

Long-Term Efficacy and Safety of Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia: Results in Patients with up to 6 Years of Follow-up

Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE^{1,2}, Mark C. Walters, MD³, Suradej Hongeng, MD⁴, Franco Locatelli, MD, PhD⁵, John E.J. Rasko, BSc, MBBS, PhD^{6,7,8}, Marina Cavazzana, MD, PhD^{9,10,11}, Ying Chen, PhD^{12*}, Richard A. Colvin, MD, PhD^{12*} and Alexis A. Thompson, MD^{13,14}*

Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy

Στόχος: Η γονιδιακή θεραπεία με beti-cel στους ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη β -θαλασσαιμία αποσκοπεί στην εφόρου ζωής, σταθερή παραγωγή λειτουργικής αιμοσφαιρίνης ενηλίκων (HbA), ώστε να γίνουν ελεύθεροι μεταγγίσεων.

Μέθοδος: Η διαδικασία συνοπτικά χαρακτηρίζεται από την άπαξ εισαγωγή λειτουργικών αντιγράφων μιας τροποποιημένης μορφής του γονιδίου της β -σφαιρίνης σε αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα του ασθενούς. Σημειώνεται ότι στους ασθενείς αυτούς η ανεπαρκής παραγωγή αιμοσφαιρίνης προέρχεται από την ελαττωματική σύνθεση ή την πλήρη απουσία της β -σφαιρίνης, δομικού συστατικού της αιμοσφαιρίνης. Με αυτό τον τρόπο, οι φέροντες το τροποποιημένο γονίδιο (β^{A-T87Q}), αποκτούν την ικανότητα να παράγουν αιμοσφαιρίνη ενηλίκων σε επίπεδα που μπορούν να μηδενίσουν ή να μειώσουν σημαντικά την ανάγκη τους για μεταγγίσεις. Ένας ασθενής θεωρείται ελεύθερος μεταγγίσεων (TI) αν διατηρεί για 12 μήνες Hb=9mg/dl χωρίς λήψη ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η έρευνα που παρουσιάστηκε στο ASH 2020 ήταν μια μακροπρόθεσμη follow-up μελέτη (LTF-303), κατά την οποία παρακολουθούνται 32 ασθενείς για 6 χρόνια έως σήμερα που έχουν υποβληθεί και ολοκληρώσει τη συγκεκριμένη γονιδιακή θεραπεία.

Αποτελέσματα: Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν ασθενείς 4 επιμέρους μελετών, οι οποίοι μελετήθηκαν ως προς την πορεία τους μετά τη γονιδιακή θεραπεία. Όσοι από αυτούς πέτυχαν να γίνουν ελεύθεροι μεταγγίσεων, παρέμειναν έτσι σε όλη τη διάρκεια αυτής της follow-up μελέτης. Η διάρκεια αυτή ήταν 39,4 μήνες κατά μέσο όρο. Όσον αφορά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, αυτά κυμάνθηκαν μεταξύ 10,4g/dL και 12,5g/dL.

Όλοι οι ασθενείς πριν τη θεραπεία λάμβαναν χηλικούς παράγοντες, για την αντιμετώπιση της επαγόμενης από τις μεταγγίσεις υπερσιδήρωσης του οργανισμού. Η πλειονότητα των TI ασθενών (65%) δεν είχε ανάγκη τη συνέχιση της θεραπείας με φαρμακευτικούς παράγοντες αποσιδήρωσης, ενώ το 30% υποβλήθηκε επιτυχώς σε θεραπευτική φλεβοτομία, που είναι και η προτιμώμενη μέθοδος αποσιδήρωσης.

Ασφάλεια: Κατά τη διάρκεια της LTF-303 δεν καταγράφηκαν σοβαρές επιπλοκές από τη γονιδιακή θεραπεία, όπως θάνατος, αντίδραση μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GVHD) ή

ογκογένεση. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο για μια περίοδο που ξεπερνά τα 2 έτη, μετά την έγχυση. Ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες καταστάσεις που αναφέρθηκαν δε σχετίζονται με τη γονιδιακή θεραπεία.

