

Johnny Mahlangu : Bonjour. Je m'appelle Johnny Mahlangu. Je suis un hématologue de l'Hôpital Universitaire Charlotte Maxeke à Johannesburg. Bienvenue à ce séminaire en ligne. Aujourd'hui, nous allons parler de la thérapie génique pour l'hémophilie. Je vais présenter une introduction sur le transfert des gènes avec les vecteurs viraux adéno-associés et examiner certaines des données de thérapie génique disponibles à ce jour.

Il s'agit d'une période passionnante. Vous pourriez certainement demander pourquoi la thérapie génique est si importante. Elle est importante pour un certain nombre de raisons. Tout d'abord, la plupart d'entre nous ont grandi à l'époque des thérapies de remplacement avec des facteurs de coagulation de demi-vie standard, avec des creux et des pics, et dont la pharmacocinétique ne permettait pas d'instaurer une prophylaxie adéquate.

Cette époque a été suivie par celle des produits de demi-vie prolongée qui nous ont permis d'élever le niveau des creux afin de prévenir les saignements entre les cycles de traitement. Ces produits ont également réduit la fréquence des traitements pour des saignements et la prophylaxie. Nous avons ensuite utilisé la thérapie sans facteurs. Son effet n'est pas mesuré par le taux de facteurs,...

...mais par le rééquilibrage de l'hémostase, afin que les patients puissent se protéger eux-mêmes contre les saignements. Bien entendu, la plus récente innovation est la thérapie génique. Nous prévoyons qu'elle permettra d'atteindre un taux de facteurs stable, presque équivalent à celui d'un individu en bonne santé. C'est pourquoi la thérapie génique est si excitante. Nous tentons de normaliser la production des facteurs de coagulation...

...à un niveau identique à celle des individus en bonne santé. Voici un état des lieux de la science qui supporte la thérapie génique. Évidemment, nous sommes tous familiers avec les facteurs de coagulation. Ce sont les gènes associés à ces facteurs qui nous intéressent pour la thérapie génique. L'ADN des différents gènes est emmagasiné dans un vecteur.

Le vecteur le plus couramment utilisé est le vecteur du virus adéno-associé (AAV). Bien sûr, nous prévoyons que d'autres types de vecteurs deviendront éventuellement disponibles, tels que le vecteur lentiviral. Les vecteurs contenant le transgène sont perfusés dans une veine périphérique d'un patient qui requiert une thérapie génique.

Pendant la perfusion, le gène est transporté par la circulation sanguine. Ces vecteurs en particulier ont été modifiés pour présenter un tropisme hépatique. Ainsi, le gène entre dans les cellules hépatiques. Mais il demeure épisomique et ne s'intègre pas. Dans cet environnement épisomique à l'intérieur des cellules hépatiques,...



...il commence à produire le facteur prévu si vous administrez le bon gène. Ceci est donc l'aspect scientifique qui sous-tend la thérapie génique. Nous sommes absolument ravis de cette évolution sans précédent de la thérapie génique. Nous avons vu un grand nombre de ces programmes se mettre en place au cours des deux-trois dernières années. Au moins sept de ces programmes sont maintenant évalués dans des essais cliniques conventionnels.

La plupart de ces programmes utilisent l'AAV comme vecteur. Je suis convaincu que d'autres vecteurs seront éventuellement utilisés, tels que les lentivirus, qui ont commencé à être utilisés dans au moins un de ces programmes. La thérapie génique a d'abord été développée pour l'hémophilie B. Nous voyons maintenant une progression rapide de la thérapie génique pour l'hémophilie A.

Les thérapies géniques pour l'hémophilie A sont maintenant à diverses étapes de développement, et au moins un programme est maintenant en phase 3. La plupart des programmes sont toujours en phase 1 ou phase 2. Le programme de l'hémophilie B, qui était le leader de la thérapie génique pour l'hémophilie, progresse aussi très bien avec un grand nombre d'intervenants.

Un certain nombre de programmes sont actuellement en phase 3, en plus de ceux qui sont en phase 1 ou 2. Bien sûr, nous ne sommes pas des novices dans la thérapie génique. Nous disposons d'un grand nombre de publications décrivant surtout des résultats précliniques. Plus récemment, les résultats des essais cliniques de phase 1 et 2 ont été publiés dans des revues prestigieuses.

Il y a eu récemment au moins trois publications sur la thérapie génique pour l'hémophilie B et une publication sur la thérapie génique pour l'hémophilie A. Je souhaite maintenant vous donner un aperçu des résultats de ces publications afin de décrire la situation actuelle de la thérapie génique,...

