



Filière MCGRE

# Thérapie génique par Casgevy

Isabelle THURET, Marseille

# BETA-THALASSEMIES

## → Maladies chroniques

Anémie sévère et précoce

Traitements à vie débutés dès la petite enfance

Atteintes d'organes/ vieillissement

Qualité de vie abaissée

## → Greffe allogénique de Cellules Souches

Hématopoïétiques (CSH) seul traitement curatif en pratique des formes transfuso-dépendantes (TDT)

## → Arrivée de médicament(s) de thérapie génique

## → HbF atténue la sévérité de la maladie

# Allogreffes de CSH en France

- 280 greffes pour thalassémie
- Expérience de greffe
  - presque exclusivement **pédiatrique**
  - majoritairement à partir de **donneurs HLA-identiques intrafamiliaux**
- Résultats récents (depuis 2000)  $\geq 90\%$  de succès
- Préparation myéloablative chimiothérapique par **Busulfan**/CY jusqu'à récemment
- Allogreffe recommandée chez l'enfant/adolescent TDT avec un donneur HLA-identique

# impact de l'âge sur le taux de succès des greffes HLA-identiques intra-familiales

Registre européen, 1493 greffes pour thalassémie

	Patients	A) OS		B) EFS	
		Events	2-yrs. OS	Events	2-yrs. pEFS
a) < 2 years	66	3	0.95±0.03	4	0.93±0.03
b) 2-<5 years	266	13	0.94±0.02	32	0.86±0.03
c) 5-<10 years	352	33	0.90±0.02	52	0.83±0.02
d) 10-<14 years	197	8	0.96±0.02	24	0.86±0.03
e) 14-<18 years	97	14	0.82±0.04	20	0.74±0.05
f) ≥18 years	82	16	0.80±0.05	18	0.76±0.05
<i>P</i> -value (for trend)		<0.001		<0.001	

**Figure 6.** Results by age group among patients who received an HLA-identical sibling donor transplant. OS (**a**) and EFS (**b**) are shown. Age data were missing for one patient.

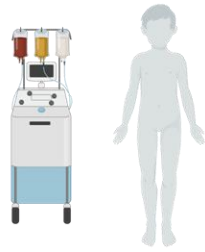
# EN PRE-GREFFE

- Bilan pré-greffe évaluant les complications de la maladie (foie/cœur/cerveau/rein/endocrines)
- Prise en charge transfusionnelle pré-greffe
  - Renforcer la suppression de l'érythropoïèse (TF, HU)
  - Chélation pré-greffe pour maîtrise de la surcharge en fer
- préservation de la fertilité systématiquement proposée (conditionnement myélo-ablatif)

# THERAPIE GENIQUE

*Autogreffe de cellules souches  
hématopoïétiques génétiquement  
corrigées*

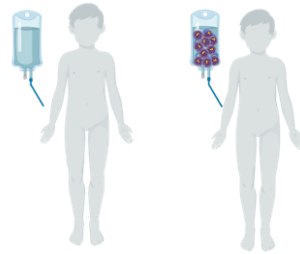




Mobilisation et  
collecte des cellules  
souches  
hématopoïétiques

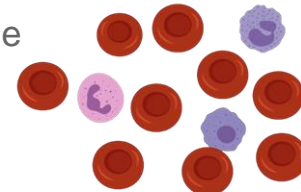
Traitement des cellules en laboratoire:  
Tri des cellules souches  
Correction génique  
Contrôles qualité

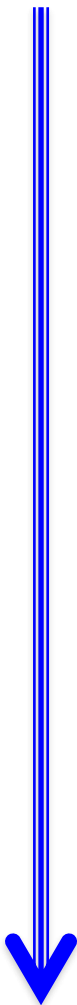
Préparation par  
chimiothérapie  
intensive



Prise du greffon et  
production  
d'hémoglobine et de GR  
par le greffon-  
médicament

Injection du greffon autologue  
génétiquement modifié





2007 (HPV569)	1er patient thalassémique traité par thérapie génique
2012-13 (TNS9)	Optimisation du recueil des CSH, début étude MSKCC
2013-14	Début des études HGB-204 et 205 (BB305)
2015	Début étude TIGET (GLOBE)
2016-17	Début étude HGB-207 (BB305) et HGB-212 (BB305)
2018	Début des études d'édition de gènes (ST400 et CTX001)
2019	AMM européenne pour Lentiglobin Zyntéglo 1 <sup>er</sup> succès après correction par CRISPR/Cas9
2020-21 CRISPR Zyntéglo	Développement des études utilisant la technologie cas9. Arrêt commercialisation en Europe du Zyntéglo
2022 pour Exa-cel	Développement des techniques d'édition de base et de prime editing. Demande AMM européenne (casgevy)
2024	AMM européenne pour Casgevy dans la thalassémie et la drépanocytose. Accès précoce en France



