

<https://www.goodnewsnetwork.org/crispr-gene-therapy-shows-promise-blood-diseases/>

A 18 mesi dall'inizio dei primi studi clinici sulla terapia genica CRISPR per l'anemia falciforme e la beta talassemia, tutti i pazienti sono liberi da sintomi e non hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue.

Negli studi, l'obiettivo dei ricercatori è quello di curare funzionalmente le malattie del sangue utilizzando l'editing genetico CRISPR / Cas9 aumentando la produzione di emoglobina fetale, che produce globuli rossi normali.

Le cellule staminali dai pazienti raccolte vengono modificate utilizzando CRISPR-Cas9 e reinfuse nei pazienti. I pazienti rimangono in ospedale per circa un mese dopo l'infusione.

Prima di ricevere le loro cellule modificate, i sette pazienti con beta talassemia hanno richiesto trasfusioni di sangue circa ogni tre o quattro settimane e i tre pazienti con SCD hanno sofferto episodi di dolore intenso all'incirca ogni due mesi.

Tutti gli individui con beta talassemia sono diventati indipendenti dalla trasfusione dopo aver ricevuto il trattamento in un periodo compreso tra due e 18 mesi.

Allo stesso modo, nessuno degli individui con SCD ha sofferto crisi vaso-occlusive dall'infusione di CTX001. Tutti i pazienti hanno mostrato un aumento sostanziale e sostenuto della produzione di emoglobina fetale.

Si parla di Victoria Gray affetta da SCD che ha potuto volare per la prima volta dopo il trattamento senza sviluppare una crisi.

I risultati sono stati pubblicati nell'articolo uscito in dicembre 2020 sulla rivista New England Journal of Medicine. (CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. Haydar Frangoul et al. N Engl J Med. 2020 Dec 5. doi: 10.1056/NEJMoa2031054).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678?term=CTX001&cond=Thalassemia+Major&draw=2&rank=1>

Studio CTX001/ Thalassemia Major

Titolo: A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia

Breve riassunto:

Questo è uno studio di Fase 1/2 a braccio singolo, in aperto, multisito e monodose in soggetti con β -talassemia (TDT) trasfusione dipendente. Lo studio valuterà la sicurezza e l'efficacia di cellule staminali emopoietiche umane e cellule progenitrici (hHSPC) autologhe modificate con CRISPR-Cas9 CD34 + utilizzando CTX001.

Partecipanti 45

Inizio studio settembre 2018

Fine studio maggio 2022

Ultimo update dicembre 2020 (vedi lavoro pubblicato su NEJM dec 2020)

Primary outcome:

- Proporzione di soggetti che hanno ottenuto una riduzione delle trasfusioni per almeno 6 mesi (TR6) [Periodo di tempo: da 3 a 24 mesi dopo l'infusione di CTX001]
- Proporzione di soggetti con attecchimento (conta assoluta dei neutrofilo [ANC] ≥ 500 / μL per tre giorni consecutivi) [Time Frame: entro 42 giorni dall'infusione di CTX001]
- Tempo per l'attecchimento dei neutrofilo e delle piastrine [Periodo di tempo: giorni dall'attecchimento all'infusione]
- Frequenza e gravità degli eventi avversi raccolti (EA) [Periodo di tempo: firma del consenso informato fino alla visita del mese 24]
- Incidenza della mortalità correlata al trapianto (TRM) [Periodo di tempo: dal basale (pre-trasfusione) a 100 giorni e 1 anno dopo l'infusione di CTX001]
- Mortalità per tutte le cause [Periodo di tempo: firma del consenso informato fino alla visita del mese 24]

Secondary outcome:

- Proporzione di soggetti che raggiungono l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 6 mesi (TI6) [Periodo di tempo: da 3 a 24 mesi dopo l'infusione di CTX001]
- Proporzione di soggetti che hanno raggiunto TR12 [Periodo di tempo: da 3 a 24 mesi dopo l'infusione di CTX001]
- Proporzione di soggetti che hanno raggiunto TI12 [Periodo di tempo: da 3 a 24 mesi dopo l'infusione di CTX001]
- Proporzione di alleli con modificazione genetica intenzionale nei leucociti del sangue periferico nel tempo [Intervallo di tempo: infusione di CTX001 dal giorno 1 alla visita del mese 24]
- Proporzione di alleli con modificazione genetica prevista nelle cellule del midollo osseo nel tempo [Intervallo di tempo: infusione di CTX001 dal giorno 1 alla visita del mese 24]
- Variazione della concentrazione di emoglobina fetale nel tempo [Periodo: Baseline (pre-trasfusione) fino alla visita del mese 24]
- Variazione della concentrazione di emoglobina totale nel tempo [Periodo: Baseline (pre-trasfusione) fino alla visita del mese 24]
- Cambiamento della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) rispetto al basale nel tempo utilizzando il questionario EuroQol (5 dimensioni - 5 livelli di gravità - EQ-5D-5L) [Periodo di tempo: visita di screening fino alla visita del mese 24]
- Cambiamento della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) rispetto al basale nel tempo utilizzando il questionario di valutazione funzionale della terapia del cancro-trapianto di midollo osseo (FACT-BMT) [Periodo temporale: visita di screening fino alla visita del mese 24]
- Variazione del risultato riportato dal paziente (PRO) nel tempo valutato utilizzando EQ-5D-Youth (EQ-5D-Y) [Periodo di tempo: visita di screening fino alla visita del mese 24]
- Variazione della PRO nel tempo valutata utilizzando l'inventario della qualità della vita pediatrica (PedsQL) [Periodo: visita di screening fino alla visita del mese 24]
- Cambiamenti nella concentrazione di ferro epatico (LIC) e contenuto di ferro cardiaco (CIC) e parametri di ferritina del sovraccarico di ferro [Periodo di tempo: visita di screening fino alla visita del mese 24]
- Proporzione di soggetti che ricevono terapia chelante del ferro [Periodo di tempo: 1 mese dopo l'infusione di CTX001 fino alla visita del mese 24]

Criteri chiave di inclusione:

- Età compresa tra 12 e 35 anni
- Diagnosi di β -talassemia trasfusionale (TDT) definita da:
- B-tallemia omozigote documentata o β -tallemia eterozigote composta inclusa la β -tallemia / emoglobina E (HbE). I soggetti possono essere arruolati sulla base di dati storici, ma prima del condizionamento con busulfan sarà richiesta una conferma del genotipo utilizzando il laboratorio centrale dello studio.

- Storia di almeno 100 ml / kg / anno o ≥ 10 unità / anno di trasfusioni di globuli rossi concentrati nei 2 anni precedenti prima della firma del consenso o dell'ultimo nuovo screening per i pazienti sottoposti a riesame.
- Idoneo al trapianto autologo di cellule staminali secondo il giudizio dello sperimentatore.

Criteri chiave di esclusione:

- Un donatore correlato compatibile con 10/10 di antigene leucocitario umano (HLA) disponibile.
- Precedente allo-HSCT.
- Soggetti con α -talassemia associata e delezione della catena alfa > 1 o moltiplicazioni alfa.
- Soggetti con variante falciforme beta talassemia.
- Infezione batterica, virale, fungina o parassitaria clinicamente significativa e attiva secondo quanto determinato dallo sperimentatore.
- Conta dei globuli bianchi (WBC) $< 3 \times 10^9 / L$ o conta piastrinica $< 50 \times 10^9 / L$ non correlata all'ipersplenismo.
- Possono essere applicati altri criteri di inclusione / esclusione definiti dal protocollo.

Centri coinvolti:

United States,

- Stanford University, California
- Columbia University, New York
- The Children's Hospital at TriStar Centennial Medical Center/Sarah Cannon Center for Blood Cancers, Nashville, Tennessee

Canada

- Hospital for Sick Children, Toronto
- BC Children's Hospital, Vancouver

Germany

- University Hospital, Regensburg
- University Hospital, Tübingen

Italy

- Bambino Gesù, Rome

United Kingdom

- Imperial College Healthcare, London,
- University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London

Sponsors and Collaborators

- Vertex Pharmaceuticals Incorporated
- CRISPR Therapeutics