... notamment en ce qui concerne l'innocuité, l'efficacité et d'autres caractéristiques de ces programmes.

La voix d'une femme : Pouvez-vous sélectionner la proposition correcte en ce qui concerne la population de patients inclus dans les essais cliniques de thérapie génique en hémophilie qui ont été publiés.

Johnny Mahlangu : Je commence par une description des populations ayant participé aux programmes de thérapie génique. Dans les quatre études publiées, la plupart des patients étaient âgés de 18 ans ou plus.

Mais la majorité de ces patients étaient âgés entre 30 et 50 ans, et 54 % d'entre eux étaient des individus d'âge moyen qui voulaient être des



pionniers afin de réellement faire une différence. Seulement 38 % des patients étaient âgés entre 18 et 30 ans. Ce qui est excitant pour nous, c'est que la progression de la thérapie génétique devrait nous permettre éventuellement d'inclure des adolescents dans le futur.

En effet nous espérons que la thérapie génique sera suffisamment sécuritaire pour être administrée aux enfants. Dans ces études publiées, seulement environ 10 % des patients étaient âgés de plus de 50 ans. Si l'on examine les caractéristiques des patients, la grande majorité était atteinte d'une forme sévère de la maladie que ce soit, une hémophilie A ou une hémophilie B.

Leurs taux de facteurs étaient inférieurs à 1 %. Il y a eu quelques rares patients avec une hémophilie modérée. Plus particulièrement, dans l'étude du Dr. Nathwani, il y a eu un tel patient. Quatre patients dans l'étude du Dr. George et un patient dans l'étude du Dr. Miesbach faisaient aussi partie du groupe de malades modérés. L'importance pour nous est évidemment de comprendre l'impact que la thérapie génique pourrait avoir sur tous nos patients atteints d'hémophilie qu'elle soit sévère ou modérée.

En ce qui concerne les traitements précédents des patients, et conformément à la pratique courante actuelle la plupart étaient sous prophylaxie et quelques-uns sous traitement à la demande. Qu'en était-il de leur génotype ? Comme attendu, la plupart des patients présentaient les génotypes courants, des mutations faux-sens et des délétions,...

...une inversion chez certains patients et seulement un cas de mutation au site d'épissage. Ainsi, le génotype est représentatif de la population de patients que nous traitons. Donc, quels sont les résultats de certains de ces programmes qui ont déjà été publiés ? Je vais tenter de les résumer ici de manière très générale. Il est tout de suite évident que presque tous les patients ont tiré un effet bénéfique de la thérapie génique.

Le plus faible taux de facteurs obtenu avec chacun des programmes était clairement au-dessus de la valeur initiale qui était  $< 1\%$  pour la plupart des patients. Évidemment, le plus haut taux atteint est variable en fonction du programme. Par exemple, le taux le plus élevé de facteur IX atteint chez les patients a été de 10 % dans l'étude du Dr. Nathwani, de 60 % dans l'étude du Dr. George,...

... et de 10 % dans l'étude du Dr. Miesbach. En ce qui concerne le facteur VIII, le taux le plus élevé obtenu par thérapie génique dans l'étude du Dr. Rangarajan a été de 237 %. Il est important de noter ici que ces résultats ne correspondent pas à des valeurs de pics et de creux, mais à des taux de facteurs obtenus sur l'ensemble du programme. Après la thérapie génique, les taux de saignements des patients...



...étaient beaucoup plus faibles que la moyenne annuelle initiale des taux de saignements avant la thérapie génique. Dans l'ensemble, le pourcentage de réduction des saignements variait entre 70 % pour l'étude sur le facteur IX du Dr. Miesbach et 96 % pour l'étude sur le facteur IX du Dr. George, ce qui montre clairement l'impact de la thérapie génique dans cette population de patients.

La réduction de l'utilisation de la thérapie de remplacement après la thérapie génique va de pair avec la réduction des saignements, avec plus de 90 % de baisse dans tous les programmes décrits jusqu'à présent. Examinons maintenant chaque étude, non pas en détails, mais en termes des tendances que nous observons.

Dans l'étude SPK-9001, 10 patients ont reçu une dose de  $5 \times 10^{11}$  génomes de vecteur par kilogramme. Les résultats montrent une variabilité importante dans les taux de facteurs exprimés entre les différentes populations de patients. Le taux le plus faible a été de 14 % et le taux le plus élevé a été de 81 %, et les autres patients ont obtenu différents niveaux d'expression entre ces valeurs.

Premièrement, il est important de noter la très grande variabilité dans les taux de facteurs entre ces patients, bien qu'ils aient reçu la même dose de vecteurs. Deuxièmement, nous observons une certaine stabilité dans l'expression, du moins pour la période que nous examinons, soit jusqu'à un an, pour certains de ces patients.

