

CONGRÈS  
d'FRANÇAIS  
d'HÉMOSTASE

10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



**SFTH**

SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE

# Médicaments de thérapie innovante (MTI) : Réponse à des besoins médicaux non satisfaits

**Anne GALY**

*Pharmacien, PhD*

*Directrice de l' Accélérateur de Recherches  
Technologiques ART-TG à l'Inserm*

# Conflit d'intérêt:

- Conseil scientifique pour CSL Behring

# Les biothérapies transforment la médecine d'aujourd'hui et de demain



Thérapies  
Cellulaires

60

Thérapies  
Géniques

24

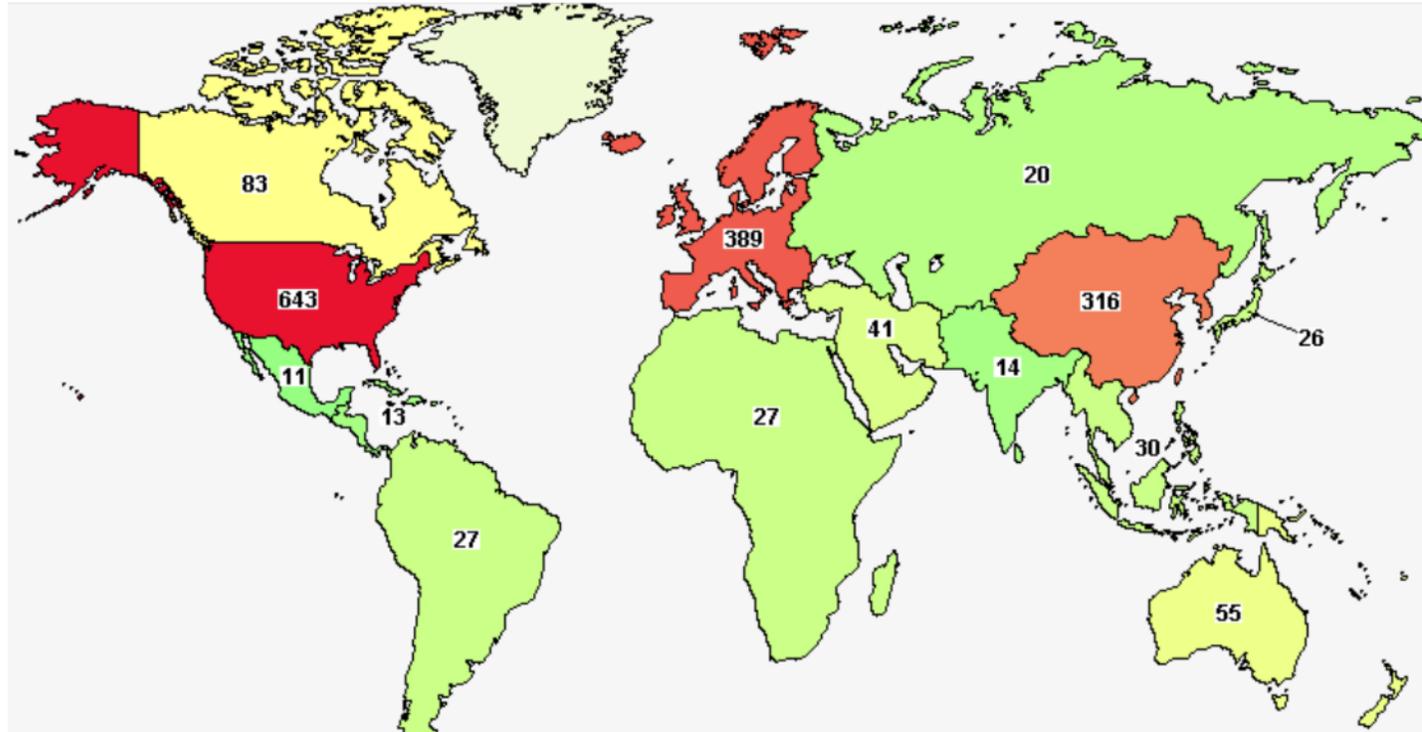
Thérapies  
ARN

21



**Nombre de biothérapies sur le marché aujourd'hui**  
d'après la Société Américaine de Thérapie Cellulaire et Génique (data report Q4 2022)

# Les thérapies géniques représentent un secteur croissant très dynamique



**Nombre d'essais cliniques  
De TG en cours par pays**

Source  
*Clinicaltrials.org*  
Critères: « études en cours,  
ouvertes, thérapie génique »  
27 avril 2023 – total 1485

**En 2025, 20% des nouveaux médicaments seront des thérapies géniques**

What are the biotechn investment themes that will shape the industry/ McKinsey 2022

# Comment définir la thérapie génique ?

**Médicaments biologiques** qui contiennent une **substance active à base d'acide nucléique** (ADN ou ARN), agissant de manière spécifique pour réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique.

**Médicaments de thérapie innovante (MTI)**, sur le plan réglementaire.

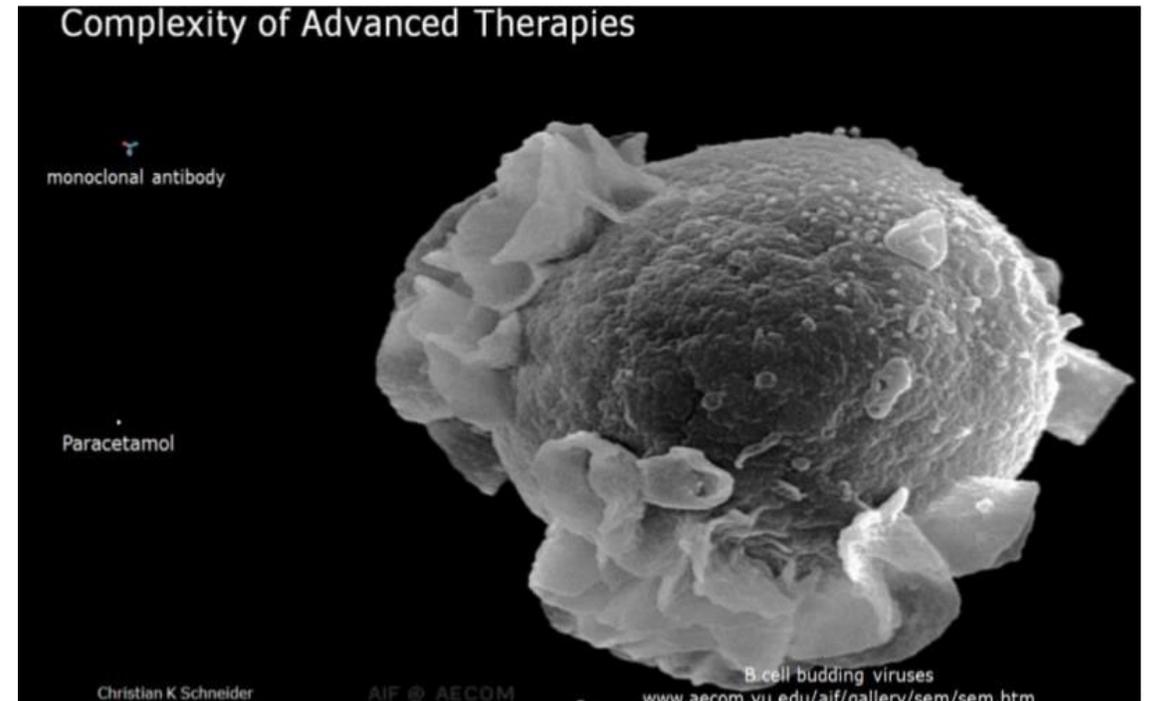
Les MTI excluent les médicaments chimiques (ex. oligos antisens) et les vaccins (ex. vaccins ARN) malgré un MOA similaire.

