



Les nouveaux traitements de l'hémophilie et d'autres troubles hémorragiques: Revue périodique de l'EHC

**2020 – Numéro
deux**

Novembre 2020

SOMMAIRE

Avant-propos

Abréviations

Evénements marquants

Mise à jour sur les nouveaux traitements de l'hémophilie A

Produits de substitution du facteur
Thérapie génique

Mise à jour sur les nouveaux traitements de l'hémophilie B

Produits de substitution du facteur
Thérapie génique

Mise à jour sur un nouveau traitement destiné aux patients atteints d'HA ou d'HB avec inhibiteurs

Agents de contournement
Traitements sans produit de substitution du facteur

Mise à jour sur de nouveaux traitements de l'hémophilie A et B

Traitements sans produit de substitution du facteur

Mise à jour sur de nouveaux traitements de la maladie de von Willebrand

Tableau des traitements

Décharge:

L'European Haemophilia Consortium (EHC) produit cette publication principalement à titre d'outil pédagogique pour ses organisations nationales membres (National Member Organisations, NMO). Compte tenu de l'environnement thérapeutique en constante évolution, notre objectif est de publier périodiquement des mises à jour. Les informations qu'elles contiennent et les points de vue qui y sont exprimés constituent la contribution collective du Groupe de travail sur les nouveaux produits (New Products Working Group) de l'EHC. L'EHC ne prend part à aucune activité médicale et ne recommande en aucun cas un traitement particulier à des individus spécifiques. L'EHC ne fait aucune déclaration, expresse ou implicite, indiquant que les doses de médicament ou d'autres recommandations thérapeutiques figurant dans la présente publication sont correctes. C'est pourquoi l'EHC recommande vivement aux individus de prendre conseil auprès d'un conseiller médical et de consulter les instructions imprimées fournies par le laboratoire pharmaceutique avant d'administrer l'un quelconque des médicaments mentionnés dans la présente publication. L'EHC ne cautionne aucun produit thérapeutique ou fabricant en particulier. La référence à un nom de produit ne constitue pas une caution de l'EHC.

AVANT-PROPOS

Bienvenue dans la nouvelle édition de la revue périodique des nouveaux traitements de l'hémophilie et d'autres troubles hémorragiques rares de l'European Haemophilia Consortium (EHC).

Cette édition porte principalement sur les informations nouvelles communiquées lors du sommet virtuel de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) qui s'est tenu en juin 2020, et du congrès virtuel de la Société internationale de la thrombose et de l'hémostase (ISTH), qui a eu lieu en juillet 2020, ainsi que sur d'autres mises à jour et informations publiées par le secteur en général. Les abstracts des congrès de la [FMH](#) et [de l'ISTH](#) sont disponibles en ligne. Pour vous faciliter la tâche, nous avons également inclus un tableau regroupant tous les traitements abordés dans ce bulletin d'information, ainsi qu'un autre nouveau traitement en développement. Nous espérons que votre compréhension du paysage thérapeutique en sera facilitée.

Ce bulletin d'information a pour objectif de fournir à la fois des informations actualisées aux organisations nationales membres (NMO) de l'EHC et une vue d'ensemble et une compréhension du paysage en rapide évolution du développement de médicaments dans le domaine des troubles hémorragiques rares. L'EHC encourage ses NMO à adapter ce bulletin d'information à leurs besoins nationaux, mais décline toute responsabilité quant à d'éventuelles modifications.

Ce bulletin d'information fournit des informations par type de trouble: l'hémophilie A et B; les inhibiteurs dans l'hémophilie, la maladie de von Willebrand, et d'autres troubles hémorragiques rares.

L'EHC tient à remercier son Groupe de travail sur les nouveaux produits qui a supervisé le contenu et la production de ce bulletin d'information. Ce groupe se compose des personnes suivantes:

- Dr Mariëtte Driessens, bénévole à l'EHC,
- Dr Radosław Kaczmarek, membre du Groupe consultatif médical et scientifique (Medical and Scientific Advisory Group, MASAG),
- Dr Dan Hart, membre du MASAG de l'EHC,
- Dr Ilmar Kruijs, bénévole à l'EHC,
- Pr Mike Makris, Président du Groupe consultatif médical (Medical Advisory Group, MAG) de l'EHC,
- M. Declan Noone, Président de l'EHC,
- Pr adjoint Brian O'Mahony, membre du MASAG,
- M. David Page, Société canadienne de l'hémophilie,
- Pr Flora Peyvandi, membre du Groupe consultatif médical (MAG) de l'EHC,
- Geneviève Piétu, PhD, bénévole à l'EHC,
- Mme Laura Savini, Responsable de la politique publique et de la communication à l'EHC,
- Dr Uwe Schlenkrich, bénévole à l'EHC.

L'EHC accueille favorablement tous les développements de traitements susceptibles d'être utiles aux patients à l'avenir. L'EHC n'adopte aucune position sur aucun type ou aucune catégorie de produits mentionné-e dans le présent bulletin d'information. Ce document n'est pas destiné à remplacer les conseils médicaux dispensés par les professionnels de santé.

Nous espérons que les informations qu'il contient seront utiles et restons disponibles pour toute question.

Avec nos meilleures salutations,

Declan Noone
Président de l'EHC

Amanda Bok
CEO de l'EHC

ABREVIATIONS

VAA:	virus adéno-associé
ABD:	domaines de liaison à l'albumine
ABR:	taux annualisé de saignements (Annualised bleeding rate)
aPCC:	concentré de complexe prothrombinique activé
AUC:	aire sous la courbe (Area under the curve)
BPA:	agent de contournement (bypassing agent)
BU/ml:	unités Bethesda par millilitre
RCTC:	Registre canadien des troubles de la coagulation
EC:	étude clinique
EMA:	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
FDA:	Food and Drug Administration
FIX:	facteur IX
FVIII:	facteur VIII
gc/kg:	copies du génome par kilogramme (Genome copies per kilogram)
h:	humain
HA:	Hémophilie A
HAwl:	Hémophilie A avec inhibiteurs (Haemophilia A with inhibitors)
HB:	Hémophilie B
HBwl:	Hémophilie B avec inhibiteurs (Haemophilia B with inhibitors)
HCP:	professionnel de santé (Healthcare professional)
HJHS:	score de santé articulaire de l'hémophilie (Haemophilia Joint Health Score)
IQR:	écart interquartile (Interquartile Range)
ISTH:	Société internationale de la thrombose et de l'hémostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
UI:	unités internationales
UI/dl:	unités internationales par décilitre
UI/kg:	unités internationales par kilogramme
n=:	nombre
NAb:	anticorps neutralisants (Neutralizing antibodies)
PNH:	primates non humains

dp:	dérivé du plasma (plasma-derived)
PC:	pharmacocinétique
PPX:	Prophylaxie
PwHA:	patient atteint d'hémophilie A (Person with haemophilia A)
PwHB:	patient atteint d'hémophilie B (Person with haemophilia B)
r:	recombinant
rFVIIa:	facteur VII activé recombinant (recombinant activated factor VII)
ARN:	acide ribonucléique
EIG:	Effet indésirable grave
s.c.:	sous-cutané R.-U.: Royaume-Uni
USA:	Etats-Unis
vg/kg:	génomés du vecteur par kilogramme (vector genomes per kilogram)
vs:	versus
VWD:	maladie de von Willebrand (von Willebrand disease)
VWF:	facteur de von Willebrand (von Willebrand factor)
FMH:	Fédération mondiale de l'hémophilie
µg/kg:	microgramme par kilogramme
EI:	événement indésirable

Hémophilie A

- Dans une étude de phase I/IIa, une injection intraveineuse unique de **BIVV001** (rFVIII_{Fc}-VWF-XTEN), FVIII à demi-vie prolongée destiné au traitement de l'hémophilie A, a permis d'obtenir des niveaux d'activité élevés et durables du facteur VIII, avec une demi-vie allant jusqu'à quatre fois la demi-vie du rFVIII standard, renforçant le potentiel de perfusions hebdomadaires. (Voir page 7.)
- Le 18 août, la FDA américaine a annoncé avoir demandé des données complémentaires pour étayer l'évaluation réglementaire de la thérapie génique de BioMarin pour l'hémophilie A, **ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovec)**. Dans sa réponse complète, la FDA a demandé des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité correspondant à deux années de suivi des 134 patients de l'étude de phase III afin d'étayer l'évaluation du profil bénéfice-risque. Le 5 novembre, BioMarin a annoncé le retrait de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) à la suite d'une demande émanant de l'EMA de fournir les données complètes sur 12 mois pour tous les participants de l'étude de phase III (voir page 10).

Hémophilie B

- Les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude de phase IIb évaluant le **dalcinonacog alfa (DalcA)**, un facteur IX (FIX) de nouvelle génération administré par voie sous-cutanée (s.c.), développé par Catalyst Bioscience, ont montré que l'administration de DalcA une fois par jour pendant 28 jours avait permis d'obtenir des taux cibles protecteurs de FIX > 12% chez tous les participants, avec des taux de FIX allant jusqu'à 27% et une demi-vie comprise entre 2,5 et 5,1 jours sans saignements. (Voir page 12.)
- Des chercheurs d'uniQure ont établi un rapport sur une étude visant à évaluer l'impact de la présence préalable d'anticorps neutralisants (NAb) dirigés contre le virus adéno-associé (AAV) de sérotype 5 utilisé comme vecteur sur l'efficacité des thérapies géniques reposant sur l'AAV5, dans des études portant sur l'**AMT-060** et l'**AMT-061**. Aucune relation n'a été observée entre la présence de Nab anti-AAV5 avant le traitement et l'efficacité thérapeutique. Par conséquent, les patients ne sont actuellement pas exclus de l'étude *HOPE-B* (étude clinique (EC) de phase III évaluant l'AMT-061) sur la base des taux de Nab anti-AAV5. (Voir page 13.)
- Freeline a annoncé les résultats de son étude de phase I/II *B-AMAZE* évaluant le **FLT180a**. Une dose comprise entre 7,5 et 9,75e11vg/kg pourrait générer des niveaux d'activité normaux et durables du FIX chez les patients atteints d'hémophilie B (HB) sévère. Freeline a annoncé des projets de lancement d'une étude pivot pour le FLT180a. (Voir page 14.)

Hémophilie A et B avec et sans inhibiteurs

- Novo Nordisk a annoncé en août que ses études *Explorer 6, 7 et 8* évaluant l'utilisation du **concizumab** allaient reprendre après que la FDA américaine a mis fin à la suspension de ces études. Ces études avaient été interrompues en mars 2020 après la survenue de complications thrombotiques non mortelles chez trois patients. (Voir page 18.)
- Pfizer a annoncé l'administration du **marstacimab** à son premier patient dans le cadre de son étude clinique de phase III, BASIS.

Produits de substitution du facteur

Rapport sur les données d'essai cliniques pour le BIVV001

Un [Article](#) publié dans l'édition du 10 septembre du *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2020; 383:1018-1027 - DOI: 10.1056/NEJMoa2002699) par Konkle et al rend compte de l'étude (NCT03205163) financée par Sanofi et Sobi, sur le **BIVV001** (rFVIII Fc-VWF-XTEN), une nouvelle protéine de fusion conçue pour surmonter l'effet plafond du facteur von Willebrand qui limite la demi-vie.

