

15 avril 2023, Journée mondiale de l'Hémophilie organisée par l'AFH comité Ile-de-France,
« Être patient chercheur le temps d'une journée »,

Maison des associations solidaires (MAS) 10-18 rue des terres au curé 75013 Paris



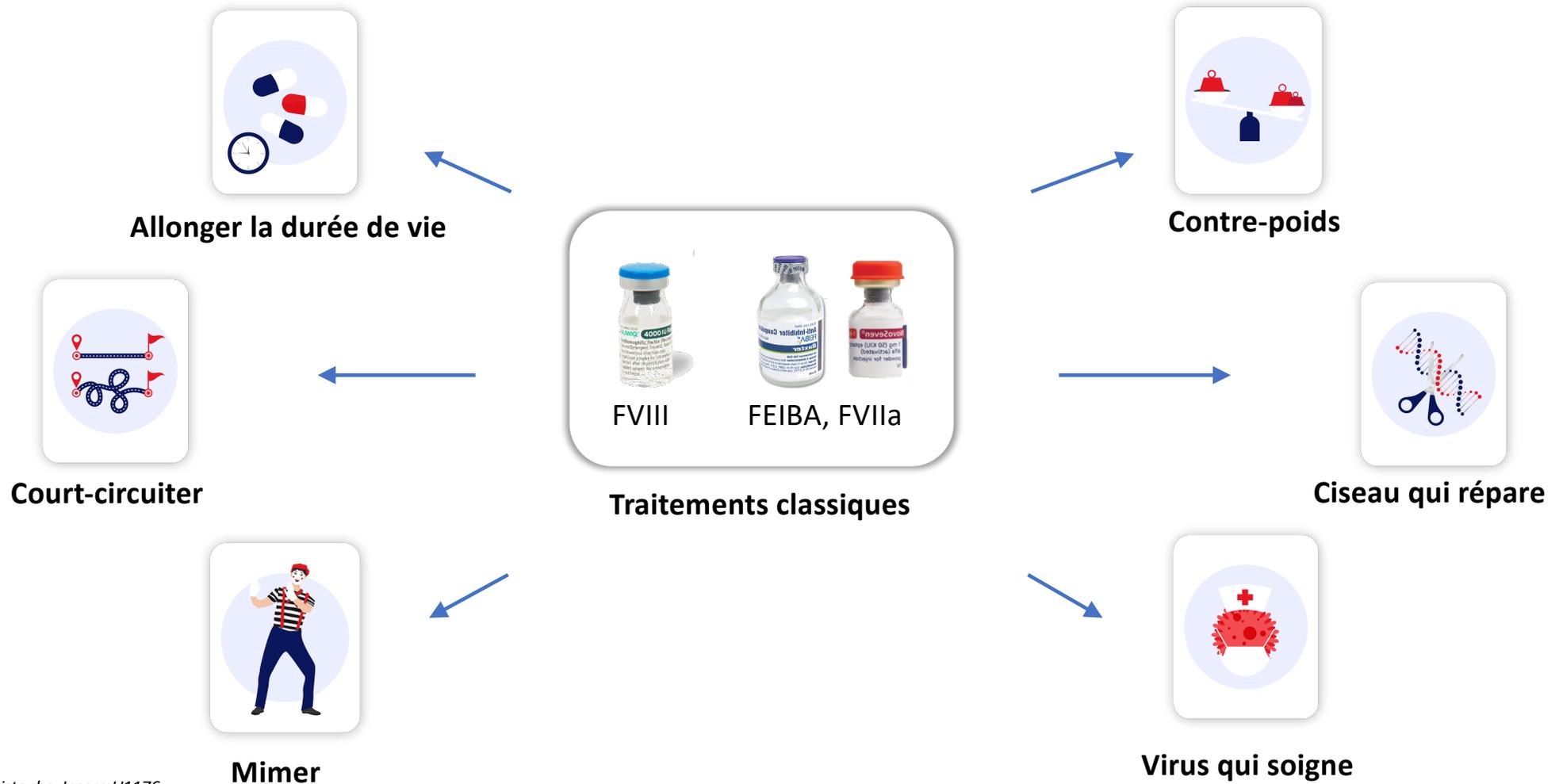
Les Solutions pour Améliorer les Traitements

Olivier Christophe
Inserm U.1176, Le Kremlin-Bicêtre, France

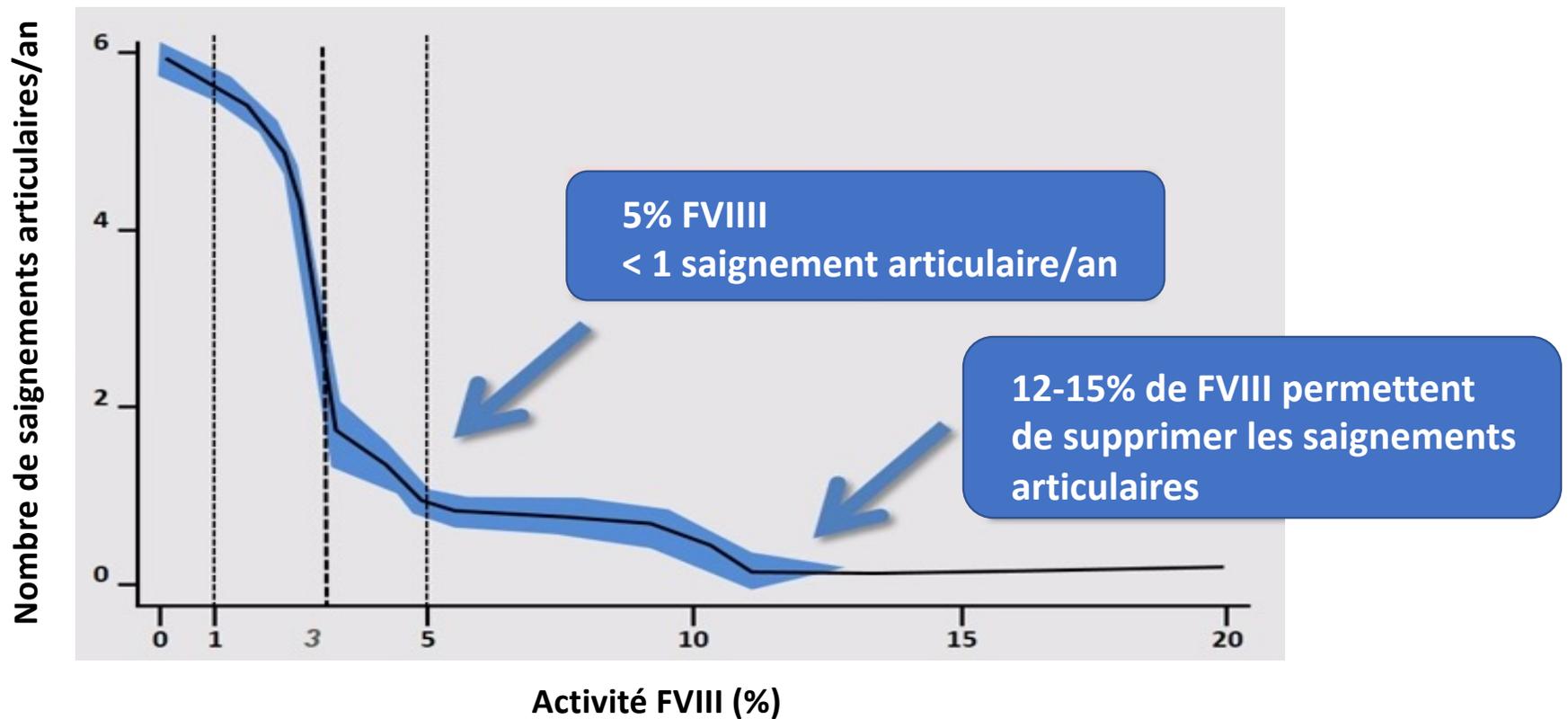


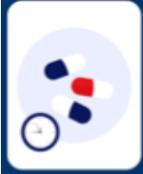
FACULTÉ DE
MÉDECINE

Les solutions pour améliorer les traitements



Le phénotype des saignements est corrélé aux taux de FVIII





Allonger la durée de vie du traitement

Plusieurs approches ont été développées:

Couplage de polymères

Fusion à une autre protéine

Augmentation de la stabilité (FVIII)



La fusion pour allonger la demi-vie

Fusion à une autre protéine

Albumine

Fragment Fc

Propriété: Recyclage du FVIII ou du FIX par le récepteur Fc néonatal présent à la surface des cellules des vaisseaux sanguins grâce à la fusion à l'Albumine ou au fragment Fc ce qui réduit sa dégradation.

Principe : Couplage d'une protéine à demi-vie allongée à une molécule pharmaceutique active

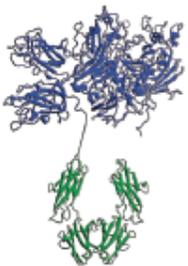


Illustration du rFVIII-Fc



Illustration du rFIX-Fc

En bleu : le facteur de coagulation

En vert : le fragment Fc d'immunoglobuline



Les principaux résultats des essais cliniques

FVIII : augmentation de la demi-vie par environ 1.5 fois (passage de 12h à 18h)

**Tous les produits sont aussi efficaces
pour traiter les saignements sévères**

FVIII : prophylaxie débute avec 2 injections par semaine (ou 1 tous les 3 jours)
(3 par semaine avec le FVIII « classique »)



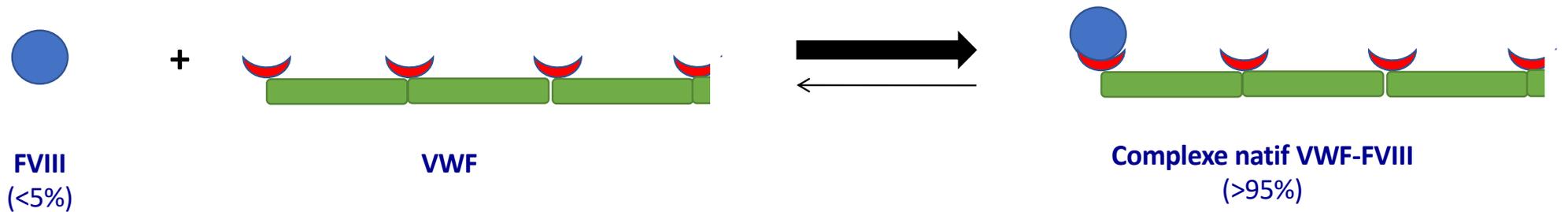
Les molécules disponibles en France

Désignation	Société	Statut	Modification
Facteur VIII			
Elocta (efmoroctocog alfa)	Biogen/Sobi (Sanofi)	AMM : 2016 Disponible depuis 2016	Fusion fragment Fc
Afstyla	CSL Behring	AMM : 2017 Disponible depuis 2018	Fusion 2 chaînes du FVIII
Facteur IX			
(eftrénonacog alfa) Alprolix	Biogen/Sobi/Bioverativ (Sanofi)	AMM : 2016 Disponible depuis 2018	Fusion fragment Fc
Idelvion (CSL654)	CSL Behring	AMM : 2016 Disponible Juillet 2020	Fusion Albumine



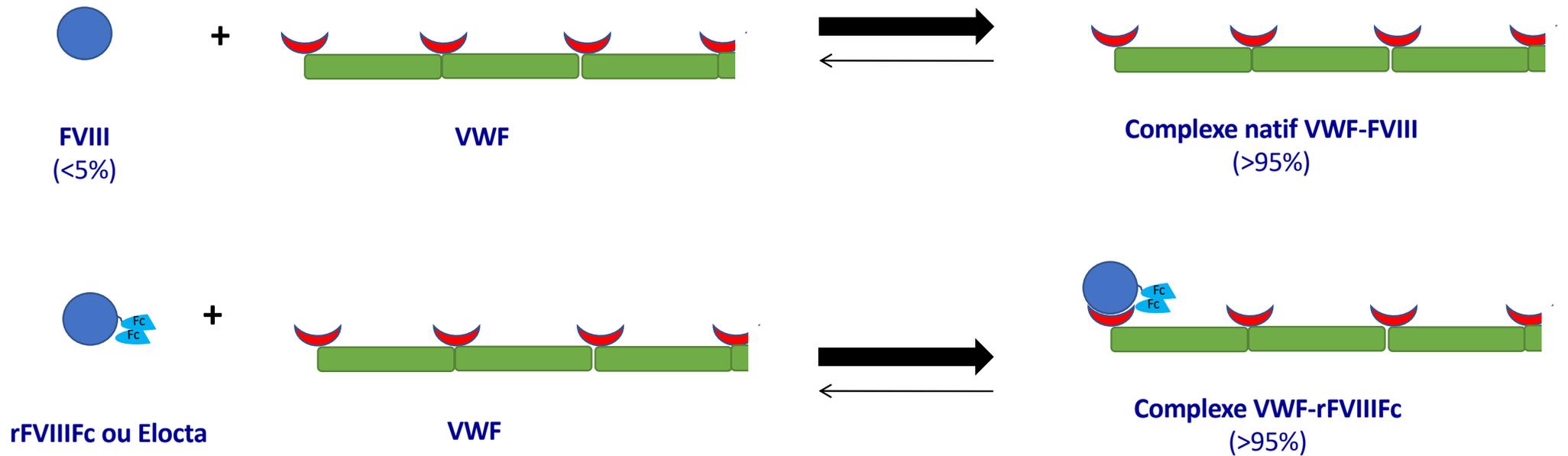
Le VWF empêche d'allonger la durée de vie du VWF

Le FVIII circule dans le sang principalement (>95%) associé au facteur Willebrand (VWF) qui est en excès, polymérique et de très grande taille
Le FVIII adopte le demi-vie du VWF (environ 12 h).





