



ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΤΑΙΡΙΑ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ
ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗ

Ο Καθηγητής Βασίλης Βερδούκας παρευρέθη στο συνέδριο της Φραγκφούρτης ΕΗΑ στις 9-12 Ιουνίου 2023.

Παρουσιάστηκαν μερικά θέματα με πολύ ενδιαφέρον για τις αιμοσφαιρινοπάθειες.

Παραθέτουμε κατωτέρω περιλήψεις και μεταφράσεις για τέσσερα θέματα από τα οποία τα τρία είναι για γονιδιακές θεραπείες (CRISPR-cas9), νέες θεραπείες που δεν είχαν χρησιμοποιηθεί στη Θαλασσαιμία, πιο απλοποιημένες και με πολύ θετικά αποτελέσματα και ένα για τη μακροχρόνια χορήγηση του Luspatersept σε ασθενείς με ενδιάμεση Θαλασσαιμία.

Summary of items of Interest from EHA Meeting.

Session Title: Novel therapies in hemoglobinopathies

1. TRANSFUSION INDEPENDENCE AFTER EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA

Franco Locatelli

Author(s): [Franco Locatelli](#), [Peter Lang](#), [Selim Corbacioglu](#), [Amanda Li](#), [Josu De La Fuente](#), [Donna Wall](#), [Roland Meisel](#), [Ami J. Shah](#), [Robert Liem](#), [Markus Mapara](#), [Ben Carpenter](#), [Janet Kwiatkowski](#), [Maria Domenica Cappellini](#), [Antonis Kattamis](#), [Sujit Sheth](#), [Stephan Grupp](#), [Puja Kohli](#), [Daoyuan Shi](#), [Leorah Ross](#), [Yael Bobruff](#), [Christopher Simard](#), [Lanju Zhang](#), [Phuong Khanh Morrow](#), [Bill Hobbs](#), [Haydar Frangoul](#)

(Abstract release date: 06/09/23) EHA Library. Locatelli F. 06/08/2023; 387970; S270

Before we are born, we need foetal Hb as it holds to oxygen more strongly than adult Hb. A gene called BCL11A switches off the ability to make foetal Hb. Exagamglogene autotemcel (exa-cel) is a method of gene editing in which stem cells are taken from a patient with TM

and the BCL11A is silenced. The patient then is given chemotherapy and these changed stem cells are given back to the patient and they multiply up in the bone marrow (Autologous bone marrow transplantation.)

In this study (Trial name CLIMB THAL-111) 48 pts (between 12 and 35 years old) received exa-cel. Results were available for 27. 24 patients stopped transfusion and three had substantial reductions in transfusion volume. All of those that stopped transfusion had a mean total Hb \geq 12g/dL and their Hb was almost 100% foetal.

There were no deaths and most of the side effects were related to the chemotherapy for the autologous transplant. There was significantly improved quality of life.

The grey area below indicates period of no transfusions.

Πριν γεννηθούμε, χρειαζόμαστε την εμβρυϊκή Hb καθώς συγκρατεί το οξυγόνο πιο έντονα από την ενήλικη Hb. Ένα γονίδιο που ονομάζεται BCL11A αλλάζει την ικανότητα παραγωγής εμβρυϊκής Hb. Το Exagamglogene autotemcel (exa-cel) είναι μια μέθοδος γονιδιακής επεξεργασίας κατά την οποία λαμβάνονται βλαστοκύτταρα από ασθενή με TM και το BCL11A αποσιωπάται. Στη συνέχεια χορηγείται στον ασθενή χημειοθεραπεία και αυτά τα αλλαγμένα βλαστοκύτταρα επιστρέφονται στον ασθενή και πολλαπλασιάζονται στον μυελό των οστών (Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών).

