

Steven Pipe : Je suis le Dr Steven Pipe. Je suis un hématologue pédiatrique et professeur de pédiatrie et de pathologie à l'Université du Michigan. Je vais vous présenter aujourd'hui un historique du traitement de l'hémophilie, de la thérapie non substitutive à la thérapie génique.

Je soulignerai les approches actuelles et émergentes relatives au traitement de l'hémophilie, y compris les thérapies substitutives et la thérapie génique.

Cette diapositive illustre la corrélation entre la sévérité de l'hémophilie, en fonction des taux résiduels de facteur VIII endogène du patient, et le risque de saignement articulaire. Le point à retenir est que ce sont les patients atteints d'une hémophilie sévère, avec une activité du facteur VIII inférieure à 1 %, qui subissent le plus de saignements articulaires. Toutefois, le fait d'avoir ne serait-ce qu'un peu de facteur VIII en circulation, même de 1 à 3%, atténue significativement la maladie, comme le montre la réduction du nombre annuel de saignements articulaires.

Si les patients présentent des taux endogènes supérieurs à 5 %, les saignements articulaires deviennent passablement inhabituels, et le risque de saignement articulaire est presque complètement absent à des taux de facteur VIII de 12 à 15 %. L'observation de cette corrélation entre les saignements articulaires et les taux endogènes des facteurs procoagulants chez les patients est l'élément déclencheur qui a motivé la mise en place du traitement prophylactique. Cette approche reposant sur l'administration régulière des facteurs manquants permet de maintenir les taux de facteurs au-dessus de ces seuils critiques, dans l'espoir d'atténuer la maladie sous-jacente du patient.

Mais sur cette diapositive sont représentés les problèmes associés à la thérapie traditionnelle par remplacement des facteurs de coagulation. Immédiatement après la perfusion, le patient atteint un taux maximum de facteur en l'espace de quelques minutes. Mais après cette perfusion, le taux de facteurs diminue graduellement en fonction de la pharmacocinétique de la protéine injectée, qu'il s'agisse du facteur VIII ou du facteur IX. Si nous examinons un schéma prophylactique standard comprenant l'administration d'une dose tous les deux jours, les patients passeront encore un temps considérable en dessous des seuils critiques, tout particulièrement pendant les heures qui précèdent la dose suivante, au cours desquelles ils sont à risque de présenter un saignement articulaire.

La partie inférieure du graphe montre l'impact d'un traitement par un facteur de coagulation à demi-vie prolongée. De nouveau et même si la pharmacocinétique est modifiée du fait de cette prolongation de demi-vie, le patient peut encore passer un temps considérable sous les seuils critiques et continuer à courir un risque de saignement, en fonction du moment où est prévue sa prochaine injection.



Cette diapositive résume les résultats des études prospectives de phase 3 qui ont évalué des thérapies prophylactiques utilisant des facteur VIII standard ou à demi-vie prolongée. Les taux annuels de saignement obtenus avec des facteurs VIII à demi-vie standard étaient compris entre 1,6 à 8,5, et le pourcentage des participants qui ont complètement cessé d'avoir des saignements durant la période d'observation étaient compris entre 25% et un peu plus de 60%. Pour les études menées avec des facteurs VIII à demi-vie prolongée, les taux annuels de saignement étaient compris entre 2,9 et 4,7, et le pourcentage des participants qui ont complètement cessé d'avoir des saignements étaient compris entre 38% et 45%.

Quelles sont les implications d'un saignement persistant, même de façon sporadique, pour les patients sous prophylaxie? Dans ces données provenant du Centre de traitement de l'hémophilie de Bonn en Allemagne, le Dr Oldenburg a schématisé les résultats à long terme qu'il a observés au cours des 25 à 30 dernières années. Ce graphique montre la relation entre le score articulaire sur l'axe vertical et l'âge des patients sur l'axe horizontal. Les scores articulaires sont basés sur une méthodologie d'annotation clinique et une méthodologie d'annotation radiologique. Plus le score articulaire est faible, moins les signes de lésions articulaires sont nombreux.