Le VWF empêche d'allonger la durée de vie du VWF





Le VWF empêche d'allonger la durée de vie du VWF

Couplage de polymères

Et

Fusion à une autre protéine



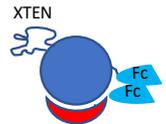
+



FVIII
(<5%)

VWF

Complexe natif VWF-FVIII
(>95%)



+



rFVIII-Fc-VWF-XTEN
Efanesoctocog alfa
(Sobi/Sanofi)

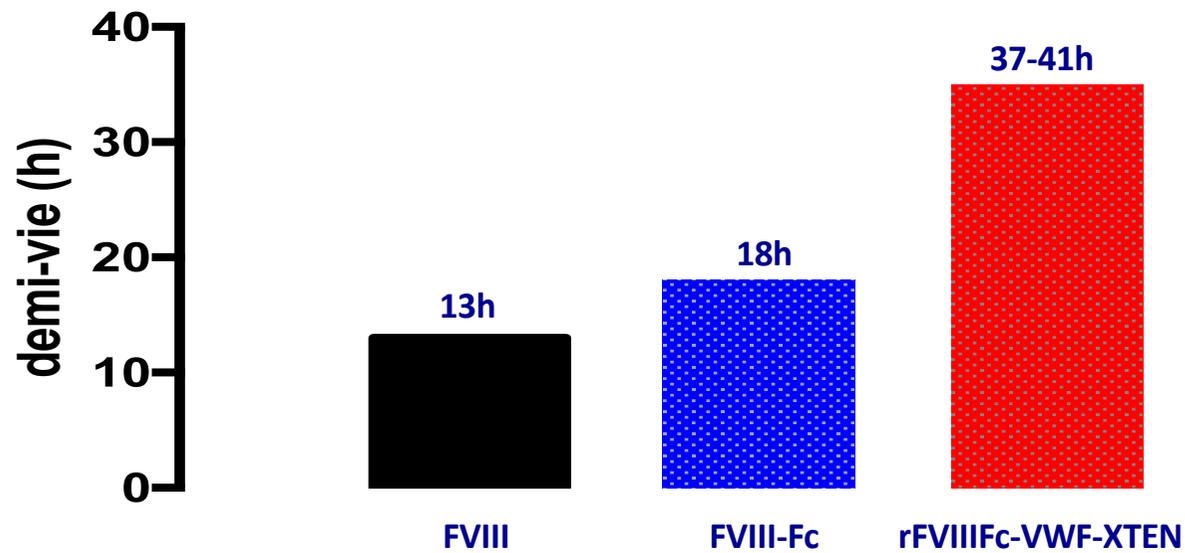
VWF

**XTENylation et
la fusion d'un fragment du VWF au FVIII empêche le
FVIII de se lier au VWF endogène**



Principaux résultats

Essai clinique 1-2 par Bioverativ Therapeutics (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03205163)



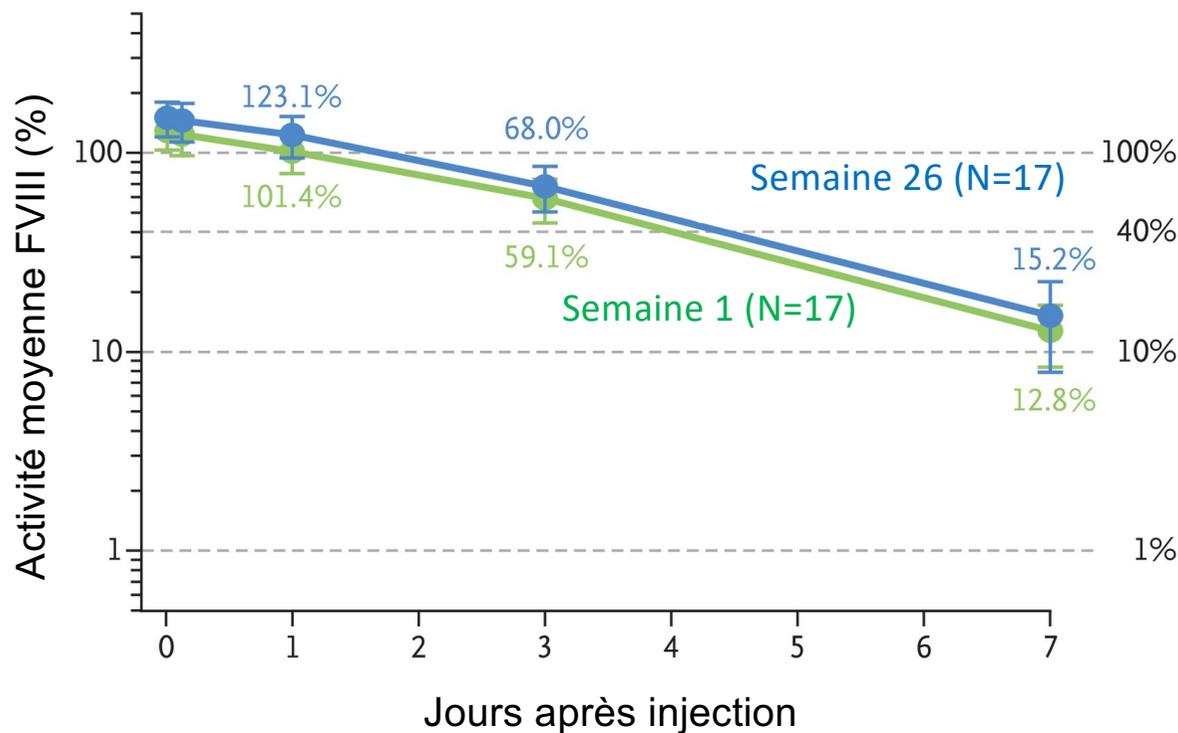
Augmentation de 3 fois de la durée de demi-vie du FVIII
-> possibilité d'une injection par semaine



Principaux résultats

Essai clinique phase III ; *Patients hémophiles sévères A déjà traités*

Dose = 50 IU/kg
N=17



- Injections bien tolérées (1/semaine)
- Pas d'apparition d'inhibiteurs
- Maintien haut niveau de FVIII sur semaine
- Les taux de saignements annualisés (TSA) médian et moyen se sont établis à respectivement 0,00 (IQR: 0,00-1,04) et 0,71 (IC à 95 % : 0,52-0,97).
- Réduction du TSA (77 %)
- 97% des épisodes hémorragiques résolus
- 100 % des saignements intra-articulaires résolus après au moins 12 mois

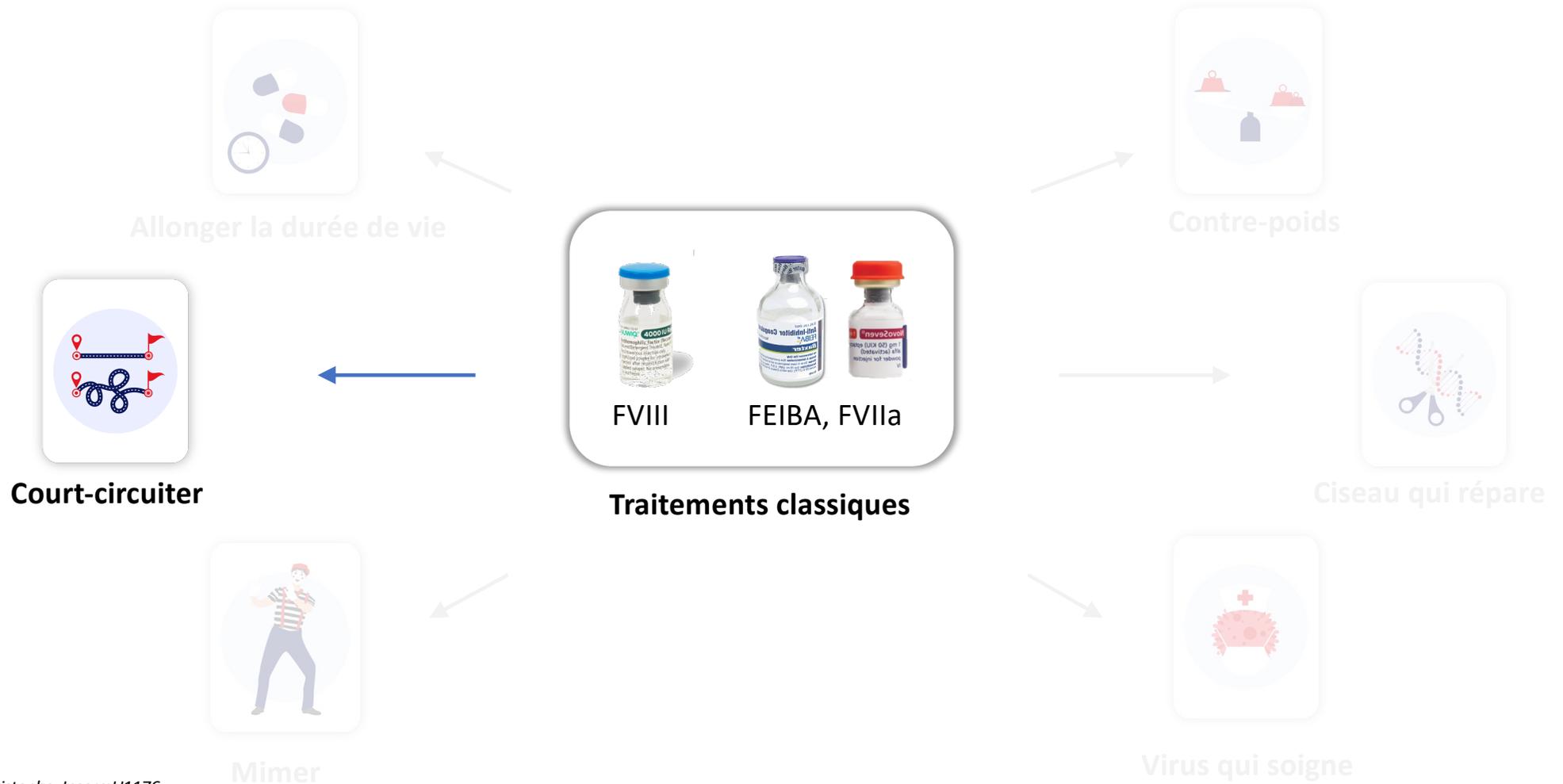
Approuvé chez HA (adultes et enfants) par la FDA février 2023



Les principaux résultats des essais cliniques

FVIII : avec le **rFVIII-Fc-VWF-XTEN**, prophylaxie débute avec 1 injections par semaine
(3 par semaine avec le FVIII « classique »)

