

Flora Peyvandi : L'objectif de ma présentation, et d'une foule d'activités de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) au cours des prochaines années, porte sur l'éducation, plus particulièrement dans le domaine complexe de la thérapie génique : comment elle fonctionne, ses implications pour le patient et pour le médecin, et les méthodes que nous pouvons employer pour obtenir les connaissances dont nous avons besoin.

Le traitement de l'hémophilie est une thérapie de remplacement reposant sur l'administration intraveineuse d'un facteur de coagulation déficient. Aux patients atteints d'hémophilie A, nous administrons le facteur VIII. Dans le cas de l'hémophilie B, nous administrons le facteur IX.

Le traitement de l'hémophilie a connu des améliorations majeures, notamment par rapport aux années 1950, au cours desquelles les patients hémophiles étaient traités avec du sang total. Par la suite, d'autres traitements ont été introduits, que ce soit le plasma frais congelé (PFC) et le cryoprécipité, puis dans les années 1970, un produit dérivé du plasma. Malheureusement, nous avons ensuite connu une période très difficile avec la contamination de nos patients avec des virus tels que ceux de l'hépatite C et du VIH.

Puis au cours des années 1990, nous avons eu l'opportunité de tirer avantage du clonage des gènes du facteur VIII et du facteur IX obtenus pendant les années 80, ce qui a mené à la mise sur le marché de la première génération de facteur VIII recombinant en 1992. En 1994, le développement de la deuxième génération de facteur VIII recombinant a encore apporté une amélioration considérable en réduisant les taux de protéines humaines dans les produits et en les rendant plus sûrs.

Cela signifie que le problème du VIH et VHC a pratiquement été résolu, ainsi que la majeure partie des problèmes liés aux infections transmises par l'utilisation de produits dérivés du sang. En 2015, la quatrième génération de facteur VIII recombinant mise sur le marché ne contenait aucune protéine d'origine humaine.

L'innocuité et la sécurité du produit ont vraiment représenté l'aspect le plus important de l'évolution que j'ai mentionnée jusqu'ici. Nous avons totalement intégré comment les deux étapes d'inactivation du virus, par la chaleur d'une part et par le solvant-détergent d'autre part, ajoutés aux techniques de purification, telles que la filtration, contribuaient à rendre les produits de plus en plus sûrs.

Pendant cette période, les stratégies thérapeutiques ont également évolué. A l'origine, les patients étaient traités uniquement à la demande par des traitements ponctuels administrés pendant les saignements. Mais par la suite, nous avons pris conscience que les tableaux cliniques de nos patients



atteints d'hémophilie légère ou modérée étaient sensiblement différents de ceux de nos patients atteints d'hémophilie sévère (activité inférieure à 1 %).

En effet, le nombre de saignements spontanés chez des patients présentant un taux résiduel de facteurs d'environ 1 à 3 %, était nettement inférieur à celui des patients atteints d'hémophilie sévère. Cette observation a constitué un tournant pour nos médecins qui ont alors compris qu'il fallait modifier le phénotype des patients sévères par le biais d'une thérapie prophylactique impliquant des perfusions intraveineuses régulières du facteur de coagulation déficient, ceci afin de modifier leur profil hémorragique. Cette approche thérapeutique est toujours d'actualité avec 2 ou 3 perfusions intraveineuses par semaine chez les patients atteints d'hémophilie A, et environ 2 par semaine pour les patients atteints d'hémophilie B.

Bien que la sécurité des produits se soit fortement améliorée, la situation est restée compliquée. Recevoir 2 ou 3 perfusions intraveineuses par semaine en particulier chez les adolescents et les enfants n'est pas simple. Se pose le problème de l'accès veineux pour le patient et les complications de thrombose ou d'infection, rendant la situation très difficile à la fois pour les patients et aussi pour leurs parents.