Dans cette étude de phase I/IIa menée en mode ouvert, 16 hommes précédemment traités (âgés de 18 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère (activité du FVIII < 1%) ont reçu une injection intraveineuse unique de BIVV001 à la dose de 25 UI/kg (groupe recevant la dose la plus faible) ou de 65 UI/kg (groupe recevant la dose la plus élevée). Cette injection a été suivie d'une période de washout d'au moins trois jours. Les patients ont alors reçu une injection intraveineuse unique de BIVV001 à la même dose correspondante de 25 UI/kg ou 65 UI/kg. Aucun inhibiteur du FVIII n'a été détecté et aucun événement d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie n'a été signalé jusqu'à 28 jours après l'injection d'une dose unique de BIVV001. La moyenne géométrique de la demi-vie du BIVV001 a été égale à trois à quatre fois celle du rFVIII (36,7 heures contre 9,1 heures dans le groupe recevant la dose la plus faible; et 42,5 contre 13,2 heures dans le groupe recevant la dose la plus élevée). Après l'injection du BIVV001 dans le groupe recevant la dose la plus élevée, le taux moyen de FVIII s'est situé dans la fourchette normale ($\geq 51\%$) pendant quatre jours; et 17% au jour sept, ce qui a suggéré la possibilité d'un intervalle d'une semaine entre les traitements.

Dans cette étude de phase I, une injection intraveineuse unique de BIVV001 a permis d'obtenir des niveaux d'activité du FVIII élevés et durables, avec une demi-vie allant jusqu'à quatre fois celle du rFVIII standard. Cette augmentation pourrait indiquer une nouvelle classe de produits de substitution du facteur VIII avec un intervalle de traitement hebdomadaire. Aucun problème lié à l'innocuité n'a été signalé au cours des 28 jours suivant l'administration.

Etudes croisées portant sur des produits à demi-vie prolongée

Dans une étude croisée bi-directionnelle comparant les caractéristiques pharmacocinétiques (PC) de **Jivi**[®] et d'**Elocta**[®], des patients atteints d'hémophilie A sévère âgés de 18 à 65 ans ont été randomisés pour recevoir une dose unique de 60 UI/kg de Jivi[®] suivie de 60 UI/kg de rFVIII Fc (Elocta[®]) ou vice versa, avec une période de washout ≥ 7 jours. L'activité du FVIII a été mesurée par un test en un temps. L'aire sous la courbe (AUC) a été significativement plus élevée pour Jivi[®] que pour Elocta[®], ce qui représentait pour Jivi[®] un délai médian supérieur d'environ 13 h pour atteindre 1 UI/dl, estimé à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population. Dans une deuxième étude utilisant une méthodologie similaire, Jivi[®] a été comparé à **Adynovate**[®], en utilisant une dose de 50 UI/kg. Les différences dans les dosages spécifiques des lots constituaient une composante supplémentaire de cette étude.

Elles se sont traduites par des doses médianes réellement administrées de 54,3 UI/kg pour Jivi[®] et de 61,4 UI/kg pour Adynovate[®], selon les rapports. Sur la base d'un modèle PC de population, le délai médian pour atteindre 1 UI/dl a été supérieur de 16 h pour Jivi[®] par comparaison avec Adynovate[®]. Ces deux études ont été financées par Bayer.

Ingenza annonce des progrès dans le développement d'un FVIII à faible coût

Dans un [communiqué de presse](#) publié par la société, Ingenza a annoncé avoir franchi une étape importante dans ses travaux visant à développer un processus de production de rFVIII à faible coût pour la fabrication de matières destinées à ProFactor Pharma Ltd (PFP). Ingenza travaille à présent à la finalisation du processus de fabrication et à la production de matériau pour les études de toxicologie précliniques de PFP qui auront lieu en 2020, avant les essais cliniques qui se dérouleront en 2021.

Biotest présente des données précliniques d'un nouveau rFVIII

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, Biotest a présenté dans un abstract ([PB1144](#)) des résultats précliniques concernant une nouvelle protéine rFVIII contenant quatre domaines de liaison à l'albumine (FVIII-ABD). Cette protéine a été injectée par voie intraveineuse et sous-cutanée à dix souris et trois mini-porcs Göttingen atteints d'hémophilie A, le moroctocog alfa (**Refacto**®) étant utilisé comme comparateur. Des échantillons de sang prélevés à des points temporels définis (0-240 h) après l'administration ont été analysés afin de déterminer l'activité chromogénique du FVIII et/ou les taux d'antigènes du FVIII. Une biodisponibilité sous-cutanée de 15,3% (moyenne) et de 18,6% (médiane) a été déterminée pour le FVIII-ABD chez les souris hémophiles A. Le moroctocog alfa n'était pas détectable. Dans le modèle de mini-porcs Göttingen, dont la structure dermique est plus proche de celle de l'homme, une biodisponibilité sous-cutanée allant jusqu'à 50% a été observée pour le FVIII-ABD, selon la dose et la formulation. L'abstract concluait qu'une molécule de rFVIII de nouvelle génération fusionnée avec quatre domaines de liaison à l'albumine s'est traduite par une option thérapeutique réalisable permettant une prophylaxie de l'hémophilie A par voie s.c. offrant l'avantage d'une demi-vie nettement prolongée.

Biotest présente des données précliniques sur un FVIII à faible immunogénicité

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, Biotest a présenté dans un abstract ([PB0223](#)) des résultats d'études *in vitro* visant à développer un FVIII ayant une immunogénicité plus faible en réduisant le nombre de peptides FVIII présentés aux cellules immunitaires, ce qui conduit à une réduction de la maturation des lymphocytes T naïfs spécifiques du FVIII, d'où une réduction de la production d'anticorps inhibiteurs d'affinité élevée. Des analyses fonctionnelles et structurelles de ce variant du FVIII désimmunisé ont révélé une similarité avec un FVIII de référence non modifié et d'autres produits de rFVIII enregistrés. Un test *in vitro* «DC-T cell» (cellules dendritiques-lymphocytes T) utilisé pour examiner l'immunogénicité du variant du FVIII désimmunisé a démontré son immunogénicité significativement réduite. Les chercheurs ont conclu que cette molécule pouvait réduire le risque d'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A.

Traitements sans produit de substitution du facteur

Novo Nordisk présente les caractéristiques de Mim8

Dans un abstract ([PB1147](#)) présenté lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs de Novo Nordisk ont décrit un anticorps bispécifique anti-FIXa/anti-FX, **Mim8**, qui a montré des propriétés hémostatiques *in vitro* ainsi que dans des modèles hémorragiques chez des souris hémophiles A. Dans des modèles précliniques, Mim8 s'est avéré 15 fois plus puissant qu'**Hemlibra**[®]. L'abstract conclut que Mim8 a exercé un effet hémostatique efficace dans les études précliniques. L'activité de Mim8 provient de l'assemblage efficace avec le FIXa et le FX sur la surface membranaire procoagulante et d'une forte stimulation de l'activité protéolytique du FIXa. La fonction physiologique du FIXa est l'activation du FX par clivage protéolytique (découpage d'une partie de la protéine).

Equivalence de niveau d'activité d'Hemlibra[®] avec le facteur VIII

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs ont présenté un abstract ([PB1149](#)) contenant des données indiquant dans quelle mesure **Hemlibra**[®] corrige le défaut de coagulation et sa correspondance avec les niveaux d'activité du FVIII. Vingt-cinq patients atteints d'hémophilie légère à modérée (groupe 1) et onze patients atteints d'hémophilie sévère avec inhibiteurs traités par **Hemlibra**[®] (groupe 2) ont participé à l'étude. Du sang prélevé dans les deux groupes a été testé afin de déterminer l'activité du FVIII (groupe 1) et la génération de thrombine (pour les deux groupes). Tous les patients recevant **Hemlibra**[®] avaient des niveaux d'activité prédite du FVIII supérieurs à 10%, la plupart ayant des niveaux supérieurs à 20%. La variabilité importante du niveau d'activité prédite du FVIII a été étroitement corrélée au poids, les patients ayant le poids corporel le plus élevé présentant les niveaux d'activité prédite du FVIII les plus faibles. Des données complémentaires seront recueillies afin d'évaluer cette relation. Pour l'avenir, la compréhension de la correction du défaut de coagulation des traitements sans produit de substitution est un objectif important.

Données concrètes sur la santé articulaire et l'activité physique avec Hemlibra[®]

Dans un abstract ([PB1161](#)) présenté lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs ont étudié les résultats de l'examen physique des articulations et l'activité physique dans une cohorte de patients atteints d'hémophilie A (PwHA) recevant **Hemlibra**[®]. Des données concernant l'âge, la présence ou non d'inhibiteurs, le traitement antérieur, l'activité physique, le taux annualisé de saignements, et les scores de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS) des PwHA recevant **Hemlibra**[®] pendant plus de 6 mois ont été extraites d'une étude de cohorte unicentrique consentie (*HemoPICS*). Le taux annualisé de saignements articulaires et la progression du HJHS de chaque participant ont été comparés avant et après l'instauration d'**Hemlibra**[®]. Les données de 58 PwHA, dont les taux de FVIII à l'inclusion allaient de moins de 1% à 6%, ont été analysées. L'âge médian au début de l'étude était de 12,8 ans (fourchette: 0,6 à 79,8 ans). La durée médiane du traitement par **Hemlibra**[®] était de 10,9 mois (fourchette: 6,2 à 44,2 mois). Neuf participants étaient porteurs d'inhibiteurs actifs et 49 étaient non porteurs, parmi lesquels 39 (80%) recevaient une prophylaxie par FVIII. Le taux annualisé de saignements articulaires s'est amélioré chez tous les patients ($p=0,03$), y compris chez les patients sans inhibiteurs. La progression du HJHS a ralenti dans l'ensemble du groupe ($p=0,03$), mais ce ralentissement n'a pas été significatif dans les analyses des sous-groupes.

L'impact d'Hemlibra® sur la charge pour la société: étude australienne

Un [article](#) publié dans *Haemophilia* (Haemophilia. 2020;26(Suppl. 5): 21–29) en mai 2020 par l'Institute for Governance and Policy Analysis de l'Université de Canberra avec le financement de Roche, a modélisé les coûts pour la société de l'introduction d'**Hemlibra®** pour le traitement de l'hémophilie A (HA) en Australie. Globalement, le modèle estime à 64,2% la réduction du coût des produits de FVIII sanguin et à 92% la réduction du coût des agents de contournement (BPA). La modélisation a également mis en évidence une réduction de 30,7% des coûts directs non liés au traitement, ainsi qu'une réduction de 19,1% des coûts indirects (AUD 2,732 millions), y compris les pensions d'invalidité, les pertes de productivité et l'absentéisme professionnel et scolaire.