Les solutions pour améliorer les traitements



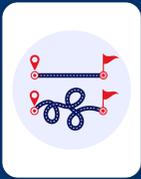
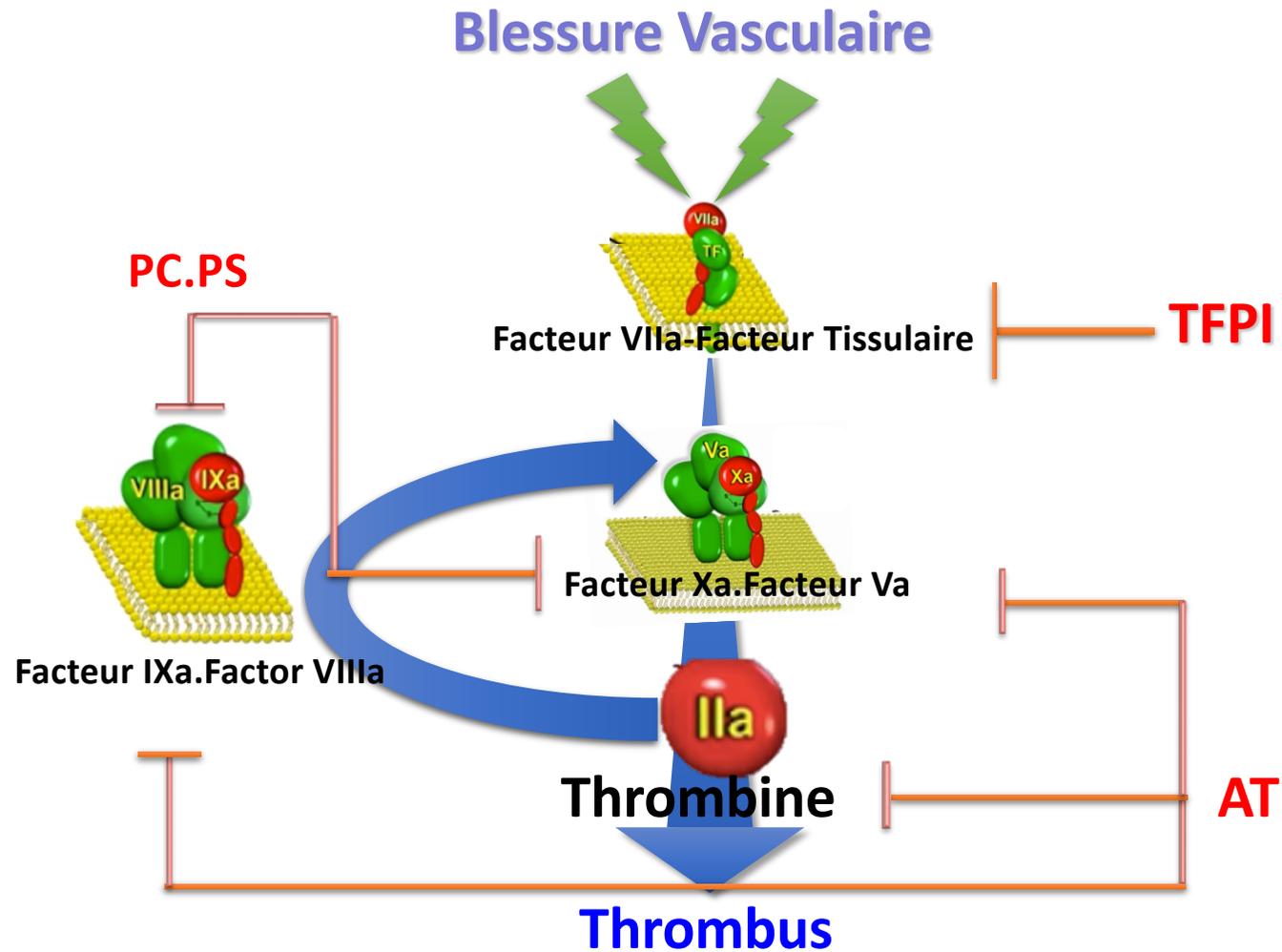
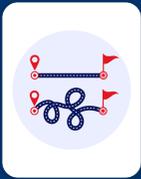
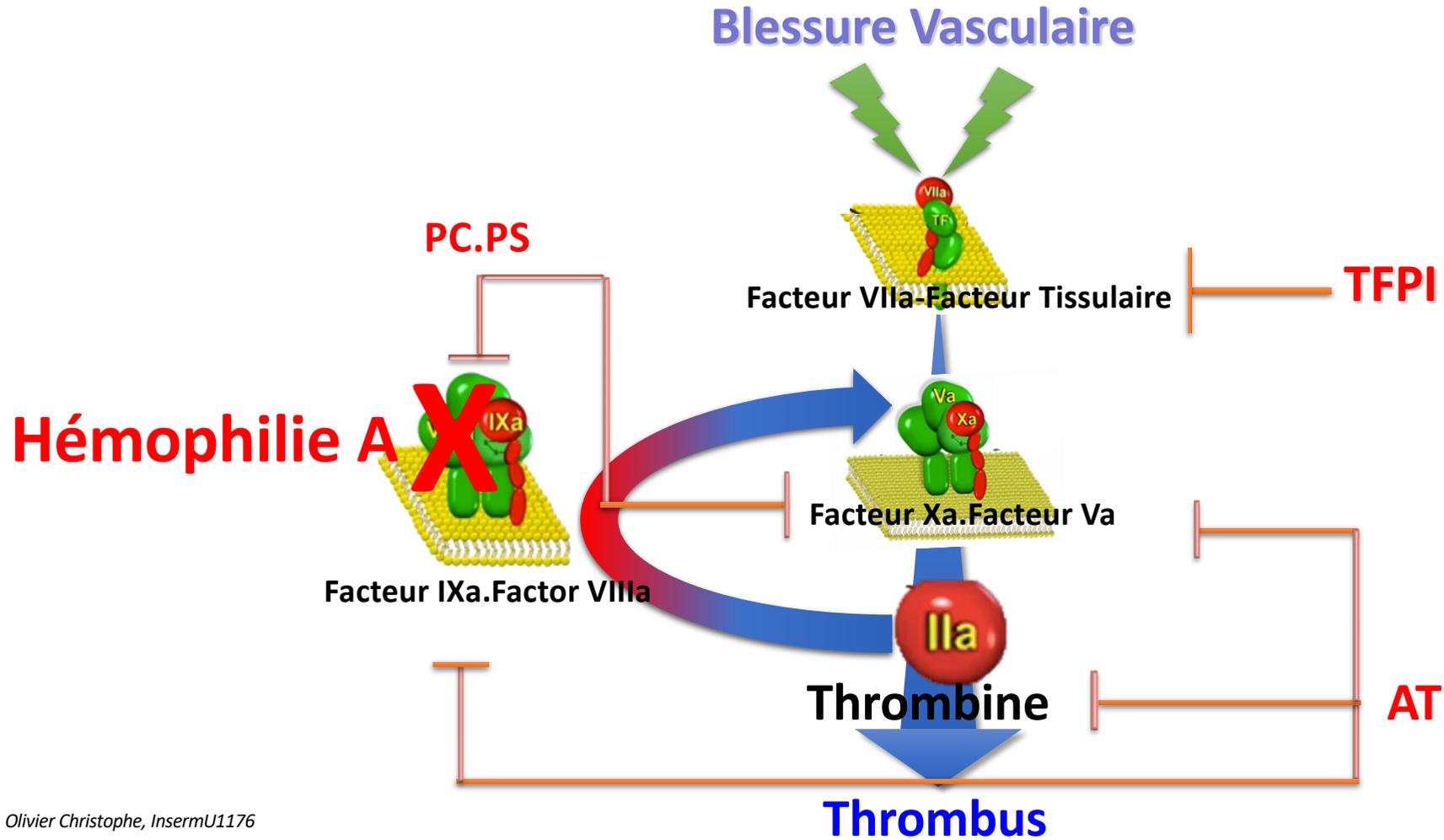


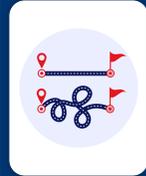
Schéma simplifié coagulation



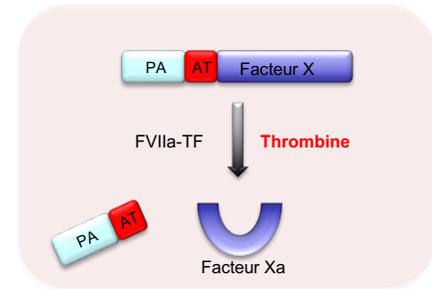
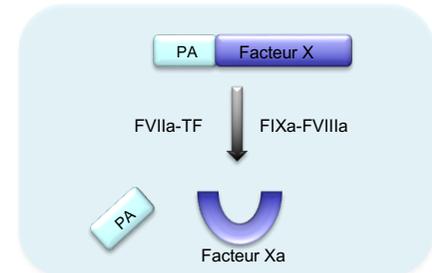
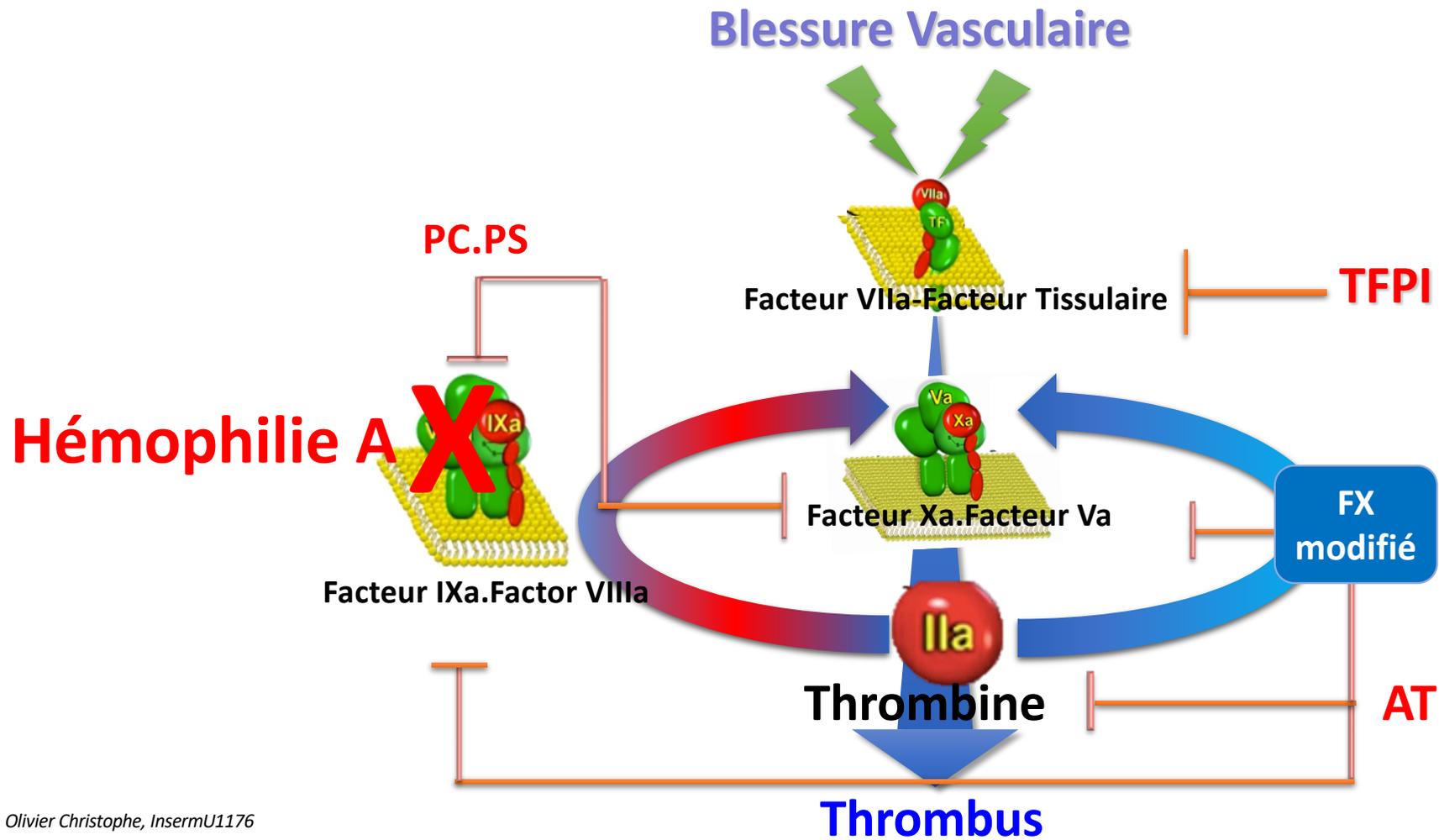