Le cadre jaune illustre l'expérience pendant la petite enfance des patients qui ont été placés sous prophylaxie primaire très tôt. Ces données signifient que, en dessous du score articulaire arbitraire de 2, un marqueur de lésion articulaire cliniquement significative, il n'existe pas vraiment de signes d'une détérioration considérable de l'état articulaire chez ces jeunes garçons. Si on s'appuie sur les seuls outils d'annotation clinique, il est difficile d'identifier des signes de maladie articulaire chez ces patients durant leur deuxième et même troisième décennie.

Toutefois, si on s'appuie sur un outil d'annotation radiologique, notoirement plus sensible, cela a permis de démontrer l'existence de signes de lésions dans ces mêmes articulations. Maintenant, gardez en tête qu'il s'agit d'une population de patients traités par prophylaxie primaire durant l'intégralité de la période de collecte des données. Ceci suggère que le risque de progression de la maladie articulaire est toujours présent même avec le niveau actuel de prophylaxie que les patients reçoivent.

Je décris ici certaines des ères que nous avons traversées dans le développement des traitements pour l'hémophilie. Avant la fin des années 1960, nous n'avions réellement aucun traitement disponible pour les patients. L'ère de la thérapie de remplacement a véritablement débuté avec la disponibilité des facteurs dérivés du plasma, et par la suite, des produits recombinants dans les années 1990. Lorsque les produits étaient difficiles à obtenir, les patients avaient recours à des traitements ponctuels. Ceci a eu



un impact sur les résultats cliniques des patients, car ils pouvaient se traiter à leur domicile et contrôler les saignements assez rapidement.

La prophylaxie a toutefois offert la possibilité de prévenir le saignement articulaire, plus ou moins complètement. Initialement, les traitements utilisaient des agents à demi-vie standard. Mais avec la production de protéines recombinantes, la bio ingénierie a permis de développer des facteurs de coagulation recombinants modifiés afin de prolonger leur demi-vie.

Actuellement, nous venons d'entrer dans l'ère de la thérapie substitutive qui ne s'appuie plus sur le remplacement de la protéine déficiente, mais sur des stratégies alternatives qui n'impliquent pas l'injection du facteur VIII ou du facteur IX. Le terme « « thérapie de substitution fait référence aux agents mimétiques utilisés comme substituts pour mimer l'activité de coagulation du facteur VIII, et plusieurs autres agents ciblant les anticoagulants naturels de l'hémostase, pour tenter de rééquilibrer le système hémostatique.

Plusieurs stratégies différentes sont actuellement explorées pendant cette ère de thérapie substitutive. Parmi celles-ci, on compte les anticorps bispécifiques utilisés comme thérapie de substitution, mais aussi les petites molécules d'ARN interférents capables de neutraliser les anticoagulants naturels, les anticorps monoclonaux qui ciblent les anticoagulants naturels, et même des inhibiteurs de sérine-protéases (serpines) modifiés qui peuvent avoir un effet sur le rééquilibrage de la voie hémostatique. Tous ces agents se trouvent à différents stades de développement clinique.

Nous sommes à la veille de l'ère de la thérapie génique. Celle-ci impliquerait un remplacement définitif de la protéine, pas par perfusion intraveineuse, mais plutôt par production endogène, soit en fournissant une copie normale du gène, par l'ajout du gène, ou éventuellement par manipulation génétique, voire même par des techniques de thérapie cellulaire.

Cette diapositive illustre les différentes propriétés des traitements soit par administration des facteurs, soit par thérapie substitutive soit par thérapie génique. En bas, figurent les taux de facteurs atteints par les patients traités par prophylaxie standard. Vous remarquez les pics et les creux typiques que nous avons évoqués plus tôt dans cette présentation. Les produits à demi-vie prolongée modifient les propriétés pharmacocinétiques et dans certains cas, ils peuvent nous permettre d'élever les taux minimaux que les patients maintiennent durant ces schémas prophylactiques.

Avec les thérapies sans facteur ou thérapies de substitution, aucun facteur ne peut être mesuré parce que nous ne remplaçons pas la protéine. Toutefois, nous maintenons un bénéfice hémostatique à un taux stable avec cette approche. Finalement, la thérapie génique nous permet de combiner les



bénéfices des deux techniques par l'obtention d'un taux stable des facteurs chez les patients, ce qui permet d'atteindre un effet hémostatique permanent.

