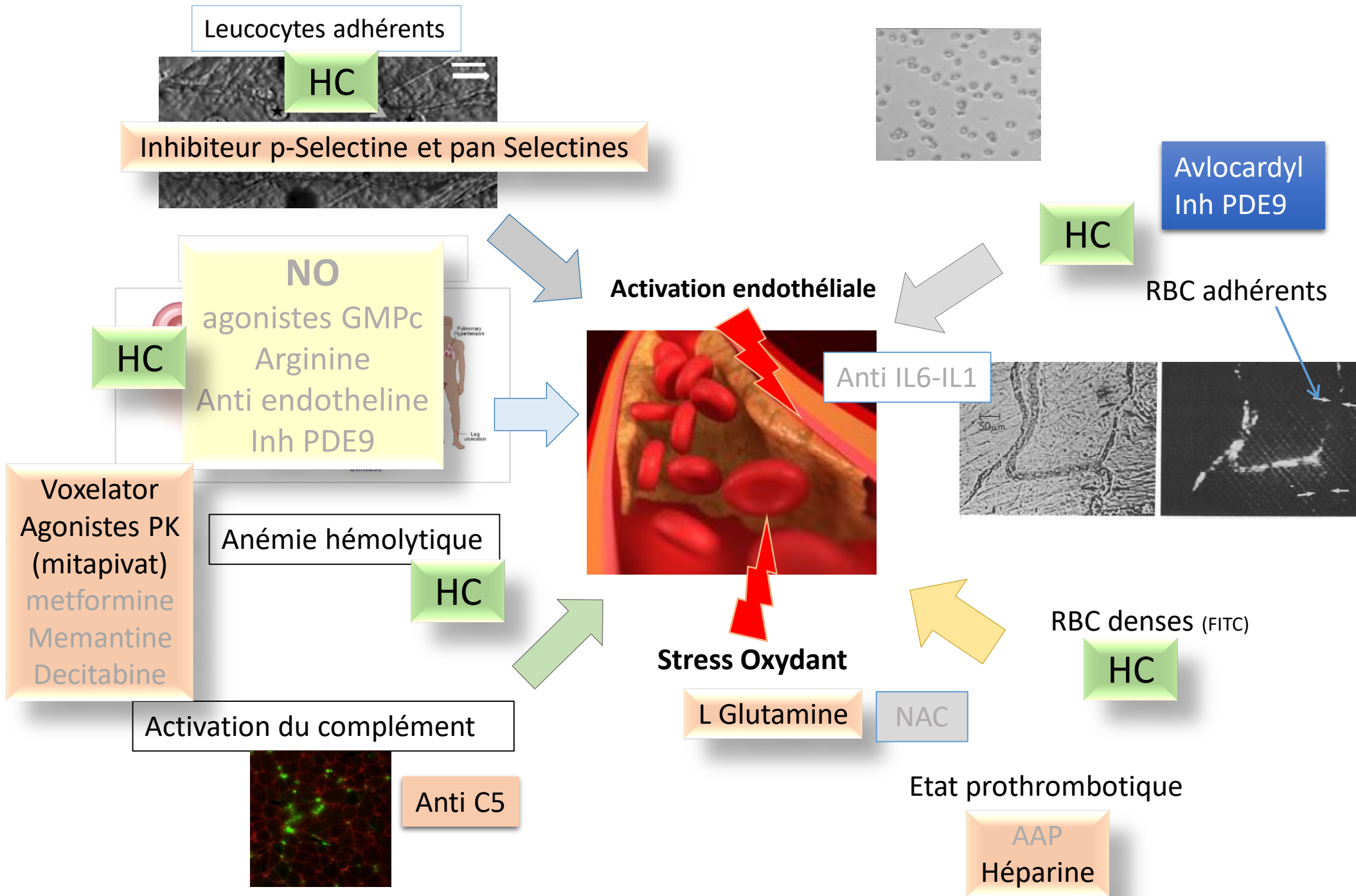


PRESENTATION DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Journée filière MCGRE mars 2022

Pr Pablo Bartolucci UMGGR. CHU Henri Mondor

DREPANOCYTOSE



STAND

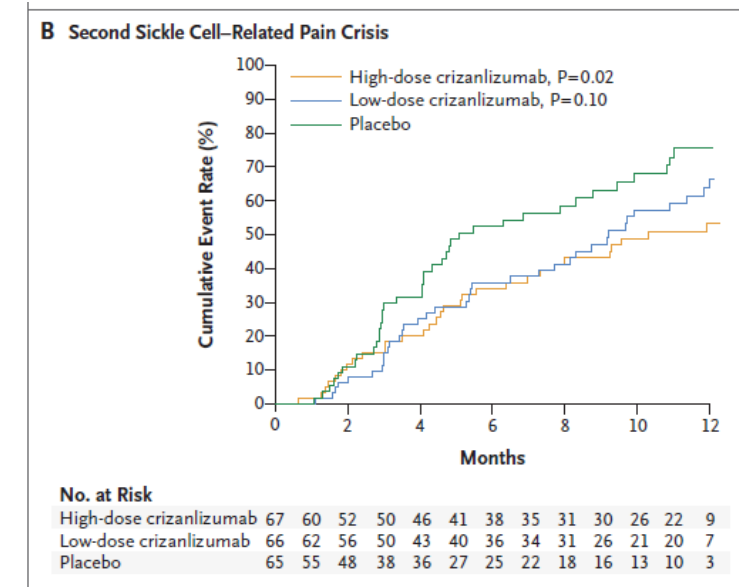
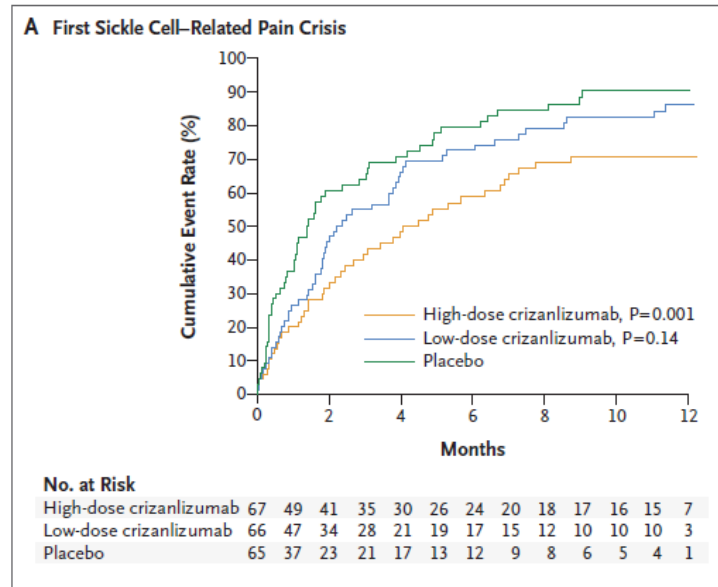
- *Study of two doses of crizanlizumab versus placebo in adolescent and adult sickle cell disease patients*
- ***Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind study comparing 2 doses of crizanlizumab (5.0 mg/kg and 7.5 mg/kg) versus placebo in addition to standard of care that patients might be taking at the time of study start in adolescent and adult SCD patients with history of VOC leading to healthcare visit.***

Purpose and rationale

Pre-clinical data have established P-selectin as a key mediator of vaso-occlusion in SCD and suggest that its blockade could eliminate or reduce VOCs. The A2201 study (SUSTAIN) compared the mean trough percentage P-selectin inhibition obtained with crizanlizumab following administration of 2.5 mg/kg dose and 5.0 mg/kg dose and suggested that the degree of clinical benefit may be correlated with achieving a certain level of P-selectin inhibition. Since trough concentration is highly correlated with % P-selectin inhibition, 7.5 mg/kg is the proposed dose to achieve higher % P-selectin inhibition in SCD patients.

Crizanlizumab dans la prévention des CVO (AMM)

Ataga *et al.*, 2016



Réduction de l'incidence de CVO (itt)

Groupe HU: - 32% F, -44% f dose

Groupe sans HU: -50% F. +8% f dose

Temps médian 1ère CVO: 4.07 vs. 1.38 mois, $p = 0.001$

Temps médian 2ème CVO: 10.32 vs. 5.09 mois, $p = 0.02$

L'effet était visible dès la 2ème semaine de traitement

Pourcentage de patients sans CVO

15/40 patients (38%) 5mg/kg

7/44 (16%) 2.5 mg/kg

5/41 (12%) dans le groupe placebo



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Study Design

- **240 participants** will be randomized in a 1:1:1 ratio to either 5.0 mg/kg or 7.5 mg/kg of crizanlizumab or placebo.
- Central randomization will be stratified by concomitant HU/HC usage (yes/no) and baseline rate of VOCs leading to healthcare visit in 12 months prior to Screening (2 to 4 vs ≥ 5 VOCs).

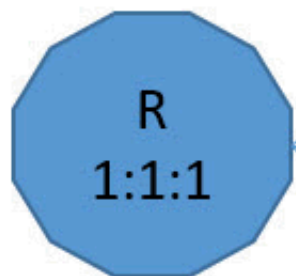
Objectives

Primary Objectives

- To compare the efficacy of 7.5 mg/kg and 5.0 mg/kg of crizanlizumab versus placebo on the **annualized rate of VOC leading to healthcare visit, in addition to standard of care**

Secondary Objectives

- To assess :
 - the annualized rate of VOCs managed at home in each group
 - the time to first and second VOC leading to healthcare visit in each group
 - rate of participants free from VOC leading to healthcare visit in each group
 - the duration of VOC leading to healthcare visit in each group
 - SCD-related renal damage in each group
 - efficacy, safety and immunogenicity of crizanlizumab over the study period (taking into account potential treatment switch after primary analysis)
- To characterize the pharmacokinetic (PK) profile of crizanlizumab at 5.0 and 7.5 mg/kg
- To characterize the pharmacodynamic (PD) (P-selectin inhibition) of crizanlizumab at 5.0 and 7.5 mg/kg



SEG101 5.0 mg/kg D1,
D15 then q4w

Open label extension
SEG101 5.0 mg/kg q4w

SEG101 7.5 mg/kg D1,
D15 then q4w

Open label extension
SEG101 7.5 mg/kg q4w

Placebo D1, D15 then
q4w

Open label extension
SEG101 5.0 or 7.5 mg/kg q4w

240 SCD participants

- Aged 12 and older
- ≥ 2 VOC leading to healthcare visit in the year prior to screening visit
- On or off HU/HC

q4w: every 4 weeks

W 0

W 52

Yr 5

Primary Analysis

Randomization stratified by:

- HU/HC usage (Y/N)
- 2-4 vs ≥ 5 VOC leading to healthcare visit in the year prior to screening

After primary analysis, study will be unblinded and participants may change treatment group based on study result and investigator's assessment

STEADFAST

- *Study exploring the effect of **crizanlizumab** on kidney function in patients with chronic kidney disease caused by sickle cell disease*
- ***Phase II open***

Purpose and rationale

The purpose of this study is to explore the effect of P-selectin inhibition with crizanlizumab on renal function in sickle cell disease (SCD) patients with chronic kidney disease (CKD) who are receiving standard of care medications for SCD-related CKD, have Grade A2 to A3 albuminuria and Stage 1-3a CKD, and who are at higher risk of rapid decline in their estimated glomerular filtration rate.

The presence of P-selectin expression in the kidneys has been established based on in vitro and in vivo data, and there is evidence that P-selectin is upregulated in the kidney in response to renal ischemia-reperfusion injury in SCD.

If the study is able to demonstrate a positive effect of crizanlizumab- on albumin to creatinine ratio (ACR) reduction and the progression of CKD, this could provide positive evidence of a reno-protective effect of crizanlizumab.

Inclusion criteria

- Patients with SCD (HbSS or HbS β^0 -thal)
- Age ≥ 16 years
- eGFR ≥ 45 to ≤ 130 (women), ≥ 45 to ≤ 140 (men) mg/min/1.73 m²
- ACR ≥ 100 to < 2000 mg/g
- Receiving HU/HC for 6 months and/or ACE inhibitor and/or ARB for 3 months (stable dose of HU/HC and/or ACE and/or ARB for 3 months).

