



NUOVE TERAPIE DELLA TALASSEMIA

Irene Motta

Centro Malattie Rare

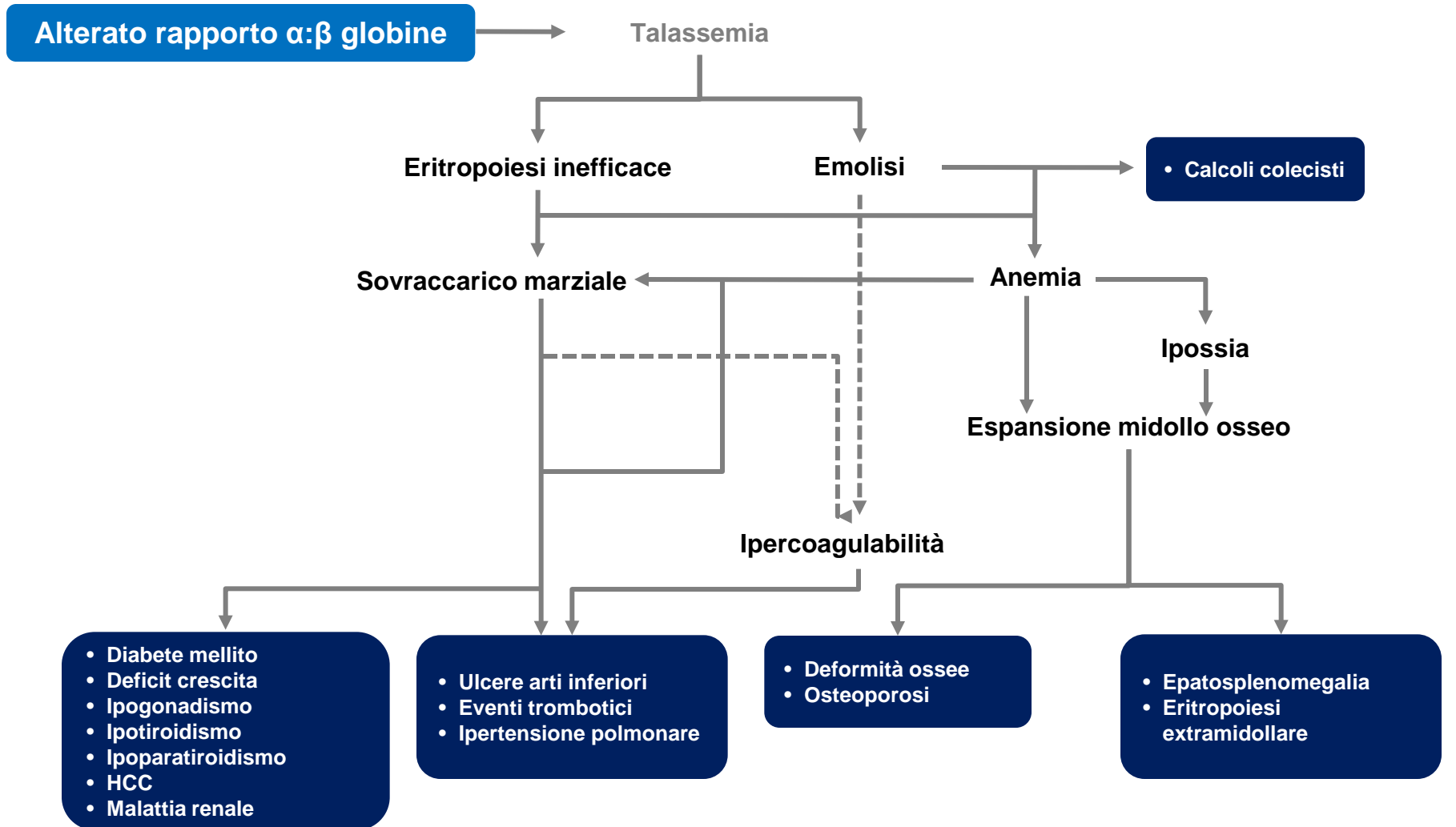
Università degli Studi di Milano

Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

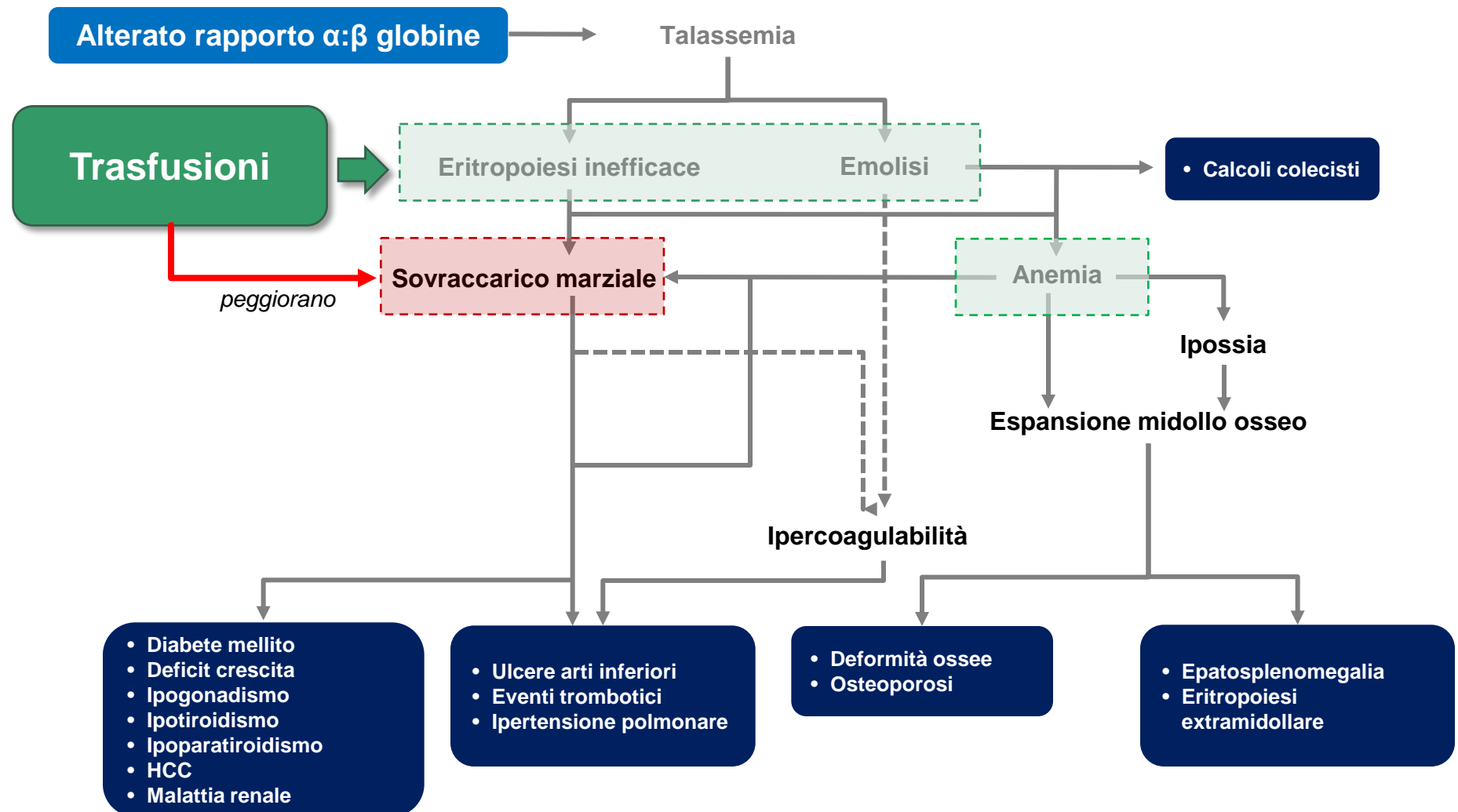
Milano

Cosa c'è di nuovo per trattare l'anemia – Milano 20 Aprile 2016

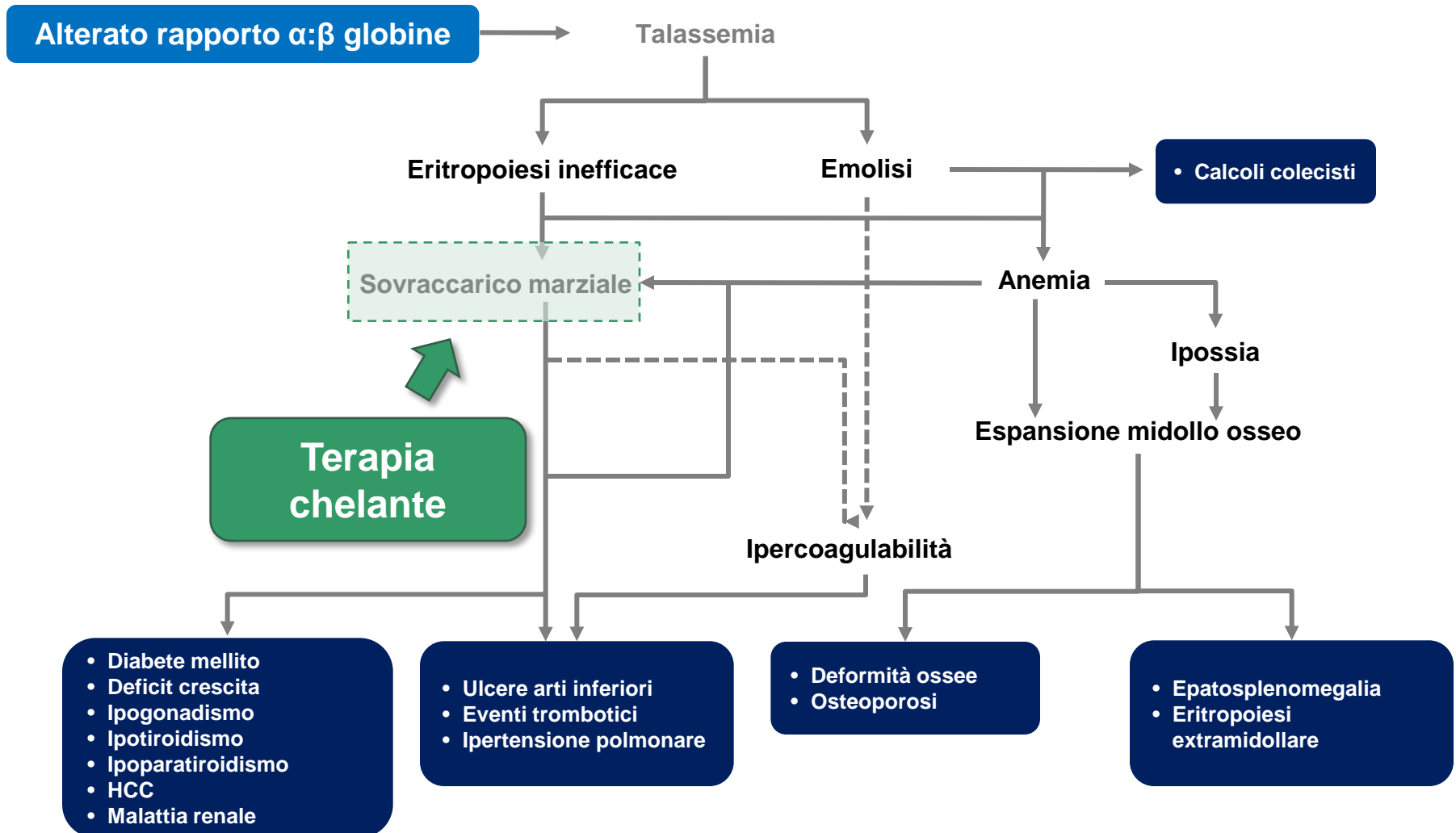
Terapia standard nella talassemia



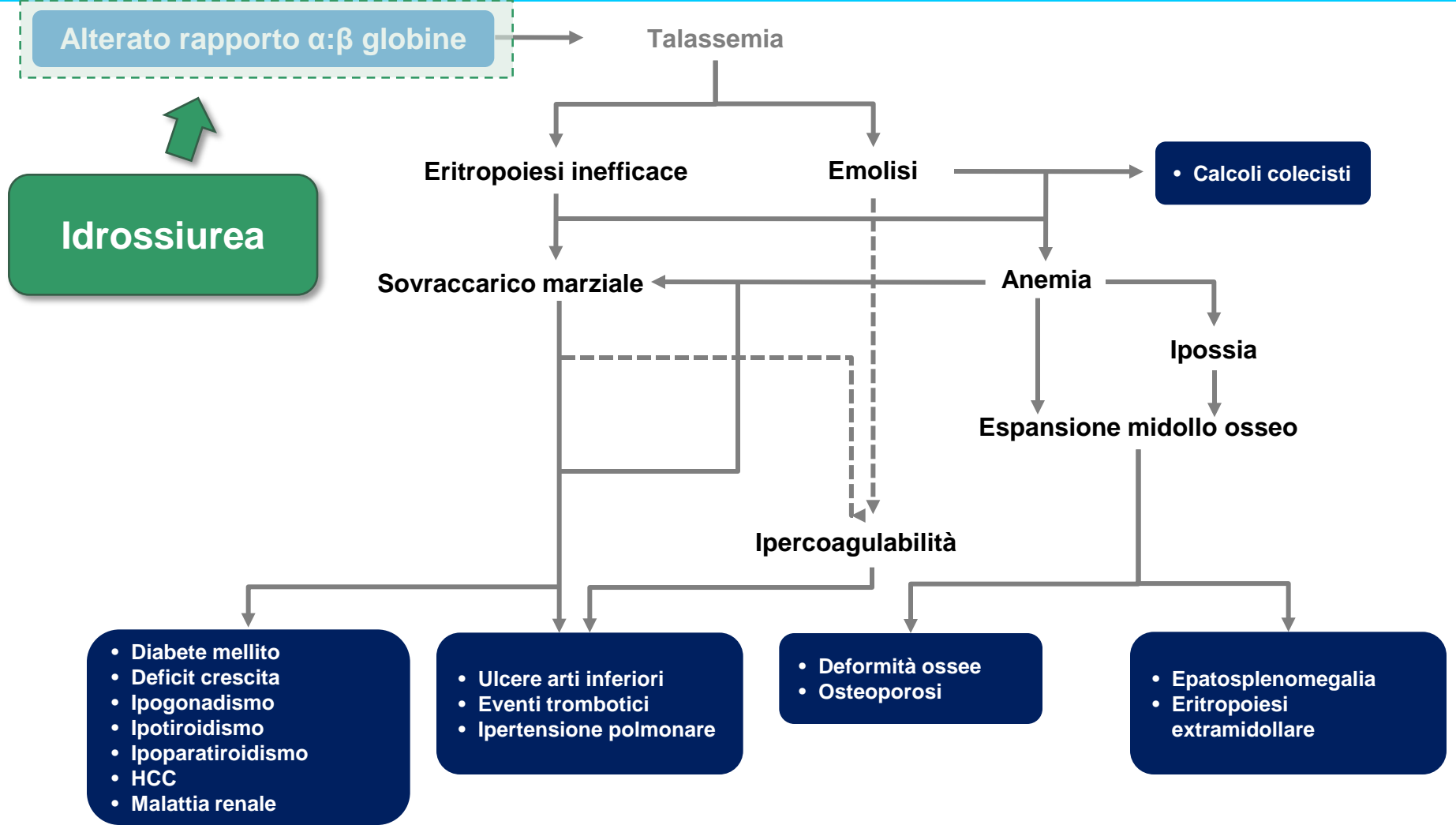
