



# Thérapies actuelles dans la prise en charge de la drépanocytose

3<sup>e</sup> JOURNÉE DES ASSOCIATIONS DE  
MALADES DE LA FILIÈRE MCGRE

Dr DE LUNA Gonzalo – UMGGR Hôpital Henri Mondor

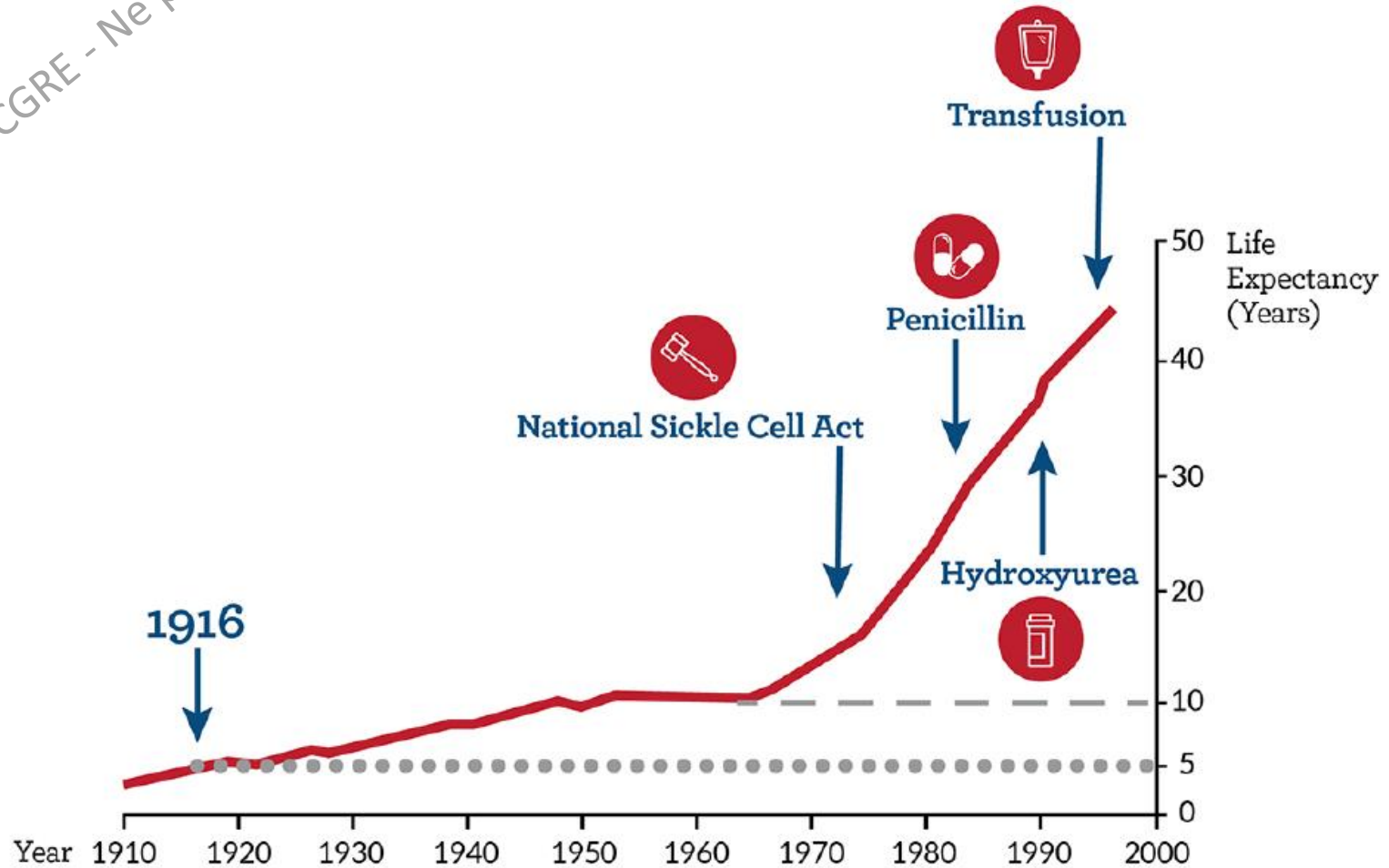


# Conflits d'intérêt

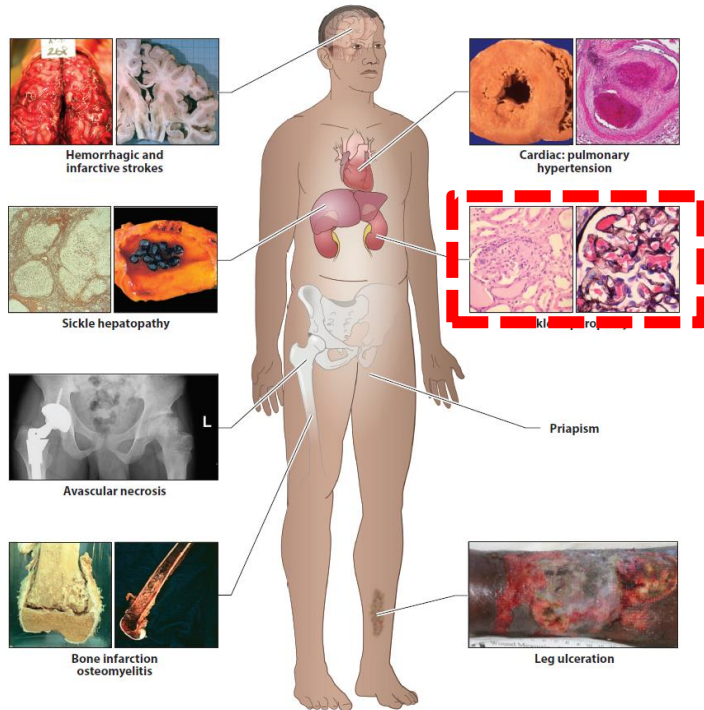
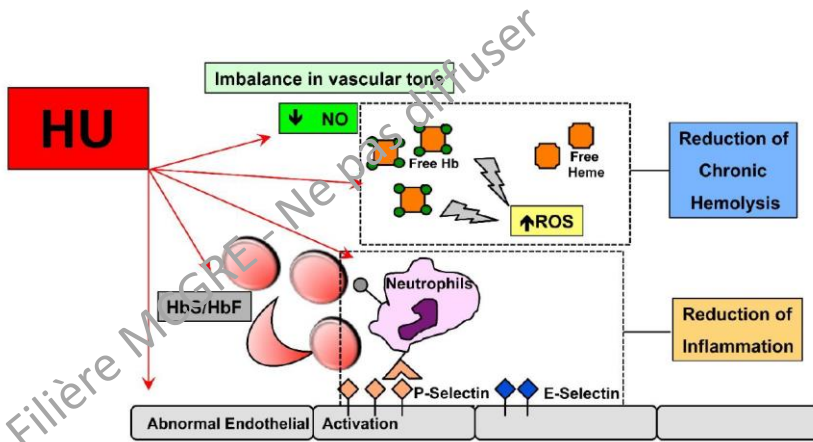
- Novartis
- Bluebird Bio
- Global Blood Therapeutics