L'expression semble être soutenue et présenter certains éléments de durabilité. Dans l'étude BMN 270, les patients ont reçu une dose de  $6 \times 10^{13}$  génomes de vecteur par kilogramme. Cette étude présente la même variabilité d'expression dans les taux de facteur VIII. Et ce qui est important de noter est que quelques patients ont obtenu des taux d'expression très élevés, de 150 unités internationales par décilitre donc au-dessus de la plage de référence normale.

En fait, le taux d'expression semble diminuer chez quelques-uns de ces patients. Évidemment, nous sommes très préoccupés par cette tendance. Nous espérons que les taux demeureront au moins au-dessus d'un taux hémostatique permettant de prévenir les saignements chez les patients. En résumé, quels sont les principaux résultats obtenus à partir de ces études ?

Les données publiées jusqu'à présent supportent clairement une expression soutenue du facteur thérapeutique chez la plupart des patients. De plus, la thérapie génique entraîne une réduction des taux de saignements chez les patients. Évidemment, si les patients saignent moins souvent, ils vont faire appel à moins de perfusions de facteurs de remplacement,...



...tel que mentionné dans ce résumé. Bien entendu, l'aspect le plus important de la thérapie génique est l'innocuité. Quelles sont certaines des caractéristiques de l'innocuité des programmes de thérapie génétique ? Je peux vous donner un bref résumé. Nous n'avons observé aucun effet indésirable grave lié à la thérapie génique. En d'autres termes, aucun patient n'est décédé ou n'a nécessité d'hospitalisation suite à l'administration d'une thérapie génique.

Après avoir commencé à exprimer le facteur, aucun des patients n'a développé des inhibiteurs, ce qui est une bonne nouvelle. Comme nous le savons, la gestion des inhibiteurs nécessite un traitement très compliqué et coûteux. Aucun décès n'a été signalé à ce jour dans les programmes de thérapie génique en cours. Si l'on devait résumer les événements indésirables de ces programmes,...

...il semble que chez quelques patients, la survenue d'une infection soit l'un des événements indésirables les plus communs. Cela s'est produit chez 6 patients dans l'étude du Dr. Nathwani et chez 9 patients dans l'étude du Dr. George. Trois patients ont également eu de la fièvre. On ne peut pas réellement parler d'infection, mais on peut supposer que la fièvre était liée à une infection sous-jacente qui pourrait ne pas avoir été identifiée.

La question la plus importante est : quelle est la gravité de ces événements indésirables ? En résumé, la plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou de grade 2 chez très peu de patients. Un seul patient dans tous les programmes a présenté un effet indésirable de grade 4, ce qui confirme que le profil d'innocuité de ces programmes de thérapie génique publiés...

...semble acceptable, un résultat dont nous sommes évidemment très heureux. L'effet indésirable auquel nous nous attendions lorsque la thérapie génique a commencé est le développement d'une inflammation du foie appelée une transaminite. Voici un résumé des cas de transaminite signalés dans le cadre des études publiées. Mentionnons d'abord que la transaminite est traitée avec des stéroïdes.

En effet, tous les programmes à ce jour ont utilisé des stéroïdes pour traiter la transaminite. Le nombre de patients ayant reçu des stéroïdes a été très variable entre les programmes, allant de 2 patients seulement dans l'étude du Dr. George jusqu'à 7 patients dans l'étude du Dr. Rangarajan sur le facteur VIII. Si on examine le nombre de patients qui n'ont pas reçu des stéroïdes,...

...on constate qu'il s'agit de la majorité, du moins, pour ces études publiées. En résumé, ces données suggèrent une faible corrélation ou même une absence de corrélation entre le développement d'une transaminite et les taux de facteurs endogènes. En d'autres termes, il n'y a apparemment aucune





corrélation entre la perte d'expression et le développement d'une transaminite chez ces patients.

Maintenant que nous avons commencé à traiter des patients par thérapie génique, nous nous demandons tous quelles sont leurs attentes et leurs perceptions de la thérapie génique. Cela dépend évidemment de l'endroit où ils habitent et s'ils ont accès ou non à la thérapie actuelle. J'aimerais croire que la thérapie génique est maintenant très prometteuse pour nos patients.

Certains patients la considèrent comme un traitement unique. En d'autres termes, on reçoit un seul traitement, puis on cesse d'y penser. Elle devrait rééquilibrer et stabiliser l'hémostase. Même s'il ne s'agit pas d'un traitement curatif, les patients s'attendent à ce que la thérapie génique procure des taux curatifs de facteurs, en d'autres termes, des taux normaux ou presque normaux.