Cette nécessité d'injections fréquentes s'explique par la demi-vie courte des facteurs injectés. Cette approche implique également la gestion de pics et de creux dans les taux de facteurs. Ainsi, les taux étaient élevés immédiatement après l'injection et beaucoup plus bas 8 à 12 heures après. Cela signifie que nos patients n'étaient pas totalement protégés, parce que leurs taux de facteurs n'étaient pas stables. Il fallait donc améliorer cet aspect de l'approche thérapeutique afin d'accroître la protection de nos patients.

Par conséquent, même si les produits standards avaient apporté des améliorations réelles dans la qualité de vie de nos patients, avec la possibilité de traitements à domicile grâce à la prophylaxie, ils n'étaient pas encore optimaux. Cela explique pourquoi, au cours des dix dernières années, le traitement de l'hémophilie s'est encore considérablement amélioré, avec le développement d'options thérapeutiques novatrices visant à optimiser la prise en charge des patients possédant ou non des inhibiteurs.

Maintenant, qu'est-ce qu'un inhibiteur ? Les inhibiteurs sont des anticorps, dirigés essentiellement contre le facteur VIII, et parfois contre le facteur IX, qui neutralisent l'activité de ce facteur. En conséquence, les patients ne peuvent plus être traités avec le facteur VIII (ou IX) et nécessitent une thérapie plus intensive et bien plus onéreuse, faisant appel à ce que nous appelons «agent de contournement ».

Quelles sont ces options thérapeutiques novatrices ? Trois stratégies de traitement ont été proposées au cours des dernières années, et leur



développement progresse considérablement. La première concerne les produits à demi-vie prolongée, la deuxième est une thérapie non substitutive et la troisième est la thérapie génique. Je vais vous montrer où nous en sommes avec les résultats de chaque catégorie de produits.

Dans le cas des produits à demi-vie prolongée, deux types de stratégie ont été employés. La première, sur la gauche, est appelée PEGylation. Il s'agit d'un couplage chimique entre le polyéthylène glycol et le facteur VIII (ou IX) recombinant, ce qui permet d'accroître le volume hydrodynamique des molécules, et empêche ainsi la clairance de cette molécule par les reins. La taille du groupement PEGylé peut varier de 5 à 10, 20, 40 ou même 60 kilodaltons.

La deuxième catégorie de produits à demi-vie prolongée comprend les protéines de fusion, obtenues par liaison d'un fragment cristallisable de type Fc (région d'une molécule d'immunoglobuline G) ou d'une molécule d'albumine au facteur VIII recombinant ou au facteur IX recombinant. Cette stratégie réduit également la clairance par les reins et augmente la demi-vie du produit dans la circulation sanguine. Le second mécanisme de prolongation de la demi-vie est que le fragment Fc et l'albumine sont recyclés par leur interaction avec le récepteur du ligand Fc exprimé à la surface des cellules endothéliales, ce qui augmente la demi-vie de ces molécules.

Comme je le disais, les technologies poursuivies ont donc été la PEGylation et les fusions. Différentes compagnies ont exploré ces deux stratégies, conduisant au développement de quatre produits pour le facteur VIII (trois produits PEGylés et un produit recombinant par fusion avec un fragment Fc) et trois produits pour le facteur IX en utilisant les trois techniques (un produit PEGylé, un produit recombinant par fusion avec un fragment Fc et un produit recombinant par fusion avec l'albumine).

Les principales questions sont les suivantes. Lequel de ces produits est le meilleur en termes d'innocuité et d'efficacité ? Disposons-nous en tant que médecin, de suffisamment de données pour comprendre quel produit est plus sûr ou efficace que les autres ?

J'ai tenté de rassembler toutes les données. Pour le facteur VIII, il semble que nous obtenons une augmentation de demi-vie d'environ 50 à 60 % et cela est similaire pour l'ensemble des produits. L'impact de cette augmentation sur la qualité de vie des patients a été une réduction du nombre de perfusions d'environ 30 à 35 %/an pour les patients atteints d'hémophilie A.