# Drépanocytose - 2019

Filière MCGRE - Ne pas diffuser



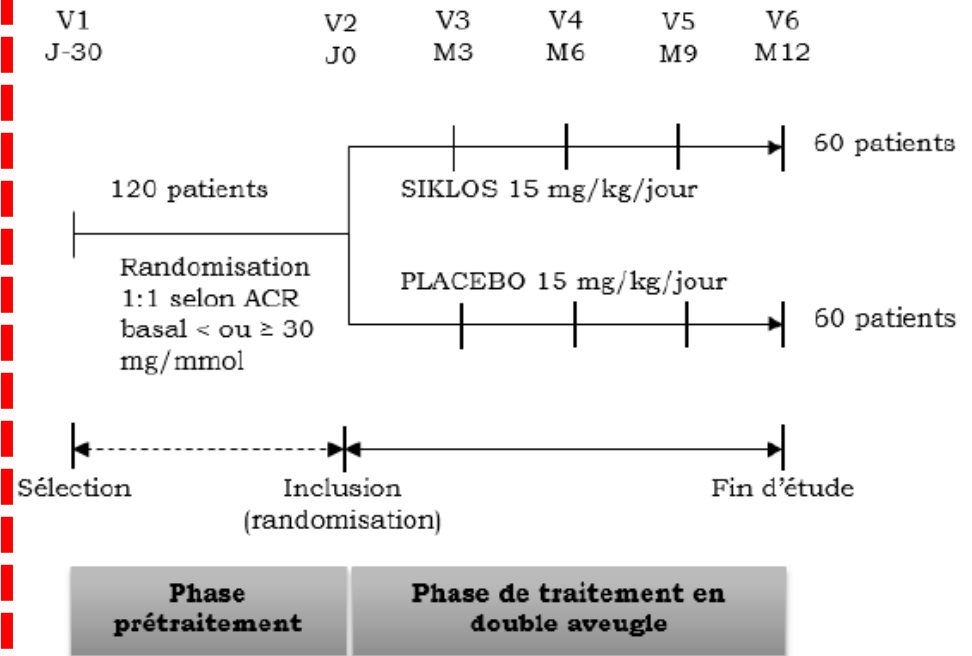
# Atteinte rénale: HYDROXYUREE\*



## Etude SIKAMIC

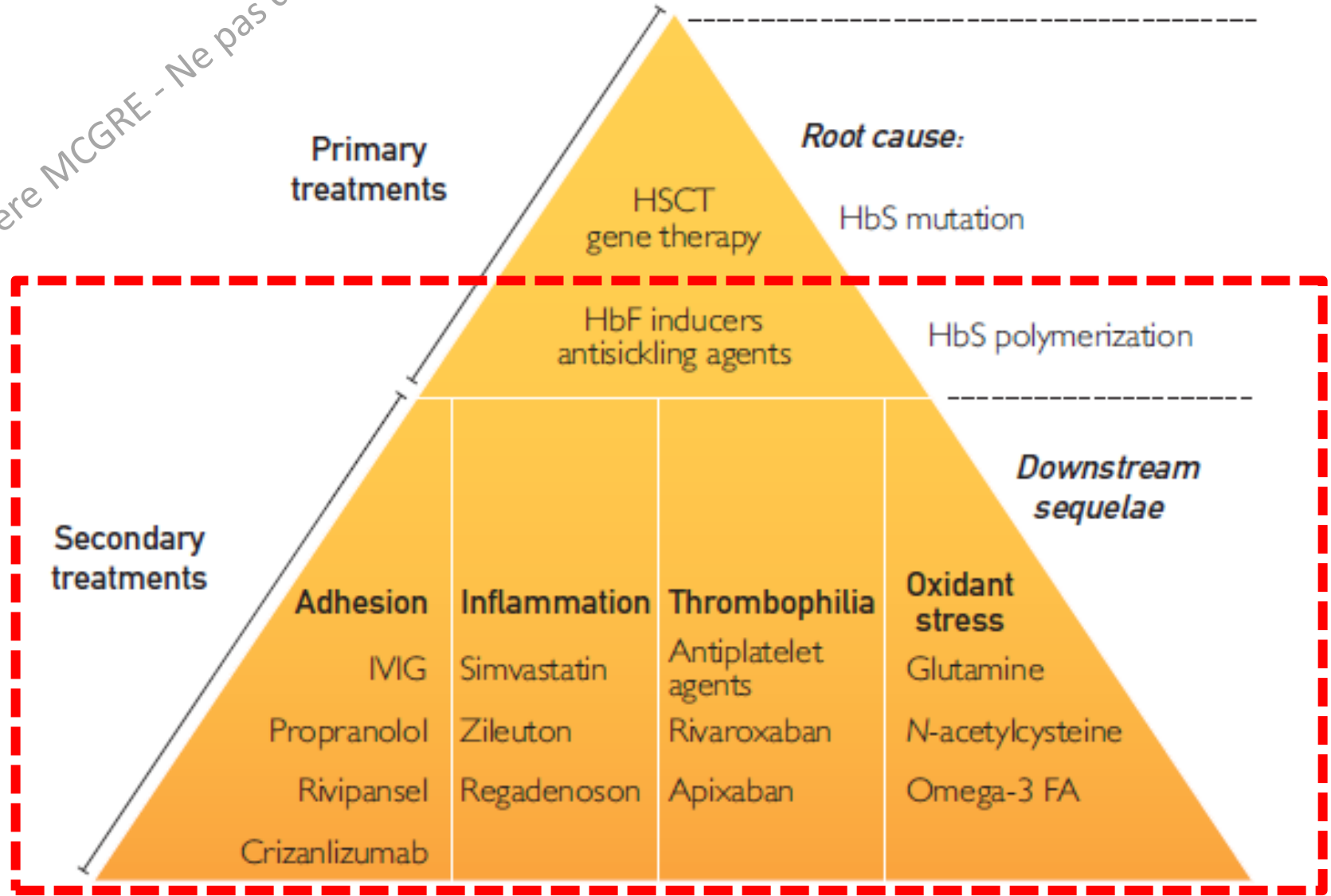
Etude multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo, visant à évaluer l'effet sur l'albuminurie de 12 mois de traitement par hydroxycarbamide (Siklos®) ou placebo chez des patients adultes atteints de drépanocytose :

**SIKAMIC (SIKlos on Kidney function and AlbuMINuria Clinical trial)**



Filière MCGRE - Ne pas diffuser

# Cibles thérapeutiques



# SelG1 CRIZANLIZUMAB

- La sélectine P est une protéine d'adhésion exprimée au niveau de la **membrane des cellules endothéliales activées**

- Elle est régulée positivement dans les états **inflammatoires** et intervient dans les **interactions des cellules endothéliales avec les globules rouges falciformes et les leucocytes via PSGL-1.**

- i. sélectine P active les signaux inflammatoires intracellulaires (1)

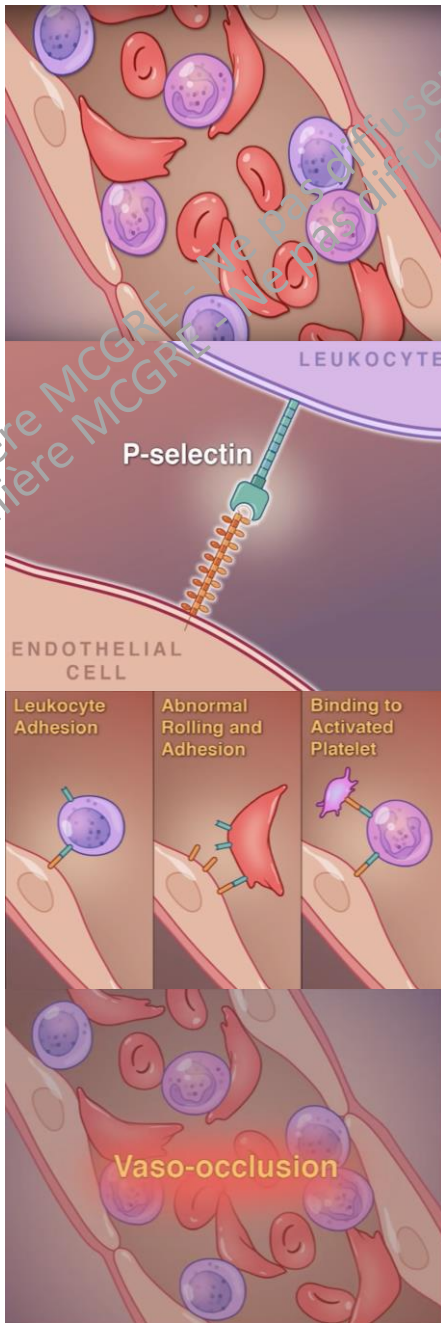
- ii. Les cellules endothéliales activées régulent également positivement l'expression des facteurs procoagulants dans les leucocytes (2)

- iii. La sélectine P peut également initier l'activation du complément (3)

1. Geng JG et al. *Curr Med Chem* 2004;11(16):2153–2160

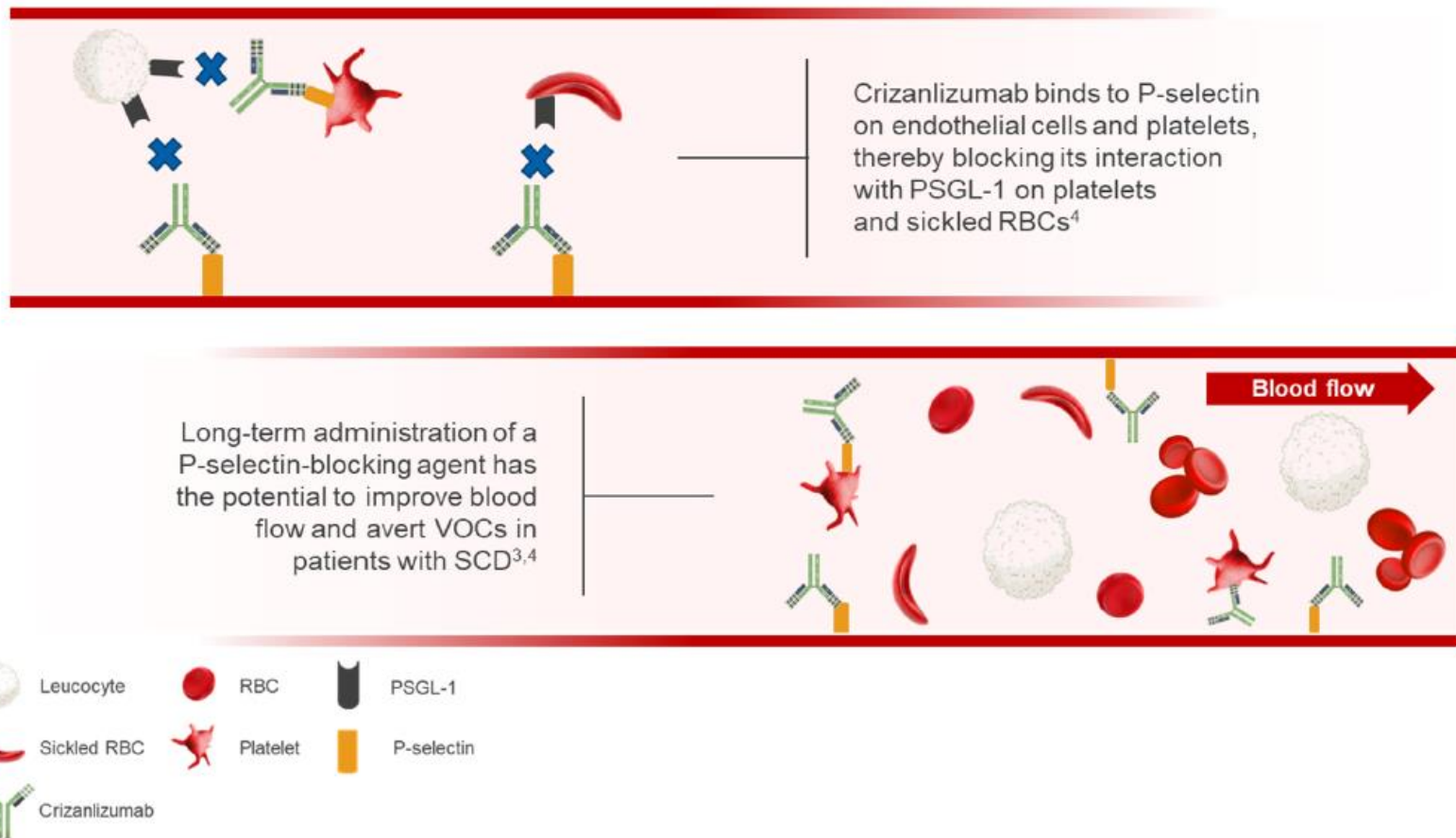
2. Celi A. et al. *PNAS USA* 1994;91(19):8767–8771