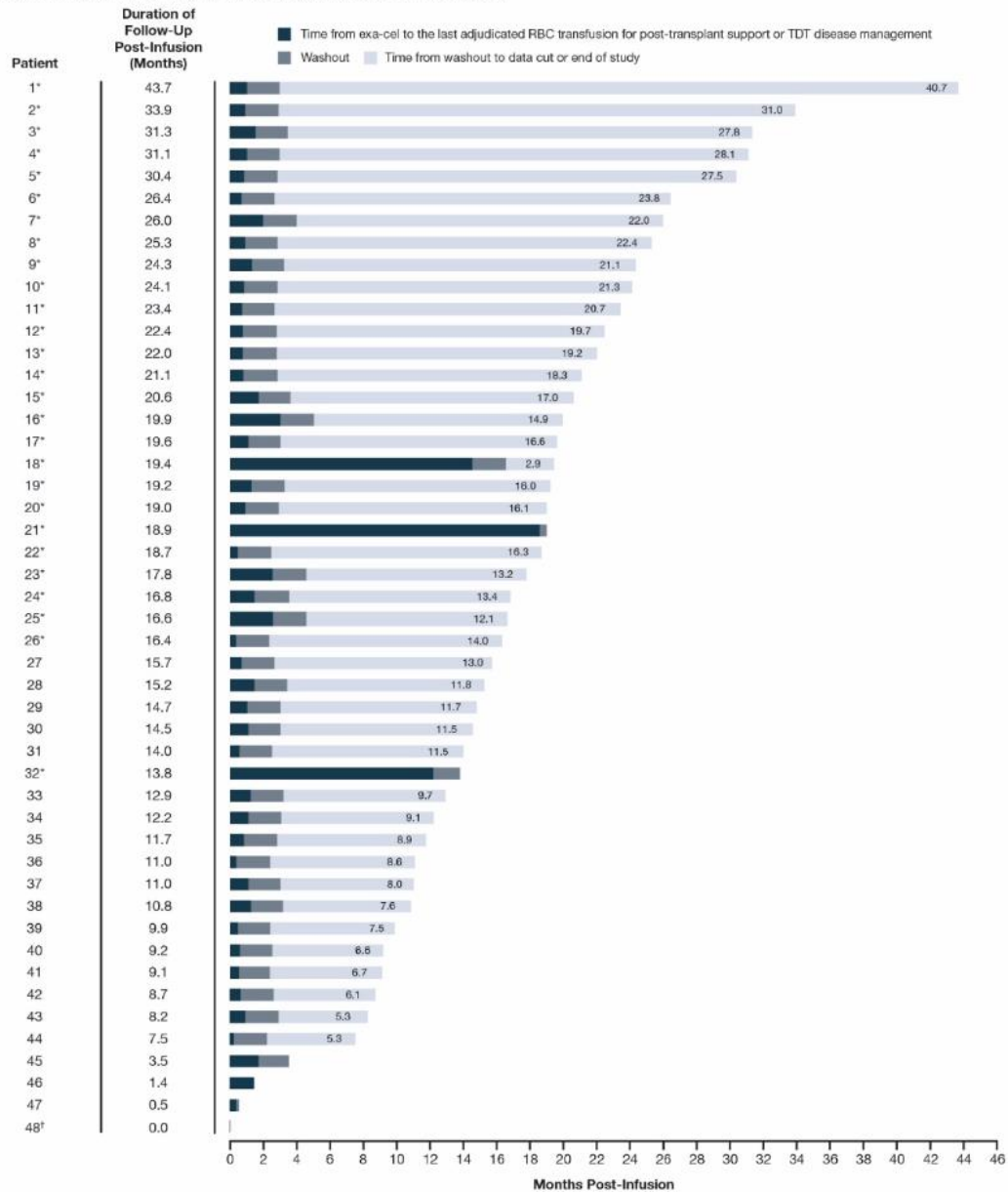
Σε αυτή τη μελέτη (δοκιμαστική ονομασία CLIMB THAL-111) 48 ασθενείς (μεταξύ 12 και 35 ετών) έλαβαν exa-cel. Τα αποτελέσματα ήταν διαθέσιμα για 27. 24 ασθενείς διέκοψαν τη μετάγγιση και τρεις είχαν σημαντικές μειώσεις στον όγκο της μετάγγισης. Όλοι όσοι σταμάτησαν τη μετάγγιση είχαν μέση

συνολική Hb $\geq 12\text{g/dL}$ και η Hb τους ήταν σχεδόν 100% εμβρυϊκή.

