

ย่อวารสาร

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

Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD, et al. *Blood*. 2020;136:(Suppl 1):3-4.

ความเป็นมา

BCL11A เป็น key transcriptional factor สำหรับยับยั้งการแสดงออกของสายโปรตีนแกมมาโกลบิน (γ -globin) ส่งผลให้ลดการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (HbF) ในเม็ดเลือดแดงและทำให้เกิดการสร้างฮีโมโกลบินของผู้ใหญ่ (HbA) การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินเอฟอาจช่วยลดภาวะโลหิตจางและลดความต้องการในการได้รับเลือดสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (β -thalassemia) หรืออาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก รวมถึงภาวะวิกฤตเซลล์เคียว (vaso-occlusive crises, VOCs) สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ (sickle cell disease)

CTX001 เป็นยีนบำบัด (gene therapy) โดยใช้ CRISPR-Cas9 แก้ไขบริเวณ erythroid enhancer region ของ BCL11A ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ส่งผลให้ลดการแสดงออกของ BCL11A และเพิ่มปริมาณฮีโมโกลบินเอฟในเม็ดเลือดแดง

เป้าหมายการศึกษา

งานวิจัย CLIMB THAL-111 (NCT03655678) และ CLIMB SCD-121 (NCT03745287) เป็นการศึกษาแบบหลายศูนย์ (Multi-center) ศึกษา CTX001 ครั้งแรกในมนุษย์ รักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเบต้าชนิดที่ต้องพึ่งพาการรับเลือด (TDT) และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ คณะผู้วิจัยนำเสนอผลลัพธ์จากการติดตามผลการรักษาอย่างน้อย 3 เดือน ในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ CTX001

ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 35 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าธาลัสซีเมียชนิดเบต้าชนิดที่ต้องพึ่งพาการรับเลือด ซึ่งได้รับเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อปี หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ยูนิตต่อปีในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา และโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ที่มีวิกฤตเซลล์เคียวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อปีในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา

ผู้วิจัยใช้ G-CSF และ Plerixafor สำหรับการ mobilization and collection เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด CD34+ สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย และใช้ Plerixafor สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ จากนั้นอาศัย CRISPR-Cas9 แก้ไขบริเวณ erythroid enhancer region ของ BCL11A ของเซลล์ CD34+ และใช้ busulfan เป็นเวลา 4 วันสำหรับ myeloablation ก่อนใส่ CTX001 ให้ผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการติดตาม stem cell engraftment เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ปริมาณฮีโมโกลบินทั้งหมดและฮีโมโกลบินเอฟ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ความต้องการในการได้รับเลือด และการเกิดวิกฤตเซลล์เคียว

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวน 5 ราย (ติดตามนานที่สุด 15 เดือน) และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์จำนวน 2 ราย (ติดตามนานที่สุด 12 เดือน) พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมี median neutrophil engraftment วันที่ +32 และมี median platelet engraftment วันที่ +37 และผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์มี neutrophil engraftment วันที่ +30 และ +22 และมี median platelet engraftment วันที่ +37 และ +33

ผู้ป่วยทุกรายมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณฮีโมโกลบินทั้งหมดและฮีโมโกลบินเอฟตลอดระยะเวลาที่ติดตาม หลังจากการรักษาด้วย CTX001 ผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกรายสามารถหยุดการรับเลือดได้ภายใน 0.9 ถึง 1.9 เดือน และผู้ป่วยรายแรกของการศึกษายังคงไม่ต้องได้รับเลือดมานานกว่า 15 เดือน ผู้ป่วยโลหิตจางแบบซิกเคิลเซลล์ทั้ง 2 รายไม่พบวิกฤตเซลล์เคียว โดยที่รายแรกของการศึกษายังคงปลอดวิกฤตเซลล์เคียวมานานกว่า 1 ปี

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัย การรักษาด้วย CTX001 มีผลข้างเคียงทั่วไปเทียบได้กับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วย busulfan myeloablation ปกติ มีเพียงผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 1

รายที่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจเกิดจาก CTX001 คือ hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ซึ่งได้รับการดูแลรักษาและอาการทุเลาลง

สรุป

จากข้อมูลเบื้องต้น CTX001 เป็นวิธีการรักษาที่มีศักยภาพ สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเอฟและฮีโมโกลบินทั้งหมดในผู้ป่วยทั้ง 7 รายแรก ผู้ป่วยทุกรายมี stem cell engraftment

และมีความปลอดภัย ผู้ป่วยธาลัสซีเมียทั้ง 5 รายสามารถหยุดการรับเลือดได้ภายใน 2 เดือน และผู้ป่วยโลหิตจางชนิดซิกเคิลเซลล์ไม่มีวิกฤตเซลล์เคียวตลอดการระยะเวลาที่ติดตาม

นพ. ปณชัย ศิลป์สัมฤทธิ์
แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า