Screening
Day -28 to -1

Randomized
N=170

Dose Week 1 Day 1, Week 3 Day 1, then Day 1 of every 4 weeks for a total on-study treatment period of 12 months

Crizotinibumab
5 mg/kg IV + Standard of Care (N=85)

Standard of Care alone (N=85)

30-day
phone
call &
105-day
follow-
up visit

Baseline

Month 3

Month 6

Month 9

Month 12

SIKAMIC

- *prospective, **two-armed, parallel-design, international, multicentric, randomized, double blind**, placebo controlled trial in adult patients with HbSS or HbSβ0 SCD and ACR between 3 to 100 mg/mmol.*
- **Phase IIb**

EFFET DE L'HYDROXYUREE SUR L'ATTEINTE RENALE

Bartolucci *et al.*, 2016

Etude longitudinale 6 mois
58 SCD SS
24 H et 34 F
Age moyen 35 +/- 8.6 ans

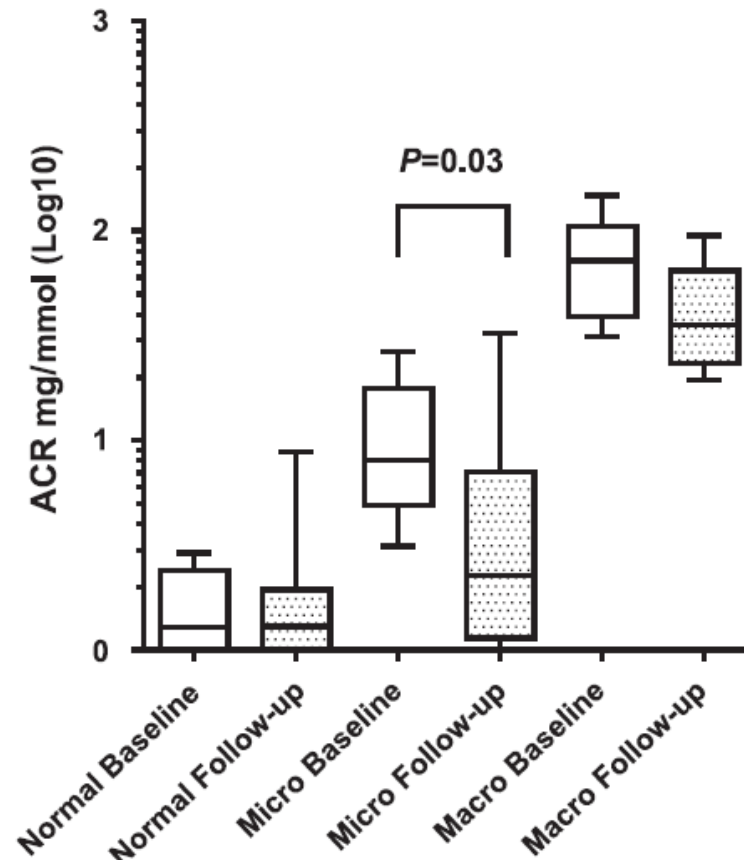
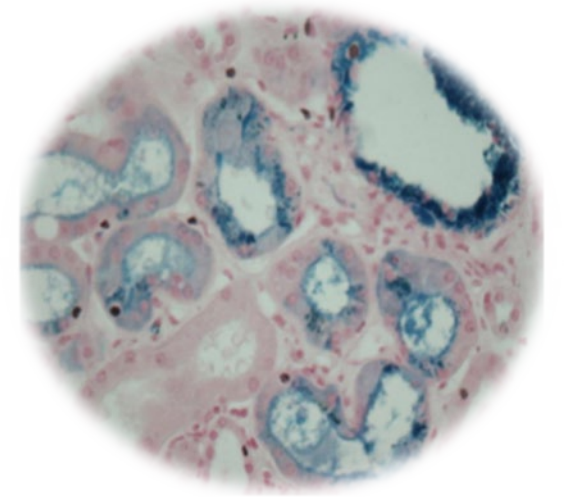
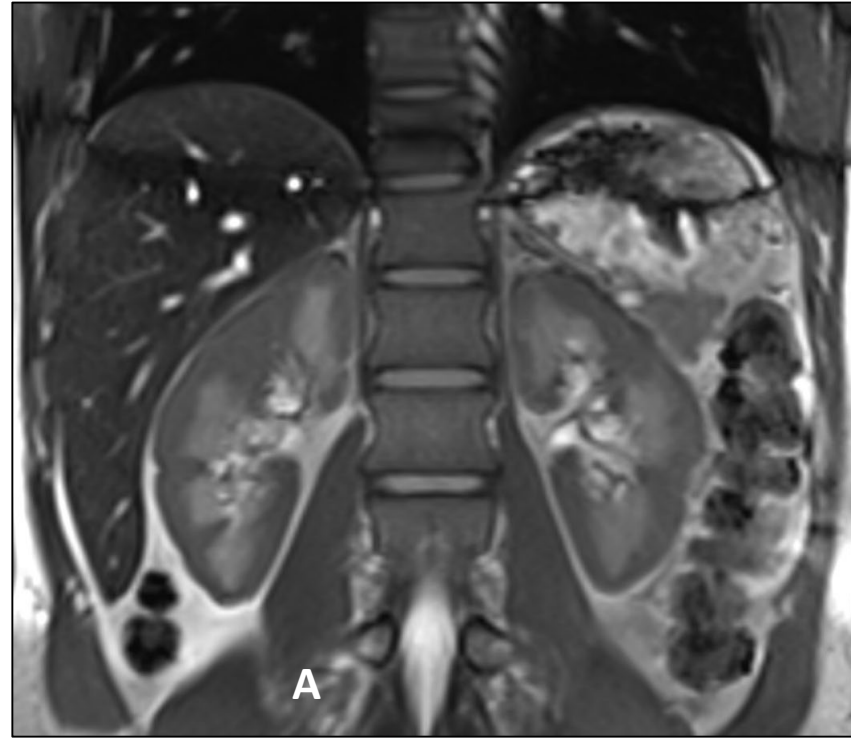
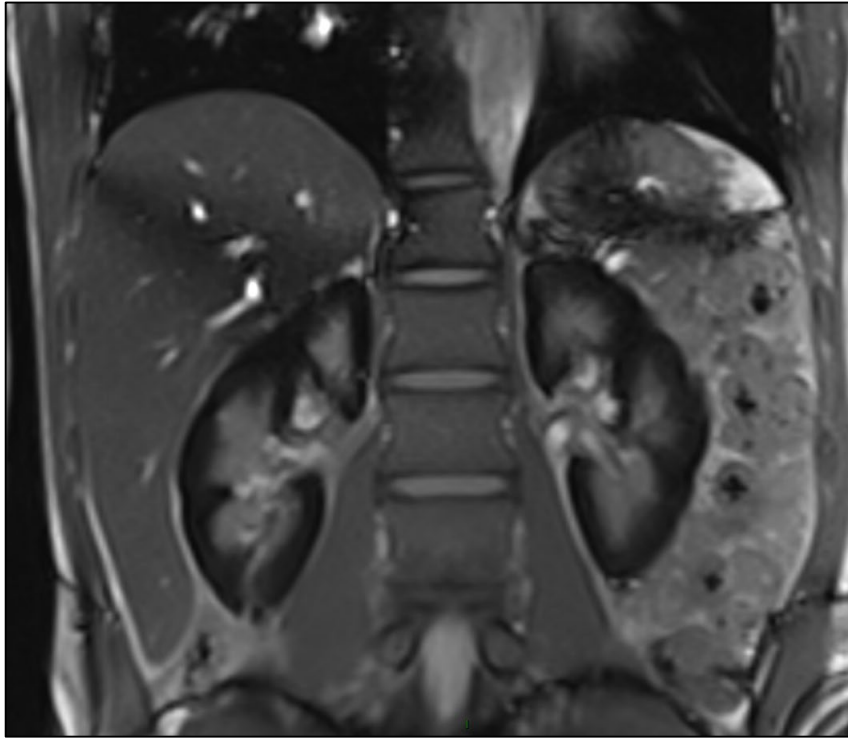


Table 1. Comparisons of demographic and biologic parameters between HU onset (baseline) and after 6 months of treatment (follow-up; n=58)

Parameter (n)	Baseline	Follow-Up	P Value
eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	124.5 [112–132]	120.5 [112–129]	0.15
Albuminuria (mg/L)	22 [10–56]	14 [6–53]	0.02
ACR (mg/mmol)	3 [1.3–10.5]	1.7 [1–7]	<0.01
ACR subgroups			
Normal, <3 mg/mmol (29)	1.3 [0.9–2.4]	1.3 [0.4–1.9]	0.76
Microalbuminuria (23)	8.1 [4.9–17.8]	2.3 [1.1–7.1]	0.03
Macroalbuminuria (6)	72 [37–119]	36 [22–75]	0.15
Body mass index	21.2 [19.2–22.9]	21.7 [19.6–23.2]	0.002
Body surface area (m ²)	1.75 [1.65–1.83]	1.75 [1.65–1.86]	0.002
Systolic BP (mmHg)	114 [103–122]	117 [109–127]	0.78
Diastolic BP (mmHg)	70 [64–75]	70 [60–71]	0.48
VOCs during the last 6 mo	81	16	<0.001
White blood cells (×10 ⁹ /L)	9.1 [8–11.7]	6.8 [5.2–8.5]	<0.001
Platelets (×10 ⁹ /L)	366 [271–424]	272 [210–366]	<0.01
Hb (g/dl)	8.9 [8–10]	9.9 [8.9–10.7]	<0.001
Reticulocytes (×10 ⁹ /L)	262 [178–294]	121 [90–181]	<0.001
Mean corpuscular volume (fl)	89 [83–94]	106 [96–115]	<0.001
MCHC (g/dl)	33.5 [33–35]	33 [33–34]	0.24
MCH (pg)	30 [28–32]	35 [33–39]	<0.001
HbF (%)	5.7 [2.5–8.4]	14.4 [8.8–23.3]	<0.001
%DRBCs>1.11	10.5 [5–20.5]	6 [2–10.5]	<0.001
Serum creatinine (μmol/L)	52 [44–64]	54 [45–65]	0.31
Urine creatinine (mmol/L)	7.2 [4.8–8.6]	6.3 [4.6–9.4]	0.86
BUN (mmol/L)	3.1 [2.3–3.8]	3 [2.4–3.9]	0.64
LDH (IU/ml)	408 [316–582]	344 [261–500]	0.003
AST (IU/L)	51 [27–58]	35 [27–53]	0.04
Alanine aminotransferase (IU/L)	25 [15–36]	25 [16–37]	0.79
Total bilirubin (μmol/L)	37 [26–60]	28 [16–44]	<0.001

ETUDE RANDOMISEE CONTRE PLACEBO SIKAMIC (PROMOTION ADDMEDICA)

6 mois HU



Stehlé 2016

Study design

The patients will be recruited **in France and in Africa**.

The eligible patients will be randomised to receive in a 1:1 ratio:

- Hydroxycarbamide (Siklos®) (hydroxycarbamide group)
- Placebo (placebo group)

Randomization will be **stratified** according to ACR baseline value:

-]3-30 mg/mmol] microalbuminuria
- or]30-100 mg/mmol[macroalbuminuria.

Treatment will be administered for **6 consecutive months**. Patients qualified as 'responders' after 6 months of treatment will be offered to continue the study treatment and their follow-up will be extended to 6 additional months.

Objectives

Primary Objective

The primary objective of this trial is to demonstrate the effect of 6 month treatment with hydroxycarbamide (Siklos®) against placebo in achieving at least a 30% decrease of the albuminuria (albumin to creatinine ratio; ACR) baseline value in adult sickle cell patients.

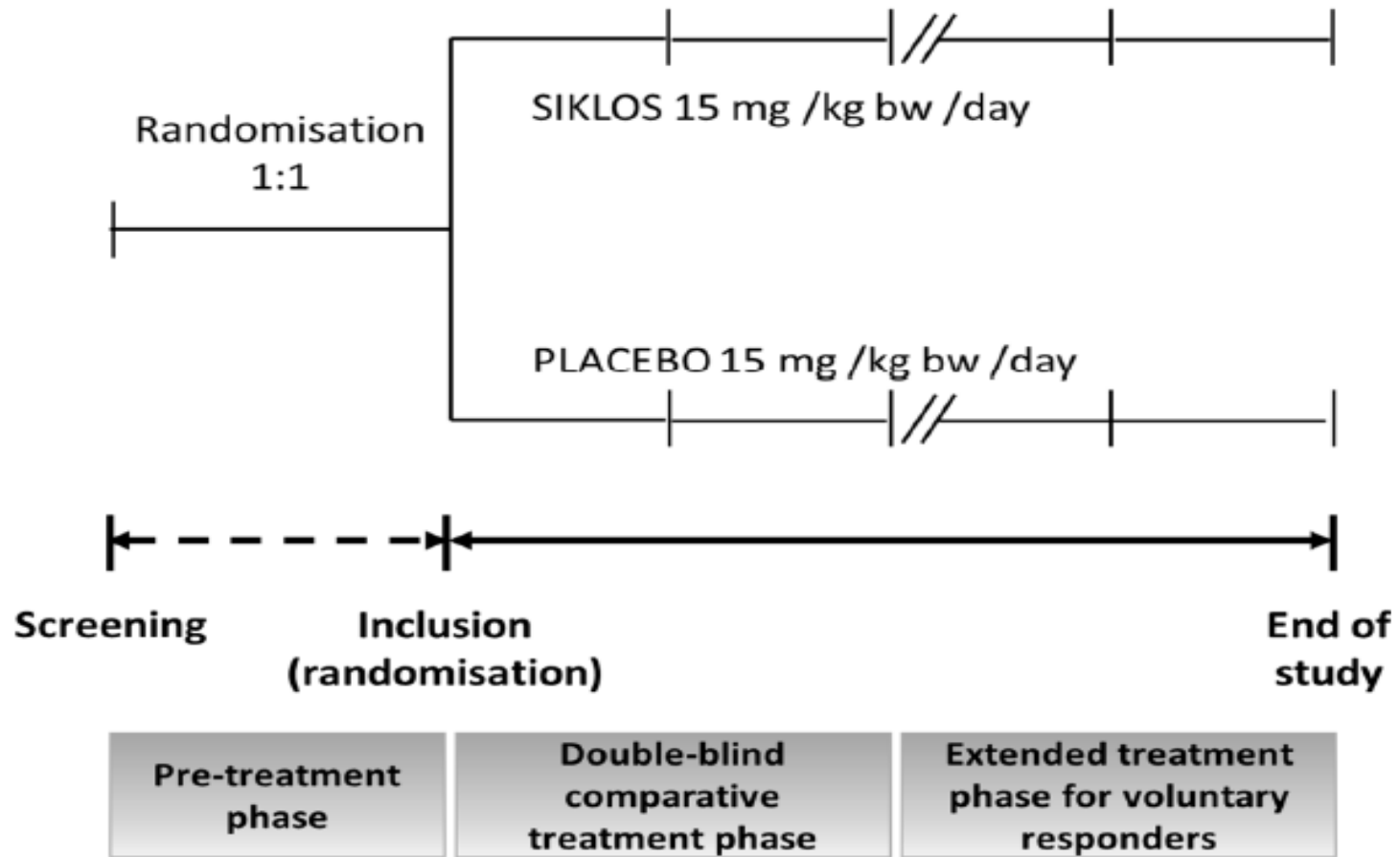
Secondary Objectives

To compare the estimated GFR (eGFR) according to CKDEPI formula* between hydroxycarbamide (Siklos®) and placebo group at 6 months.