Terapia standard nella talassemia



Terapia standard nella talassemia



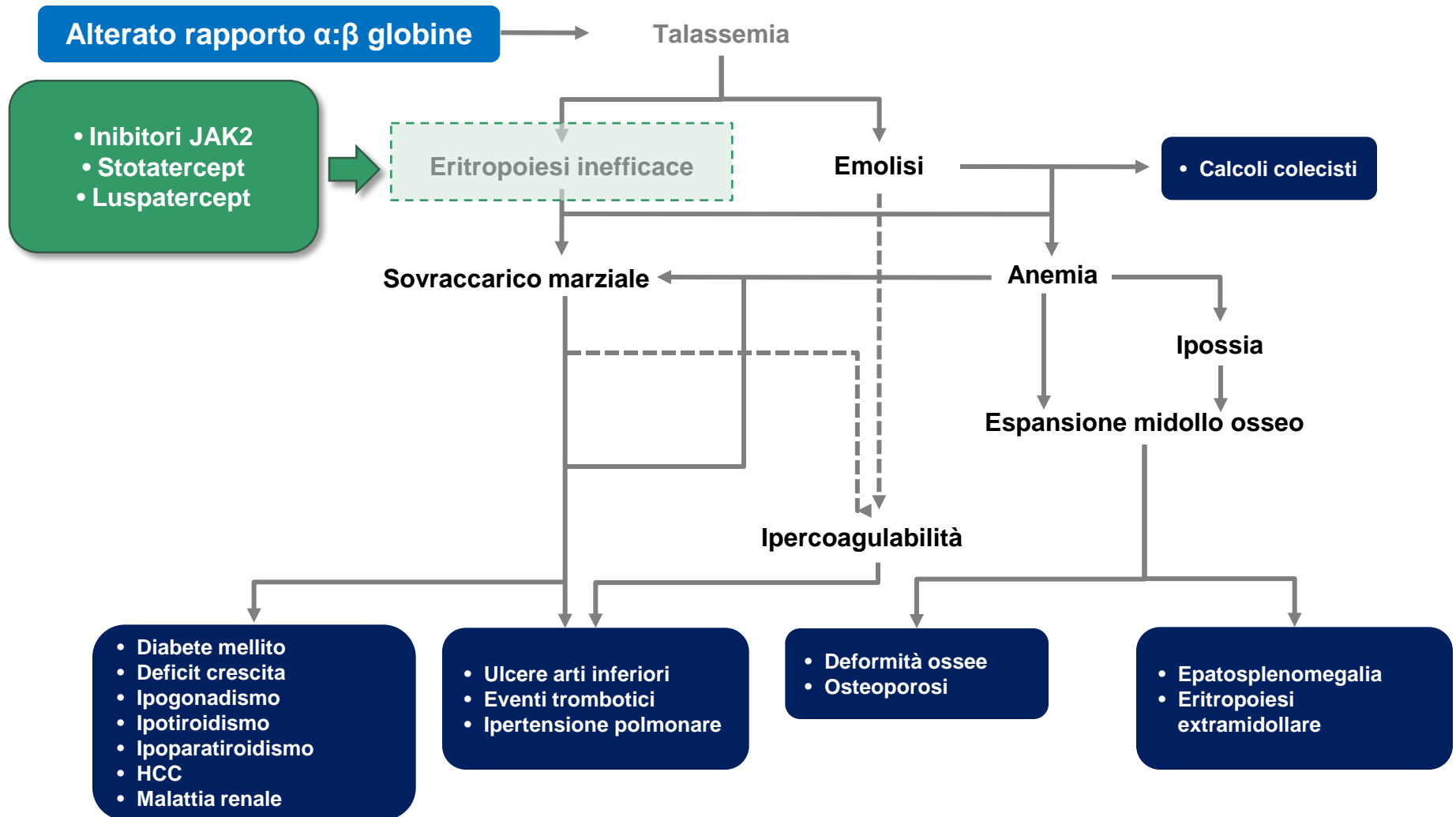
Terapia standard nella talassemia



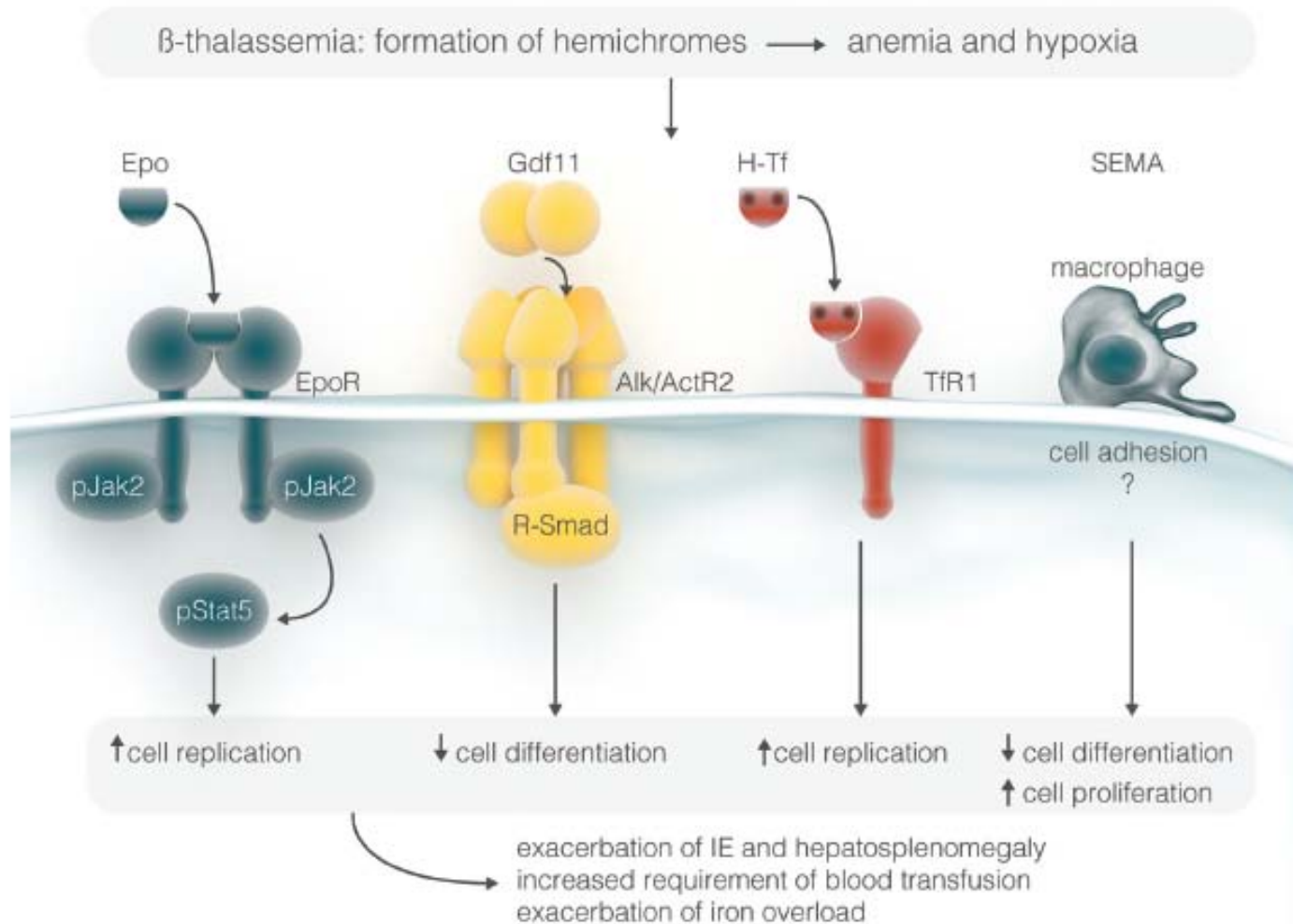
Target per nuove terapie

- Eritropoiesi inefficace
- Disregolazione del metabolismo ferro
- Difetto genetico

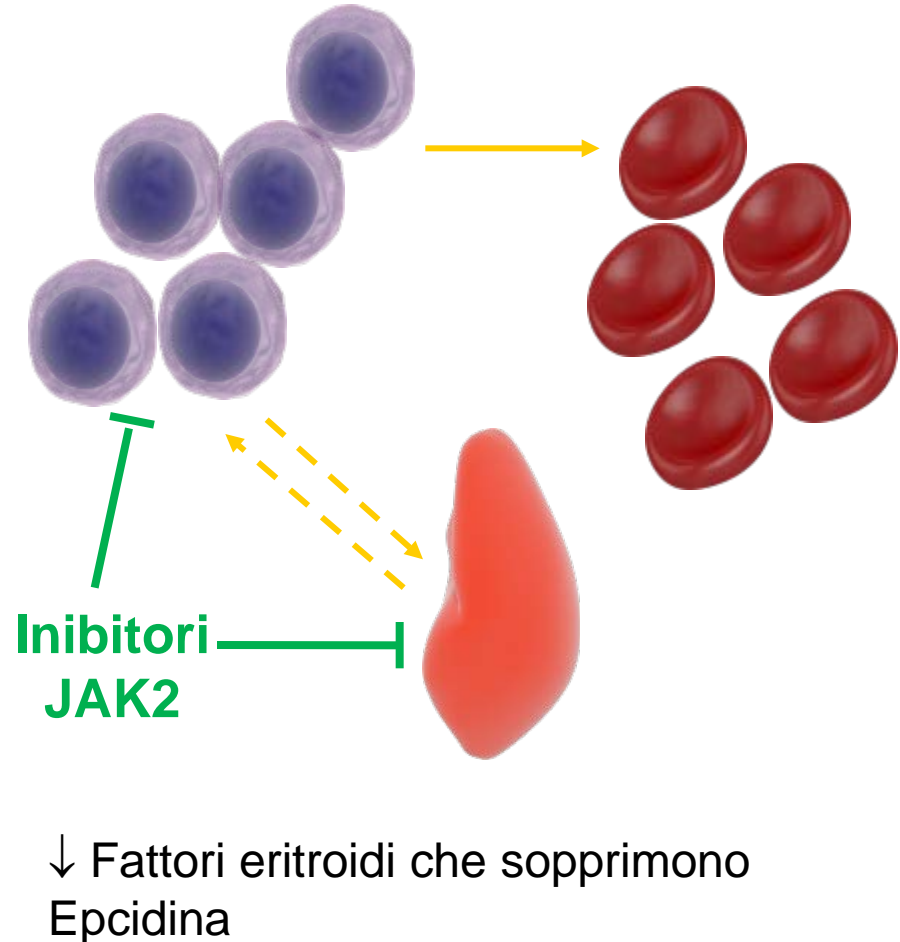
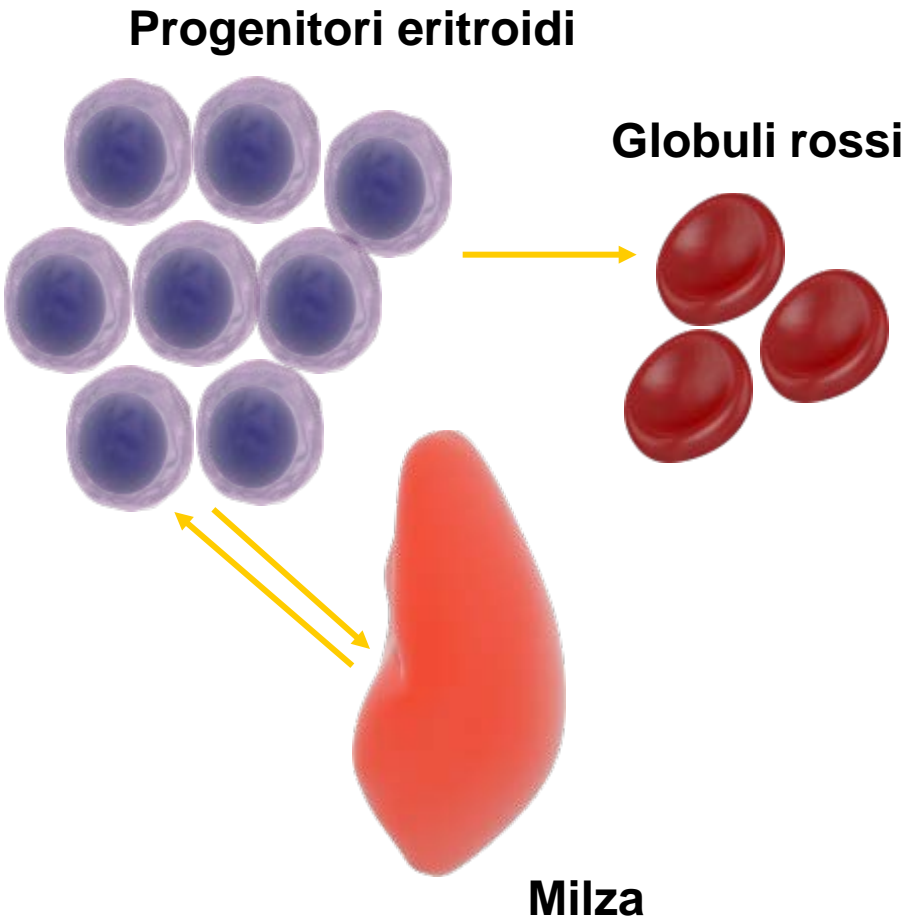
Target: eritropoiesi inefficace



