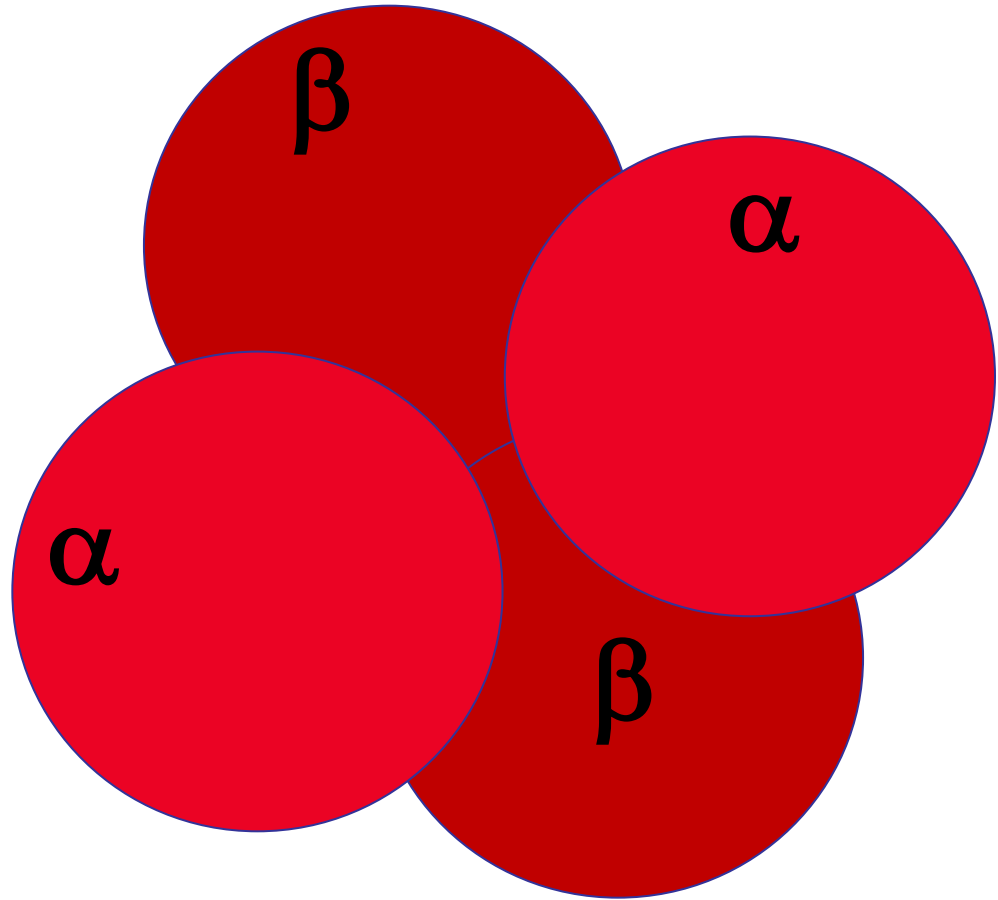


NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA THALASSEMIE

I Thuret, Marseille, 03/05/2019

RAPPELS sur l'HEMOGLOBINE

- constituée de quatre chaînes identiques deux à deux.
- chacune des chaînes est associée à l'hème constitué d'un ion fer complexé par une porphyrine.



Maladies de l'hémoglobine:

Défaut quantitatif:

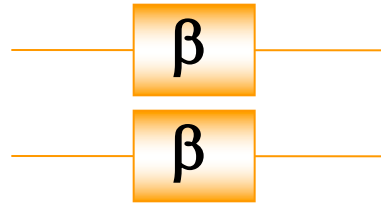
les thalassémies

Défaut qualitatif:

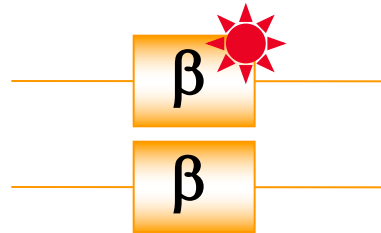
les hémoglobines anormales
(exemple: la drépanocytose)

Présentation/ Génétique

Sujet normal

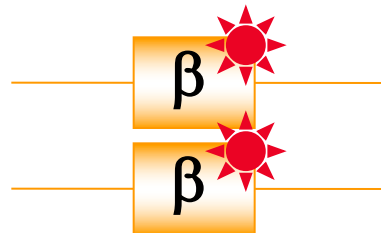


Trait thalassémique
(Thalassémie Mineure)



Hétérozygote

β -thalassémie majeure



Homozygote

Très nombreuses MUTATIONS :

de bêta 0 à bêta++

Mutations→

Absence de
chaînes β :

Mutations β_0

**Thalassémie
Majeure/TF-
dépendante le
plus souvent)**

Mutations→

Diminution des chaînes β :

Mutations β_+

dont HbE

**Thalassémie Intermédiaire/ non
dépendante des TF plus
fréquentes que formes majeures**

**GREFFES de Cellules
souches
hématopoïétiques**

ALLOGREFFES POINTS CLÉS :