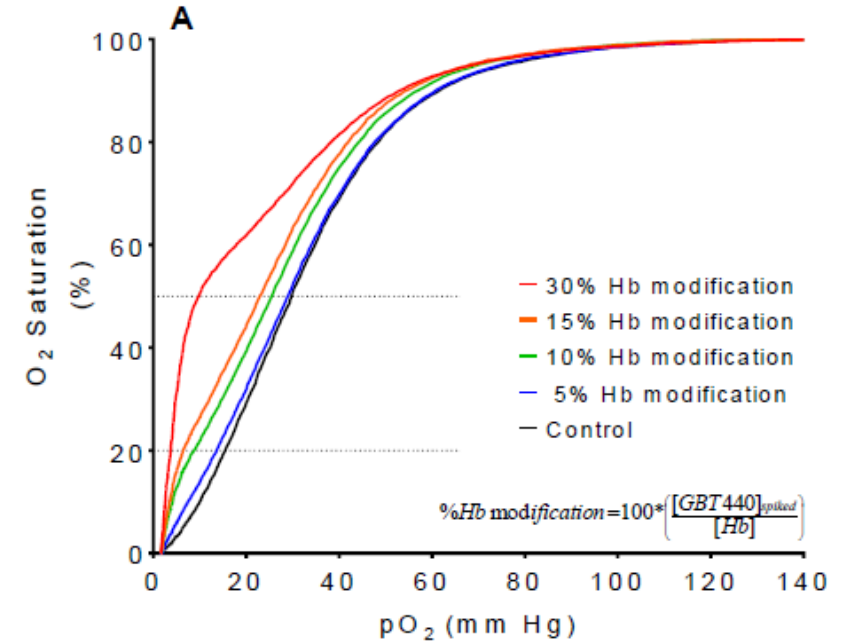
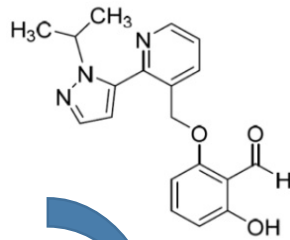
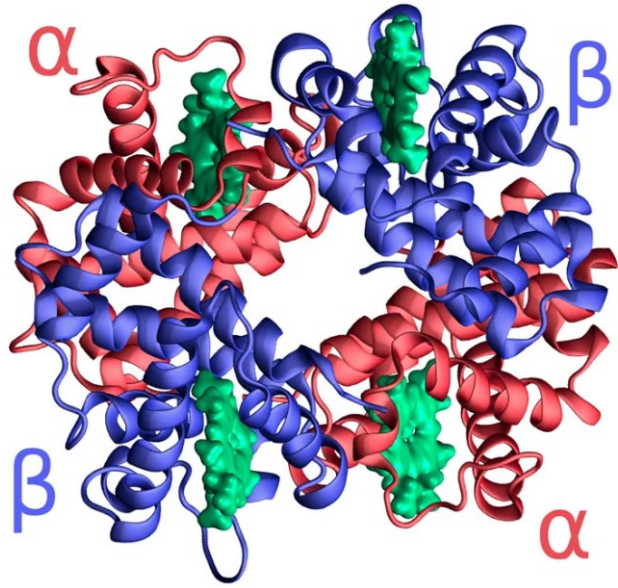
- To compare the proportion of patients in hydroxycarbamide versus placebo group with an improvement in the albuminuria stage, i.e. a shift from grade A3 to grade A2 albuminuria (macro- to microalbuminuria), from grade A2 to grade A1 albuminuria (micro- to normoalbuminuria) or from grade A3 to grade A1 albuminuria (macro- to normoalbuminuria), according to the KDIGO staging system at 6 months.
- To compare the proportion of patients in hydroxycarbamide versus placebo group with a renal disease progression supported by an increase in albuminuria at 6 months, as compared to baseline.
- To identify some clinical and biological markers potentially associated with response to treatment.
- To describe the evolution of ACR, eGFR from inclusion to month 6 and 12 months.



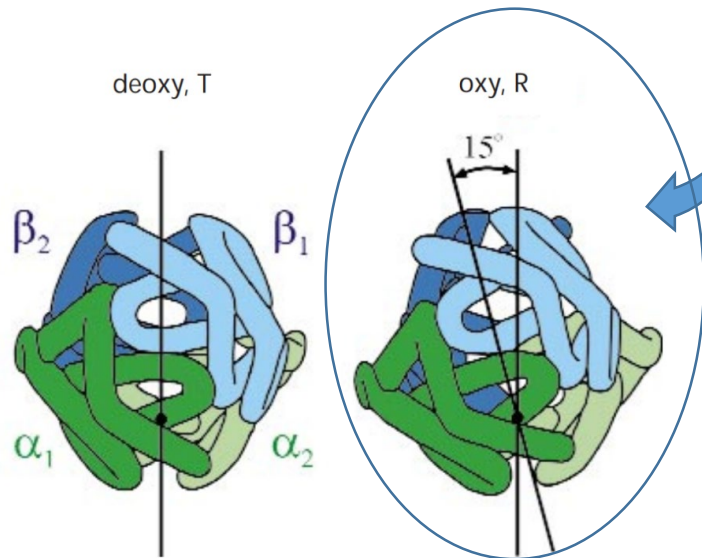
Visit: V1 V2 V3 V4 V5 V6
Day/Month: D-30 D0 M3 M6 M9 M12



Voxelotor: GBT 440 (AMM)



Objectif de dose pour fixer 30% Hb



Inhibe la polymérisation HbS

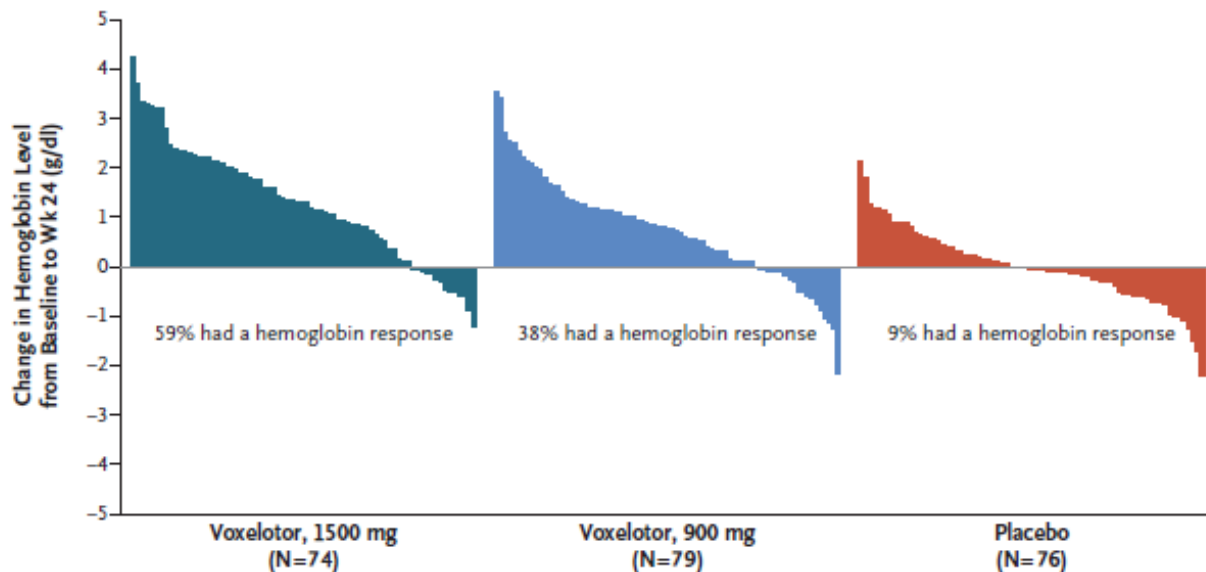
Diminue le relargage de l'O₂
 Contrebalancé par ↗ du transport ?

↘ polymérisation
 ↗ Hb

Voxelotor améliore l'anémie

Vichinsky *et al.*, 2019

A Waterfall Plot of Change in Hemoglobin Level from Baseline to Wk 24



ETUDE OUVERTE HEMOPROVE (APHP)

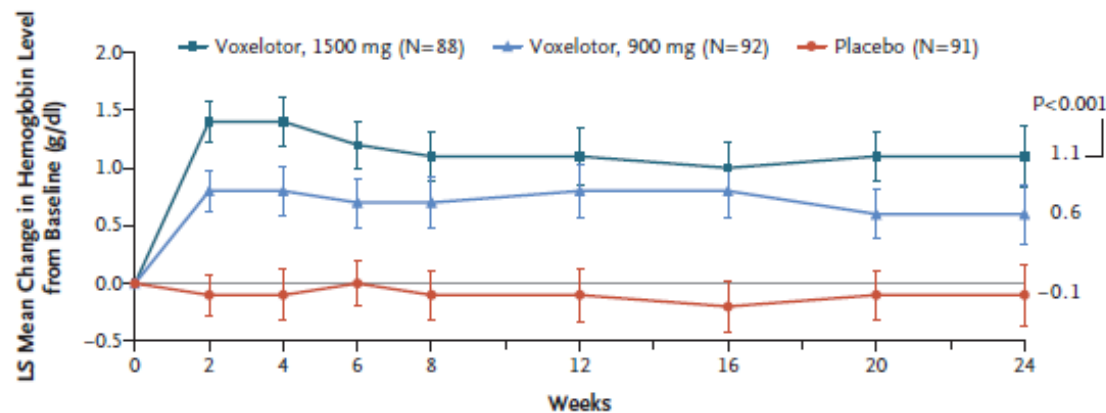
Hémolyse et ses conséquences

Perfusion d'organes

Viscosité

Transport de l'oxygène

B LS Mean Change in Hemoglobin Level from Baseline to Wk 24



No. at Risk

Voxelotor, 1500 mg	76	78	74	74	71	76	77	72
Voxelotor, 900 mg	82	78	69	74	76	77	73	78
Placebo	82	79	81	74	81	77	78	72



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

HEMOPROVE

- *Amélioration de l'hémolyse et des dommages aux organes dans la drépanocytose traitée par Voxelotor*
- **Phase II ouverte**

Population concernée

- Adultes SS ou S-beta0 Thal, **avec ou sans traitement par hydroxyurée (HU)**, non transfusés de façon chronique, souffrant d'une anémie hémolytique chronique avec lésions chroniques secondaires des organes

Durée de l'étude

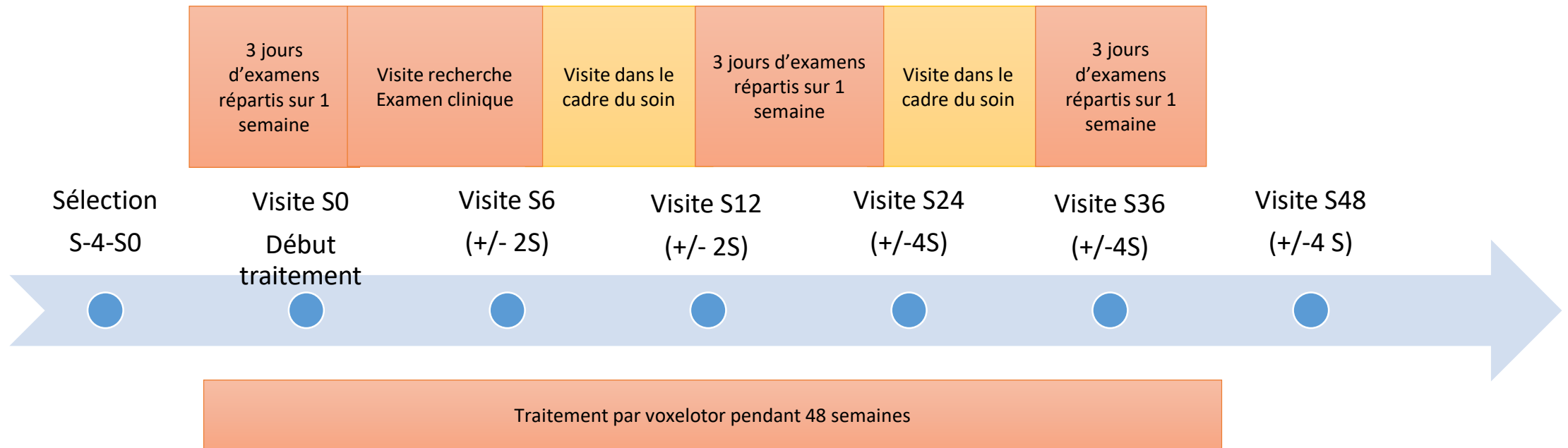
- Période de participation : **48 semaines + 2 semaines en cas d'arrêt**

Critères d'inclusion

- **SS ou S beta 0.**
- **Hb inf à 9 g/dl**
- Dose stable pendant au moins 3 mois en cas de traitement par l'HU, l'EPO, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un inhibiteur/bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ; au moins 6 mois après le début du traitement à l'HU

30 patients

Déroulement de l'étude



Objectifs

Objective principale

- **Evaluer l'activité biologique du voxelotor sur la réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par l'hémoglobine plasmatique.**

Objectifs secondaires

Caractériser les effets du Voxelotor (GBT440) sur :

- Hémolyse intravasculaire mesurée par l'Hème plasmatique
- Masse totale d'hémoglobine (MHb)
- Durée de vie des globules rouges (GR)
- Volumes sanguins (volume du plasma, masse des globules rouges, volume total du sang)
- Viscosité du sang
- Perfusion cérébrale
- Vaso-réactivité cérébrovasculaire
- Fonction cognitive (MoCA)
- Perfusion rénale et dépôts de fer dans le cortex rénal
- Mesure du taux de filtration glomérulaire
- Estimation du taux de filtration glomérulaire (équation CKD/EPI)
- Rapport albumine urinaire/créatinine
- Possibilité de diminuer ou d'arrêter l'érythropoïétine chez les patients sous traitement à l'EPO
- Sécurité (Crise vaso occlusive, syndrome thoracique aigu, priapisme) et tolérance au voxelotor
- Propriétés des GR

Critère de jugement principal

- **Amélioration de l'hémolyse intravasculaire, définie par une diminution de $\geq 20\%$ de l'hémoglobine plasmatique ($\mu\text{mol/l}$) entre S0 et S48**

Critères secondaires

- Évolution entre S0 et S48 semaines de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les variations absolues et relatives (%) par rapport aux valeurs initiales de l'hémoglobine plasmatique ($\mu\text{mol/l}$) et de l'Hème plasmatique libre ($\mu\text{mol/l}$).
- Mesure de la masse d'hémoglobine totale basée sur la technique de réinspiration du CO (g d'Hb / kg), ou une évolution stable (c'est-à-dire une diminution $\leq 10\%$) chez les patients initialement sous traitement par EPO et qui ont diminué ou arrêté l'EPO pendant la période d'étude.
- Durée de vie des GR par mesure du CO alvéolaire (en jours).
- Volumes sanguins par la méthode de réinspiration du CO (masse totale d'hémoglobine (g d'Hb), volume sanguin total (L), masse des GR (g), volume du plasma (L)).
- Viscosité du sang
- Perfusion cérébrale mesurée par IRM
- Vaso-réactivité cérébrale mesurée par Doppler transcrânien (test d'apnée) et spectroscopie proche infrarouge.
- Performance cognitive évaluée par MoCA
- Amélioration du test de marche de 6 minutes sur : le temps passé sous SpO2 88 et 90%, l'évaluation de l'effort perçu (RPE) par l'échelle de Borg, la distance.
- Perfusion rénale et quantité de désoxyhémoglobine par IRM et dépôts de fer dans le cortex rénal par IRM
- Mesures du débit de filtration glomérulaire, capacité de concentration urinaire (osmolarité urinaire à jeun, rapport albumine/créatinine urinaire)
- Observation du traitement concomitant : diminution / interruption de la dose d'EPO
- Sécurité : présence/absence de chaque signe
- Propriétés des GR : densité, affinité de l'hémoglobine, viscosité, déformabilité, paramètres de sénescence, mesure de l'HbF/cellule.