Et qu'en est-il de la protection ? J'ai expliqué auparavant que la prophylaxie est une méthode qui permet de conserver un taux de facteur VIII ou de facteur IX supérieur à 1 %. Mais avec la demi-vie des produits standards et le



nombre de perfusions utilisées, il était extrêmement difficile d'atteindre un taux minimum de 3 à 5 % permettant d'assurer la protection des patients. Par contre avec les facteurs à demi-vie allongée, certains patients peuvent atteindre des taux de 3 %, voire même un peu plus.

Si nous rassemblons toutes ces données, nous pouvons conclure que le recours à des produits à demi-vie prolongée pourrait convertir les patients atteints d'hémophilie A sévère en patients avec un phénotype modéré. Cela signifie moins de saignements et moins de perfusions. Nous avons désormais besoin d'obtenir plus de données de la vie réelle pour prédire l'efficacité du traitement chez ces patients dans le futur.

Pour le traitement de l'hémophilie B, nous avons constaté que les stratégies de prolongation de demi-vie des produits avec le facteur IX sont beaucoup plus efficaces et que les résultats sont beaucoup plus prometteurs. Une augmentation de demi-vie d'environ 3 à 6 fois a été constatée pour les produits de fusion avec le fragment Fc jusqu'aux produits de fusion avec l'albumine et finalement aux produits PEGylés. Cela se traduit par une réduction du nombre de perfusions d'environ 50 à 65 % pour les patients atteints d'hémophilie B. De plus, les taux minimums ont augmenté considérablement, jusqu'à 5-10 unités internationales. D'un point de vue clinique, cela signifie que les patients présentant une hémophilie B sévère pourraient être convertis en patients présentant phénotype mineur. Il s'agit donc d'une amélioration très importante de la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie B.

En conclusion sur les produits à demi-vie prolongée, nous pouvons dire que nous avons atteint l'objectif pour le facteur IX. En ce qui concerne le facteur VIII, nous avons obtenu un résultat partiel qui s'est révélé tout de même intéressant, en ce qui concerne la réduction du nombre de perfusions année de 30-35 % par an, mais nous voulons davantage.

Pourquoi cette limitation existe-t-elle pour le facteur VIII ? Nous avons obtenu une réduction du nombre de perfusions, une augmentation du taux minimum de facteur VIII et une diminution du nombre de saignements, et les données de la vie réelle vont continuer à s'accumuler. Malgré tout, nous n'avons pas obtenu des résultats à la hauteur de ce que nous avions prévu.

Quelle en est la raison ? La raison est que le facteur VIII circule dans le sang en association avec une molécule qui le protège, le facteur von Willebrand. Et la demi-vie du facteur von Willebrand dans la circulation sanguine est de 18 heures. Il est donc impossible de prolonger la demi-vie du facteur VIII, au-delà de ce que le facteur Willebrand ne permet, à moins de modifier notre stratégie. C'est pourquoi les prochaines générations de produits à demi-vie prolongée contiennent un fragment du facteur von Willebrand. En fait, deux



d'entre eux sont déjà disponibles pour des essais cliniques, mais ne sont pas encore commercialisés.

Le premier est une molécule de facteur VIII recombinant associée à un fragment Fc, fusionnée au fragment D'D3 du facteur von Willebrand et à la séquence XTEN, un polypeptide biodégradable qui réduit la clairance par les reins. Le deuxième est le produit d'une fusion entre une molécule monocaténaire de facteur VIII recombinant et l'albumine, présentant une demi-vie prolongée, qui est également ajoutée au D'D3 du facteur von Willebrand.

Si on examine les résultats obtenus pour la première molécule que j'ai mentionnée, soit le facteur VIII recombinant avec fragment Fc lié au facteur von Willebrand et XTEN, ils sont très prometteurs. L'essai clinique de phase 1/2a mené chez des patients atteints d'hémophilie sévère a démontré une prolongation de demi-vie du facteur VIII jusqu'à 37 heures. De plus, l'activité moyenne du facteur VIII s'élevait à 13% cinq jours après la perfusion et 5,6 % après sept jours. Une telle molécule améliorera considérablement la qualité de vie des patients souffrant d'hémophilie A dans le futur.