Signalement des événements indésirables chez les patients du Royaume-Uni utilisant Hemlibra®

Dans un abstract ([PB0962](#)) présenté au congrès virtuel de l'ISTH, le Groupe de travail sur les comorbidités de l'Organisation des médecins des centres d'hémophilie (Haemophilia Centres Doctors' Organisation, HCDO) du Royaume-Uni a établi un rapport sur les événements indésirables (EI) signalés à la base de données nationale sur l'hémophilie (National Haemophilia Database) survenus au Royaume-Uni chez des patients traités par **Hemlibra®** de février 2018 à janvier 2020. 101 patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs et 71 patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs ont été traités par Hemlibra® pendant une durée médiane de 13,1 mois (fourchette: 4,6 à 194 mois), soit un total de 969 mois, et pendant une durée médiane de 2,0 mois (fourchette: 1,3 à 2,7 mois), soit un total de 1080 mois, respectivement. Aucun cas de microangiopathie thrombotique et d'anticorps anti-médicaments n'a été signalé. Trois événements thrombotiques potentiels et deux décès ont été signalés. Le premier, survenu chez un patient de 51 ans, était dû à une défaillance multiviscérale compliquée par une infection virale. Le second était dû à un saignement intra-abdominal chez un homme de 27 ans dont l'arrivée à l'hôpital avait été considérablement retardée et qui présentait un choc hypovolémique et une défaillance multiviscérale. Huit patients (4,5%) ont signalé des réactions cutanées: des réactions légères localisées chez cinq d'entre eux (2,9%): une éruption systémique chez deux patients, et des réactions récurrentes, de plus en plus sévères, conduisant à l'arrêt d'Hemlibra® chez un patient (0,6%). Une arthralgie au niveau des petites articulations a été signalée chez deux patients (1,2%) et des symptômes gastro-intestinaux chez trois patients (1,7%). Cinq patients (2,9%) ont signalé des céphalées survenant peu après l'administration: légères et disparaissant d'elles-mêmes chez deux patients; plus sévères et nécessitant un examen d'imagerie chez deux autres patients; et suffisamment sévères pour nécessiter une hospitalisation et un arrêt du médicament chez un patient. Les autres signalements portaient sur un cas d'appendicite (n=1) et un cas d'ostéonécrose (n=1). Le rapport conclut qu'un suivi continu est nécessaire pour établir l'innocuité à long terme, particulièrement en lien avec les événements thrombotiques. Des céphalées suffisamment sévères pour nécessiter un examen d'imagerie sont signalées pour la première fois. Une pharmacovigilance solide est nécessaire pour tous les traitements contre l'hémophilie A, afin d'éviter les biais de signalement.

Influence d’Hemlibra® sur le mode de vie des patients

Des chercheurs de l’Université du Colorado ([abstract MED-PP-010 \(616\)](#)) du sommet virtuel de la FMH) ont mené une enquête auprès de patients atteints d’hémophilie A suivis à l’Hemophilia and Thrombosis Center (UCHTC) qui avaient été traités par **Hemlibra®** pendant plus d’1 mois dans le cadre d’une initiative d’amélioration de la qualité visant à identifier les difficultés dans la fourniture des soins et à surveiller étroitement la survenue d’effets indésirables ou de complications inattendues peu après son homologation. Des enquêtes téléphoniques basées sur un script, d’une durée de 5 à 10 minutes, portant sur les effets indésirables, les saignements, l’activité physique, les médicaments contre la douleur et les voyages ont été réalisées auprès de patients adultes ou de parents de patients pédiatriques. Soixante-neuf patients étaient éligibles au 1er septembre 2019. Quarante-sept patients âgés de 6 mois à 79 ans (âge moyen:18,3 ans, âge médian: 13,1 ans) avaient pris Hemlibra® pendant 1,2 à 40,5 mois (moyenne: 9,4 mois, médiane: 6,6 mois) et les résultats de l’enquête ont été les suivants. Hemlibra® a été associé à une amélioration de la santé articulaire (23/29, 79%), à une diminution du recours aux médicaments contre la douleur (13/20, 65%), à une diminution de l’absentéisme au travail/à l’école (23/33, 70%), ainsi qu’à une augmentation des activités physiques (26/47, 55%). Plusieurs PwHA ont indiqué avoir oublié certaines doses d’Hemlibra®, suggérant une observance imparfaite.

Etudes précliniques sur un nouvel anticorps bispécifique imitant le FVIII

Dans un abstract ([PB1145](#)) présenté lors du congrès virtuel de l’ISTH, des chercheurs de Chugai, au Japon, ont relaté les résultats de travaux visant à développer de nouvelles générations d’emicizumab afin d’améliorer la fréquence/le volume d’administration et/ou l’activité hémostatique pour parvenir à un statut non hémophile. Ils ont développé des anticorps bispécifiques asymétriques à quatre chaînes, nommés **NXT004** à **007**, qui ont augmenté, in vitro, l’activité de génération de thrombine plasmatique équivalente à celle du FVIII à des niveaux similaires à ceux du FVIII standard (100%). L’activité hémostatique a également été confirmée chez des primates non humains (PNH) présentant une hémophilie A acquise, à une faible dose de l’anticorps. Le NXT004 a eu une demi-vie d’environ trois semaines chez les PNH. A partir de ces résultats, les chercheurs ont émis l’hypothèse que l’anticorps fabriqué pourrait permettre de maintenir une activité de génération de thrombine équivalente à celle du FVIII dans une fourchette non hémophile grâce à une administration clinique toutes les quatre semaines. Une étude clinique de phase I/II menée auprès de volontaires sains et de PwHA est en cours.

Thérapie génique

La FDA a suspendu l'homologation de ROCTAVIAN® (valoctocogene roxaparvovec) dans l'attente de la fourniture de données sur l'ensemble de la cohorte de patients de l'étude clinique de phase III.

Le 18 août, la FDA américaine a adressé à BioMarin une lettre de réponse complète (complete response letter, CRL) demandant des informations complémentaires pour permettre une évaluation fiable de la thérapie génique de BioMarin pour l'hémophilie A, **ROCTAVIAN®**. Dans la CRL, la FDA demandait à BioMarin de fournir des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité pour la totalité des 134 patients ayant participé à l'étude de phase III (*GENEr8-1*, NCT03370913).

Le 5 novembre, BioMarin a annoncé le retrait de sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposée auprès de l'EMA après que l'Agence lui a demandé de fournir la totalité des données sur 12 mois concernant tous les participants à l'étude de phase III, qui seront disponibles fin novembre 2020. BioMarin espère déposer une nouvelle demande d'AMM auprès de l'EMA au deuxième trimestre 2021.

Il est probable que la demande de données complémentaires précitée porte sur la durabilité de l'expression du FVIII. Dans l'étude de phase I/II, les niveaux d'activité du FVIII ont chuté, passant d'une moyenne de 64,3 UI/dl un an après le traitement à dose élevée à une moyenne de 24,2 UI/dl quatre ans après le traitement, soit une diminution de 63%.

La mise à jour à quatre ans pour la cohorte recevant 6e13 vg/kg et la mise à jour à trois ans pour la cohorte recevant 4e13 vg/kg ont démontré qu'aucun patient n'a reçu de traitement prophylactique par le FVIII depuis l'administration de la dose unique de valoctocogene roxaparvovec. L'ABR moyen cumulé reste < 1 dans les deux cohortes et inférieur aux valeurs de référence antérieures au traitement. L'ABR moyen de la quatrième année (pour la cohorte 6e13 vg/kg était de 1,3, et l'ABR moyen de la troisième année (pour la cohorte 4e13 vg/kg) était de 0,5.

Au cours de l'année dernière, six des sept participants de la cohorte 6e13 vg/kg et cinq des six participants de la cohorte 4e13 vg/kg n'ont pas présenté de saignements spontanés. A la fin de la quatrième année après la perfusion de valoctocogene roxaparvovec, le niveau moyen d'activité du FVIII chez tous les patients de la cohorte 6e13 vg/kg a été mesuré à 24,2 UI/dl par le test sur substrat chromogène et à 35,4 UI/dl par le test en un temps. Le niveau moyen d'activité du FVIII à la fin de la quatrième année était de 16,4 UI/dl mesuré par le test sur substrat chromogène, et de 23,4 UI/dl mesuré par le test en un temps. Ces mesures concernent six des sept participants, aucun échantillon évaluable n'étant disponible pour le septième participant à l'étude. Aucun problème d'innocuité majeur n'a été signalé.

Résultats actualisés pour SB-525 dans l'étude ALTA et administration au premier patient

dans l'étude AFFINE Des résultats actualisés de l'étude de phase I/II *Alta* (NCT03061201) de Pfizer (antérieurement de Sangamo) évaluant sa thérapie génique **SB-525** (giroctocogene fitelparavec) pour le traitement de l'hémophilie A ont été présentés lors du sommet virtuel de la FMH. Jusqu'à 14 mois après une perfusion unique de SB- 525, des augmentations durables de l'activité du FVIII de coagulation persistent chez les cinq patients atteints d'hémophilie A sévère ayant reçu la dose la plus élevée. En mars 2020, cinq patients ayant reçu la dose la plus élevée (3×10^{13} vg/kg) ont été suivis pendant une durée de 33 à 65 semaines et ont montré, dans le cadre d'un test chromogénique, des augmentations des niveaux d'activité du FVIII avec une augmentation médiane de 64,2%. Seul un patient disposait de données sur un an. Aucun épisode de saignement n'a été enregistré et aucune perfusion supplémentaire de FVIII n'a été nécessaire après l'utilisation initiale du facteur prophylactique.

L'étude *Alta* évalue l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'une perfusion unique de quatre doses croissantes de SB-525 — 9×10^{11} vg/kg, 2×10^{12} vg/kg, 1×10^{13} vg/kg, et 3×10^{13} vg/kg — chez onze hommes atteints d'hémophilie A sévère. L'âge moyen des patients était de 30 ans (fourchette: 18 à 47 ans). Pfizer et Sangamo [ont annoncé](#) en octobre que le SB-525 avait été administré au premier participant à l'étude de phase III *AFFINE*. [AFFINE](#) est une étude mondiale de phase III, multicentrique, réalisée en mode ouvert, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du SB-525 chez des patients atteints d'hémophilie A modérément sévère à sévère. Le critère d'évaluation principal est l'impact sur l'ABR au cours des 12 mois suivant le traitement, par comparaison avec l'ABR obtenu avec un traitement de substitution du FVIII.

Mise à jour des données de l'étude de phase I/II SPK-8011

Dans le cadre d'un exposé effectué lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs de Spark (une société du groupe Roche), ont présenté une mise à jour sur l'étude de phase I/II évaluant le **SPK-8011**, un nouveau vecteur viral adéno-associé obtenu par génie génétique, utilisant la capsid AAV-LK03, également appelée Spark200. Quatorze participants de l'étude de phase I/II ont reçu une administration unique du produit expérimental SPK-8011. Deux participants ont reçu ce produit à la dose de 5×10^{11} vg/kg, trois à la dose de 1×10^{12} vg/kg et neuf à la dose de 2×10^{12} vg/kg.

Au 3 juin 2020, date limite de recueil des données, les résultats des cinq participants des cohortes recevant les doses de 5×10^{11} vg/kg et 1×10^{12} vg/kg et sept participants de la cohorte recevant la dose de 2×10^{12} vg/kg ont mis en évidence un profil d'innocuité acceptable pour le passage à la phase III, une réduction de 91% de l'ABR, une réduction de 96% des perfusions de FVIII et une expression stable et durable de l'expression du FVIII après un suivi compris entre 2 ans (n=5) et 3,3 ans (n=1). Comme indiqué précédemment, deux des neuf participants de la cohorte recevant 2×10^{12} vg/kg ont perdu l'expression du FVIII, probablement en raison d'une réponse immunitaire liée à la capsid et ont nécessité des corticoïdes ainsi qu'un médicament immunosuppresseur. La dose optimale de vecteur et les posologies d'immunosuppression, y compris les alternatives à la prise quotidienne de corticoïdes par voie orale, sont actuellement étudiés dans le cadre de l'étude de phase I/II afin de déterminer une expression du FVIII la plus prévisible, sûre, efficace et durable possible.