**Soumis à la directive européenne de 2009**

Qui précise les exigences techniques et l'approche fondée sur l'analyse de risque, la production en GMP

**Procédure centralisée** de mise sur le marché au niveau européen mais essais cliniques nationaux

**Soutien à l'innovation:** Médicaments orphelins



# 24 médicaments de thérapie génique ont reçu une AMM

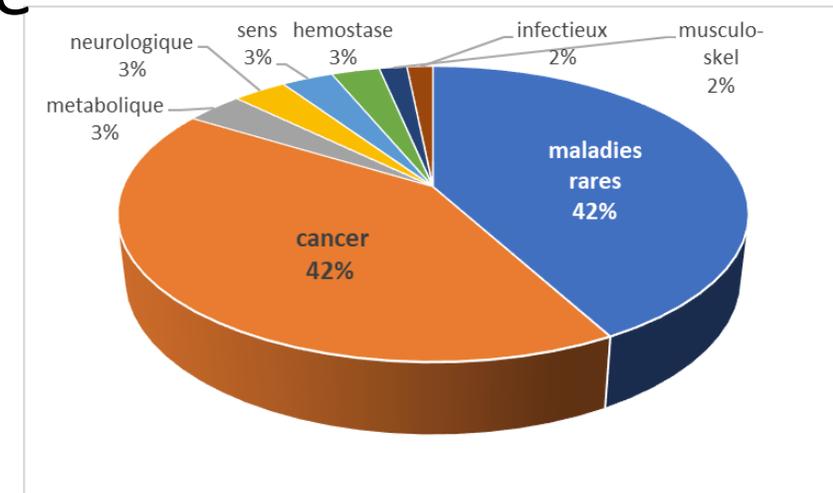
(source ASCGT quaterly data report Q4 2022 – en jaune les nouveaux Produits autorisés)

Product name	Generic name	Year first approved	Disease(s)	Locations approved	Originator company
Gendicine	recombinant p53 gene	2004	Head and neck cancer	China	Shenzhen SiBiono GeneTech
Oncorine	E1B/E3 deficient adenovirus	2005	Head and neck cancer; nasopharyngeal cancer	China	Shanghai Sunway Biotech
Rexin-G	mutant cyclin-G1 gene	2006	Solid tumors	Philippines	Epeius Biotechnologies
Neovasculgen	vascular endothelial growth factor gene	2011	Peripheral vascular disease; limb ischemia	Russian Federation, Ukraine	Human Stem Cells Institute
Imlygic	talimogene laherparepvec	2015	Melanoma	US, EU, UK, Australia	Amgen
Strimvelis	autologous CD34+ enriched cells	2016	Adenosine deaminase deficiency	EU, UK	Orchard Therapeutics
Kymriah	tisagenlecleucel-t	2017	Acute lymphocytic leukemia; diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	US, EU, UK, Japan, Australia, Canada, South Korea, Switzerland	Novartis
Luxturna	voretigene neparovec	2017	Leber's congenital amaurosis; retinitis pigmentosa	US, EU, UK, Australia, Canada, South Korea	Spark Therapeutics (Roche)
Yescarta	axicabtagene ciloleucel	2017	Diffuse large B-cell lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma; follicular lymphoma	US, EU, UK, Japan, Canada, China	Kite Pharma (Gilead)
Collategene	bepermingene perplasmid	2019	Critical limb ischemia	Japan	AnGes
Zolgensma	onasemnogene abeparvovec	2019	Spinal muscular atrophy	US, EU, UK, Japan, Australia, Canada, Brazil, Israel, Taiwan, South Korea	Novartis
Zynteglo	betibeglogene autotemcel	2019	Transfusion-dependent beta thalassemia	US	bluebird bio

Product name	Generic name	Year first approved	Disease(s)	Locations approved	Originator company
Tecartus	brexucabtagene autoleucel	2020	Mantle cell lymphoma; acute lymphocytic leukemia	US, EU, UK	Kite Pharma (Gilead)
Libmeldy	atidarsagene autotemcel	2020	Metachromatic leukodystrophy	EU, UK	Orchard Therapeutics
Breyanzi	lisocabtagene maraleucel	2021	Diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	US, Japan, EU, Switzerland, UK, Canada	Celgene (Bristol Myers Squibb)
Abecma	idecabtagene vicleucel	2021	Multiple myeloma	US, Canada, EU, UK, Japan	bluebird bio
Delytact	teserpaturev	2021	Malignant glioma	Japan	Daichi Sankyo
Relma-cel	relmacabtagene autoleucel	2021	Diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	China	JW Therapeutics
Skysona	elivaldogene autotemcel	2021	Early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)	US	bluebird bio
Carvykti	ciltacabtagene autoleucel	2022	Multiple myeloma	US, EU, UK, Japan	Legend Biotech
Upstaza	eladocagene exuparovec	2022	Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency	EU, UK	PTC Therapeutics
Roctavian	valoctocogene roxaparovec	2022	Hemophilia A	EU, UK	BioMarin
Hemgenix	etranacogene dezaparovec	2022	Hemophilia B	US	uniQure
Adstiladrin	nadofaragene firadenovec	2022	Bladder cancer	US	Merck & Co

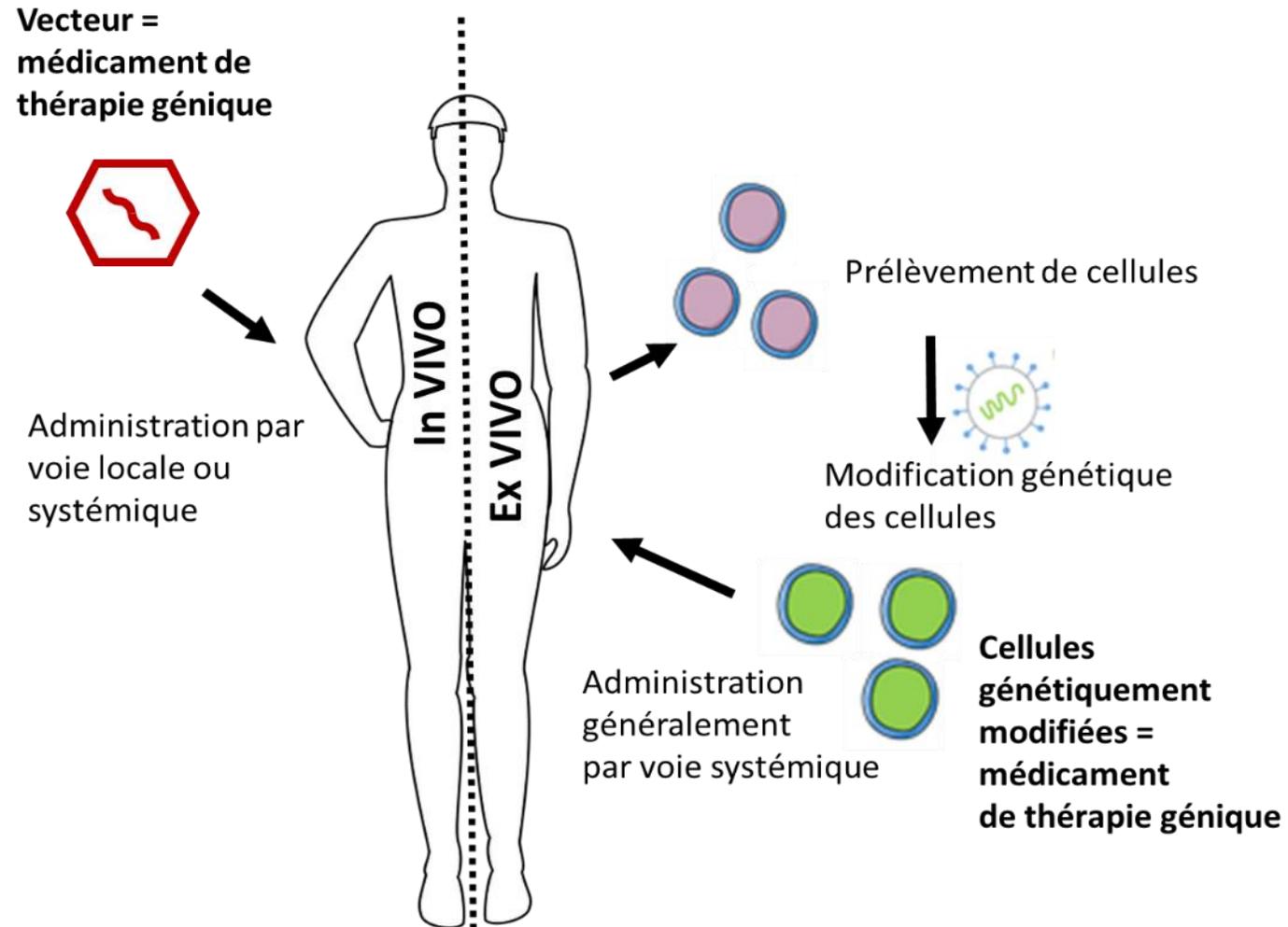
# Avec + 2000 produits en développement à quelles maladies s'adresse la thérapie génique ?