GBT2104-131

- Étude **multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo**, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'inclacumab chez les participants atteints de drépanocytose souffrant de crises vaso-occlusives
- **Phase II**
- Traitement de l'étude : Inclacumab

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement toutes les 12 semaines par l'inclacumab afin de réduire l'incidence des CVOs chez les participants atteints de drépanocytose.

Objectifs supplémentaires

Les objectifs supplémentaires de l'étude consistent à évaluer la pharmacocinétique (**PK**) et la pharmacodynamie (**PD**) de l'inclacumab, la présence d'anticorps anti-médicament (ADA) et les changements observés au niveau de la qualité de vie (QdV).

Les patients éligibles seront randomisés selon un rapport de 1:1

- **Inclacumab 30 mg/kg administré par voie IV toutes les 12 semaines** (jour 1, semaine 12, semaine 24 et semaine 36)

ou

- **Placebo administré par voie IV toutes les 12 semaines** (jour 1, semaine 12, semaine 24 et semaine 36).

Critère d'inclusion :

entre 2 et 10 CVOs au cours des 12 mois précédant la visite de sélection

Dose stable HU depuis 30 jours

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude est le **taux des CVOs pendant la période de traitement de 48 semaines** (*voir détails dans le protocole*)

Les CVOs compliquées du **syndrome thoracique aigu** (ACS), de la **séquestration hépatique**, de la **séquestration splénique et du priapisme**, qui satisfont aux exigences énumérées ci-dessus, seront incluses dans le critère d'évaluation principal.

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité de cette étude sont les suivants :

- Délai de survenue de la première et de la seconde CVO pendant la période de traitement de 48 semaines.
- Proportion des participants ne présentant pas de CVO pendant la période de traitement de 48 semaines.
- Taux de CVO ayant nécessité l'admission dans un établissement de santé et un traitement par un analgésique parentéral pendant la période de traitement de 48 semaines, l'admission comprenant :
 - l'admission dans un hôpital, ou
 - l'admission dans un service d'urgence, une unité d'observation ou un centre de perfusion pendant 12 heures ou plus, ou
 - 2 visites dans un service d'urgence, une unité d'observation ou un centre de perfusion sur une période de 72 heures, ou
- Nombre de jours d'hospitalisation pour une CVO au cours de la période de traitement de 48 semaines.

GBT2104-132

- *Étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une dose unique d'inclacumab pour réduire la réadmission chez des participants atteints de drépanocytose et de crises vaso-occlusives récurrentes*
- *Phase II*
- *Traitement de l'étude : Inclacumab*

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité **d'une dose unique d'inclacumab par rapport au placebo pour réduire l'incidence des réadmissions** dans un établissement médical en raison d'une crise vaso-occlusive (CVO) après une première admission pour une CVO index chez des participants atteints de drépanocytose.

Objectifs supplémentaires

Les objectifs supplémentaires de l'étude consistent à évaluer la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de l'inclacumab, la présence d'anticorps anti-médicament (ADA) et les changements observés au niveau de la qualité de vie (QdV).

Critère d'inclusion :

- Le participant a eu une CVO index.
 - Le participant est en mesure de participer à la sélection et de recevoir le médicament à l'étude dans les 5 jours qui suivent la résolution de la CVO index
- 280 participants adultes et adolescents âgés de ≥ 16 ans

Les patients seront randomisés selon un rapport de 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement suivants (140 participants par groupe) :

- Inclacumab 30 mg/kg administré par voie intraveineuse (IV) ; ou
- Placebo administré par voie IV

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal de l'efficacité

Le critère d'évaluation principal de cette étude est le pourcentage de patients qui, après une CVO index, ont eu au moins 1 CVO ayant nécessité une admission dans un établissement médical et un traitement analgésique par voie parentérale dans des 90 jours suivant la randomisation.

Une admission pour CVO inclut :

- l'admission dans un hôpital, ou
- l'admission dans un service d'urgence, une unité d'observation ou un centre de perfusion pendant 12 heures ou plus, ou
- 2 visites dans un service d'urgence, une unité d'observation ou un centre de perfusion sur une période de 72 heures.

pour un épisode de douleur aiguë sans autre cause qu'un événement vaso-occlusif, pouvant inclure ce qui suit :

- CVO sans complication,
- syndrome thoracique aigu (ACS),
- séquestration hépatique aiguë,
- séquestration splénique aiguë, ou
- priapisme.

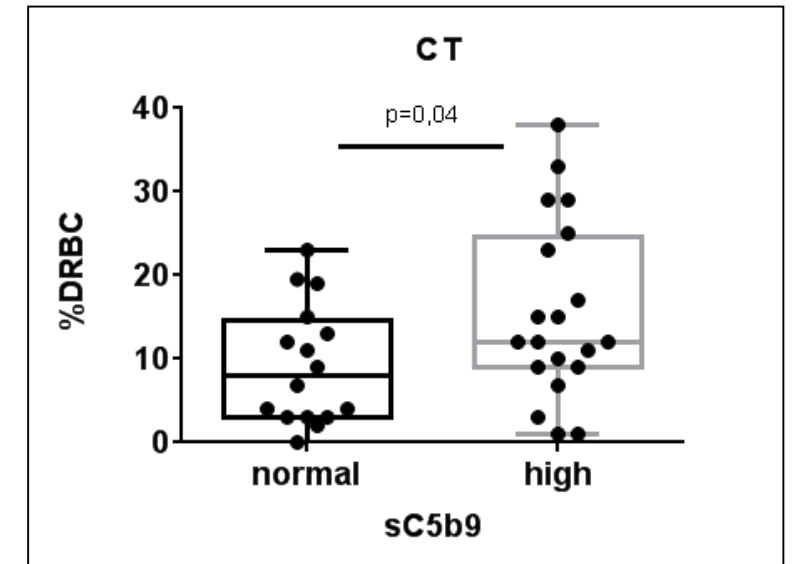
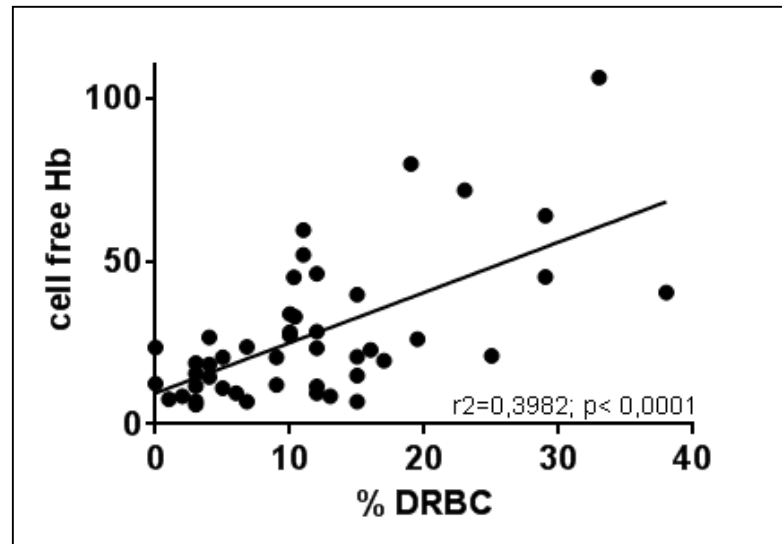
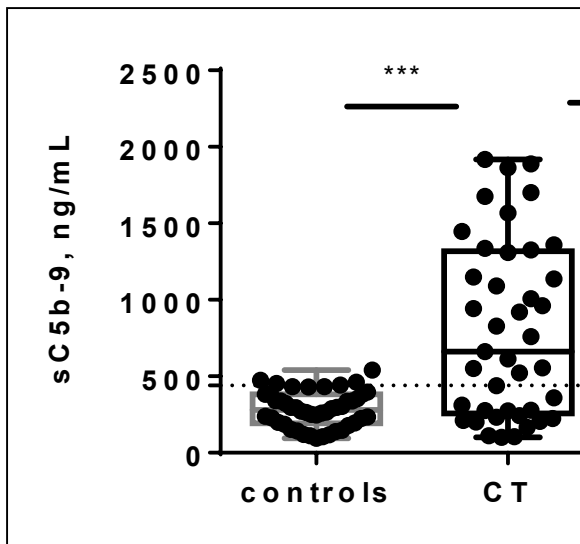
Critère d'évaluation secondaires de l'efficacité

- Délai avant la première CVO ayant nécessité une admission dans un établissement médical et un traitement analgésique par voie parentérale dans les 90 jours suivant la randomisation.
- Proportion de participants ayant eu au moins 1 CVO ayant nécessité une admission dans un établissement médical et un traitement analgésique par voie parentérale dans la période de 30 jours suivant la randomisation.
- Taux de CVO ayant conduit à une visite médicale et nécessité un traitement analgésique parentéral, ou une augmentation du traitement narcotique oral dans les 90 jours suivant la randomisation.
- Délai avant la première CVO ayant nécessité une admission dans un établissement médical et un traitement analgésique par voie parentérale dans les 90 jours suivant la randomisation.

BO42452

- *Etude randomisée, contrôlée par placebo, destinée à évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité du crovalimab pour le traitement des crises vaso-occlusives (CVO) aiguës non compliquées chez des patients présentant une drépanocytose*
- **Phase Ib**

Activation du complément chez les patients drépanocytaires



Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients

Guillaume Dumas,¹ Anoshia Habibi,¹⁻³ Thierry Onimus,⁴ Jean-Claude Merle,⁵ Keyvan Razazi,⁶ Armand Mekontso Dessap,⁶ Frederic Galactéros,² Marc Michel,¹ Veronique Frémeaux Bacchi,⁷ France Noizat Pirene,^{3,8} and Pablo Bartolucci¹⁻³

Blood 2016

	Day*	C3 level (mg/L)	C4 level (mg/L)	sC5B9 level (mg/L)
Patient 1				
Before eculizumab infusion	0	1080	266	856
First follow-up assessment	2	1030	283	1223
Second follow-up assessment	14	1050	248	1406
Patient 2				
Before eculizumab infusion	0	—	—	—
First follow-up assessment	7	1270	257	1797
Patient 3				
Before eculizumab infusion	0	1070	220	1527
First follow-up assessment	4	313	104	296
Second follow-up assessment	6	359	129	224
Third follow-up assessment	9	928	526	355
Fourth follow-up assessment	13	1210	290	509

C3, C3 complement component (normal range, 660-1250 mg/L); C4, C4 complement component (normal range, 93-380 mg/L); sC5B9, soluble terminal complement complex (normal range, <450 ng/mL).

*Day after first eculizumab injection.

L'Eculizumab: L'anticorps anti-C5

12 other severe DHTR patients

9 good outcome

3 died:

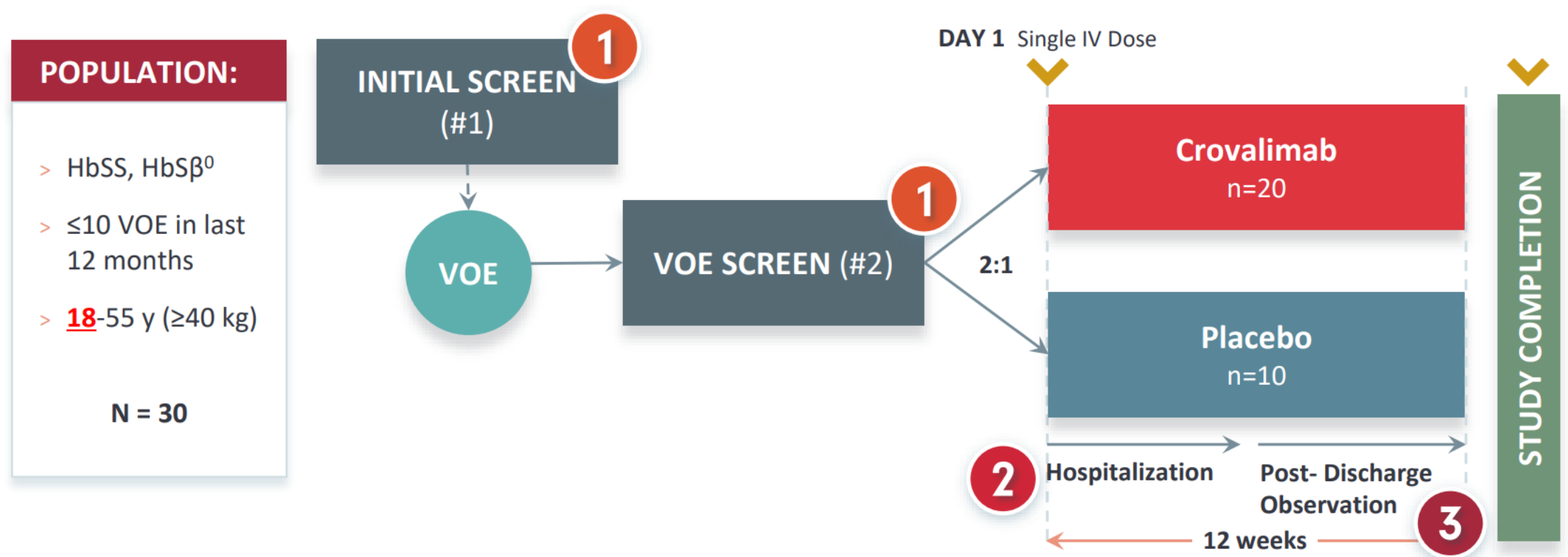
- **Eculizumab** at D7 and D12 of ICU, in desperate situations (ECMO, ventilation, NO), retransfusion (lactates >4mmol/L)
- **1 immediate good outcome (DHTR). Died post liver transplant**

	eculizumab patients (n=15)	historical (Habibi et al) (n=99)
Biology at DHTR diagnosis		
Hb	5,9 [3-10,9]	7.8 [6.9-9.3]
LDH (UI/L)	2821 [503-9944]	758 [554-958]
Worse biological parameters		
Lowest Hb total (Hb nadir)	3,7 [2-6,4]	5.5 [4.5-6.3]
days from transfusion to lowest Hb	11 [5-24]	12 [8-14]
Highest LDH	7347 [538-33200]	1335 [798-2086]
Complications during DHTR		
hepatic dysfunction	40%	25%
respiratory failure	53%	NA
kidney failure	60%	10%
cardiac / hemodynamic failure	67%	16%
ICU admission	93%	41%
Secondary RBC transfusion	80%	35%

