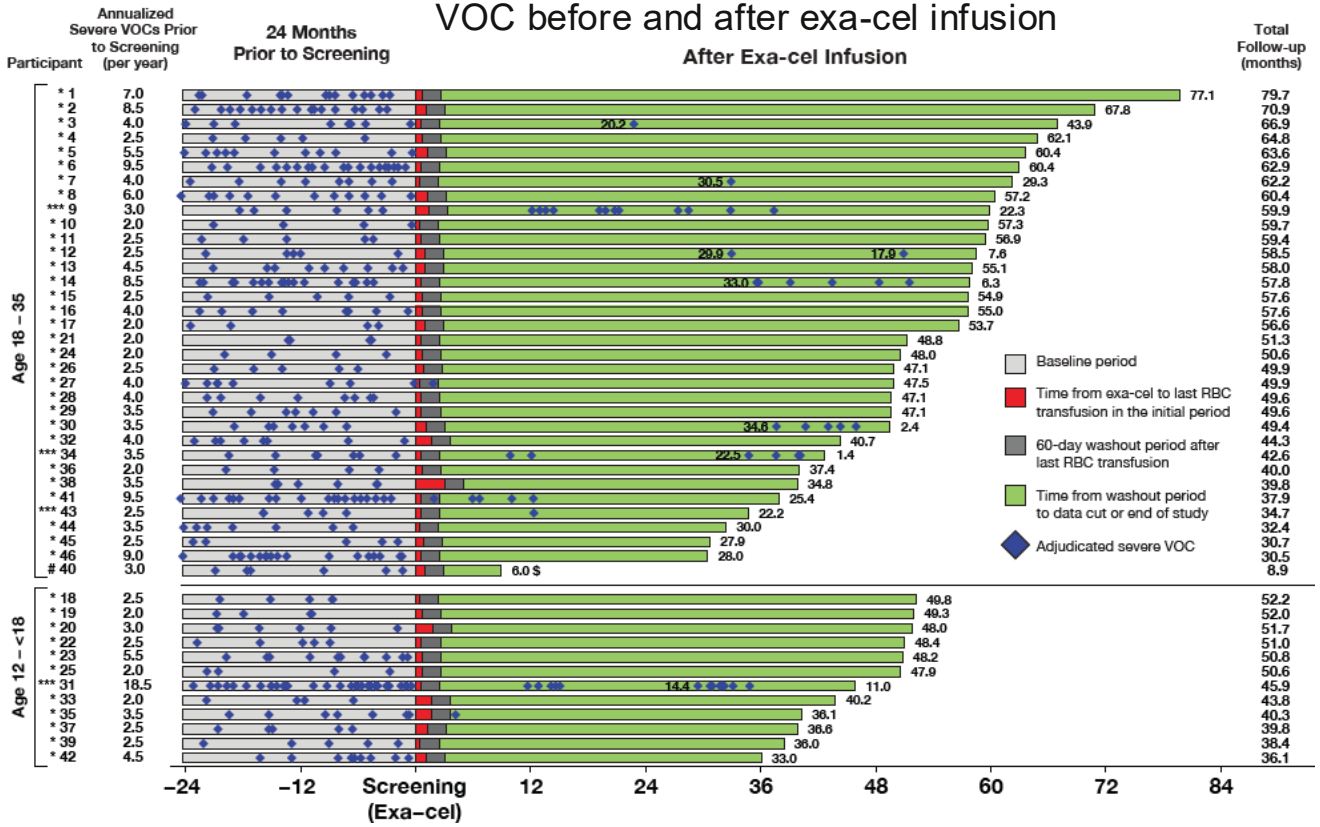


Frangoul H et al. N Engl J Med 2024;390:1649–1662 · CLIMB SCD-121 (cut-off pubblicazione 2024)

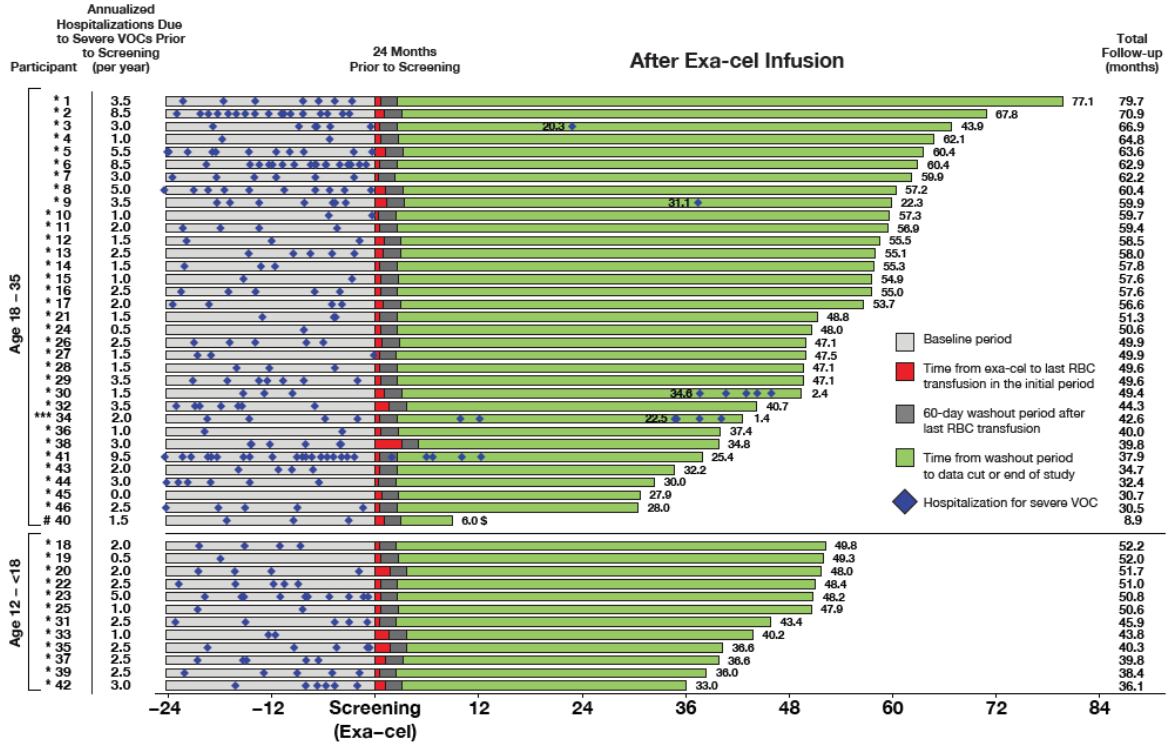
Exa-cel nella drepanocitosi: crisi vaso-occlusive e ospedalizzazione