- Cancer et maladies rares sont les indications les + fréquentes des thérapies géniques en cours d'essai clinique <sup>1</sup>
- D'autres conditions fréquentes sont testées (métabolique, neurologique)
- ¼ des thérapies développées sont in vivo <sup>1</sup>

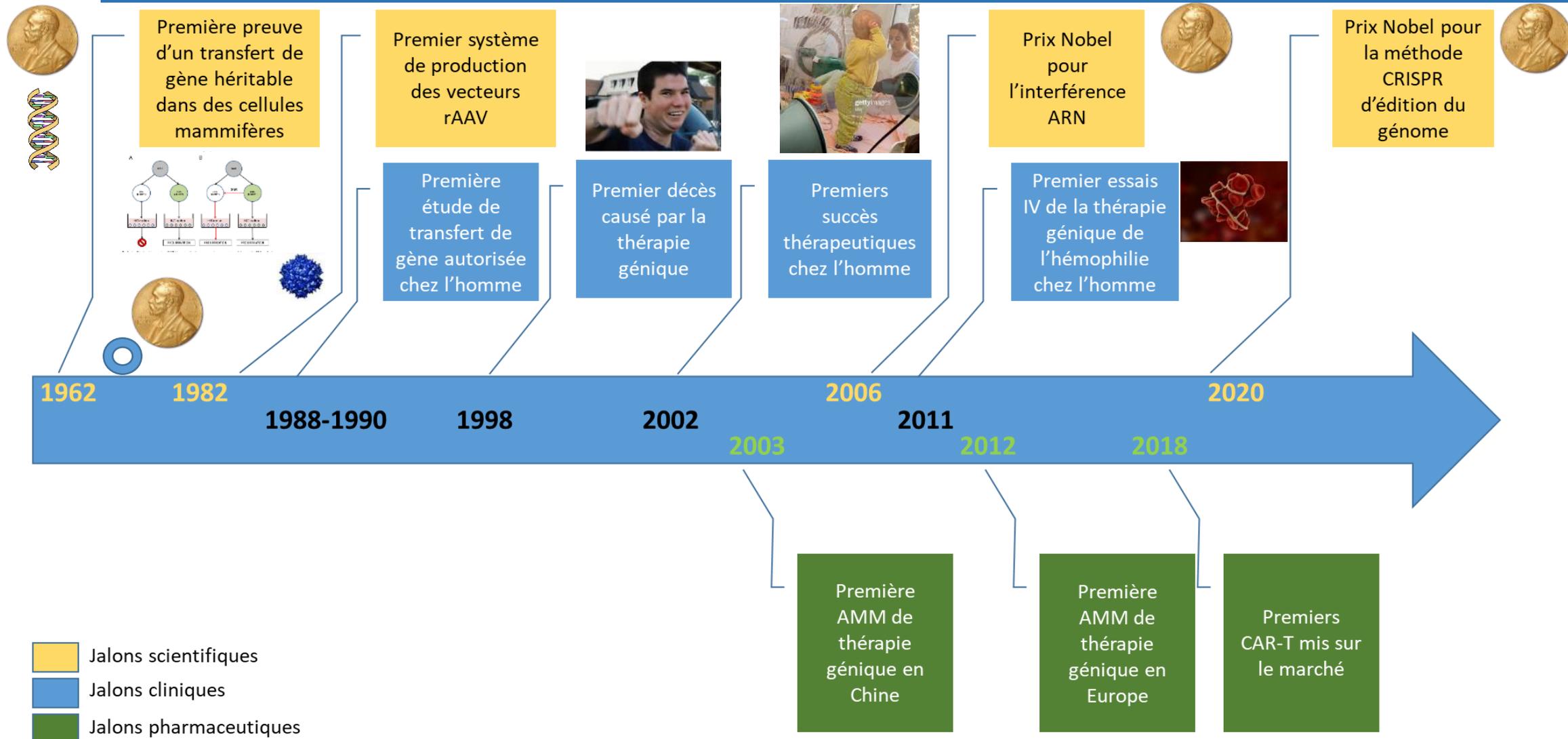


<sup>1</sup> ASGCT Q4 2022 report

# Diverses modalités d'administration de la thérapie génique

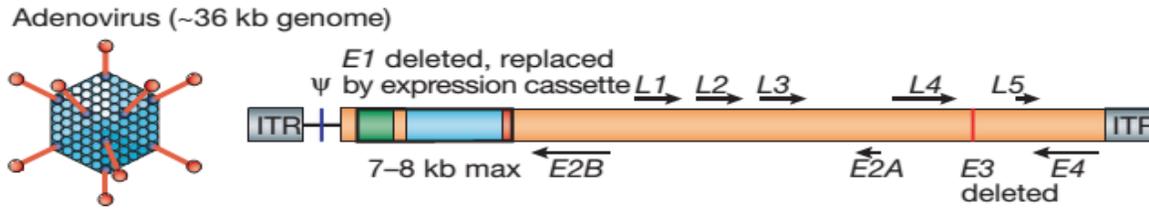


# Grandes étapes de la thérapie génique



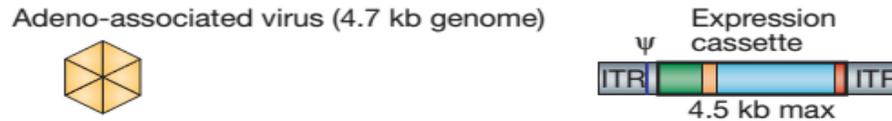
# Les outils de thérapie génique: un élément clef du succès