Bien entendu, nous nous attendons à une réduction du coût annuel des traitements puisqu'avec la thérapie génique, le traitement unique est payé d'avance. La plupart des patients pensent qu'après avoir reçu la thérapie génique, ils vont pouvoir oublier leur centre de traitement de l'hémophilie où ils ont eu l'habitude de se rendre tout au long de leur vie pour recevoir des soins et leur thérapie de remplacement actuelle.

Ce sont certaines des attentes des patients. Mais quelle est la réalité ? Bien sûr, nous prévoyons que les effets de la thérapie génique dureront longtemps. Mais nous ne disposons d'aucune donnée indiquant la durée de ces bénéfices. Nous sommes préoccupés par le fait que la population la plus vulnérable, soit les patients pédiatriques, ne soit toujours pas admissible aux programmes actuels de thérapie génétique.

Nous sommes également préoccupés par le fait que les patients présentant une immunité préexistante contre le virus adéno-associé ne sont pas admissibles aux programmes actuels de thérapie génétique. Bien entendu, cela changera éventuellement. Il existe de l'incertitude concernant la durabilité et la possibilité d'administrer une autre dose aux patients si leur niveau d'expression du facteur commence à diminuer. Nous prévoyons que le coût initial de la thérapie génique sera élevé.

Et, bien sûr, il y a un grand nombre d'éléments connus et inconnus. Les éléments inconnus concernent les processus immunologiques, le stress cellulaire et la possibilité ou non d'une éventuelle intégration du vecteur dans le génome. Ce phénomène n'a pas été observé chez des sujets humains à ce jour. En résumé, plusieurs éléments sont connus. Nous savons effectivement que les thérapies géniques actuelles permettent d'atteindre...



...des taux thérapeutiques de facteurs d'une manière raisonnablement dose-dépendante. Nous savons que nous pouvons réduire ou éliminer les besoins en facteurs de coagulation exogènes. De plus, nous pouvons utiliser des stéroïdes pour traiter les patients qui développent une transaminite. Et à ce jour, aucun des patients n'a développé d'inhibiteurs suite à une expression de facteur par thérapie génique. Mais il y a encore plus d'éléments que nous ignorons.

Nous ignorons si la thérapie génique peut être administrée aux patients atteints d'une infection active, comme le VIH, l'hépatite B ou C. Comme mentionné plus tôt, nous ignorons si les patients peuvent recevoir une autre dose de thérapie génique en cas d'échec de l'expression. Nous devons déterminer si elle est sécuritaire pour les patients pédiatriques. Et, bien sûr, nous sommes préoccupés par la mutagénèse insertionnelle, mais nous connaissons peu de choses sur ce sujet

Ni sur la durabilité de l'expression. Finalement, il est important d'identifier les facteurs responsables de la variation du taux d'expression du vecteur entre les patients ayant reçu la même dose. En résumé, je vous ai montré que plusieurs études menées sur des programmes de thérapie génique sont en cours.

Et pour certains d'entre eux, la preuve de concept a d'ores et déjà été établie. Certaines études ont généré les premières données sur l'efficacité et l'innocuité. Et certains programmes ont évolué vers des études de phase 3. Finalement, nous espérons que l'innocuité demeurera la plus importante considération pour les études sur la thérapie génique. La plupart d'entre nous surveillons de très près l'innocuité de ces programmes.

Pour l'instant cet aspect d'innocuité n'a pas donné lieu à de grosses inquiétudes. L'efficacité semble être très prometteuse. Des patients présentent actuellement une expression durable, du moins, pour la période pendant laquelle nous les avons observés. Et certains d'entre eux ont réussi à abandonner complètement leur thérapie de remplacement. Il y a certaines choses que nous ignorons, et nous devons comprendre la réponse immunitaire développée par certains patients.

Cette analyse est en cours et nous espérons que nous connaîtrons éventuellement les raisons pour lesquelles certains patients développent une transaminite et d'autres non. Bien sûr, nous devons continuer à comparer les risques et les bénéfices. Nous savons que certains aspects de la thérapie génétique sont bien compris, alors que d'autres aspects ne le sont pas autant. Nous espérons que la thérapie génique pourra éventuellement...

...améliorer la qualité de vie des patients grâce à l'évolution de nos connaissances. Il faudra peut-être attendre encore un certain temps avant



que d'autres populations de patients, y compris les enfants, les adolescents et les patients ayant une immunité préexistante, puissent profiter de cette incroyable avancée thérapeutique pour l'hémophilie. Je vous remercie de votre attention.