Passons maintenant au deuxième groupe de traitements innovants en hémophilie, basés sur une thérapie non-substitutive avec des mécanismes d'action assez différents. Dans cette catégorie, au lieu d'administrer le facteur VIII et le facteur IX, nous allons inhiber les anticoagulants naturels. Avec cette thérapie non-substitutive, nous pouvons stimuler la production de thrombine pour obtenir une hémostase plus efficace. Ceci peut être fait en inhibant la protéine C activée, ou en utilisant des anticorps monoclonaux ciblant l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. Nous pouvons aussi réduire la transcription de l'antithrombine par une stratégie ciblant l'ARN (ARN interférence). Enfin, nous pouvons aussi utiliser une méthode complètement différente en contournant ou en imitant le facteur VIII, grâce à un anticorps bispécifique dirigé contre le facteur IXa et le facteur X.

Et je suis persuadée que nous découvrirons éventuellement d'autres stratégies. Mais ceci est ce que nous connaissons actuellement sur les moyens de rééquilibrer l'hémostase et les différents mécanismes d'actions possibles. La difficulté si on prend en compte ces différents mécanismes d'action, est que mesurer les taux de facteurs VIII et IX n'est plus suffisant. Nous devons apprendre quel type de dosage nous allons devoir utiliser et comment évaluer l'efficacité de l'hémostase lorsque nous employons ces produits, et tout particulièrement pendant les épisodes hémorragiques, lorsque nous allons devoir combiner ces produits avec d'autres types d'agent et produits hémostatiques.

Le seul produit déjà disponible commercialement est l'anticorps humanisé bispécifique. Les autres produits sont actuellement évalués dans le cadre



d'essais cliniques, certains sont actuellement en phase 2 et passeront en phase 3, et bientôt, la majorité d'entre eux seront disponibles. La SerpinPC est en phase préclinique et sera prochainement évaluée dans un essai clinique de phase 1.

L'émicizumab, encore appelé ACE 910, est réellement une stratégie thérapeutique totalement novatrice. Il s'agit d'un anticorps humanisé bispécifique chimérique dirigé contre le facteur IXa et le facteur X. En d'autres termes, il reproduit la fonction cofacteur du facteur VIII. En se liant au facteur IXa par un bras et au facteur X par l'autre, il rapproche ces deux molécules dans l'espace, permettant ainsi au facteur IXa de promouvoir l'activation du facteur X. Un tel anticorps avec ce type propriétés modifie considérablement le traitement des patients souffrant d'hémophilie A, avec et sans inhibiteur, car il peut être utilisé pour les deux groupes de patients, ce qui a d'ailleurs été démontré lors des essais cliniques.

La FDA et l'EMA ont approuvé le recours à l'émicizumab en prophylaxie chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. En première intention, les patients ont reçu une dose de 3 mg/kg à raison d'une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, suivie d'une dose de 1,5 mg une fois par semaine comme dose d'entretien. Désormais, cet intervalle pourrait être toutes les deux semaines, voire même éventuellement toutes les quatre semaines.

L'émicizumab ne peut pas être utilisé pour le traitement ponctuel des saignements. Il s'applique uniquement aux thérapies prophylactiques. Ce produit est maintenant disponible aux États-Unis pour les deux groupes de patients, avec et sans inhibiteurs. En Europe, il est surtout disponible pour les patients avec inhibiteurs, mais quelques pays européens l'offrent également aux patients sans inhibiteurs.

Au début de l'essai clinique portant sur l'usage de l'émicizumab, nous avons noté trois épisodes de microangiopathie thrombotique tout particulièrement en association avec une dose élevée de complexes de prothrombine activée et ceci au cours des premières 24 heures suivant cette association. Mais par la suite, nous avons compris que cette association de médicaments pouvait s'avérer néfaste pour les patients. Nous avons alors modifié la stratégie thérapeutique en utilisant d'autres agents de contournement, et depuis, nous n'avons pas eu d'autres cas de microangiopathie thrombotique.