ADN double brin



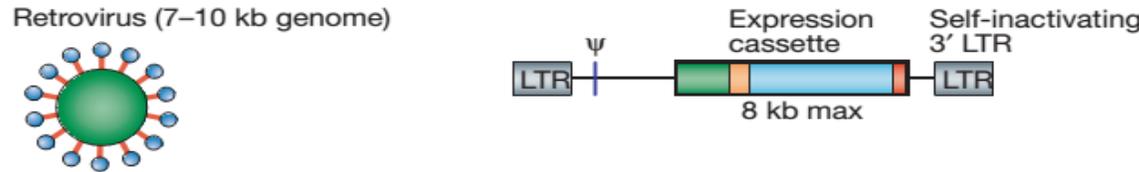
Cellules quiescentes et en division

ADN simple brin



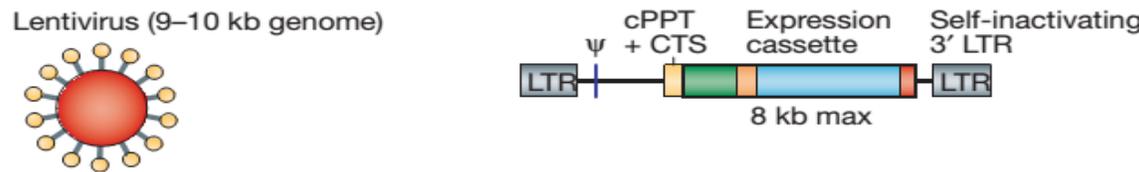
Tissus post-mitotiques

ARN avec Cycle ADN



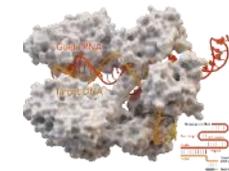
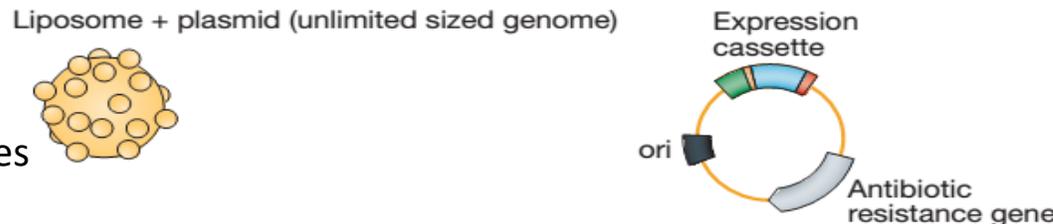
Cellules en division

ARN avec Cycle ADN



Cellules quiescentes

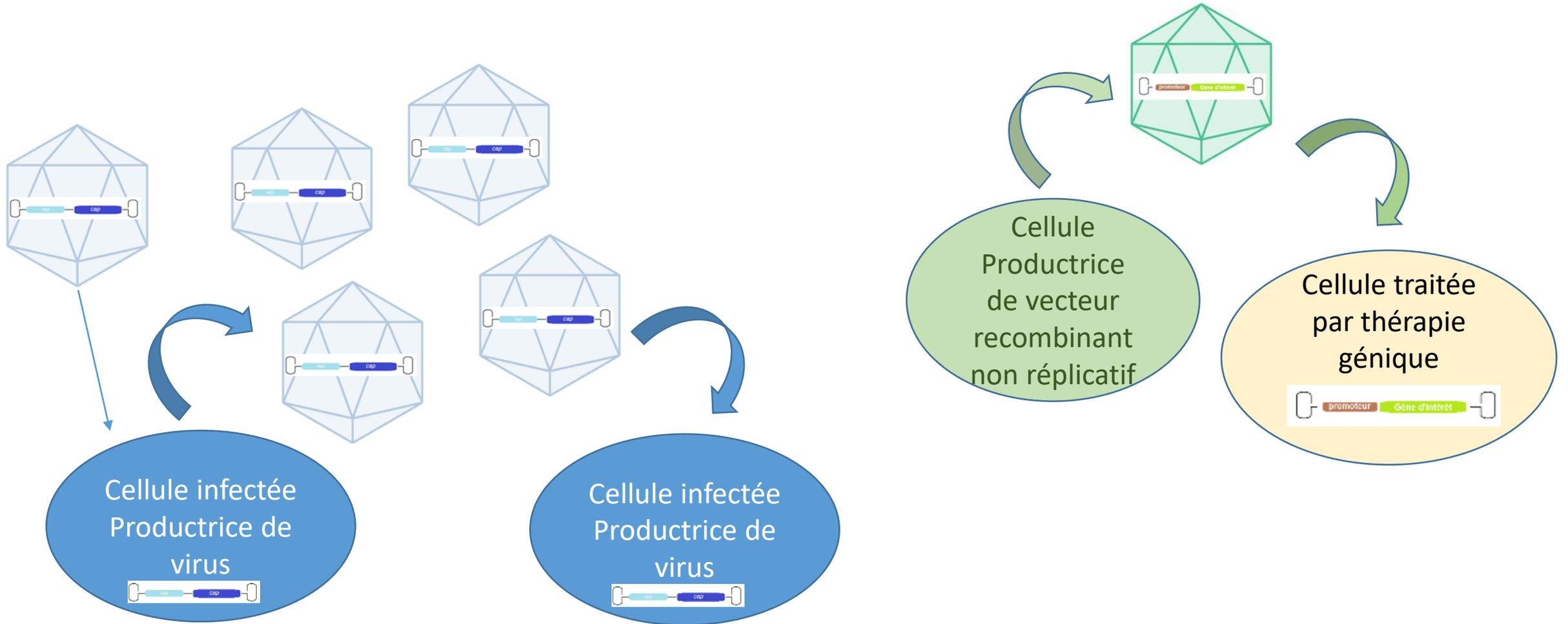
ADN divers  
 ARNs divers  
 Complexes protéiques



