



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Prof. Fausto Castagnetti		
PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR <u>NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>			
	ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno)	INDICE UNICO	<i>Punti</i>
3 lavori in estenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022	Breccia M, Pregno P, Castagnetti F, Bonifacio M, Tiribelli M, Gozzini A, Scortechini AR, Luciano L, Martino B, Stagno F, Caocci G, La Barba G, Pizzuti M, Ciccone G, Saglio G, Specchia G. Eutos long-term survival score discriminates different Sokal score categories in chronic myeloid leukemia patients, showing better survival prediction. Analysis of the GIMEMA CML observational study. Leukemia. 2021;35:1814-1816.	0.96	1
	Efficace F, Stagno F, Iurlo A, Breccia M, Cottone F, Bonifacio M, Abruzzese E, Castagnetti F, Caocci G, Crugnola M, Capodanno I, Martino B, Tiribelli M, Patriarca A, Gozzini A, Pregno P, Saussele S, Cascavilla N, Fozza C, Bergamaschi M, Binotto G, Vignetti M, Rosti G. Health-related quality of life of newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated with first-line dasatinib versus imatinib therapy. Leukemia. 2020;34:488-498	0.95	1



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

	<p>Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchiolla P, Dragani M, Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Martino B, Gambacorti-Passerini C, Abruzzese E, Elena C, Pregno P, Gozzini A, Capodanno I, Bergamaschi M, Crugnola M, Bocchia M, Galimberti S, Rapezzi D, Iurlo A, Cattaneo D, Latagliata R, Breccia M, Cedrone M, Santoro M, Annunziata M, Levato L, Stagno F, Cavazzini F, Sgherza N, Gai V, Luciano L, Russo S, Musto P, Caocci G, Sorà F, Iuliano F, Lunghi F, Specchia G, Pane F, Ferrero D, Baccarani M, Saglio G.</p> <p>Observational study of chronic myeloid leukemia Italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice.</p> <p>Haematologica. 2019;104:1589-1596.</p>	0.95	1
Totale			
DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL'ULTIMO QUADRIENNIO			
Tipologia (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS)	Titolo	Punti	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

<i>aggiungere linee se necessario</i>		
Totale		

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Fausto Castagnetti
	Dott. Antonio De Vivo
	Dott. Vittorio Stefoni
	Prof. Giovanni Martinelli

TITOLO DEL PROGETTO			
Malattie ematologiche non oncologiche: epidemiologia e definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Osservazionale		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

(1) obiettivi, (2) materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista

Le anemie emolitiche complemento-mediate comprendono rare patologie ematologiche non oncologiche, quali l'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) e alcune anemie emolitiche autoimmuni (anemia emolitica da anticorpi caldi e malattia da agglutinine fredde). Alla base di tali patologie troviamo rispettivamente un deficit congenito di proteine della membrana eritrocitaria con funzione regolatoria del complemento o l'attivazione inappropriata del complemento da parte di autoanticorpi, con un processo emolitico mediato quindi dal complemento in maniera completa o parziale.

Il ruolo e i meccanismi di attivazione del complemento nelle anemie emolitiche sono diventati particolarmente importanti per lo sviluppo di terapie mirate.

L'introduzione di farmaci inibitori del C5 (eculizumab, ravulizumab) ha completamente rivoluzionato la gestione e la prognosi della EPN. Successivamente, la ricerca si è focalizzata sulla modulazione del complemento a livello prossimale, tramite inibitori della via classica (C3: pegcetacoplan) o della via alternativa (CFB: iptacopan, CFD: danicopan), con l'obiettivo di eliminare l'emolisi extravascolare residua. Mentre l'inibizione terminale del complemento ha portato a una normalizzazione della sopravvivenza dei pazienti con EPN, l'inibizione prossimale ne può migliorare la qualità di vita, soprattutto nei pazienti con risposta subottimale all'inibitore terminale.

Il potenziale ruolo degli inibitori prossimali del complemento è stato valutato anche nell'ambito delle anemie emolitiche autoimmuni. In particolare, sutimlimab, anticorpo monoclonale anti-C1s, ha raggiunto risultati promettenti nella malattia da agglutinine fredde, e sembrerebbe avere utilità anche nell'anemia emolitica da anticorpi caldi a patogenesi mista. Anche l'inibitore di C3 pegcetacoplan è in corso di valutazione in questo setting, con la possibilità quindi di ampliare le possibilità terapeutiche a disposizione.

Si vanno quindi a configurare scenari terapeutici piuttosto complessi, con un numero notevole di farmaci tra cui orientarsi (tra farmaci autorizzati al commercio o invece disponibili tramite programmi di uso compassionevole o sperimentazioni), nell'ambito di patologie la cui ridotta prevalenza nella popolazione generale costituisce un importante fattore limitante. La maggior parte dei dati oggi disponibili riguardo ai farmaci di più recente sviluppo sono relativi a studi che hanno preso in considerazione campioni di popolazione piccoli e piuttosto omogenei. Sono pertanto necessari studi più ampi, in setting di *real-life*, per confermare l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie in diverse fasce demografiche.