L'analogie de la balance représente un autre moyen pour nous aider à comprendre le mode d'action des thérapies substitutives. Dans la balance hémostatique normale, nous avons d'un côté les procoagulants qui tentent de favoriser la coagulation, et de l'autre côté les anticoagulants naturels qui contrebalancent ces effets. Dans la situation normale nous parvenons à maintenir un équilibre hémostatique normal, sans excès de coagulation ou de saignement. Toutefois, lors d'un déficit en facteurs procoagulants, les anticoagulants naturels sont toujours pleinement présents ce qui va entraîner un déséquilibre de notre balance qui va pencher vers davantage de saignements, en d'autres termes le phénotype que nous voyons, par exemple, chez un patient hémophile.

Au cours des dernières décennies, nous avons remplacé les procoagulants manquants afin de rétablir l'hémostase. Ainsi, dans le contexte de l'hémophilie A ou B, nous pouvons remplacer le facteur VIII ou le facteur IX. Mais si vous n'êtes pas en mesure de recourir à ces thérapies de remplacement, par exemple, si le patient a développé un inhibiteur, nous devons compter sur les agents de contournement. Ces agents comprennent les concentrés du complexe de prothrombine activée et le facteur VIIa recombinant.

Nous avons récemment introduit en clinique une thérapie de substitution par l'émicizumab pour améliorer l'hémostase en stimulant la coagulation. Cette diapositive illustre le mécanisme d'action de l'émicizumab. Sur la gauche, nous voyons la situation physiologique dans laquelle, lorsque le facteur IXa en tant que protéase se trouve à proximité du facteur X à la surface des phospholipides. Ce qui leur permet d'entrer en contact l'un avec l'autre dans ce complexe est la disponibilité d'un cofacteur, en l'occurrence le facteur VIIIa, qui agit comme un échafaudage pour maintenir le facteur IXa dans la bonne orientation et à proximité du facteur X, de sorte que la réaction enzymatique puisse se dérouler de manière optimale.

L'émicizumab est un anticorps bispécifique comprenant un bras qui a une affinité pour le facteur IXa et l'autre bras qui a une affinité pour le facteur X. Ainsi, la substitution du facteur VIII par cet anticorps bispécifique permet à nouveau de rapprocher suffisamment le facteur IXa et le facteur X pour garantir une progression plus efficace de la réaction de coagulation.

L'émicizumab est un anticorps bispécifique humanisé qui forme un pont entre le facteur IX activé (le facteur IXa) et le facteur X, afin de rétablir la fonction de la molécule manquante, le facteur VIIIa. Cet anticorps n'a aucune homologie structurelle avec le facteur VIII, de sorte qu'il ne devrait pas induire la formation d'inhibiteurs contre le facteur VIII ou être affecté par la



présence de tels inhibiteurs. Étant donné qu'il s'agit d'un anticorps, il présente l'avantage d'avoir une demi-vie très longue, soit environ 30 jours, et il peut également être administré par voie sous-cutanée, car sa biodisponibilité est très élevée. Ce médicament est actuellement approuvé dans plusieurs pays pour des traitements prophylactiques administrés une fois par semaine, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines à des personnes atteintes d'hémophilie A de tout âge avec et sans inhibiteurs.

Ce tableau présente les données de haut niveau des essais cliniques HAVEN sur l'émicizumab. Il a été testé initialement sur des adolescents de sexe masculin présentant des inhibiteurs du facteur VIII dans le cadre de l'essai HAVEN 1. Les patients qui étaient sous prophylaxie avec l'émicizumab ont obtenu une réduction des saignements de 87%, par rapport à ceux qui n'étaient pas sous thérapie prophylactique. Et le pourcentage des patients sous prophylaxie avec l'émicizumab qui ont complètement cessé d'avoir des saignements durant la période d'observation était de 63%, par rapport à seulement 6% pour ceux qui n'étaient pas sous thérapie prophylactique. Si nous nous penchons sur les saignements traités chez les patients sous émicizumab en prophylaxie, par rapport à un groupe de patients soumis une prophylaxie préalable par des agents de contournement, dans le cadre d'une étude non interventionnelle, ceux qui prenaient de l'émicizumab une fois par semaine ont démontré une réduction de 79% de ces saignements, par rapport à ceux qui prenaient un agent de contournement en prophylaxie.