CLIMB SCD-121 + CLIMB 131

VOC before and after exa-cel infusion



Hospitalization before and after exa-cel infusion



100%

liberi da VOC severe (VF12) in CLIMB 121 e CLIMB 131

3,2

Mediana anni senza crisi vaso-occlusive

100%

liberi da ospedalizzazione per VOC (HF12) in CLIMB SCD-121 e CLIMB-131

Durata mediana del periodo libero da ospedalizzazione: 3,4 anni (1,6–5,9).

Grupp SA, et al. Durable Clinical Benefits With Exagamglogene Autotemcel for Over 6 Years in Patients Aged 12 to 35 Years With Sickle Cell Disease With Recurrent Vaso-Occulsive Crises. HemaSphere. 2026;10(Suppl 1):EHA-3952 (PF1232) ;

Qualità di vita dopo Exa-cel: beneficio precoce ma variabile

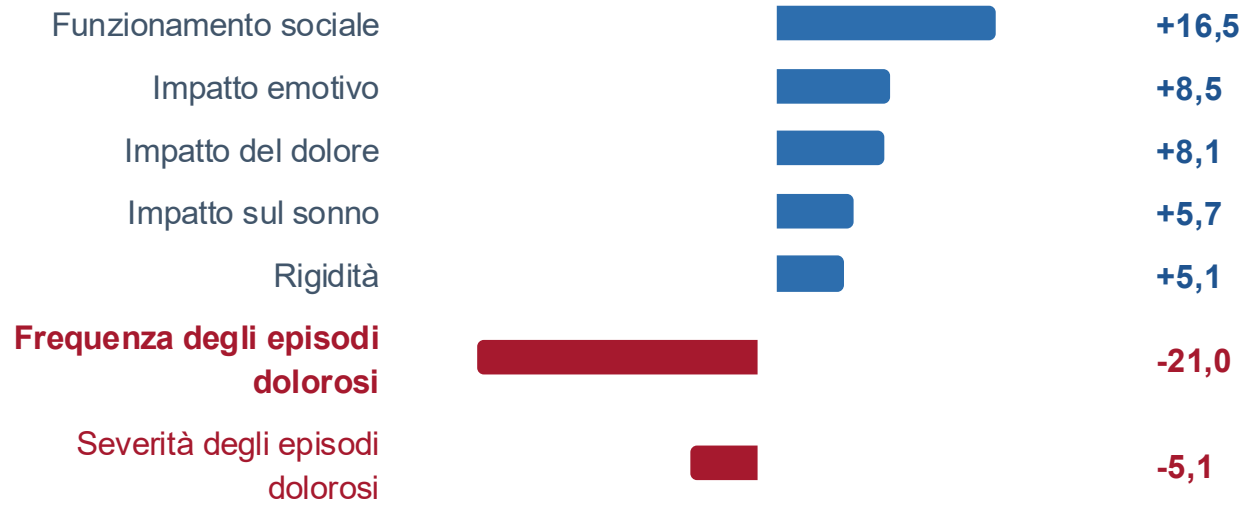
30 + 12
adulti e adolescenti con almeno 16 mesi di follow-up

33,6 mesi
follow-up mediano (range 17,2-62,2)

4,2 e 2,8
crisi e ricoveri per anno nei 2 anni precedenti

6° mese
quando gli score raggiungono la norma di popolazione

ASCQ-Me negli adulti, variazione media al mese 36



Punteggi T, differenza minima clinicamente importante di 5 punti per tutti i domini: tutti e sette la superano.

Il blu indica il miglioramento, il rosso la riduzione degli episodi dolorosi.

Adulti · ASCQ-Me

Miglioramenti clinicamente significativi in diversi domini: dolore, impatto emotivo, sonno e funzionamento sociale.

Adolescenti · PedsQL

Miglioramenti rilevanti nella dimensione fisica, sociale e scolastica; campione pediatrico relativamente piccolo.

N.B.

Il miglioramento compare al sesto mese. Raggiungere valori medi normali ≠ normalizzazione della qualità di vita per ogni paziente.

Sharma A, Locatelli F, Grupp SA, Frangoul H et al., per i gruppi CLIMB SCD-121 e CLIMB-131. Blood Adv 2025;9(24):6481-90

Eleggibilità: scheda tecnica e Registro AIFA a confronto

Parametro	Scheda tecnica (RCP)	Registro AIFA – scheda di eleggibilità
Età	≥ 12 anni	≥ 12 e ≤ 35 anni
Genotipo	SCD severa	βS/βS, βS/β0, βS/β+ – escluso βS/βC
Severità	VOC ricorrenti	≥ 2 VOC/anno nei 24 mesi precedenti, più almeno un evento fra dolore acuto, ACS, priapismo, sequestro splenico
Donatore	Assenza di donatore consanguineo HLA-compatibile	assenza di donatore familiare HLA-identico
Idoneità	Idoneità a TCSE; valutazione clinica individuale	idoneità al trapianto allogenico; Lansky/Karnofsky ≥ 80%
Sospensione altre terapie	secondo protocollo	idrossiurea sospesa ≥ 8 settimane prima della mobilizzazione; chelazione sospesa ≥ 7 giorni prima del condizionamento; G-CSF vietato per la mobilizzazione

Bisogna distinguere 3 livelli: indicazioni EMA, rimborsabilità AIFA, idoneità clinica individuale.