3. Del Conde I et al. *J Exp Med* 2005;201(6):871–879



# P SELECTINE: SelG1 CRIZANLIZUMAB

- Peut prévenir les **dysfonctionnements vasculaires et l'inflammation**

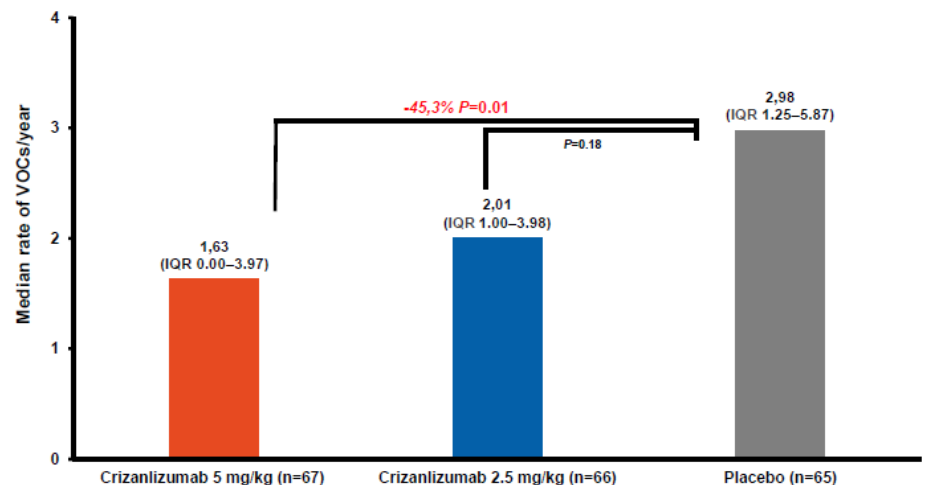


1. Embury SH et al. *Blood* 2004 Nov 15;104(10):3378–3385;
2. Koenig A et al. *J Clin Invest* 1998;101:877–889;
3. Kutlar A et al. *Am J Hematol* 2012;87:536–539;
4. Ataga KI et al. *N Engl J Med* 2017;376:429–439

# CRIZANLIZUMAB: SUSTAIN

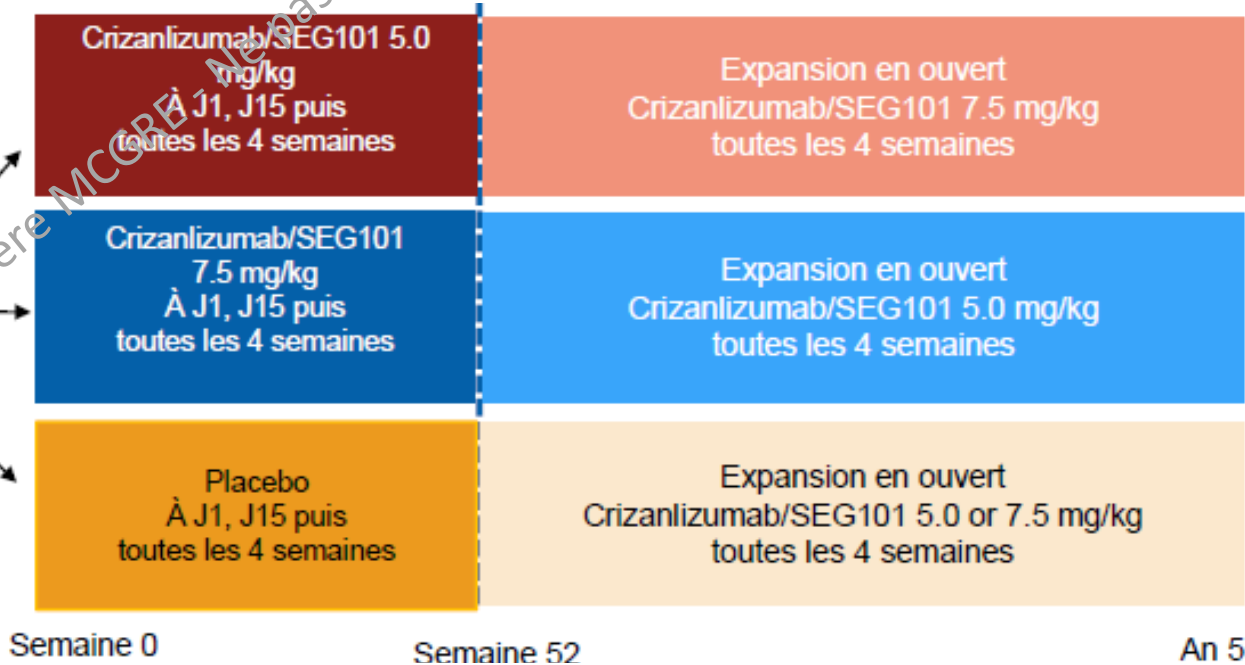
	SUSTAIN	
	A2101	A2201 (Pivotal)
Phase	I (Repixys)	II (Repixys)
Arms / dose (mg/kg)	0.2-8.0 / Placebo	2.5 / 5.0 / Placebo
Patients/ subjects	N=27 (6 in 5.0 mg/kg, 7 in 8.0 mg/kg)	N=198 (67 in 5.0 mg/kg)
Population	Healthy volunteers	SCD patients 16-65 yrs
Criteria	NA	2-10 VOC in the past 12 months
Drug	SelG1	SelG1
Type	Double-Blind	Double-Blind
Main Objectives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PK/PD</li> <li>• Safety</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy</li> <li>• Safety</li> </ul>
Countries	US	US (151 pts) Brazil (40 pts) Jamaica (7 pts)
Status	Completed	Completed

- La forte dose de crizanlizumab réduisait le nombre annuel de CVO nécessitant une hospitalisation de **45 % comparé au placebo**.
- Le crizanlizumab retardait aussi très significativement la **survenue de la première et deuxième crise** suivant le début du traitement. **50 % dans le sous-groupe de patients sans HU et de 32 % chez les patients sous HU.**





# CRIZANLIZUMAB: STAND



Après l'analyse principale (S52), l'aveugle sera levé et **les patients pourront changer de groupe de traitement selon les résultats de l'étude** et l'évaluation du médecin - investigateur

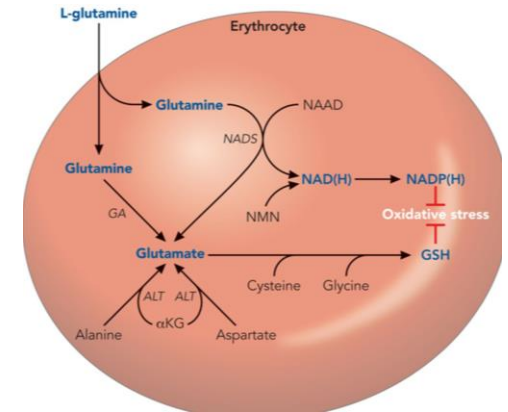
STAND
A2301 (Confirmatory)
III (Novartis)
5 / 7.5 / Placebo
N=240 (80 in 5.0 and 7.5 mg/kg, 80 in pbo)
SCD patients ≥12 yrs
≥2 VOC in the past 12 months
SEG101
Double-Blind
<ul style="list-style-type: none"> <li>Efficacy</li> <li>Safety, PK, PRO, biomarker</li> </ul>
Global
Planned