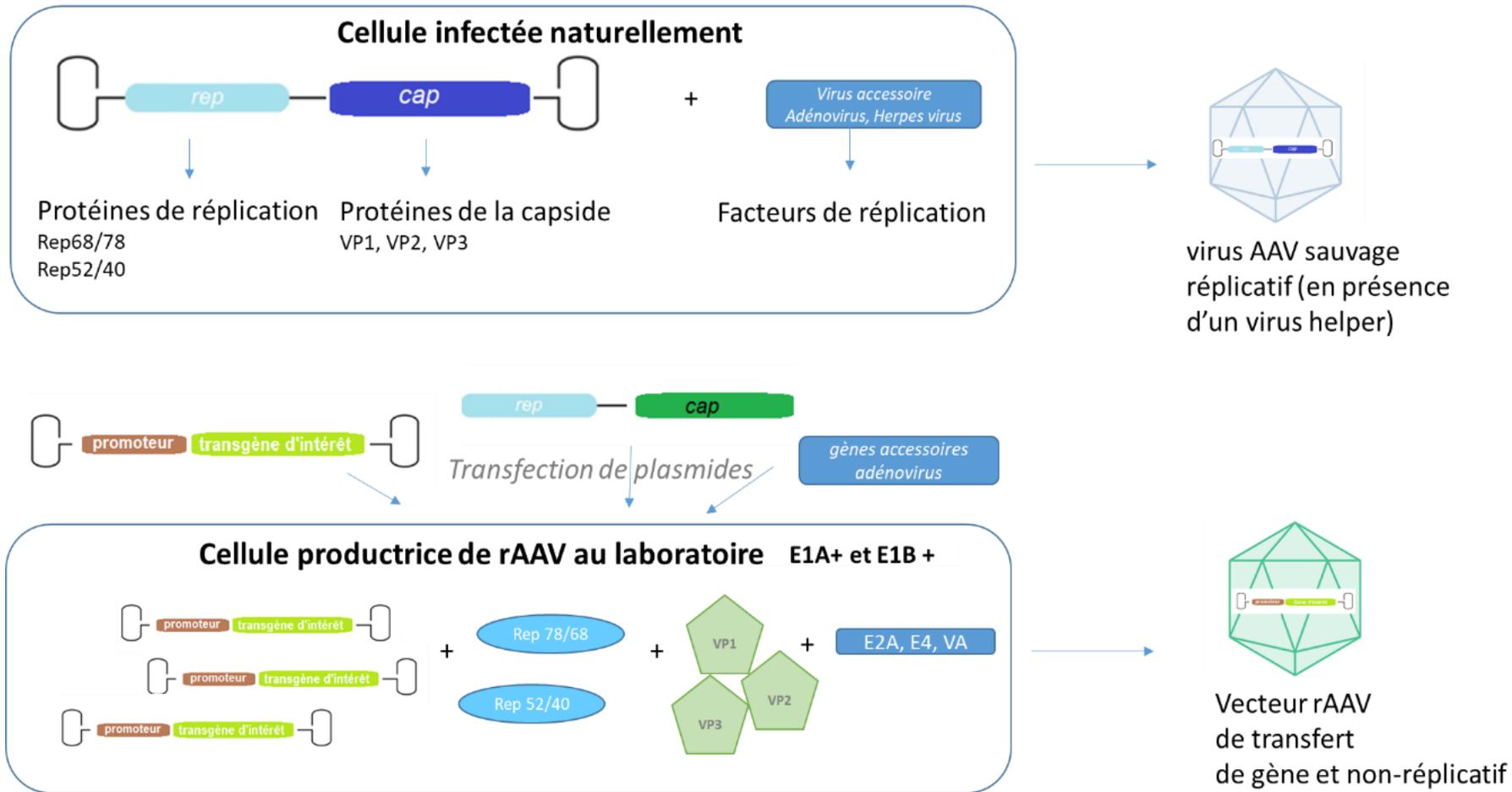
CRISPR  
 Edition du génome

Adapted from Sheridan, Nature Biotech, 2011

# Virus ou Vecteur ?



# Virus / Vecteur: Déconstruire le virus et produire le vecteur

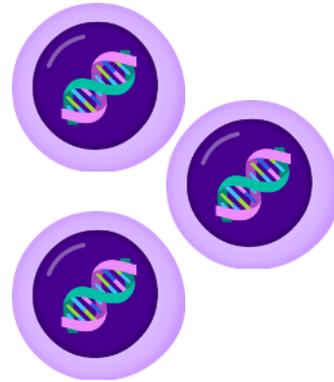


# Que peut faire la thérapie génique ?

# Guérir des déficits immunitaires



*Rivers et al. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. BJH 2019*



Cellules souches  
sanguines  
Transfert de gène



*The Guardian*



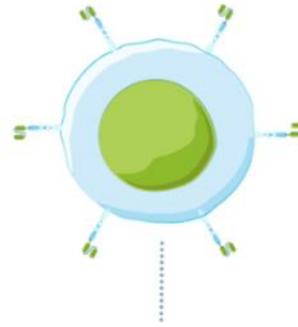
*blog.dana-farber.org/insight/2017*

# Mettre en rémission des cancers avancés et réfractaires



Leucémie, greffe de moelle, rechute,  
cellules CAR-T, rémission

Source: Antony Nolan Blog



Lymphocytes  
CAR-T  
Ingénierie

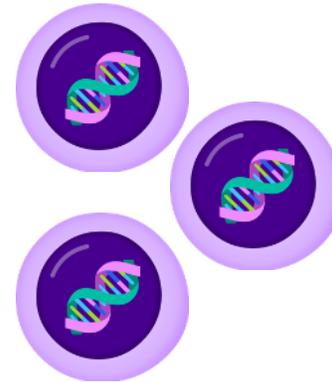


Scott was the 9th patient in the UK to participate in a CAR T-cell therapy trial, following a relapse from Acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Scott shares with us how this treatment option

10 mai 2023

MED-FRA-COA-00036

# Arrêter les crises de la drépanocytose

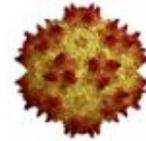


Cellules souches  
sanguines  
RNA interference



Source: The New York Times

# Changer le futur d'enfants atteints d'amyotrophie spinale



Vecteur rAAV  
Transfert de gène

NIH @NIH

Suivre

.@NIHDirector on the Hill: One exciting advancement comes from Jerry Mendell's team at @nationwidekids, who tested gene therapy in 15 infants w/severe SMA. 100% of the infants who got the highest dose were alive at 20 months. Some, like Matteo here, were able to walk. #NIH

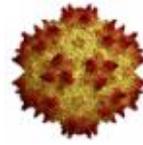


Source: NIH

# Donner une vie normale aux hémophiles



Matt receiving gene therapy for hemophilia A at Boston Children's



Vecteur rAAV  
Transfert de gène

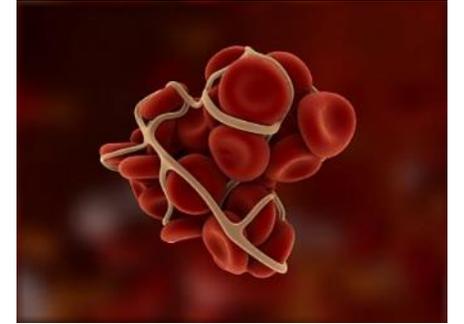


Matt with his wife, Ashley, and son, Daxton

Source: Boston Children's

# La thérapie génique de l'hémophilie: Un paradigme

# Thérapies géniques de l'hémophilie A ou B



NIH 2014

Maladies monogéniques sévères

Traitement par des concentrés de FVIII ou FIX

Preuves de principe d'efficacité thérapeutique par le transfert de gène (Fact VIII ou Fact IX) a été démontrée dans de nombreuses études

Essais cliniques pionniers chez l'homme, avec des résultats transformatifs

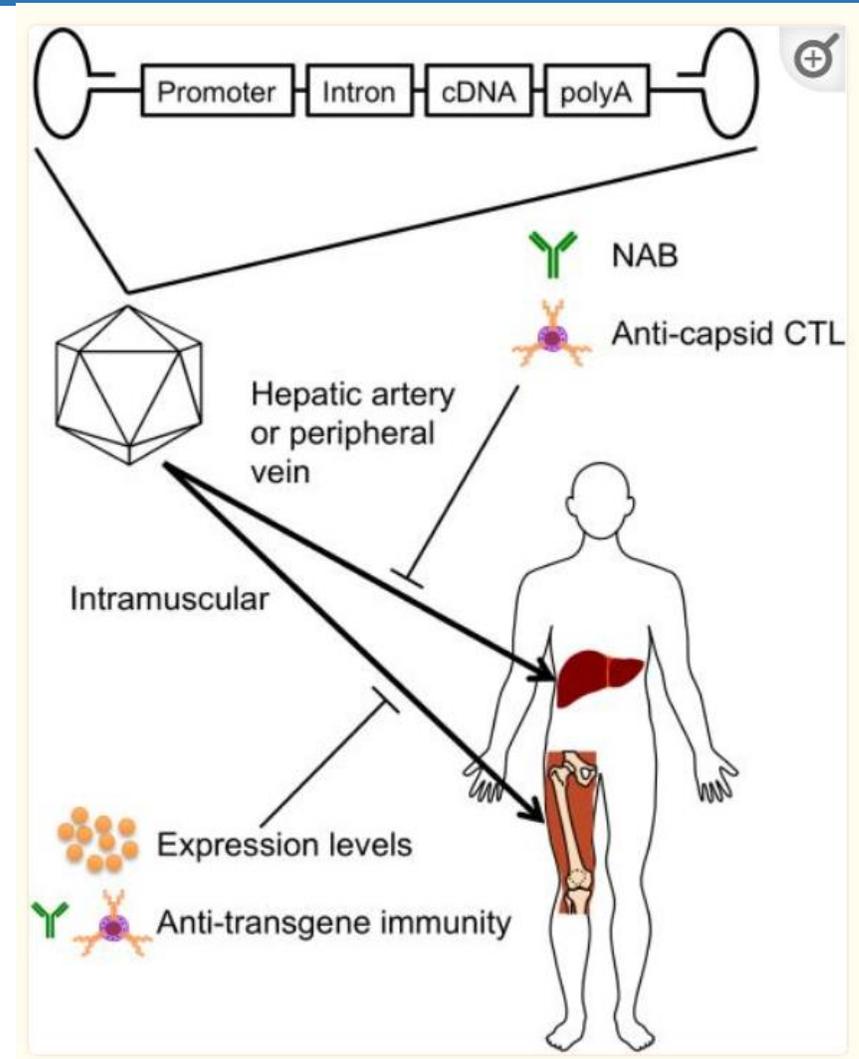
# Mise au point de thérapies géniques de l'hémophilie B