EMA, Casgevy EPAR/RCP · AIFA, Registri Casgevy SCD e Determina PRES/1249/2025 · FDA, 1 luglio 2026

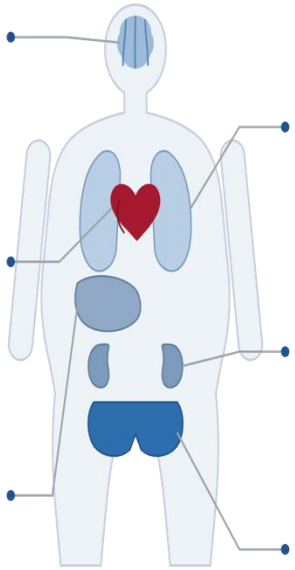
Criteri di esclusione e criteri di prioritizzazione

Criteri di esclusione

Sistema nervoso
rischio di ictus; nei 12-18 anni TAMMV ≥ 200 cm/s al TCD o ≥ 185 cm/s al TCCD

Cuore
FE < 56%; scompenso, ipertensione polmonare, aritmia in terapia

Fegato
AST/ALT > 3×ULN, bilirubina diretta > 2,5×ULN, INR > 1,5×ULN; cirrosi o fibrosi a ponte



Polmone
DLco < 50% del teorico

Rene
clearance della creatinina < 60 mL/min/1,73 m²

Midollo
GB < 3,0×10⁹/L o piastrine < 50×10⁹/L

La prioritizzazione non sostituisce i criteri di eleggibilità: decisione multidisciplinare e verifica del registro.

Prioritizzazione: almeno un criterio

- Difficoltà ad aderire alla terapia con idrossiurea perché non tollerata per effetti collaterali o tossicità ematologica.
- Eritroexchange mal tollerato o unità compatibili difficili da reperire.
- Patrimonio venoso fortemente compromesso.
- Gruppi sanguigni rari o alloimmunizzazione.
- Rischio fratturativo per osteoporosi o osteonecrosi.
- Rischio di sviluppare complicanze da accumulo di ferro per sopraggiunta difficoltà a terapia ferrochelante.

Problema operativo
Quasi tutti i criteri di prioritizzazione identificano il paziente in cui la preparazione trasfusionale e l'aferesi sono più difficili.

CASGEVY – Scheda Eleggibilità e Dati Clinici, AIFA

La complessità del percorso

Gestione delle terapie e delle trasfusioni

Sospensione dell'idrossiurea, scambi eritrocitari programmati, reperimento delle unità compatibili

La terapia di mobilizzazione

G-CSF controindicato nella SCD; plerixafor in monoterapia, con cinetica e resa variabili

Target di raccolta

≥ 20×10^6 CD34+/kg per la manifattura, da raggiungere in un numero contenuto di cicli

Back-up autologo

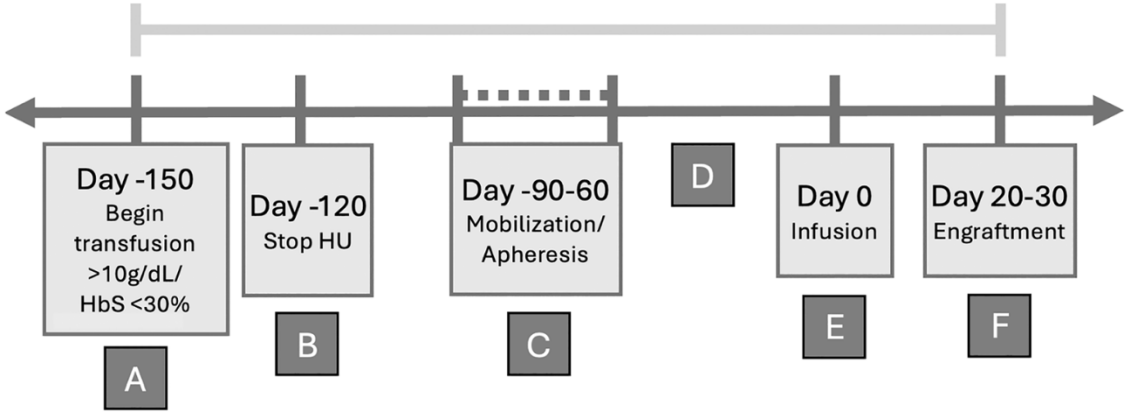
Almeno 2×10^6 CD34+/kg criopreservati, da garantire prima del condizionamento

Standard regolatori e di sicurezza

Qualifica della struttura, tracciabilità del prodotto, conformità alle specifiche del produttore

Cinque aspetti presenti insieme sullo stesso paziente e nella stessa finestra temporale.
Nella SCD questi aspetti non sono trasferibili direttamente dall'esperienza maturata nella talassemia.

Prima della mobilizzazione: la preparazione determina la fattibilità



Timeline of gene therapy and estimated transfusion requirements. HU, hydroxyurea; RBC, red blood cells.

Il fabbisogno in unità

35-45 unità

fabbisogno medio di globuli rossi concentrati in sei mesi per un paziente adulto avviato al percorso: 15 unità prima della raccolta, 20 tra raccolta e infusione, 6 successivamente.