## **ADDITION d'un gène bêta-globine fonctionnel ou EDITION de gène**

- Même étape initiale de **prélèvement de cellules souches hématopoïétiques**
  - Doit être très riche ++ (5 à 10 X plus qu'à l'accoutumé)
  - 2 médicaments pour les mobiliser
  - Peut nécessiter plusieurs jours consécutifs voire plusieurs cycles
- Pas/peu d'avantage sélectif pour les cellules modifiées donc haut niveau de correction requis et **conditionnement myéloablatif** nécessaire → même chimiothérapie pré-greffe de haute intensité
- **Indications**
  - Patients bêta-thalassémiques dépendants des transfusions
  - 12 ans-35 ans
  - Eligibles à une greffe de CSH
  - Ne disposant pas de donneur HLA-identique intrafamilial

## **ADDITION DE GENE:**

**Addition d'un gène fonctionnel  
dans le génome des CSH via un  
vecteur lentiviral**

# Des essais cliniques à la commercialisation...

- AMM européenne, mars 2019 **betibeglogene autotemcel ZYNTGLO**
- ASMR 3 en avril 2020 (France)
- Arrêt par le laboratoire en Aout 2021 du développement commercial de beti-cel en Europe du fait des échecs/lenteurs de négociations du prix du médicament.
- Approuvé en 2022 par la FDA
- **Commercialisé aux USA mais non en Europe**

## Actualisation régulière des résultats des études bluebird bio (ASH 2023)

- **63** patients TDT (6 traités en France), suivi médian de 60 mois (24 →109 mois) en janvier 2023

	22 patients phase 1/2 HGB 204-205	41 patients phase 3* HGB 207-212
% non bêta0/0	64	71
Age à l'inclusion	20 ans 12-35	13 ans 4-34
F-up	85 mois 68-102	42 mois 20-65
<b>Indépendance TF</b>	<b>68%</b>	<b>90%</b>
Hb Thérapeutique/Totale	6/9	9/11.5

- Maintien de l'indépendance transfusionnelle
- Amélioration de la surcharge en fer (-3.9 mg/g pour CHF et -2120 pour la ferritinémie à 4 ans)
- Amélioration de la QoL (SF36, FACT-G, FACT-BMT, EQ-5D-3L/ PedsQL, EQ-5D-Y) à 2 et 3 ans

# TOLERANCE

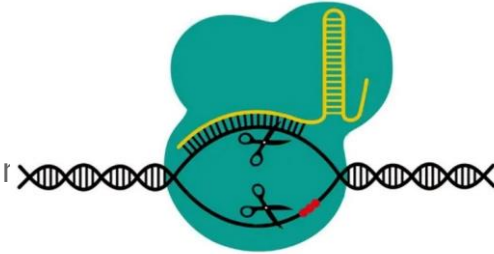
- Peu d'effets indésirables liés ou possiblement liés au produit médicamenteux (**thrombocytopénie**)
- La majorité des effets indésirables sont secondaires à la chimiothérapie myéloablative par busulfan
  - Toxicité hépatique
  - Aplasie prolongée et risque infectieux et hémorragique
  - Risque d'infertilité
- **Pas d'échec de greffe, de GVH ou de décès, pas de réplication du lentivirus**
- **Pas de leucémie secondaire**

# **ÉDITION DE GENE**

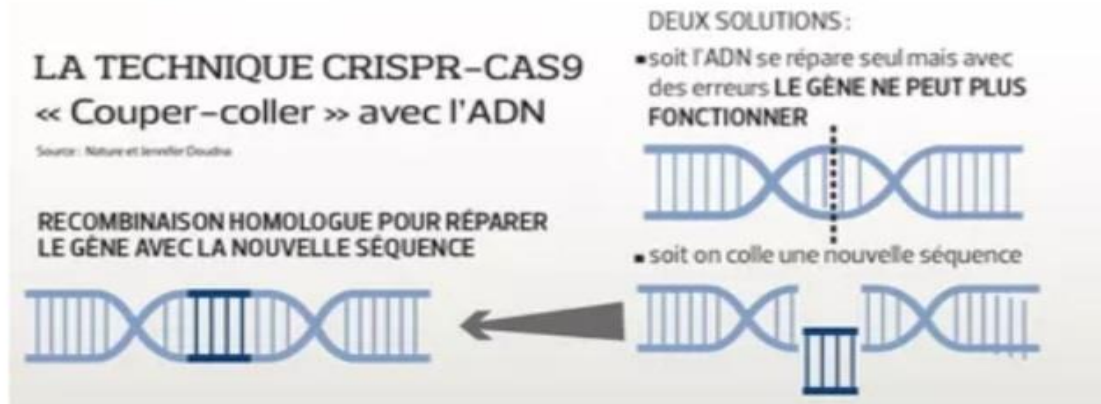
**Modification d'une séquence ciblée du  
génom**