La forte necessità di creare reti di assistenza e ricerca più ampie possibili, comune a tutte le malattie definite come rare (con prevalenza inferiore a 5.000 casi ogni 10.000 abitanti), ha determinato la nascita delle reti di riferimento europee (European Reference Networks for rare diseases, ERN), suddivise in base alla disciplina medica di pertinenza. Nell'ambito dell'ematologia, sia oncologica che non oncologica, opera EuroBloodNet, di cui fanno parte



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

97 centri d'eccellenza provenienti da 24 paesi membri UE, e che si pone tra gli obiettivi favorire la condivisione di conoscenze e promuovere la ricerca tramite la piattaforma ENROL (European Rare Blood Disorders Platform), volta alla promozione di registri di patologia europei, andando ad eliminare l'attuale frammentazione e disomogeneità dei dati ad oggi disponibili.

Obiettivi

L'obiettivo principale di questo progetto di ricerca è quello di raccogliere nuovi dati sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci inibitori del complemento, sia prossimali che terminali, in pazienti affetti da EPN o anemia emolitica autoimmune all'interno di un registro *population-based*, eliminando i *bias* di selezione che possono limitare la generalizzabilità dei dati generati all'interno di studi clinici. Si cercherà inoltre di individuare eventuali variabili, clinico-laboratoristiche, in grado di orientare un percorso terapeutico personalizzato. Particolare attenzione sarà posta ai parametri di qualità di vita.

Materiali e metodi

Verranno inclusi nell'analisi pazienti affetti da EPN o anemia emolitica autoimmune, trattati con farmaci inibitori del complemento. Verrà analizzato l'impatto di tali strategie sugli outcome clinici (sopravvivenza, risposta emoglobinica, infezioni, trombosi, breakthrough events [EPN]).

Risultati attesi

Lo studio si propone di produrre dati clinici sull'impatto delle strategie di inibizione del complemento per poterne definire, in setting di *real life*, efficacia e sicurezza, oltre ad individuare sottogruppi di pazienti che possano beneficiare maggiormente di una specifica sottoclasse di questi farmaci.

Attività formativa

Partecipazione a congressi e meeting di livello nazionale ed internazionale inerenti alle tematiche di studio; partecipazione a *investigator meeting* e *advisory board* con condivisione delle problematiche e delle linee di potenziale sviluppo dei farmaci con esperti.

Attività di ricerca

L'assegnista si occuperà in prima persona del progetto di ricerca, comprendente la raccolta dati con creazione di database dedicati, il *data cleaning* e la successiva loro analisi ed



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

interpretazione. Inoltre, parteciperà a studi clinici *investigator-initiated* o *company-sponsored* condotti al Centro. Coordinerà le attività del Centro relative alla partecipazione a registri di patologia nazionali ed internazionali.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti

Competenze richieste

- Laurea in Medicina e Chirurgia
- Almeno 3 anni di esperienza nella gestione clinica di pazienti affetti da patologia ematologica non oncologica

Scansione temporale dell'attività

La prima fase dello studio prevederà una raccolta di dati clinici mediante database specifici, che verranno periodicamente aggiornati. Verranno inoltre somministrati ai pazienti questionari mirati alla valutazione di qualità di vita. La fase successiva riguarderà l'analisi di tali dati e conseguente interpretazione.

Obiettivi primari e secondari

Obiettivo primario è valutare l'impatto dei farmaci inibitori del complemento nelle malattie ematologiche non oncologiche, consolidando i dati di studi clinici a disposizione con l'esperienza di *real life*.

Obiettivo secondario è individuare variabili clinico-laboratoristiche possibilmente correlate alle risposte cliniche di tali trattamenti.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA

Attività clinica ambulatoriale specialistica presso UO Ematologia IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (18 ore settimanali)

AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Padiglione 8, Via Massarenti 9, Bologna

TITOLO:

***Malattie ematologiche non oncologiche:
epidemiologia e definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici***

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

Le anemie emolitiche complemento-mediate comprendono rare patologie ematologiche non oncologiche, quali l'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) e alcune anemie emolitiche autoimmuni (anemia emolitica da anticorpi caldi e malattia da agglutinine fredde).

Alla base di tali patologie troviamo rispettivamente un deficit congenito di proteine della membrana eritrocitaria con funzione regolatoria del complemento o l'attivazione inappropriata del complemento da parte di autoanticorpi, con un processo emolitico mediato quindi dal complemento in maniera completa o parziale.

