

La fin des concentrés de facteur anti-hémophilique?

Jean-François SCHVED

UFR Médecine

Université de Montpellier

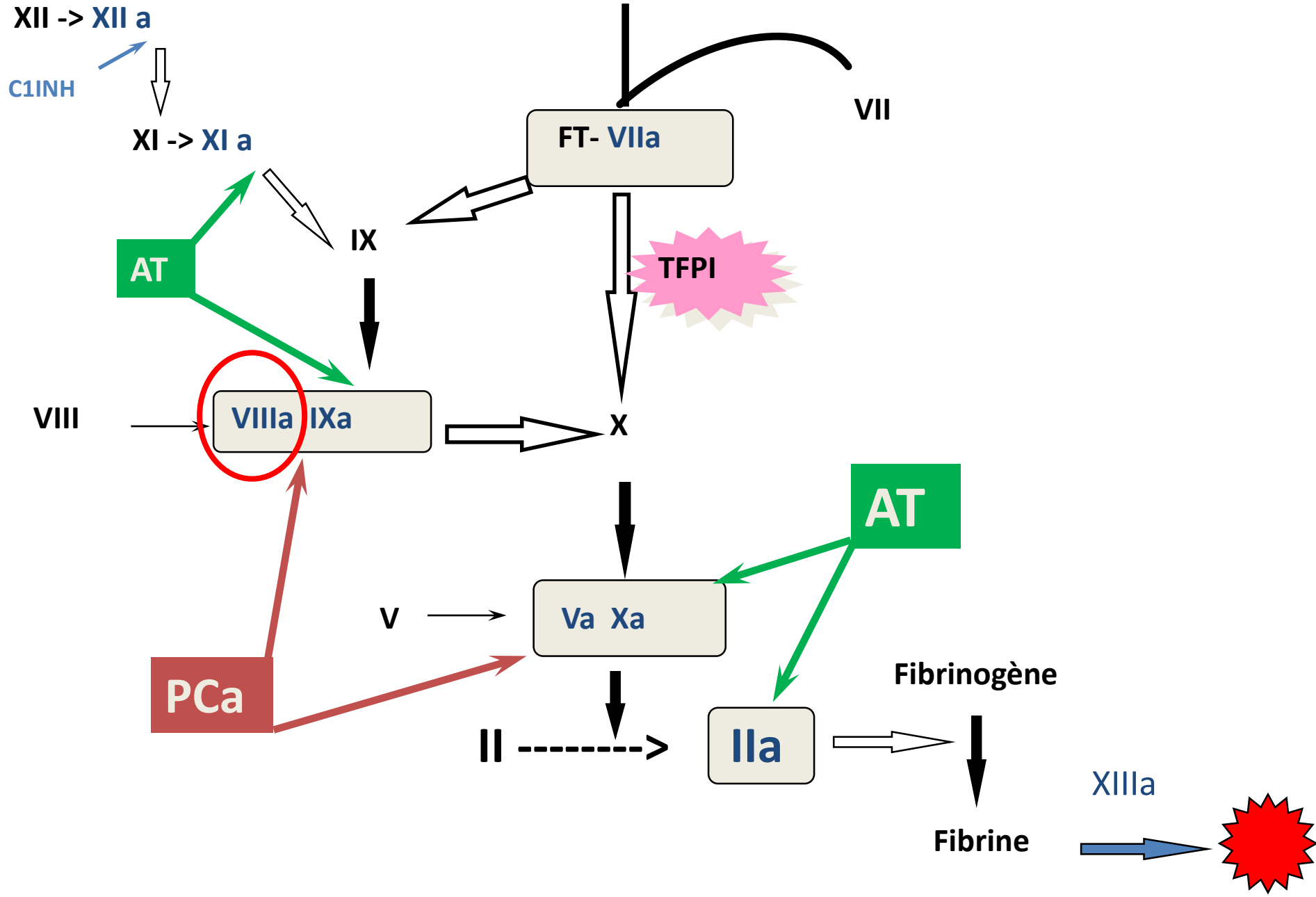
CRTH

CHU Montpellier

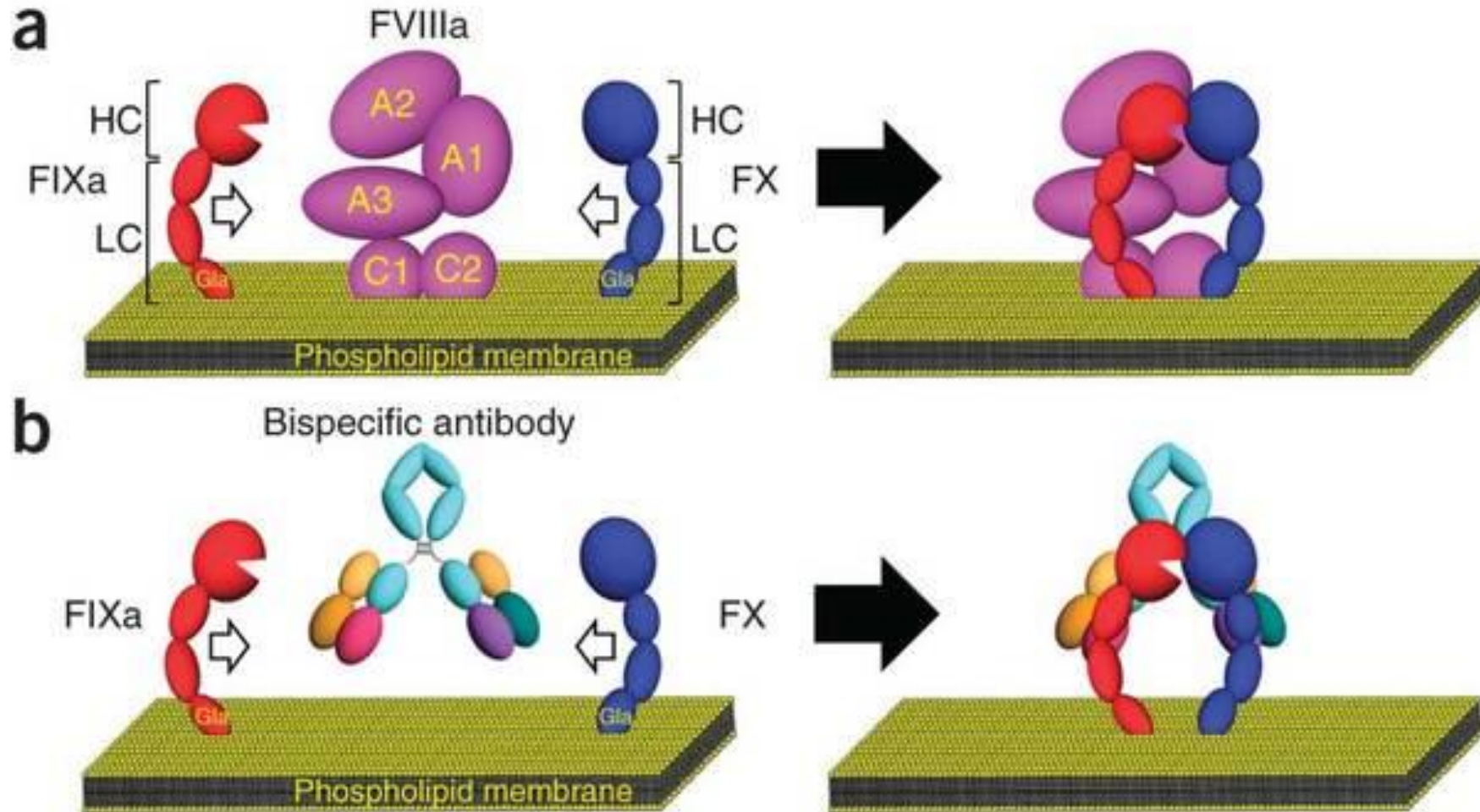
Caractéristiques des FAH classiques

- Tous faits en intra-veineuse
- Demi-vie FVIII 8 -15 heures
 - Tous les 2 jours en prophylaxie
 - 2 à 3 fois par jours si saignement, si chirurgie
- Demi vie FIX 29 - 33 heures
 - Tous les 3 jours en prophylaxie
 - 1 à 2 fois par jour si saignement, si chirurgie