Objectifs

PRIMARY OBJECTIVE	PK, PD, BIOMARKER OBJECTIVES	EFFICACY OBJECTIVES
Safety > Incidence and severity of adverse events > Change from baseline in targeted vital signs and clinical laboratory test results > Incidence and severity of infusion-related reactions and hypersensitivity	Pharmacokinetics (PK) Serum concentrations of crovalimab over time Pharmacodynamics (PD) Change over time in PD biomarkers Exploratory Biomarker Change over time in exploratory biomarkers	Efficacy > Time to VOE improvement > Time to readiness for discharge > Time to hospital discharge > Total cumulative opioid dose (MEU/kg) > Time to discontinuation of all parenteral opioids > Change in pain score at hospital discharge (NRS: 0-10) > Proportion of patients requiring intensive care unit (ICU) > Proportion of patients requiring blood transfusion > Proportion of patients who develop ACS up to Day 28 > Readmission within 28 days of discharge of the primary hospitalization

ACS =acute chest syndrome; **ICU** = intensive care unit; **NRS** = numeric rating scale; **SCD** = sickle cell disease; **VOE** = vaso-occlusive episode



ER/ED = emergency room/emergency department; *HbS β^0* = sickle cell disease genotype of sickle cell beta zero thalassemia; *HbSS* = sickle cell disease genotype of sickle cell anemia;

IV = intravenous; *VOE* = vaso-occlusive episode.

Visite de sélection n° 1 (Sélection initiale optionnelle)

- Age 18-55 years; ≥ 40 kg at screening + signed ICF
- Confirmed diagnosis of SCD (HbSS or HbS β 0)
- **Vaccinations* against *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type B, and *Streptococcus pneumoniae***
- Vaccination (partially or in full) against SARS-CoV-2 as long as it has been 3 days or more after inoculation with the vaccine

Visite de sélection n° 2 (Sélection lors de la présentation de la CVO)

- **Diagnosis of an acute uncomplicated VOE defined as an acute episode of pain with no other medically determined cause, requiring admission to a hospital and treatment with parenteral opioids analgesics**
- Pain score ≥ 2 (NRS scale 0-10)
- Ability to receive the first dose of study drug within 12 hours from initial evaluation in the ER/ED (i.e., first vital signs measurements or first evaluation by a medical professional, whichever is first)
- Adequate hepatic function (including ALT) Renal function defined as creatinine clearance* ≥ 30 mL/min/1.73 m²; patients on dialysis will not be eligible for the study
- Hemoglobin ≥ 5 g/dL; Platelet count $\geq 100,000/\mu\text{L}$
- Patients receiving sickle cell therapies** must be on a stable dose for 28 days prior to VOE presentation

BO42451

- *A randomized double-blind study evaluating the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Crovalimab as adjunct treatment in prevention of vaso-occlusive episodes (VOE) in sickle cell disease (SCD)*
- *Phase IIA*

Objectives

Primary Efficacy Objective

The **primary efficacy objective** for this study is to evaluate the efficacy of crovalimab compared with placebo on the basis of the following endpoint (90 days):

- **Annualized rate of medical facility VOE (AVR)**

Medical facility VOE is defined as:

- An uncomplicated medical facility VOE (defined as an acute episode of pain lasting at least 2 hours and occurring at least 3 days after return to the patient's chronic baseline pain levels, with no other medically determined cause other than a VOE that requires a medical facility visit and treatment with oral or parenteral opioids, parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs], or ketamine),

OR

- Acute chest syndrome (ACS [defined in secondary objectives below]), hepatic or splenic sequestration, or priapism requiring a visit to a medical facility.

Secondary Efficacy Objective

The secondary efficacy objective for this study is to evaluate the efficacy of crovalimab compared with placebo on the basis of the following endpoints:

- Annualized rate of home VOE captured by patient report on a handheld device at home

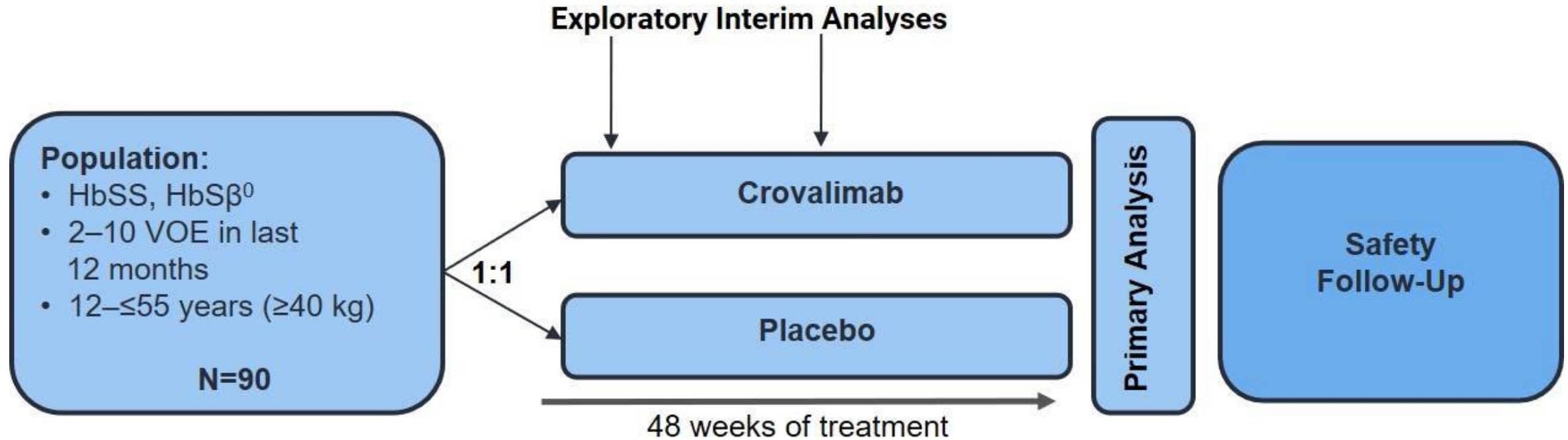
Home VOE is defined as a new painful episode requiring the use of extra analgesia, including non-opiate NSAIDs and opiate medications, that does not meet criteria for medical facility VOE (described in the primary efficacy objective above). A home VOE event starts with the first appearance of pain and ends after 3 consecutive pain-free-days.

- Annualized rate of uncomplicated medical facility VOE
- Annualized rate of ACS
- Annualized rate of days hospitalized for medical facility VOE
- Annualized rate of days hospitalized for treatment of non-VOE complications of SCD

Complications of SCD will be any associated medical condition that is not a VOE and that is considered by the investigator to be related to the underlying diagnosis of SCD.

This may include, but is not limited to, stroke, avascular necrosis of bone, skin ulcers, and organ damage and/or failure.

- Change in hematologic measures from baseline to Week 49
- Time to first medical facility VOE from randomization (described in primary efficacy objective above)
- Change in urinary albumin-creatinine ratio from baseline to Week 49
- Change from baseline to Week 49 in tricuspid regurgitant jet velocity (TRV)
- Proportion of patients with TRV >2.5 m/s at Week 49
- Change from baseline to Week 49 in Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fatigue score in adults



90 patients at approximately 30 sites

Stratification factors at randomization are:

- Number of VOE in the 12 months prior to enrollment
- Use of concurrent SCD-directed therapy in any combination (e.g., hydroxyurea, L-glutamine, crizanlizumab, or voxelotor) (yes vs. no)

→ Intravenous loading dose (Crovalimab or placebo) will be administered on Week 1 Day 1 followed by 4 weekly subcutaneous doses on Week 1 Day 2, then Week 2, 3 and 4.

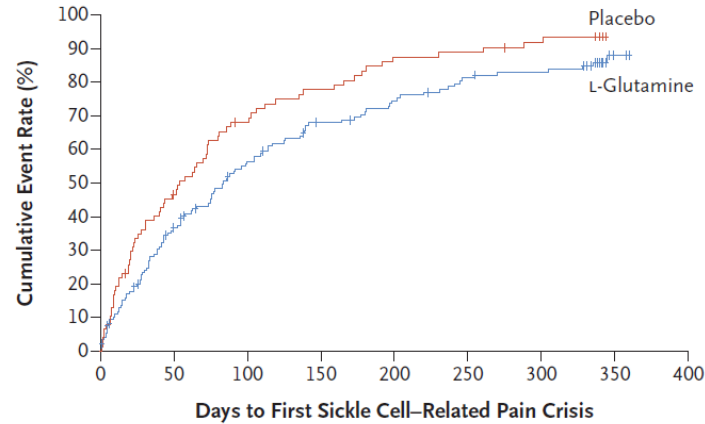
→ Maintenance dosing will begin at Week 5 and will continue every 4 weeks (Q4W) thereafter, for a total of 48 weeks of treatment.

L-Glutamine

L-Glutamine dans la prévention des CVO (ATU)

Yutaka Niihara, Scott T Miller, Julie Kanter, 2018

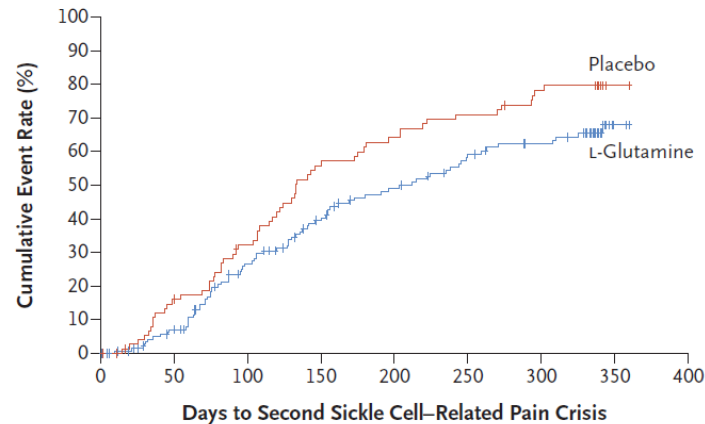
A Time to First Sickle Cell–Related Pain Crisis



No. at Risk

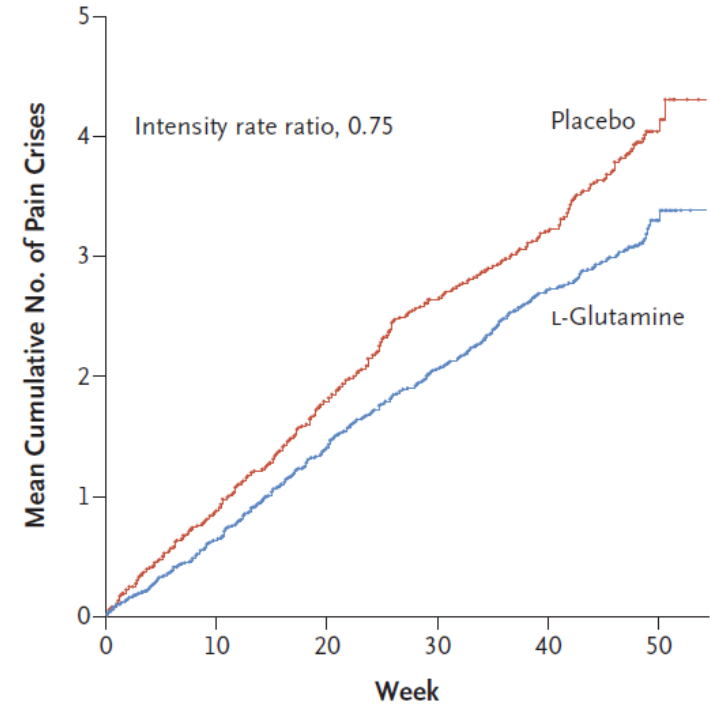
Placebo	78	41	23	16	9	8	5	0	0
L-Glutamine	151	91	59	40	31	22	19	3	0

B Time to Second Sickle Cell–Related Pain Crisis



No. at Risk

Placebo	78	63	49	32	26	21	15	1	0
L-Glutamine	151	130	95	72	57	44	36	3	0



Episodes of acute chest syndrome — no. (%)			0.003*
0	139 (91.4)	60 (76.9)	
≥1	13 (8.6)	18 (23.1)	
1	10 (6.6)	13 (16.7)	
2	3 (2.0)	4 (5.1)	
3	0	1 (1.3)	



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ETUDE NON INTERVENTIONNELLE DE SUIVI DE TRAITEMENT

Objectifs

- Une étude au cours du soin courant (ATU) : Les patients ayant des CVO malgré un traitement par hydroxyurée bien pris ou avec une CI (homme avec désir de procréation)
- Cette étude est possible dans le cadre de la collection biologique (Erythropédie) et la base de données Siclopédie
- Mieux connaître le mode d'action et de mieux en détecter les effets indésirables
 - J0, J15, M2, M6
 - Osmoscan, Oxyscan, aggregabilité
 - Courbes de densité
 - Senescence (ROS, Ca²⁺, PS)
 - Viscosité
 - Affinité de l'Hb pour l'O₂ (HEMOX)
 - Adhérence des GR

TASC

- *A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-national Study of Therapeutic Anticoagulation Strategy for Acute Chest Syndrome in Adults*

Prophylactic anticoagulation	Drug: Prophylactic anticoagulation with low molecular weight heparin (tinzaparin) at a prophylactic dose (4500 UI/day)
Experimental: Curative anticoagulation	Drug: Curative anticoagulation with low molecular weight heparin (tinzaparin) at a curative dose (175 UI/kg/day for 7 days)

Primary Outcome Measures [Time Frame: up to 15 days]:

**The main efficacy endpoint is time to ACS resolution
Number of major bleedings**

Secondary Outcome Measures :

Number of complicated ACS Blood volume exchanged

Cumulative dose of opioids

Hospital mortality Duration of hospital stay

Number of non-major bleedings Number of readmissions and thromboembolic events within 6 months

Inclusion Criteria:

Age $\geq$ 18 years

Major sickle cell syndrome (SS, SC, S β)

ACS defined by the association of a new infiltrate on chest X-ray or CT scan and a respiratory symptom or abnormal chest auscultation

200 participants

DEBUT EN 2016 ! BIENTÔT TERMINEE

SDC-CARRE

- *Drépanocytose et risque cardiovasculaire – Erythraphérèse pour le traitement des complications d'organe (SCD-CARRE)*
- ***Essai clinique de phase III***

Objectifs de l'étude

- **L'objectif principal** : tester l'effet des érythraphèses (HbS inf 30%) avec les soins de référence sur le nombre d'épisodes d'aggravation clinique de la drépanocytose (SCD) avec hospitalisation ou qui entraînent la mort dans les 12 mois chez les patients adultes à haut risque de drépanocytose.
- **L'objectif secondaire** est d'évaluer si les érythraphèses améliorent la capacité d'activité physique, mesurée pour une distance de marche de six minutes et par l'accélérométrie à domicile, et si elle améliore la fonction cardiovasculaire, la qualité de vie liée à la santé et la douleur par comparaison avec les soins de référence.