Δεν υπήρξαν θάνατοι και οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με τη χημειοθεραπεία για την αυτόλογη μεταμόσχευση. Βελτιώθηκε σημαντικά η ποιότητα ζωής.

Η γκρίζα περιοχή παρακάτω δείχνει περίοδο χωρίς μεταγγίσεις.

Figure. Duration of Period Free From Transfusions (Study CLIMB THAL-111 and Study 131)



2. AN UPDATED FOLLOW-UP OF BRL-101, CRISPR-CAS9-MEDIATED GENE EDITING OF THE BCL11A ENHANCER FOR TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSE

Biao Zheng

Author(s): [Bin Fu](#), [Xinhua Zhang](#), [Li Wang](#), [Jiaoyang Liao](#), [Shuanghong Chen](#), [Biao Zheng](#), [Wei Li](#), [Fei Wang](#), [Dali Li](#), [Mingyao Liu](#), [Yuxuan Wu](#)

(Abstract release date: 05/11/23) EHA Library. Zheng B. 06/08/2023; 387971; S271

This study is similar to the above but their product is called BRL-101 and the aim was to determine the safety and efficacy of their product. It also switched off the BCL11.

The inclusion criteria included age 5-15 years, with TM and β^0/β^0 , β^+/β^0 , β^E/β^0 genotype and able to undergo autologous stem cell transplantation ie younger than the above study.

All 6 patients aged between 5-15 years, successfully received BRL-101 treatment and all achieved transfusion independence. The total Hb levels began to increase steadily to healthy levels. Foetal cell expression increased to more than 90% within 6 months.

No drug-related AEs led to study withdrawal or death of patients during treatment. The majority of AEs were consistent with that of mobilization, apheresis, myeloablation, and autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Αυτή η μελέτη είναι παρόμοια με την ανωτέρα, αλλά το προϊόν τους ονομάζεται BRL-101 και στόχος ήταν να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος τους. Απενεργοποίησε επίσης το BCL11.

Τα κριτήρια συμπερίληψης περιελάμβαναν ασθενείς, ηλικία 5-15 ετών, με TM και γονότυπο β^0/β^0 , β^+/β^0 , β^E/β^0 και ικανή να υποβληθεί σε μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστοκυττάρων. Δηλαδή οι ασθενείς αυτή ήταν νεότεροι από αυτούς την παραπάνω μελέτη.

Και οι 6 ασθενείς ηλικίας έλαβαν επιτυχώς θεραπεία με BRL-101 και όλοι πέτυχαν ανεξαρτησία από μεταγγίσεις. Τα συνολικά επίπεδα Hb άρχισαν να αυξάνονται σταθερά σε υγιή επίπεδα. Η έκφραση των εμβρυϊκών κυττάρων αυξήθηκε σε περισσότερο από 90% μέσα σε 6 μήνες.

Κανένα ΑΕ που να σχετίζεται με το φάρμακο δεν οδήγησε σε απόσυρση της μελέτης ή θάνατο ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η πλειονότητα των ΑΕ ήταν συνεπής με αυτή της κινητοποίησης, της αφαίρεσης, της μυελοκατάλυσης και των αυτόλογων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων μεταφύτευση.

Table 1. Characteristics of patients and gene-editing outcomes

Patient No.	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Age (years)	7	8	7	7	6	7
Sex	Male	Male	Male	Female	Male	Male
Genotype	41-42M/17M (β0/β0)	β645M/β-28M (β+/β+)	β-28/41-42 (β+/β0)	β41-42/41-42 (β0/β0)	41-42/TVS-I-1 (β0/β0)	41-42/71-72 (β0/β0)
Race	Asian-Chinese	Asian-Chinese	Asian-Chinese	Asian-Chinese	Asian-Chinese	Asian-Chinese
Transfusion frequency (days) and volume before transplantation (U)	~20, 2	~15-20, 2	~15-20, 2-3	~15-30, 2	~15-20, 1.5	~25, 3
Number of CD34+ cells in infusion (per kg)	11.8 × 10 ⁶	3.89 × 10 ⁶	5.2 × 10 ⁶	4.4 × 10 ⁶	6.3 × 10 ⁶	5.5 × 10 ⁶
Neutrophil implantation time (days after transplantation)	14	17	29	24	19	27
Platelet implantation time (days after transplantation)	52	40	165	148	24	41
Time of last blood transfusion after transplantation	Day 29	Day 19	Day 114	Day 96	Day 26	Day 46