Voici à quoi ressemblait le plan de l'essai clinique HAVEN 1. Les patients ont été inscrits à l'étude alors qu'ils recevaient une thérapie épisodique ou prophylactique par des agents de contournement. S'ils suivaient une thérapie épisodique, ils ont été randomisés dans un rapport 2:1 dans le groupe du traitement par émicizumab à raison d'une fois par semaine ou dans le groupe sans thérapie prophylactique. Ceux qui sont entrés dans l'essai alors qu'ils étaient sous prophylaxie sont passés directement dans le groupe du traitement par émicizumab, mais il y avait un groupe de patients qui étaient sous thérapie prophylactique avec des agents de contournement dans le cadre de l'étude non interventionnelle. Ce groupe qui a constitué le bras D de cette étude a permis d'établir une comparaison par rapport aux patients qui ont eux été passés sous émicizumab. Tous les patients ont débuté avec une dose de charge de 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, puis ont continué avec la dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine.

Cette diapositive présente les résultats dans ces différents groupes de l'étude. Pour les patients du groupe A, qui ont été placés sous émicizumab en prophylaxie, vous voyez leurs épisodes hémorragiques en bleu, les saignements traités avec des agents de contournement en jaune, les événements traités pour saignement spontané en rouge et les événements traités pour saignement articulaire en orange. Lorsque vous comparez ces





résultats aux patients du groupe B, qui n'ont pas reçu l'émicizumab en prophylaxie, vous constatez l'amélioration considérable du groupe qui recevait de l'émicizumab en prophylaxie. Les patients du groupe C, qui sont entrés dans l'essai pendant qu'ils étaient sous prophylaxie avec des agents de contournement, ont continué à contrôler leurs saignements de manière tout à fait satisfaisante et de façon comparable aux patients qui sont passés d'une thérapie à la demande avec les agents de contournement à une prophylaxie par l'émicizumab.

Cette diapositive montre les améliorations observées à l'aide d'une mesure des résultats en lien avec la santé et la qualité de vie, Haem-A-QoL. Une amélioration significative a été notée chez les patients qui ont été maintenus sous émicizumab en prophylaxie, notamment au niveau de la santé physique globale ainsi qu'un certain nombre de paramètres présentés dans le tableau de droite.

Suite aux bons résultats obtenus dans l'essai HAVEN 1, l'essai HAVEN 2 a tiré parti de ces observations en étudiant l'émicizumab en prophylaxie chez des patients pédiatriques de moins de 12 ans. Dans cet essai, les taux annuels de saignement chez les patients sous prophylaxie étaient proches de zéro. Cet essai n'incluait aucun comparateur, car tous les patients ont reçu une thérapie prophylactique. Mais 87% des patients sous prophylaxie une fois par semaine ont complètement cessé d'avoir des saignements. Et comme certains de ces patients sont entrés dans l'essai alors qu'ils étaient précédemment sous prophylaxie avec des agents de contournement, ceci a permis de faire une comparaison. La réduction des saignements traités se montait à 99 % pour le groupe de traitement par l'émicizumab.

Passons maintenant à l'étude HAVEN 3 qui se penche sur l'effet de l'émicizumab chez les adolescents et les hommes qui n'avaient pas d'inhibiteurs du facteur VIII. Cette diapositive vous montre le plan de cet essai. Les patients traités à la demande ou sous prophylaxie avec le facteur VIII étaient éligibles pour entrer dans l'essai. Ceux qui ont joint l'essai alors qu'ils étaient traités à la demande ont été randomisés dans un rapport de 2:2:1 dans le groupe sous émicizumab une fois par semaine, le groupe sous émicizumab toutes les deux semaines ou le groupe sans prophylaxie. Ceux qui ont joint l'essai alors qu'ils étaient sous prophylaxie facteur VIII sont passés à un traitement par émicizumab à raison d'une fois par semaine.