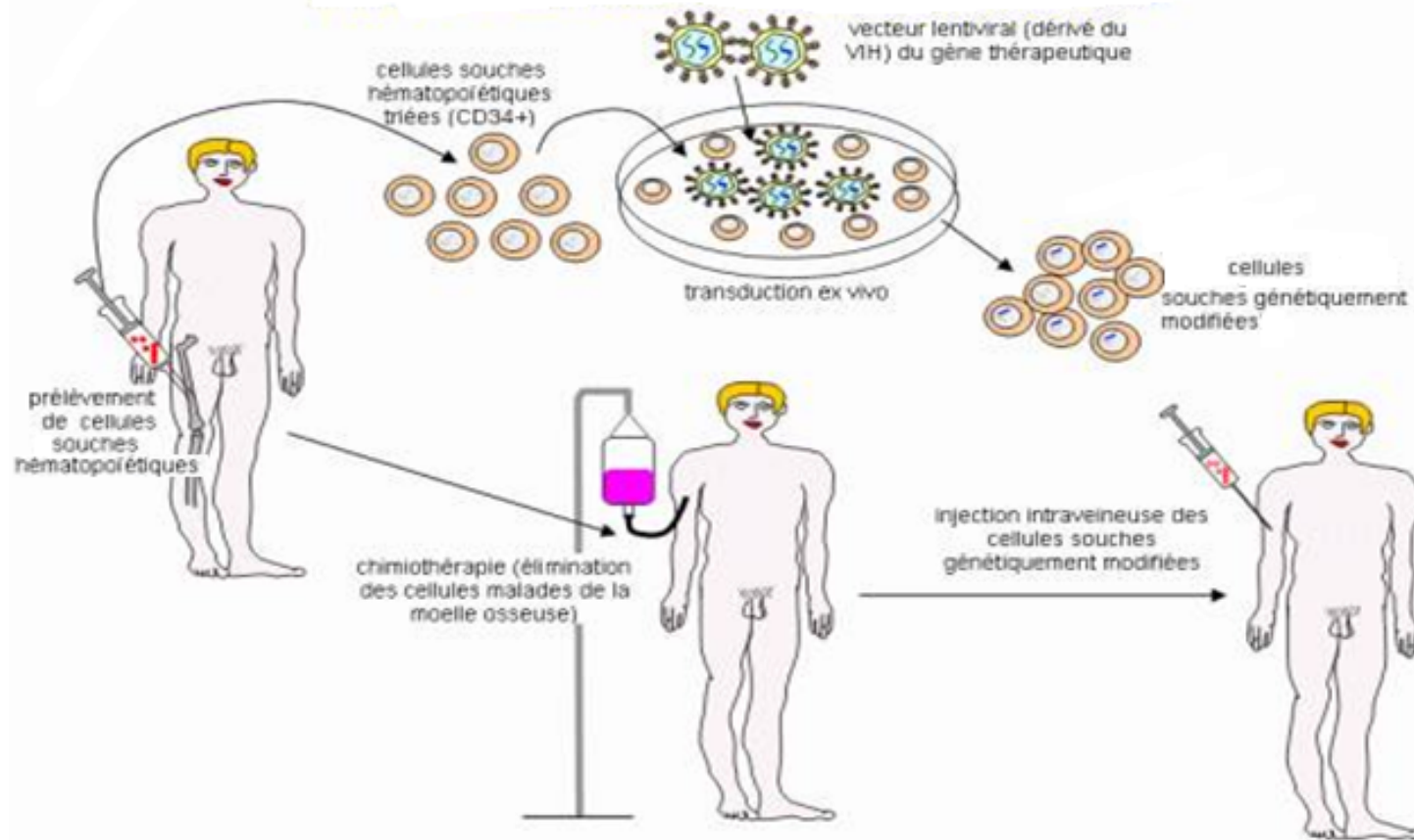
- Seul traitement curatif en pratique courante
- Conditionnement myéloablatif à base de chimiothérapie par Bu
- Indications de greffe géno-identique consensuelle en Europe/USA
- Risques
 - Rejet
 - Mortalité liée à la greffe
 - GVH chronique
 - Toxicité endocrinienne
- FDR
 - âge
 - avancement de la maladie
 - donneur: HLA-id intrafamilial versus donneurs-cordons
fichiers-banques / haplo
- Comparaison/ patients traités par transfusions et chélation
 - Séquelles des greffes ne sont pas supérieures à celles des patients (Caocci AM J Hematol 2017)
 - Qualité de vie supérieure aux patients avec Tt conventionnel (La Nasa Blood 2013)

Expérience européenne 2018

- 2936 TM allogreffés entre 01/2000 et 12/2017, 166 centres, 36 pays
- Age médian à la greffe = 7,2 ans,
- 2/3 à partir fratrie HLA-identique, 86% de succès
- facteurs de bon pronostic = âge jeune et donneur intrafamilial
- Greffes phéno-identiques:
 - résultats à cours terme proches de ceux des greffes intrafamiliales
 - incidence plus élevée de GvHa/GvHc => impact sur QoL/ complications ultérieures (K secondaires).
- En France :
 - Expérience de greffe essentiellement pédiatrique et à partir de donneurs HLA-identiques intrafamiliaux
 - 170 greffes
 - Résultats récents (depuis 2000) : >90% de succès pour Thal