Figure 2. Durable increases in percentage of HbF.

Figure 1. Substantial increases in total Hb and HbF level.

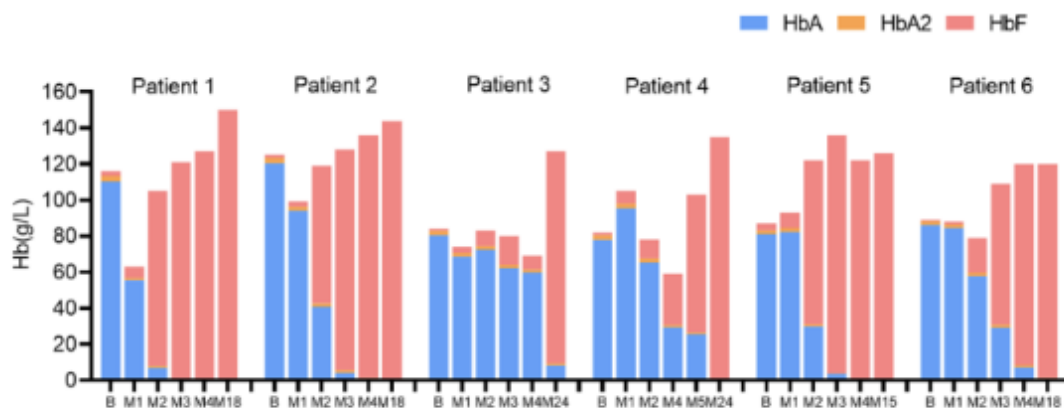


Figure 2. Durable increases in percentage of HbF.

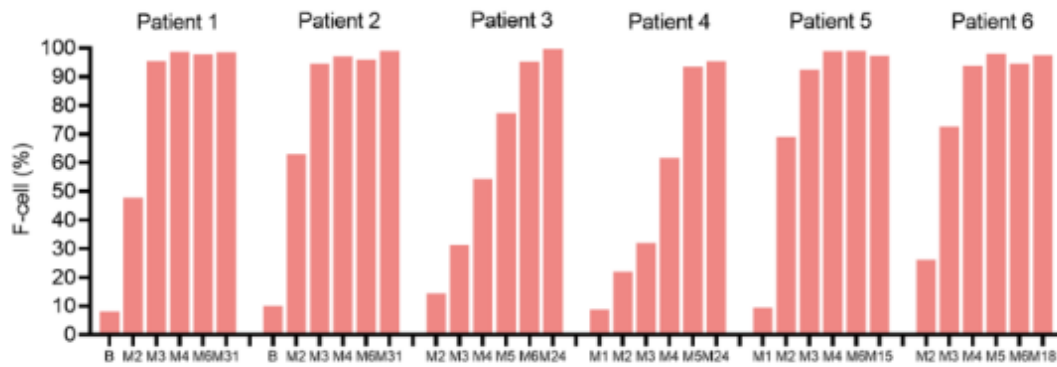
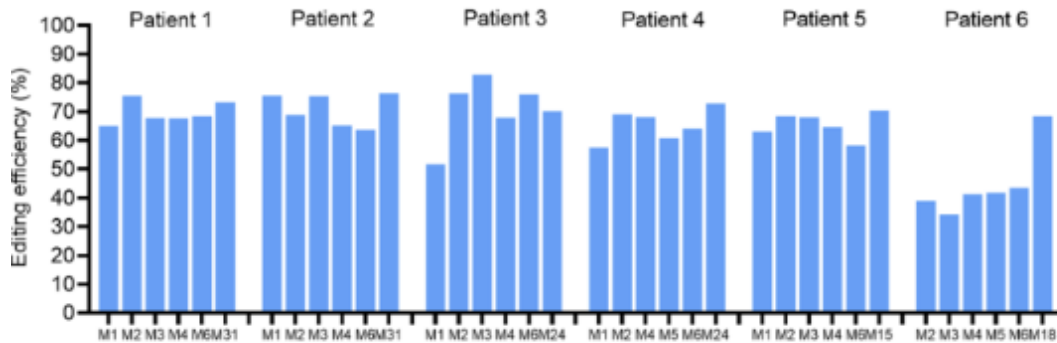