Les données sur la ligne du haut montrent que le taux annuel de saignement était encore relativement bas, avec une valeur médiane de 1,5 et 1,3 sous prophylaxie hebdomadaire et sous prophylaxie toutes les deux semaines, respectivement. Il s'agissait d'une réduction de 96 et 97% des saignements par la thérapie prophylactique hebdomadaire et celle administrée toutes les deux semaines, respectivement, par rapport aux patients qui ne recevaient



une thérapie prophylactique par le facteur VIII auparavant. De plus, 56% et 60% des patients sous prophylaxie hebdomadaire et sous prophylaxie toutes les deux semaines ont complètement cessé d'avoir des saignements, par rapport à aucun patient pour le groupe qui n'était pas sous prophylaxie. Pour ces individus qui sont entrés dans l'essai avec des antécédents de prophylaxie par le facteur VIII, une réduction supplémentaire de 68% a été observée après le passage à l'émicizumab en prophylaxie une fois par semaine.

Du point de vue de l'innocuité, les effets indésirables les plus courants portaient sur des réactions au site d'injection, des céphalées et des arthralgies. Des complications thrombotiques significatives ont été observées, notamment des thromboembolies et des microangiopathies thrombotiques. De tels événements ont été signalés uniquement dans l'étude HAVEN 1. Une microangiopathie thrombotique a été signalée chez 0,8% des patients et chez 8% des patients qui ont reçu au moins une dose des concentrés de complexe prothrombine activée. Des événements thrombotiques ont été signalés chez 0,5% des patients et chez 5,4% des patients qui ont reçu au moins une dose des concentrés de complexe prothrombine activée.

En examinant attentivement ces patients, nous avons constaté que les patients qui présentaient ces complications thrombotiques utilisaient tous des concentrés de complexe prothrombine activée depuis plus de 24 heures à des doses supérieures à 100 unités par kg par jour. Ainsi, sur la base de cette observation, une stratégie d'atténuation des risques a été imposée pour toutes les autres études HAVEN, soit en évitant l'utilisation des concentrés de complexe prothrombine activée ou en s'efforçant d'utiliser une posologie et une durée inférieures à ces seuils de risque. Depuis la mise en place de cette politique d'atténuation des risques, aucun événement supplémentaire n'a été signalé chez les patients qui y ont adhéré. Et ces recommandations ont été ajoutées à l'étiquette du produit pour s'assurer que les patients prennent note de cette interaction possible.

Revenons à notre analogie de la balance. Ici, nous présentons à nouveau la situation de l'hémophilie, notamment une réduction des taux de procoagulants en présence des taux normaux d'anticoagulants naturels, ce qui favorise les saignements. Une approche thérapeutique alternative à l'ajout de procoagulants serait d'éliminer ou d'inhiber les anticoagulants de l'autre côté de la balance, et donc de rétablir l'hémostase.

Cette diapositive présente une vue type du système de coagulation depuis la voie extrinsèque via la génération de thrombine jusqu'à la formation de fibrine, avec la boucle d'amplification via la voie intrinsèque afin d'amplifier la génération de thrombine. Chaque composant de cette voie comporte un



anticoagulant naturel qui régule l'hémostase. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire atténue la voie extrinsèque, l'anti-thrombine atténue le facteur Xa et la thrombine dans la voie commune, alors que la protéine C activée atténue la voie intrinsèque dominée par les cofacteurs activés comme le facteur VIIIa et le facteur Va.

Jusqu'à présent, nous avons déterminé que l'émicizumab peut remplacer le facteur VIIIa. Des essais cliniques examinent actuellement d'autres stratégies de rééquilibrage hémostatique en ciblant ces différents anticoagulants naturels. Le fitusiran que nous avons mentionné est un petit ARN interférent qui agit en diminuant les taux d'anti-thrombine pour tenter de rétablir une hémostase normale. D'autre part, des anticorps monoclonaux ont été développés pour cibler l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, et une sérine protéase a été biogénétiquement conçue pour cibler la protéine C activée.