THERAPIE GENIQUE

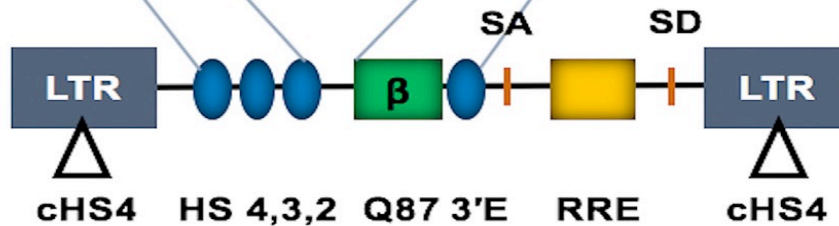
THERAPIE GENIQUE PAR ADDITION DE GENE



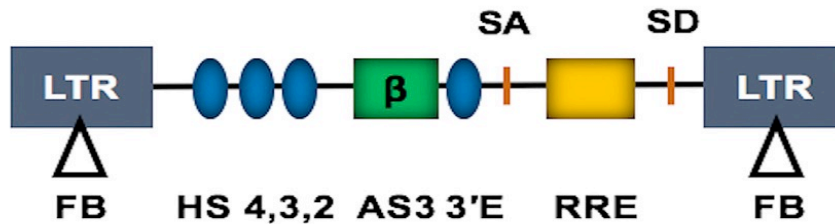
Addition d'un gène bêta-globine fonctionnel

- Applicable aux patients drépanocytaires et thalassémiques
- Construction du transgène avec séquences régulatrices nécessaires à une expression élevée et spécifique dans les GR
- Gène bêta normal ou “modifié” (1 ou 3 mutations prévenant la polymérisation de l'HbS + traceur de l'HbA thérapeutique)
- Vecteur lentiviral dérivé du VIH, inactivé, efficace pour transférer de grands fragments d'ADN dans les CSH
- Conditionnement myéloablatif

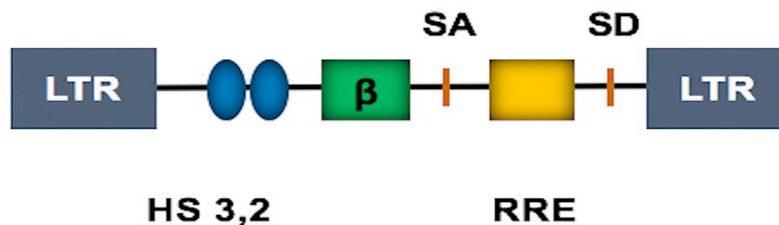
Exemples de vecteurs



TNS9
HPV569



Lenti-βAS3-FB



GLOBE

Différences: insulators, 3'E, HS4, gène bêta.

Published in final edited form as:

Nature. 2010 September 16; 467(7313): 318–322. doi:10.1038/nature09328.

Transfusion independence and *HMGA2* activation after gene therapy of human β -thalassaemia