Coagulation avec déficit en FVIII

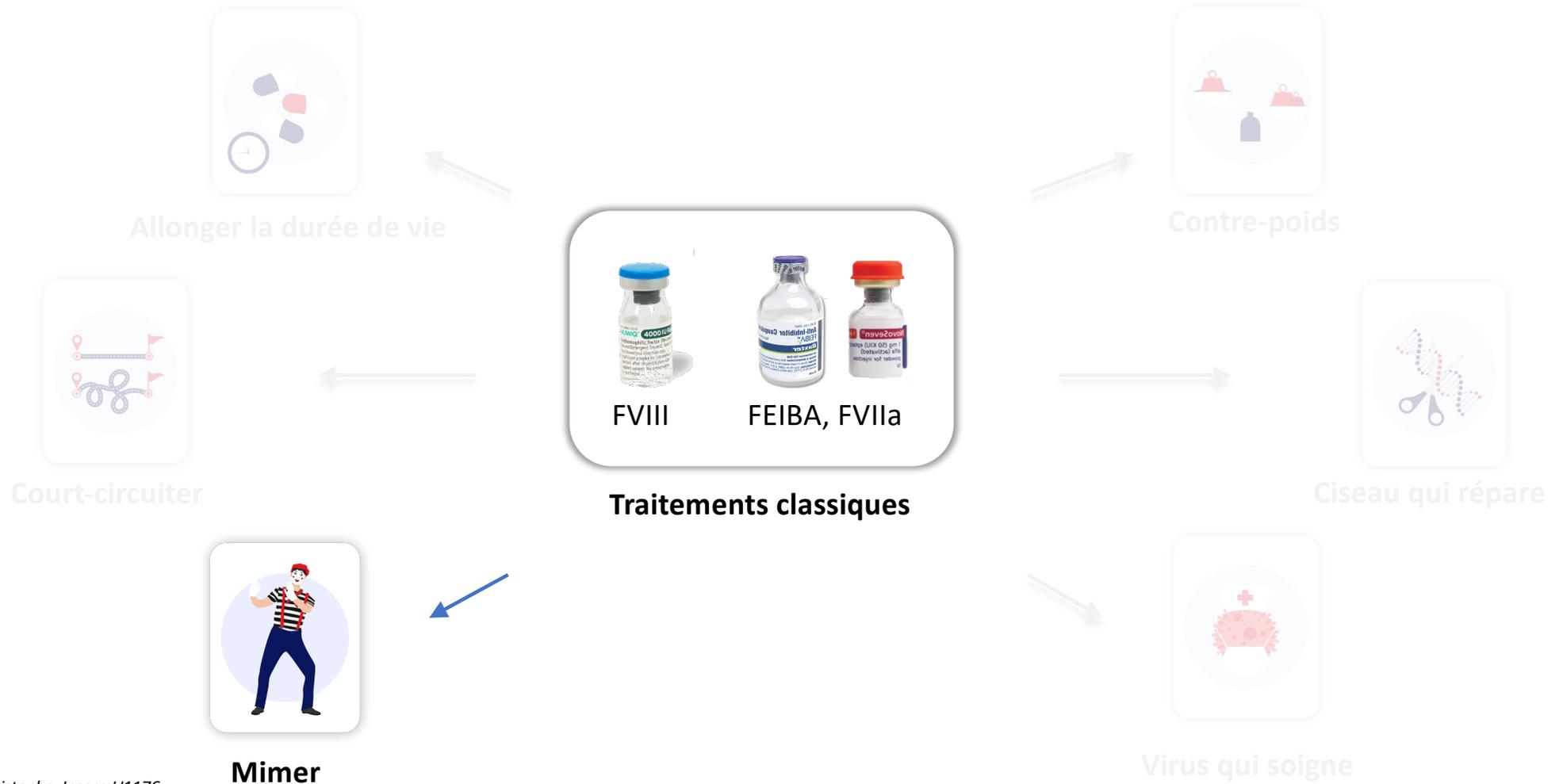




Court-circuiter le déficit avec un FX modifié



Les solutions pour améliorer les traitements

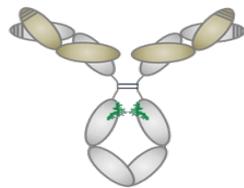




Mimer

Remplacement du facteur VIII par une protéine qui mime sa fonction

Anticorps bi-spécifique



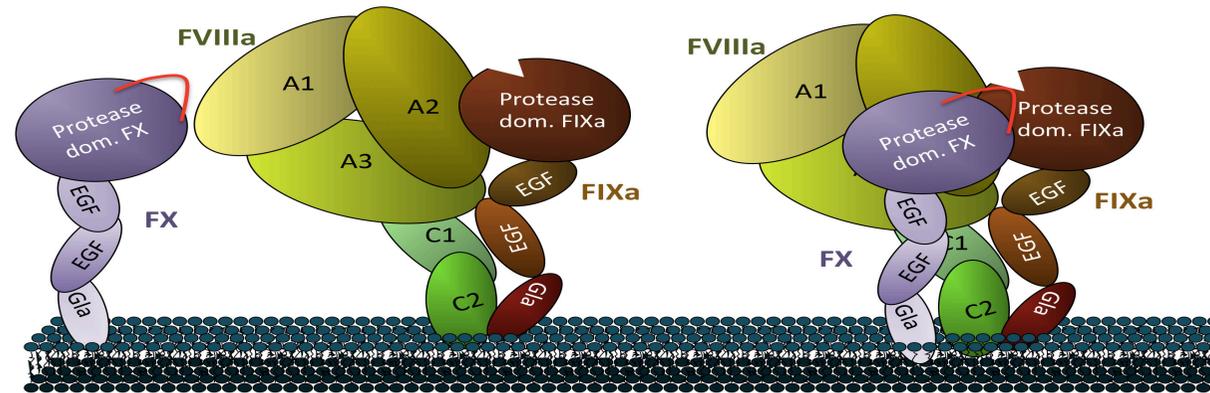
- Molécule humanisée
- Sous-cutanée
- 1 fois/semaine
- Approuvée FDA (2017)
et EMA (2018)
- Disponible en France (2019)

HEMLIBRA™
emicizumab-kxwh | 150 mg/mL
injection for subcutaneous use



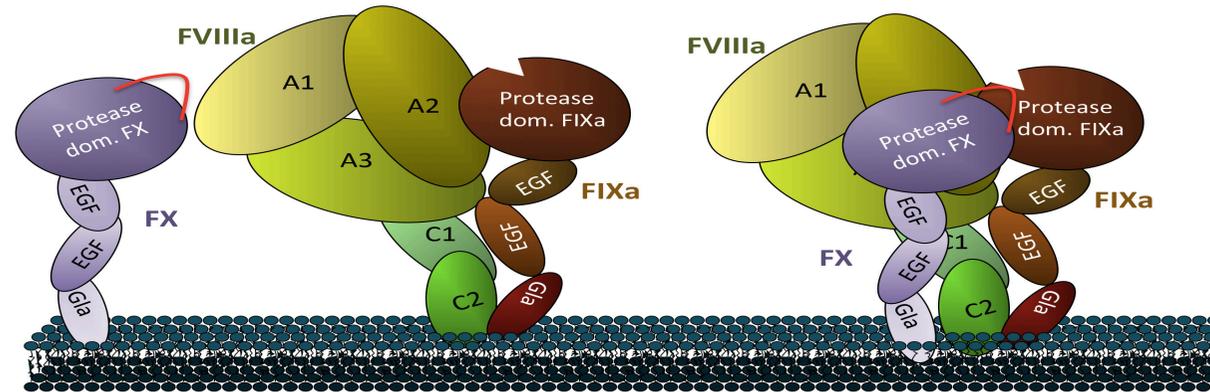


Actions moléculaires du FVIII sur le FIXa

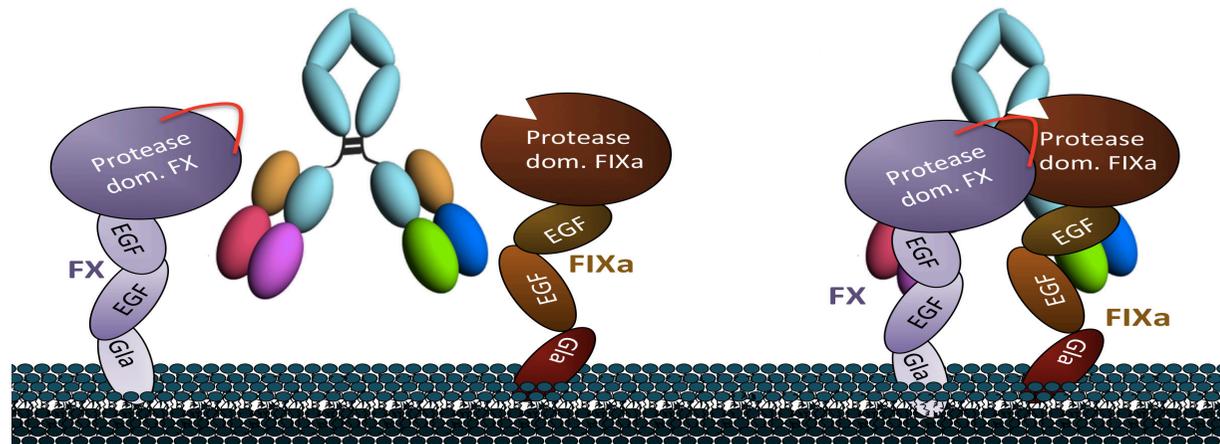




L'emicizumab (*Helimbra*) mime la capacité du FVIII à rassembler FIXa et FX



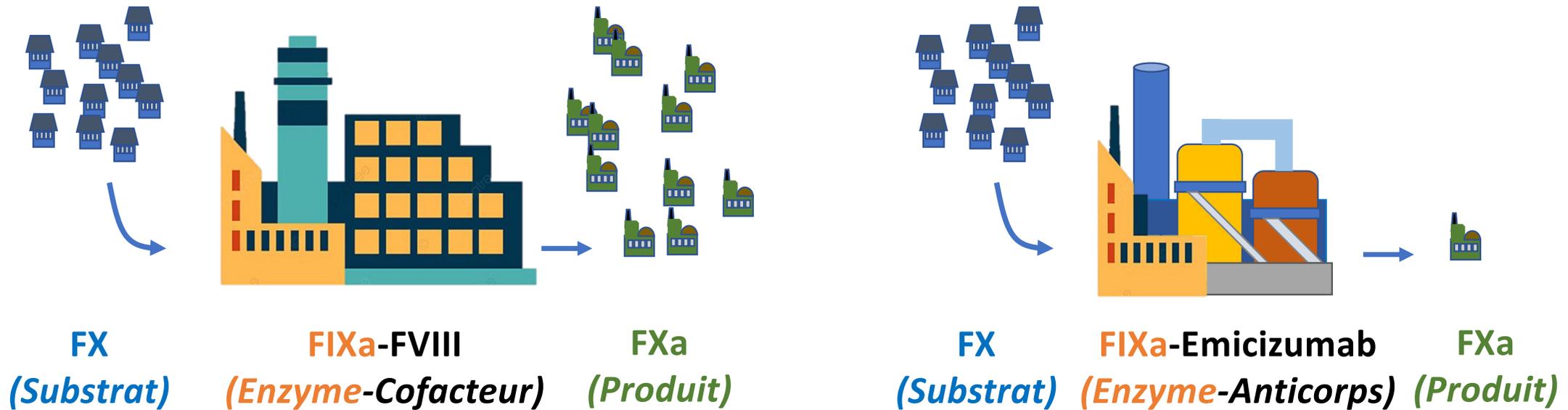
Emicizumab anticorps bi-spécifique





Mimer

Emicizumab est 10 fois moins efficace que le FVIII, si il y a assez d'usines d'Emicizumab tout se passe bien.