# L GLUTAMINE

FDA News Release

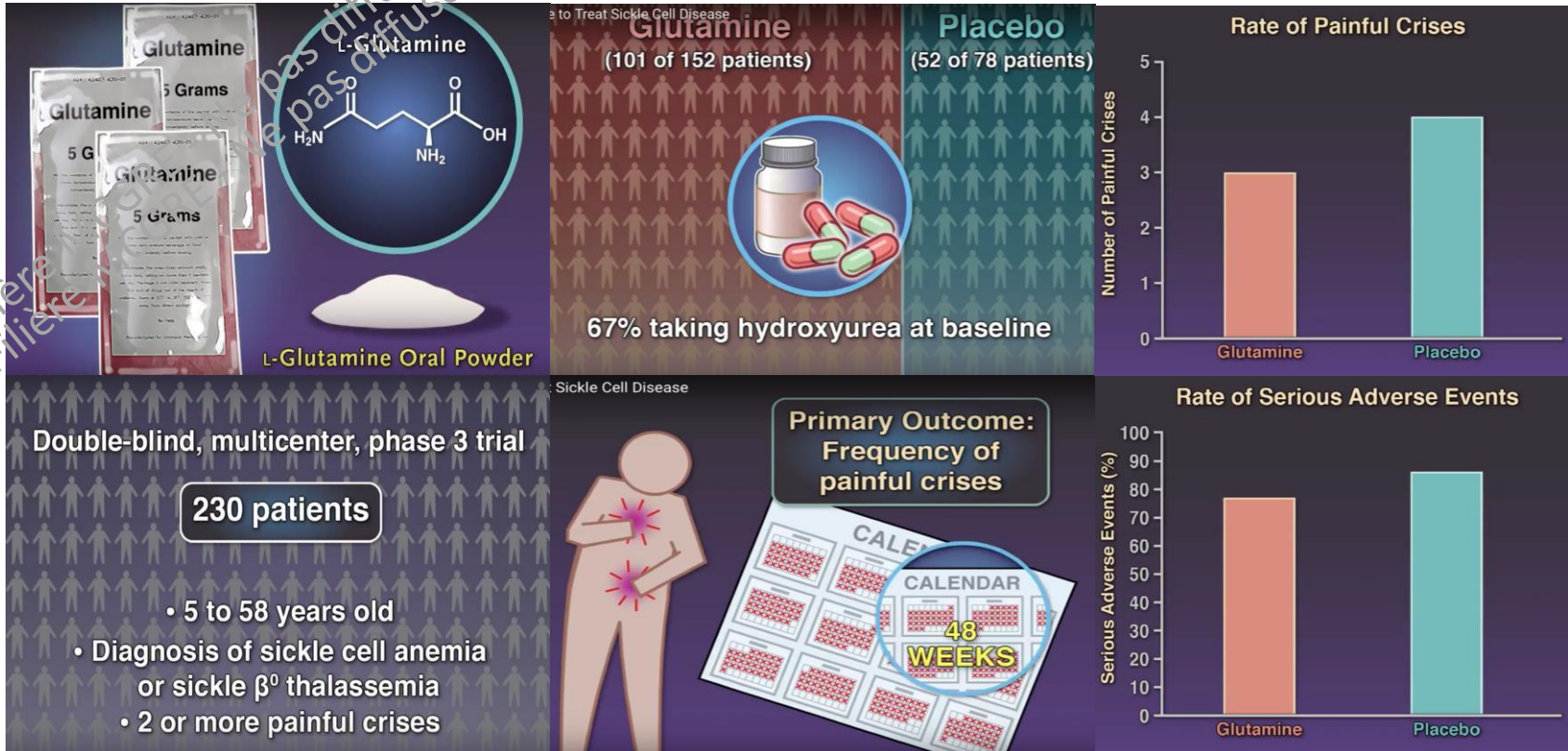
## FDA approves new treatment for sickle cell disease

*First approval for this rare blood disorder in nearly 20 years*



- C'est le premier médicament approuvé aux États-Unis dans la drépanocytose depuis l'hydroxyurée il y a 20 ans.
- Amélioration de stress oxydatif (augmentation NADH: anti oxydant)
- Les résultats de la glutamine ayant sous-tendu la décision de la FDA sont publiés dans « The New England Journal of Medicine »

# L GLUTAMINE



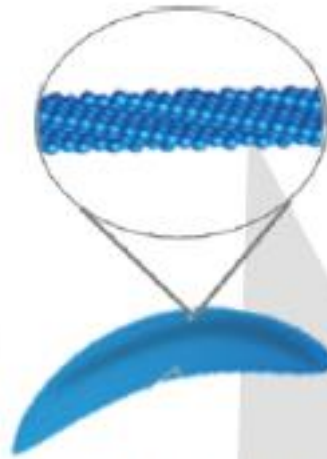
- Réduction de **1 CVO** à 48 semaines
- Extrapolation des données de 1/3 de patient du bras traitement pour l'analyse finale (astuce stat) : pas de différence si on tient en compte la perte.
- Diminution de STA

# GBT 440 - VOXELOTOR

HbSS RBC



Oxy-SS RBC



Sickled RBC



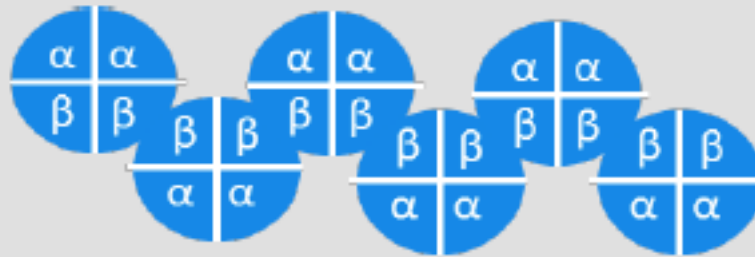
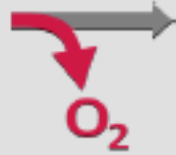
Hemolysis



Vaso-occlusion



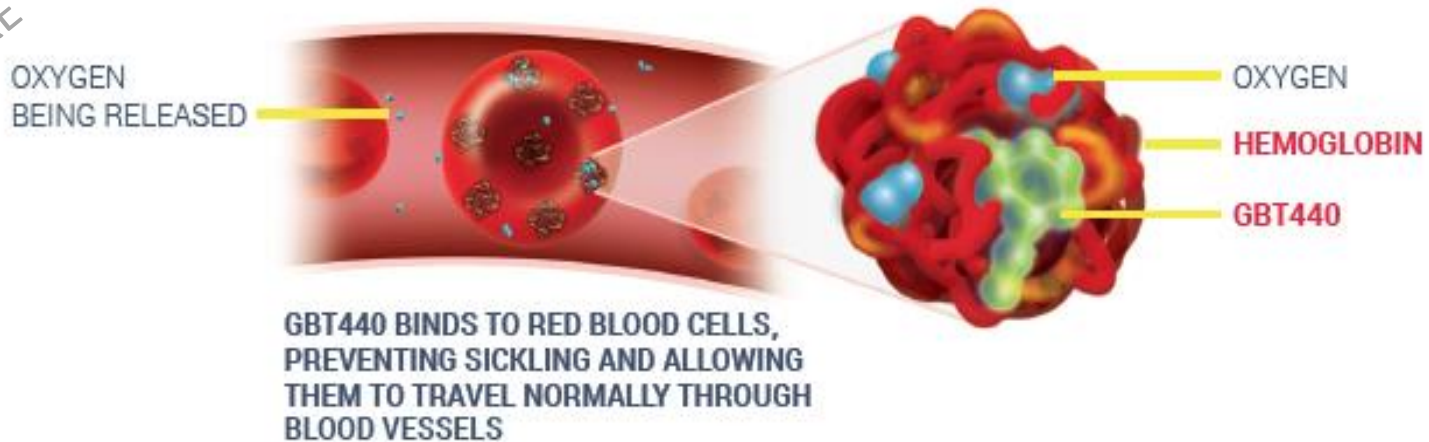
Oxy-HbS  
monomer



Deoxy-HbS polymer

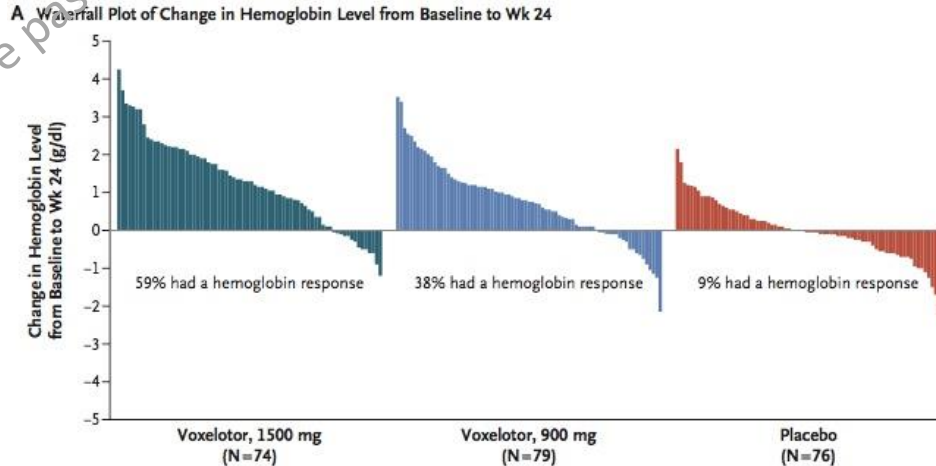
Filière MCGRE - Ne pas diffuser

# GBT 440 - VOXELOTOR

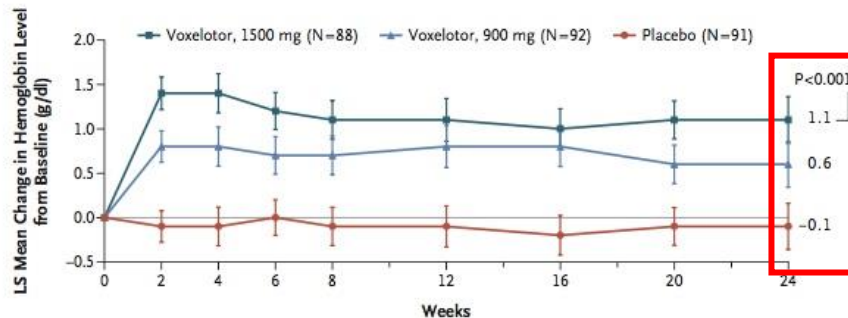


- **Molécule antipolymérisation de l'hémoglobine (antisickling).**
- Une étude de phase 3 internationale randomisée en double insu vient de débuter avec un médicament de ce type, le GBT 440, qui **augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène**