Etude à long terme sur une thérapie génique reposant sur un AAV chez des chiens atteints d'hémophilie A montrant l'intégration du vecteur viral.

En octobre, un rapport a été établi sur une étude à long terme évaluant une thérapie génique à virus adéno-associé (AAV) menée chez neuf chiens atteints d'hémophilie A. Les chiens ont reçu une thérapie génique reposant sur un AAV et ont été suivis pendant une période maximale de dix ans. Les chiens ont reçu le vecteur AAV8 ou le vecteur AAV9 exprimant le facteur VIII canin (AAV-cFVIII) qui a corrigé le déficit en FVIII, dont le taux se situait entre 1,9% et 11,3% des taux normaux de FVIII. Chez deux des neuf chiens, les niveaux d'activité du FVIII ont augmenté progressivement à l'issue d'une période de quatre ans environ après le traitement. Ces données suggèrent que l'augmentation de l'expression de la protéine du FVIII chez deux chiens était peut-être due à l'expansion clonale des cellules porteuses des vecteurs intégrés. Les résultats sont favorables au développement clinique d'une thérapie génique à AAV ciblant le foie contre l'hémophilie A, tout en soulignant l'importance de la surveillance à long terme d'une éventuelle génotoxicité. Aucun des chiens n'a présenté de signes de tumeurs ou d'altération de la fonction hépatique.

Données de la première étude chez l'homme de la thérapie génique BAY 2599023

Dans une présentation effectuée par le Dr Steven Pipe de l'Université du Michigan lors du congrès virtuel de l'ISTH, [les résultats](#) des six premiers patients recevant une dose unique dans l'étude de phase I/II évaluant le **BAY 2599023** montrent que la thérapie génique a favorisé en toute sécurité une production durable de FVIII, prévenant efficacement les saignements spontanés chez des patients atteints d'hémophilie A sévère. Selon les investigateurs de cette étude clinique, les patients traités à ce jour montrent une activité durable du FVIII plus d'un an après le traitement. Cette étude évaluant une thérapie génique contre l'hémophilie A ([NCT03588299](#)) est menée par Bayer en collaboration avec Ultragenyx Pharmaceuticals. Le produit BAY 2599023 utilise le sérotype AAVhu37, choisi pour son transfert efficace du gène du FVIII ciblant le foie et l'expression durable à long terme du FVIII. Le Dr Pipe a également présenté des données de séroprévalence préliminaires, qui suggèrent qu'un grand nombre de patients pourraient être éligibles, du fait d'un faible taux pré-existant d'anticorps neutralisants dirigés contre le vecteur AAVhu37, par comparaison avec d'autres thérapies géniques utilisant un AAV. Cette étude de phase I/II a pour but de recruter 30 patients éligibles dans divers centres, partout aux Etats-Unis et en Europe. Les patients recrutés sont affectés à l'une des quatre doses croissantes de BAY 2599023 — $0,5 \times 10^{13}$ copies du gène par kilogramme (gc/kg), $1,0 \times 10^{13}$ gc/kg, $2,0 \times 10^{13}$ gc/kg, et $4,0 \times 10^{13}$ gc/kg.

Données précliniques relatives à la sécurité et à l'efficacité du SIG-001

Dans un abstract ([PB1153](#)) présenté lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs de Sigilon Therapeutics ont évalué la sécurité et la toxicologie précliniques du **SIG-001**, thérapie cellulaire utilisant des cellules humaines produites par génie génétique exprimant le hFVIII. Le SIG-001 est un produit candidat constitué d'une sphère d'alginate de 1,5 mm à deux compartiments contenant les cellules, qui peut produire du hFVIII fonctionnellement actif de manière dose-dépendante, corriger le phénotype de saignement chez des souris hémophiles A et maintenir des cellules viables pendant une durée minimale de six mois dans des modèles animaux (Carmona ASH 2019). Les cellules sont contenues dans un compartiment interne entouré d'une couche externe d'alginate conjuguée à un composé exclusif choisi pour éviter une réponse immunitaire à un corps étranger. Six mois après leur placement dans des souris, les sphères de SIG-001 sont restées intactes, avec des cellules viables, sans problème d'innocuité ou signe de toxicité.

Les chercheurs ont également mené une étude évaluant des sphères brisées chez des souris immunocompétentes. Aucun des composants des sphères intentionnellement brisées n'a donné lieu à des problèmes d'innocuité pendant une période post-administration allant jusqu'à un mois. Enfin, aucun effet pertinent au plan toxicologique n'a été observé six mois après que des sphères videntes ont été placées par voie laparoscopique dans la cavité péritonéale de primates non humains (PNH). Les chercheurs ont conclu que ces études d'innocuité, combinées avec les données d'efficacité *in vivo* communiquées précédemment, indiquent que l'évaluation préclinique du SIG-001 n'a identifié aucun problème d'innocuité ou de toxicité et a montré des taux de FVIII durables à long terme. La première étude évaluant le SIG-001 chez l'homme a débuté son recrutement en septembre 2020.

uniQure annonce que son programme clinique étudiant l'AMT-180 n'est plus prioritaire

Dans un communiqué de presse, uniQure a annoncé qu'il prévoyait de ne plus considérer comme prioritaire son programme de recherche sur l'AMT-180 destiné aux patients atteints d'hémophilie A. L'AMT-180 est un nouveau candidat clinique pour une thérapie génique reposant sur un AAV5 qui encode un transgène pour un variant du facteur IX (FIX), le FIX-FAIV. Il possède quatre substitutions d'acides aminés sous le contrôle d'un promoteur hépatique exclusif, spécifique des primates. Lors de l'activation du FIX-FAIV en FIX-FAIV activé, l'hémostase est induite par l'activation du FX indépendante du FVIII, ce qui fait de l'AMT-180 un solide candidat pour traiter les patients atteints d'hémophilie A, qu'ils soient porteurs d'inhibiteurs ou pas. Le programme de recherche sur l'AMT-180 était au stade préclinique.

MISE A JOUR SUR LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE B

Produits de substitution du facteur

Enquête menée auprès de patients japonais atteints d'hémophilie B (HB) traités par Idelvion®, Alprolix® ou un rFIX standard

Des chercheurs associés à CSL Behring ont évalué l'expérience de patients recevant un traitement prophylactique par un rIX-FP à demi-vie prolongée (**Idelvion®**), un rFIXFc (**Alprolix®**), ou un rFIX à demi-vie standard ([abstract MED-PP-009 \(382\)](#)) présenté au sommet virtuel de la SMH).

Soixante-quatorze patients atteints d'hémophilie B, âgés de 18 ans ou plus, dont 66 présentaient des taux de FIX < 1%, qui avaient été traités par rIX-FP, rFIXFc, ou rFIX pendant au moins six mois, ont participé à cette étude transversale. Ils ont répondu à une enquête visant à recueillir les données personnelles (âge, sévérité de la maladie, poids), le nombre de saignements spontanés et de saignements d'origine traumatique survenus au cours des 12 mois précédents, ainsi que la fréquence et le dosage actuels des perfusions. L'ABR moyen (médian) pour les patients qui avaient reçu la spécialité actuelle pendant 1 an ou plus était de 3,1 (2,0, n=17) pour le rIX-FP, de 6,3 (4,5, n=18) pour le rFIXFc, et de 13,8 (13,0, n=19) pour le rFIX, tandis que l'ABR spontané (AsBR) était de 1,6 (1,0, n=17), 3,4 (2,0, n=18) et 4,4 (4,0, n=19) pour le rIX-FP, le rFIXFc et le rFIX, respectivement. Tous les patients traités par rIX-FP et 69,6% des patients traités par rFIXFc ont reçu un traitement prophylactique une fois par semaine ou à des intervalles d'administration supérieurs.

Tous les patients traités par rFIX ont reçu un traitement prophylactique tous les quatre jours ou plus souvent. La consommation moyenne (médiane) a été de 31,7 (31,5) UI/kg/semaine pour le rIX-FP, de 58,9 (54,5) UI/kg/semaine pour le rFIXFc et de 90,3 (89,7) UI/kg/semaine pour le rFIX.

Les chercheurs ont conclu que les produits à demi-vie prolongée (extended half-life, EHL) tels que le rIX-FP pouvaient réduire la consommation et la fréquence d'administration tout en maintenant, voire en améliorant, l'efficacité.

Données concrètes de patients canadiens atteints d'hémophilie B

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, des données issues du Registre canadien des troubles de la coagulation (RCTC; abstract [PB0905](#)) portant sur une étude rétrospective, non interventionnelle, ayant recueilli des informations sur les perfusions auprès de centres de traitement de l'hémophilie et directement auprès de patients, ont été présentées. Ces données ont été utilisées pour évaluer des résultats concrets obtenus par des patients canadiens atteints d'hémophilie B recevant **Rebinyn®/Refixia®** pendant 3 mois ou plus, quel que soit le contexte (prophylaxie, traitement à la demande, traitement de saignements intercurrents). A des fins de comparaison avec les produits utilisés antérieurement, seuls les patients pour lesquels des données étaient disponibles dans le RCTC pour la période de six mois précédant le passage à Rebinyn®/Refixia® ont été inclus.

A la date limite de recueil des données (le 30 septembre 2019) 40 patients ont été inclus dans l'analyse, avec un âge médian de 44 ans. La sévérité de la maladie se répartissait comme suit: légère: 2,5%, modérée: 40%, sévère: 55% et inconnue: 2,5%. Au début de l'étude, dix articulations cibles, répondant à la définition de l'ISTH, étaient présentes chez cinq patients. La plupart des patients avaient reçu antérieurement **Alprolix®** (55% contre 40% rFIX), le plus souvent à titre prophylactique (85%, contre 15% à la demande). Aucun patient ne présentait ou n'avait présenté d'inhibiteurs. Au cours d'une période de traitement médiane de 11,11 mois par Rebinyn®/Refixia®, 106 saignements intercurrents ont été signalés chez 22 patients.

42% des patients n'ont signalé aucun saignement. Le taux annualisé de saignements (ABR) a été plus faible après le passage à Rebinyn®/Refixia® qu'avec les produits antérieurs. En ce qui concerne les patients qui sont passés d'Alprolix® à Rebinyn®/Refixia®, l'ABR a diminué de 4,8 à 2,7. Le délai médian entre la dernière injection prophylactique enregistrée et le début des saignements a été de 7,1 jours et le nombre moyen d'injections requis pour traiter un saignement a été de 1,23.

Les données initiales suggèrent une amélioration des résultats relatifs aux saignements, avec une consommation inférieure de facteur, après le passage à Rebinyn®/Refixia®, que les patients aient reçu des produits standard ou des produits à demi-vie prolongée. *Au nombre des auteurs de cet abstract figurent des représentants de Novo Nordisk.*

Résultats définitifs de l'étude de phase II DLZ-201

Les données finales relatives à l'efficacité et à l'innocuité de l'étude de phase IIb évaluant le **dalcinonacog alfa (DalcA)**, un traitement par le facteur IX administré par voie SC, développé par Catalyst Biosciences pour traiter l'hémophilie B, ont été présentées en juin dernier lors du sommet virtuel de la Fédération mondiale de l'hémophilie.