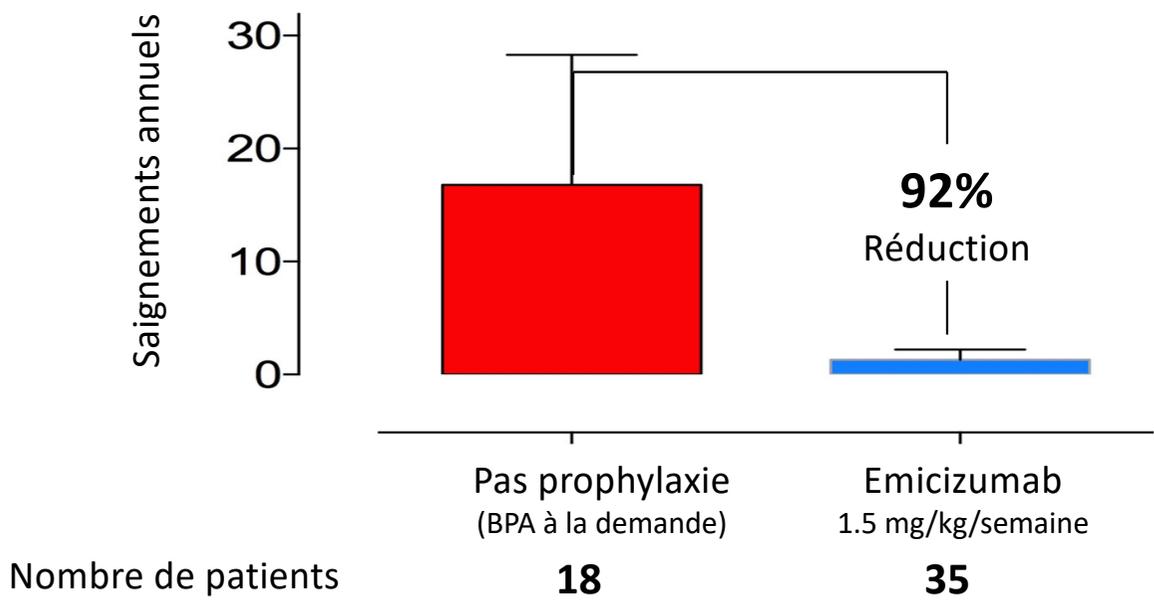




Résultats Haven 1: réduction des saignements

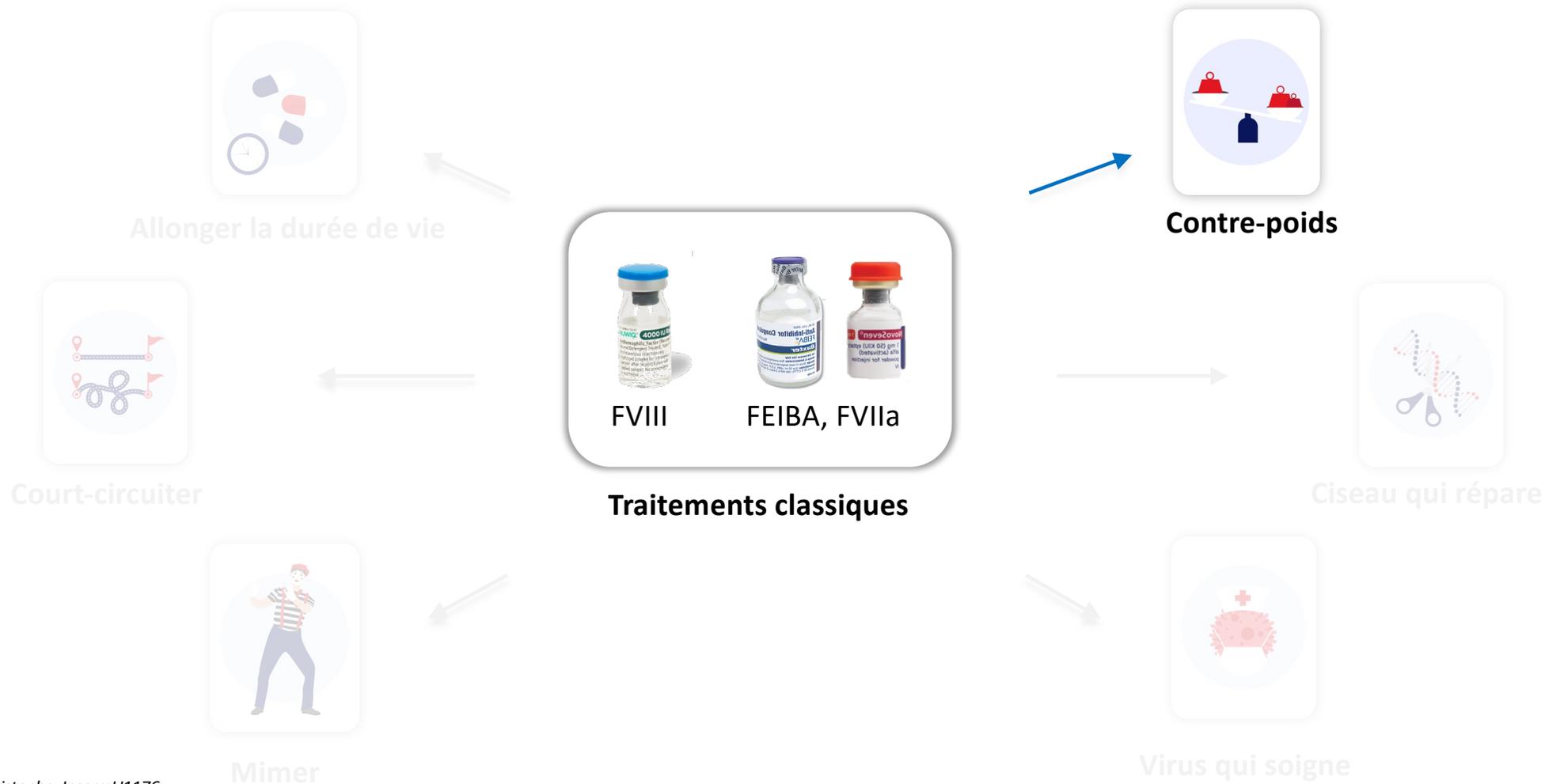
Patients hémophiles A avec inhibiteurs précédemment traités à la demande

Taux moyen de saignement annuel:
Sans prophylaxie: 16.8
Pendant le traitement: 1.3



Réduction des saignement spontanés nécessitant un traitement chez les patients avec inhibiteurs. Plus de 62.5% des patients traités ont **AUCUN** saignement (versus 5.6% pour ceux non traités)

Les solutions pour améliorer les traitements





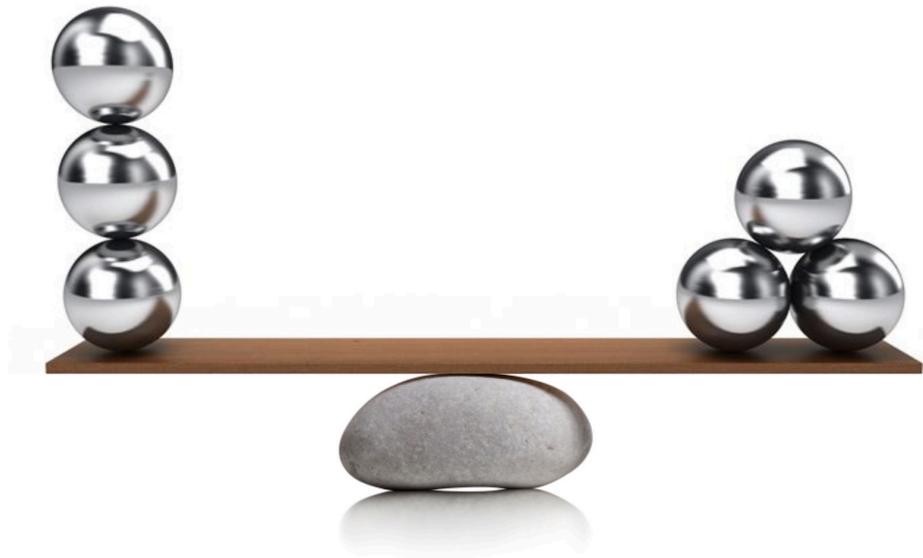
Equilibre **procoagulants** et **d'anticoagulants**

Procoagulants

FVIII, FIX, FX,

Anticoagulants

Antithrombine, TFPI, Protéine C,





Déficit **procoagulant** responsable tendance hémorragique

Hémophilie A

Procoagulants

~~FVIII~~, FIX, FX,

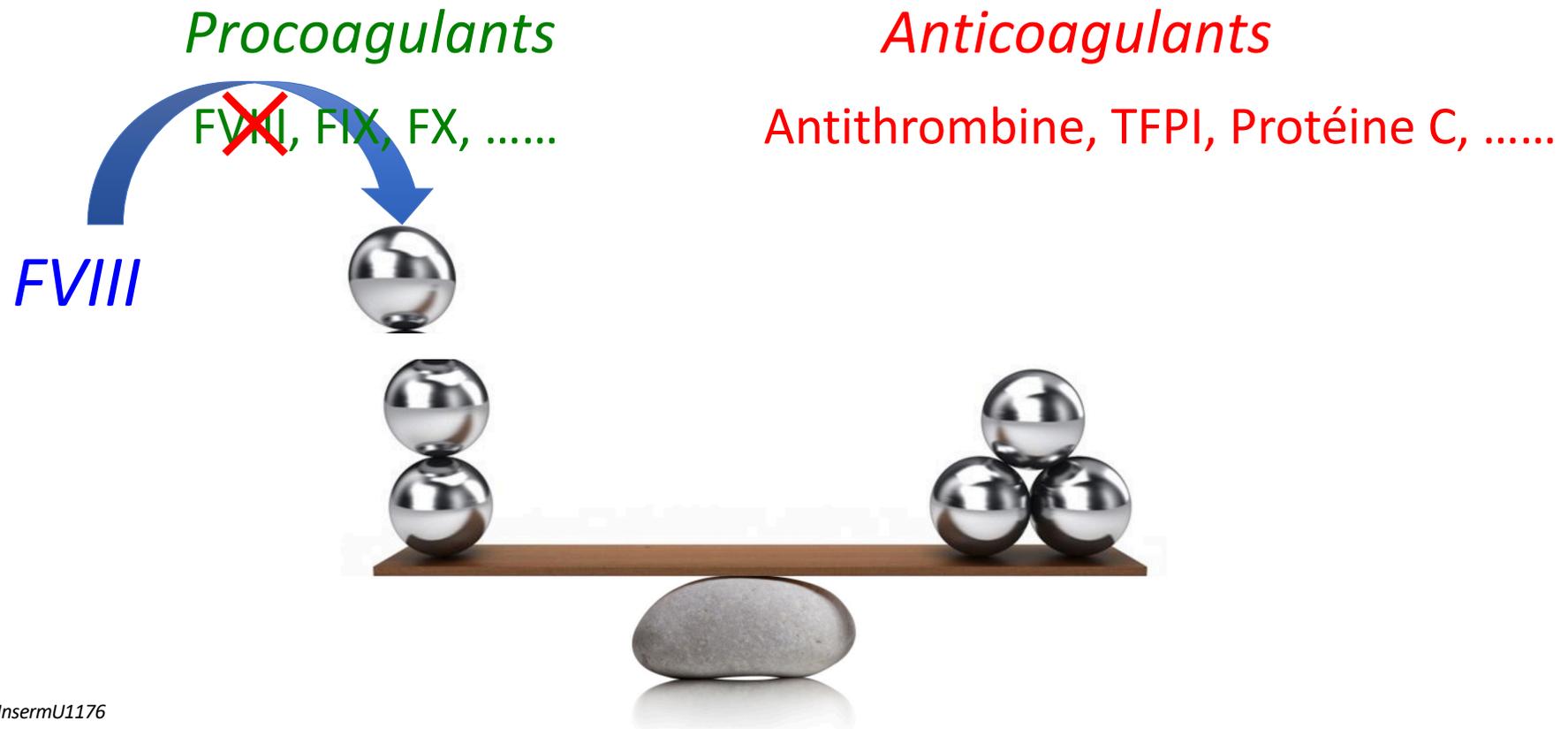
Anticoagulants

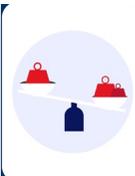
Antithrombine, TFPI, Protéine C,





Traitement substitutif = restaurer équilibre





Inhiber un anticoagulant = restaurer équilibre

Procoagulants

~~FVII~~, FIX, FX,

Anticoagulants

Antithrom~~b~~ine, TFPI, Protéine C,





Les molécules inhibant les anticoagulants naturels en clinique

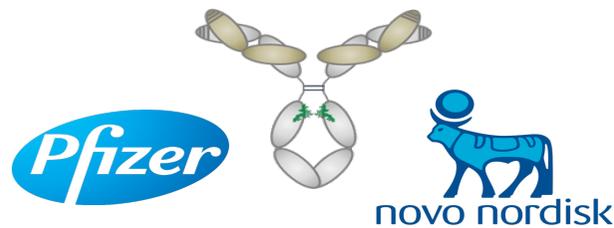
siRNA permettant de réduire la production d'**antithrombine**