01 · La preparazione clinica

Stop idrossiurea 2-3 mesi prima della mobilizzazione

Valutazione cardiorespiratoria completa

Imaging del sistema nervoso centrale se anamnesi suggestiva

Esclusione di complicanze infettive

Stato libero da crisi vaso-occlusive nelle 1-2 settimane precedenti

02 · La strategia trasfusionale

Scambi eritrocitari programmati, non estemporanei

HbS stabilmente < 30% per i 2 mesi che precedono la mobilizzazione

Unità fenotipizzate o genotipizzate, calcolate in anticipo

Monitoraggio stretto dei markers di emolisi e degli alloanticorpi

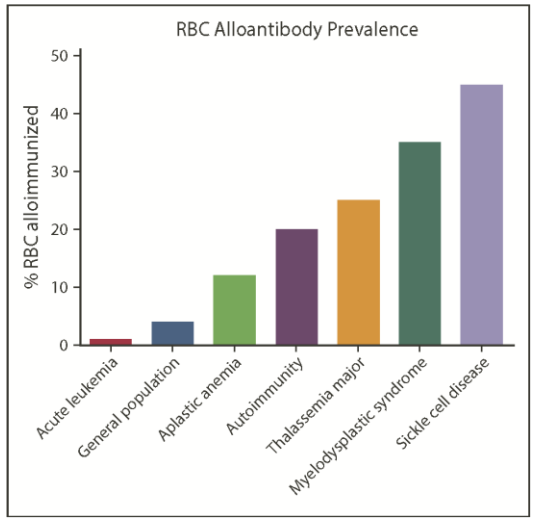
03 · La finestra di raccolta

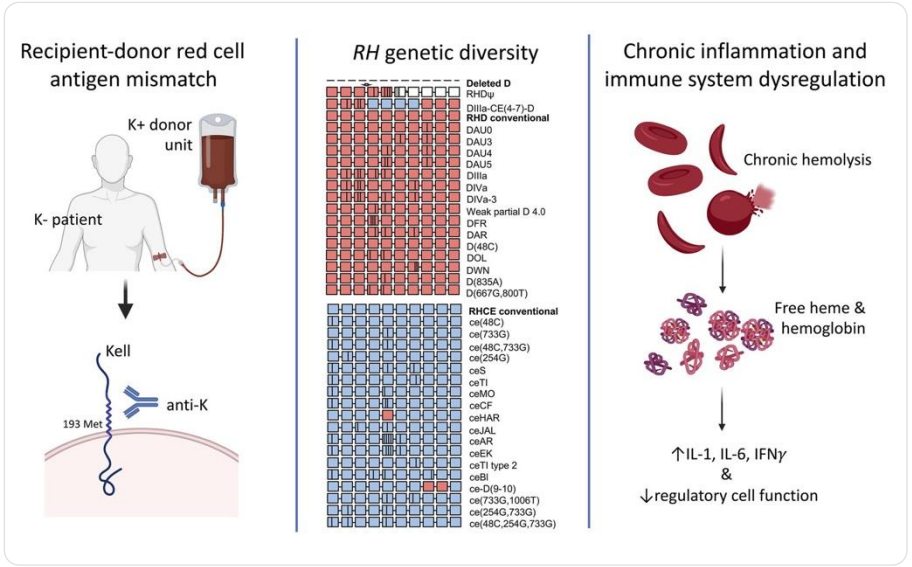
Pianificare, prima di iniziare il percorso:

- disponibilità aferesi,
- accesso vascolare,
- manifattura e backup autologo.

Abrams HR et al. Transfusion 2025;65:1035-9 · Frangoul H et al. Transplant Cell Ther 2025;31:352.e1-e10

L'identificazione delle unità compatibili





40-50% di alloimmunizzazione nei pazienti SCD politrasfusi: la percentuale più alta fra tutte le popolazioni cronicamente trasfuse

Perché il rischio è elevato

- Disparità antigenica fra donatori prevalentemente caucasici e riceventi di ascendenza centroafricana,
- varianti *Rh* non rilevate dalla sierologia,
- infiammazione cronica del ricevente che amplifica la risposta

Cosa fare, e quando

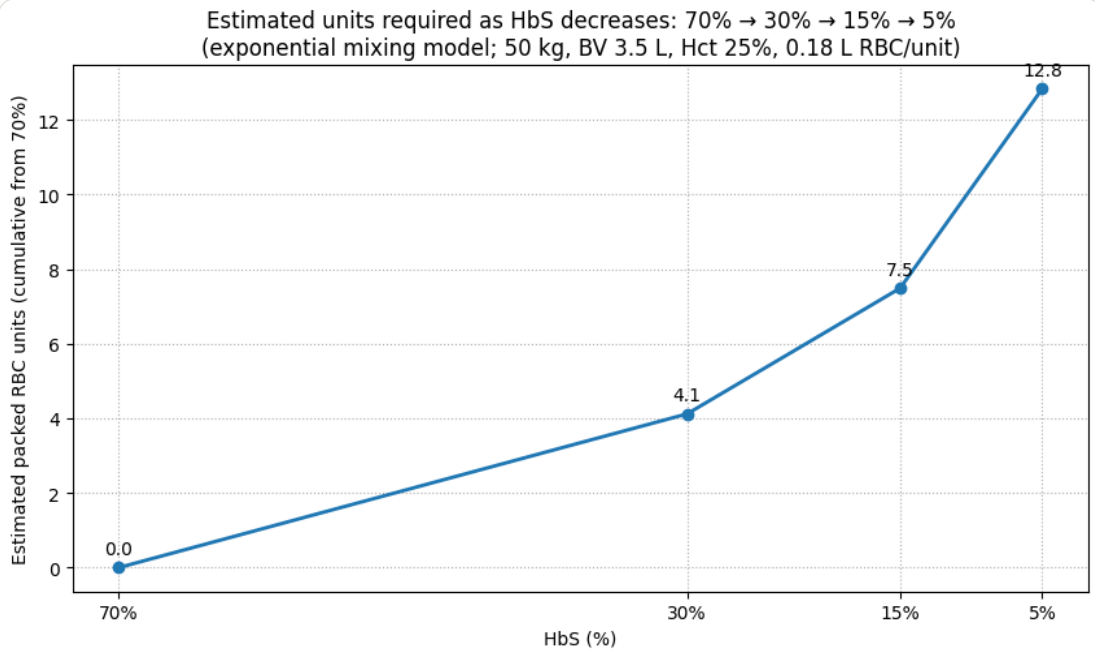
- Genotipo eritrocitario esteso, comprensivo dei loci *Rh*, prima della prima trasfusione; matching minimo C/c, E/e, K;
- matching esteso a Duffy, Kidd e S se alloimmunizzazione significativa,
- DHTR o iperemolisi pregresse