Il ruolo e i meccanismi di attivazione del complemento nelle anemie emolitiche sono diventati particolarmente importanti per lo sviluppo di terapie mirate.

L'introduzione di farmaci inibitori del C5 (eculizumab, ravulizumab) ha completamente rivoluzionato la gestione e la prognosi della EPN. Successivamente, la ricerca si è focalizzata sulla modulazione del complemento a livello prossimale, tramite inibitori della via classica (C3: pegcetacoplan) o della via alternativa (CFB: iptacopan, CFD: danicopan), con l'obiettivo di eliminare l'emolisi extravascolare residua. Mentre l'inibizione terminale del complemento ha portato a una normalizzazione della sopravvivenza dei pazienti con EPN, l'inibizione prossimale ne può migliorare la qualità di vita, soprattutto nei pazienti con risposta subottimale all'inibitore terminale.

Il potenziale ruolo degli inibitori prossimali del complemento è stato valutato anche nell'ambito delle anemie emolitiche autoimmuni. In particolare, sutimlimab, anticorpo monoclonale anti-C1s, ha raggiunto risultati promettenti nella malattia da agglutinine fredde, e sembrerebbe avere utilità anche nell'anemia emolitica da anticorpi caldi a patogenesi mista. Anche l'inibitore di C3 pegcetacoplan è in corso di valutazione in questo setting, con la possibilità quindi di ampliare le possibilità terapeutiche a disposizione.

Si vanno quindi a configurare scenari terapeutici piuttosto complessi, con un numero notevole di farmaci tra cui orientarsi (tra farmaci autorizzati al commercio o invece disponibili tramite programmi di uso compassionevole o sperimentazioni), nell'ambito di patologie la cui ridotta prevalenza nella popolazione generale costituisce un importante fattore limitante. La maggior parte dei dati oggi disponibili riguardo ai farmaci di più recente sviluppo sono relativi a studi che hanno preso in considerazione campioni di popolazione piccoli e piuttosto omogenei. Sono pertanto necessari studi più ampi, in setting di *real-life*, per confermare l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie in diverse fasce demografiche.

La forte necessità di creare reti di assistenza e ricerca più ampie possibili, comune a tutte le malattie definite come rare (con prevalenza inferiore a 5.000 casi ogni 10.000 abitanti), ha determinato la nascita delle reti di riferimento europee (European Reference Networks for rare diseases, ERN), suddivise in base alla disciplina medica di pertinenza. Nell'ambito dell'ematologia, sia oncologica che non oncologica, opera EuroBloodNet, di cui fanno parte 97 centri d'eccellenza provenienti da 24 paesi membri UE, e che si pone tra gli obiettivi favorire la condivisione di conoscenze e promuovere la ricerca tramite la piattaforma ENROL (European Rare Blood Disorders Platform), volta alla promozione di registri di patologia europei, andando ad eliminare l'attuale frammentazione e disomogeneità dei dati ad oggi disponibili.

Obiettivi e metodologia

L'obiettivo principale di questo progetto di ricerca è quello di raccogliere nuovi dati sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci inibitori del complemento, sia prossimali che terminali, in pazienti affetti da EPN o anemia emolitica autoimmune all'interno di un registro *population-based*, eliminando i *bias* di selezione che possono limitare la generalizzabilità dei dati generati all'interno di studi clinici.

Si cercherà inoltre di individuare eventuali variabili, clinico-laboratoristiche, in grado di orientare un percorso terapeutico personalizzato. Particolare attenzione sarà posta ai parametri di qualità di vita.

Verranno inclusi nell'analisi pazienti affetti da EPN o anemia emolitica autoimmune, trattati con farmaci inibitori del complemento. Verrà analizzato l'impatto di tali strategie sugli outcome clinici (sopravvivenza, risposta emoglobinica, infezioni, trombosi, breakthrough events [EPN]).

Risultati attesi

Lo studio si propone di produrre dati clinici sull'impatto delle strategie di inibizione del complemento per poterne definire, in setting di *real life*, efficacia e sicurezza, oltre ad individuare sottogruppi di pazienti che possano beneficiare maggiormente di una specifica sottoclasse di questi farmaci.

Attività di ricerca

L'assegnista si occuperà in prima persona del progetto di ricerca, comprendente la raccolta dati con creazione di database dedicati, il *data cleaning* e la successiva loro analisi ed interpretazione. Inoltre, parteciperà a studi clinici *investigator-initiated* o *company-sponsored* condotti al Centro. Coordinerà le attività del Centro relative alla partecipazione a registri di patologia nazionali ed internazionali.

La prima fase dello studio prevederà una raccolta di dati clinici mediante database specifici, che verranno periodicamente aggiornati. Verranno inoltre somministrati ai pazienti questionari mirati alla valutazione di qualità di vita. La fase successiva riguarderà l'analisi di tali dati e conseguente interpretazione.