Figure 3. PBMCs from patients retained the gene editing.



3. SAFETY AND EFFICACY OF RM-001 IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT B-THALASSEMIA: EARLY RESULTS FROM THE ONGOING OF AUTOLOGOUS HBG1/2 PROMOTER-MODIFIED CD34+ HEMATOPOIETIC STEM AND PROGENITOR CELLS

Rongrong Liu

Author(s): [Rongrong Liu](#), [Li Wang](#), [Hui Xu](#), [Xiaolin Yin](#), [Junbin Liang](#), [Wengqiang Xie](#), [Gaohui Yang](#), [Yaoyun Li](#), [Yali Zhou](#), [Lei Shi](#), [Bin Xiao](#), [Lingling Shi](#), [Zeyan Shi](#), [Xuemei Zhou](#), [Jianpei Fang](#), [Xiangmin Xu](#), [Yongrong Lai](#), [Junjiu Huang](#), [Xinhua Zhang](#)

(Abstract release date: 05/11/23) EHA Library. Liu R. 06/08/2023; 387972; S272

This study also switches on HbF but with a slightly different mechanism from the above two studies. It uses a promoter of the γ -

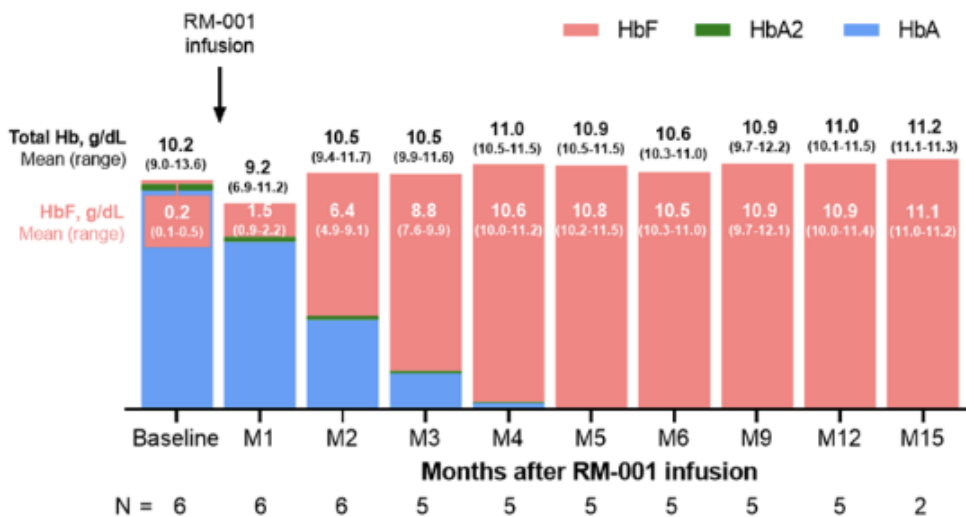
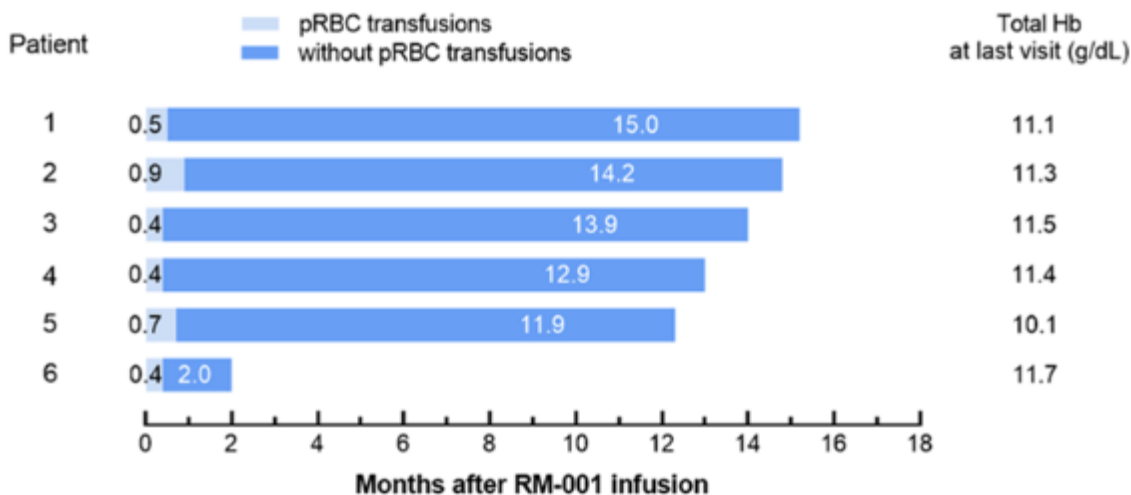
globin genes (that are part of HbF) to disrupt the binding site of BCL11 (RM-001). Patients were between 6–35 y of age. All patients ceased pRBC transfusions within 1 month after infusion and achieved transfusion-independence within 2 months.