DHTR e iperemolisi

Reazione emolitica ritardata nel 4-7,7% degli adulti, a 9-10 giorni dalla trasfusione: dolore indistinguibile dalla VOC nell'89%, emoglobinuria nel 98%, Hb post-trasfusionale inferiore alla pre-trasfusionale nell'83%; nel 30% nessun anticorpo identificabile. Nell'iperemolisi sono distrutte anche le emazie autologhe e ulteriori trasfusioni peggiorano il quadro.

Linder GE, Chou ST. Haematologica 2021;106:1805-15 · Pirenne F. Hematology ASH Educ Program 2023:653 · Narbey D et al. Am J Hematol 2017;92:1340

Quanto è difficile portare HbS sotto il 30%



La curva non è lineare

Il numero di unità cresce in modo esponenziale man mano che il target si abbassa: portare HbS dal 30% al 15% richiede più di tutto il tratto precedente. Ogni punto percentuale guadagnato sotto il 20% va negoziato con la disponibilità reale di unità compatibili.

Abrams HR et al. Transfusion 2025;65:1035-9 · Transfusion utilization during gene therapy for SCD, single institution experience, 2026

Mobilizzazione e gestione della raccolta

HbS e condizioni cliniche ottimizzate; accessi vascolari affidabili (2-3 lumi)

Agente mobilizzante:

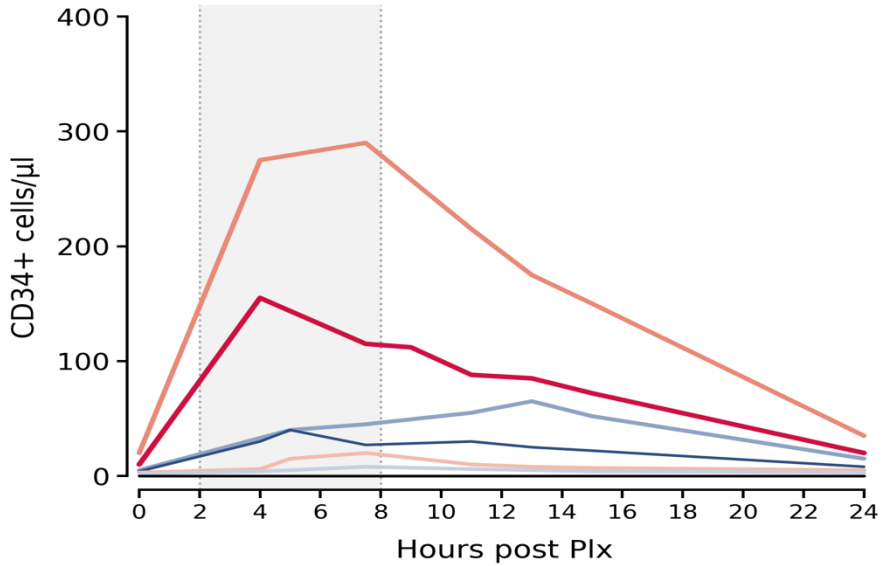
Plerixafor (PLX):

Pazienti pediatrici (<18 anni):

- 0,24 mg/kg

Pazienti adulti:

- 20 mg dose fissa oppure
- 0,24 mg/kg per pazienti che pesano più di 83 kg



Aferesi precoce, **a partire da 2 ore** dopo il PLX

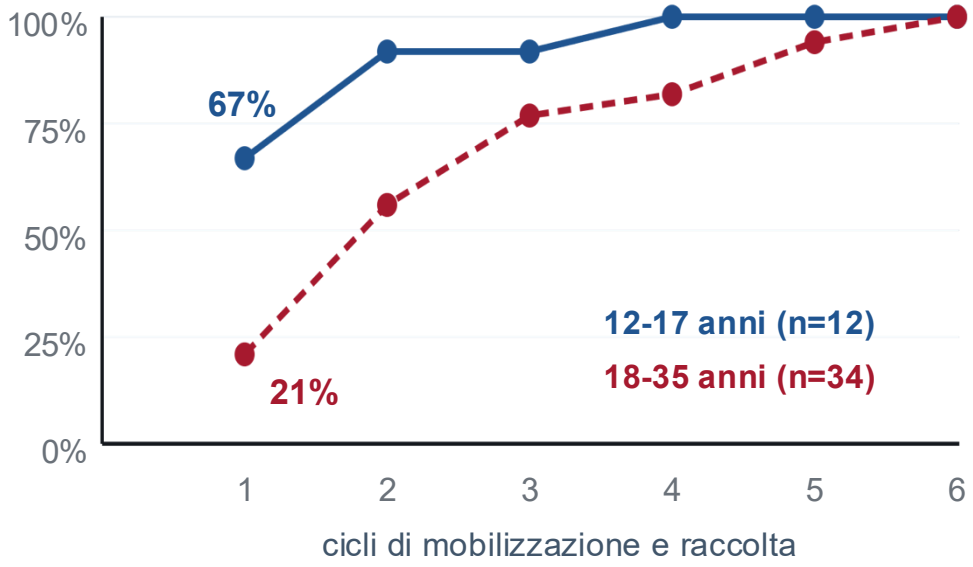
Tre raccolte consecutive

GIORNO 1	GIORNO 2	GIORNO 3	GIORNO 4 PLX	GIORNO 5 PLX	GIORNO 6 PLX

TARGET 20×10⁶ CD34+/kg

BACK UP 2×10⁶ CD34+/kg

Quanti cicli di mobilizzazione e raccolta sono necessari?