Fitusiran

- Sous-cutanée
- Mensuel
- Phase 3 : Atlas, HA et HB +/- Inhibiteurs
NCT03417102
NCT03417245
NCT03549871**

Anticorps bloquant l'action du **TFPI**



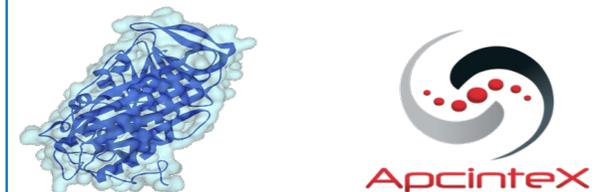
Marstacimab

- Sous-cutanée
- Hebdomadaire
- Phase 3
HA et HB +/-
Inhibiteurs
NCT03938792**

Concizumab

- Sous-cutanée
- Quotidien
- Phase 3
Explorer (6,7,8)
HA et HB +/- Inhibiteurs
NCT04082429*
NCT04083781**
NCT04082429**

Un inhibiteur naturel modifié bloquant l'action de la **protéine C**



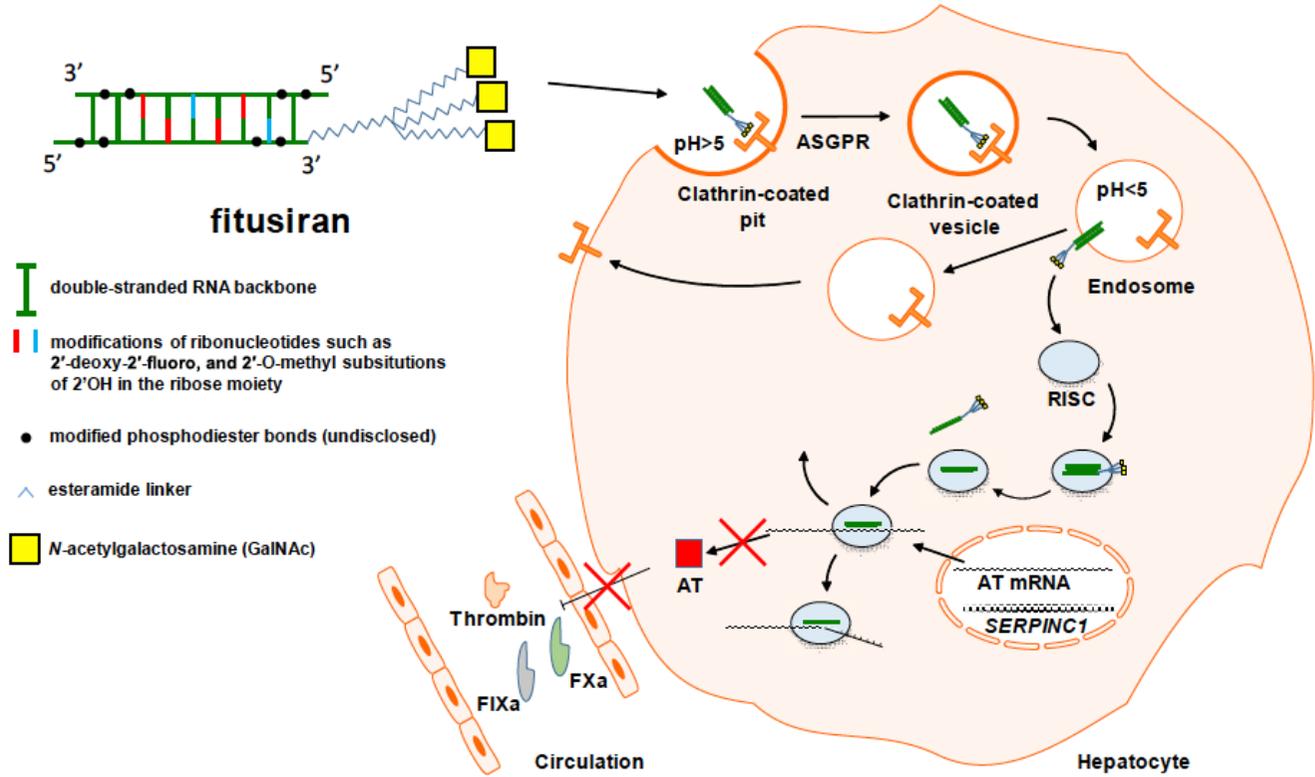
SerpinPC

- Sous-cutanée
- Fréquence à déterminer
- Phase 1/2
NCT04073498**
1a: Contrôles (15)
1b: HA et HB +/- inhibiteurs
2 : HA et HB +/- inhibiteurs



Bloquer l'action de l'antithrombine par un siRNA:

siRNA pour small interfering RNA: petits ARN pouvant se lier spécifiquement à une séquence d'ARNm et ainsi empêcher l'expression de gènes en clivant ce messager

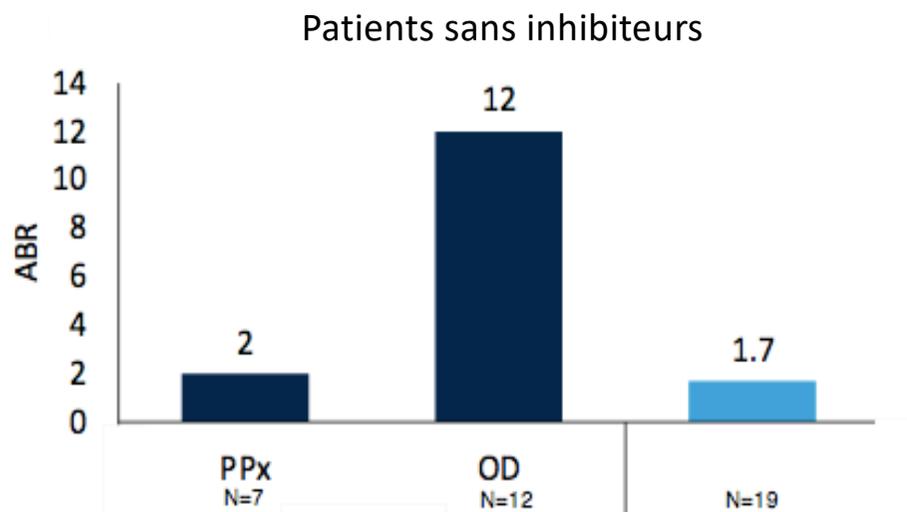


Olivier Christophe, *InsermU1176* D'après Butterfield et al., A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia, Molecular Therapy (2019); RISC: Le complexe de silencing induit par l'ARN cytosolique

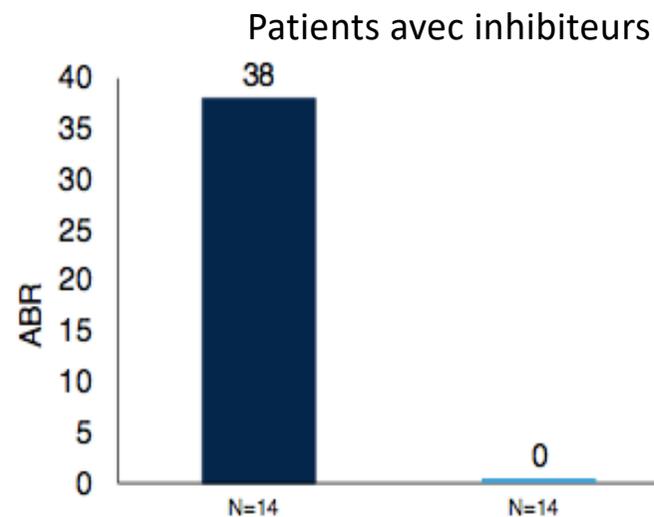
Réduction des saignements essais cliniques avec Fitusiran:

Résumé de la moyenne des risques de saignements annuels

Regroupement des essais cliniques phases 1 et 2 : Hémophilie A sévère ou modérée, résultats intermédiaires présentés lors congrès WFH 2019



Durée médiane de la période d'observation 30 mois
(5 – 38 mois)



Durée médiane de la période d'observation 22 mois
(7 – 30 mois)

Molécules inhibant les anticoagulants naturels en clinique

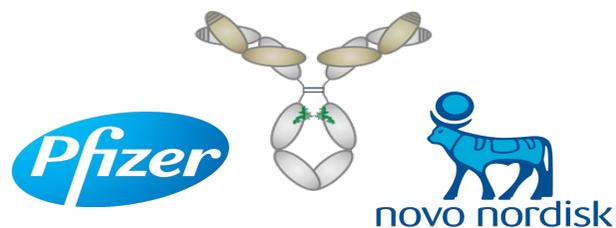
siRNA permettant de réduire la production d'antithrombine



Fitusiran

- Sous-cutanée
- Mensuel
- Phase 3 : Atlas, HA et HB +/- Inhibiteurs
NCT03417102 (54)
NCT03417245 (120)
NCT03549871** (70)

Anticorps bloquant l'action du **TFPI**



Marstacimab

- Sous-cutanée
- Hebdomadaire
- Phase 3
HA et HB +/-
Inhibiteurs
NCT03938792**

Concizumab

- Sous-cutanée
- Quotidien
- Phase 3
Explorer (6,7,8)
HA et HB +/- Inhibiteurs
NCT04082429*
NCT04083781**
NCT04082429**

Un inhibiteur naturel modifié bloquant l'action de la protéine C



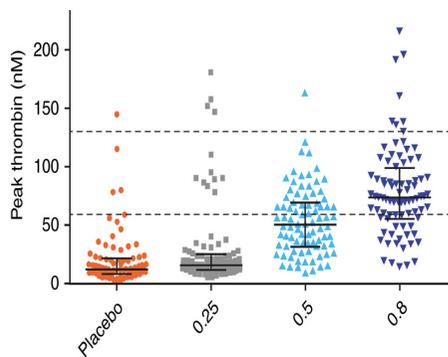
SerpinPC

- Sous-cutanée
- Fréquence à déterminer
- Phase ½
NCT04073498**
1a: Contrôles (15)
1b: HA et HB +/- inhibiteurs (12)
2 : HA et HB +/- inhibiteurs (20)

Elévation des taux de thrombine et réduction des saignements:

Concizumab

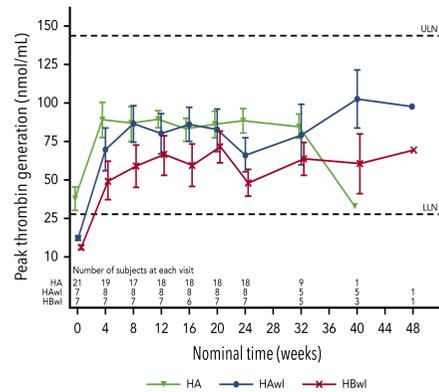
Normalisation des taux de génération thrombine à hautes doses



Concizumab [mg/kg]

Eichler et al. JTH 2018

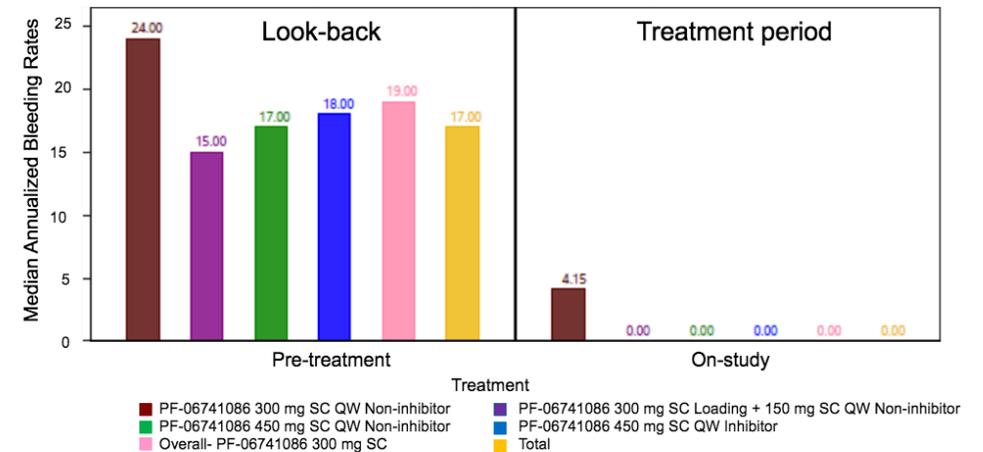
Normalisation des taux de génération thrombine chez tous les hémophiles



Amy D. Shapiro, et al phase 2 trial results, Blood, 2019.