2000  
 Mise au point de cassettes d'expression et de transfert de gène (études dans les modèles animaux)

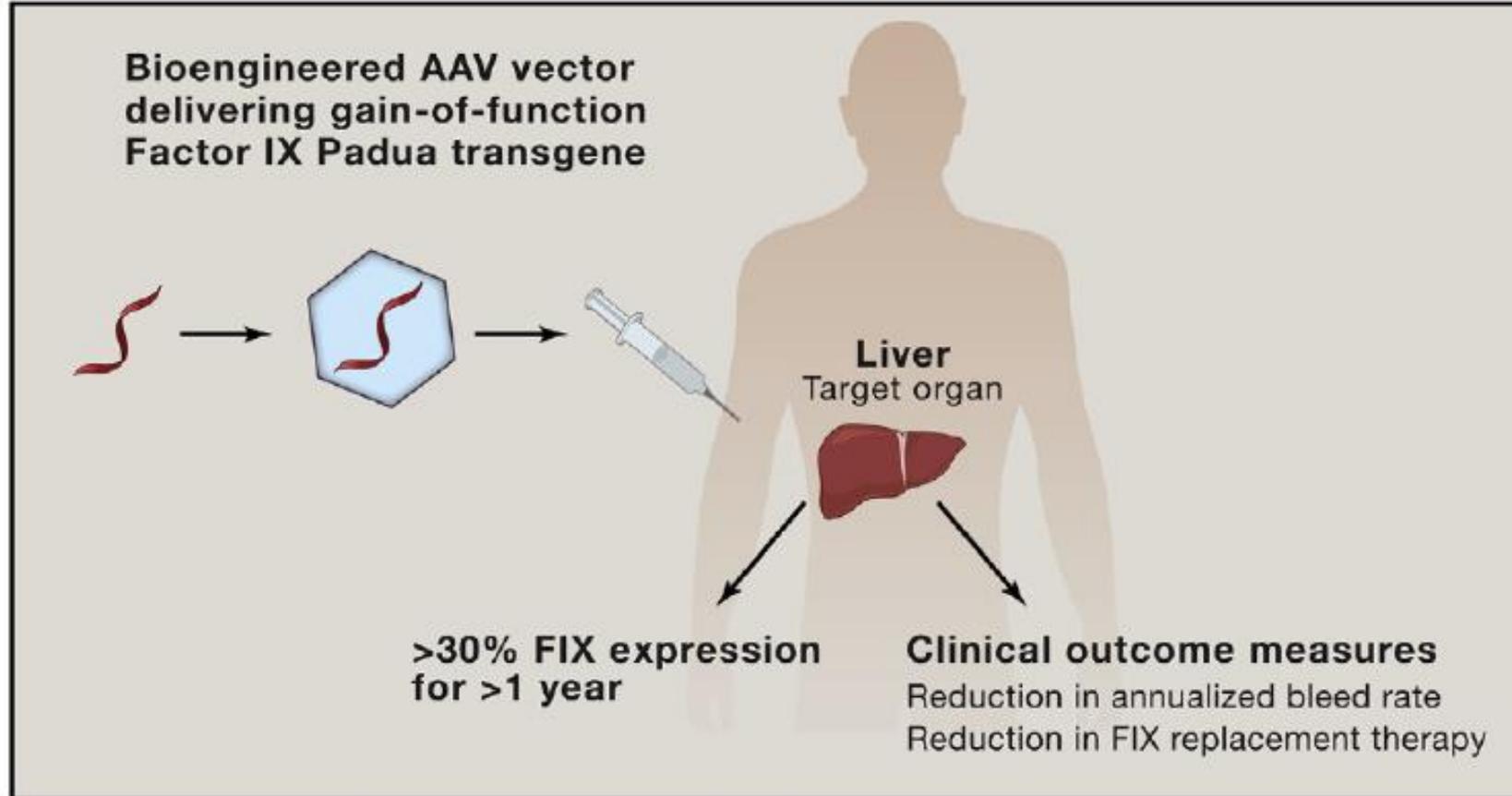
2006  
 Premiers essais cliniques chez l'homme. Injection intraportale.  
 Mise en évidence d'hépatotoxicité et de réponses immunes contre le vecteur non prédites auparavant.

2011  
 Transfert de gène par voie intraveineuse pour expression du Fact IX dans les hépatocytes

2022  
 Etudes phase III et AMMs

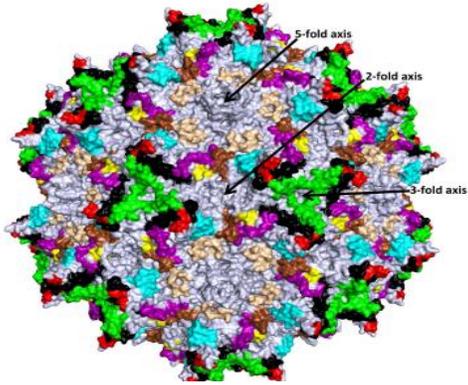


# Thérapie génique de l'hémophilie B: Une cible le foie, une fois



*Lillicrap D. Cell 2017*

# Exemple des vecteurs viraux adéno-associés (rAAV)



Yu-Shan Tseng and Mavis Agbandje-McKenna  
 Frontiers in Immunology, 2014

Très petit dependovirus, 26nm

Non-pathogénique

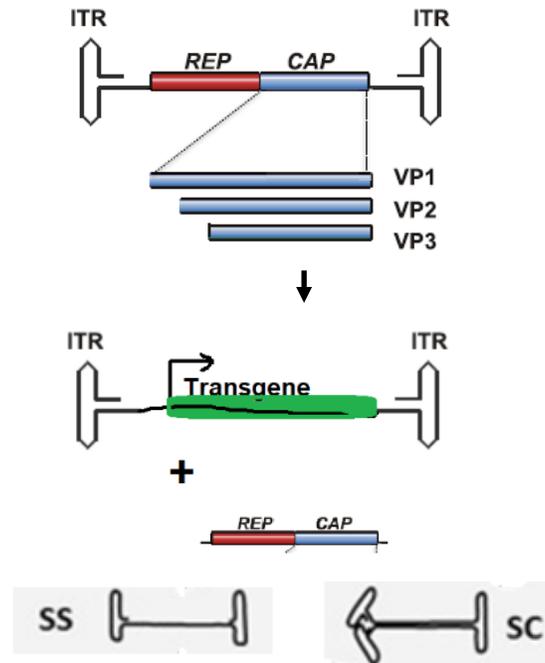
Génome DNA flanqué par ITRs

Essentiellement épisomal

Plusieurs sérotypes de capsides naturelles ou ingénierées.