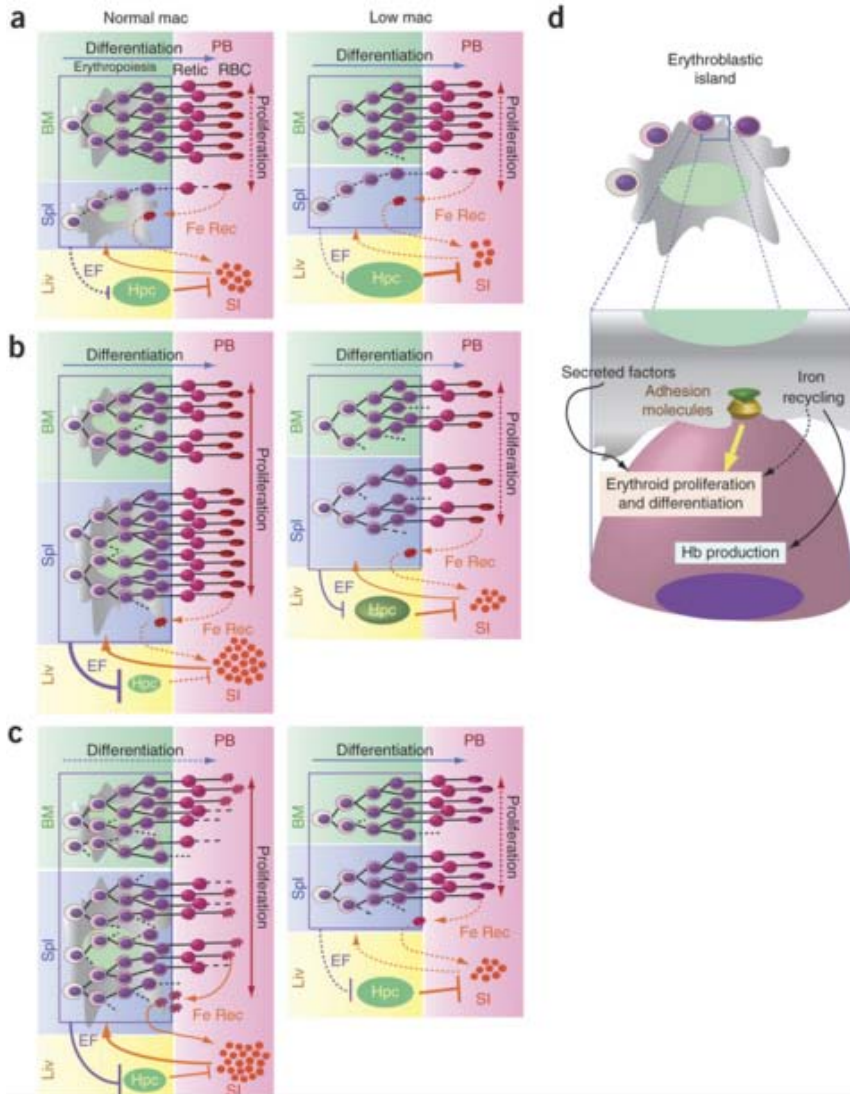
Target per nuove terapie



Potenziati effetti degli inibitori di JAK2 nelle NTDT



Policitemia Vera e β -talassemia

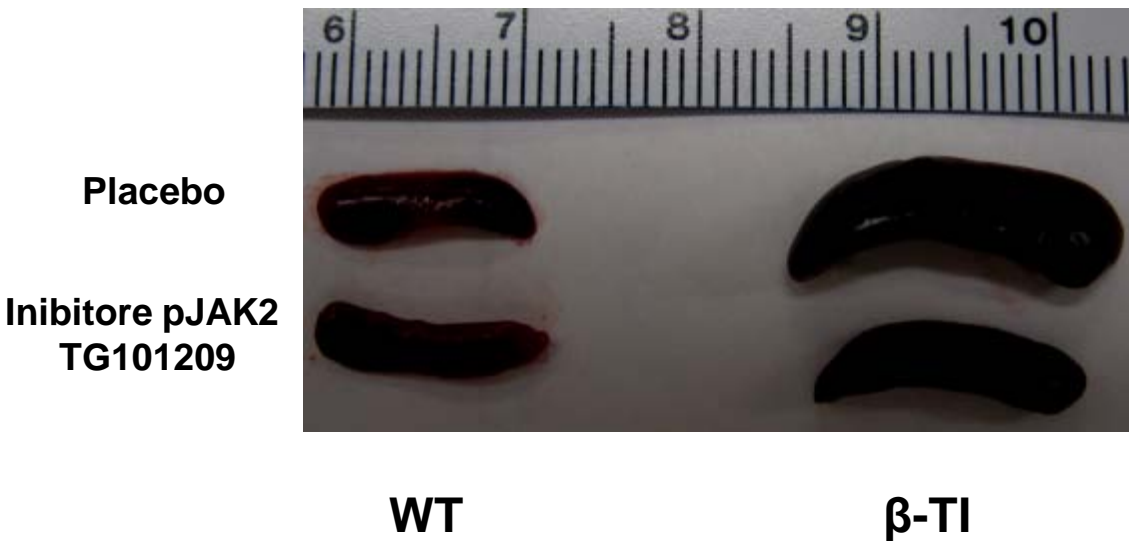


- Elevata attività eritropoietica (Stress)
- Attivazione della via Epo-EpoR-Jak2
- Deplezione dei macrofagi in topi con PV \downarrow splenomegalia, reticolocitosi e eritrocitosi
- Deplezione dei macrofagi nella β -talassemia \downarrow la proliferazione eritroide e ne aumenta il differenziamento \rightarrow \downarrow reticolocitosi, splenomegalia e masse di eritropoiesi extra-midollare
- Niche/Macrofago è fondamentale per le manifestazioni delle due patologie

Inibitore di JAK2 riduce la splenomegalia in topi affetti da β -TI /NTDT

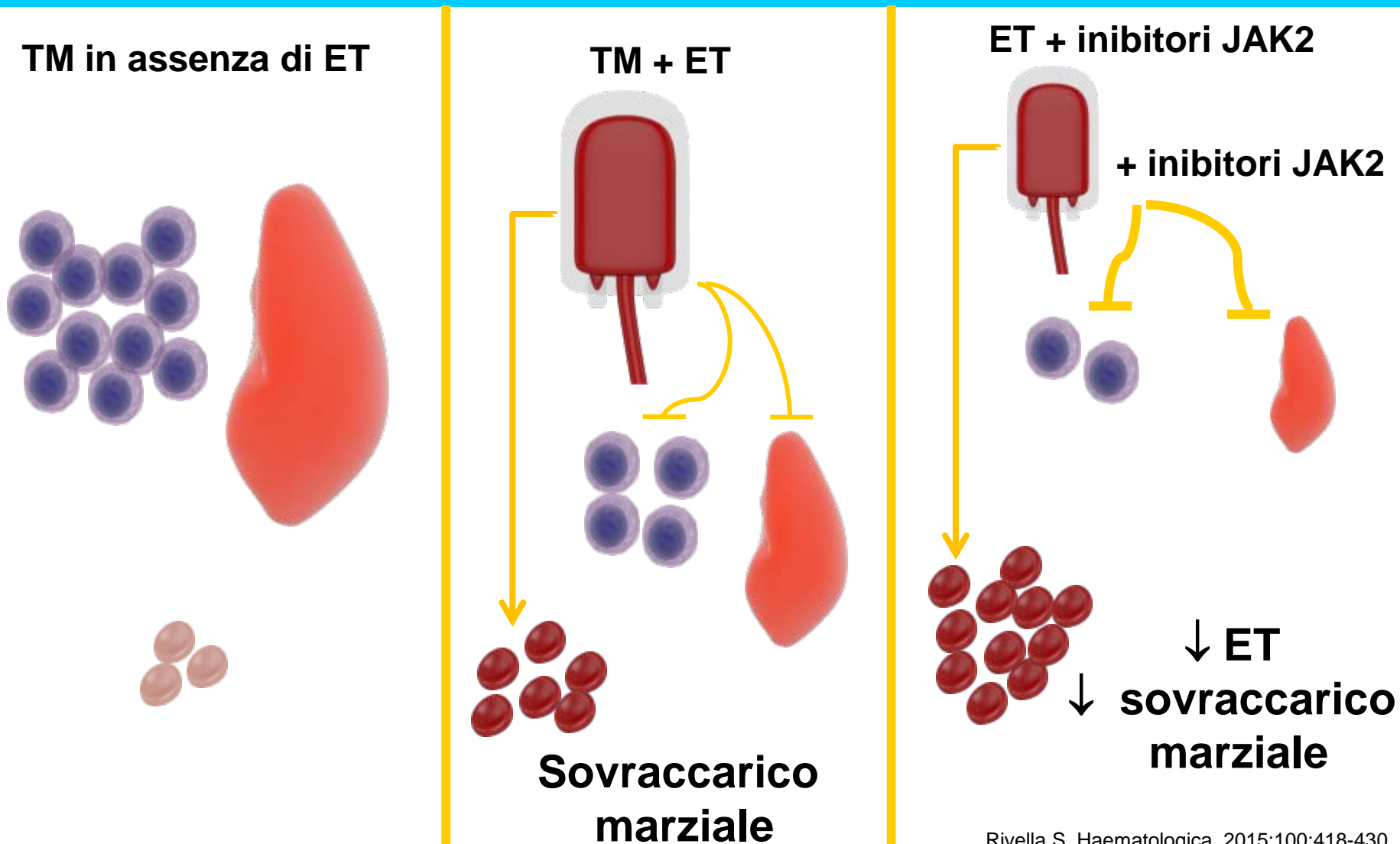
Inibitore pJAK2 (100 mg/kg 2 volte al giorno) o placebo x 10 giorni

12 settimane età



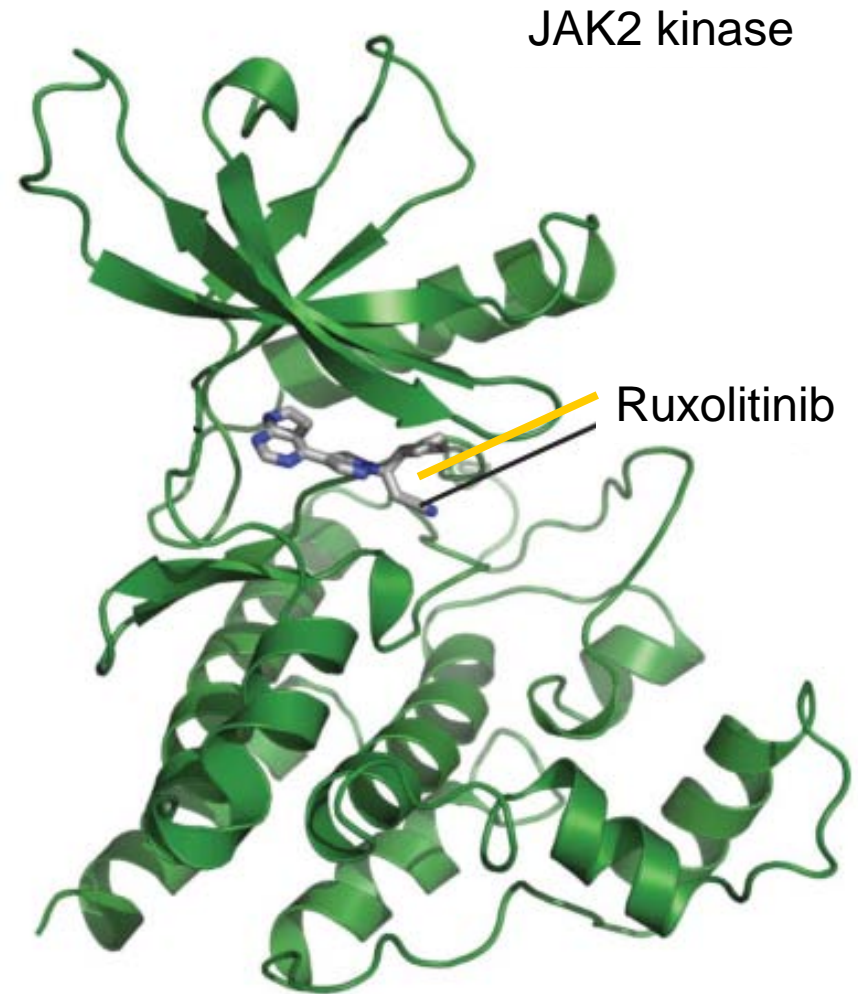
		Hb (g/dL)	
		+/+	<i>th3</i> /+
Placebo		16.0	10.0
Inibitore pJAK2 TG101209		14.8	8.4

Potenziali effetti degli inibitori di JAK2 nelle TDT

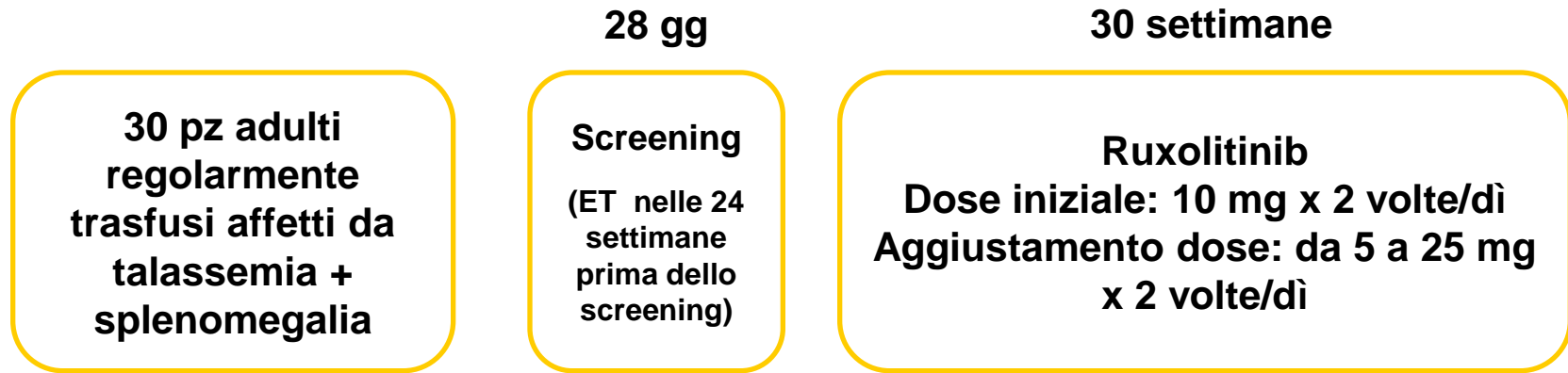


Ruxolitinib: potente inibitore orale di JAK1 e JAK2

- Ruxolitinib è approvato per
 - mielofibrosi
 - pz affetti da PV resistenti o che non tollerano HU
- Ruxolitinib è associato a un significativo miglioramento della splenomegalia e dei sintomi