L'étude a été conçue pour évaluer l'administration s.c. quotidienne et la capacité à maintenir des niveaux de FIX protecteurs et stables, supérieurs à 12%, chez six individus atteints d'hémophilie B sévère. Chaque patient a reçu une dose intraveineuse unique, suivie de doses s.c. quotidiennes de DalcA pendant 28 jours. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'innocuité, la tolérance et la formation d'anticorps anti-médicaments ont été surveillées.

Les données de l'étude ont montré que l'administration s.c. quotidienne de DalcA pendant 28 jours a permis d'obtenir des taux cibles protecteurs de FIX > 12% chez tous les participants, avec des taux de FIX allant jusqu'à 27% et une demi-vie de 2,5 à 5,1 jours sans saignements, démontrant une prophylaxie et la possibilité d'une administration plus faible ou moins fréquente. Les volumes injectés étaient inférieurs à 1 ml. Un patient a arrêté le traitement le septième jour après avoir signalé des réactions au site d'injection dès les 3 premières doses sous-cutanées. Aucun inhibiteur neutralisant n'a été détecté et aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été signalé. Certains patients ont fait état de douleurs et/ou rougeurs modérées, principalement lors des injections initiales. Aucun événement thrombotique n'est survenu et les marqueurs de la coagulation (D-dimère, fragments de prothrombine 1+2, complexes thrombine-antithrombine et fibrinogène) n'ont montré aucun signe prothrombotique.

Thérapie génique

Expérience de la chirurgie chez des patients ayant reçu une thérapie génique par le fidanacogene elaparvovec (anciennement SPK-9001)

Dans un abstract ([PB1096](#)) présenté lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs de Spark-Pfizer ont évalué l'innocuité et l'efficacité chez des patients atteints d'hémophilie B subissant une intervention chirurgicale après avoir été exposés à une thérapie génique utilisant le **fidanacogene elaparvovec** (anciennement **SPK-9001**).

Cette thérapie génique utilise une capsid de vecteur viral adéno-associé hépatotropique produite par génie génétique et une cassette transgénique exprimant un variant à activité élevée du transgène hFIX-Padua par l'intermédiaire d'un promoteur hépato-spécifique. Quinze patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (activité du FIX \leq 2%) ont reçu du fidanacogene elaparvovec dans le cadre d'une étude de phase I/IIa et d'une étude de suivi à long terme actuellement en cours. Le fidanacogene elaparvovec a montré une efficacité prolongée sur une période allant jusqu'à quatre ans, évaluée par l'activité du FIX à l'état stable, l'ABR et le taux annualisé de perfusions. Il a été bien toléré et aucun EIG lié au traitement n'a été signalé à ce jour. Deux patients ont présenté des EIG non liés au traitement: une appendicite et une hernie discale lombaire ayant nécessité une discectomie en urgence. Ces deux EIG ont été pris en charge avec succès, sans saignement excessif et sans traitement par FIX exogène. Les niveaux d'activité du FIX se situaient dans la fourchette modérée (26,3% et 11,8%) lors de la dernière mesure disponible avant l'événement (mesure effectuée au moyen d'un test en un temps réalisé par un laboratoire central).

Il s'agit des premiers cas signalés d'intervention chirurgicale chez des patients atteints d'hémophilie B ayant reçu du FIX-Padua via une thérapie génique utilisant un AAV.

Progrès récents dans le développement de l'AMT-061

Des chercheurs ont présenté un aperçu des résultats ([abstract MED-FP-010 \(258\)](#)) au sommet virtuel de la FMH d'études en cours sur l'AMT-060 (5e12 gc/kg et 2e13 gc/kg; n=5 par dose) et l'AMT-061 (2e13 gc/kg; n=3) menées auprès de patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère. L'AMT-060 et l'AMT-061 sont des vecteurs AAV5 contenant un gène du hFIX optimisé pour les codons (AMT-060: type sauvage; AMT-061: substitution de 2 nucléotides produisant le variant Padua hautement actif) avec un promoteur hépato-spécifique.

Tous les participants sont des hommes adultes présentant des taux de FIX $\leq 2\%$ et un phénotype lié à des saignements sévères. Tous les participants à l'étude de phase I/II exprimaient le FIX de manière stable 3 à 3,5 ans après l'administration (activité du FIX moyenne à 1, 2 et 3 ans, respectivement: 4%, 6,8%, 7,3% avec l'AMT-060 à faible dose; 7,1%, 8,4%, 7,9% avec l'AMT-060 à la dose la plus élevée). Huit des neuf participants ont interrompu la prophylaxie après le traitement et n'avaient plus besoin de prophylaxie à la date de la dernière visite de suivi. Trois participants ont présenté des élévations symptomatiques transitoires des enzymes hépatiques à 4-16 semaines, sans effet sur l'expression du FIX. Un seul EI lié au traitement (gonflement des articulations) a été signalé au cours des années suivant les 3,5 mois de suivi initial. La présence de Nab anti-AAV5 à l'inclusion a été découverte rétrospectivement chez trois participants ayant reçu la dose faible. Ces Nab n'ont eu aucun effet sur l'innocuité ou l'efficacité de l'AMT-060. Dans l'étude de phase IIb, l'activité moyenne du FIX a augmenté pour atteindre 31% à six semaines et 45% à 45 semaines, malgré de faibles titres de Nab anti-AAV5 à l'inclusion. Aucun saignement n'a eu lieu après le traitement, aucun traitement de substitution du FIX n'a été nécessaire, hormis lors d'interventions chirurgicales, et aucune élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques n'a été observée. Un participant a présenté deux EI légers probablement liés au traitement (céphalées et légère élévation de la protéine C-réactive (CRP) – un marqueur de l'inflammation). Aucun participant des deux études n'a développé d'inhibiteurs du FIX. Les chercheurs ont conclu qu'un traitement unique par l'AMT-060 a conduit à une activité stable à long terme du FIX, sans événement d'apparition tardive lié à l'innocuité. L'AMT-061 a conduit à des élévations durables de l'activité du FIX qui a atteint la fourchette correspondant à une maladie légère à modérée 36 semaines après le traitement. Les deux schémas se sont avérés sûrs et bien tolérés. Les résultats de ces études sont favorables à l'étude de phase III HOPE-B dans laquelle les 54 patients ont achevé les visites du suivi de 26 semaines.

Le critère d'évaluation principal de l'étude HOPE-B, l'activité du FIX à 26 semaines, a été atteint, malgré l'existence préalable d'anticorps neutralisants.

Le 19 novembre 2020, [uniQure a annoncé des données](#) préliminaires de son étude de phase III pivot HOPE-B évaluant l'AMT-061 (etranacogene dezaparvovec), pour le traitement des patients atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère. Il s'agit de la première communication d'une série de données issue d'une étude de phase III évaluant une thérapie génique contre l'hémophilie. Cette étude a recruté 54 patients. Ces données cliniques ont été publiées sous forme d'abstract de dernière minute lors du 62^e congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH). L'abstract est disponible [ici](#).

Des patients, dont 23 présentaient des Nab anti-AAV5 pré-existants, ont reçu une perfusion intraveineuse unique d'étranacogene dezaparavec, une thérapie génique, à raison de 2×10^{13} gc/kg. Chez les 54 patients, l'activité du FIX a augmenté pour atteindre une moyenne de 37,2% à 26 semaines. Au cours de la période de 26 semaines suivant l'administration, 72 % des patients n'ont signalé aucun épisode de saignement. Quinze patients ont signalé au total 21 saignements ¹. L'utilisation moyenne annualisée d'un traitement de substitution du FIX a diminué de 96%.

Il n'a pas été relevé de corrélation entre l'existence préalable de Nab et l'activité du FIX observée chez les patients présentant des NAb. Un patient porteur de Nab n'a pas présenté d'augmentation de l'activité du FIX. Les événements indésirables ont été classés comme légers (81,5%). Les événements les plus fréquents ont été les suivants: élévation des transaminases traitée par des corticoïdes selon le protocole (neuf participants; 17%), réactions liées à la perfusion (sept participants; 13%), céphalées (sept participants; 13%) et symptômes pseudogrippaux (sept participants; 13%). Les élévations des enzymes hépatiques ont disparu après un traitement par corticoïdes avec diminution progressive de la dose, et l'activité du FIX est restée dans la fourchette correspondant à une maladie légère dans le groupe de patients traités par corticoïdes. Aucune relation entre l'innocuité et les titres de Nab n'a été observée.

¹ Le nombre total de saignements inclut tout épisode de saignement signalé après le traitement par etranacogene dezaparavec, c'est-à-dire les saignements spontanés, les saignements d'origine traumatique et les saignements associés à des actes médicaux non liés, qu'un traitement par le FIX ait été nécessaire ou non.

Compte tenu de ses contacts avec la FDA et l'EMA, lla société a pour objectif de tenir avec la FDA une réunion préalable à la demande d'homologation d'un agent biologique et d'effectuer la visite de suivi à 52 semaines pour le dernier patient au cours du premier trimestre 2021.

Résultats de l'étude de phase I/II évaluant la thérapie génique FLT180a

Freeline évalue actuellement l'innocuité et l'efficacité de doses uniques croissantes de **FLT180a** dans son étude de phase I/II *B-AMAZE* (NCT03369444) et a annoncé des résultats lors du congrès virtuel de l'ISTH ([abstract LB/C001.1](#)).

10 patients atteints d'hémophilie B sévère ont été traités selon quatre posologies, les niveaux d'activité du FIX à la Semaine 3 allant de 24% à 168%. Les deux premiers patients, recevant la dose de 4.5×10^{11} vg/kg, ont présenté des niveaux d'activité stables du FIX thérapeutique jusqu'à la Semaine 104. Aucun patient n'a présenté d'épisode de saignement nécessitant des concentrés de FIX. L'EIG lié au médicament le plus fréquent a été une transaminite transitoire (chez quatre patients) qui a nécessité une immunosuppression complémentaire. Des niveaux d'activité du FIX nettement supérieurs à 150% ont été observés, pour lesquels le risque de thrombose a été évalué individuellement, et ce patient est actuellement traité par des anticoagulants directs par voie orale. Pour les trois derniers patients, un affinement du traitement immunosuppresseur (dose de 9.75×10^{11} vg/kg) a empêché la survenue d'une transaminite pendant la phase critique (4 à 16 semaines). Le FLT180a permet d'obtenir, chez les patients atteints d'hémophilie B, des niveaux d'activité du FIX durables et cliniquement significatifs, associés à une indépendance à l'égard du traitement de substitution du FIX et à l'absence de saignements traités. Le plus souvent, une transaminite transitoire a été évitée par une immunosuppression prophylactique. Une dose comprise entre 7,5 et $9,75 \times 10^{11}$ vg/kg pourrait générer des niveaux d'activité normaux et durables du FIX chez les patients atteints d'hémophilie B sévère.

Freeline a annoncé un projet de lancement d'une étude pivot (NCT03641703) pour le FLT180a.

Activité du FIX après un traitement unique par l'AMT-060 ou l'AMT-061 chez les patients présentant une immunité AAV5 préexistante.