The safety profile was generally consistent with the chemotherapy needed for the stem cell transplant. No RM-001 related SAE were reported.

Αυτή η μελέτη ενεργοποιεί επίσης την HbF αλλά με έναν ελαφρώς διαφορετικό μηχανισμό από τις δύο ανωτέρες μελέτες. Χρησιμοποιεί έναν προαγωγέα των γονιδίων της γ-σφαιρίνης (που αποτελούν μέρος του HbF) για να διαταράξει τη θέση δέσμευσης του BCL11 (RM-001). Οι ασθενείς ήταν μεταξύ 6-35 ετών. Όλοι οι ασθενείς διέκοψαν τις μεταγγίσεις pRBC εντός 1 μήνα μετά την έγχυση και πέτυχαν ανεξαρτησία μετάγγισης εντός 2 μηνών.

Το προφίλ ασφάλειας ήταν γενικά αποδεχτή με τη χημειοθεραπεία που απαιτείται για τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Δεν αναφέρθηκαν SAE που να σχετίζονται με το RM-001.

Patients and Disease Characteristics						
Patient No	1	2	3	4	5	6
Gender	M	F	F	M	F	M
Age (y)	9.8	13.7	17.6	8	7.9	25
Genotype	CD17/CD41-42	CD41-42/CD41-42	CD41-42/VS-II-654	CD41-42/CD41-42	CD41-42/CD41-42	CD41-42/CD41-42 - ^{38A} /aa
Pre Study pRBC transfusions, U/y	39	54.8	64.9	50.3	48.5	79.6
Treatment Characteristics						
DP dose, CD34+ cells ×10 ⁵ /kg	17.3	13	17.3	20.2	19.5	8.96
Neutrophil engraftment ^a , Study day ^b	19	16	13	14	17	15
Platelet engraftment ^c , Study day	21	21	10	16	15	22
Last pRBC transfusion, Study day	15	28	20	11	13	11
pRBC transfusions after DP infusion, U	6.5	7.5	3.5	3	4	8.5
PLT transfusions after DP infusion, U	2	4	1	3	2	11



4. LONG-TERM ERYTHROID RESPONSE DATA FROM PATIENTS (PTS) WITH NON-TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA (NTDT) RECEIVING LUSPATERCEPT IN THE BEYOND TRIAL