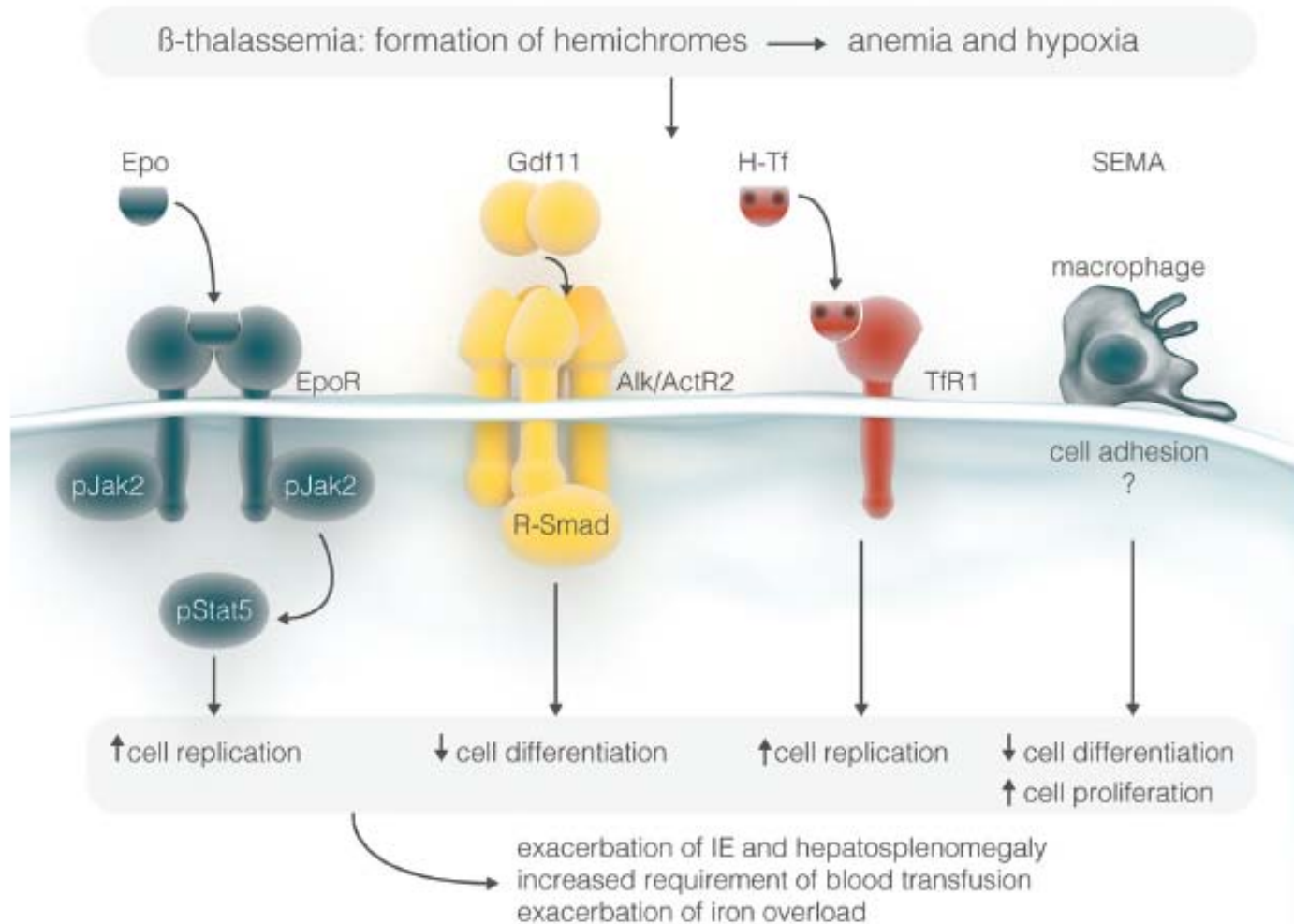


Phase 2: ruxolitinib nelle TDT



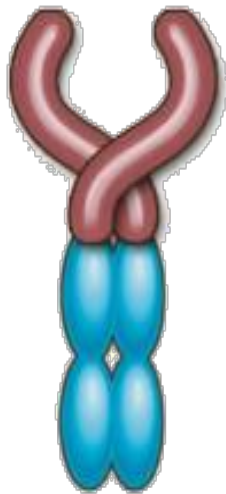
- Primary end-point
 - Variazione percentuale di supporto trasfusionale tra la settimana 6 e 30 rispetto al baseline
- Secondary end-points
 - Variazione del volume della milza rispetto al baseline misurato con RMN o TC
 - Variazione dei valori di Hb pre-trasfusionali rispetto al baseline a ogni visita post baseline
 - Farmacocinetica (PK)
 - Safety