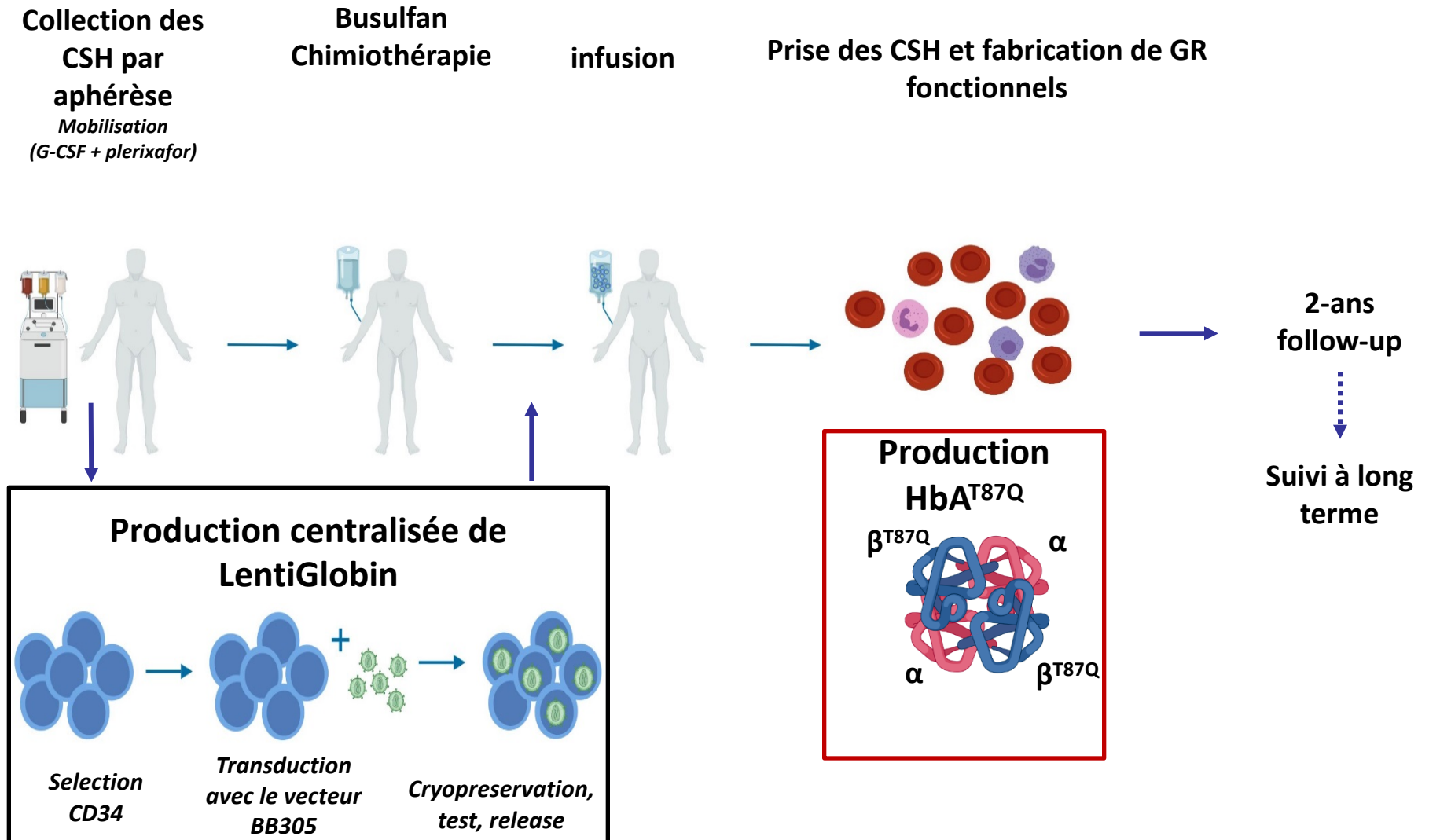
Marina Cavazzana-Calvo^{1,2,*}, Emmanuel Payen^{3,4,5,*}, Olivier Negre^{3,4,5,6}, Gary Wang⁷, Kathleen Hehir⁸, Floriane Fusil^{3,4,5}, Julian Down⁸, Maria Denaro⁸, Troy Brady⁷, Karen Westerman^{8,9}, Resy Cavallesco⁹, Beatrix Gillet-Legrand⁶, Laure Caccavelli^{1,2}, Riccardo Sgarra¹⁰, Leila Maouche-Chrétien^{3,4}, Françoise Bernaudin¹¹, Robert Girot¹², Ronald Dorazio⁸, Geert-Jan Mulder⁸, Axel Polack⁸, Arthur Bank¹³, Jean Soulier⁵, Jérôme Larghero⁵, Nabil Kabbara⁵, Bruno Dalle⁵, Bernard Gourmel⁵, Gérard Socie⁵, Stany Chrétien^{3,4,9}, Nathalie Cartier¹⁴, Patrick Aubourg¹⁴, Alain Fischer^{1,2}, Kenneth Cornetta¹⁵, Frédéric Galacteros¹⁶, Yves Beuzard^{3,4,5}, Eliane Gluckman⁵, Frederick Bushman⁷, Salima Hacein-Bey-Abina^{1,2,*}, and Philippe Leboulch^{3,4,9,*}

Coopération BlueBirdBio, Necker, CEA

1^{er} patient thalassémique (E/Thal) traité en 2007 rapporté en 2010 indépendance transfusionnelle maintenue à 8 ans production de 2.5-3 gr d'Hb thérapeutique.

Etude	Study LG001 (Nature 2010)	HGB <u>204-205-207-212</u>
Vecteur	HPV569	BB305 (sans insulators, CMV-P) Purification + production des vecteurs et transduction améliorées Transduction <u>centralisée</u> hors HGB205
Source	MO	CSP G-CSF +plerixafor
Nb de pts	3, 2 évaluable	50 pts thal infusés non B0B0 ou B0B0
Efficacité	1 patient E/Thal indépendance TF à 7 ans	Rapportée pour 36 patients infusés dont 24 non bêta 0/0

Design des études HGB-204 et HGB-207



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2018

VOL. 378 NO. 16

Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Kwiatkowski, J.E.J. Rasko, J.-A. Ribeil, S. Hongeng, E. Magrin, G.J. Schiller, E. Payen, M. Semeraro, D. Moshous, F. Lefrere, H. Puy, P. Bourget, A. Magnani, L. Caccavelli, J.-S. Diana, F. Suarez, F. Monpoux, V. Brousse, C. Poirot, C. Brouzes, J.-F. Meritet, C. Pondarré, Y. Beuzard, S. Chrétien, T. Lefebvre, D.T. Teachey, U. Anurathapan, P.J. Ho, C. von Kalle, M. Kletzel, E. Vichinsky, S. Soni, G. Veres, O. Negre, R.W. Ross, D. Davidson, A. Petrusich, L. Sandler, M. Asmal, O. Hermine, M. De Montalembert, S. Hacein-Bey-Abina, S. Blanche, P. Leboulch, and M. Cavazzana