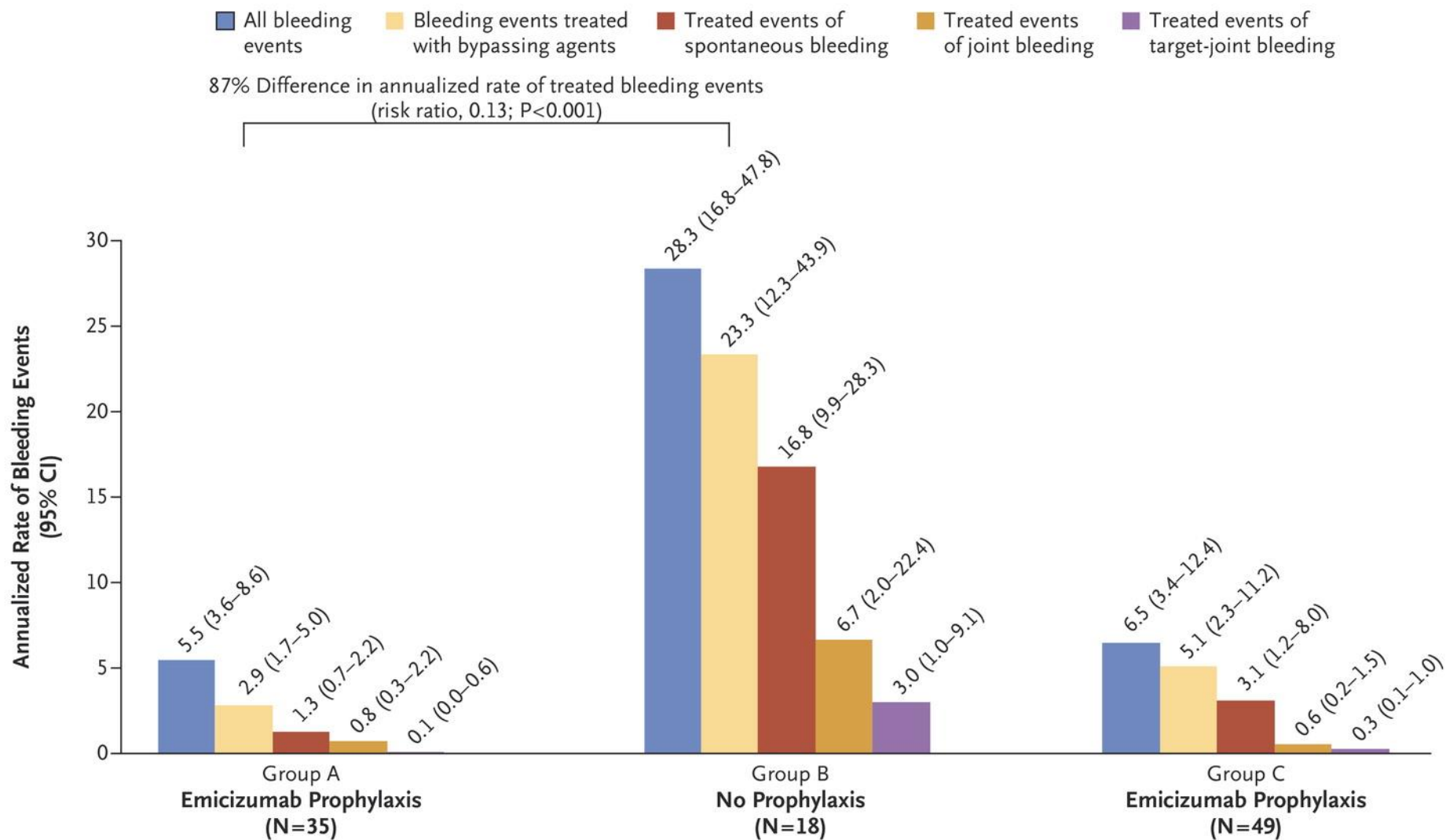
Facteur Tissulaire (FT)