Des chercheurs d'uniQure ([abstract MED-FP-008 \(583\)](#) du sommet virtuel de la FMH) ont présenté un compte rendu d'une étude visant à évaluer l'impact d'anticorps neutralisants anti-AAV5 préexistant sur l'efficacité d'une thérapie génique utilisant un AAV5. Il a été démontré précédemment que les Nab dirigés contre les sérotypes d'AAV diminuent l'efficacité des thérapies géniques reposant sur un AAV administrées par voie systémique, tant chez l'homme que chez les primates non humains. Par conséquent, les individus présentant un titre de Nab anti-AAV préexistants supérieur à cinq ont été exclus de la plupart des études cliniques portant sur des AAV systémiques.

Des échantillons de sérum prélevés avant le traitement chez dix patients atteints d'hémophilie B participant aux études cliniques évaluant le traitement par AAV5-FIX (**AMT-060**) et chez trois patients participant à l'étude clinique de phase IIb évaluant le traitement par AAV5-hFIX-Padua (**AMT-061**) ont été analysés afin de détecter la présence de Nab anti-AAV5. Les résultats étaient corrélés avec l'activité du hFIX après le traitement par l'AMT-060/AMT-061, avec la réponse des lymphocytes T spécifique de l'AAV5 et avec le taux de transaminases. De plus, les échantillons de sérum prélevés avant le traitement chez 14 primates non humains ont été analysés afin de détecter la présence de Nab anti-AAV5 et les résultats ont été corrélés avec l'expression de la protéine du hFIX après le traitement par AAV5-hFIX. Des Nab anti-AAV5 préexistants ont été détectés chez trois des dix patients participant à l'étude clinique sur l'AMT-060 et chez les trois patients participant à l'étude clinique sur l'AMT-061. Aucune relation n'a été observée entre la présence de Nab anti-AAV5 avant le traitement et l'efficacité thérapeutique.

Dans l'étude clinique sur l'AMT-060, le patient ayant le titre de Nab anti-AAV5 le plus élevé (340) présentait l'activité moyenne du hFIX la plus élevée (6,8%) dans la cohorte recevant cette dose. Les deux autres patients positifs avaient des titres de 210 et 21, avec une activité moyenne du hFIX de moins de 2% et de 3,0%, respectivement. Trois patients participant à l'étude clinique de phase IIb sur l'AMT-061 présentaient des titres de Nab anti-AAV5 préexistants de 48, 44 et 25 tout en présentant, à neuf mois, une activité moyenne du hFIX égal à 45% de la valeur normale. Aucun des patients n'a présenté d'élévation significative des transaminases et aucune réponse cliniquement significative des lymphocytes T liée à la capsid n'a été détectée. D'autres études sur les primates non humains ont montré que l'efficacité de la transduction avec l'AAV5 était similaire après le traitement par l'AAV5-hFIX à la dose élevée et à la dose faible, quel que soit le taux de Nab anti-AAV5 préexistant. La protéine circulante du hFIX a été détectée chez des primates non humains à un niveau thérapeutique chez l'homme, avec des titres de Nab anti-AAV5 préexistants allant jusqu'à 1030.

Ces résultats révèlent un transfert de gène systémique efficace avec l'AAV5 ciblant le foie en présence de Nab anti-AAV5 préexistants. Par conséquent, les patients ne sont actuellement pas exclus de l'étude *HOPE-B* (étude clinique de phase III évaluant l'AMT-061) sur la base des taux de Nab anti-AAV5.

Résultats précliniques pour le CB 2679D-GT

Catalyst Biosciences a présenté des données d'études cliniques évaluant sa thérapie génique contre l'hémophilie B, le **CB 2679d-GT**, lors du sommet virtuel de la FMH. L'[exposé oral intitulé «Combinaison of a Novel Chimeric AAV Capsid and Potency Enhanced FIX Variant for Hemophilia B Gene Therapy»](#) (Association d'une nouvelle capsid d'AAV chimérique et d'un variant du FIX à puissance accrue pour une thérapie génique contre l'hémophilie B) a fourni des résultats précliniques relatifs au CB 2679d-GT, la nouvelle thérapie génique portant sur le FIX de la société.

Le CB 2679d-GT a été conçu pour permettre d'atteindre des taux de FIX cliniquement significatifs avec une charge de vecteur viral réduite

en combinant des capsides d'AAV obtenus par génie génétique avec le nouveau transgène hautement puissant du FIX de Catalyst. Des études évaluant le CB 2679d-GT réalisées chez des souris atteintes d'hémophilie B ont mis en évidence une division par quatre des pertes sanguines et une division par huit du temps de saignement par comparaison avec la même dose du variant Padua du FIX. En outre, lorsqu'il a été placé dans une capsid d'AAV chimérique exclusive, le CB 2679d-GT a permis d'obtenir, chez des souris hémophiles B, une réponse nette dose-dépendante, à savoir, des taux de FIX élevés et stables aux trois posologies. Une étude pilote menée sur des NHP a comparé l'expression et la tolérance du CB 2679d-GT dans la nouvelle capsid chimérique KP1 et dans la capsid LK03.

L'étude a montré que le CB 2679d-GT a été bien toléré, avec une expression élevée du FIX qui s'est stabilisée à des valeurs supérieures d'environ 25% à 50% aux valeurs initiales à la date limite de recueil des données intermédiaires, soit six semaines après l'administration. La nouvelle capsid chimérique a permis d'obtenir une réponse aux NAb anti-capsides différenciée et supérieure à celle observée avec le comparateur LK03 pendant la sélection des NHP pour l'étude.

MISE A JOUR SUR UN NOUVEAU TRAITEMENT DESTINE AUX PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A OU B PORTEURS D'INHIBITEURS

Agents de contournement (agents by-passants)

Traitement des saignements aigus par le MarzAA

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, Catalyst Biosciences a présenté deux posters sur son nouveau produit de FVIIa recombinant. Le [premier poster](#), intitulé «Phase I study to evaluate the PK, pharmacodynamics, and safety of ascending doses of subcutaneous (SQ) **marzeptacog alfa (activated) (MarzAA)** in adult patients with haemophilia» (Etude de phase I visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'innocuité de doses croissantes de marzeptacog alfa (activé) (MarzAA) administrées par voie sous-cutanée à des patients adultes atteints d'hémophilie) contenait les données finales de l'étude *MAA-102*. Cette étude a été menée auprès d'adultes atteints d'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs, afin d'évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que l'innocuité d'une dose intraveineuse unique et de doses sous-cutanées croissantes (uniques et multiples) de MarzAA. Les données finales ont démontré le potentiel du MarzAA sous-cutané pour atteindre rapidement et maintenir des niveaux thérapeutiques permettant de traiter les épisodes de saignement aigus chez les hémophiles et ont confirmé le schéma posologique choisi pour l'étude de phase III à venir, *Crimson 1*.

Le [second poster, intitulé](#) «Marzeptacog alfa (activated) population PK: Simulations for dose selection in phase 3 trials» (PC de population du Marzeptacog alfa: simulations en vue du choix des posologies pour les études de phase III) portait sur un modèle de pharmacocinétique de population développé et utilisé pour des simulations d'études cliniques. Sur la base d'une simulation PC pour le MarzAA sous-cutané chez 1000 patients, le modèle a confirmé que des niveaux cibles pour l'hémostase pouvaient être atteints rapidement et maintenus pendant plus de 24 heures dans l'étude de phase III à venir, *Crimson 1*, en administrant une seule fois une dose de 60 µg/kg par voie sous-cutanée, et pendant 36 à 48 heures en administrant cette dose deux ou trois fois à 3 heures d'intervalle.

De plus, Catalyst Biosciences [a annoncé](#) le plan expérimental de l'étude de phase III *Crimson 1* («Subcutaneous Marzeptacog Alfa (Activated) For On Demand Treatment and Control of Bleeding Episodes in patients with Haemophilia A or Haemophilia B with Inhibitors») qui recrutera des patients présentant des saignements épisodiques (NCT04489537). *Crimson 1* sera une étude croisée, réalisée en mode ouvert à l'échelle mondiale, évaluant l'innocuité et l'efficacité du MarzAA sous-cutané dans le traitement d'environ 244 épisodes de saignement survenant chez quelque 60 patients, par comparaison avec le traitement de référence, pour un nombre similaire d'épisodes de saignement. L'étude évaluera l'efficacité du MarzAA sous-cutané en utilisant jusqu'à 3 doses pour traiter un épisode de saignement. Le critère d'évaluation principal sera l'efficacité hémostatique à 24 heures déterminée à l'aide d'une échelle d'évaluation standard de quatre points.

Traitements sans produit de substitution du facteur

Comparaison des agents de contournement chez des patients recevant Hemlibra®

Dans un abstract ([PB1148](#)) présenté lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs avaient pour objectif d'évaluer l'effet sur la génération de prothrombine en ajoutant différentes concentrations d'agents de contournement à du plasma prélevé sur des patients recevant **Hemlibra®**. La prise en charge des épisodes de saignement intercurrents chez les patients porteurs d'inhibiteurs recevant Hemlibra® comprend un traitement épisodique par un concentré de complexe prothrombinique activé (aPCC) et un FVIII recombinant activé (rFVIIa). Une réaction médicamenteuse concomitante entre Hemlibra® et un aPCC ayant provoqué des événements thrombotiques a été considérée comme un EIG dans les études cliniques *HAVEN*. Onze patients atteints d'hémophilie A sévère et porteurs d'inhibiteurs, actuellement sous Hemlibra® pour une durée minimale de six semaines, ont été recrutés pour l'étude. Les paramètres du test de génération de prothrombine ont été évalués.

En conclusion, il a été démontré que des doses plus faibles d'aPCC pourraient être utilisées de manière sûre et efficace chez les patients porteurs d'inhibiteurs recevant Hemlibra®. Il serait important de tester cette hypothèse dans le cadre d'une étude clinique.

Présence ou non d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A qui sont passés à Hemlibra® après une ITI

Des chercheurs de l'Université Emory ([abstract MED-FP-011 \(139\) du congrès virtuel de la FMH](#)) ont évalué la présence ou l'absence d'inhibiteurs chez des patients atteints d'hémophilie A ayant des antécédents d'inhibiteurs, tolérés avec succès ou partiellement après une induction de la tolérance immunitaire (ITI), qui sont passés à **Hemlibra® après une prophylaxie par FVIII**. Les dossiers médicaux de patients pédiatriques atteints d'hémophilie A, ayant des antécédents d'inhibiteurs (NB: la durée de l'inhibiteur n'est pas précisée) et recevant Hemlibra® ont été évalués. La moitié des huit patients évalués dans cette étude avaient des antécédents de titre élevé d'inhibiteurs (fourchette: 1,7 à 819 BU/ml). Trois patients avaient été tolérés avec succès et cinq patients avaient atteint une tolérance partielle après une ITI. Six patients (75%) sont passés à Hemlibra® seul, tandis que deux patients (25%) sont passés à Hemlibra® avec administration intermittente de FVIII. Dans le groupe de six patients recevant Hemlibra® seul, un patient a présenté un titre d'inhibiteurs maximal mesuré à 2,5 BU/ml par méthode chromogénique cinq mois après avoir commencé Hemlibra®. Cependant, trois des cinq patients ayant un titre d'inhibiteurs négatif ont présenté des anticorps IgG4 anti-FVIII. Les deux patients recevant Hemlibra® avec administration intermittente de FVIII ont été partiellement tolérés et ont présenté des titres d'inhibiteurs négatifs, mais étaient porteurs d'anticorps IgG4 anti-FVIII. Des schémas posologiques de FVIII destinés aux patients recevant Hemlibra® avec exposition intermittente au FVIII ont été prescrits sous forme de perfusions de 50 UI/kg deux fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines. Aucun des patients ne présentait d'anticorps IgG1 anti-FVIII détectables. La plupart des patients ont conservé des titres d'inhibiteurs négatifs après être passés à Hemlibra® avec ou sans exposition intermittente au FVIII. Toutefois, la persistance d'anticorps IgG4 anti-FVIII soulève des inquiétudes quant à un inhibiteur sous-jacent susceptible de provoquer une réoccurrence de l'inhibiteur après une exposition intense au facteur, par exemple à l'occasion d'un saignement catastrophique lors d'une intervention chirurgicale majeure.