- Série de 22 patients (12-35 ans)
- HGB204 (n=18) et HGB205 (n=4)
- Production d'Hb thérapeutique (1 à 10 g/dl)
- Sevrage transfusionnel fonction du génotype bêta, à 15-42 mois :
 - 12/13 pts non b0/b0 ont stoppé les TF et
 - 3/9 pts b0/b0

Thalassémies non bêta0/bêta0	NEJM/ASH 2018-HGB204	ASH 2018-HGB207
Nombre	10 patients (6 E/Thal)	11 patients (6 E/Thal)
Age	16-35 ans (médiane 20.5)	8-34 ans (médiane 19)
Nombre de CD34 (M/kg)	7.1 (5.2-13)	7.7 (5-19.4)
Nombre de copies/cellule	0.7 (0.3-1.1)	3.3 (2.4-5.6)
% CD34 transduites	29% (17-44)	82% (53-90)
Polyneutro	18.5 (14 - 27)	19 (13-32)
Plaquettes	50.5 (19 - 191)	44.5 (20-84)
Hb g/dl	8/10 pts avec suivi >2 ans (médiane de 40 mois) indépendants des TF avec Hb médiane à 10.7 g (9.7-14.1) 2/10 patients avec réduction volume de 77% et 43%	10/11 pts avec suivi de 3-18 mois (médiane à 1 an) sevrés des TF avec Hb entre 11.1 et 13.3 g
Hb "thérapeutique" g/dl	3.4 à 10 (médiane 6g)	7.7 à 10.2(médiane 9g)

Effets indésirables

- **Connus et liés à la chimiothérapie par busulfan**
 - Toxicité hématologique
 - Mucite/neutropénie fébrile
 - VOD : 12% (Thal)
- **Liés au greffon modifié, à plus court terme**
 - thrombopénie possiblement liée au LentiGlobin
 - pas de lentivirus réplicatifs compétents
 - Pas d'oncogénèse insertionnelle

Autres essais de TG en cours dans la thalassémie

Sponsor	vecteur	Cond	Etude (nb pts)	Indépendance Tfelle (IT= >12 mois >9g/dl) ou sevrage (<12 mois, en cours)
Bluebird Bio	β A-T87Q/BB305	Bu 12.8 mg/kg	HGB205 (4) HGB204 (18) HGB207 (23) HGB212 (15)	3/4 (IT) IT: 8/10 non bêta0/0 et 3/8 bêta0/0 (réduction des TF de 8 à 74% pour les autres) Sevrage :10/11 non bêta0/0) En cours
IRCCS San Raffaele	Globe	Tréo 42g/m2 + Thiotepa 8mg/kg	NCT02453477 TIGET-BTHAL (10)	4/8 sevrage
MSKCC NY	TNS9.3.55	Bu 8 mg/kg	NCT01639690	3 sans bénéfice (baisse TF chez un 4 ^{ème}) VCN à 0,25 →vecteur avec nouvel insulator, →augmentation Bu

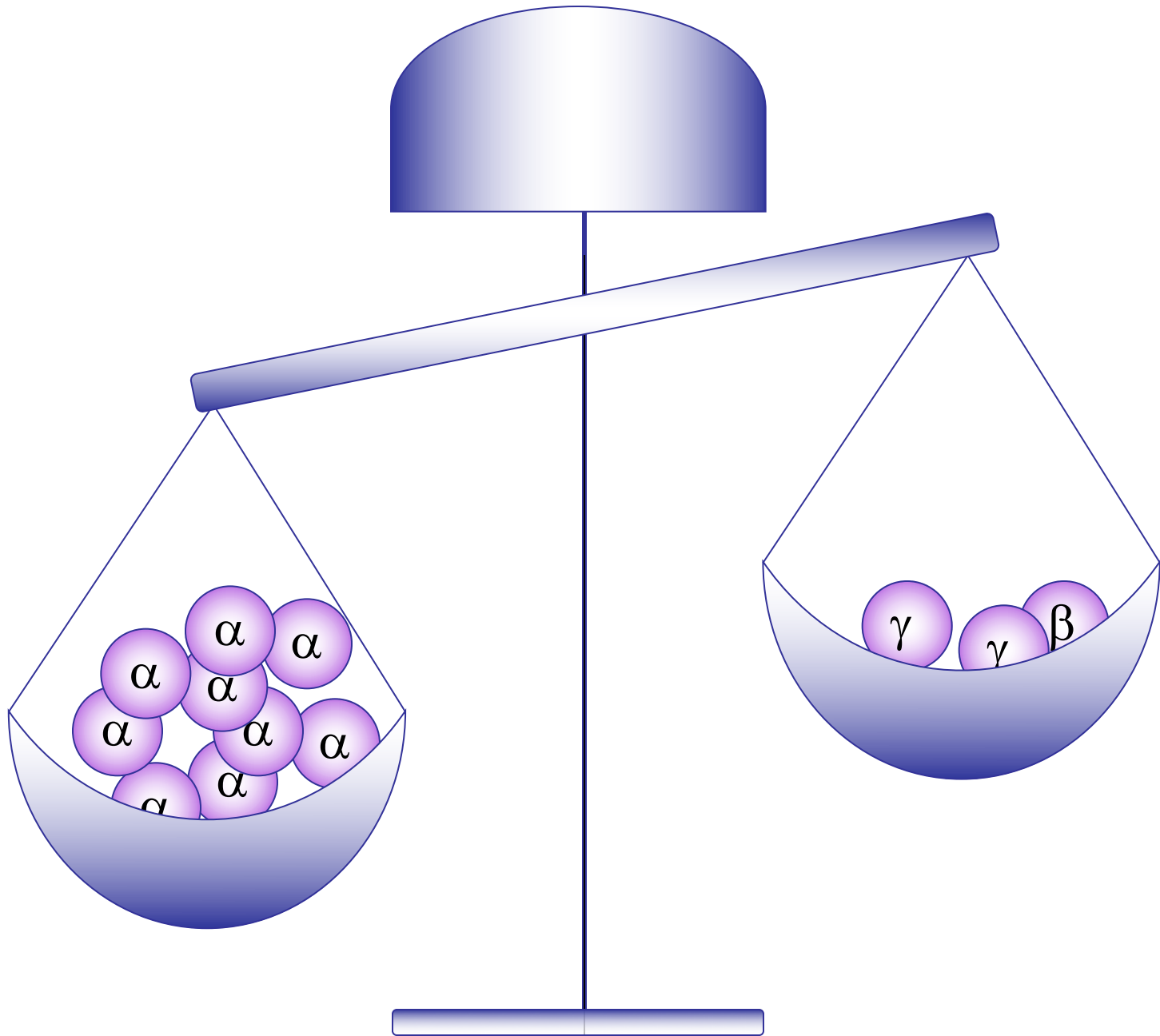
Facteurs influençant la quantité d' Hb thérapeutique produite