Quelques événements thrombotiques et dix cas de décès ont été signalés, trois d'entre eux étant survenus durant l'utilisation du produit par usage compassionnel. Un cas d'anticorps neutralisant l'action du médicament a été signalé. Ces données commencent maintenant à devenir disponibles, tout particulièrement le rapport de la mortalité sur le site de Roche. Et comme vous savez, nous ne disposons pas de ces données pour tous les autres



types de produit. Par conséquent, nous devons mettre en place une excellente surveillance post-homologation pour suivre l'innocuité et l'efficacité de ce médicament et de tous les nouveaux médicaments à l'avenir, afin de comprendre leur fonctionnement et d'évaluer leur innocuité. Et les seuls chiffres communiqués jusqu'à présent sont ceux que j'ai présentés dans cette diapositive.

En résumé, nous pouvons affirmer que ces nouvelles thérapies ont vocation à modifier la prise en charge des patients et améliorer considérablement leur profil hémorragique, par rapport aux soins standards actuels des patients avec et sans inhibiteurs. Certaines préoccupations relatives à l'innocuité perdurent et requièrent la mise en œuvre de stratégies d'atténuation des risques. Certaines d'entre elles sont déjà en application. D'autres restent encore à appréhender, car les patients traités (en particulier avec une thérapie non substitutive) ne peuvent plus être considérés comme des patients souffrant d'hémophilie sévère, mais davantage d'hémophilie modérée. Nous devons mieux comprendre comment les prendre en charge en cas de saignement aigu.

Je recommande une observation à long terme et des outils pédagogiques pour les patients et les médecins. Nous devons enseigner à nos médecins qui ne sont pas des experts, et également à nos patients, que ces médicaments sont différents et qu'ils doivent mieux les connaître et comprendre leur fonctionnement.

La dernière catégorie de traitement innovant, à savoir la thérapie génique, implique la substitution du gène dysfonctionnel par un gène fonctionnel exogène, qui est curatif ou soutient l'expression à long terme du gène qui n'était pas fonctionnel.

Les études précliniques sur la thérapie génique ont débuté en 1997. Le premier essai clinique lancé par Avigen en 2006, utilisait le virus adéno-associé AAV2 pour le traitement de l'hémophilie B. Cependant, l'expression a été soutenue uniquement pendant une brève période. Environ quatre ans plus tard, le groupe des professeurs Amit Nathwani et Ted Tuddenham de l'University College de Londres, en collaboration avec nos collègues du St. Jude's Children's Research Hospital, a utilisé le nouveau vecteur AAV8 pour traiter les premiers patients atteints d'hémophilie B sévère. Les six premiers patients traités avec trois doses différentes ont présenté de bons résultats, ce qui a conduit à l'élargissement de l'essai à dix patients. Et maintenant, environ 9 ans après avoir reçu la thérapie génique, ces patients n'ont présenté aucun problème d'innocuité et leur taux d'expression demeure pratiquement stable. Ces résultats pionniers du groupe de Londres ont représenté un résultat très important dans le domaine de l'hémostase.



Après ce résultat, plusieurs compagnies ont commencé à employer la stratégie de la thérapie génique adéno-associée en comparant plusieurs doses différentes. Par la suite, la mutation du facteur IX rapportée par le groupe de Padua a été intégrée à la séquence du facteur IX, car conduisant à une augmentation du taux d'expression. Et grâce à cela, la deuxième génération de la thérapie génique a vu le jour, avec un taux d'expression atteignant 18 à 33 %, selon Spark Therapeutics. Un taux d'expression comparable a également été signalé par la société UniQure. La disponibilité de ces traitements modifie considérablement les possibilités thérapeutiques pour les patients atteints d'hémophilie B sévère.