Critères d'inclusion

- Diagnostic de drépanocytose (hémoglobine SS, SC, thalassémie S β 0, thalassémie S β +, SO, SO-arabe ou SD)
- Patients qui ne suivent pas de programme de transfusion d'échange chronique depuis au moins 2 mois.
- Si les patients prennent un médicament anti-drépanocytose (par exemple, hydroxyurée, glutamine ou inhibiteurs de la sélectine), les doses doivent avoir été stables pendant au moins 2 mois avant la répartition aléatoire.
- L'un des résultats cliniques suivants du biomarqueur de la vasculopathie (a, b ou c), qui indique un patient à risque élevé mesuré dans les 13 mois avant la répartition aléatoire:
 - **À la fois une VRT de 2,5-2,9 m/sec et un taux de NT-proBNP plasmatique $\geq$ 160 pg/mL,**
 - **VRT $\geq$ 3,0 m/sec,**
 - **Maladie rénale chronique (MRC)** due à une drépanocytose avec macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine (ACR) >300 mg/g) en 2 occurrences, ou protéinurie (rapport protéine/créatinine >30 mg/mmol) en 2 occurrences, ou taux estimé de filtration glomérulaire (eGFR) <60 mL/min/1,73 m², calculé en 2 occurrences.

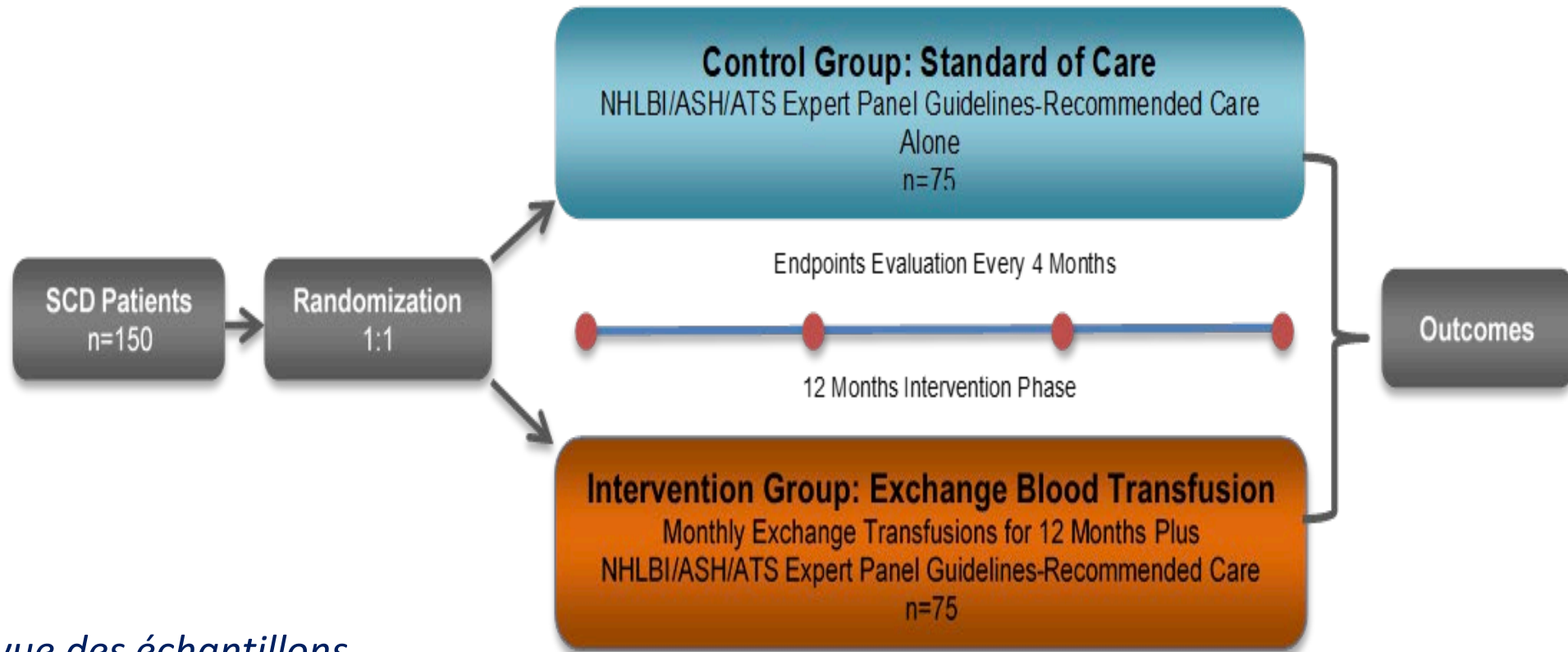
Critères d'évaluation de l'étude

Critère d'évaluation principal

- **Le nombre total d'épisodes d'aggravation clinique de la drépanocytose qui nécessitent une hospitalisation/urgences ou qui entraînent le décès dans les 12 mois.**

Critères d'évaluation secondaires

- Un résultat basé sur un classement par six niveaux de priorité qui implique le décès et des hospitalisations/urgences avec des signes d'HTAP, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'insuffisance hépatique, de lésion rénale aiguë et/ou de syndrome thoracique aigu au cours des 12 mois de traitement et de suivi.
- Un résultat de survie, survie sans hospitalisation et de mortalité dans les 12 mois.
- Le nombre total d'hospitalisations avec une HTAP
- Mesures de la capacité d'activité physique, évaluée à 4, 8 et 12 mois: marche pendant six minutes, classification OMS, accélérométrie à domicile et désaturation nocturne.
- Mesures de la fonction cardiovasculaire par échocardiographie, évaluée à 4, 8 et 12 mois
- Biomarqueurs de risque cardiovasculaire établis: NT-proBNP, allongement de l'intervalle QT, tension différentielle systémique, albuminurie, protéinurie, progression estimée du taux de filtration glomérulaire (GFR) et de la maladie rénale chronique (CKD)
- Résultats spécifiques rapportés par les patients atteints de drépanocytose, l'intensité et la qualité de la douleur auto-déclarée à 4, 8 et 12 mois.
- Développement de nouveaux ulcères de jambes.



Taille prévue des échantillons

150 patients répartis de manière aléatoire en 2 groupes

- Groupe contrôle n=75
- Groupe d'intervention n=75

Durée du traitement

- 12 Mois

Algodrep

- *Etude comparative multicentrique, prospective chez l'adulte, interventionnelle, longitudinale, randomisée, en simple aveugle*

Objectifs

Objectif principal

Montrer la supériorité d'une procédure **de planification des érythraphèses basée sur un algorithme** pour calculer la masse érythrocytaire nécessaire et le délai entre les érythraphèses, en comparaison avec la procédure actuelle (empirique) sur l'efficacité à atteindre des objectifs individuels fixés en terme de % HbS et Hb avant érythraphèse sur une période de 12 mois.

Objectifs secondaires

Comparer sur une période de 12 mois dans les 2 groupes :

- Les différences de masse sanguine transfusée,
- La satisfaction des patients,
- La sécurité de la procédure (EI)
- L'évolution du nombre d'aphérèse effectuée pendant cette période.
- Evaluer l'apparition d'évènements d'allo immunisation.
- Satisfaction des médecin

Critères d'inclusion

- Patients Drépanocytaires (SS ou S- β^0 thal)
- Age $\geq$ 18ans
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Patients en programme d'échange transfusionnel au long court par érythraphérèse

Critères d'exclusion

- Patients Drépanocytaires (S- β^+ thal)
- Patient recevant de l'EPO en traitement de fond

Populations

- 65 patients adultes
- Répartis de façon équilibré entre le groupe témoin et le groupe d'intervention → Stratification 1/1

Données indispensables :

Sexe	Femme
Âge	26
Poids 40-160	74 kg
Taille 140-210	171 cm
Volume déplétion 0-1000	0 cc
Date de l'érythrophérèse du jour	19/01/2022
Date du dernier prélèvement	17/01/2022
Dernière valeur Hb (pré échange) 8-13	9,6 g/dl
Dernière valeur Hte (pré échange) 36-48	28 %
Dernière valeur HbS (pré échange) 0-100	29,7 %
HbS% cible après échange 0-100	10 %
Machine	Optia

Utiliser l'algorithme



Cible :

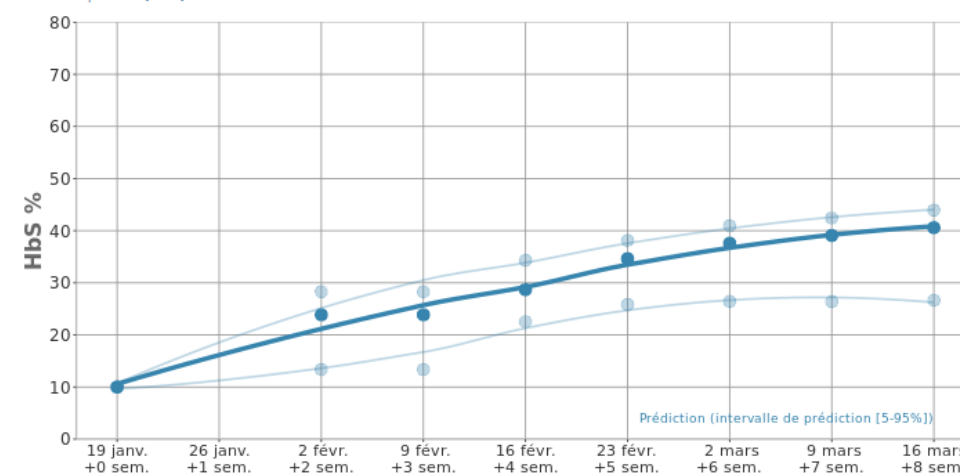
HbS ciblée (inférieure à)	30 %
---------------------------	------

Après l'échange :

Volume réel transfusé	1729 ml
Nombre de CGR	6
Hb (post échange) 8-13	9,5 g/dl
Hte (post échange) 36-48	27 %
HbS (post échange) 0-100	12 %
Volume à échanger selon algo	1826 ml
Date de la prochaine éryth. selon algo.	16/02/2022

Volume à échanger = 1826 mL

Intervalle de prédiction [5-95%]: 1474 mL - 2167 mL



Evolution prédictive du taux HbS%

DREPARIC

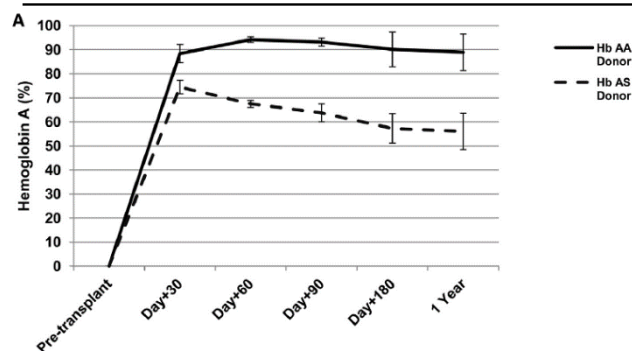
A prospective multicenter trial comparing allogeneic matched related hematopoietic stem cell transplantation after a reduced intensity conditioning regimen, with standard of care in adolescents and adults with severe sickle cell disease

phase 3, prospective controlled multicenter, cohort study with 2 groups of patients defined by genetic randomization

Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease

Saraf BBMT 2015

Patient No.	Transplantation-Related Toxicity	Living Status	Length of Follow-Up, mo	Duration of ANC < 500, d	Platelet Units Transfused	RBC Units Transfused	CMV Reactivation
1	Day +100: GNR in hip prosthesis	Alive	44	0	0	3	None
2	None	Alive	38	2	0	1	None
3	Day -5: DHTR after exchange transfusion	Alive	34	3	0	0	None
4	Day +94: Viral pharyngitis	Alive	33	4	0	0	None
5	None	Alive	26	4	0	0	None
6	Day +3: Grade II mucositis	Alive	23	7	0	1	None
7	Day +70: MRSA pneumonia	Alive	21	14	0	2	Day +18
8	Day +2: Grade II mucositis Day +4: Line-associated DVT	Alive	20	8	1	3	Day +39
9	Day +1: ESBL UTI Day +20: <i>C. difficile</i> colitis Day +28: <i>M. pneumoniae</i>	Alive	17	0	0	3	None
10	None	Alive	17	5	0	1	None
11	Day +167: <i>Coxsackie B</i>	Alive	17	2	0	1	None
12	None	Alive	15	14	1	4	Day +12
13	None	Alive	12	16	1	3	None



Suivi median 22 mois

Mortalité 0

Disease free survival 92% (12/13)

GVH 0

Guilcher rev 2018

Reduced or low intensity conditioning HCT for SCD.