- **Efficacité de la transduction : corrélation nombre de copies vecteur et quantité d'Hb thérapeutique produite**
- **La sévérité du génotype**
 - Quantité d'Hb thérapeutique requise pour corriger la maladie est moindre/ bêta0/0
- Le conditionnement
- Richesse du greffon
- L'âge du receveur (qualité des CSH et environnement médullaire)
- L'environnement médullaire: fer, hyperplasie érythroïde

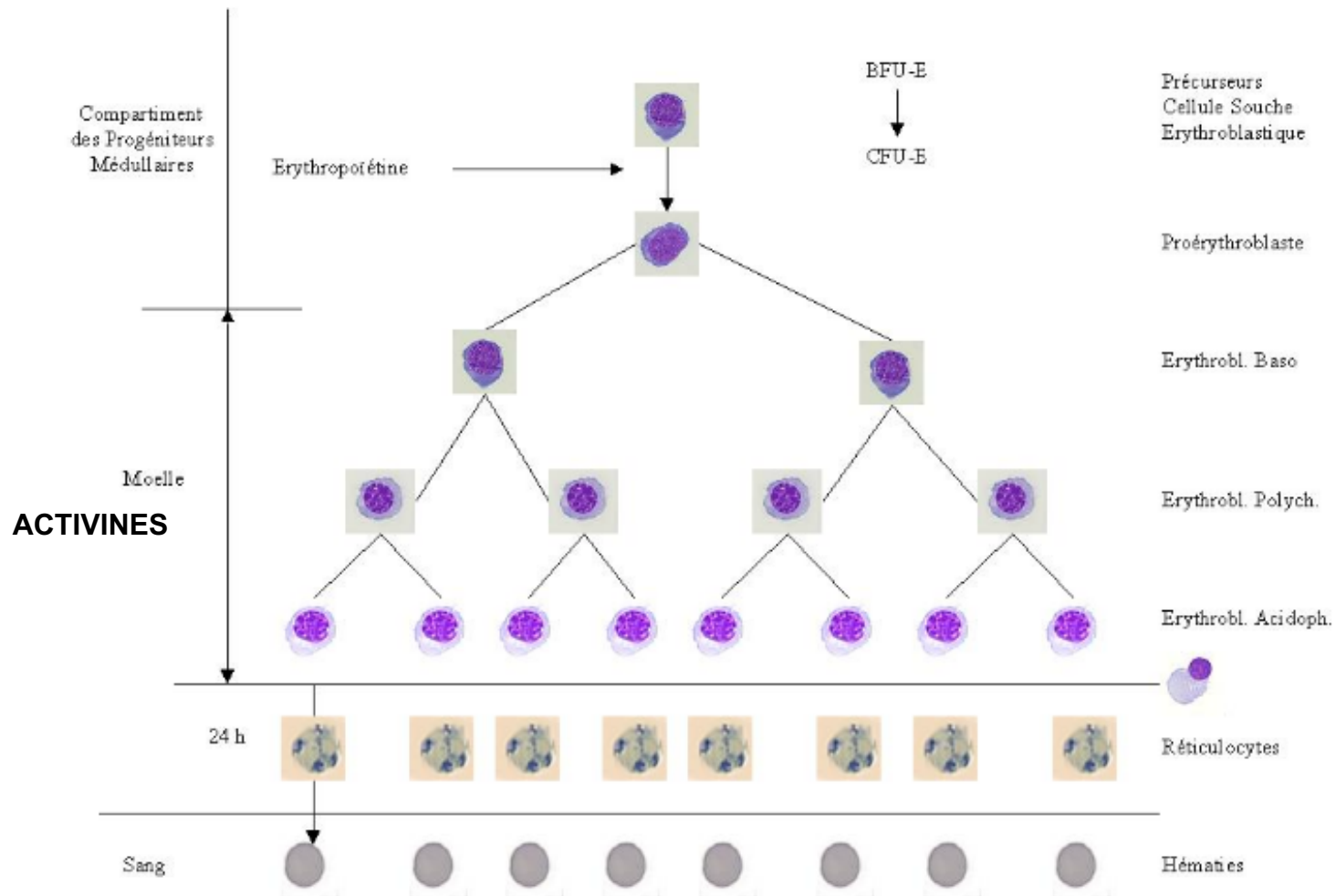
Conclusion

- **Procédure de greffe**
- **Avantages/l'allogreffe**
 - Pas de GVH, déficit immunitaire moindre
 - Disponibilité pour tous les patients avec une indication de greffe
- **Bénéfice sur l'anémie**
 - même si variabilité des caractéristiques du « greffon-médicament » production importante d'Hb thérapeutique→