Favorable Outcomes in Pediatric Patients in the Phase 3 Hgb-207 (Northstar-2) and Hgb-212 (Northstar-3) Studies of Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia



Alexis A. Thompson, MD^{1,2}, Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE^{3,4}, John B. Porter, MA, M.D., FRCP, FRCPath^{5*}, Suradej Hongeng, MD⁶, Evangelia Yannaki, MD^{7*}, Andreas E. Kulozik, MD, PhD^{8,9*}, Martin G. Sauer, MD¹⁰, Adrian J. Thrasher, MBBS, PhD, FMedSci^{11*}, Isabelle Thuret, MD^{12*}, Ashutosh Lal, MD¹³, Ruiting Guo, MS^{14*}, Weijian Liu, PhD^{14*}, Richard A. Colvin, MD, PhD^{14*}, Mark C. Walters, MD¹³ and Franco Locatelli, MD, PhD¹⁵

Παιδιατρικοί ασθενείς: Μέχρι τον Μάρτιο του 2020, 24 παιδιατρικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με beti-cel για τους οποίους το μέσο διάστημα παρακολούθησης είναι 15,5 μήνες. Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου σε αυτό τον πληθυσμό έφτασε το 87%. Οι ασθενείς αυτοί παρέμειναν ελεύθεροι μεταγγίσεων για 14,9 μήνες (κμο), ενώ ο μέσος όρος αιμοσφαιρίνης τους έφτασε τα 11,3g/dL. Σχετικά με την ασφάλεια αυτής της ομάδας, οι ανεπιθύμητες εκδηλώσεις που σημειώθηκαν ήταν ήπιες και περιελάμβαναν ταχυκαρδία (1 ασθενής) και κοιλιακό άλγος (2 ασθενείς) κατά την ημέρα της έγχυσης, τη θρομβοπενία 3^{ου} βαθμού (αιμοπετάλια<50.000/μL), τη στοματίτιδα (14 ασθενείς), την εμπύρετο ουδετεροπενία (12 ασθενείς), την ανορεξία (5 ασθενείς), τη ρινορραγία (4 ασθενείς), την αύξηση της ALT (3 ασθενείς), την υποξία (3 ασθενείς) και τον πυρετό (3 ασθενείς). Σοβαρότερα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν καταγράφηκαν, όπως και στην περίπτωση των ενηλίκων ασθενών.

Sustained Reductions in Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden and Events in β -Thalassemia with Luspatercept: Longitudinal Results of the BELIEVE Trial

Ali T. Taher, MD, PhD, FRCP¹, Vip Viprakasit^{2}, Olivier Hermine^{3,4}, John B. Porter, MA, M.D., FRCP, FRCPath^{5*}, Antonio Piga, MD⁶, Kevin H.M. Kuo, MD, MSc, FRCPC⁷, Thomas D. Coates, MD^{8,9}, Ersi Voskaridou^{10*}, Abderrahim Khelifi^{11*}, Antonis Kattamis¹², Jeevan K. Shetty^{13*}, George Zhang^{14*}, Yu (Olivia) Tian^{14*}, Dimana Miteva^{13*}, Tatiana Zinger^{13*}, Derek Tang^{14*}, Jay T. Backstrom^{15*} and Maria Domenica Cappellini¹⁶*

LUSPATERCEPT

Τι είναι: Το luspatерcept (εμπορική ονομασία Rebrozyl) είναι ο πρώτος παράγοντας στην κατηγορία του (first-in-class) για την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων (erythroid maturation agent- EMA). Έχει εγκριθεί από το FDA για τη θεραπεία της μεταγγισιοεξαρτώμενης β-θαλασσαιμίας και των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ενώ είναι και ο μοναδικός EMA που έχει εγκριθεί στην Ευρώπη για τη θεραπεία ασθενών που πληρούν συγκεκριμένες προϋποθέσεις.

Μέθοδος-BELIEVE trial: Η συγκεκριμένη έρευνα αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του luspatерcept στους ασθενείς με μεταγγισιοεξαρτώμενη-β-θαλασσαιμία. Στο ASH 2020 οι ερευνητές παρουσίασαν τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης αναφορικά με την πορεία των ελεύθερων από μεταγγίσεις ασθενών και το φορτίο σιδήρου στον οργανισμό τους. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 336 ενήλικοι ασθενείς με β-θαλασσαιμία ή αιμοσφαιρίνηE/β-θαλασσαιμία, οι οποίοι ήταν σε πρόγραμμα για τακτικές μεταγγίσεις. Τα 2/3 των ασθενών έλαβαν luspatерcept (μέση δόση 1mg/kg) και το 1/3 εικονικό φάρμακο (PBO) υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες για περισσότερες από 48 εβδομάδες, χωρίς να γνωρίζουν τι είδους φάρμακο λαμβάνουν, ώστε να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν υποστηρικτική αγωγή (μεταγγίσεις, θεραπεία αποσιδήρωσης), ώστε να διατηρούν τα επιθυμητά επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς που έλαβαν luspatерcept μείωσαν τις ανάγκες τους σε μονάδες ερυθρών κατά 2,2 τις πρώτες 24 εβδομάδες και κατά 2,53 τις επόμενες 24, ενώ κατά τις αντίστοιχες περιόδους στην ομάδα PBO σημειώθηκε μικρή αύξηση των αναγκών για μονάδες χορήγησης ερυθρών (κατά 0,72 και 0,21, αντίστοιχα). Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν να καταγράφουν μειώσεις στις μονάδες χορήγησης έως και το follow-up των 144 εβδομάδων.