Marstacimab

Réduction des taux de saignements annuels chez HA +/- inhibiteurs



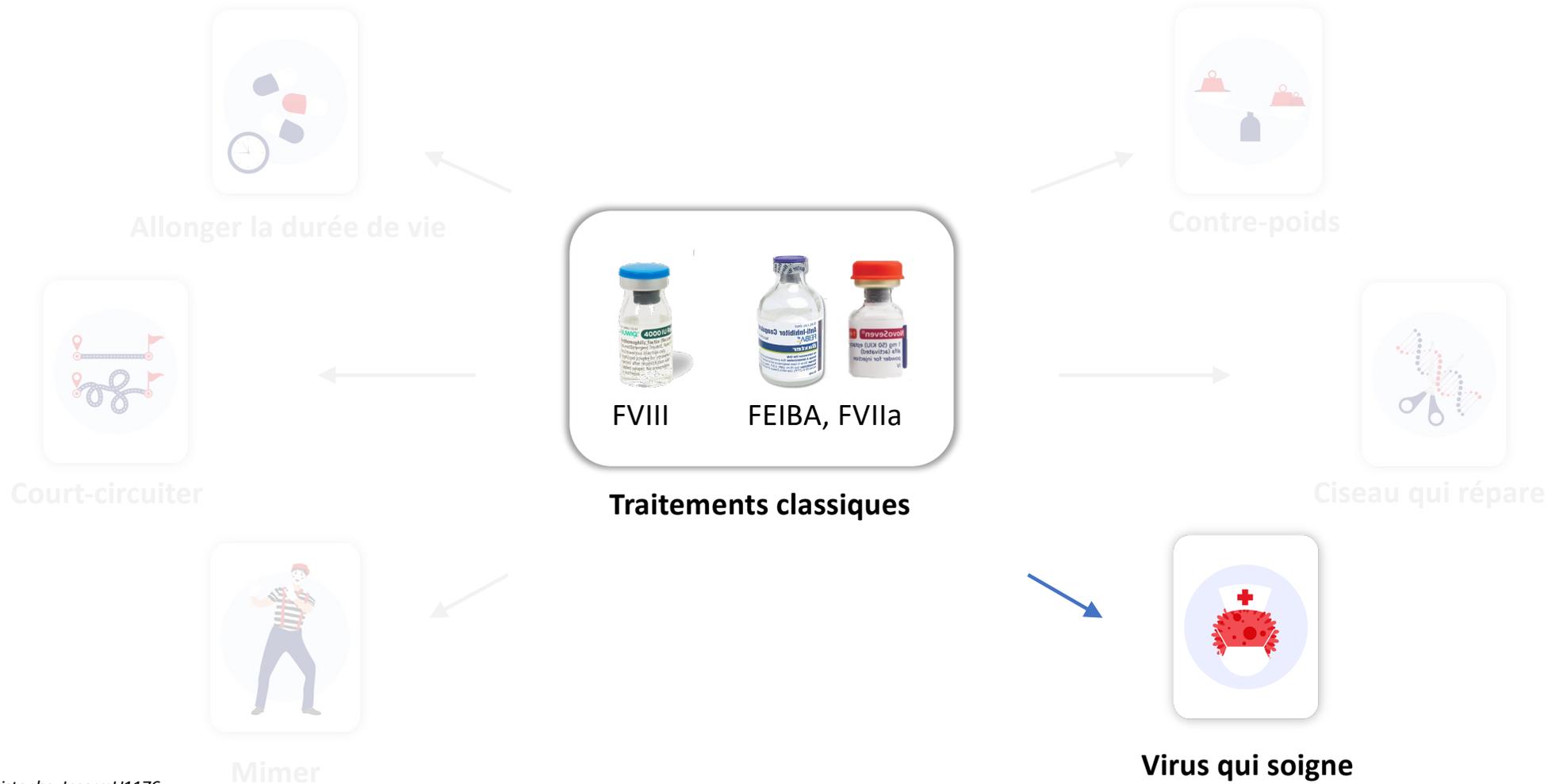
Courtesy Johnny Mahlangu, MBCh ISTH 2019 Congress



Résumé des points principaux:

- 1 Peuvent être **administrées en sous-cutané** selon une fréquence quotidienne à mensuelle et ne nécessitent pas d'injections intraveineuses
- 2 Le suivi de l'efficacité du traitement par les tests de laboratoire est assez compliqué
- 3 Sont **moins immunogènes**
- 4 Ces nouvelles molécules ne corrigent que partiellement le déficit en FVIII (chirurgie ou trauma)
- 5 **Peuvent être utilisées chez les patients avec ou sans inhibiteurs**
- 6 Nécessitent de posséder un **plan d'action clair en cas d'urgence** pour savoir comment se soigner en cas de n'importe quel type de saignement suspecté
- 7 Thérapie transformant les patients sévères en mineurs, (activité de type FVIII : environ 10 %)

Les solutions pour améliorer les traitements





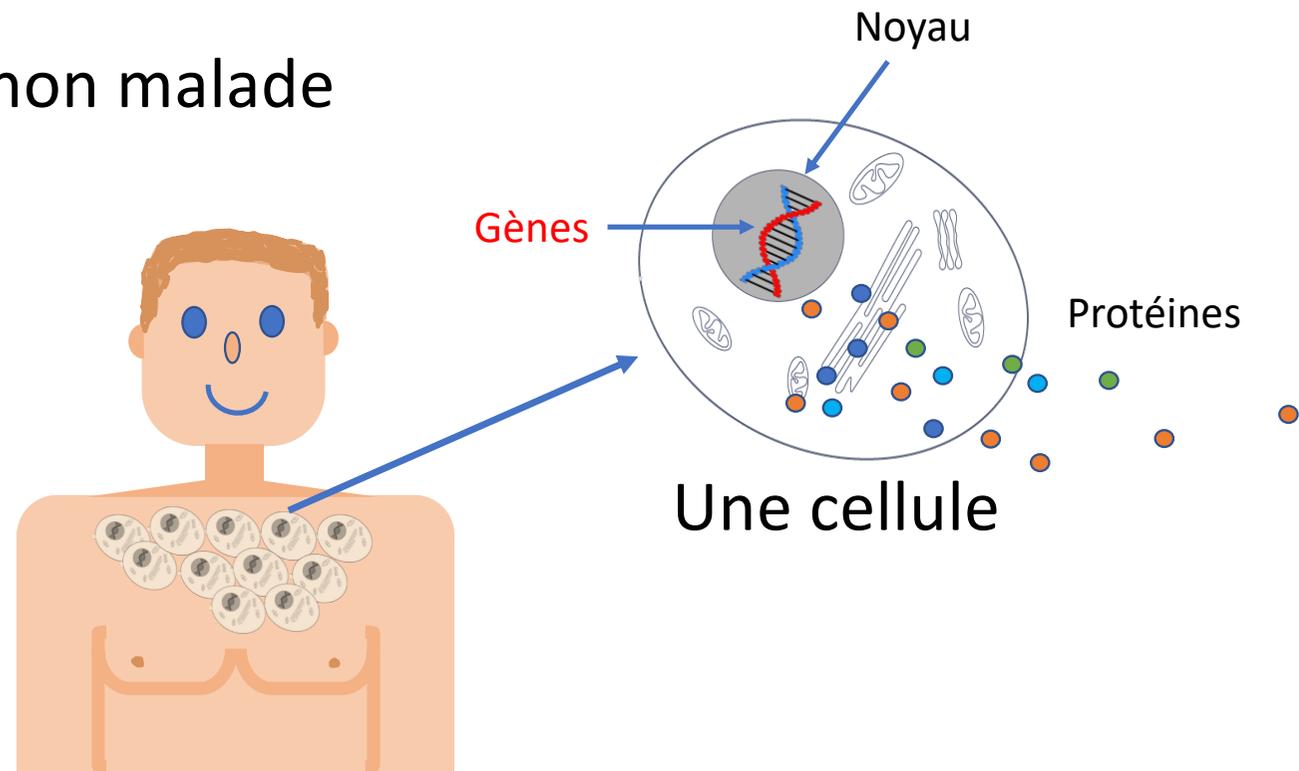
Virus qui soigne

- Les virus sont utilisés pour délivrer aux cellules d'un individu atteint d'une maladie génétique un **gène « médicament »** qui remplace le **gène défectueux** à l'origine de la maladie
- Le virus sert de **vecteur** pour transporter le gène fonctionnel.



Le gène code pour une protéine qui réalise une fonction

Un individu non malade



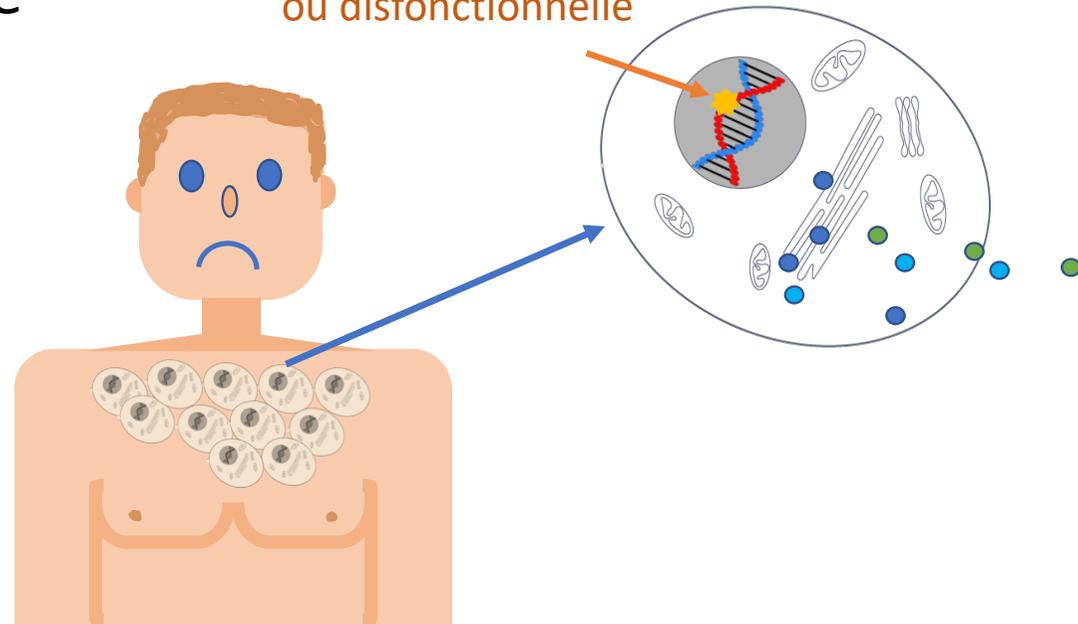
Un individu a environ 20 000 gènes dont 8 000 sont associés à des maladies génétiques



Hémophilie A, une maladie génétique

Un individu malade

Gène défectueux :
Protéine absente
ou dysfonctionnelle



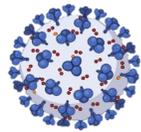
L'hémophilie A est une maladie due à des mutations dans un simple gène, le gène F8 qui code pour le facteur FVIII.