 - Sevrage transfusionnel pour la majorité des patients non bêta0/0 commercialisation pour le traitement des
 - HGB212 en cours pour les patients thalassémiques bêta0/0.
 - quel niveau guérison?
- **Risques propres** (TG, ttt innovant)
 - Procédure complexe
 - Efficacité à long terme (> 4ans)
 - Toxicité à long terme (mutagénèse insertionnelle) ?
 - Coût ?
 - Début des essais de gène « editing »

NOUVEAUX TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX



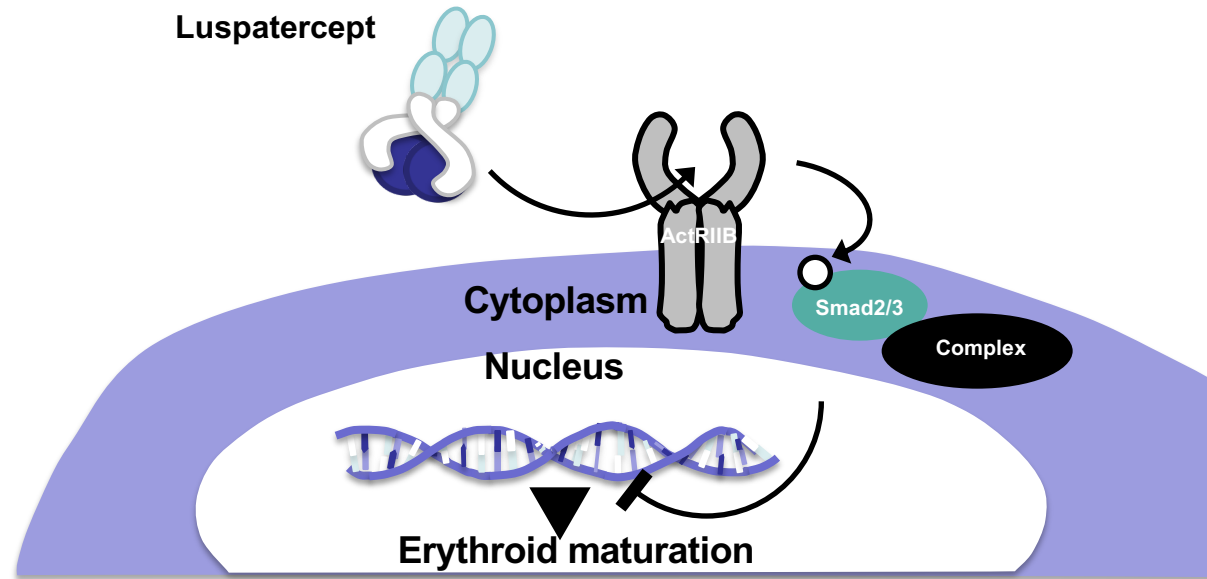
Traitments améliorant l'érythropoïèse thalassémique



LUSPATERCEPT

AGENT FAVORISANT LA MATURATION DES GLOBULES ROUGES

Anémie des patients thalassémiques entraîne une accumulation de GDF11 qui inhibe la maturation des précurseurs des GR. Luspatercept trappe le GDF11 et empêche son action



