

Prima terapie de editare a genelor pentru tratarea beta-talasemiei și a siclemiei severe

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-editing-therapy-treat-beta-thalassemia-and-severe-sickle-cell-disease>

15 decembrie 2023

EMA a recomandat aprobarea primului medicament care utilizează CRISPR/Cas9, o nouă tehnologie de editare a genelor. Casgevy (exagamglogene autotemcel) este indicat pentru tratamentul beta-talasemiei dependente de transfuzii și a bolii severe cu celule în seceră (siclemie) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, pentru care transplantul de celule stem hematopoietice este adecvat și nu este disponibil un donator corespunzător.

Această nouă terapie poate elibera pacienții de povara transfuziilor frecvente și a crizelor vaso-ocluzive dureroase care apar atunci când celulele roșii secerate blochează vasele mici de sânge și are potențialul de a le îmbunătăți semnificativ calitatea vieții.

Beta-talasemia și siclemia (SCD) sunt două boli rare moștenite, cauzate de mutații genetice care afectează producția sau funcția hemoglobinei, proteina găsită în globulele roșii care transportă oxigenul în corp. Ambele boli sunt debilitante pe tot parcursul vieții și pun viața în pericol.

Casgevy este un medicament de terapie genică pe bază de celule care utilizează tehnologia CRISPR/Cas9 pentru a edita celulele stem din sângele pacientului. Este un tratament unic personalizat care implică mobilizarea celulelor stem din măduva osoasă din sângele unui pacient. Editarea genelor CRISPR găsește o secvență specifică de ADN în interiorul unei celule. Folosind „foarfece moleculare” pentru a face tăieturi precise, permite adăugarea, îndepărtarea sau modificarea materialului genetic în acea locație specifică a genomului celulelor. Cu Casgevy, celulele stem sunt editate în regiunea de amplificare specifică eritroidului a genei BCL11A, care de obicei previne producerea de hemoglobină fetală (HbF). Aceste celule modificate sunt apoi infuzate înapoi în pacient, iar reducerea transcripției genei BCL11A duce la creșterea producției de HbF, oferind astfel hemoglobină funcțională.

Casgevy a fost susținut prin schema PRIority Medicines (PRIME) a EMA, care oferă sprijin științific și de reglementare, precoce și îmbunătățit, medicamentelor care au un potențial deosebit de a răspunde nevoilor medicale nesatisfăcute ale pacienților.

EMA și-a bazat recomandarea pe două studii în curs, cu un singur braț, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de ani. În primul, 42 de pacienți, inclusiv 13 adolescenți, cu beta-talasemie dependentă de transfuzie, care au primit o singură doză, au fost incluși în setul primar de eficacitate. Dintre acești 42 de pacienți, 39 au fost fără transfuzii timp de cel puțin un an. În al doilea studiu, 29 de pacienți, inclusiv 6 adolescenți, care sufereau de SCD severă, au fost incluși în setul primar de eficacitate. Dintre acești 29 de pacienți, 28 nu au avut episoade de crize vaso-ocluzive (COV) timp de cel puțin 12 luni consecutive. Caracterizat prin durere severă și leziuni ale organelor, COV este cauza principală a vizitelor la departamentul de urgență și a spitalizărilor pentru pacienții cu SCD.

Siguranța Casgevy a fost evaluată în aceleași două studii în curs de desfășurare, cu un singur braț și într-un studiu de urmărire pe termen lung, în care 97 de pacienți adolescenți și adulți cu beta-talasemie sau SCD dependentă de transfuzie au fost tratați cu acest medicament.

Cele mai frecvente efecte secundare sunt numărul scăzut de celule albe din sânge, inclusiv neutropenie febrilă, nivel scăzut de trombocite, boli hepatice, greață, vărsături, dureri de cap și răni bucale. Aceste evenimente sunt cauzate de medicamentele necesare pentru ca celulele sanguine modificate să grefeze și să înlocuiască celulele stem nemodificate.

Casgevy este recomandat pentru o autorizație de punere pe piață condiționată, unul dintre mecanismele de reglementare ale UE pentru a facilita accesul timpuriu la medicamente care îndeplinesc o nevoie medicală nesatisfăcută. Acest tip de aprobare permite Agenției să recomande un medicament pentru autorizația de punere pe piață cu date mai puțin complete decât se aștepta în mod normal, dacă beneficiul disponibilității imediate a unui medicament pentru pacienți depășește riscul inerent faptului că nu toate datele sunt încă disponibile.

Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Casgevy, compania va trebui să prezinte până în august 2026 rezultatele finale obținute din studiile pivot în curs de desfășurare, precum și rezultatele studiului de urmărire pe termen lung în curs și alte studii care se vor efectua cu produsul. Pacienții tratați cu Casgevy vor fi urmăriți timp de 15 ani, pentru a monitoriza eficacitatea și siguranța pe termen lung a acestei terapii genice. Pentru a caracteriza în continuare siguranța și eficacitatea pe termen lung a medicamentului, compania va trebui, de asemenea, să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu bazat pe datele dintr-un registru de pacienți.

În evaluarea sa globală a datelor disponibile, Comitetul pentru terapii avansate (CAT), comitetul de experți al EMA pentru medicamentele bazate pe celule și gene, a constatat că beneficiile medicamentului Casgevy depășeau riscurile posibile la pacienții cu beta-talasemie și siclemie. CHMP, comitetul pentru medicamente de uz uman al EMA, a fost de acord cu evaluarea și opinia pozitivă a CAT și a recomandat aprobarea acestui medicament.

Avizul adoptat de CHMP este un pas intermediar în calea medicamentului Casgevy către accesul pacienților. Avizul va fi trimis acum Comisiei Europene pentru adoptarea unei decizii privind o autorizație de punere pe piață la nivelul UE. Odată ce o autorizație de punere pe piață a fost acordată, deciziile privind prețul și rambursarea vor avea loc la nivelul fiecărui stat membru, ținând cont de rolul potențial sau de utilizarea acestui medicament în contextul sistemului național de sănătate al țării respective.

Note

1. Solicitantul pentru Casgevy este Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.
2. Casgevy a fost desemnat ca medicament orfan la 17 octombrie 2019 pentru tratamentul beta-talasemiei intermediare și majore și la 9 ianuarie 2020 pentru tratamentul siclemiei. În urma acestui aviz pozitiv al CHMP, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) va evalua dacă desemnările de medicament orfan trebuie menținute.
3. Casgevy a fost acceptat în schema PRIME la 17 septembrie 2020 pentru tratamentul siclemiei și la 22 aprilie 2021 pentru tratamentul beta-talasemiei.