Target per nuove terapie



ACE-011 e ACE-536: human ActRII receptor ligand TRAP selettivi

ACE-011
sotatercept



ActRIIA receptor

Dominio Fc dell'Ab
umano IgG₁

ACE-536
luspatercept

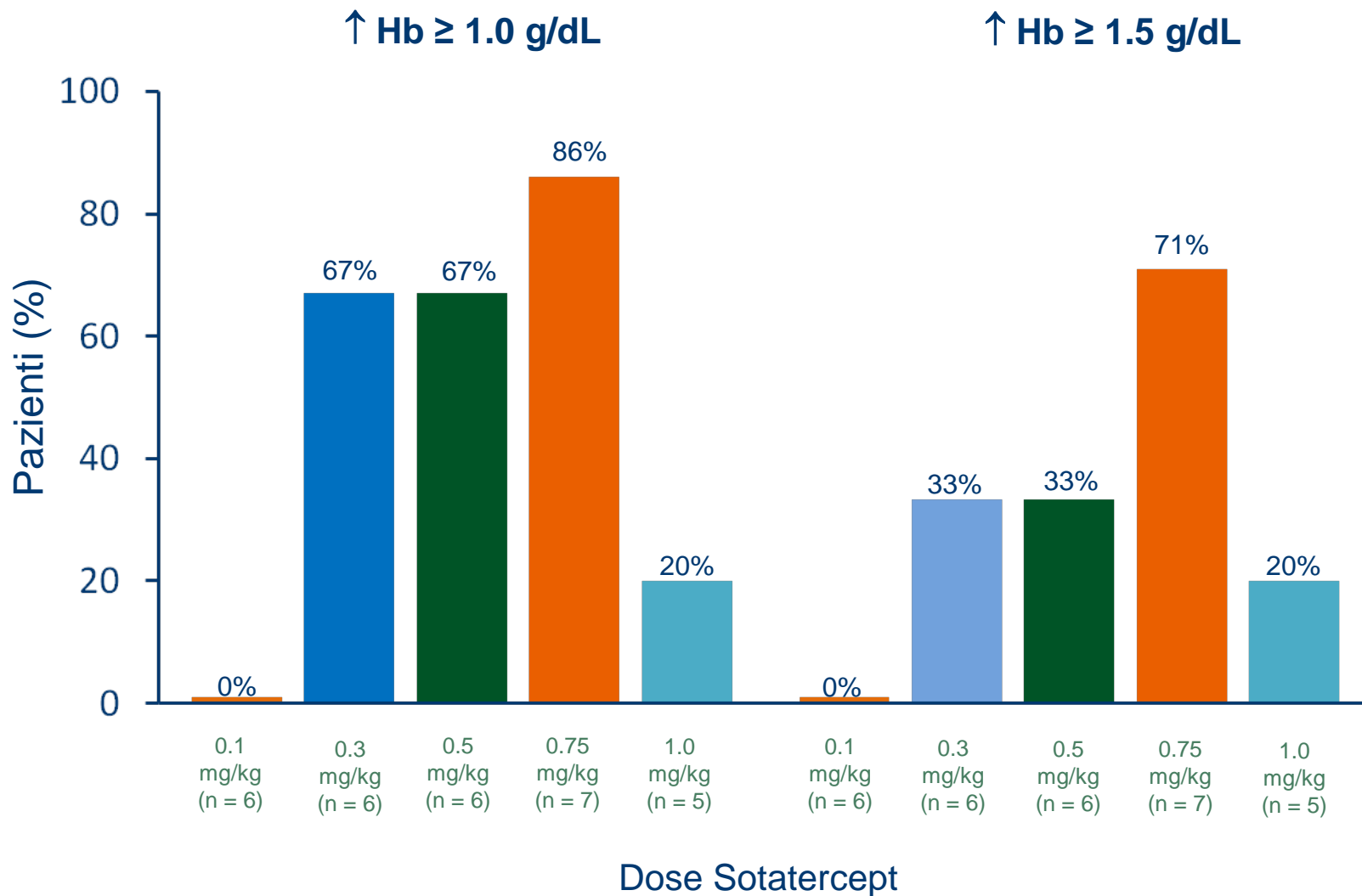


ActRIIB receptor

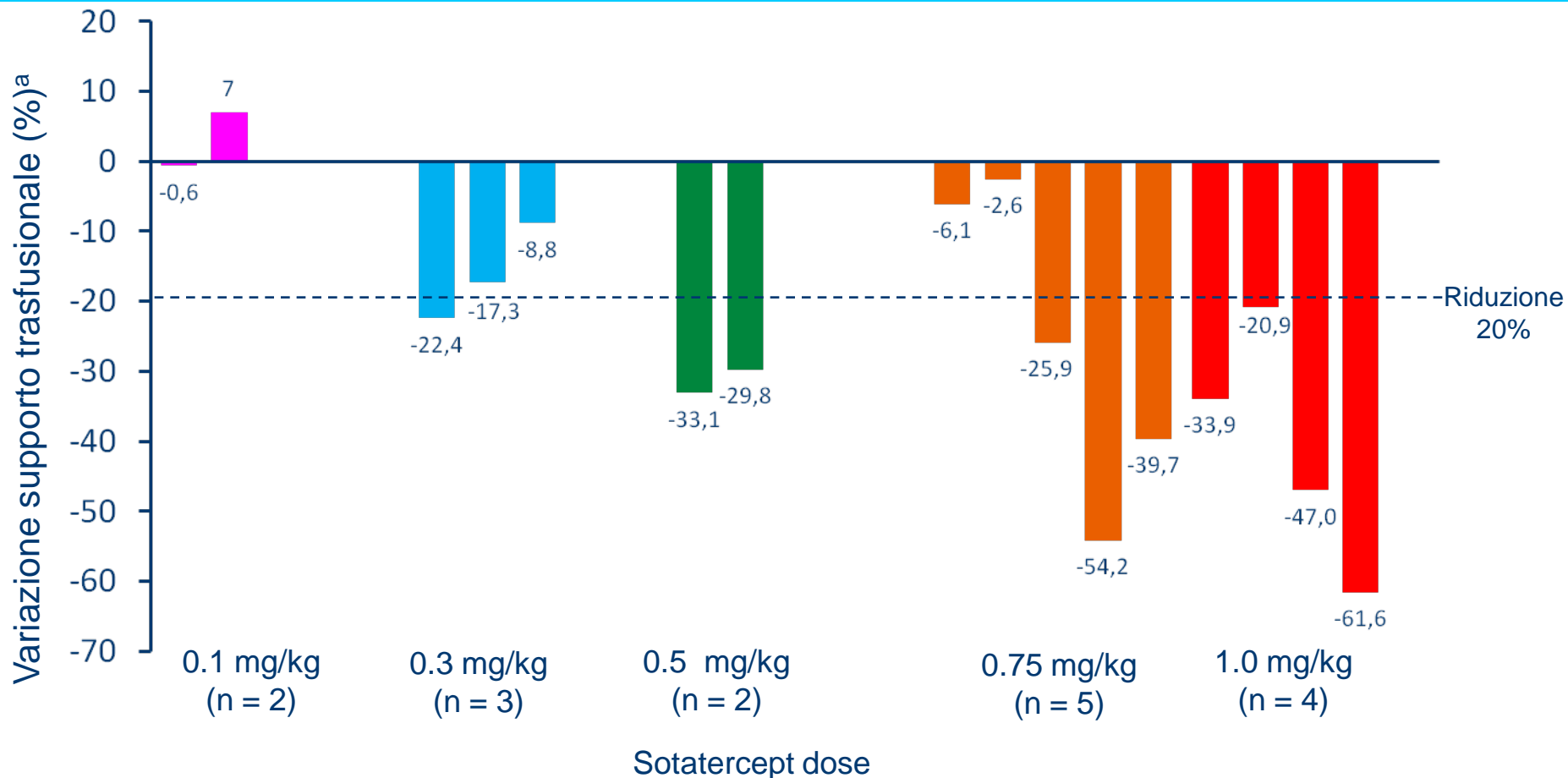
Dominio Fc dell'Ab
umano IgG₁

- ACE-536 e ACE-011 legano ligandi della TGF- β superfamily

Phase 2 - Sotatercept nelle NTDT: incremento dell'Hb dose-dipendente



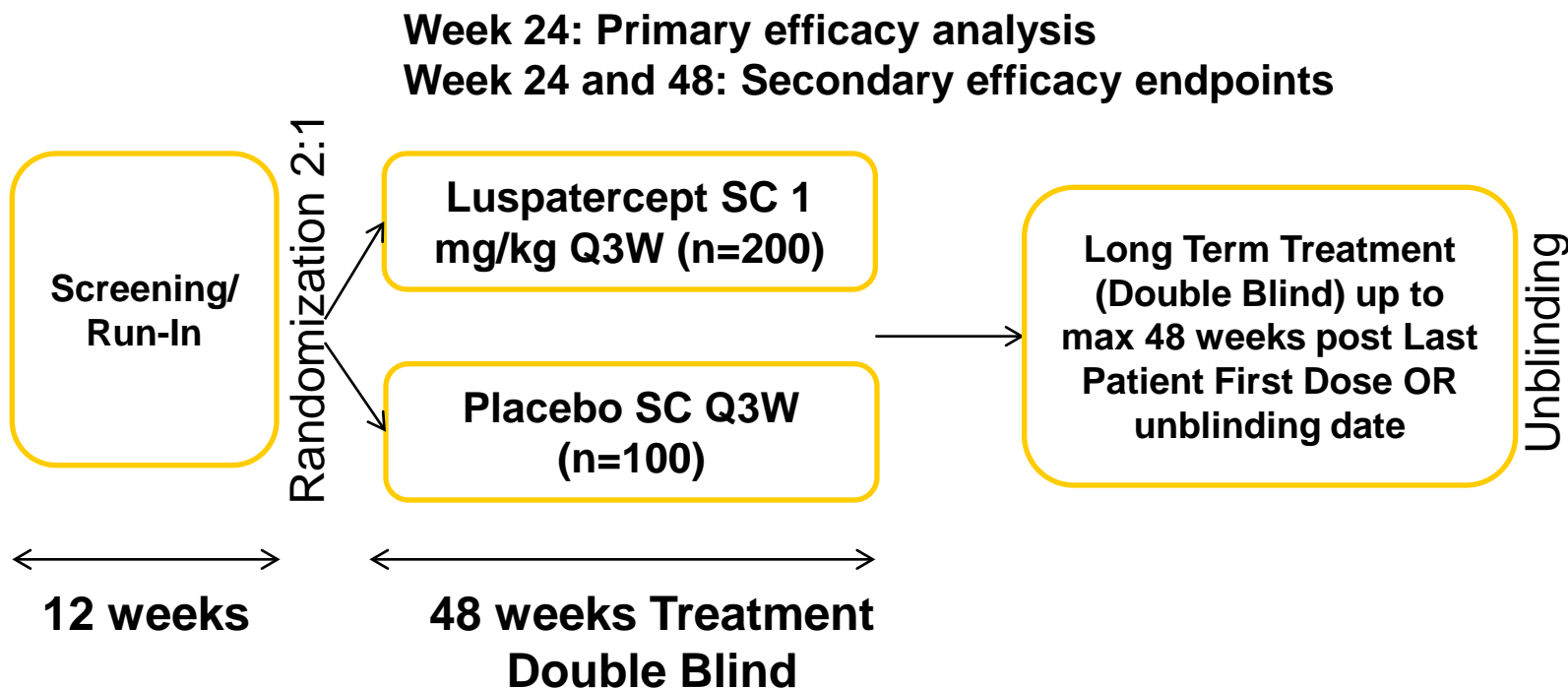
Phase 2 - Sotatercept nelle TDT: riduzione del supporto trasfusionale



- **La riduzione media del fabbisogno trasfusionale in pz trattati con sotatercept ≥ 0.5 mg/kg è 32.25%**

Phase 3 – The BELIEVE study

Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to β -Thalassemia



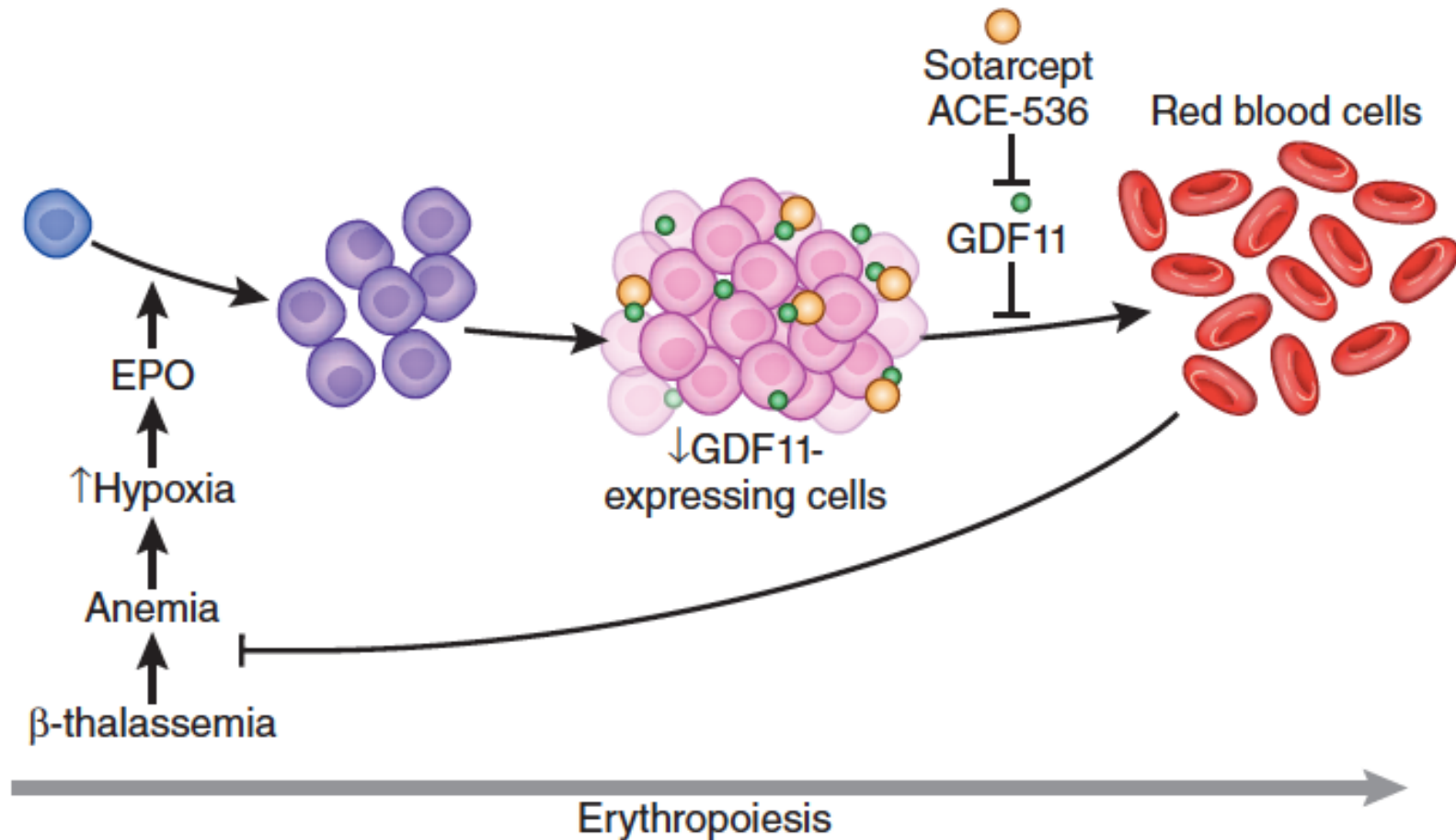
- Primary end-point: proporzione di soggetti con miglioramento dei parametri ematologici dalla settimana 13 alla settimana 24 rispetto alle 12 settimane precedenti la randomizzazione. Miglioramento dei parametri ematologici: riduzione $\geq 33\%$ della richiesta trasfusionale di EC rispetto al basale, con una riduzione di almeno 2 U dalla settimana 13 alla 24, rispetto alle 12 settimane.

Phase 3 – The BELIEVE study

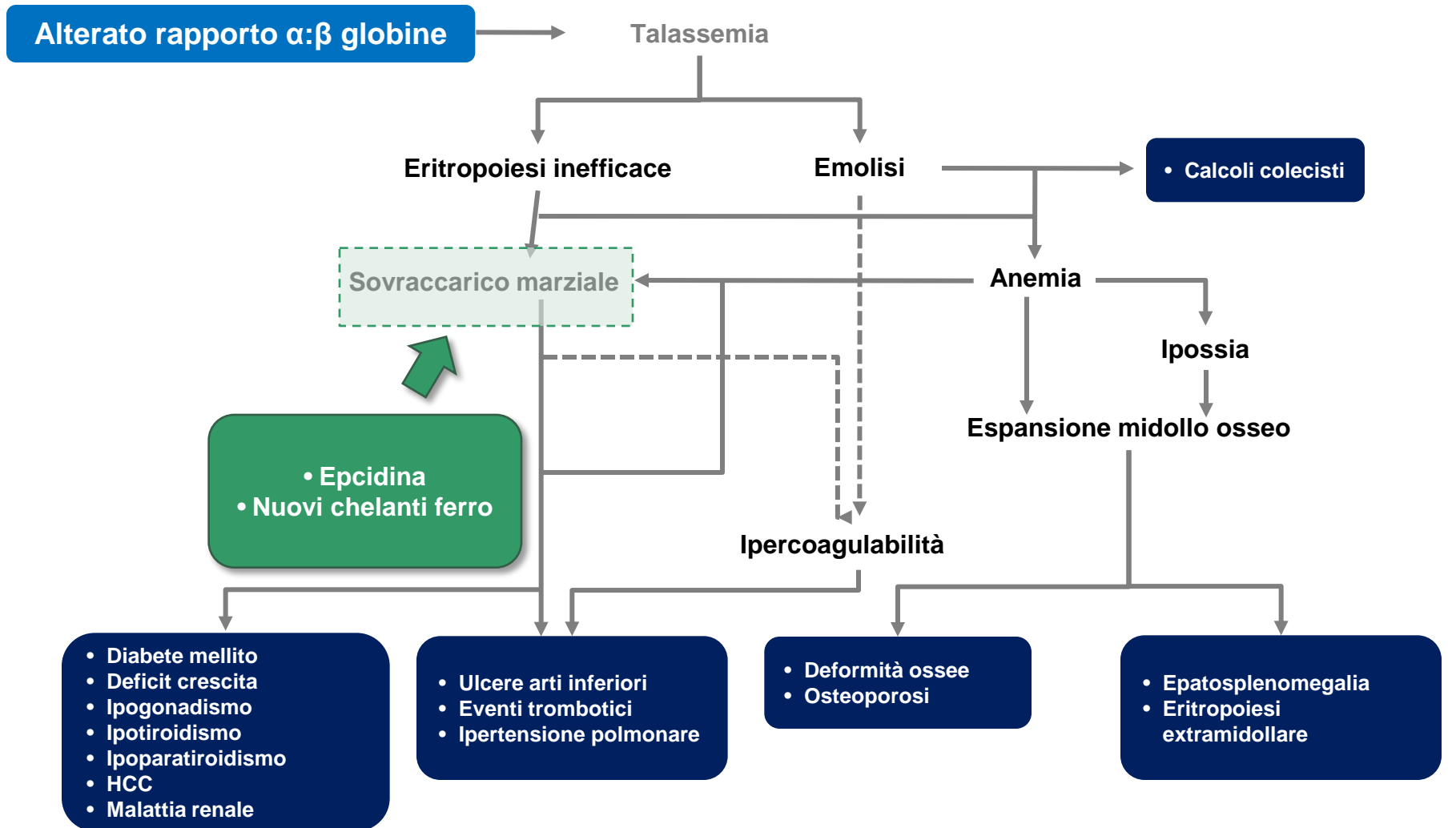
Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to β -Thalassemia

- Secondary outcomes:
 - proporzione di soggetti con miglioramento dei parametri ematologici dalla settimana 37 alla settimana 48
 - proporzione di soggetti con riduzione $\geq 50\%$ della richiesta trasfusionale di EC rispetto al basale
 - Variazione media del supporto trasfusionale dalla settimana 13 alla settimana 24
 - Variazione media del liver iron concentration (LIC, mg/g dw) misurato con RMN T2* rispetto al basale
 - Variazione media di dosaggio della terapia chelante rispetto al basale
 - Variazione media dei valori di ferritina rispetto al basale
 - Variazione media dei valori di DEXA rispetto al basale
 - Variazione media dei valori di T2* cardiaco misurati con RMN rispetto al basale

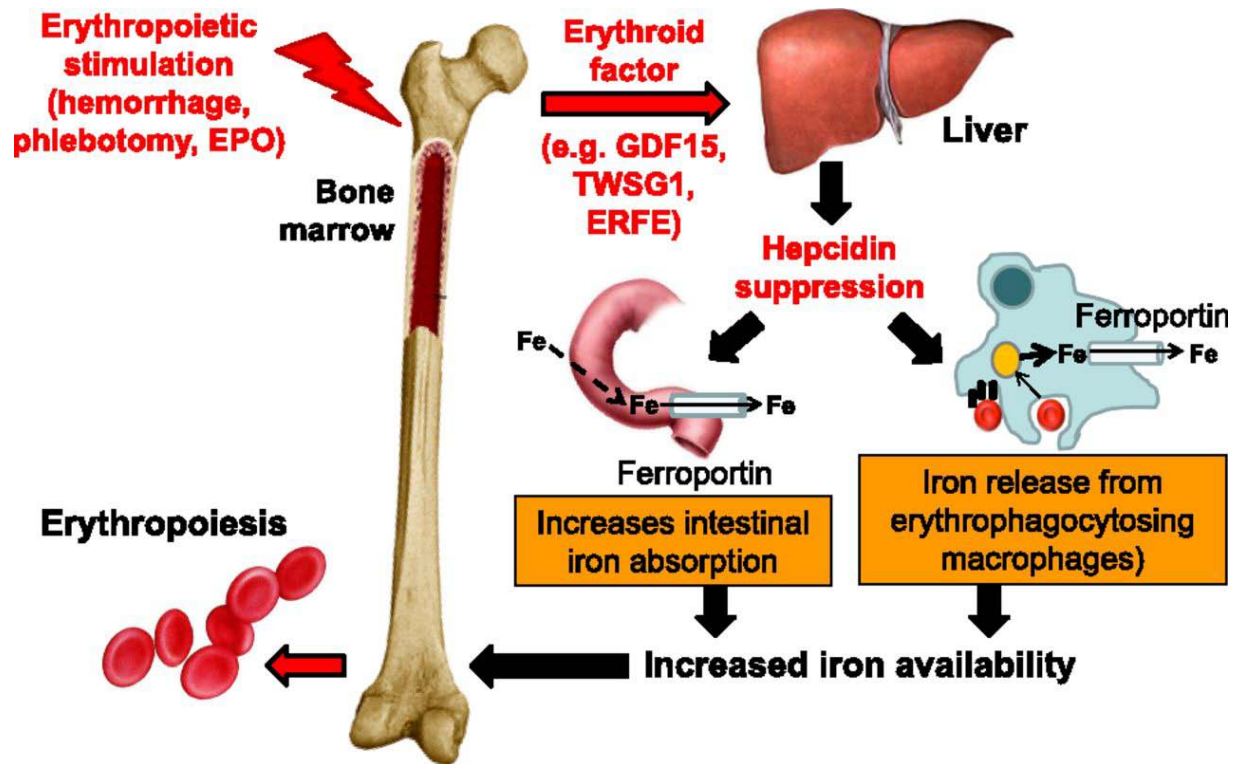
ACE-011 e ACE-536: come funzionano?