La capside définit le tropisme de la particule, et son immunogénicité

Les particules entrent dans les cellules via des récepteurs et facteurs d'attachement



Adapted from Buening and Srivastava, MMCD 2019

+250 études cliniques en cours

@clinicaltrials.gov

Maladies rares

hémophilie A/B, LCA, LOHN, choroideremia, MPS,

maladie de Pompe, myopathie de Duchenne,

XLMTM, maladie de Crigler Najjar.....

Maladies fréquentes

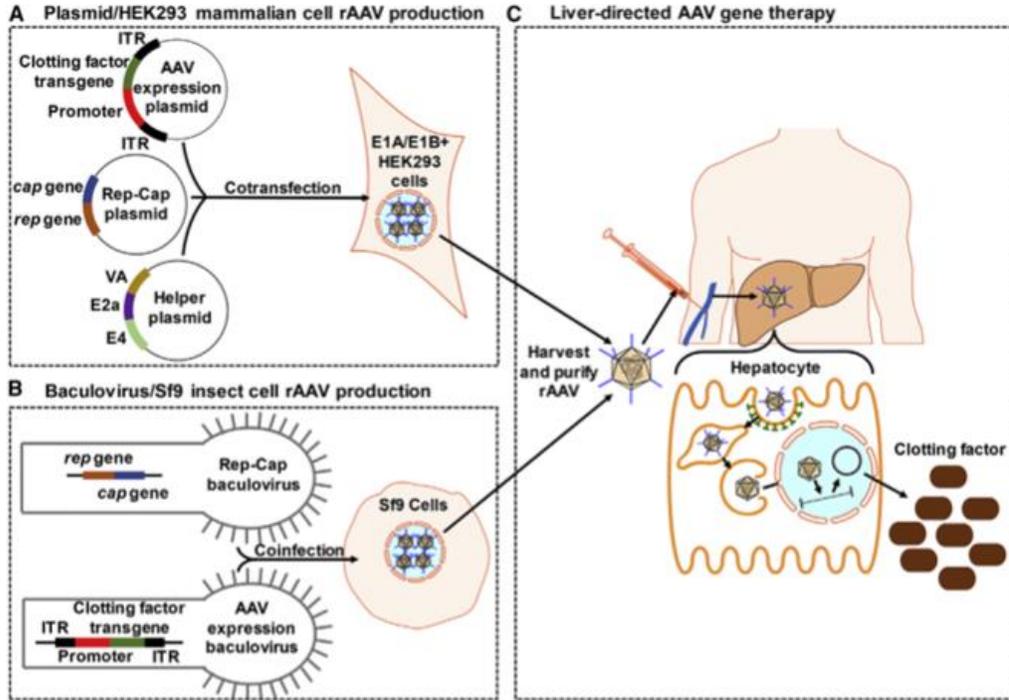
Parkinson, Alzheimer, dégénérescence maculaire

Review by Mendell et al. Mol Ther 2021

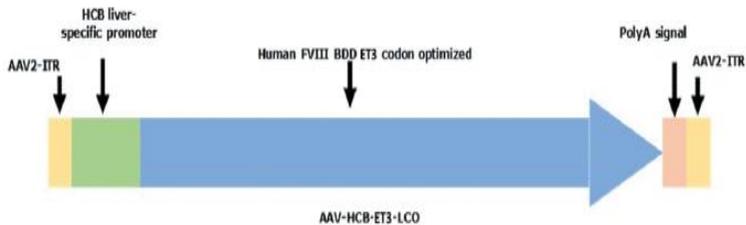
Modes d'actions possibles avec rAAVs:

- **Transfert de gène**
- Ingénierie (par ex. optogénétique)
- Edition du génome
- Vaccins