Ali T. Taher

Author(s): Ali T. Taher, Vip Viprakasit, Maria Domenica Cappellini, Antonio Giulio Piga, John B. Porter, Thomas D. Coates, Khaled M. Musallam, Gian Luca Forni, Jeevan K. Shetty, Marija Bosilkovska Weisskopf, Richard Wei, Wen-Ling Kuo, Antonis Kattamis

This study looked at the long-term efficacy data from pts with NTDT receiving luspatercept in the BEYOND trial (NCT03342404). It

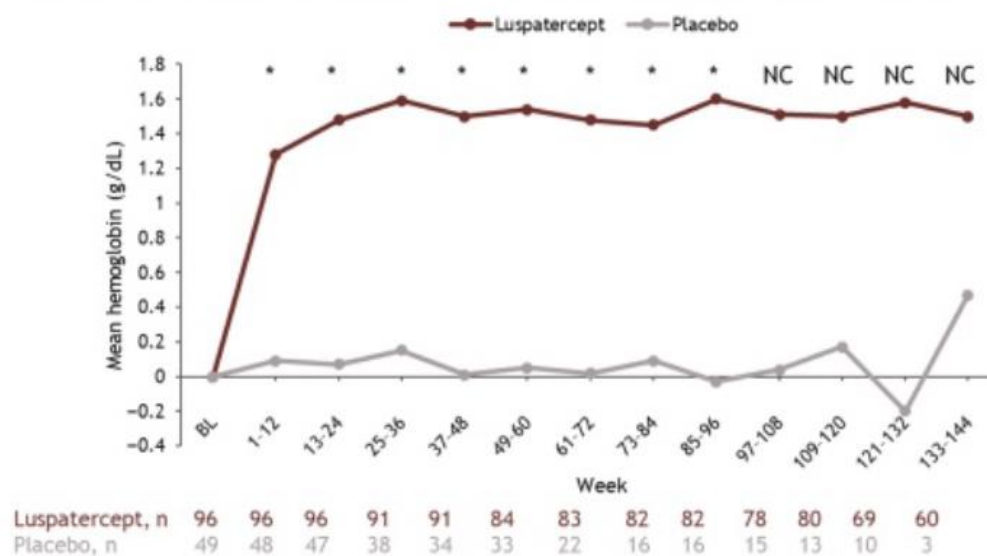
followed 145 with NTDT or HbE/ β -thalassemia with Hb levels ≤ 10 g/dL. Pts were randomized to receive luspatercept (1.0–1.25 mg/kg) or placebo subcutaneously for ≥ 48 wk.

Hb levels were sustained and significantly improved in pts with NTDT receiving long-term luspatercept tx.

The response was improved with an additional year of luspatercept tx. Few pts required RBC transfusions and there were no new adverse events nor severe AEs.

Η μελέτη αυτή εξέτασε τα δεδομένα μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας από ασθενείς με NTDT (μη μεταγγιζόμενη Θαλασσαιμία) που έλαβαν luspatercept στη δοκιμή BEYOND (NCT03342404). Ακολούθησε 145 με NTDT ή HbE/ β -θαλασσαιμία με επίπεδα Hb ≤ 10 g/dL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν luspatercept (1,0-1,25 mg/kg) ή εικονικό φάρμακο υποδορίως για ≥ 48 εβδομάδες. Τα επίπεδα Hb διατηρήθηκαν και βελτιώθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με NTDT που λάμβανε μακροχρόνια θεραπεία με luspatercept. Η απόκριση βελτιώθηκε με ένα επιπλέον έτος luspatercept tx. Λίγοι ασθενείς χρειάστηκαν μεταγγίσεις RBC και δεν υπήρξαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες ούτε σοβαρές ΑΕ.

Figure. Mean change from baseline in hemoglobin level by 12-week intervals^{a,b}



^aChanges in hemoglobin levels from baseline up to week 96 are presented as least squares mean values; beyond week 96 they are presented as mean values.

^bMeaningful statistical calculations of treatment difference between luspatercept and placebo were precluded by the low number of patients in the placebo arm beyond week 96.

BL, baseline; NC, not calculated.

This figure was previously published (Taher AT, et al. *Blood* 2022;140(suppl 1);8210-8212).