Authors	N	Median Age (y)	Conditioning	OS (%)	Graft rejection (%)	DFS	cGVHD (%)	TRM (%)
King et al [20]	43	13	Flu-Mel-alemtuzumab	93	< 2	91% @ 3 y	13	7
Hsieh et al [23] and updated	52	29	TBI (300 cGy)-alemtuzumab	94	11.5	88.5%	0	0
Saraf et al [25]	13	30	TBI (300 cGy)-alemtuzumab	100	8	92%	0	0
Ozdogu et al [30]	20	33	Flu-Bu-Cy-ATG-TBI (200 cGy)	100	0	100%	0	0

ATG = antithymocyte globulin; Bu = busulfan; Cy = cyclophosphamide; Flu = fludarabine; Mel = melphalan; TRM = transplant-related mortality; TLI = total lymphoid irradiation.

Objectifs

The main objective is to assess the benefit of HSCT on the 2-year event free survival compared to standard care. The primary end point is the 2-year event free survival. An event is defined as :

- a) death from any cause,
- b) or an acute grade II-IV GVHD according to the Glucksberg classification or a moderate or severe chronic GVHD according to the NIH classification,
- c) or 3 hospitalizations for VOC defined according to usual criteria
- d) or one ACS defined by usual clinical criteria and a pulmonary infiltrate on chest film and/or thoracic computed-tomography (CT) scan
- e) or a stroke defined as a clinical event confirmed by an MRI
- f) or a cerebral or cervical stenosis >25% in a new territory, evaluated MRI and MRI
- g) or increased of at least +10% of tricuspid regurgitation velocity, (confirmed by 2 echocardiography performed with a delay of at least 3 months) compared with pre-inclusion value for patients with TRV $\geq$ 2.7 at inclusion

We hypothesize that the 2-year event free survival will be of 80% after HSCT versus 40% in the no-transplant group.

The secondary objectives:

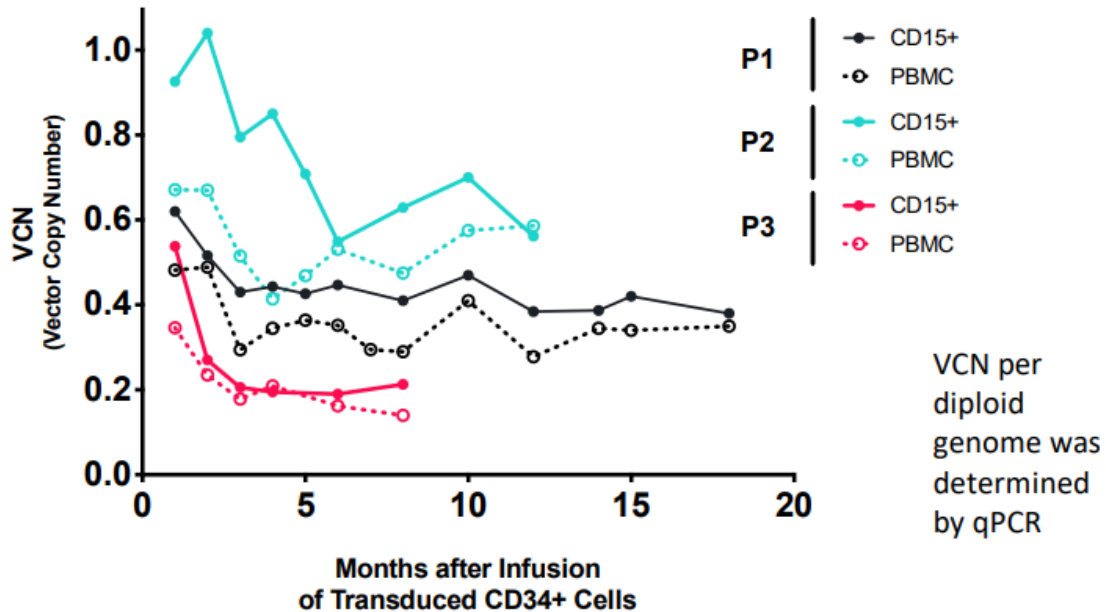
- a) Compare in the both groups at 2 years:
 - Overall survival
 - Total days requiring hospitalization after the first 5 months post-inclusion.
 - Acute complications of SCD: VOC, ACS, priapism,
 - Stroke, silent infarct, cerebral or cervical stenosis on ARM/IRM
 - Hemolytic index, hematologic and biochemical parameters
 - Fertility parameters
 - Organ function (kidney, eyes, heart, lung, liver, bone,)
 - Grade III-IV Infectious complications
 - Need for transfusion from 6 months post-inclusion
 - Alloimmunization rate
 - Iron overload
 - Chronic used of oral opioids
 - Nutritional involvement
 - Gonadic function
 - Quality of life
 - Cost
 - Study of RBC and WBC adherence;
- a) To compare in the both groups at 2 years

DREPAGLOBE AS3

AS3(Hb T87Q, G16D, E22A)

Magrin et al., ASH 2021

Vector copy number (VCN) follow-up



- Pas d'effets secondaires sévères
- Pas d'hématopoïèse clonale détectée par NGS

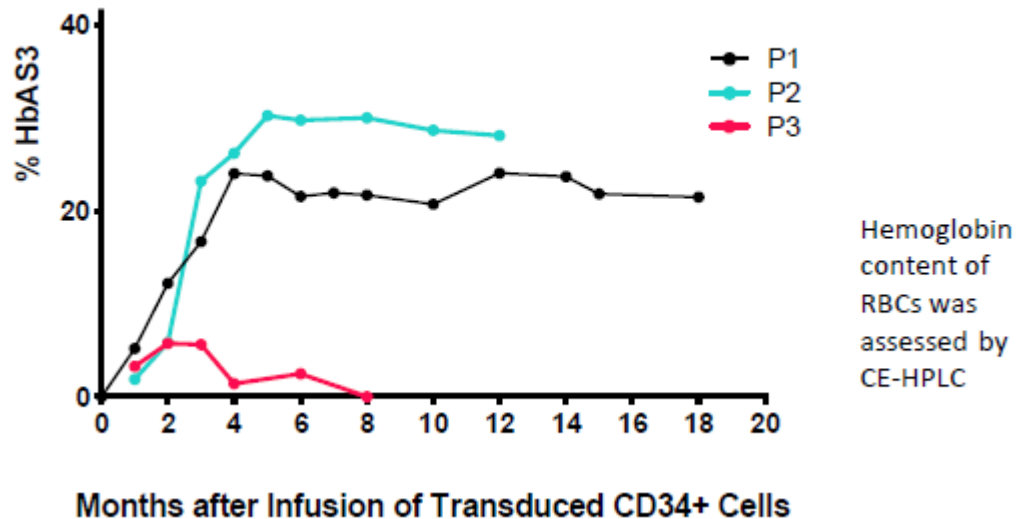
P1 : Plus d'échanges TF. 2 CVO (6M et 14M).

Ttt crizanlizumab

P2 : Plus d'échanges TF. CVO (8M)

P3 : Echec

Therapeutic Hemoglobin (HbAS3) follow-up



DEFICIT EN PYRUVATE KINASE

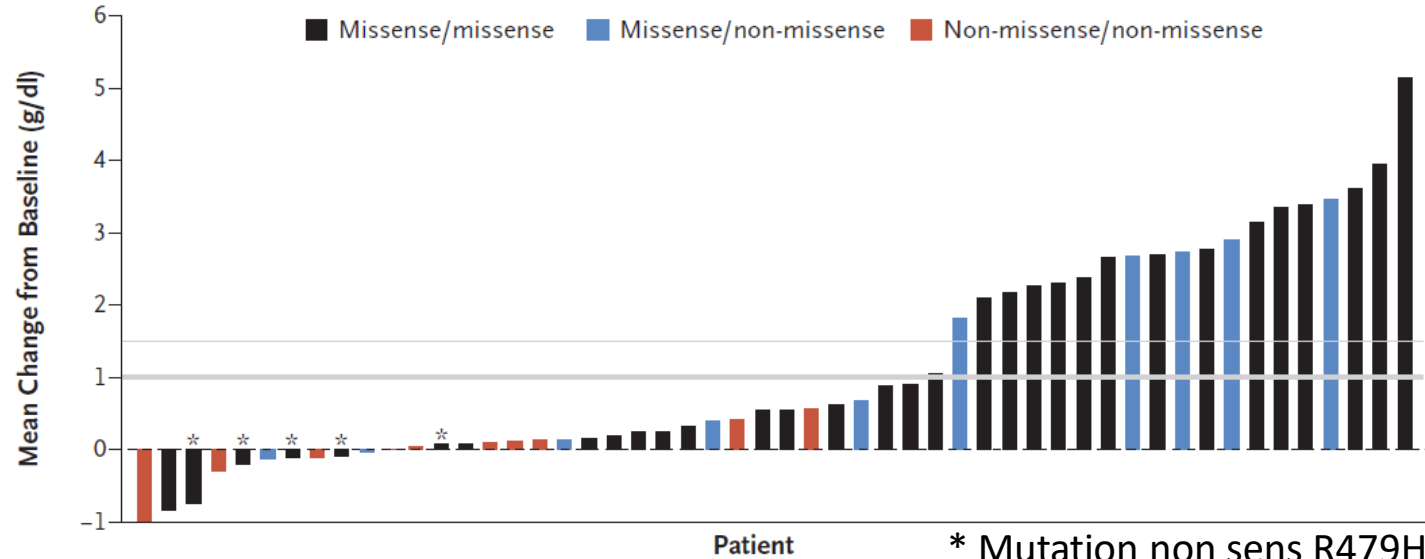
Agios AG-348 C-003

A Phase II, Open Label, Randomized, Dose Ranging, Safety, Efficacy, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of AG-348 in Adult Patients with Pyruvate Kinase Deficiency

- This study will be conducted at multiple study centers
- *Phase II*

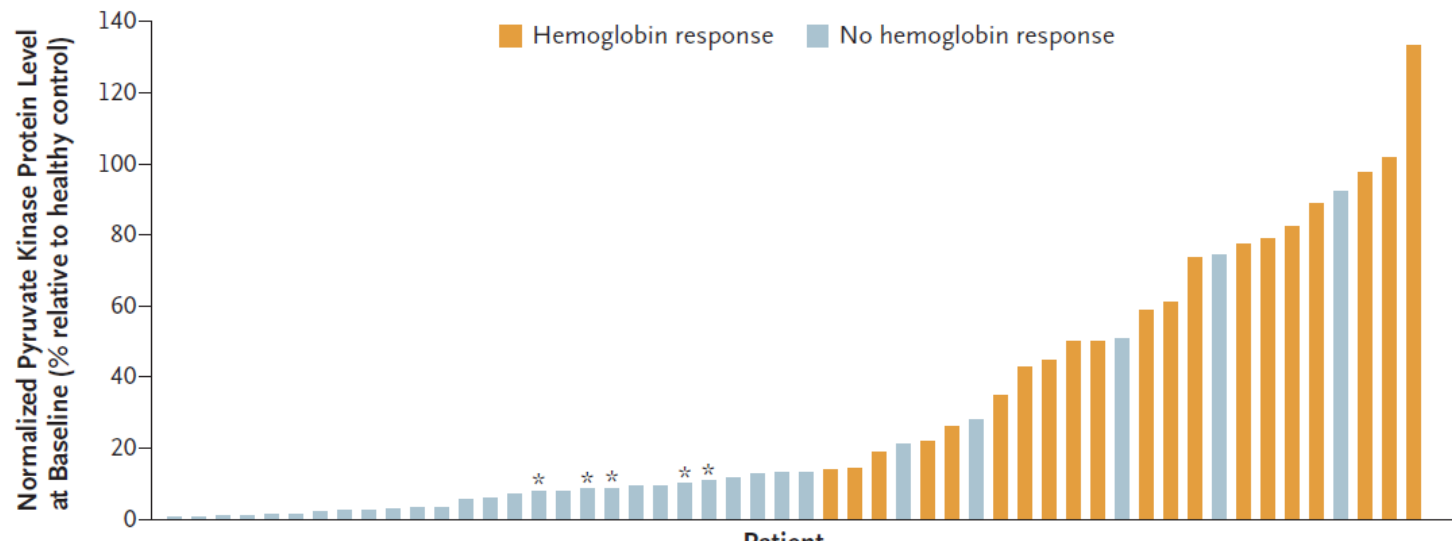
Mitapivat dans les déficit en Pyruvate Kinase

A Change from Baseline in Hemoglobin Level, According to *PKLR* Genotype



- 20/52 (38%) + 1 g/dl Hb
- 19/52 (37%) + 1,5 g/dl
- Tous ceux qui avait une mutation faux sens

B Hemoglobin Response, According to Pyruvate Kinase Protein Level at Baseline



Extension Period (8 yrs)

Primary Objective

- Evaluate the long-term safety and tolerability of AG-348 administration in subjects with PK deficiency.

