

ID: 63 - “Arsa-cel” (terapia genica con cellule staminali ematopoietiche autologhe) preserva lo sviluppo cognitivo e motorio nella leucodistrofia metacromatica ad esordio precoce con follow-up fino a 11 anni

Valeria Calbi¹, Francesca Fumagalli¹, Fabiola De Mattia¹, Alberto Zambon³, Vera Gallo¹, Salvatore Recupero², Cristina Baldoli⁵, Elena Fratini², Francesca Ciotti², Maddalena Frascini², Marina Sarzana², Stefano Scarparo², Andrea Calabria¹, Eugenio Montini¹, Sara Locatelli¹, Marcella Facchini¹, Alessandra Clerici¹, Francesco Morena⁶, Sabata Martino⁶, Angelica Claros⁷, Arpeat Kaviya⁷, Sean Moro⁸, Andrew Shenker⁹, Jean Brooks⁷, Alan Richardson⁷, Alessandro Aiuti¹

¹ Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-TIGET), IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia, ² Unità di Immunoematologia Pediatrica e Programma BMT, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia, ³ Unità di Neurologia e Neurofisiologia, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia, ⁴ Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia., ⁵ Unità di Neuroradiologia, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, Italia, ⁶ Dipartimento di Chimica, Biologia e Biotecnologie, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia, ⁷ Orchard Therapeutics (Europe) Limited, Londra, Regno Unito, ⁸ Orchard Therapeutics (North America) Limited, Boston, MA, USA, ⁹ Consulente clinico, Pennington, NJ, USA

Background

La leucodistrofia metacromatica (MLD) è una rara malattia lisosomiale dovuta al deficit di arilsulfatasi A (ARSA), che causa un progressivo declino motorio e cognitivo e morte precoce.

Metodo

Presentiamo i risultati a lungo termine di 39 pazienti con MLD ad esordio precoce (19 con forma tardo infantile [LI], 20 con forma giovanile precoce [EJ]) trattati con terapia genica con cellule staminali ematopoietiche (atidarsagene autotemcel, "arsa-cel"). Arsa-cel è costituito da cellule CD34 autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale che codifica per il gene ARSA umano. Dopo il condizionamento mieloablativo con busulfano, arsa-cel è stato somministrato per via endovenosa. Gli esiti clinici sono stati confrontati con una coorte di di storia naturale composta da 43 soggetti con MLD ad esordio precoce non trattati (NHx).

Risultati

Il follow-up mediano è stato di 6,76 anni (range 0,64-12,19). Tutti i pazienti hanno raggiunto l'attecchimento stabile delle cellule corrette geneticamente e il ripristino dell'attività dell'ARSA a livelli fisiologici o sovralfisiologici nel sangue periferico e nel liquido cerebrospinale. Il rischio di sviluppare una grave disabilità motoria o morte è stato significativamente ridotto nei sottogruppi di pazienti pre-sintomatici (PS)-LI ($p < 0,001$), PS-EJ ($p = 0,042$) e sintomatici precoci (ES, in grado di camminare in modo indipendente e senza declino cognitivo)-EJ ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di NHx. Rispetto alla NHx, il trattamento con arsa-cel ha portato a miglioramenti sostanziali delle funzioni sia motorie che cognitive, in particolare tra i pazienti trattati prima dell'insorgenza dei sintomi. Oltre il 95% (25/26) dei pazienti trattati in fase presintomatica (PS) ha mantenuto la capacità di camminare all'ultimo follow-up e ha presentato uno sviluppo cognitivo normale o quasi normale. Tre pazienti sono deceduti (2 ES-EJ per progressione della malattia, 1 PS-EJ per ictus cerebrale); nessun decesso è stato correlato al trattamento con arsa-cel. Non ci sono stati eventi avversi gravi correlati al trattamento con arsa-cel, nessun tumore maligno e nessuna evidenza di espansione clonale anormale.

Conclusione

Con un follow-up fino a 12 anni, arsa-cel mostra un profilo di sicurezza favorevole e un'efficacia sostenuta nel tempo, prevenendo un grave deterioramento motorio e cognitivo e rallentando la progressione della malattia nei pazienti con MLD ad esordio precoce.