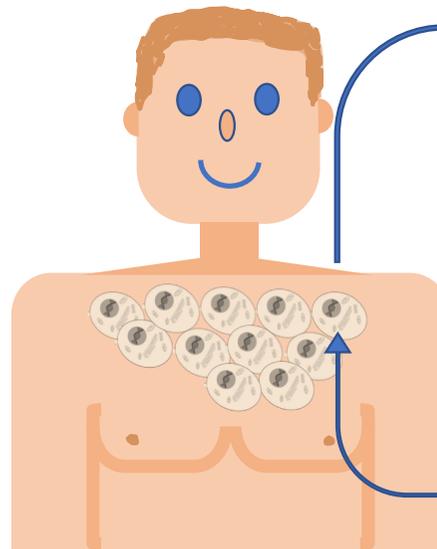
Virus qui soigne par transfère de gène

Thérapie génique

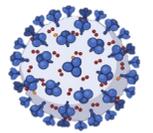
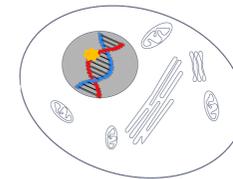
In vivo
Injection directe



**Injection
virus modifié**



Ex vivo
Greffe de cellules
génétiquement modifiées



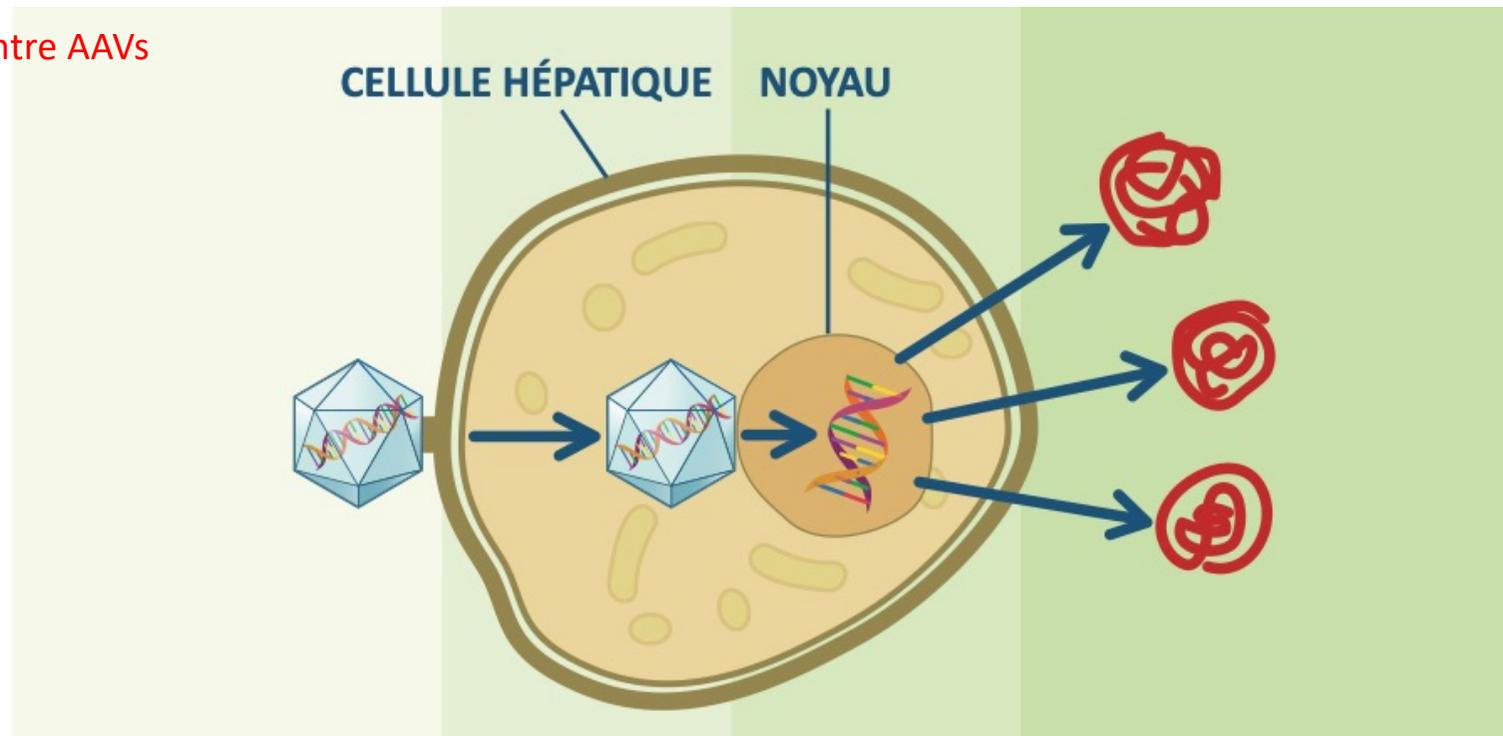


Les AAVs, les virus utilisés avec succès pour l'hémophilie

Les vecteurs AAV sont dérivés de virus de la nature :

- Famille de parvovirus
- Génome d'ADN
- **Non pathogènes pour l'homme**
- Relativement facile à produire

- Environ 40-60% sont vaccinés contre AAVs



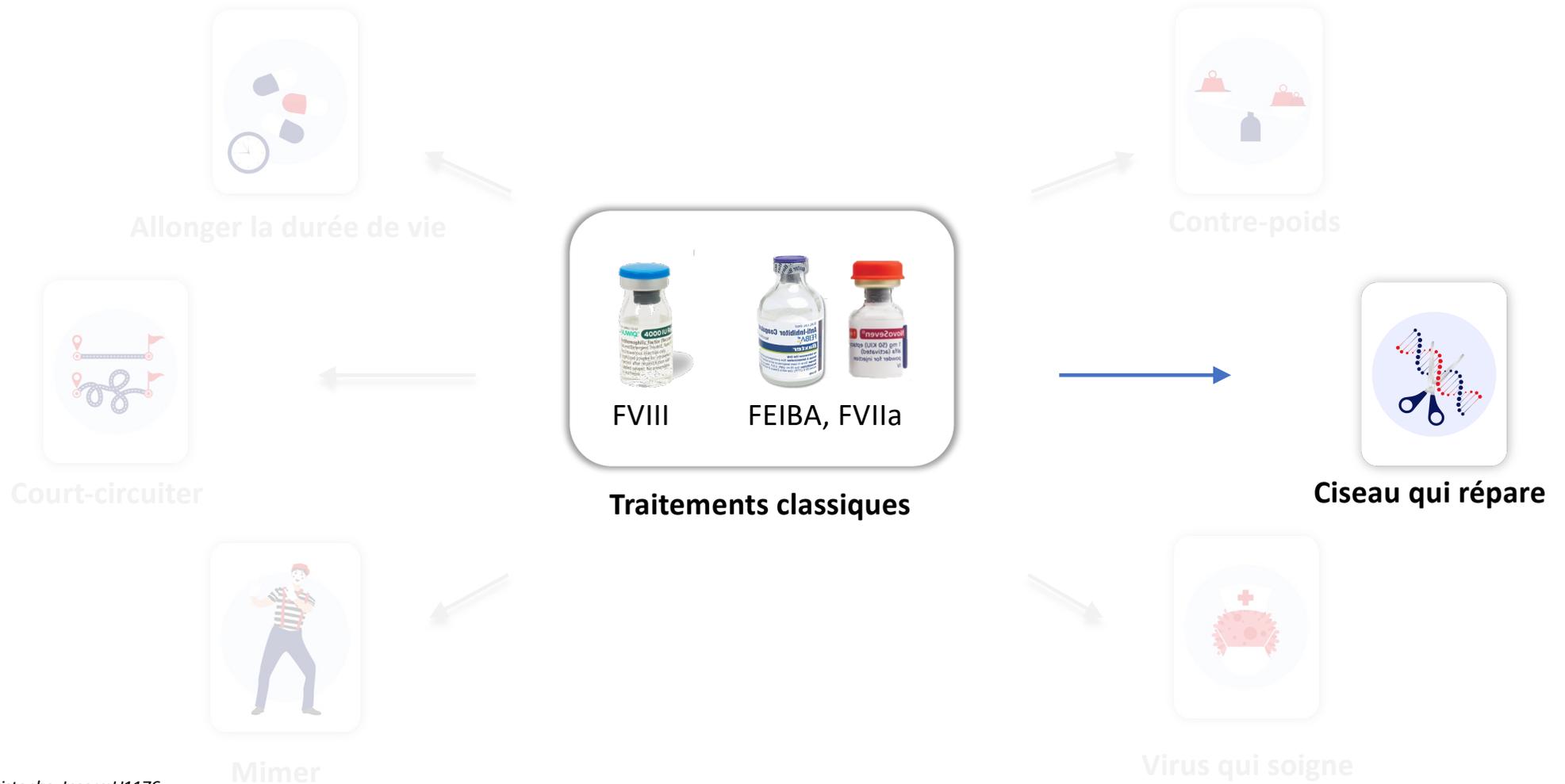


Première génération de virus qui soignent

Thérapie génique	Entreprise	Statut de l'approbation
ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparvovec)	Biomarin	Approbation conditionnelle accordée par l'AEM en septembre 2022
SB-825	Pfizer	Essai clinique de phase 3
SPK-8011	Spark Therapeutics & Roche	Essai clinique de phase 1/2

- Taux de facteur adéquats, supérieurs ou égaux à ceux que procurent les options thérapeutiques actuelles.
- Réponses individuelles varient considérablement.
- **Baisse des taux de FVIII au cours du temps, peu probable que les taux thérapeutiques durent plus de 8 ans.**
- Un suivi à long terme sera nécessaire pour recueillir des données à ce sujet.

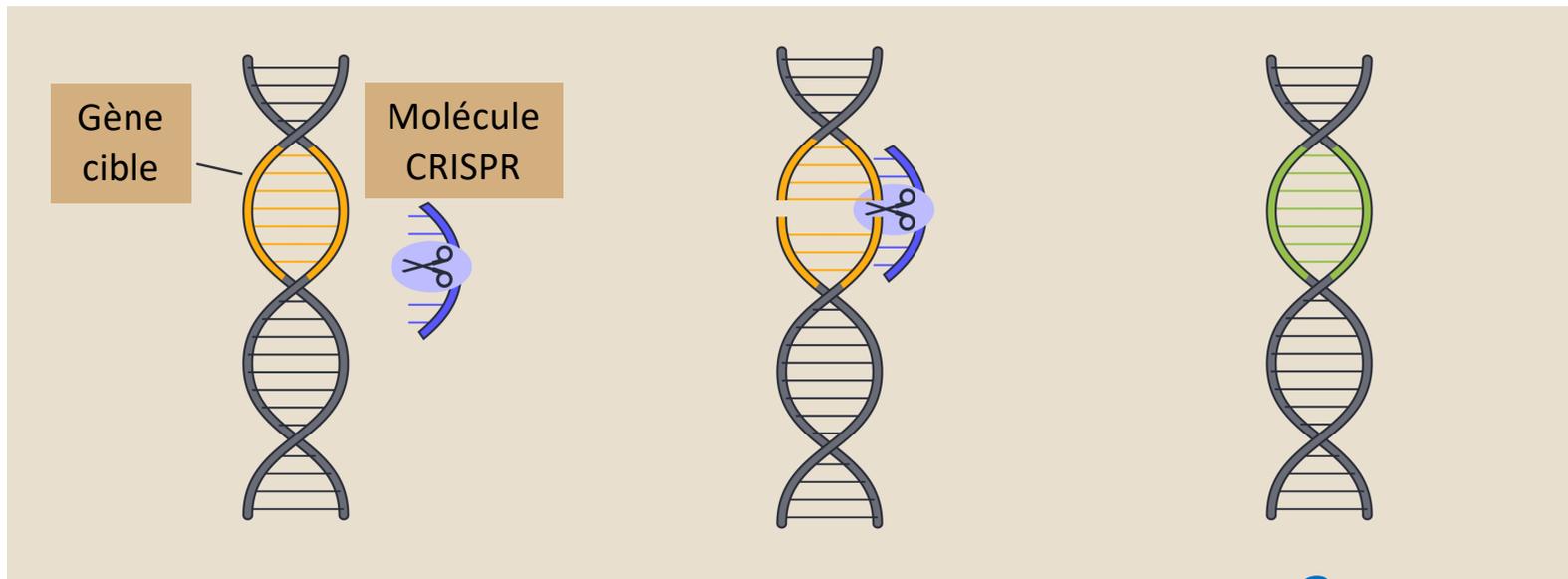
Les solutions pour améliorer les traitements





Comment cela fonctionne

Ciseau = molécule CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats ou Courtes répétitions palindromiques regroupées régulièrement espacées)



1
Ciseau guidé trouve emplacement sur gène non fonctionnel

2
Ciseau coupe le gène non fonctionnel à l'endroit déterminé par le guide

3
Une nouvelle séquence est ajoutée et le gène est réparé