Secondary Objectives

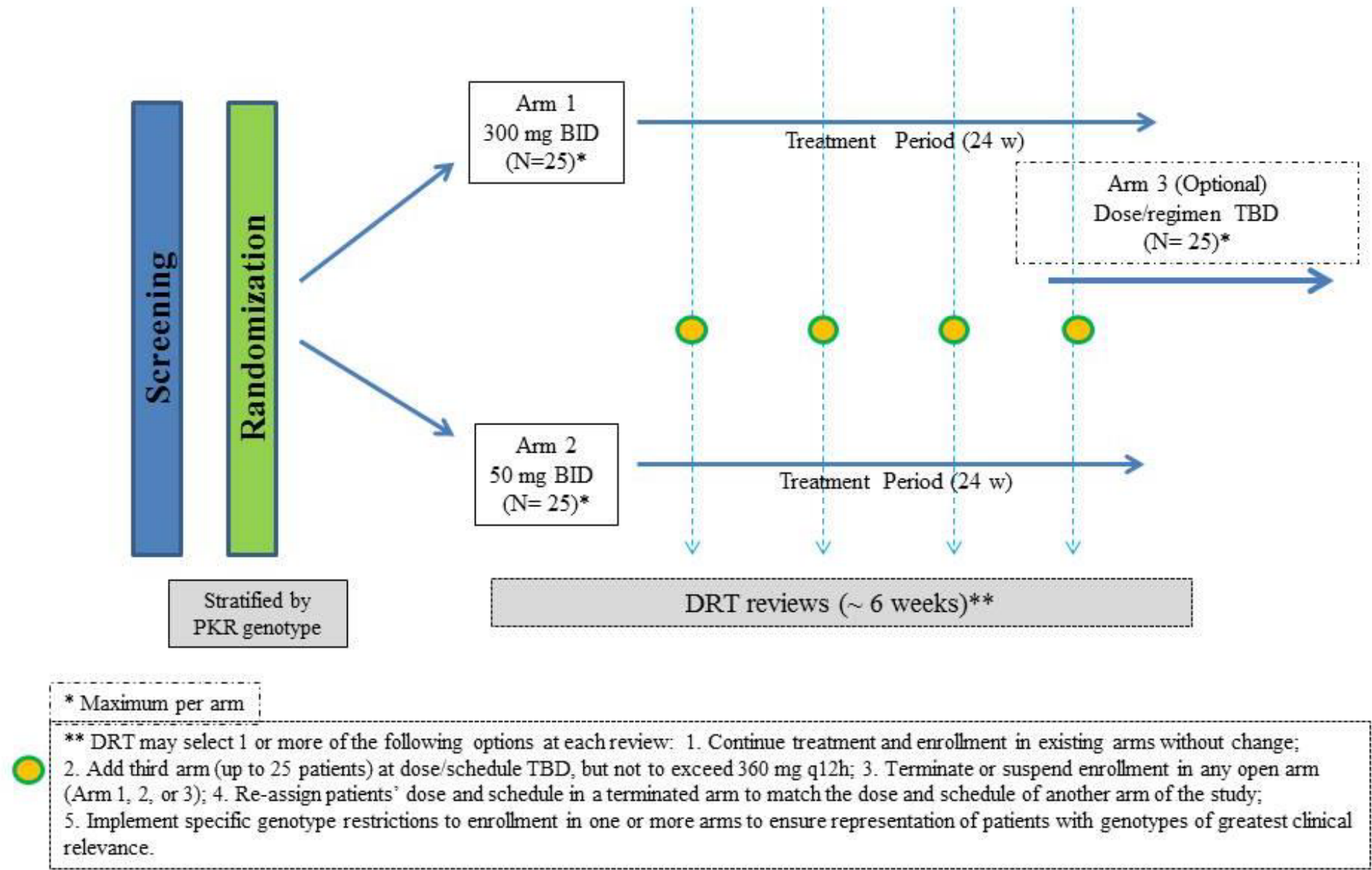
- Evaluate indicators of clinical activity of AG-348 in subjects with PK deficiency, including changes in Hb, HCT, reticulocyte count, Hp, COHb, LDH, total and indirect bilirubin, EPO, hepcidin, ferritin, and transferrin saturation (serum iron/iron-binding capacity).
- Evaluate the optimal maintenance dose of AG-348 for each individual subject during the Extension Period.

Methodology

Study AG348-C-003 :

- is a Phase 2, open label, 2-arm, multicenter, randomized, dose-ranging study in adult subjects with PK deficiency divided in to a **Core Period** and an **Extension Period**.
- During the **Core Period**, subjects will receive multiple doses of AG-348 for up to **24 weeks**; subjects who are eligible can enter the **Extension Period** to receive AG-348 for up to **8 years** following the end of the Core Period.
- Subjects with PK deficiency confirmed by red blood cell (RBC) PK enzymatic assay performed at Screening will be eligible to participate in this study.

Study Schema (Core Period)



Abbreviations: BID (q12h) = twice daily (every 12 hours); DRT = Data Review Team; PKR = pyruvate kinase red blood cell isoform; TBD = to be determined; w = week(s).

Agios C-011

Étude d'extension, multicentrique, en ouvert portant sur l'AG-348 chez des patients adultes porteurs d'un déficit en pyruvate kinase et ayant déjà participé à des études sur l'AG-348

- *Cette étude multicentrique sera menée dans de nombreux pays, dans les centres participant à l'étude AG348-C-006 et/ou AG348-C-007 (phase III en double aveugle finit mi-juillet 2020 (durée: 6 mois)*
- *Phase III*

Objectifs

Principal :

- **Évaluer la sécurité d'emploi à long terme et la tolérance d'AG-348**

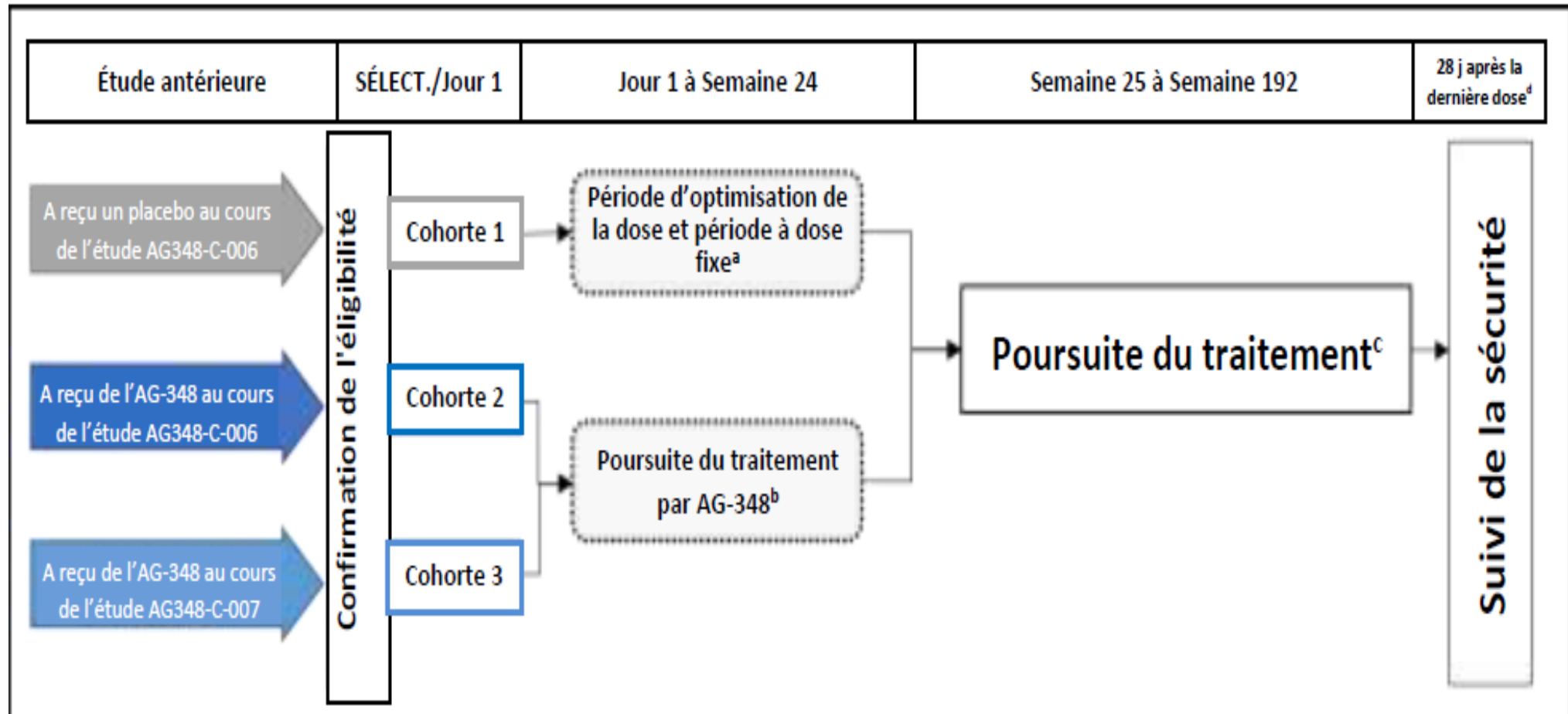
Secondaires :

- Évaluer l'efficacité à long terme d'AG-348
- Évaluer l'efficacité d'AG-348 sur l'augmentation des concentrations en hémoglobine (Hb) chez des patients ayant précédemment reçu un placebo au cours de l'étude AG348-C-006 (*Cohorte 1 uniquement*)
- Évaluer les paramètres pharmacocinétiques d'AG-348 après une administration orale (*Cohorte 1 uniquement*)
- Évaluer le lien entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres de sécurité d'AG-348 (*Cohorte 1 uniquement*)

Critères d'évaluation

Critères d'évaluation principaux :

- Type, incidence, sévérité et lien du médicament à l'étude avec les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT), les événements indésirables graves (EIG), les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP), et les EIAT ayant entraîné une réduction de la dose, une interruption du traitement ou un arrêt du traitement
- Variations par rapport aux valeurs de référence des résultats aux analyses biologiques, résultats de l'examen clinique (EC), score T et score Z de la densité minérale osseuse, signes vitaux et données obtenues lors de l'électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations

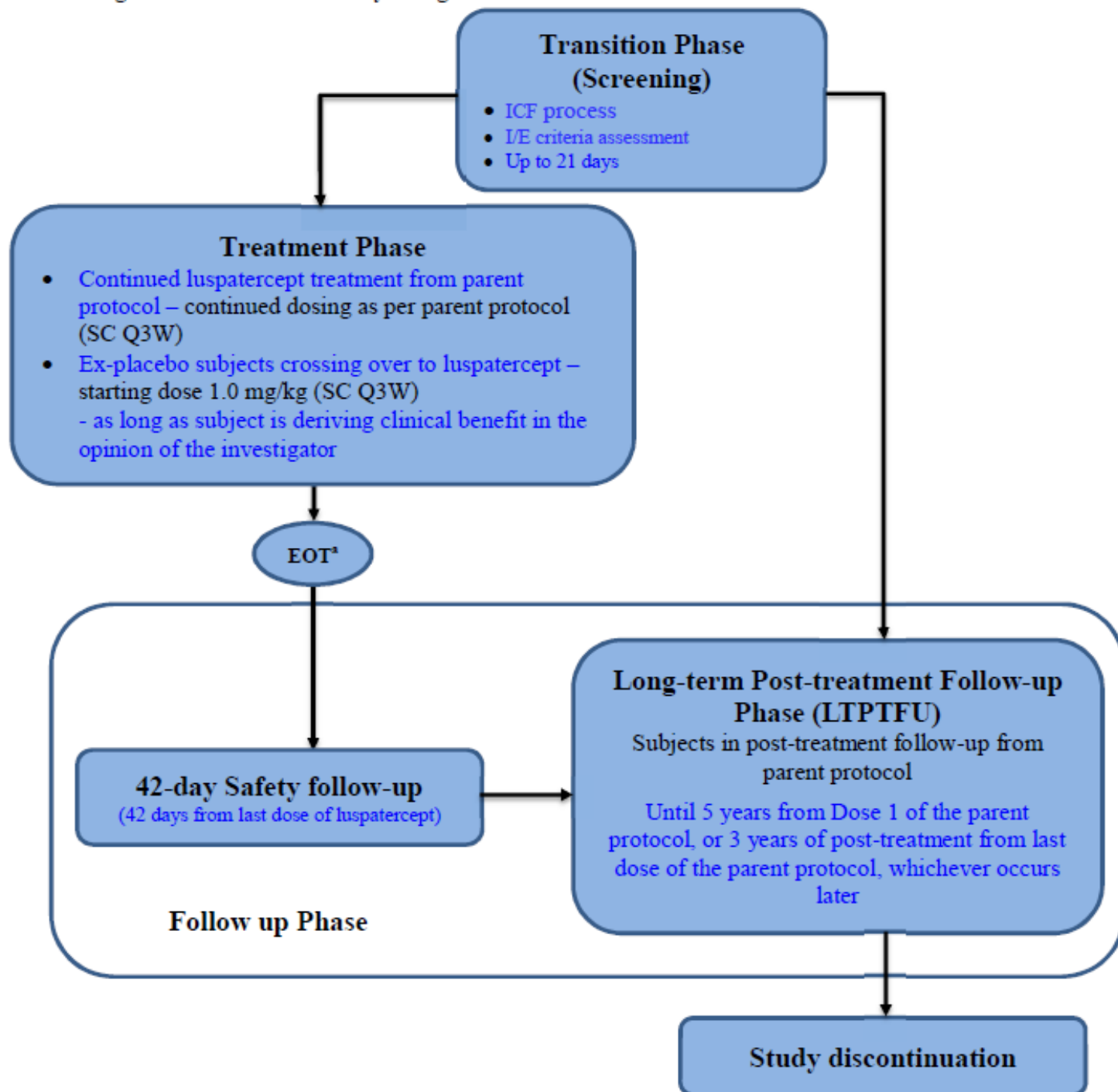


C 006 : Étude randomisée de phase III, en double aveugle, et contre placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'AG-348 chez des patients adultes non régulièrement transfusés, porteurs d'un déficit en pyruvate kinase

C 007 : Étude en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'AG-348 chez des patients adultes régulièrement transfusés, porteurs d'un déficit en pyruvate kinase (PK)

ACE 536

**A PHASE 3B, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, ROLLOVER STUDY TO EVALUATE LONG-TERM SAFETY IN
SUBJECTS WHO HAVE PARTICIPATED IN OTHER LUSPATERCEPT (ACE-536) CLINICAL TRIALS**



A venir

- **α ET β THALASSEMIES TD et NTD**

Agoniste de PK MITAPIVAT (ENERGIZE ET ENERGIZE T, promotion AGIOS)

- Drépanocytose

Agoniste PK Etavopivat

Thérapie génique : VERTEX, cris cas9 BCL11A

Autres...

Un grand merci

À tous les patients, les investigateurs, les chercheurs, les techniciens et assistants de recherche, les infirmières, aides soignantes.