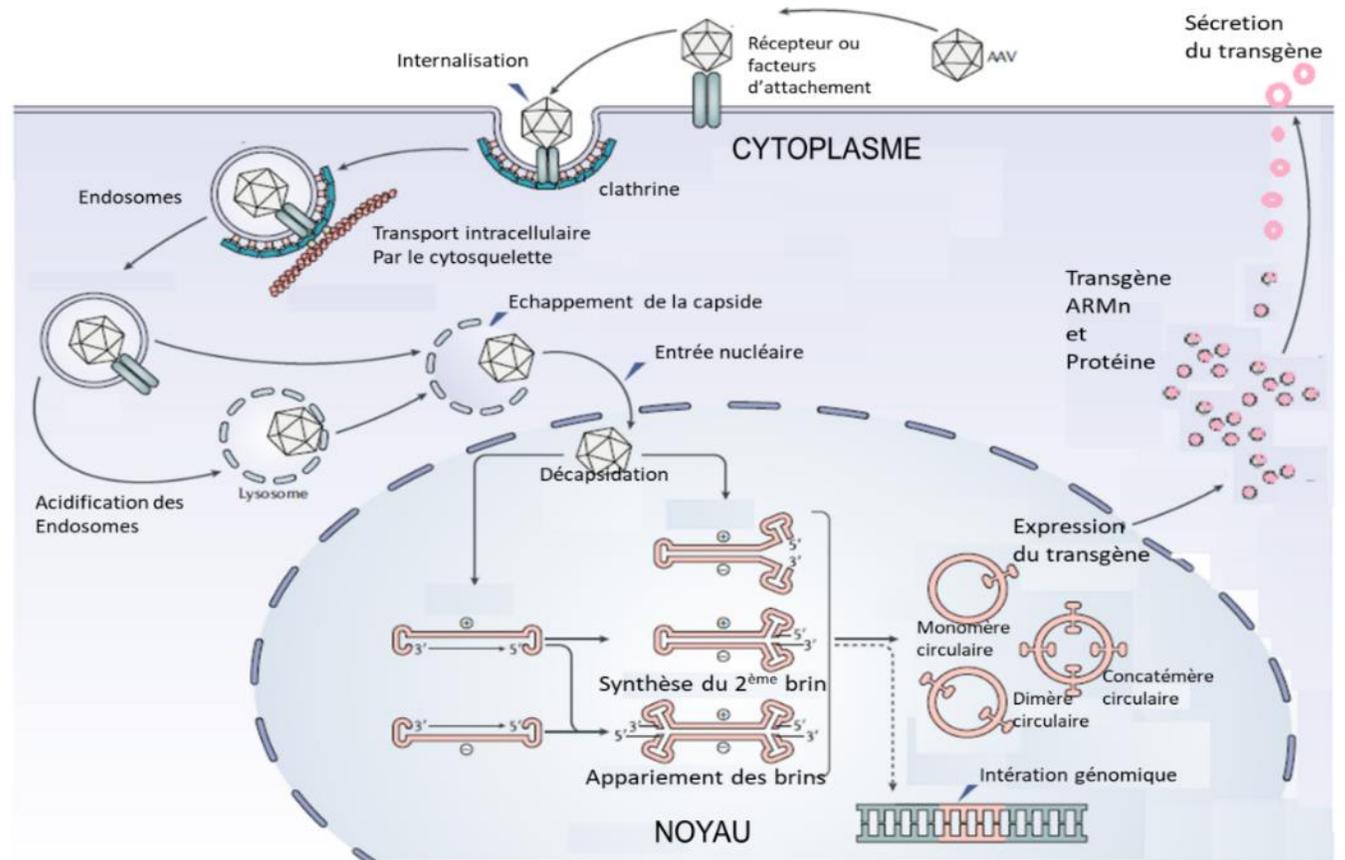
# Transfert de gène avec rAAV



Butterfield et al. Mol Ther 2020



## Fact VIII ou IX



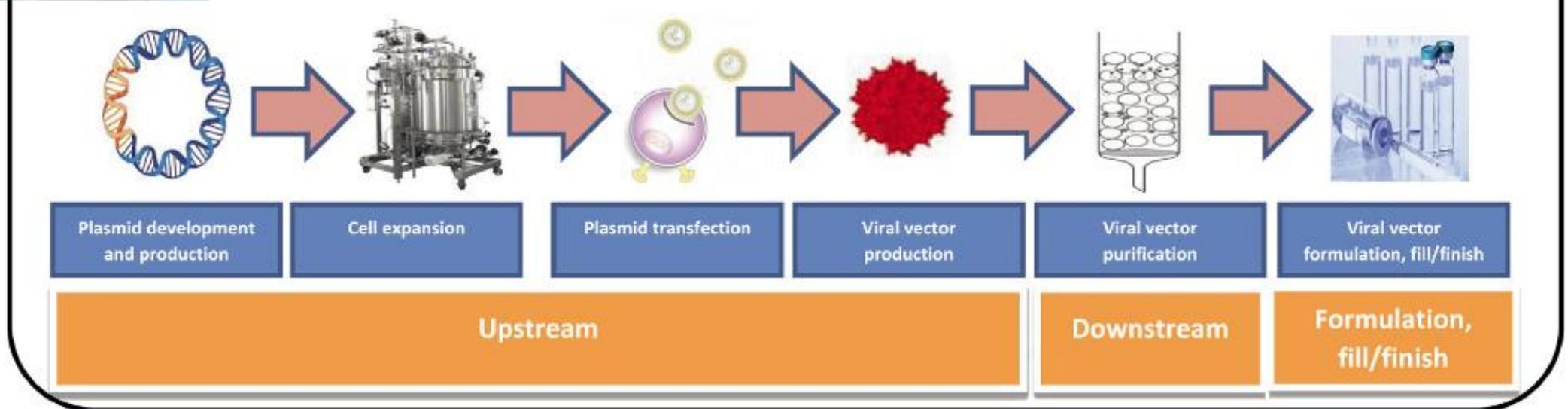
Adapted from Wang et al. 2019

# Bioproduction de vecteurs rAAV pour la thérapie génique: échelles industrielles



A. Srivastava et al. / Journal of Pharmaceutical Sciences 110 (2021) 2609–2624

## AAV viral vector manufacturing workflow

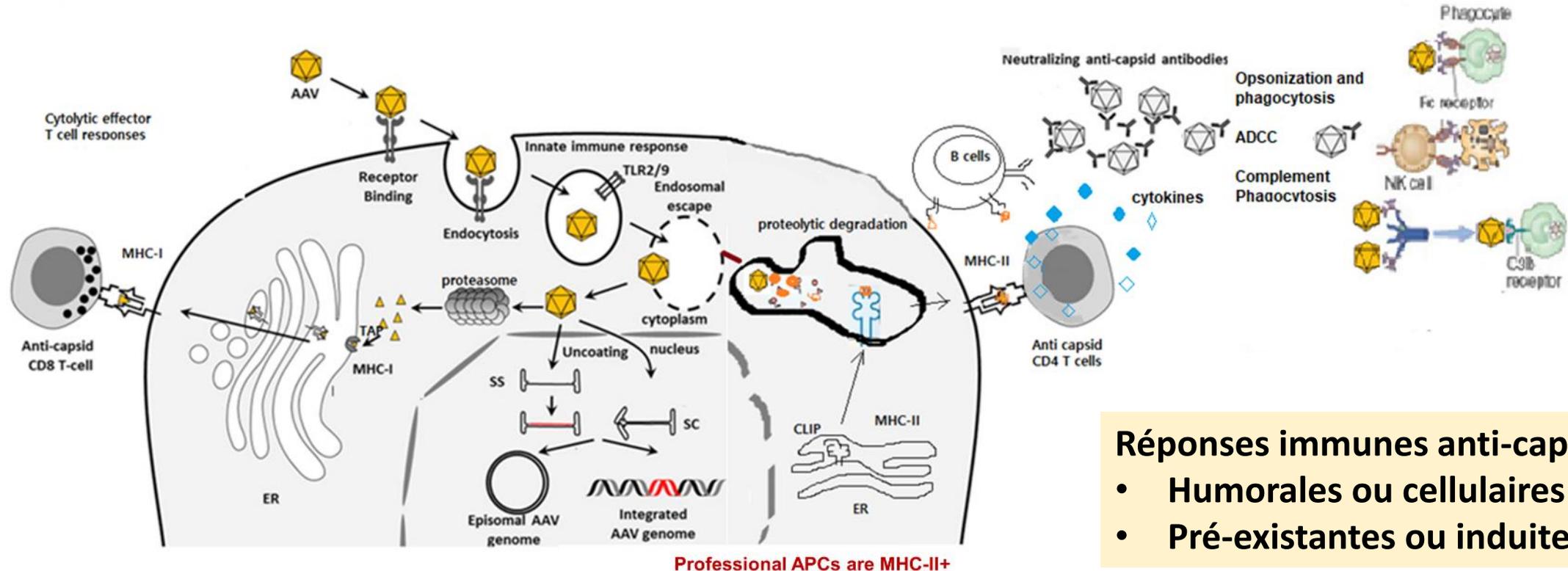


**Durée de plusieurs semaines - Coûts élevés**

# Réponses immunes contre les rAAV in vivo

## Capsid-specific cytolytic T cells

## Strong capsid humoral response



**Réponses immunes anti-capside**

- Humorales ou cellulaires
- Pré-existantes ou induites

*Adapted from Collela et al. Mol Ther Methods & Clin Dev. 2018*

*Sudres et al. Mol Ther 2012*

*Ferrand et al. Mol Ther 2015*

# Considérations autour de la thérapie génique de l'hémophilie: Aspects liés à l'utilisation des AAV

**Effet dose:** Equilibre entre effet thérapeutique et absence d'effets secondaires

**Hépatotoxicité:** Augmentation des enzymes hépatiques associée à une perte du transgène.  
Gérable sur le plan clinique mais comment l'éviter ?

**Inclusions:** Une partie de la population est séropositive et possède des anticorps neutralisants contre la capsid d'AAV. Comment les traiter ?

**Stabilité:** L'effet de la thérapie génique sera-t-il durable ? Faudra t-il redoser ?

**Insertions:** Les vecteurs rAAV restent épisomaux mais y a-t-il une intégration même minime qui pourrait avoir des conséquences ?

**Industrialisation** et coût des thérapies

# Aujourd'hui la thérapie génique de l'hémophilie répond à un besoin médical inassouvi

Plusieurs centaines de patients traités dans des essais cliniques

Deux produits autorisés pour la thérapie génique de l'hémophilie A ou B

Efficacité démontrée (réduction des saignements et des injections de Facteurs VIII ou XI..)

Hépatotoxicité gérable sur le plan clinique

Suivi des patients pendant 15 ans pour mesurer l'efficacité et de la sécurité des traitements.

**Merci de votre attention**

**[anne.galy@inserm.fr](mailto:anne.galy@inserm.fr)**

**[www.art-tg.com](http://www.art-tg.com)**