# Résultats : proportion de patients chez qui l'hémoglobine augmente de 1 point (critère de jugement principal M6)



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



No. at Risk	0	2	4	6	8	12	16	20	24
Voxelotor, 1500 mg	76	78	74	74	71	76	77	72	72
Voxelotor, 900 mg	82	78	69	74	76	77	73	78	78
Placebo	82	79	81	74	81	77	78	72	72

- Augmentation au dessus de 10g/dL chez 41% des patients à 1500mg/j
- Indépendamment de la prise concomittante d'HU ou de la sévérité initiale de l'anémie basale

## Résultats : Critères d'évaluation secondaires : paramètres d'hémolyse plutôt diminués sous Voxelotor

**Table 2.** Change in the Levels of Hemoglobin and Markers of Hemolysis from Baseline to Week 24.\*

Variable	Voxelotor, 1500 mg		Voxelotor, 900 mg		Placebo	
	No. of Participants†	Change from Baseline to Week 24‡	No. of Participants†	Change from Baseline to Week 24‡	No. of Participants†	Change from Baseline to Week 24‡
		LS mean (95% CI)		LS mean (95% CI)		LS mean (95% CI)
Absolute change in hemoglobin level — g/dl	88	1.1 (0.9 to 1.4)§	92	0.6 (0.3 to 0.8)	91	-0.1 (-0.3 to 0.2)
Relative change in indirect bilirubin level — %	85	-29.1 (-35.9 to -22.2)§	88	-20.3 (-27.1 to -13.6)	85	-3.2 (-10.1 to 3.8)
Relative change in percentage of reticulocytes — %	88	-19.9 (-29.0 to -10.9)§	92	-1.3 (-10.3 to 7.7)	91	4.5 (-4.5 to 13.6)

Laboratory values within 6 weeks after any red-cell transfusion were imputed as the last value before the transfusion. Laboratory values after hydroxyurea had been initiated after randomization were excluded for participants who had not been receiving hydroxyurea at baseline (four participants in the 1500-mg voxelotor group and three participants in the placebo group). LS denotes least-squares.

† The number of participants represents those for whom any observations were included in the regression model for repeated measures.

‡ Baseline values were calculated as the mean values of the data collected at screening and on the day of randomization.

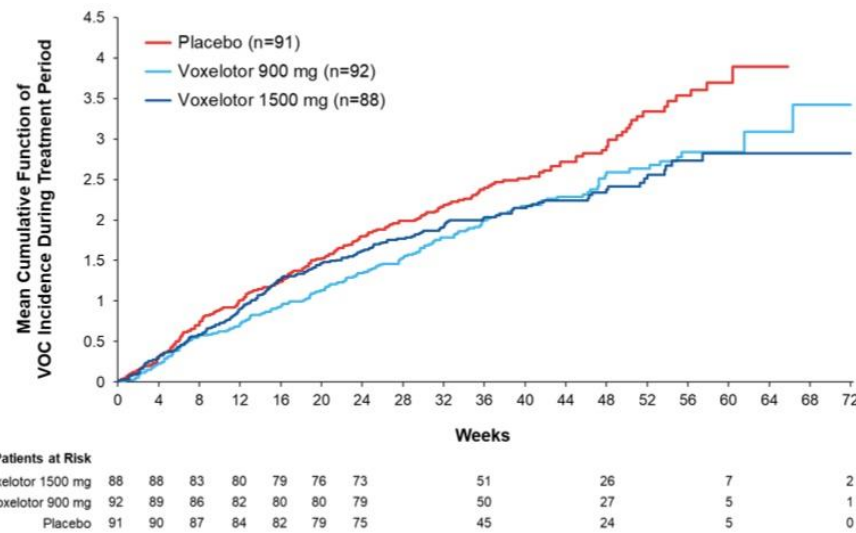
§ P<0.001 for the comparison with placebo.

# Résultats : Critères d'évaluation secondaires : pas de différence sur l'incidence de CVO

Variable	Voxelotor, 1500 mg (N=88)	Voxelotor, 900 mg (N=92)	Placebo (N=91)
Annualized incidence rate of vaso-occlusive crisis — no. of crises per person-yr (95% CI)*	2.77 (2.15 to 3.57)	2.76 (2.15 to 3.53)	3.19 (2.50 to 4.07)
Participants with $\geq 1$ vaso-occlusive crisis — no. (%)	59 (67)	61 (66)	63 (69)
Total no. of vaso-occlusive crises	179	183	219

Pas de différence dans les trois groupes sur le % de participants **ayant eu recours à une transfusion** pour survenue d'une CVO : 33% in the 1500-mg voxelotor group, 32% in the 900-mg voxelotor group, and 25% in the placebo group

**Episodes d'anémie aigüe** (perte de 2 points d'Hb) survenus moins fréquemment dans les groupes sous traitement que sous placebo





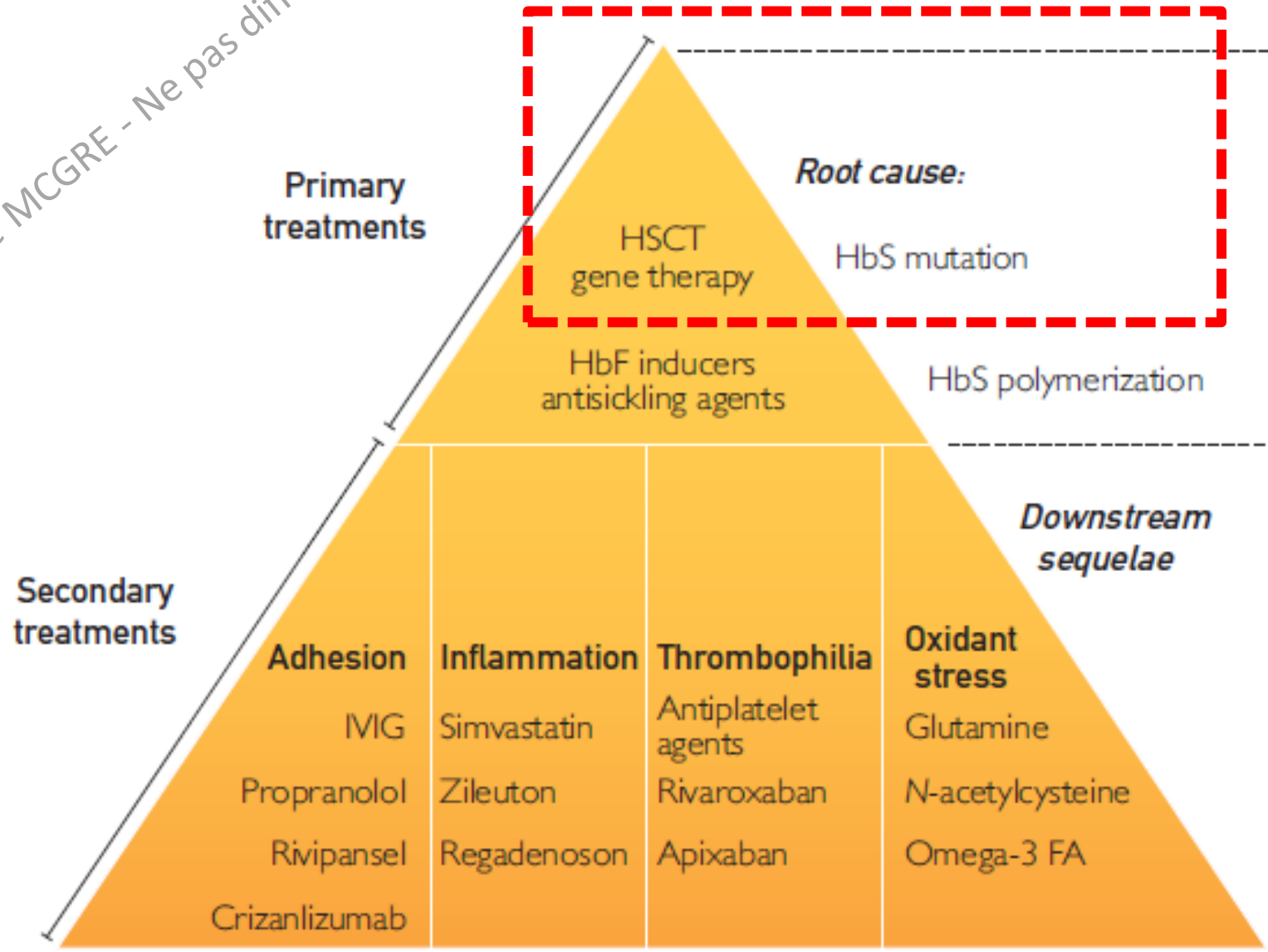
# Drépanocytose – 2019

## Intensification du traitement en échec de HU

- Filière MCGRE – Ne pas diffuser
- **Inhibiteur P selectine (CRIZANLIZUMAB) – *Protocole en cours***
    - *Blocage de molécules d'adhérence exprimées de façon anormale par l'endothélium vasculaire et le globule rouge.*
    - ***Administration, i.v. mensuelle***
  