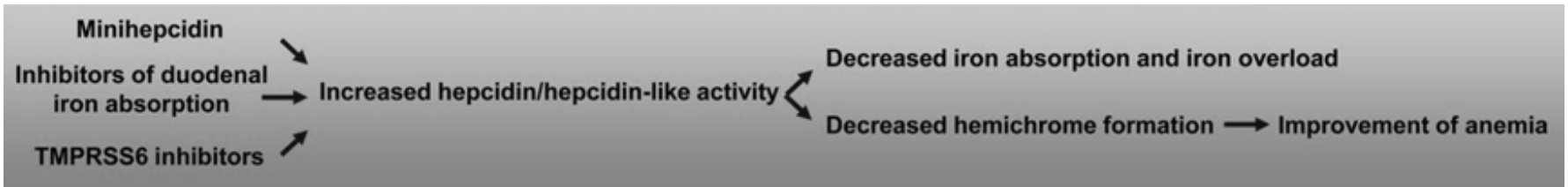
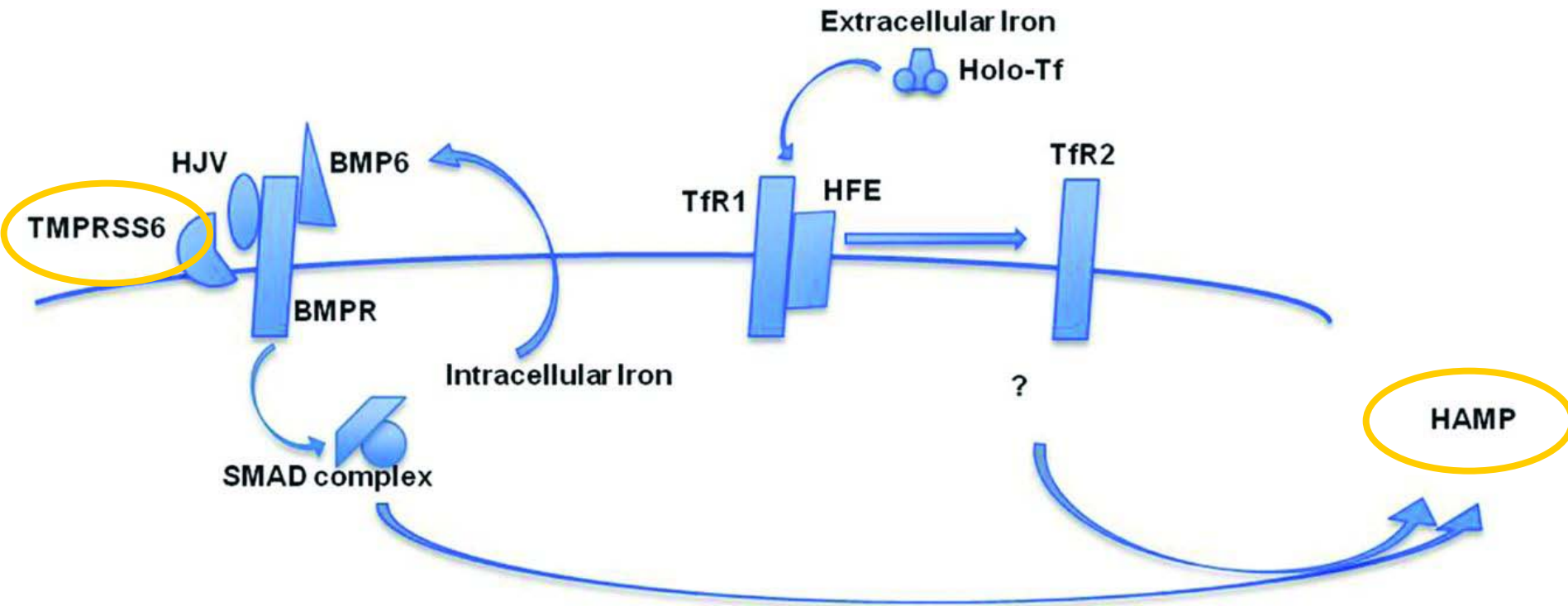
Target: disregolazione metabolismo del ferro



I livelli di epcidina sono inappropriatamente ridotti

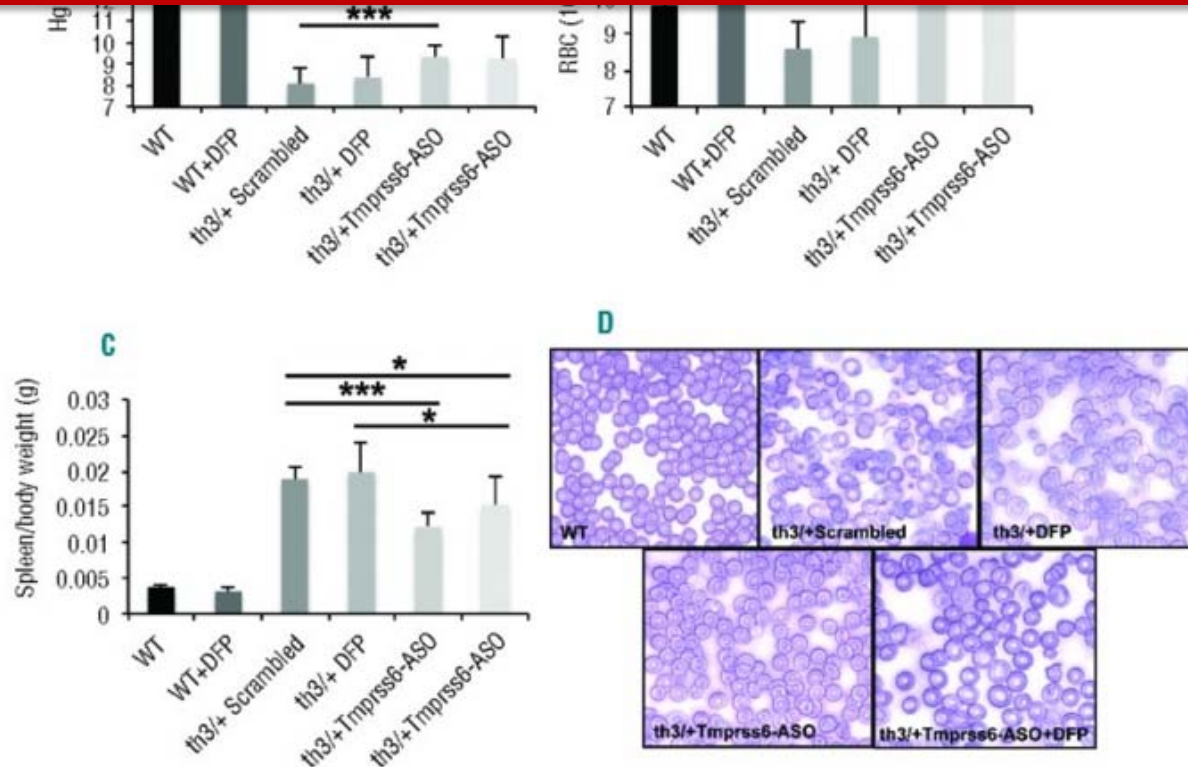


Studi pre-clinici hanno dimostrato che aumentando l'espressione di epcidina (*HAMP*) si riduce il sovraccarico marziale

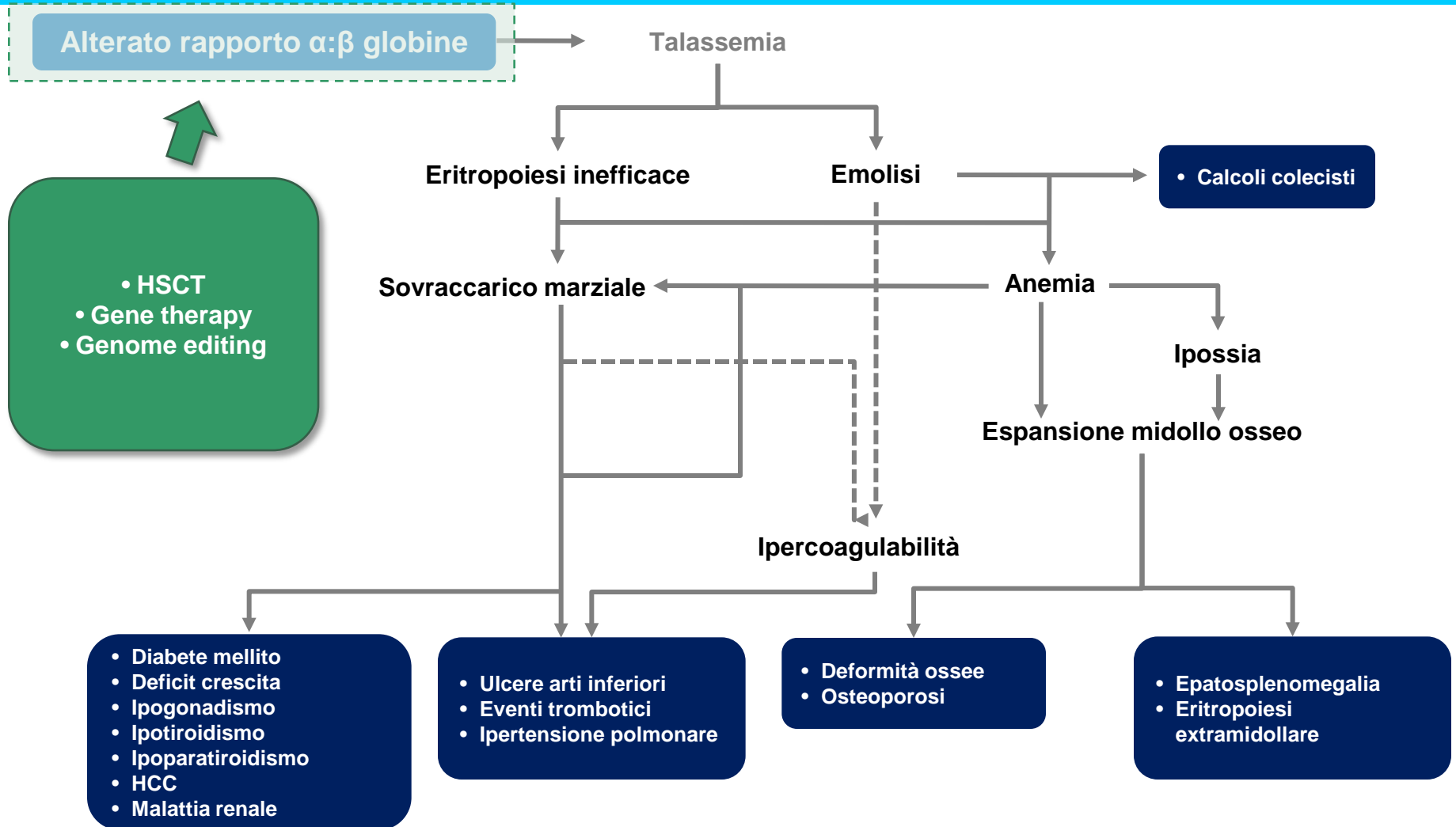


Tmprss6-ASO

Miglioramento dei parametri ematologici (sopravvivenza GR, eritropoiesi inefficiente, splenomegalia)



Target: difetto genetico



Linee guida

GUIDELINE ARTICLE

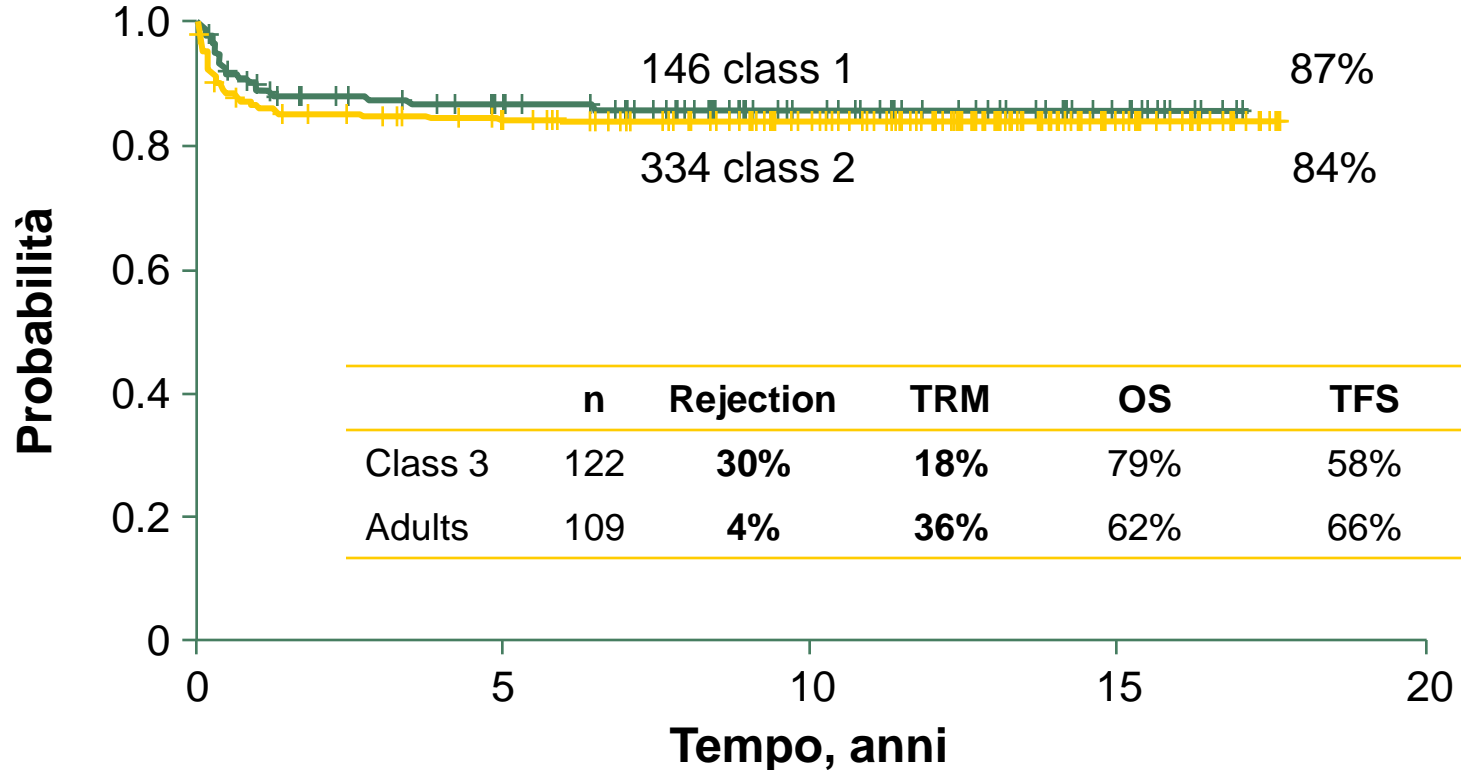
Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel