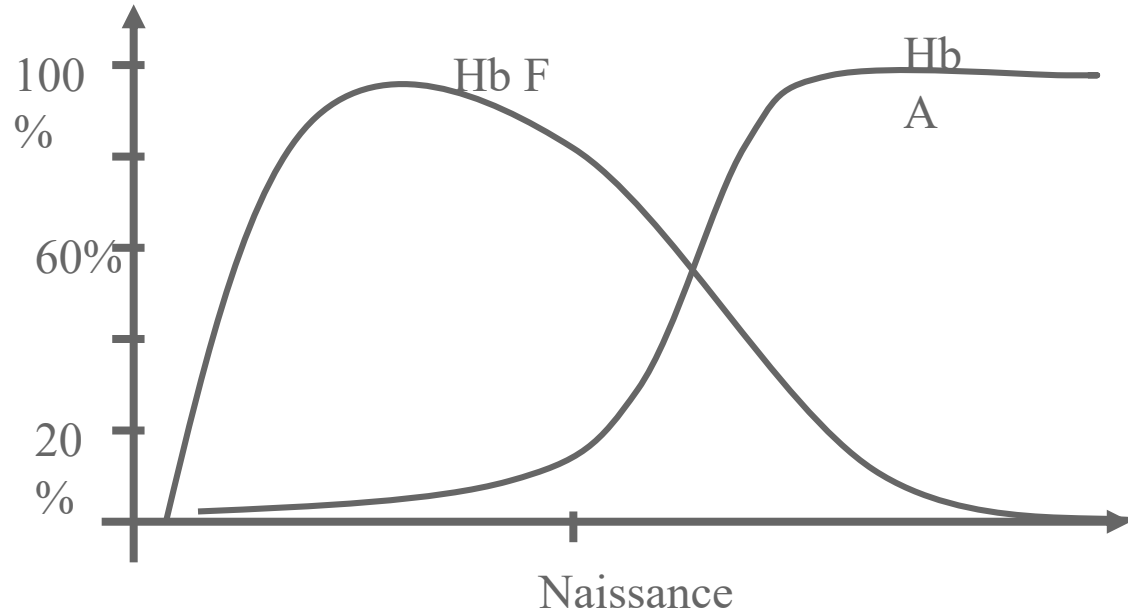
# Technologie CRISPR/Cas9

- guide ARN complémentaire de la séquence ADN ciblée
- nucléase qui crée une cassure double br



## 2 mécanismes de réparation





**BCL11A, régulateur érythroïde qui joue un rôle majeur dans la suppression de l'expression des gènes  $\gamma$  de la globine**

**→ INACTIVATION BCL11A → RE-ACTIVATION HB FOETALE**



# Etude CLIMB-THAL-111

- Exa-cel: CD34+ autologues éditées ex-vivo au moyen de la technologie CRISPR/Cas9 au niveau de la région activatrice spécifique à la lignée érythroïde du gène BCL11A → réactivation Hb F
- ETUDE internationale (USA, Canada, Italie, Royaume Uni, Allemagne) chez les patients thalassémiques dépendant des transfusions
- Critère de succès: arrêt des TF pendant au moins 12 mois consécutifs avec maintien d'un taux d'Hb d'au moins 9g/dl
- Analyse intermédiaire en Avril 2023. 1<sup>er</sup> patient traité début 2019

April 26, 2024

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia

F. Locatelli, P. Lang, D. Wall, R. Meisel, S. Corbacioglu, A.M. Li, J. de la Fuente, A.J. Shah, B. Carpenter, J.L. Kwiatkowski, M. Mapara, R.I. Liem, M.D. Cappellini, M. Algeri, A. Kattamis, S. Sheth, S. Grupp, R. Handgretinger, P. Kohli, D. Shi, L. Ross, Y. Bobruff, C. Simard, L. Zhang, P.K. Morrow, W.E. Hobbs, and H. Frangoul, for the CLIMB THAL-111 Study Group\*

# 52 patients traités par EXA-CEL

Age	21 ans (12-35), 35% âgés de 12-18 ans
Nb de TF /an	35 (15-71)
Splénectomie	31%
IRM hépatique (CHF)	3,5 mg/g (1,2-14)
IRM cardiaque (T2*)	34 ms (12,4-60)
Follow-up	Médiane 20 mois (2-48 mois)

# PRELEVEMENT ET INJECTION DES CSH

MOBILISATION	
Nombre de cycles	Médiane 1 (1-4). 81% un seul cycle
INJECTION	
Nombre de CD34	7.5 millions de CD34/kg (3-19.7)
Délai prise PLQ	44 jours (20-200)
Délai prise PNN	29 jours (12-56)