Pour l'hémophilie A, comme vous le savez, la thérapie génique est encore plus complexe, parce que le gène est plus grand, plus gros, plus complexe. Par conséquent, des méthodes et des stratégies différentes doivent être mises en place telles que l'optimisation des codons, la suppression du domaine B ou encore l'utilisation de promoteurs spécifiques au foie. Ces approches ont permis l'expression du gène du facteur VIII in vivo, chez des souris et des primates non humains entre 2004 et 2011. Le premier essai clinique de thérapie génique en hémophilie A a finalement été réalisé avec l'AAV5 par BioMarin. Les résultats ont été publiés dans la revue New England Journal of Medicine et se sont avérés intéressants.

Ce tableau vous montre l'évolution de la situation, alors que différentes compagnies tentent d'introduire différentes doses de vecteur, en utilisant les vecteurs AAV2, AAV5 et AAV8. Encore une fois, différents taux d'expression du facteur VIII ont été obtenus. BioMarin a réussi à normaliser l'expression du facteur VIII, un résultat assez stupéfiant. Nous espérons maintenant qu'ils vont obtenir des résultats aussi satisfaisants dans leur essai clinique de phase 3 que ceux qu'ils ont rapporté lors de leur communication à l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) cette année à Melbourne. D'autres compagnies font également part de résultats très intéressants.

Pour résumer tout ce que j'ai essayé d'exposer au cours de cette présentation d'une demi-heure, je dirais qu'au-delà des produits à demi-vie prolongée et de la thérapie non substitutive, la thérapie génique semble également être une approche fiable pour la prise en charge de l'hémophilie, et pourrait offrir une solution à long terme. Dans les années à venir, l'utilisation d'autres types de vecteurs, comme les vecteurs lentiviraux, voire même des stratégies telles que la manipulation génétique, pourraient guérir définitivement la maladie. Mais nous pouvons d'ores et déjà dire que les essais cliniques sur la thérapie génique faisant appel au vecteur viral adéno-associé démontrent assurément une expression à long terme du facteur IX. Les résultats obtenus sur le facteur VIII seront communiqués à l'ISTH après une période de trois ans.



Bien entendu, notre Société porte la grande responsabilité d'enseigner à tous les médecins et chercheurs, ainsi qu'aux patients, comment assurer la surveillance à long terme du rendement, de l'innocuité et de l'efficacité de la thérapie génique. Nous devons décider quel ensemble de données doit être recueilli à minima par chaque centre, et il est crucial que les données de tous les patients traités par thérapie génique figurent dans cette base de données. Les bases de données nationales, et internationales doivent être accessibles aux autorités de régulation et au monde académique. Ce type de base de données indépendante devrait nous fournir des informations claires, afin de déterminer si ces types de stratégie sont aussi fiables et efficaces que le suggèrent les résultats dont nous disposons actuellement.

Enjeux critiques. Tout ceci est prometteur, mais j'estime néanmoins que nous devons surveiller la durabilité de l'expression du facteur de coagulation dans la thérapie génique. Nous devons aussi comprendre pourquoi les taux d'enzymes hépatiques augmentent 8 à 12 semaines après la thérapie chez certains patients, et ce qui cause cette augmentation. De plus, nous devons comprendre les profils d'innocuité des différents sérotypes d'AAV. Il en va de même pour l'effet du processus de production des vecteurs, la variabilité dans les taux d'expression entre les différents patients et la variabilité entre les lots de vecteurs.

La génotoxicité potentielle revêt également une importance extrême, et nous devons déterminer si les vecteurs se sont potentiellement intégrés dans les gènes du foie. Nous devons évaluer les risques éventuels, le pourcentage de cette intégration et son degré d'innocuité. Il serait également primordial dans l'avenir, de disposer de biopsies de foie provenant de patients ayant été traités par thérapie génique.

Enfin, nous devons déterminer le type de dosage de laboratoire que nous allons devoir utiliser afin d'éviter que les résultats obtenus soient différents d'un essai clinique à l'autre, et nous soyons incapables de comparer l'efficacité obtenue avec différents types de stratégies.

Je vous remercie vivement de votre attention.