Il 92% degli adolescenti raggiunge la dose con uno o due cicli, contro il 56% degli adulti. Un terzo degli adulti richiede tre o più cicli.

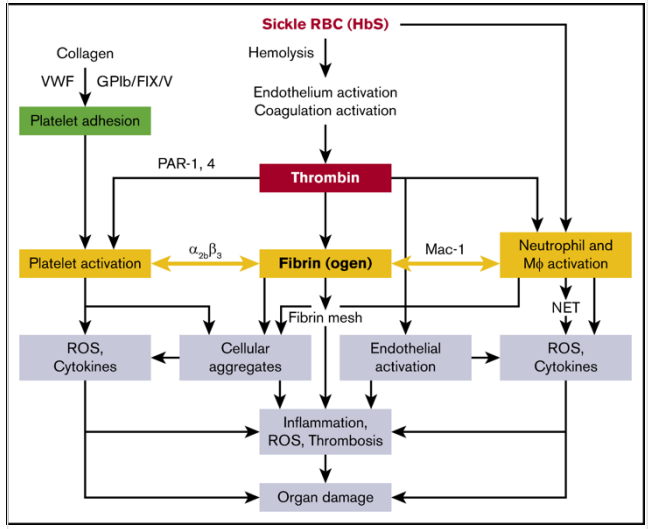
Leonard A et al. Blood Adv 2021;5:2403-11

Cosa predice la mobilizzazione?

Variabile	P
CD34+/µL pre-aferesi	< 0,001
CD34+/µL basali	0,003
Leucociti e piastrine basali	0,01 · 0,03
Giorni di sospensione dell'idrossiurea	0,01
Età – correlazione negativa	< 0,001
Ricoveri nell'anno precedente – negativa	0,01
Farmaci per il dolore cronico – negativa	0,002
Sesso, Hb, reticolociti, HbS, HbF, LDH, AST, bilirubina, fosfatasi alcalina, PCR	nessuna correlazione

Aggiustando per età, CD34+ e piastrine restano significativi ricoveri e farmaci antidolorifici; aggiungendo la durata del washout, resta solo il numero di farmaci per il dolore.

Perché la leucaferesi nella SCD è tecnicamente complessa



Sedimentazione alterata

Il globulo rosso falciforme ha densità e deformabilità anomale e si mescola allo strato delle cellule staminali: l'interfaccia resta instabile e l'efficienza di raccolta si abbassa.

Prevenzione trombotica: valutazione individuale

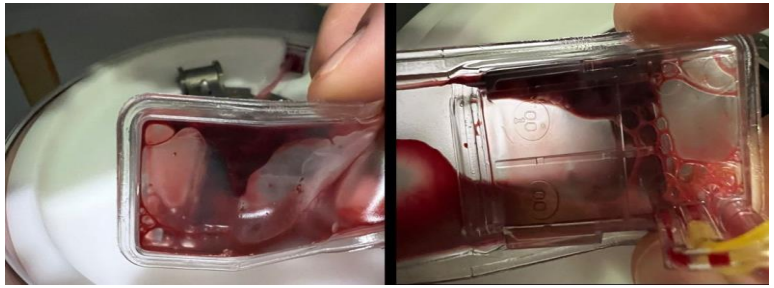
LMWH dopo CVC e ASA 75–100 mg/die costituiscono possibili scelte di centro, non uno standard universale. Distinguere rischio trombotico del paziente da clumping extracorporeo; valutare anche conta piastrinica e rischio emorragico.

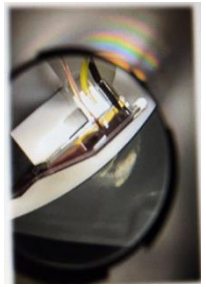
Stato infiammatorio

Emolisi cronica, eme libero come DAMP su TLR4, rilascio di NETs, microparticelle procoagulanti, attivazione endoteliale e leucocitaria: un ambiente che favorisce l'aggregazione nel circuito.

Complicanze durante la procedura

Ipocalcemia da citrato; necessità di pianificazione trasfusionale aggiuntiva a fine seduta.





Immagini dalla pratica clinica del centro · Tanhehco YC et al. Blood Adv 2025;9:6524-33 · Sharma A, Leonard A et al. Br J Haematol 2022;198:740-4

Leucaferesi: dove si può ottimizzare

PARAMETRI DI PROCESSO · ADATTAMENTO ALLA PIATTAFORMA

Accesso venoso e flusso

Accesso venoso adeguato: catetere venoso centrale dedicato, posizionato con il servizio accessi vascolari; flusso stabile, allarmi contenuti

Volume processato

Minimo 3 volumi ematici totali per procedura

Anticoagulazione

Rapporto ACD-A modificato secondo necessità nel range da 1:12 a 1:8, con eparina aggiunta al circuito; obiettivo primario è evitare il clumping piastrinico in centrifuga

Interfaccia e clumping

Regolata per evitare l'accumulo di buffy coat, spostando la linea di preferenza verso lo strato eritrocitario secondo lo strumento colorimetrico dedicato

Monitoraggio

Viscosità, LDH, bilirubina, markers di emolisi, elettroliti ogni ora, con infusione in pompa di calcio e calcio-magnesio

Chiusura

Eventuale trasfusione di globuli rossi per riportare l'emoglobina a circa 10 g/dL

Sharma A, Leonard A et al. Br J Haematol 2022 · Tanhehco YC et al. Blood Adv 2025 · esperienza locale

Busulfanemia: la variabile del condizionamento che dobbiamo governare



Dose iniziale e target

Dose iniziale 3,2 mg/kg/die per 4 giorni, o 0,8 mg/kg ogni 6 ore;
Target esposizione cumulative: 82 mg·h/L (range 74-90), pari a un'AUC nelle 24 ore di 5000 µM·min.