Luspatercept phase 2

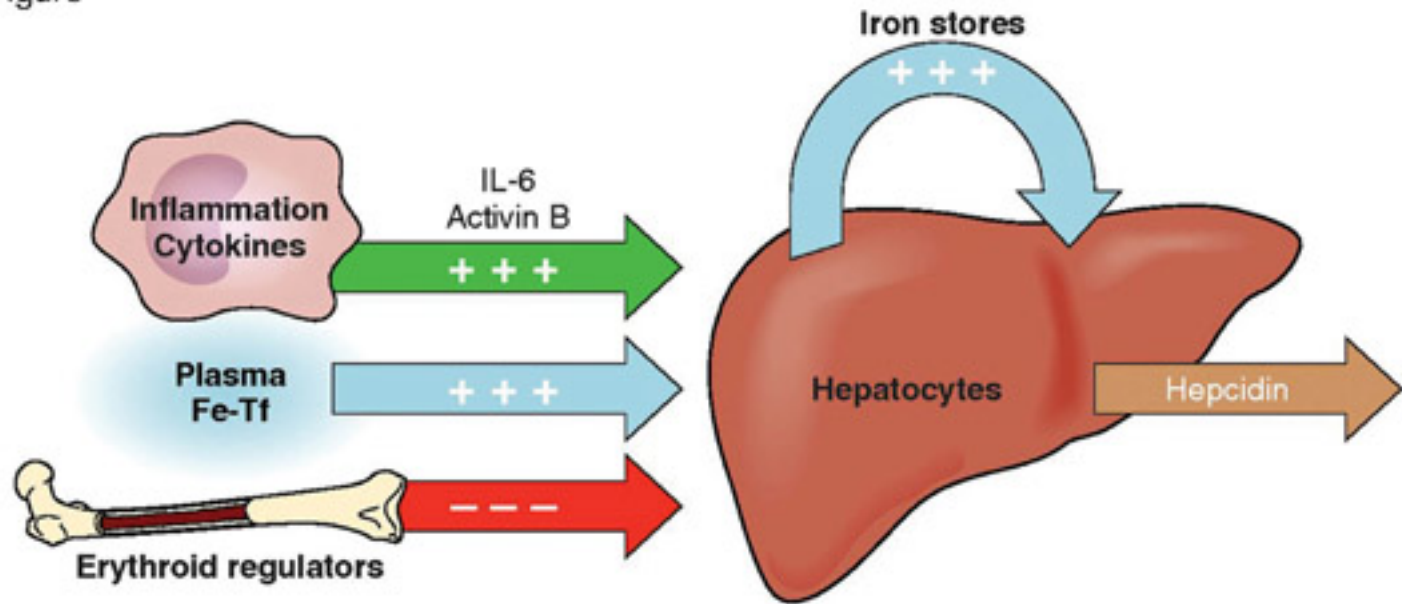
- Etude de phase 2 conduite chez des patients thalassémiques transfuso (n=31) et non transfuso-dépendants (n=33) :
- Baisse des apports transfusionnels d'au moins 20% pour 81% des patients transfuso-dépendants
- Augmentation de plus de 1.5 g/dl d'hémoglobine chez 58% des patients non dépendants des transfusions, surtout si ATCD de splénectomie
- Amélioration de la surcharge en fer hépatique,
- Guérison d'ulcères de jambes,
- Amélioration de la QOL chez les patients non dépendants des transfusions.
- Etude BEYOND phase 2 en cours chez les patients non dépendant des transfusions

ETUDE BELIEVE (phase 3)

efficacité et tolérance du LUSPATERCEPT

- Patients β -thalassémiques ≥ 18 ans, nécessitant des transfusions régulières
- 65 centres dans 15 pays
- Patients randomisés (2:1) 07/2016-06/2017 (N = 336, 224+ 112 placebo)
- 1 injection sous-cut toutes les 3 semaines
- Durée 48 semaines en aveugle
- % de patients ayant diminué le volume des TF d'au moins 1/3
 - Sur 3 mois 21,4% versus 4,5% (semaine 13-24)
 - Sur 6 mois 41% versus 3%
- Amélioration des ferritinémies
- Effets indésirables:
 - douleurs osseuses et articulaires, sur-
 - risque thrombotique?
- Facteurs influençant la réponse et évolution à plus long terme en cours d'analyse/ d'évaluation

Figure



Regulation of hepcidin production by the liver. Three major processes that influence hepcidin transcription are 1) induction by infection/inflammation (green), 2) induction by iron status (blue), or 3) suppression by expanded erythroid precursors (red). Modified slightly from Ganz T, Systemic Iron Homeostasis, *Physiol Rev.* 2013;93:1721-1741.

HEPCIDINE

→ freine absorption digestive du fer

→ maintient le fer dans les macrophages

HEPCIDINE et THALASSEMIE

- 2 signaux contradictoires
 - la surcharge en fer → augmentation de l'hepcidine
 - la dysérythropoïèse → baisse de l'hepcidine
- l'hepcidine est basse compte tenu de la surcharge en fer particulièrement avant la TF
- Augmenter la production/les taux circulants d'hepcidine pour
 - Diminuer l'absorption digestive du fer
 - Augmenter la sequestration du fer dans les macrophages et diminuer le fer circulant
 - Restreindre la dysérythropoïèse

PTG-300

- Peptide hepcidine like
- Phase 2 (recherche de dose, évaluation de la tolérance et données préliminaires sur l'efficacité) débutée en 01/2019
- Injection ss-cutanée hebdomadaire
- Etude multicentrique internationale
- 84 participants atteints de TDT ou TNDT

CONCLUSION

- Greffe et thérapie génique
- Nouveaux médicaments
- Etudes en cours
- Demandes d'AMM européenne en cours
 - Zynteglo 2018 patients >12 ans TDT non bêta0/0
 - Luspatercept 2019 pour les patients adultes thalassémiques dépendant des transfusions