Emanuele Angelucci,¹ Susanne Matthes-Martin,² Donatella Baronciani,³ Françoise Bernaudin,⁴ Sonia Bonanomi,⁵ Maria Domenica Cappellini,⁶ Jean-Hugues Dalle,⁷ Paolo Di Bartolomeo,⁸ Cristina Díaz de Heredia,⁹ Roswitha Dickerhoff,¹⁰ Claudio Giardini,¹¹ Eliane Gluckman,¹² Ayad Achmed Hussein,¹³ Naynesh Kamani,¹⁴ Milen Minkov,² Franco Locatelli,¹⁵ Vanderson Rocha,¹⁶ Petr Sedlacek,¹⁷ Frans Smiers,¹⁸ Isabelle Thuret,¹⁹ Isaac Yaniv,²⁰ Marina Cavazzana,^{21,22,23,24} and Christina Peters;^{2,25} on behalf of the EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties

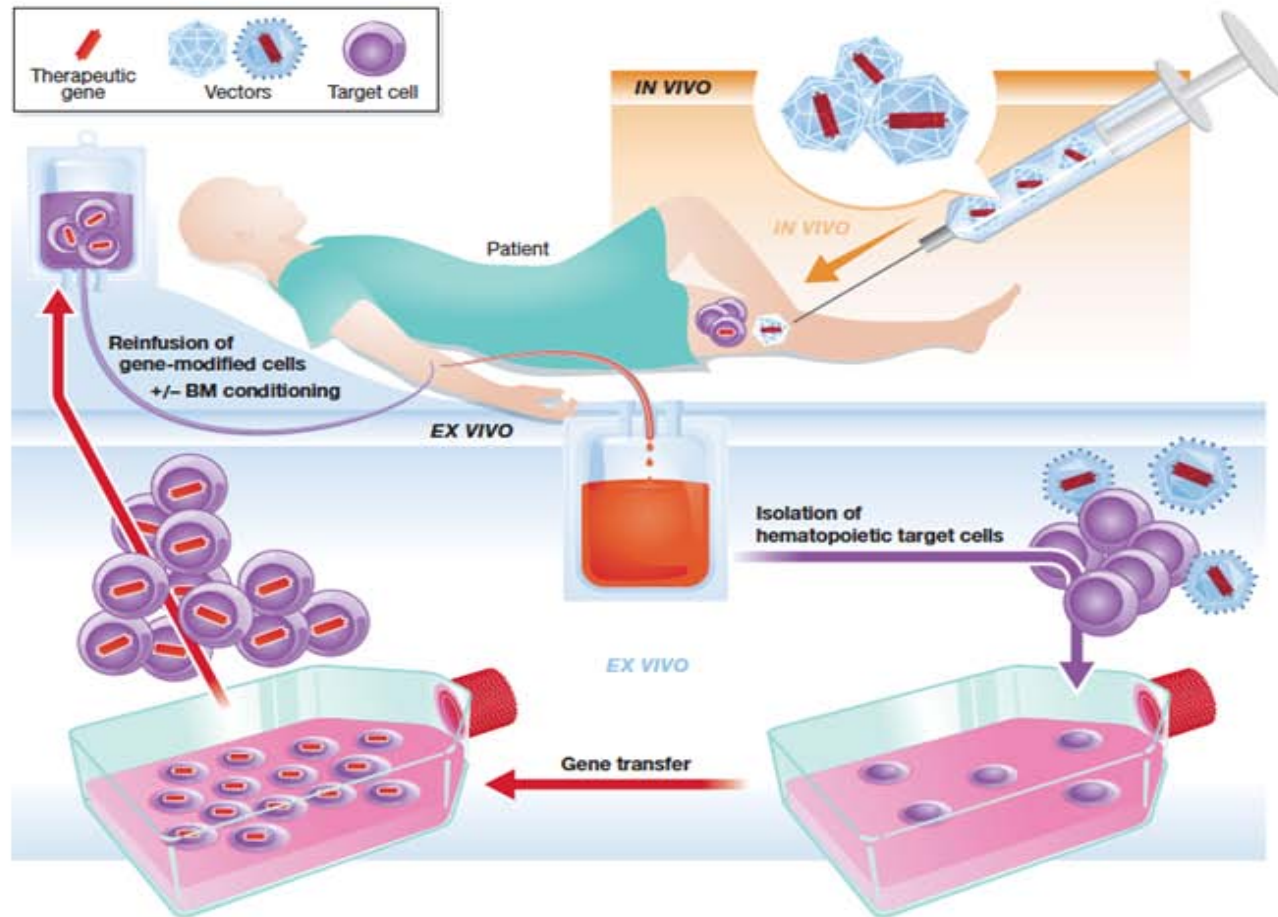
¹Hematology, Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale "Armando Businco", Cagliari, Italy; ²St. Anna Children's Hospital, Department of Pediatrics, Medical University, Vienna, Austria; ³Ospedale Oncologico di Riferimento Regionale "Armando Businco", Cagliari, Italy; ⁴Centre de Référence de Drépanocytose du CHI-Creteil, France; ⁵Hospital San Gerardo, Monza, Italy; ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, IRCCS Foundation Policlinico Hospital, Milano, Italy; ⁷Service d'Hémo-Immuno-giologie, Hôpital Robert Debré, Paris, France; ⁸BMT-Center, Ospedale Civile, Pescara, Italy; ⁹Hopital Materno-Infantil Val d'Hebron, Barcelona, Spain; ¹⁰Paediatric Unit for Haematology, Oncology and Immunology, University Düsseldorf, Germany; ¹¹Hematology and Stem Cell Transplant Center, Pesaro, Italy; ¹²Hôpital Saint Louis, Paris, France; ¹³King Hussein Cancer Center, Amman, Jordan; ¹⁴Division of BMT/Immunology, Children's National Medical Center, Washington, DC, USA; ¹⁵IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; ¹⁶Eurocord, Hôpital Saint Louis, Paris, France; ¹⁷Department of Pediatric Hematology and Oncology Teaching Hospital Motol, 2nd Medical School, Charles University Motol Prague, Czech Republic; ¹⁸Pediatric Hematology Oncology and Bone Marrow Transplantation WAKJC-LUMC, Leiden, The Netherlands; ¹⁹Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille, France; ²⁰Schneider Children's Medical Center of Israel; ²¹U768 INSERM, Paris, France; ²²Département de Biothérapie, AP-HP, Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades, Paris, France; ²³Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, IMAGINE Institute, Paris, France; ²⁴CIC Biothérapie GHU Ouest, INSERM-APHP, Paris, France; and ²⁵EBMT Paediatric Diseases Working Party

Solo pochi pazienti affetti da talassemia sono candidabili a HSCT

Thalassemia-free survival after unmodified HSCT



Terapia genica



Trials di terapia genica

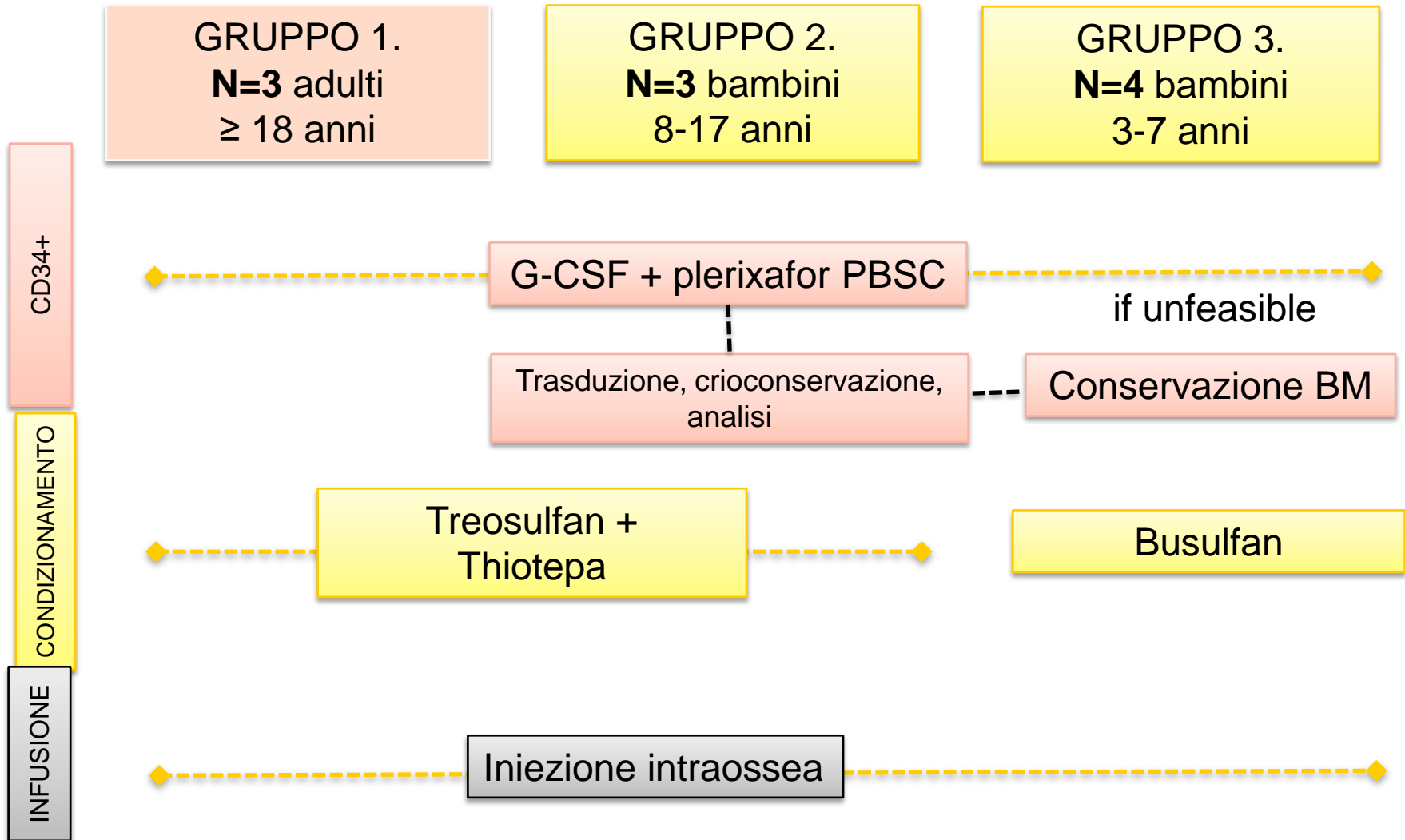
Gene	Vector	Location	Protocol #	Sponsor	Condition	Conditioning	Intervention	Phase	Start date
β^A -T87Q _L globin	HPV569	France	LG001 study	bluebird bio (formerly Genetix Pharmaceuticals)	β -TM and severe SCD	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I/II	Sept 2006
β^A -T87Q _L globin	BB305	France	NCT02151526 (HGB-205 study)	bluebird bio	β -TM and severe SCD	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I/II	July 2013
β^A -T87Q _L globin	BB305	USA, Thailand, Australia	NCT01745120 (HGB-204 study)	bluebird bio	β -Thalassemia major	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I/II	Aug 2013
β^A -T87Q _L globin	BB305	USA	NCT02140554 (HGB-206 study)	bluebird bio	Severe sickle cell disease	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I	Aug 2014

Trials di terapia genica

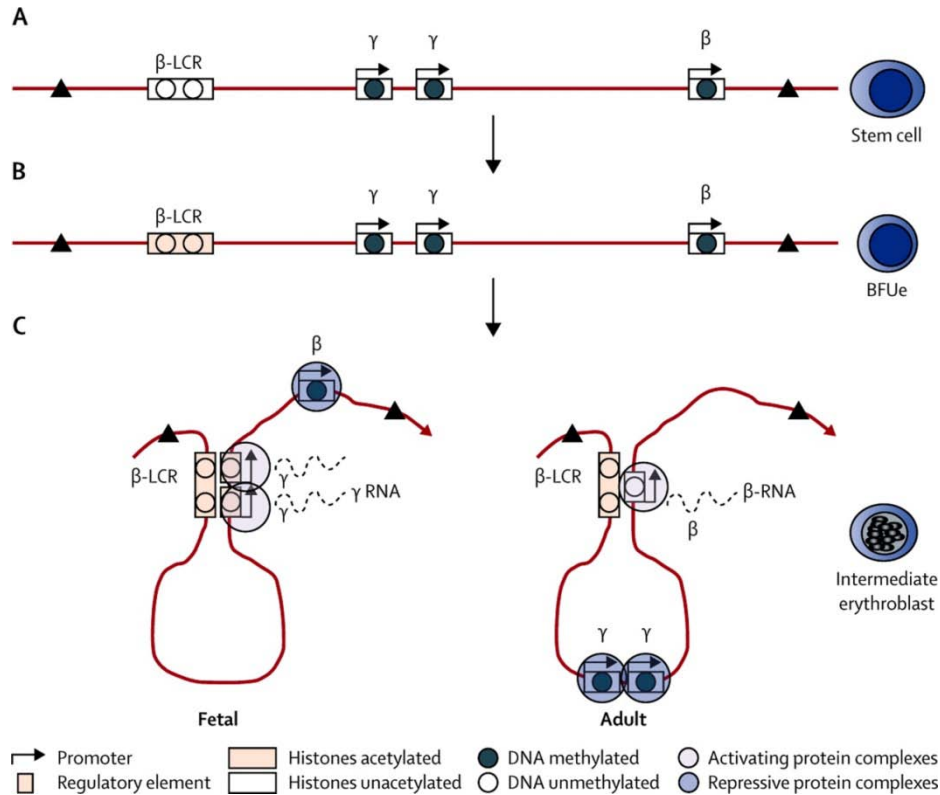
Gene	Vector	Location	Protocol #	Sponsor	Condition	Conditioning	Intervention	Phase	Start date
β -globin	TNS9.3 .55	USA	NCT01639690 ¹⁶⁵	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	β -Thalassemia major	Partial cytoreduction (Bu 8 mg/kg) for 3 patients, myeloablative conditioning (Bu 14 mg/kg) for 1 patient	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I	July 2012
β -globin	GLOBE	Italy	NCT02453477 ^{166,a}	IRCCS San Raffaele	β -Thalassemia major	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV (intrabone injection)	I/II	May 2015
γ -globin	sGbG	USA	NCT02186418 ^a	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati	Severe sickle cell disease	Unknown	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I/II	July 2014
β AS3-globin (T87Q, G16D, E22A)	Lenti/ β AS3-FB	USA	NCT02247843 ^a	University of California, Children's Hospital, Los Angeles	Severe sickle cell disease	Unknown	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a LV	I	Aug 2014