Οι ερευνητές μελέτησαν επίσης τις μεταβολές στη συχνότητα των μεταγγίσεων. Κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες στην ομάδα του luspatерcept παρατηρήθηκε πτώση της συχνότητας κατά 0,49 (μέση τιμή), ενώ στην ομάδα PBO αύξηση κατά 0,32. Για τις εβδομάδες 25-48 οι αλλαγές ήταν -0,54 και +0,14, αντίστοιχα. Οι μειώσεις αυτές συνεχίστηκαν κατά τη διάρκεια και των 2 ετών παρακολούθησης.

Στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης εξετάστηκαν, ακόμη, η επίδραση του luspatерcept στο φορτίο σιδήρου στον οργανισμό, αλλά και στη χορήγηση των παραγόντων αποσιδήρωσης. Κατά την έναρξη της θεραπείας, η λήψη χηλικών παραγόντων (ICT) ανερχόταν συνολικά στο 97,3%. Αντιθέτως, στο τέλος του 2^{ου} χρόνου 67,9% των ασθενών της ομάδας του luspatерcept συνέχισαν να λαμβάνουν και 82,1% της ομάδας PBO. Έπειτα εξετάστηκε η επίδραση της θεραπείας στη φερριτίνη του ορού, που αποτελεί δείκτη του φορτίου του αποθηκευμένου σιδήρου του οργανισμού. Όσον αφορά τους ασθενείς με φερριτίνη ορού ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ που έλαβαν Rebrozyl, το 46,4% των συμμετεχόντων (26/56 άτομα) κατάφεραν να τη ρίξουν σε επίπεδα < 1000 $\mu\text{g/L}$, κατά τη διάρκεια 96 εβδομάδων θεραπείας. Σαφής ήταν και η υπεροχή της ομάδας του luspatерcept στη μείωση του

φορτίου σιδήρου του ήπατος (LIC) και του μυοκαρδίου σε σύγκριση με την ομάδα PBO. κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τέλος, σχετικά με τη λήψη αγωγής αποσιδήρωσης, οι ασθενείς που έλαβαν luspaterccept εμφάνισαν σταδιακή πτώση στην ημερήσια δόση deferasirox, μετά τις 48 εβδομάδες θεραπείας. Επιπλέον, μειώθηκε το ποσοστό όσων είχαν ανάγκη για περισσότερες της 1 φαρμακευτικές αγωγές αποσιδήρωσης.

Συμπεράσματα: Το luspaterccept συσχετίστηκε με λιγότερες μονάδες και επισκέψεις μεταγγίσεων, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, η θεραπεία αυτή οδήγησε σε μείωση των επιπέδων φερριτίνης ορού και συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ και στο μυοκάρδιο, υποδεικνύοντας ελαττωμένο κίνδυνο για επιπλοκές σχετιζόμενες με υπερφόρτωση από σίδηρο. Σημειώθηκε, ακόμη, μείωση της δοσολογίας και των φαρμακευτικών παραγόντων αποσιδήρωσης μεταξύ των ασθενών.

Safety and Efficacy of CTX001 in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Sickle Cell Disease: Early Results from the Climb THAL-111 and Climb SCD-121 Studies of Autologous CRISPR-CAS9-Modified CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells

Haydar Frangoul, MD^{1}, Yael Bobruff, PhD^{2*}, Maria Domenica Cappellini³, Selim Corbacioglu, MD⁴, Christine Marie Fernandez, RN, MSN^{2*}, Josu de la Fuente⁵, Stephan A Grupp, MD, PhD⁶, Rupert Handgretinger, MD⁷, Tony W. Ho, MD^{2*}, Suzan Imren, MD^{8*}, Antonis Kattamis⁹, Julie Lekstrom-Himes, MD^{8*}, Franco Locatelli, MD, PhD¹⁰, Yimeng Lu, PhD^{8*}, Markus Y Mapara, MD, PhD¹¹, Mariane de Montalembert, MD, PhD^{12*}, Sarah D. Mulcahey, MS^{8*}, Damiano Rondelli, MD¹³, Niraj Shanbhag, MD, PhD^{8*}, Sujit Sheth, MD¹⁴, Sandeep Soni, MBBS^{2*}, Martin H. Steinberg, MD¹⁵, Michael J. Weinstein^{2*}, John K. Wu, MBBS, FRCPC, MS¹⁶ and Donna Wall, MD, CCPE¹⁷*