Perché il monitoraggio non è opzionale

Indice terapeutico stretto e variabilità interindividuale elevata;
La clearance diminuisce nel corso del trattamento, quindi la stima sulla prima dose va rivista.
Il dosaggio guidato da modello bayesiano aumenta la percentuale di pazienti entro il bersaglio rispetto al dosaggio convenzionale.

Casgevy RCP · Bartelink IH et al. Lancet Haematol 2016;3:e526-36 · Protzenko D et al. Br J Clin Pharmacol 2025;91:1171-81

Dopo l’infusione: anticorpi anti-HLA e refrattarietà piastrinica

Coorte consecutiva di 50 pazienti sottoposti a terapia genica fra novembre 2018 e giugno 2025, con screening anti-HLA classe I prospettico entro 7 giorni dall’inizio della mieloablazione.

Parametro	SCD (n=26)	TDT (n=24)
Anticorpi anti-HLA classe I	12 (46%)	13 (54%)
Attecchimento piastrinico, mediana	34,5 giorni	37 giorni
senza anticorpi	**29,5 (18-92)**	35,5 (12-149)
con anticorpi	**38,5 (13-65)**	38,5 (17-109)
Trasfusioni piastriniche, mediana	8 vs 9,5	5,5 vs 14

Il dato che conta per la SCD

La positività anti-HLA classe I non equivale a refrattarietà piastrinica documentata. Valutare risposta post-trasfusionale (CCI), cause non immuni e sanguinamenti.

Implicazione operativa

Screening anticipato utile per pianificare il supporto; piastrine HLA-selezionate da considerare nei casi di refrattarietà immune documentata o secondo valutazione trasfusionale specialistica.

Frangoul H et al. Transplant Cell Ther 2026, doi:10.1016/j.jtct.2026.08.027 · Gibson NM et al. Blood 2025;145:2666-70

Follow-up: come, dove, quando e per quanto tempo

Giorno 0-100

Emocromo e HbF
Tossicità da busulfano
Profilassi infettiva

Giorno 100-365

Quota di cellule editate
Ricostituzione immune
Rivaccinazione

1-2 anni

Funzione d'organo
Rene, polmone, SNC
Endocrinologia e fertilità

2-5 anni

Transizione all'adulto
Qualità di vita e PROMs
Danno d'organo

Fino a 15 anni+

Farmacovigilanza, registri, sicurezza a lungo termine

Stabilità

HbF stabilmente superiore al 40% dal sesto mese, con distribuzione pancellulare e frazione allelica editata invariata nel midollo e nel sangue periferico fino a oltre cinque anni.

Il danno d'organo non regredisce

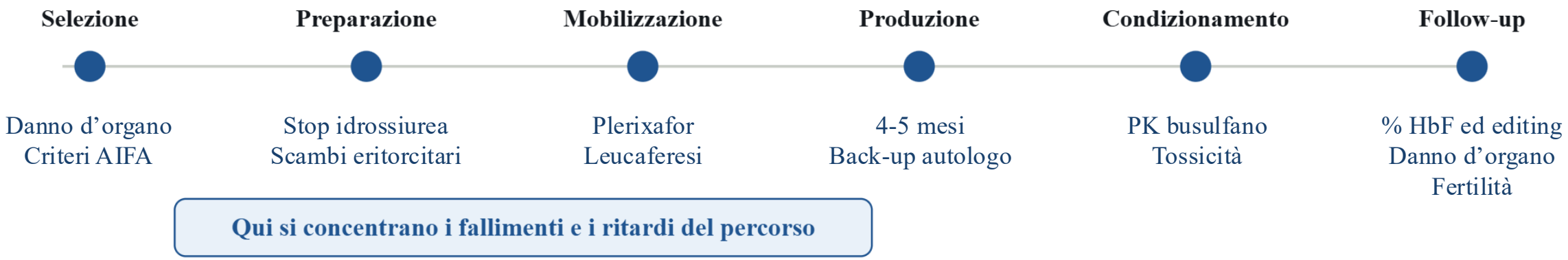
La correzione del fenotipo ematologico non restituisce la funzione già perduta. È l'argomento più forte per trattare presto.

Chi segue il paziente

Il centro trapianti segue per il primo anno, il centro emoglobinopatie riprende la sorveglianza a lungo termine. La transizione all'età adulta è il momento di massima perdita al follow-up.

Frangoul H et al. Transplant Cell Ther 2025;31:352.e1-e10 · Grupp S et al. Blood 2025;146(Suppl 1):2537 · studio post-autorizzativo a 15 anni

Il percorso del paziente: dove si concentra il rischio di fallimento



L'efficacia del prodotto è oggi ampiamente dimostrata.

La fattibilità è legata alla Corretta preparazione dei pazienti e agli aspetti tecnici di medicina trasfusionale e aferetica.

Gene editing (exa-cel, Casgevy®) a Pavia: stato del programma al 1 ottobre 2026

20

pazienti nel percorso exa-cel a ottobre 2026

Dal settembre 2024

Prime infusioni finanziate attraverso il Fondo nazionale AIFA del 5%.