  - **L – GLUTAMINE (ENDARI) – *Demande ATU***
    - *Réduction du stress oxydatif du globule rouge.*
    - ***Traitement oral en prise journalière. vo: Poudre***
  
  - **GBT 440 (VOXELOTOR) – *Protocole à venir 2020***
    - *Antipolymérisation de l'hémoglobine (antisickling): augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.*
    - ***Traitement oral en prise journalière. vo: Comprimé***

Filière MCGRE - Ne pas diffuser

# Cibles thérapeutiques



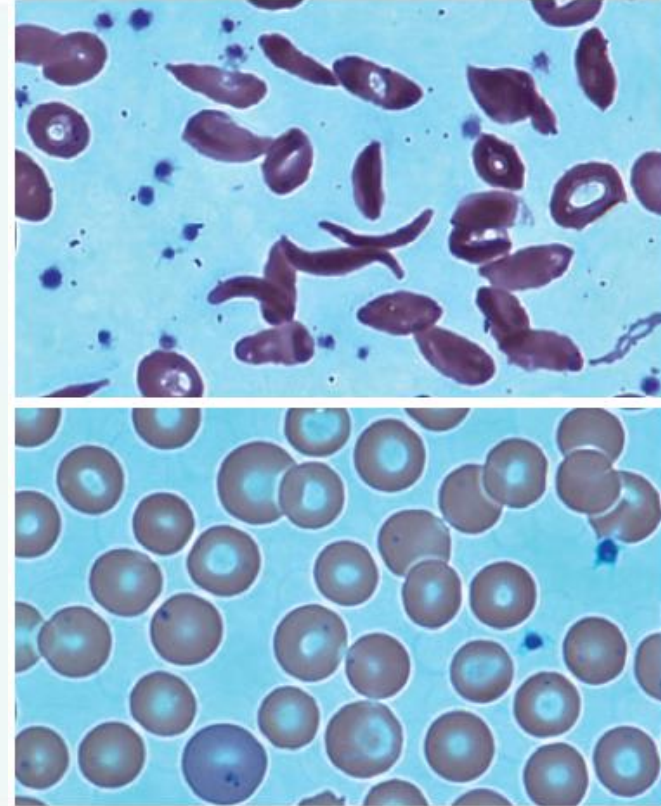
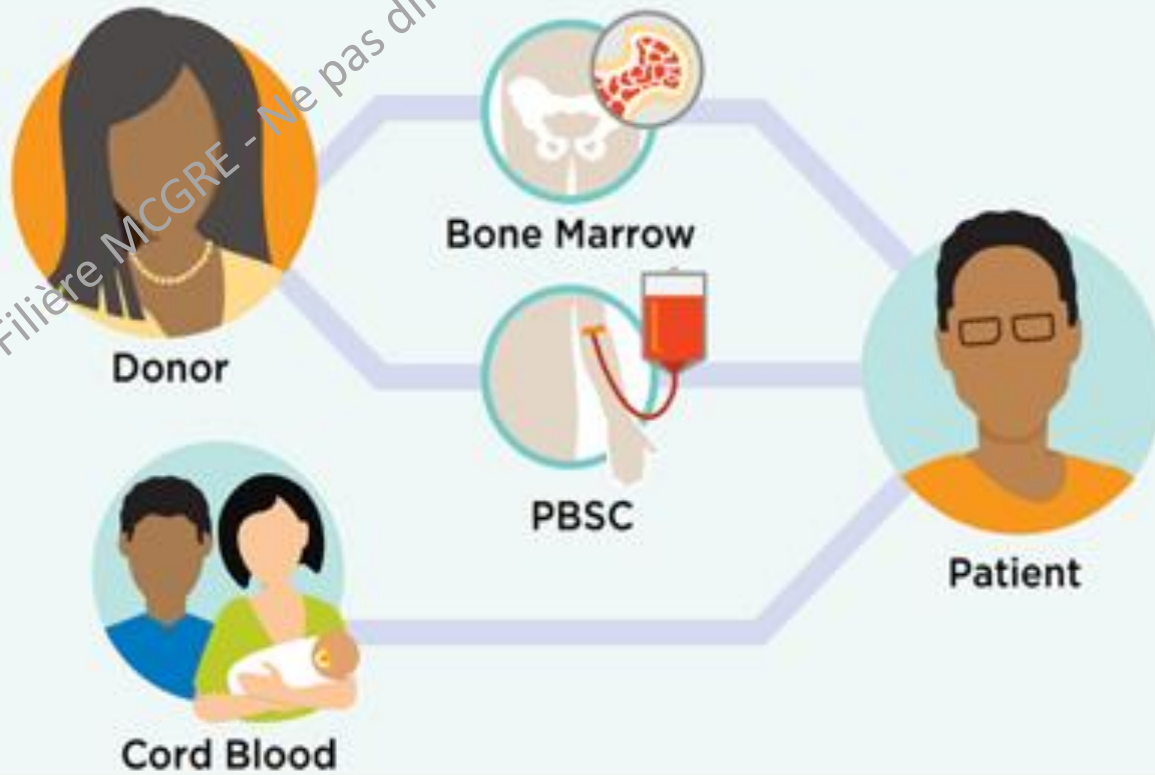
Filière MCGRE - Ne pas diffuser

# **Grefe**

# **Drépanocytose**

# Greffe cellules souches hématopoïétiques

Filière MCGRE - Ne pas diffuser



Blood from a patient with sickle-cell disease before (top) and after (bottom) a stem-cell transplant.

- États-Unis, <14% des patients ont un donneur compatible.
- Donneurs non apparentés sont limitées par la disponibilité des donneurs et des barrières immunologiques: rejet de greffe et la maladie du greffon contre l'hôte.

# Greffe géno-identique non myéloablative

## Résultats extrêmement encourageants obtenus (National Institute of Health - NIH):

- Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stemcell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2309-17.
- Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel P, Coles W, Link MB, Tisdal JF. Non-Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Severe Sickle Cell Disease. *Blood* 2011 ; 118 : Abstract 10.

## Confirmés ensuite en interne :

- Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, et al. Nonmyeloablative HLA matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014 ; 312 : 48-56.

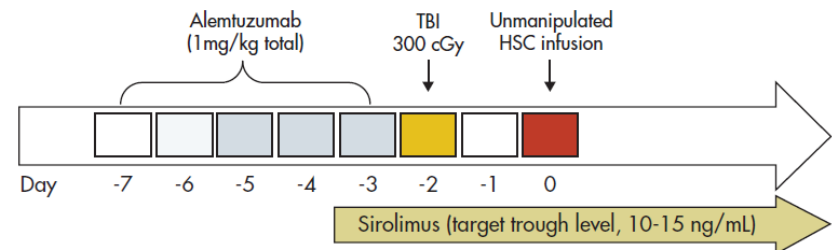
## Puis par une autre équipe :

- Saraf SL, Oh AL, Patel PR, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015

## Le conditionnement :

- Pas de chimiothérapie
- Irradiation corps total (TBI) de 3 Gy
- Alemtuzumab a 1 mg/kg

### A Conditioning Regimen



## Prophylaxie de la GvH par le SIROLIMUS

- La ciclosporine a été remplacée par le sirolimus qui, a la différence des inhibiteurs de la calcineurine, ne bloque pas l'activation T mais rend les lymphocytes T anergiques et induit la tolérance

# Greffe géno-identique non myéloablative

## *Protocole en cours (PHRC St Louis)*

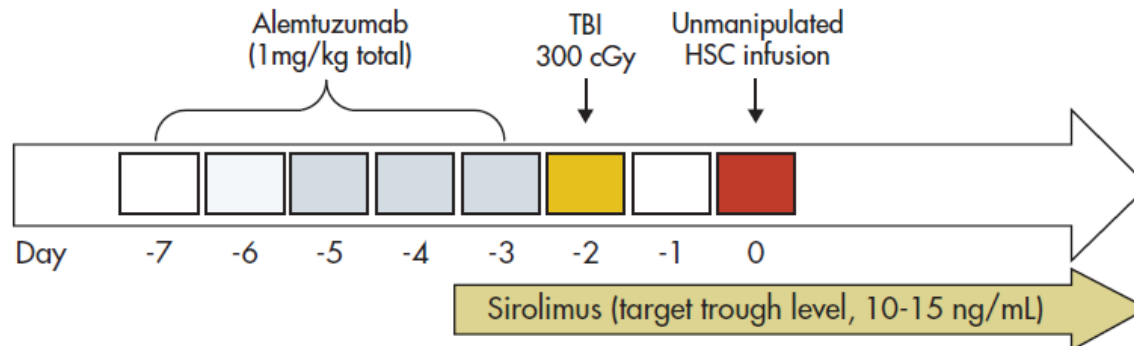
Le greffon fait appel aux CSP du donneur après mobilisation par G-CSF)

- Aucun effet indésirable n'a été signalé parmi les donneurs hétérozygotes AS.