Obiettivo primario è valutare l'impatto dei farmaci inibitori del complemento nelle malattie ematologiche non oncologiche, consolidando i dati di studi clinici a disposizione con l'esperienza di *real life*. Obiettivo secondario è individuare variabili clinico-laboratoristiche possibilmente correlate alle risposte cliniche di tali trattamenti.

TITLE:

**Non-oncological haematological diseases:
epidemiology and definition of diagnostic-therapeutic pathways**

PROJECT DESCRIPTION

Complement-mediated haemolytic anaemias include rare non-oncological haematological diseases, such as paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (EPN) and some autoimmune haemolytic anaemias (warm antibody haemolytic anaemia and cold agglutinin disease).

At the basis of these diseases we find, respectively, a congenital deficiency of erythrocyte membrane proteins with complement regulatory function or inappropriate complement activation by autoantibodies, with the haemolytic process then mediated by complement in a complete or partial manner.

The role and mechanisms of complement activation in haemolytic anaemias have become particularly important for the development of targeted therapies.

The introduction of C5 inhibitor drugs (eculizumab, ravulizumab) completely revolutionised the management and prognosis of EPN. Subsequently, research focused on modulating complement at the proximal level, by inhibitors of the classical pathway (C3: pegcetacoplan) or the alternative pathway (CFB: iptacopan, CFD: danicopan), with the aim of eliminating residual extravascular haemolysis. While terminal complement inhibition led to a normalisation of survival of patients with EPN, proximal inhibition may improve their quality of life, especially in patients with a suboptimal response to the terminal inhibitor.

The potential role of proximal complement inhibitors has also been evaluated in the context of autoimmune haemolytic anaemias. In particular, sutimlimab, an anti-C1s monoclonal antibody, has achieved promising results in cold agglutinin disease, and would also appear to have utility in hot antibody haemolytic anaemia with mixed pathogenesis. The C3 inhibitor pegcetacoplan is also being evaluated in this setting, thus expanding the therapeutic possibilities available.

This leads to rather complex therapeutic scenarios, with a considerable number of drugs to choose from (commercially authorised drugs or drugs available through compassionate use programmes or trials), in the context of diseases whose low prevalence in the general population is an important limiting factor. Most of the data available today on the most recently developed drugs are related to studies that considered small and rather homogeneous population samples. Larger studies in real-life settings are therefore needed to confirm the efficacy and safety of new therapies in different demographic groups.

The strong need to create the widest possible care and research networks, common to all diseases defined as rare (with a prevalence of less than 5,000 cases per 10,000 inhabitants), has led to the emergence of European Reference Networks for rare diseases (ERNs), subdivided according to the relevant medical discipline. EuroBloodNet is active in the field of haematology, both oncological and non-oncological, and includes 97 centres of excellence from 24 EU member states. One of its objectives is to foster the sharing of knowledge and promote research through the ENROL platform (European Rare Blood Disorders Platform), which aims to promote European pathology registers, thus eliminating the current fragmentation and lack of homogeneity of the data available to date.

Objectives and methods

The main objective of this research project is to collect new data on the efficacy and safety of complement inhibitor drugs, both proximal and terminal, in patients with EPN or autoimmune haemolytic anaemia within a population-based registry, eliminating selection bias that may limit the generalisability of data generated within clinical trials. An attempt will also be made to identify possible clinical-laboratory variables capable of guiding a personalised treatment pathway. Particular attention will be paid to quality-of-life parameters.

Patients with EPN or autoimmune haemolytic anaemia treated with complement inhibitor drugs will be included in the analysis. The impact of these strategies on clinical outcomes (survival, haemoglobin response, infections, thrombosis, breakthrough events [EPN]) will be analysed.

Expected results

The study aims to produce clinical data on the impact of complement inhibition strategies in order to be able to define, in real-life settings, their efficacy and safety, as well as to identify subgroups of patients who may benefit most from a specific subclass of these drugs.

Research activities

The assignee will be personally involved in the research project, including data collection with creation of dedicated databases, data cleaning and subsequent analysis and interpretation. In addition, he/she will participate in investigator-initiated or company-sponsored clinical studies conducted at the Centre. He/she will coordinate the Centre's activities related to participation in national and international pathology registries.

The first phase of the study will involve the collection of clinical data through specific databases, which will be periodically updated. Questionnaires aimed at assessing quality of life will also be administered to patients. The next phase will involve the analysis of these data and subsequent interpretation.

Primary objective is to assess the impact of complement inhibitor drugs in non-oncological haematological diseases, consolidating data from available clinical studies with real-life experience.

Secondary objective is to identify clinical-laboratory variables possibly correlated with the clinical responses of these treatments.