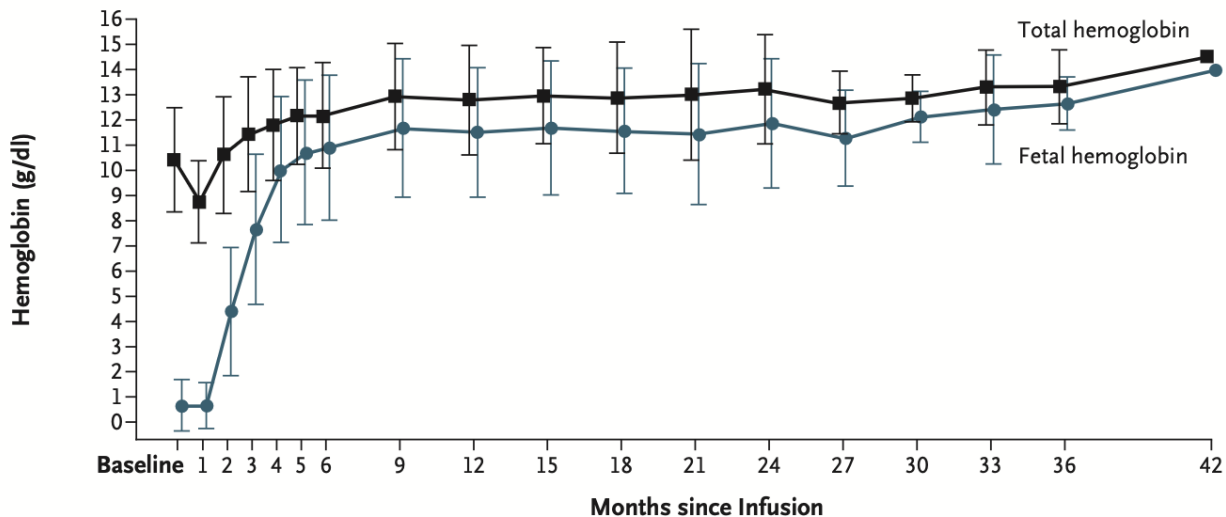
Prise dans tous les cas  
Prise plus rapide si splénectomie

# RESULTATS

- Indépendance transfusionnelle à 1 an obtenue pour **32 patients /35 évaluable**s (91%) avec Hb moyenne à 13g/dl et un taux d'HbF à 11.9g/dl
- arrêt des TF en moyenne à J35
- 3 « échecs », à suivre
  
- Amélioration de la qualité de vie
  - 1ers résultats encourageants pour l'amélioration de la dysérythropoïèse et de la surcharge en fer

# EVOLUTION DU TAUX D'HEMOGLOBINE TOTALE ET D'HEMOGLOBINE FOETALE

A Mean Total Hemoglobin and Fetal Hemoglobin Levels



No. of Patients

Total hemoglobin	51	52	50	47	48	45	45	44	43	38	30	24	15	10	6	4	2	1
------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

# TOLERANCE

- Maladie veino-occlusive hépatique n=5 (10%)
- Mucite, neutropénie fébrile, thrombopénie
- 2 patients ont présenté un effet indésirable grave attribué à Exa-cel
- 1 patient a présenté une hémorragie cérébrale reliée à la chimiothérapie
- Pas de décès, pas de leucémie secondaire

# Accès précoce CASGEVY (exa-cel)

- Accès précoce pré-AMM octroyé le 18/01/2024 par la HAS
- Approbation EMA le 13 février 2024 (FDA 16/01/2024)
- Pour les patients TDT âgés de 12-35 ans éligibles à une greffe de CSH sans donneur HLA-identique intrafamilial
- 8 centres de traitement activés ou en cours d'activation prévoyant plutôt le traitement d'1 ou 2 patients en 2024
  - Grande quantité de CD34 à collecter (plusieurs jours voir plusieurs cycles nécessaires)
  - Délai de fabrication du médicament de 4 mois minimum.
  - Durées d'aplasie et d'hospitalisation prolongées, busulfan à dose myélo-ablative,
- Indication validée en RCP nationale



# CONCLUSIONS

- Thérapies géniques (+)
  - Correction du phénotype de la maladie
  - Pas de GVH
  - Accessibilité en l'absence de donneur
  - Évolution technologique très rapide (precision de la reparation, traitements "in vivo")
- Thérapies géniques (-)
  - Limites liées à la chimiothérapie
    - âge/atteintes d'organe/surcharge en fer
    - Toxicité immédiate et retardée
  - Durée d'hospitalisation prolongée en secteur protégé
  - Risque génotoxique encore mal évalué (long terme)
  - Diffusion limitée : procédure complexe et prix du médicament très élevé