2 études comportant 43 patients (**Saraf BBMT 2016 et Hsieh NEJM 2009 + JAMA 2014**)

- DFS à un an de 88 %
- Absence de GvH.
- Chimerisme CD3+ donneur est de 48 % (95%IC : 34-62 %)
- Chimerisme myéloïde est de 86 % (95%IC : 70-100 %)

### A Conditioning Regimen



# Thérapie génique Drépanocytose

## Objectifs

Pourquoi on veut faire de la thérapie génique?

Objectifs drépanocytose

Objectifs thalassémie



# Objectifs

## Empêcher la polymérisation S

## Augmenter l'HbA (non S)

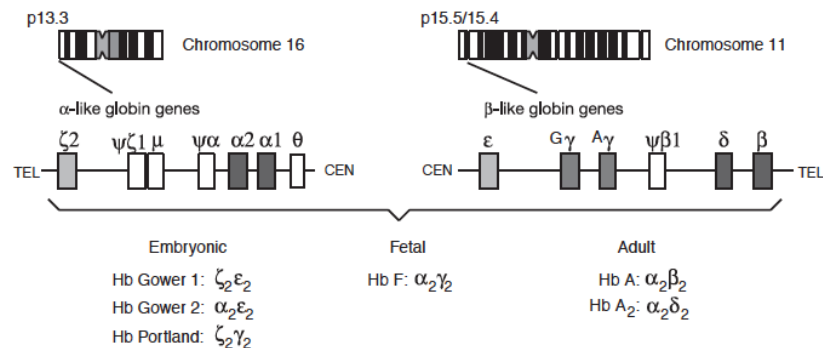
## Remplacer l'Hb S

- Expression  $\gamma$ -globine HbF
- $\beta$ -globine « like »
  - ✓ HbT87Q
  - ✓ AS3
- $\beta$ -globine WT GLOBE

- Expression  $\gamma$ -globine HbF
- $\beta$ -globine « like »
  - ✓ HbT87Q
  - ✓ AS3
- $\beta$ -globine WT GLOBE

## Drépanocytose

## Thalassémie





Abstract: Sickle cell disease (SCD) is a common genetic disorder caused by a mutation in the beta-globin gene. The disease is characterized by the production of abnormal hemoglobin (HbS) which causes red blood cells to become rigid and sticky, leading to various complications. Gene therapy approaches aim to correct the underlying genetic defect or introduce a functional copy of the beta-globin gene. This review discusses the challenges and progress in the genetic treatment of SCD, focusing on gene correction, gene addition, and HbF induction strategies.

Introduction: Sickle cell disease is a hereditary hemolytic anemia caused by a point mutation in the beta-globin gene. The mutant hemoglobin (HbS) polymerizes under low oxygen conditions, leading to the sickling of red blood cells. Gene therapy offers a potential cure by restoring the production of normal hemoglobin (HbA) or increasing the levels of fetal hemoglobin (HbF).

Gene correction strategies: This approach aims to directly correct the mutant beta-globin gene. Strategies include homologous recombination, CRISPR-Cas9 mediated gene editing, and zinc finger nucleases (ZFNs). The goal is to replace the mutant beta-globin gene with a wild-type copy, allowing for the production of normal HbA.

Gene addition strategies: This approach involves introducing a functional copy of the beta-globin gene into the patient's genome. Strategies include ex vivo gene transfer using lentiviral vectors and in vivo gene transfer using viral vectors. The goal is to create a new population of red blood cells that produce normal HbA.

HbF induction strategies: This approach aims to increase the levels of fetal hemoglobin (HbF) in the patient. Strategies include the use of hydroxyurea, gene therapy to increase BCL11A expression, and disruption of the BCL11A enhancer. The goal is to increase the production of HbF, which does not polymerize and can compensate for the defective HbS.

Challenges and progress: Gene therapy for SCD faces several challenges, including the need for ex vivo gene transfer, the risk of insertional mutagenesis, and the need for long-term follow-up. However, recent progress in gene editing and gene delivery technologies has paved the way for clinical trials of gene therapy for SCD.

Conclusion: Gene therapy offers a promising approach to the treatment of sickle cell disease. Further research and clinical trials are needed to optimize gene therapy strategies and ensure their safety and efficacy.

Keywords: Sickle cell disease, gene therapy, gene correction, gene addition, HbF induction, BCL11A, chromatin looping.

References: [1] Perle M, Perle M, Perle M, Perle M, Perle M. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches in sickle cell disease. *Neuron Cell*. 2023;1(1):1-10.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Correspondence: Marie Perle, [marie.perle@univ-lyon1.fr](mailto:marie.perle@univ-lyon1.fr)

Received: 15 October 2023; Accepted: 20 November 2023; Published: 25 November 2023

Copyright: © 2023 Perle, Perle, Perle, Perle, Perle. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Published by: [Eurochem](https://www.eurochem.org/)

ISSN: 2790-2931

DOI: [10.2478/eurochem.2023.00010](https://doi.org/10.2478/eurochem.2023.00010)

Check for updates: <https://www.eurochem.org/doi/10.2478/eurochem.2023.00010>

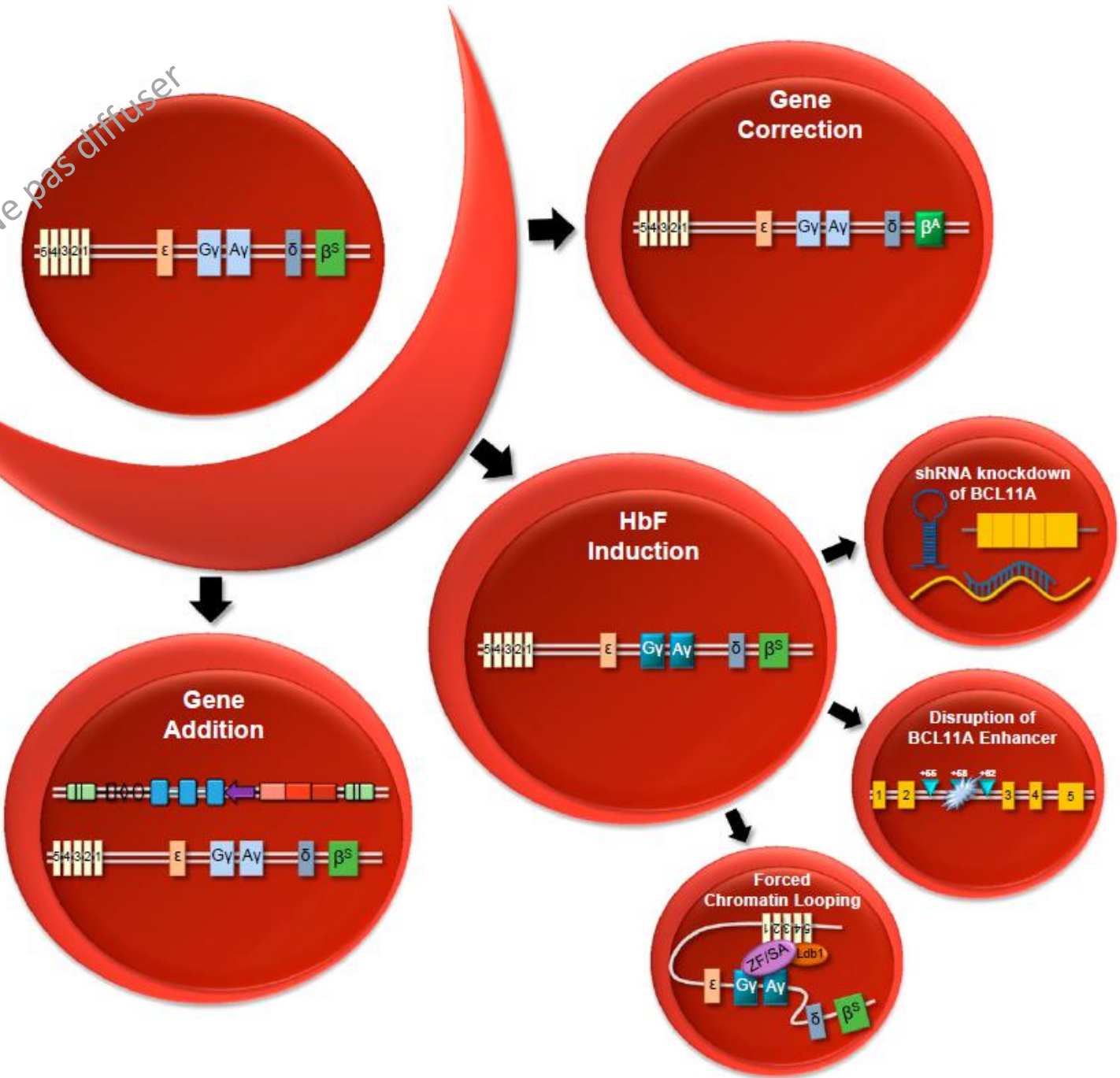
Check for updates: <https://www.eurochem.org/doi/10.2478/eurochem.2023.00010>

