

Poster P.18.119

GENE THERAPY FOR THE TREATMENT OF ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS AFFECTED BY TRANSFUSION DEPENDENT BETA-THALASSEMIA

Scaramuzza S.^[4], Markt S.^[5], Giglio F.^[5], Cicalese M.P.^[6], Lidonnici M.R.^[4], Rossi C.^[4], Calbi V.^[6], Masera N.^[7], D'Angelo E.^[1], Mirra N.^[1], Origa R.^[8], Tartaglione I.^[2], Perrotta S.^[2], Viarengo G.^[3], Santoleri L.^[9], Milani R.^[9], Gattillo S.^[9], Calabria A.^[4], Montini E.^[4], Graziadei G.^[10], Naldini L.^[4], Cappellini M.D.^[10], Aiuti A.^[6], Ciceri F.^[5], Ferrari G.^[4]

^[1]Pediatric Clinic/DH Fondazione IRCCS Ca' Granda ~ MILAN ~ Italy, ^[2]UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI ~ NAPLES ~ Italy, ^[3]IMMUNOHEMATOLOGY AND TRANSFUSION MEDICINE SERVICE FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO ~ PAVIA ~ Italy, ^[4]San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ MILAN ~ Italy, ^[5]Haematology and BMT Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ MILAN ~ Italy, ^[6]Pediatric Immunohematology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ MILAN ~ Italy, ^[7]Pediatric Department University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital ~ MILAN ~ Italy, ^[8]Department of Biomedical Science and Biotechnology University of Cagliari ~ CAGLIARI ~ Italy, ^[9]Blood Transfusion Service, IRCCS San Raffaele Scientific Institute ~ MILAN ~ Italy, ^[10]Rare Disease Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda ~ MILAN ~ Italy

Beta-thalassemia is a genetic disorder due to mutations in the beta-globin gene causing reduced or absent production of HbA, leading to severe anemia and transfusion dependence.

The only curative treatment is represented by allogeneic bone marrow transplantation (BMT), available for a minority of patients and associated with risk of complications and mortality. Gene therapy could represent an alternative to allogeneic BMT with the potential advantages of using autologous cells, tailored conditioning with no need for immune suppression and no risk of GVHD or rejection.

In 2015 we started a phase I/II gene therapy clinical trial (NCT02453477) based on the autologous transplantation of mobilized hematopoietic stem cells engineered by GLOBE lentiviral vector, expressing a transcriptionally regulated human beta-globin gene. Patients received a myeloablative reduced intensity conditioning for efficient engraftment of corrected cells. The route of administration of genetically-engineered cells is intraosseous injection in iliac crests, for enhancing engraftment and minimizing first-pass intravenous filter.

The clinical study foresees treatment of 10 patients: 3 adults followed by 7 minors, with a staggered enrolment strategy based on evaluation of safety and preliminary efficacy in adult patients by an independent data safety monitoring board before inclusion of pediatric subjects.

Up to now, nine patients (3 adults and 6 minors) with different genotype (β^0/β^0 , β^+/β^+ and β^0/β^+) have been treated with GLOBE-transduced CD34+ cells with a median cell dose of 19.5×10^6 CD34+ cells/kg containing a range of transduced clonogenic progenitors from 38 to 77% (median 60%) and a mean VCN/ genome of 0.93 ± 0.27 . The procedure was well tolerated by all patients, with no product-related adverse events. As of July 2019, median follow-up is 36.8 months (range 8-47 months).

A stable multilineage engraftment of genetically modified cells is present in 7 patients with percentage of transduced bone marrow (BM) progenitors ranging from 26 to 79% at the latest follow up time point, with vector-transduced cells detected in multiple lineages, including lymphoid, myeloid and erythroid compartment both from peripheral blood and BM.

The three adult patients had a reduction of transfusion requirement improving their quality of life. Among the pediatric patients, 4 have discontinued transfusion shortly after gene therapy and are transfusion independent at the last follow-up. Two are still receiving regular blood transfusions. Polyclonal vector integrations profiles have been detected in tested patients with the expected genomic distribution for lentiviral vectors and no evidence of clonal dominance.

Long term follow up analysis are ongoing and will provide valuable information on the long-term safety and clinical efficacy of this treatment.

La Beta Talassemia è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene della beta globina che porta ad una produzione di emoglobina ridotta o assente con una severa anemia che richiede trasfusioni regolari.

L'unico trattamento risolutivo è il trapianto di midollo osseo, disponibile per una minoranza dei pazienti ed associato a rischi di complicazioni e mortalità. La terapia genica può rappresentare una valida alternativa al trapianto con il vantaggio di usare cellule autologhe, un condizionamento più blando e nessun rischio di rigetto.

Nel 2015 è iniziato un trial clinico di fase I/II (NCT02453477) basato sulla trasduzione di cellule staminali autologhe mobilizzate con G-CSF e plerixafor, ingegnerizzate con il vettore lentivirale GLOBE, che consente l'espressione della beta globina in modo regolato. I pazienti sono stati condizionati con treosulfano e tiotepa per favorire l'attecchimento delle cellule corrette con una tossicità ridotta. Le cellule trasdotte sono infuse per via intraossea bilateralmente nella cresta iliaca, con il proposito di aumentare l'attecchimento e minimizzare il passaggio in organi filtro.

Lo studio clinico prevede il trattamento di 10 pazienti, 3 adulti seguiti da 7 pediatrici, con una strategia di arruolamento regolata da una valutazione preliminare di sicurezza ed efficacia nei pazienti adulti.

Ad ora, 9 pazienti con genotipi differenti (β^0/β^0 , β^+/β^+ and β^0/β^+) sono stati trattati con cellule CD34+ trasdotte con il vettore GLOBE ricevendo una dose cellulare mediana pari a 19.5×10^6 CD34+ cells/kg, con una percentuale di trasduzione calcolate nei progenitori clonogenici variabile dal 38 al 77% (mediana 60%) e una media di VCN/genoma di 0.93 ± 0.27 .

La procedura è stata ben tollerata da tutti i pazienti, senza eventi avversi correlati all'infusione del prodotto trasdotto. A luglio 2019, la mediana del follow-up era di 36.8 mesi (da 8 a 47 mesi).

E' presente un attecchimento stabile delle cellule trasdotte in 7 pazienti con una percentuale di trasduzione calcolata sui progenitori purificati dal midollo, tra il 26 e il 79%, con cellule trasdotte presenti in più linee cellulari, incluse cellule linfoidi, mieloidi ed eritroidi sia nel midollo che nel sangue periferico.

I tre pazienti adulti mostrano una riduzione nel fabbisogno trasfusionale con miglioramento generale della qualità della vita. Fra i pazienti pediatrici, 4 hanno interrotto le trasfusioni dopo breve tempo dalla terapia genica e sono tuttora trasfusione indipendenti mentre due continuano ad avere necessità di trasfusioni regolari. Lo studio delle integrazioni del vettore nel genoma mostra un profilo policlonale, con una distribuzione genomica attesa per i vettori lentivirali e senza evidenza di dominanza clonale. Analisi su campioni a tempi più lunghi sono necessarie per fornire ulteriori informazioni sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento.

Beta-talassemia

Coordinator: Giuliana Ferrari

Telethon Project (nr):

SR-TIGET GENE THERAPY FOR BETA THALASSEMIA

Disease Name:

Beta-Thalassemia

Keywords:

BETA-THALASSEMIA, GENETIC DISEASE, HEMOGLOBIN A