CRISPR-Cas9

Τι είναι; Η αιμοσφαιρίνη F (HbF) είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη των εμβρύων κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και μειώνεται αισθητά μετά τη γέννηση λόγω της επικράτησης της αιμοσφαιρίνης A (HbA) των ενηλίκων. Γνωρίζουμε ότι τα υψηλά επίπεδα εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF) συσχετίζονται με βελτίωση της νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με μεταγγισιο-εξαρτώμενη β -θαλασσαιμία (TDT) και Δρεπανοκυτταρική νόσο

(SCD), καθώς και ότι άτομα αυτών των πληθυσμών που συν-κληρονομούν παραμονή της HbF στην ενήλικη ζωή έχουν ελάχιστες έως καμία εκδηλώσεις αυτών των νόσων. Γονιδιακές μελέτες έχουν ταυτοποιήσει βραχείες περιοχές του γονιδιώματος (SNPs) που οδηγούν στην ενίσχυση της έκφρασης της HbF στους ενήλικες. Μερικές από αυτές εδράζονται στη θέση BCL11A στο χρωμόσωμα 2 και έχουν ως αποτέλεσμα την άμβλυση των κλινικών εκδηλώσεων των TDT και SCD. Η πρωτεΐνη BCL11A φυσιολογικά δρα ελαττώνοντας τη HbF στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η παρουσία συγκεκριμένων SNPs σε μια περιοχή ενίσχυσης ειδική για τα ερυθροκύτταρα, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίδρασης του γονιδίου της BCL11A κι επομένως, την αύξηση της HbF. Η τεχνική CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) διευκολύνει τη στόχευση ενός συγκεκριμένου γονιδιακού τόπου. Η τεχνική αυτή, λοιπόν, χρησιμοποιήθηκε σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (HSPCs) επικεντρώνοντας στην αναφερθείσα περιοχή του γονιδίου BCL11A, με στόχο τη μείωση έκφρασης του γονιδίου στα ερυθρά αιμοσφαίρια, και την επανενεργοποίηση της παραγωγής της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης F.

Μέθοδος: Έγιναν 2 μελέτες, οι CLIMB THAL-111 και CLIMB SCD, όπου ασθενείς με TDT και SCD, αντίστοιχα έλαβαν μια ενδοφλέβια έγχυση με CTX001. Όσον αφορά το δείγμα της CLIMB THAL-111 οι ασθενείς έπρεπε να είναι μεταξύ 18-35 ετών, με διάγνωση β-θαλασσαιμίας (ομόζυγη ή ετερόζυγη με σύνθετες μεταλλάξεις) που είχαν μεταγγιστεί με τουλάχιστον 10 μονάδες ερυθρών ανά έτος τα τελευταία 2 έτη. Έχουν πάρει μέρος 5 ασθενείς. Συγκεκριμένα, έπειτα από τουλάχιστον 8 εβδομάδες μεταγγίσεων, αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα συλλέχθηκαν από τους ασθενείς και τροποποιήθηκαν με την τεχνική CRISPR-Cas9. Το CTX001 είναι το προϊόν αυτής της διαδικασίας, το οποίο εγχύθηκε άπαξ στους συμμετέχοντες. Στη συνέχεια έγιναν μετρήσεις ως προς την εμφύτευση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλες παραμέτρους, όπως δείκτες αιμόλυσης και ανάγκη για μετάγγιση.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των μετρήσεων έδειξαν ότι όλοι οι συμμετέχοντες σημείωσαν αύξηση της ολικής αιμοσφαιρίνης και της HbF. Μετά τη θεραπεία οι ασθενείς σταμάτησαν τις μεταγγίσεις, με τις τελευταίες να συμβαίνουν μεταξύ 0,9-1,9 μήνες από την έγχυση, ενώ ο πρώτος συμμετέχων δεν παρουσίασε ανάγκη μετάγγισης για περισσότερο από 15 μήνες.

Ασφάλεια: Ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) παρατηρήθηκαν σε έναν από τους ασθενείς του δείγματος και ήταν: πονοκέφαλος, αιμοφαγοκυτταρική λεμφο-ιστιοκύτωση (HLH), σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας. Και οι 4 εκδηλώσεις συσχετίζονται με το HLH και βελτιώθηκαν/αντιμετωπίστηκαν άμεσα.

Συμπεράσματα: Τα παρόντα αποτελέσματα καταδεικνύουν πως το CTX001 οδήγησε σε αύξηση της HbF και της ολικής αιμοσφαιρίνης σε όλους τους ασθενείς της μελέτης, ενώ το πλαίσιο των ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με τη μυελοκαταστολή, που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διαδικασία. Τα παραπάνω πρώιμα στοιχεία προτείνουν τη θεραπεία με CTX001 ως δυνητικά λειτουργική για τους ασθενείς με β-θαλασσαιμία (και αντίστοιχα για τη δρεπανοκυτταρική αναιμία).