Rapport préliminaire sur des interventions chirurgicales orthopédiques majeures avec Hemlibra® et rFVIIa

Des chercheurs de Florence (Italie) ([abstract MED-PP-025 \(101\) du congrès virtuel de la FMH](#)) ont fait part de

leur expérience en matière d'intervention chirurgicale orthopédique majeure chez des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs recevant **Hemlibra®**.

Pendant de nombreuses années, les patients atteints d'hémophilie A nécessitant une intervention chirurgicale ont été traités par aPCC ou

rFVIIa. Hemlibra® a été utilisé en même temps que du rFVIIa en raison du risque thrombotique associé à l'utilisation d'un aPCC et d'Hemlibra®. Entre 2018 et 2019, trois patients atteints d'hémophilie A et présentant un titre élevé d'inhibiteurs ont subi quatre interventions chirurgicales orthopédiques majeures: une amputation au-dessus du genou et une arthroplastie totale de genou chez un patient âgé de 56 ans; une arthroplastie totale de hanche chez un patient âgé de 59 ans; et une reprise d'arthroplastie partielle de genou chez un patient âgé de 49 ans. Tous les patients ont reçu une prophylaxie par un rFVIIa préalablement à l'intervention chirurgicale. Les paramètres d'évaluation ont été les suivants: échelle visuelle analogique de la douleur (EVA), score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS) et étude radiologique. Hemlibra® a été poursuivi une fois par semaine et les patients ont reçu par perfusion, avant et après l'intervention chirurgicale, un rFVIIa (90 µg/kg) en bolus toutes les quatre heures pendant les deux premiers jours, toutes les six heures pendant les deux jours suivants après l'intervention, toutes les huit heures pendant deux jours supplémentaires, puis à des intervalles plus longs, jusqu'à deux semaines.

Tous les patients ont été pris en charge avec succès par un seul chirurgien, sans complication pendant l'intervention, la période postopératoire et lors du dernier suivi. La durée moyenne de suivi a été de 15,3 mois (fourchette: 5 à 22 mois). Un contrôle efficace des saignements a été confirmé pendant l'intervention. Aucun EI n'a été observé en ce qui concerne la prophylaxie hématologique et, en particulier, aucune variation significative des marqueurs de thrombophilie/microangiopathie n'a été observée. Tous les patients sont sortis de l'hôpital normalement, après une rééducation précoce, après une durée moyenne d'hospitalisation de 12,1 jours (fourchette: 12 à 13 jours); ils ont été admis dans le service de rééducation dans le même hôpital.

Tous les patients se sont déclarés satisfaits en ce qui concerne la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonction articulaire et globale, évaluées selon l'EVA de la douleur et les scores HJHS.

Les chercheurs ont conclu que les interventions chirurgicales orthopédiques majeures chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs recevant un traitement par Hemlibra® et un rFVIIa avaient été réalisées efficacement, avec des résultats cliniques satisfaisants et un contrôle efficace des saignements. Il s'agit de la première série d'interventions chirurgicales orthopédiques majeures à faire l'objet d'un rapport dans ce contexte. Cependant, un plus grand nombre d'interventions est nécessaire pour valider ce protocole hématologique pour la chirurgie orthopédique.

MISE A JOUR SUR DE NOUVEAUX TRAITEMENTS DESTINES AUX PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A OU B

Traitements sans produit de substitution

Reprise de l'étude de Novo Nordisk évaluant le concizumab

Novo Nordisk [a annoncé](#) en août que ses études *Explorer 6*, *7* et *8* évaluant l'utilisation du **concizumab**, anticorps inhibant le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire), allaient reprendre, après que la FDA américaine a mis fin à la suspension de ces études. Ces études avaient été interrompues en mars 2020 après la survenue de complications thrombotiques non mortelles chez trois patients. En collaboration avec les autorités de réglementation, de nouvelles mesures de sécurité et directives ont été établies. *Explorer 6* (NCT03741881) est une étude observationnelle visant à recueillir des données sur les saignements et la qualité de vie de personnes atteintes d'hémophilie congénitale A ou B sévère avec ou sans inhibiteurs, recevant leur traitement local habituel. Les données de cette étude sont utilisées pour effectuer des comparaisons intra-patients avec les données de l'étude de phase III *Explorer 8*. *Explorer 7* (NCT04083781) étudie l'utilisation du concizumab chez des patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs anti-FVIII ou anti-FIX. *Explorer 8* (NCT04082429) étudie le concizumab chez des patients atteints d'hémophilie A ou B sans inhibiteurs.

Résultats d'une enquête sur des patients et expérience des professionnels de santé dans des études cliniques sur le concizumab

Des chercheurs de Novo Nordisk ont présenté les résultats d'une enquête en ligne menée auprès des professionnels de santé qui ont participé aux études de phase II **sur le concizumab** (*Explorer 4* [NCT03196284]; *Explorer 5* [NCT03196297]).

Le concizumab est en cours de développement clinique pour le traitement prophylactique, administré une fois par jour par voie sous-cutanée, des patients hémophiles avec ou sans inhibiteurs. Réalisée en janvier et février 2019, l'enquête comptait 22 questions: 12 sur l'avis des professionnels de santé sur l'expérience des patients en ce qui concerne l'administration du concizumab (préférence, observance, inquiétudes); cinq sur l'impact du concizumab sur la vie quotidienne des patients (activités sociales/physiques, bien-être émotionnel); trois sur les caractéristiques démographiques; et deux sur l'expérience des professionnels de santé en ce qui concerne l'administration du concizumab. Trente répondants d'Europe (n=18), d'Amérique du Nord (n=3) et d'Asie (n=9), parmi lesquels 16 médecins, 13 infirmières-ères, et 1 de profession inconnue ont participé à l'enquête. Plus de 75% des professionnels de santé avaient vu un ou deux patients pendant les études de phase II sur le concizumab. Les professionnels de santé ont sélectionné l'administration par voie sous-cutanée (47%) et l'efficacité du traitement (40%) comme les deux principaux facteurs de différenciation pour les patients. Selon les répondants, les injections de concizumab ont été bien accueillies, 94% des médecins et 84% des infirmières-ères décrivant l'injection comme totalement ou plutôt indolore. Des inquiétudes limitées ont été signalées concernant l'utilisation d'une auto-injection sous-cutanée (87% des professionnels de santé indiquant que leurs patients n'avaient eu aucune inquiétude). 73% des professionnels de santé ont fait état d'une certaine amélioration ou une amélioration importante de la capacité des patients à participer à des activités physiques/sportives et à des activités sociales pendant leur traitement par le concizumab.

Aperçu du développement clinique du fitusiran

Dans un [abstract \(MED-FP-002 \(598\)\)](#) présenté lors du sommet virtuel de la FMH, des chercheurs de Sanofi ont fait un compte rendu des études évaluant le **fitusiran**, un traitement expérimental administré une fois par mois par voie sous-cutanée qui exploite le mécanisme naturel de l'interférence ARN pour réduire l'antithrombine, renforcer la génération de thrombine et rééquilibrer l'hémostase lors d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteurs. Parmi les 42 patients atteints d'hémophilie traités par le fitusiran dans l'étude de phase I, 34 sont ensuite passés à l'étude d'extension de phase I/II menée en mode ouvert. Au 30 septembre 2019, l'exposition médiane dans l'étude d'extension de phase I/II menée en mode ouvert était de 2,1 ans, l'exposition maximale de 3,3 ans, et l'exposition totale de 68,6 années-patients. A partir du 1er novembre 2019, 162 patients ont été recrutés dans le *programme ATLAS* (ATLAS-INH, 35 patients; ATLAS-A/B, 66 patients; ATLAS-PPX, 61 patients). Les données recueillies à ce jour montrent que l'administration mensuelle de fitusiran permet de réduire l'antithrombine (AT) à l'état stable et d'augmenter les niveaux de génération de thrombine, favorisant le rééquilibrage de l'hémostase chez les patients hémophiles. L'évaluation en cours de l'efficacité et de l'innocuité du fitusiran clarifiera son potentiel thérapeutique dans l'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs.

Interruption générale de l'administration dans les études sur le fitusiran menées par Sanofi Genzyme afin d'examiner de nouveaux effets indésirables

Dans une déclaration publiée en novembre, la FMH, l'EHC et la National Hemophilia Foundation (NHF) ont annoncé qu'elles avaient appris, puis confirmé, une décision prise par Sanofi Genzyme de suspension globale volontaire, à l'initiative du promoteur, de l'administration du **fitusiran** dans l'ensemble de son programme de développement clinique de ce médicament. [Lire la déclaration complète.](#)

Pfizer administre le marstacimab aux premiers patients dans l'étude de phase III

En novembre, Pfizer [a administré](#) le marstacimab à son premier participant à l'étude de phase III *BASIS* évaluant **ce médicament** (PF- 06741086) pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A ou B sévère avec ou sans inhibiteur ([NCT03938792](#)). Le marstacimab est un inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI). L'étude *BASIS* évaluera le taux annualisé de saignements (annualized bleed rate, ABR) pendant un traitement prophylactique de 12 mois par le marstacimab, chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A ou B, par comparaison avec une phase préalable (run-in) sous traitement de substitution du facteur FVIII ou FIX de coagulation ou sous agents de contournement. L'étude portera sur quelque 145 participants adolescents et adultes âgés de 12 ans à moins de 75 ans atteints d'hémophilie A ou B sévère (définie comme une activité du facteur VIII ou du facteur IX < 1%, respectivement), avec ou sans inhibiteurs. Environ 20% des participants seront des adolescents.

Prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie recevant du fitusiran

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs ont présenté, dans un [poster électronique](#), un compte rendu sur la prise en charge hémostatique satisfaisante de patients dans le cadre d'une régulation de l'antithrombine par le **fitusiran**. Six patients âgés de 27 à 53 ans, atteints d'hémophilie A (quatre étaient porteurs d'inhibiteurs) ont subi au total sept interventions chirurgicales, dont une thoracotomie/segmentectomie pulmonaire partielle et une arthroplastie totale de genou. Les patients ont été pris en charge par l'administration de facteur supplémentaire ou d'agent de contournement pour les six interventions. Pour l'une des interventions, aucun agent hémostatique supplémentaire n'a été utilisé. Toutes les interventions ont été évaluées par les investigateurs respectifs comme ayant entraîné des pertes sanguines minimales ou similaires à celles survenues avec des patients non hémophiles. Aucune thromboprophylaxie n'a été utilisée dans aucune des interventions.

Ces cas suggèrent que la capacité hémostatique conférée par le fitusiran pourrait permettre une administration réduite de facteur ou d'agents de contournement pour la prise en charge périopératoire.