Check for updates: <https://www.eurochem.org/doi/10.2478/eurochem.2023.00010>

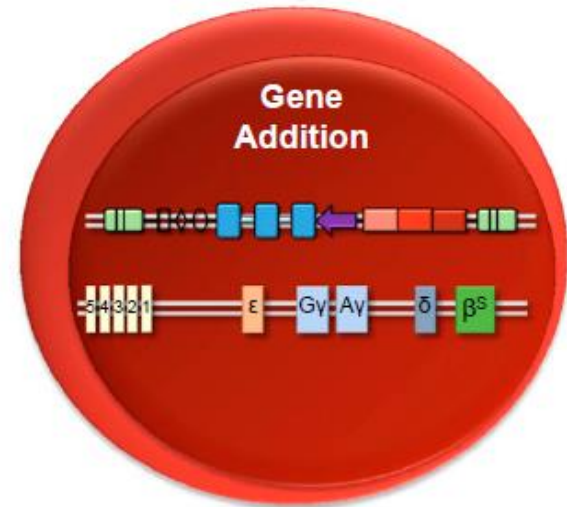
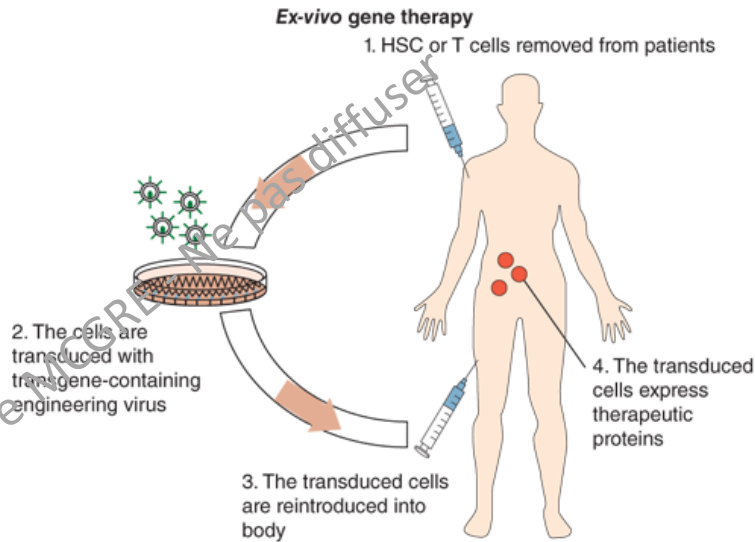
Check for updates: <https://www.eurochem.org/doi/10.2478/eurochem.2023.00010>

Check for updates: <https://www.eurochem.org/doi/10.2478/eurochem.2023.00010>

Filière MCGRÉ - Ne pas diffuser



# Addition



A

Source: K. Kaushansky, M.A. Lichtman, J.T. Prchal, M.M. Levi, O.W. Press, L.J. Burns, M. Caligiuri: Williams Hematology, 9th edition  
www.accessmedicine.com  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Importer la copie d'un gène fonctionnel dans une cellule cible, pour qu'elle s'y exprime et aboutisse à la **production de la protéine qui fait défaut**.

Le gène thérapeutique importé ne modifie pas le gène malade : **il vient simplement s'ajouter au patrimoine génétique des cellules pour compenser la fonction déficiente**.

Le gène est acheminé grâce à un **vecteur (viral intégratif: LENTIVIRUS)**

- ***in vivo*** directement dans l'organisme le patient
- ***ex vivo***, afin de modifier génétiquement les cellules en laboratoire avant de les réinjecter au malade

# Expérience des LV (clinical trials depuis 2012)

**Table 2. Human clinical trials for gene therapy of  $\beta$ -TM or severe SCD with other lentiviral vectors**

Gene	Vector	Location	Protocol number	Sponsor	Condition	Conditioning	Intervention	Phase	Title	Start date	Results	Estimated primary completion
$\beta$ -globin	TNS9.3.55	USA	NCT01639690 <sup>16b</sup>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	$\beta$ -Thalassemia major	Partial cytoreduction (Bu 8 mg/kg) for 3 patients, myeloablative conditioning (Bu 14 mg/kg) for 1 patient	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a lentiviral vector	I	A Phase I Clinical Trial for the Treatment of $\beta$ -Thalassemia Major with Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced with TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human $\beta$ -Globin Gene	July 2012	Four patients treated. Three $\beta 0/\beta +$ and one $\beta 0/\beta 0$ . One patient had a significant decrease in transfusion requirements.	July 2016
$\gamma$ -globin	sGbG	USA	NCT02186418 <sup>a</sup>	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati	Severe sickle cell disease	Unknown	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a lentiviral vector	I/II	Gene Transfer for Patients with Sickle Cell Disease Using a Gamma Globin Lentivirus Vector: An Open Label Phase I/II Pilot Study	July 2014	No results available yet	July 2017
$\beta$ AS3-globin (T87Q, G16D, E22A)	Lenti/ $\beta$ AS3-FB	USA	NCT02247843 <sup>a</sup>	University of California, Children's Hospital, Los Angeles	Severe sickle cell disease	Unknown	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a lentiviral vector	I	Clinical Research Study of Autologous Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease (SCD) Using Bone Marrow CD34+ Cells Modified with the Lenti/ $\beta$ AS3-FB Lentiviral Vector	August 2014	No results available yet	April 2017
$\beta$ -globin	GLOBE	Italy	NCT02453477 <sup>16b,a</sup>	IRCCS San Raffaele	$\beta$ -Thalassemia major	Myeloablative conditioning	Transplantation of HSCs transduced <i>ex vivo</i> with a lentiviral vector (intrabone injection)	I/II	A Phase I/II Study Evaluating Safety and Efficacy of Autologous Hematopoietic Stem Cells Genetically Modified with GLOBE Lentiviral Vector Encoding for the Human Beta Globin Gene for the Treatment of Patients Affected by Transfusion Dependent Beta-Thalassemia	May 2015	First patient recently treated	August 2019

<sup>a</sup>Clinical trials.gov

# Protocole en cours (Necker et Henri Mondor)

## DREPAGLOBE

« Étude ouverte de phase 1/2 évaluant la sécurité et l'efficacité de l'injection de cellules CD34 + autologues transduites ex vivo par le vecteur lentiviral GLOBE1 qui exprime le gène de la globine  $\beta$ AS3 chez des patients atteints de drépanocytose »

Réunion de Mise en place de la recherche  
Le 3/07/2019

Promoteur :  
Assistance Publique Hôpitaux de Paris  
(AP-HP) - Délégation à la Recherche  
Clinique et à l'Innovation (DRCI) – Hôpital  
Saint Louis  
Chef de projet: Christine Lanau

Investigateur Coordonateur:  
Pr Marina CAVAZZANA, MD, PhD  
Département de Biothérapie, Hôpital Necker-  
Enfants Malades;

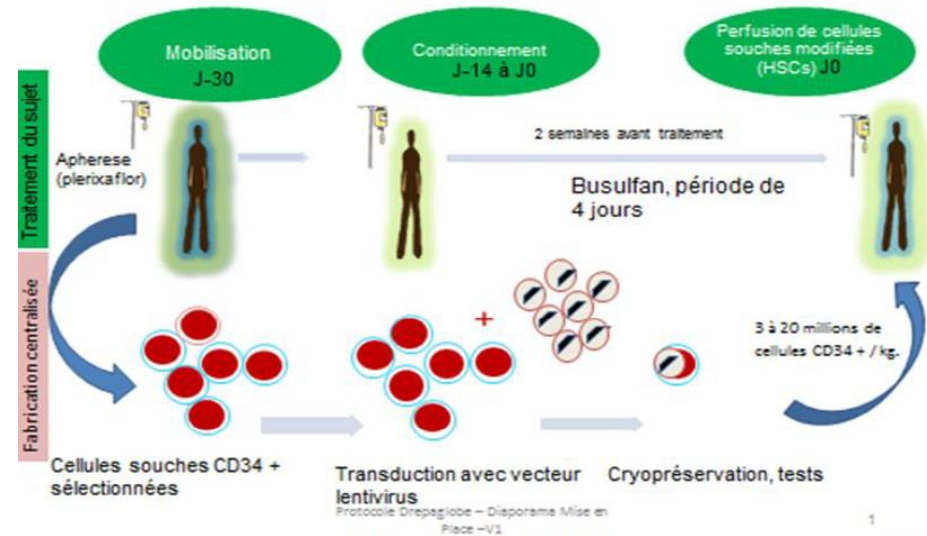
Directeur Scientifique  
Pr Pablo Bartulocci  
Hôpital Henri-Mondor

Monitoring/Suivi de la recherche:  
URC Paris Descartes Necker-Cochin  
Chef de projet: Jean-Luc Joannic  
ARC: Fawzia Aissat

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

## Cadre réglementaire et méthodologie

- ✓ RIPH de catégorie 1 avec MTI expérimental
- ✓ Phase I/II, monocentrique, prospective, non randomisée ouvert
- ✓ 10 patients évaluable (7 adultes et 3 enfants)



Filière MCGRE - Ne pas diffuser

# Merci pour votre attention!