4

Pazienti infusi

due ad aprile e maggio 2025, liberi da malattia con decorso eccellente; due a settembre 2026

3

Prodotto pronto

prodotto editato consegnato o rilasciato, con infusione programmata a ottobre/novembre 2026

3

Raccolte programmate

cicli di mobilizzazione e aferesi calendarizzati fra settembre e dicembre 2026, di cui uno già eseguito

10

In attesa di programmazione

pazienti eleggibili in lista attiva, da calendarizzare a partire da gennaio 2027

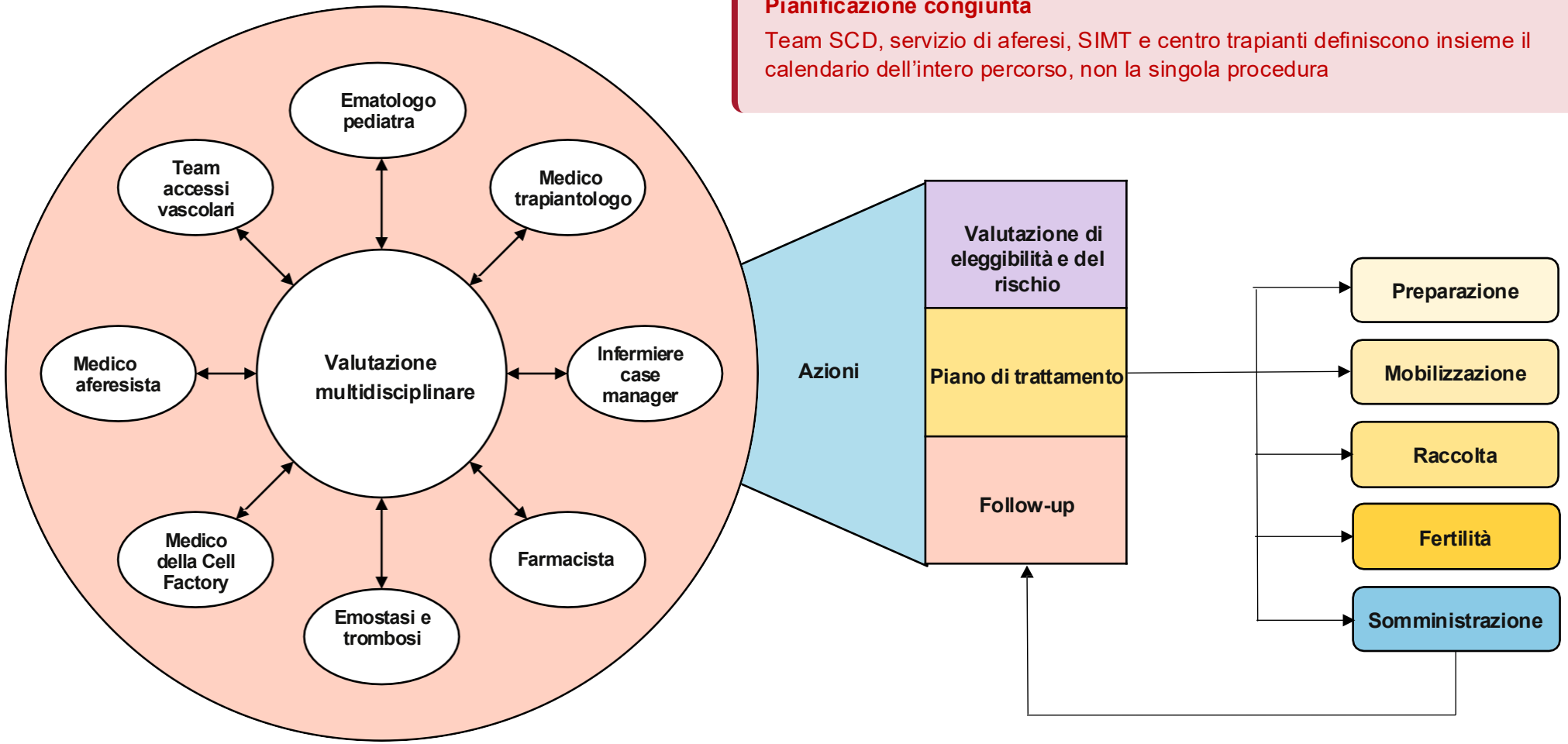
Fondazione RCCS Policlinico San Matteo, Pavia · dati interni, al 1 ottobre 2026 · coorte mista TDT/SCD

Il team multidisciplinare: il percorso si pianifica, non si improvvisa

Ogni fase ha un professionista di riferimento

Pianificazione congiunta

Team SCD, servizio di aferesi, SIMT e centro trapianti definiscono insieme il calendario dell'intero percorso, non la singola procedura



Esperienza del Programma Trapianti San Matteo Pavia

Mappa del percorso multidisciplinare

Chi è in prima linea in ciascuna fase — con passaggi di consegne, non separazioni

	Indicazione	Eleggibilità	Mobilizzazione e raccolta	Produzione	Condizionamento e infusione	Follow-up
Centro referente	●					●
Centro trapianti / GT		●	●		●	
Aferesi / SIMT			●			
Accessi vascolari			●			
Malattie tromboemboliche						
Infermiere case manager						
Azienda farmaceutica				●		
Farmacista						
Paziente						●

in prima linea coinvolto

La produzione è in carico all'azienda; il farmacista cura gli aspetti amministrativi e logistici.

Messaggi chiave

1 **La terapia genica nella SCD è efficace**

Riduzione marcata delle crisi vaso-occlusive e risalita stabile dell'HbF.

2 **È un percorso, non un singolo intervento**

Mesi di lavoro tra arruolamento, preparazione, mobilizzazione, produzione, condizionamento e follow-up.

3 **Due centri, molti reparti, una sola presa in carico**

Il centro referente e il centro trapianti condividono indicazione, dati e restituzione del paziente.

4 **La multidisciplinarietà è il fattore determinante per il successo**

Clinico, aferesi, infermiere, farmacista e paziente: la differenza la fa il coordinamento.

Grazie a tutto il team muldidisciplinare del Programma Trapianti San Matteo di Pavia.

Grazie per l’attenzione.