TIGET-BTHAL Study

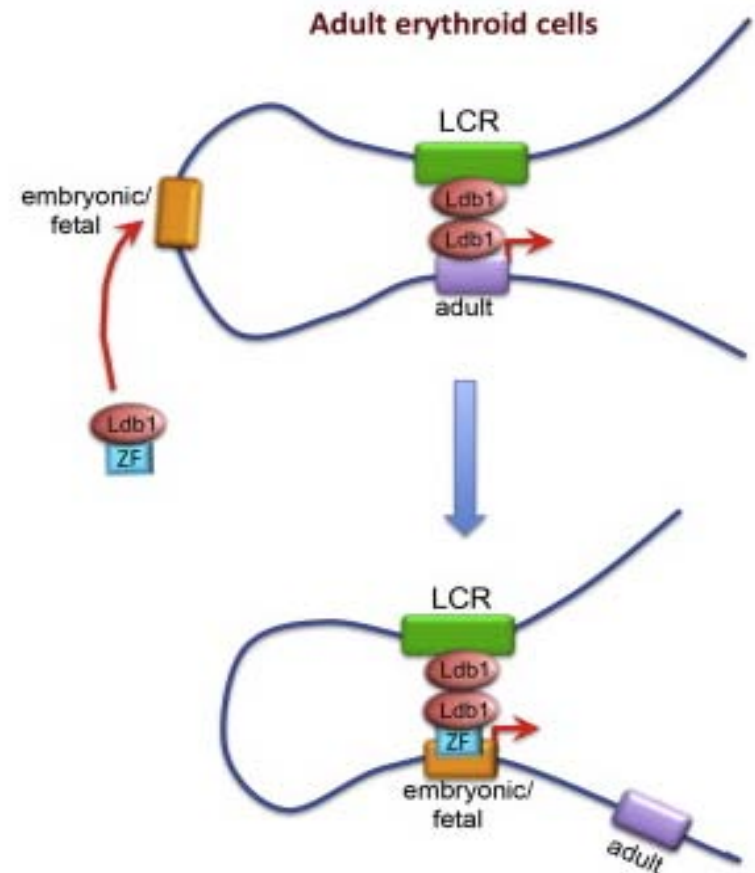
N= 10 pazienti in 3 gruppi



Riattivazione dell'HbF endogena

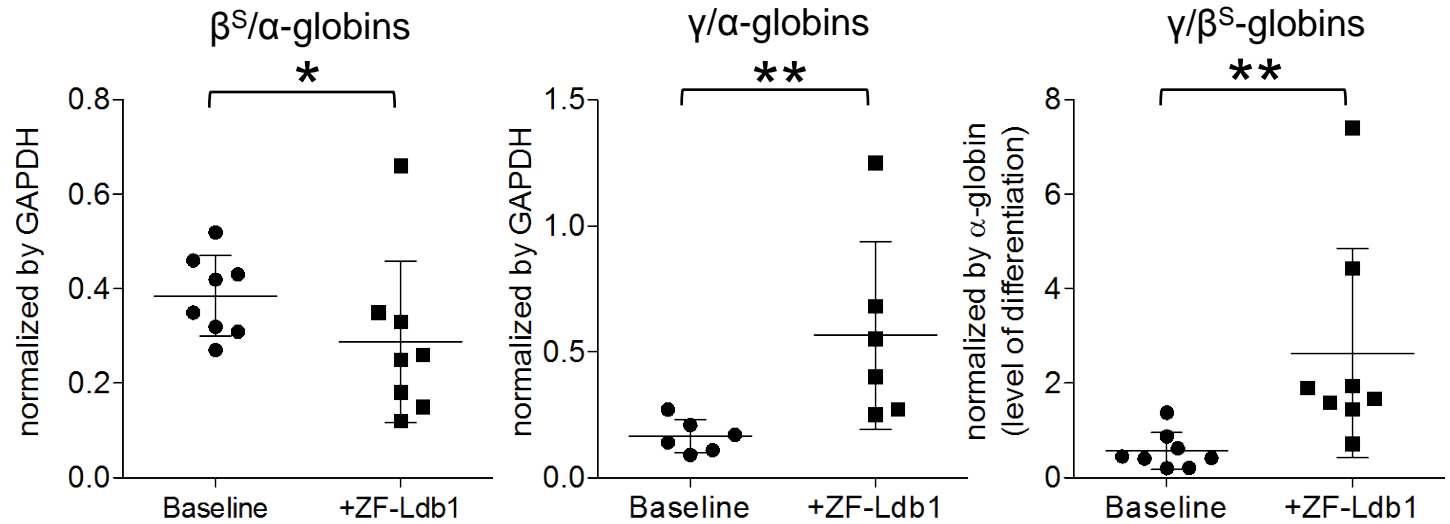


ZF-Ldb1 vector

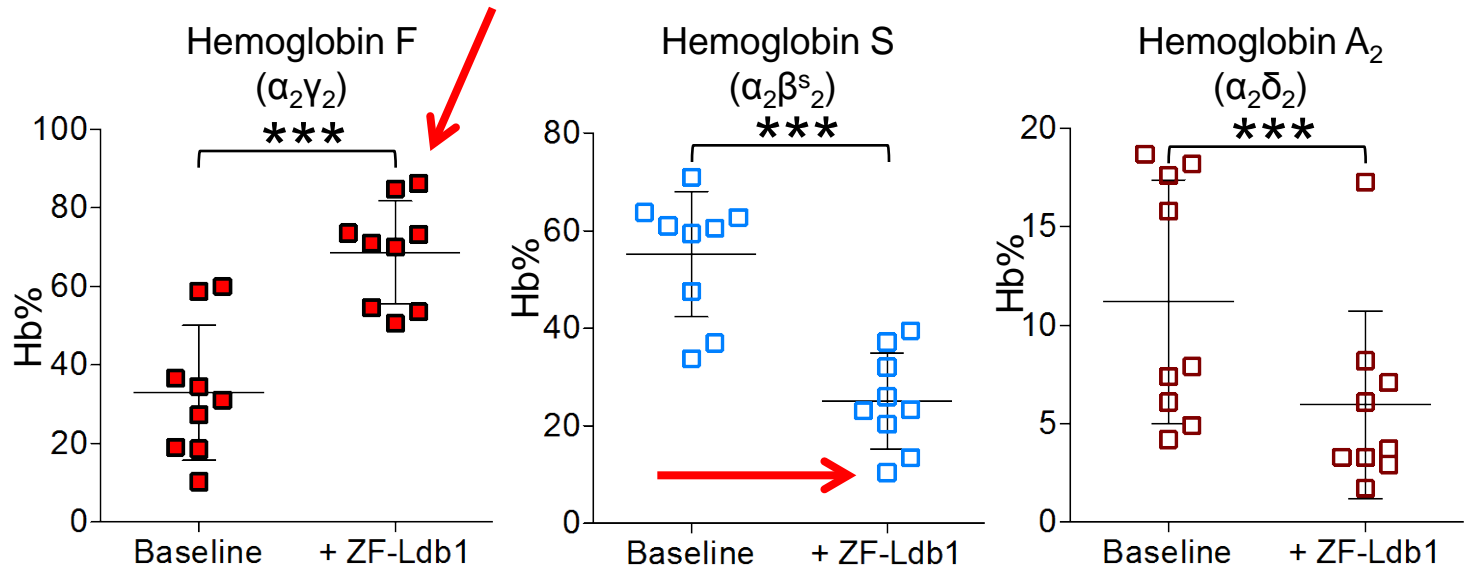


Riattivazione dell'HbF endogena

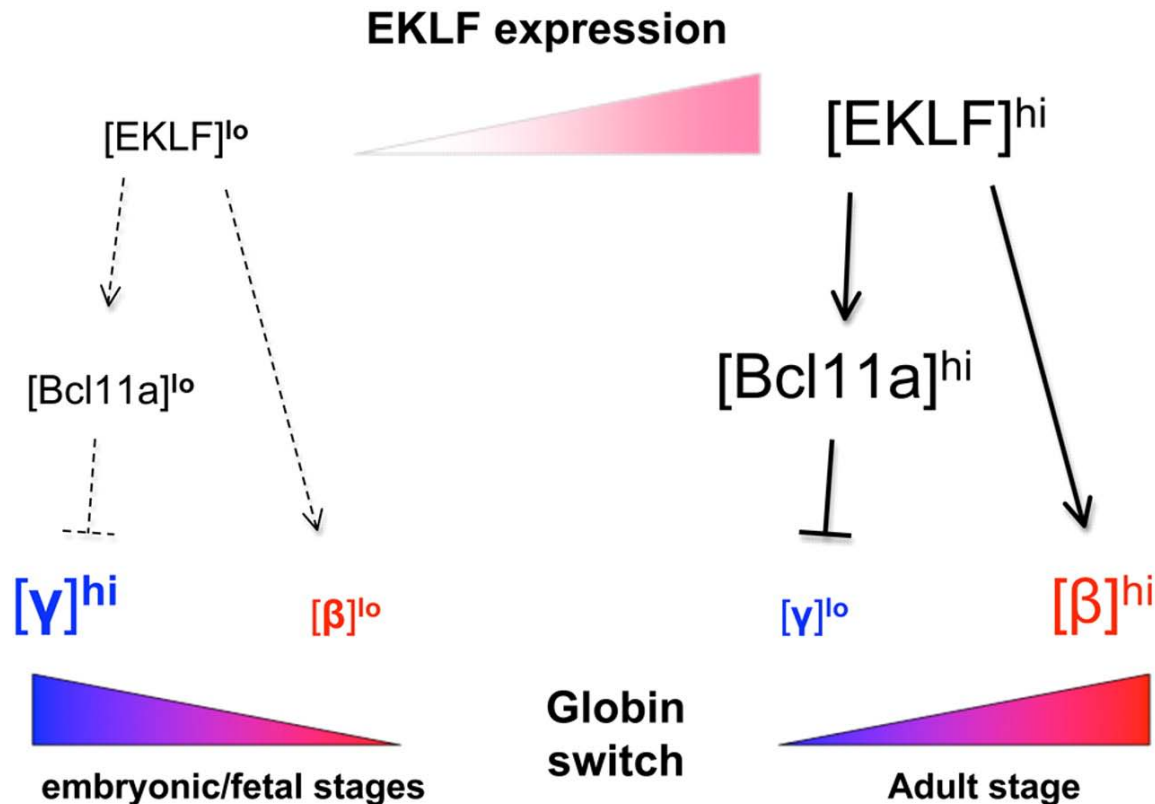
Shift dell'espressione dell'mRNA delle globine



HbS \rightarrow HbF switch



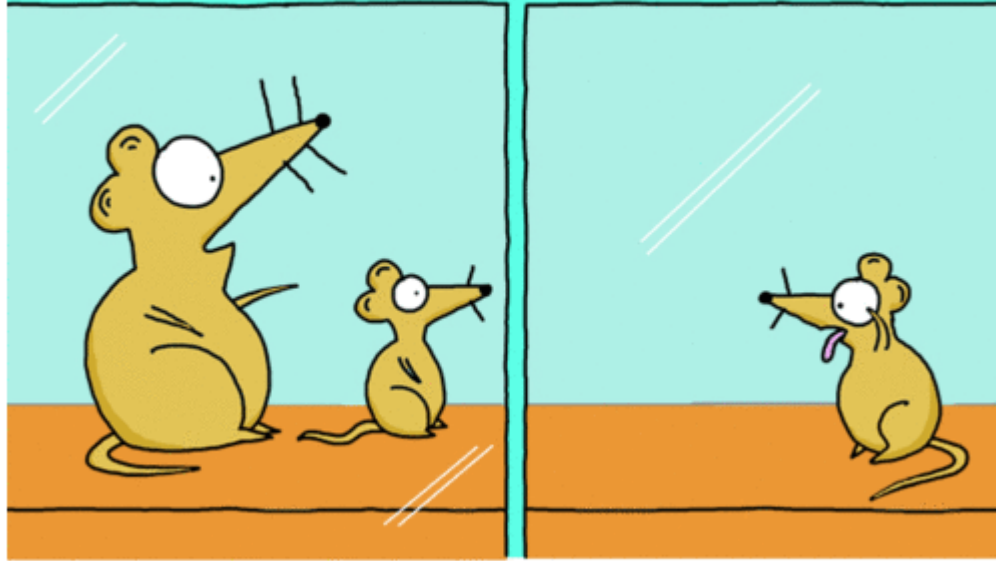
Riattivazione dell'HbF mediante genome editing



- Sopprimere BCL11A mediante genome editing
- Inactivation of BCL11A rescued sickle cell defects in humanized SCD mice (Xu J, et al. Science. 2011;334:993-6)

Take home message

- Nuova era per la terapia della talassemia
- Identificati nuovi target
 - eritropoiesi inefficace
 - disregolazione del metabolismo del ferro
 - difetto genetico
- Numerosi agenti/terapie in fase pre-clinica o in Phase I/II/III
- Terapia genica come approccio curativo



“Don't play with him, he is Wild Type.”

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!