Ceci nous amène maintenant à la thérapie génique, qui constitue la prochaine ère que nous allons potentiellement aborder. Ce concept permet d'éviter les difficultés associées au remplacement la protéine par administrations régulières, avec les enjeux pharmacocinétiques que nous avons évoqué. La thérapie génique propose un remplacement définitif du transgène thérapeutique dans un organe cible, dans ce cas précis, le foie. Ce transgène doit être introduit dans une sorte de véhicule de livraison ou de délivrance. Jusqu'à présent, ces véhicules sont des vecteurs viraux. Le transgène thérapeutique peut ensuite être injecté dans le corps du patient. Ces vecteurs viraux peuvent atteindre l'organe cible, comme le foie, où ils sont absorbés par des hépatocytes individuels. La décapsidation du vecteur permet au transgène d'entrer dans le noyau, où il demeure et peut accéder à la machinerie normale de la cellule. La cellule commence alors à synthétiser le facteur VIII ou le facteur IX pour rétablir l'hémostase.

Des thérapies cellulaires ex vivo peuvent également être utilisées pour traiter l'hémophilie, et ces thérapies sont aussi en cours d'exploration dans des essais cliniques innovants.

Maintenant, comment les nouveaux paradigmes de thérapies par substitution ou de rééquilibrage hémostatique se comparent-ils à la thérapie génique expérimentale qui est également en cours de développement ? Examinons d'abord les avantages offerts par les thérapies de substitution et de rééquilibrage hémostatique : ceux-ci incluent l'administration par voie sous-cutanée, le très faible fardeau d'administration pour le patient, la possibilité pour les patients d'atteindre une hémostase stable, des applications pour les enfants et les adultes, et une bonne efficacité chez les patients avec et sans inhibiteurs.





Au niveau des inconvénients, il est probable que ces thérapies ne permettent pas d'obtenir une hémostase normale même si elles peuvent se révéler curatives en ce qui concerne le risque de saignements articulaires récurrents. Nous avons mentionné que certaines d'entre elles peuvent poser un risque thrombotique, et que des stratégies d'atténuation des risques doivent souvent être employées pour utiliser ces produits en toute sécurité. Nous n'avons pas eu le temps d'en parler aujourd'hui, mais ces thérapies novatrices introduisent aussi des problèmes quant aux méthodes de mesure de leurs effets hémostatiques. Les patients sous ces thérapies pourraient encore présenter des épisodes hémorragiques, pour lesquels ils doivent encore avoir accès à des thérapies traditionnelles. Et du fait de la nécessité régulière d'une prophylaxie avec ces thérapies, des frais annualisés sont encore imputés au patient.

Si nous nous penchons sur les thérapies géniques expérimentales, certains des avantages portent sur la possibilité d'un traitement « en une seule intervention ». Au lieu d'une thérapie prophylactique régulière, après la transduction définitive des cellules hépatiques, les patients devraient continuer à exprimer cette protéine thérapeutique pendant des années. Ceci devrait permettre d'obtenir une hémostase stable. De plus, il est possible que nous soyons en mesure d'atteindre des taux curatifs avec la thérapie génique et même de maintenir les patients dans la plage normale. Et cette approche de traitement « en une seule intervention » fait de la thérapie génique la première thérapie qui offre la possibilité de réaliser des économies annuelles.

Maintenant, il y a beaucoup d'inconvénients potentiels. Ils sont en cours d'examen dans les essais cliniques portant sur la thérapie génique. Il existe certains enjeux concernant l'admissibilité des patients à une telle approche. Nous ne pouvons proposer la thérapie génique aux patients pédiatriques ou aux patients exprimant des inhibiteurs. Un nombre considérable de patients ne sont pas non plus admissibles à ces thérapies en raison d'une réponse immunitaire pré-existante aux vecteurs viraux. Cette thérapie comporte un grand nombre de risques connus et inconnus. Il y a des enjeux immunologiques, des problèmes qui peuvent être liés au stress cellulaire résultant de la surexpression de ces protéines dans la cellule, et un risque inconnu lié à des événements d'intégration potentiels et donc à une génotoxicité. Nous ne sommes pas certains de la durabilité de ces thérapies ou de la capacité de ré-administrer une thérapie aux patients s'ils cessent d'exprimer le facteur après une longue période de temps. Et il est presque certain que ces thérapies devraient engendrer des coûts initiaux élevés, même si elles entraînent des économies sur le long terme.