MISE A JOUR SUR DE NOUVEAUX TRAITEMENTS DESTINES AUX PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE VON WILLEBRAND

Comparaison du VWF recombinant et du VWF dérivé du plasma

Lors du congrès virtuel de l'ISTH, des chercheurs de Takeda ont présenté un abstract ([abstract PB1545](#))

comparant les aspects structurels et fonctionnels de concentrés de VWF dérivé du plasma (**HAEMATE P[®]/HUMATE-P[®], VONCENTO[®], WILATE[®]/EQWILATE[®], WILFACTIN[®]/WILLFACT[®]**) et de concentrés de VWF recombinant (**Vonvendi[®]/ Veyvondi[®]**). Dans tous les concentrés de pdVWF, le ratio entre les paramètres de la fonction biologique du VWF et de la teneur en antigène du VWF était <

1, indiquant la présence d'un VWF d'activité partielle, comprise entre 5% et 30%. Les ratios correspondants

pour les rVWF étaient > 1. Ainsi les rVWF avaient une activité spécifique supérieure, quels que soient les paramètres biologiques. Seuls les rVWF contenaient la totalité du spectre des multimères de poids moléculaire ultra élevé. Tandis que les pdVWF montraient des structures satellites en bandes indiquant des degrés divers de protéolyse, les rVWF possédaient un motif multimérique intact. Les mesures VWF:GpIbM étaient, pour tous les produits, supérieures à celles obtenues avec le test VWF:RCo. Ainsi, les produits de VWF diffèrent par leur contenu, la taille de leurs multimères et la structure du VWF fonctionnel. Ces différences peuvent se traduire par une activité biologique améliorée du rVWF dans les contextes cliniques et influencer le schéma thérapeutique des patients atteints de la maladie de von Willebrand.

TRAITEMENTS DE					
Type de produit	Indication / traitement de	Nom du ou des produits	Mécanisme d'action	Développeur/ Fabricant	Stade du développement
VWF de substitution recombinant	VWD	Veyvondi Vonvendi	rVWF (vonicog alfa)	Takeda	Homologué
VWF de substitution dérivé du plasma	VWD Hémophilie A	Voncento	Facteur VIII de coagulation humain & Facteur de von Willebrand	CSL Behring	Homologué
FXIII de substitution	Hémophilie A	Advate	Facteur VIII de coagulation humain (rDNA), octocog alfa	Takeda	Homologué
FXIII de substitution	Hémophilie A	Adynovi Adynovate BAX855 TAK-660 SHP-660	Facteur VIII recombinant pégylé (rurioctocog alfa pégol)	Takeda	Homologué
FXIII de substitution	Hémophilie A	Afstyla CSL627	rVIII à chaîne simple	CSL Behring	Homologué
FXIII de substitution	Hémophilie A	Elocta Eloctate	rFXIIIFc (efmorococog alfa)	Sobi	Homologué
FXIII de substitution	Hémophilie A	Esperoct N8-GP NNC 0129-0000-1003	rFXIII (turocog alfa pégol)	Novo Nordisk	Homologué

FVIII de substitution	Hémophilie A	Jivi BAY 94-9027	rFVIII (damoctocog alfa pegol)	Bayer	Homologué
FVIII de substitution	Hémophilie A	Kovaltry BAY 81-8937	rFVIII (octocog alfa) de pleine longueur non modifié	Bayer	Homologué
FVIII de substitution	Hémophilie A	Novoeight®	turoctocog alfa	Novo Nordisk	Homologué
FVIII de substitution	Hémophilie A	Nuwiq	Facteur VIII humain recombinant dérivé d'une lignée cellulaire humaine (simoctocog alfa human-cl-rhFVIII)	Octapharma	Homologué
FVIII de substitution	Hémophilie A	Refacto AF	moroctocog alfa	Pfizer	Homologué
FVIII de substitution	Hémophilie A	BIVV001	rFVIII-Fc-VWFD'D3-XTEN	Co-développement Sanofi et Sobi	Phase III
FIX de substitution	Hémophilie B	Alprolix	rFIX-Fc (eftrenonacog alfa)	Sobi	Homologué
FIX de substitution	Hémophilie B	Benefix	nonacog alfa	Pfizer	Homologué
FIX de substitution	Hémophilie B	Idelvion	rFIX-FP / facteur IX recombinant protéine de fusion	CSL Behring	Homologué

FIX de substitution	Hémophilie B	Refixia / Rebinyn	FIX recombinant glycopégylé/rFIX-GP (nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	Homologué
FIX de substitution	Hémophilie B	RIXubis	Nonacog gamma	Takeda	Homologué
FIX de substitution	Hémophilie B	Dalcinonacog alfa (DalcA)	Variant du facteur IX de coagulation sous-cutané	Catalyst Bioscience	Phase II

AGENTS DE					
Type de produit	Indication / traitement de	Nom du ou des produits	Mécanisme d'action	Développeur/fabricant	Stade du développement
Agent de contournement	Hémophilie A ou B avec inhibiteurs	Sevenfact	FVIIa recombinant-jncw	LFB	Homologué aux Etats-Unis
Agent de contournement	Hémophilie A ou B a ou ss³ inhibiteurs	Marzeptacog alfa (activé) MarzAA	Variant du facteur rFVIIa de coagulation sous-cutané	Catalyst Bioscience	Phase III

² a: avec

³ ss: sans

TRAITEMENTS SANS PRODUITS					
Type de produit	Indication / traitement de	Nom du ou des produits	Mécanisme d'action	Développeur/ Fabricant	Stade du développement
Thérapie sans produit de substitution (Non-replacement)	Hémophilie A avec ou sans inhibiteurs	Hemlibra (emicizuma b) ACE-910	Anticorps bispécifique	Roche	Homologué
NRT, Anticorps bispécifique	Hémophilie A	Mim8	Anticorps bispécifique	Novo Nordisk	Phase II
NRT, Anticorps bispécifique	Hémophilie A	KY1049	Anticorps bispécifique	Kymab	Etudes précliniques
NRT Anticorps bispécifique	Hémophilie A	NXT004 à NXT007	Anticorps bispécifique	Chugai	Etudes précliniques
NRT, Anti-TFPI	Hémophilie A ou B a ou ss inhibiteurs	Concizumab	Anti-TFPI	Novo Nordisk	Reprise des études de phase III ⁴
NRT, Anti-TFPI	Hémophilie A ou B a ou ss inhibiteurs	BAY 1093884	Anti-TFPI	Bayer	Phase II Arrêt de l'étude en raison de thromboses
NRT, Anti-TFPI	Hémophilie A ou B a ou ss inhibiteurs	PF-06741086 Marstacimab	Anti-TFPI	Pfizer	Administration en phase III

⁴ Le texte en rouge indique des modifications du tableau effectuées depuis la dernière publication.

NRT, Anti-TFPI	Hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs	MG1113	Anti-TFPI	Green Cross	Phase I
NRT ARNsi	Hémophilie A ou B a ou ss inhibiteurs	Fitusiran	Antithrombin e Petit ARN(si) interférent	Sanofi Genzyme	Administration suspendue
NRT, inhibiteur de la protéine C activée	Hémophilie A ou B a ou ss inhibiteurs	SerpinPC	Inhibiteur de la protéine C activée	Apcintex	Phase I/II

THERAPIE					
Type de Produit	Indication / traitement de	Nom du ou des produits	Nom du ou des principes actifs	Développeur/ Fabricant	Stade du développement
Thérapie génique	Hémophilie A	Roctavian® Valoctocogene roxaparovec BMN-270	AAV5-huFVIII-sous- cutané Valoctocogene roxaparovec	BioMarin	Homologation suspendue
Thérapie génique	Hémophilie A	SB-525 giroctocogene fitelparovec	Thérapie génique utilisant un vecteur rAAV2/6	Pfizer (initialement Sangamo)	Phase III
Thérapie génique	Hémophilie A	BAY-2599023 / DTX 201	Thérapie génique utilisant AAV5-hu27FVIII	Bayer	Phase I/II
Thérapie génique	Hémophilie A	Spark-8011	AAV-LK03 (AAV-Spark200) encodant BDD- FVIII	Spark	Phase I/II

Thérapie génique	Hémophilie A	TAK-754 (anciennement BAX 888/SHP654)	Thérapie génique reposant sur un AAV8, utilisant un variant du FVIII-X5 délété de son domaine B (BDD)	Takeda	Etude clinique suspendue
Thérapie génique	Hémophilie A	AAV2/8-HLP-FVIII-V3	Thérapie génique reposant sur l'AAV2/8 codant le variant FVIII-V3	UCL/St. Jude	Phase I
Thérapie génique	Hémophilie A	ET3	Thérapie génique utilisant une combinaison de cellules souches hématopoïétiques et de	Expression Therapeutics	Phase I
Thérapie génique	Hémophilie A	Spark-8016	AAV recombinant composé d'une capside hépatotropique obtenue par génie génétique et d'une cassette d'expression du FVIII	Spark	Phase I/II
Thérapie génique	Hémophilie A	YUVA-GT-F801	Cellules souches hématopoïétiques (CSH)/cellules souches mésenchymateuses	SGIMI	Phase I
Thérapie génique	Hémophilie A	AMT-180	Thérapie génique utilisant un AAV5 codant pour un variant du FIX (FIX-FIAV)	uniQure	Le programme clinique n'est plus prioritaire
Thérapie génique	Hémophilie B	PF-06838435 fidanacogene elaparvovec	Variant Padua (AAV-Spark100) (fidanacogene elaparvovec)	Pfizer (initialement développé par Spark Therapeutics)	Phase III

		(anciennement SPK-9001)			
Thérapie génique	Hémophilie B	AMT-061	Thérapie génique utilisant un vecteur AAV5 avec le variant Padua du FIX (etranacogene dezaparvovec)	uniQure	Phase III
Thérapie génique	Hémophilie B	AMT-060	Thérapie génique utilisant le vecteur AAV5 codant le FIX	uniQure	Phase I/II
Thérapie génique	Hémophilie B	SB-FIX	ZFN transporté par l'AAV6 intégrant un transgène correcteur du FIX dans le locus albumine	Sangamo	Phase I/II
Thérapie génique	Hémophilie B	FLT180a	AAV codant le variant Padua du FIX	Freeline	Phase I/II
Thérapie génique	Hémophilie B	AAV2/8-LP1-FIX	Vecteur AAV2/8-LP1-FIX	SJCRH	Phase I
Thérapie génique	Hémophilie B	YUVA-GT-F901	Cellules souches hématopoïétiques (CSH)/cellules souches mésenchymateuses	SGIMI	Phase I
Thérapie génique	Hémophilie B	CB2679d-GT	Nouveau vecteur AAV chimérique transportant un FIX ayant une puissance accrue	Catalyst Biosciences	Etudes précliniques

Thérapie génique	Hémophilie B	TAK-748 (anciennement SHP648/ AskBio009/BAX)	Thérapie génique reposant sur un AAV8, utilisant le variant Padua du FIX	Takeda	Etude clinique suspendue
-------------------------	---------------------	----------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	--------	---------------------------------

THERAPIES CELLULAIRES

Type de Produit	Indication / traitement	Nom du ou des produits	Nom du ou des principes	Développeur/ Fabricant	Stade du développement
Thérapie cellulaire	Hémophilie A	SIG-001	Sphères à deux compartiments encapsulant des cellules humaines exprimant le	Sigilon Therapeutics	Phase I/II