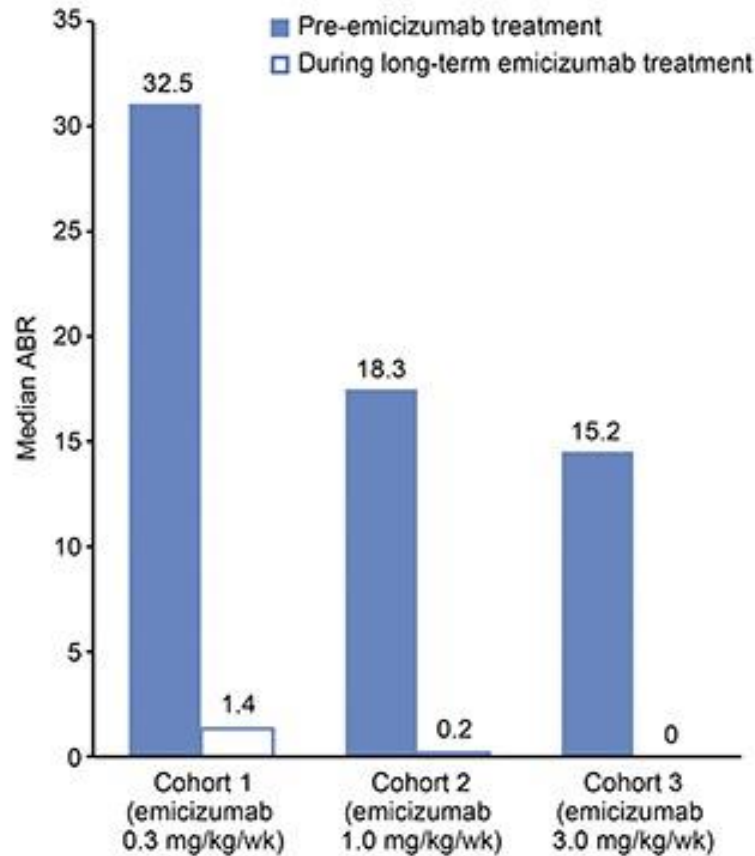
TRAITER L'HEMOPHILIE A SANS FACTEUR VIII



Hémophile avec inhibiteur Prophylaxie par emicizumab



All bleeding events before/after emicizumab treatment



Patients enrolled*, n

6

6

6

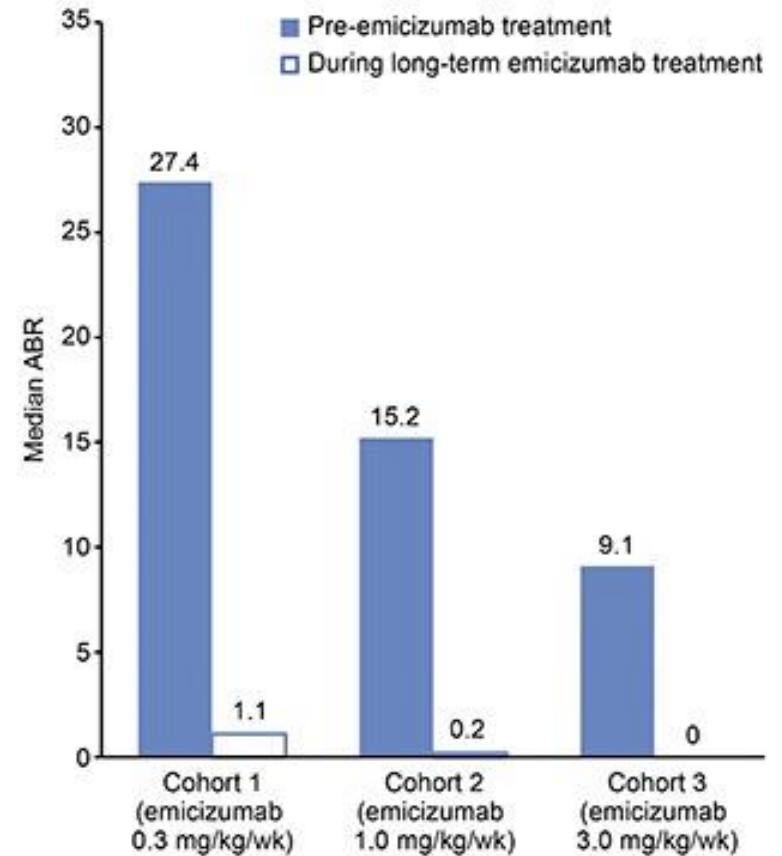
Reduction in ABR, %

95.8

98.8

100.0

Joint bleeding events before/after emicizumab treatment



6

6

6

96.0

98.6

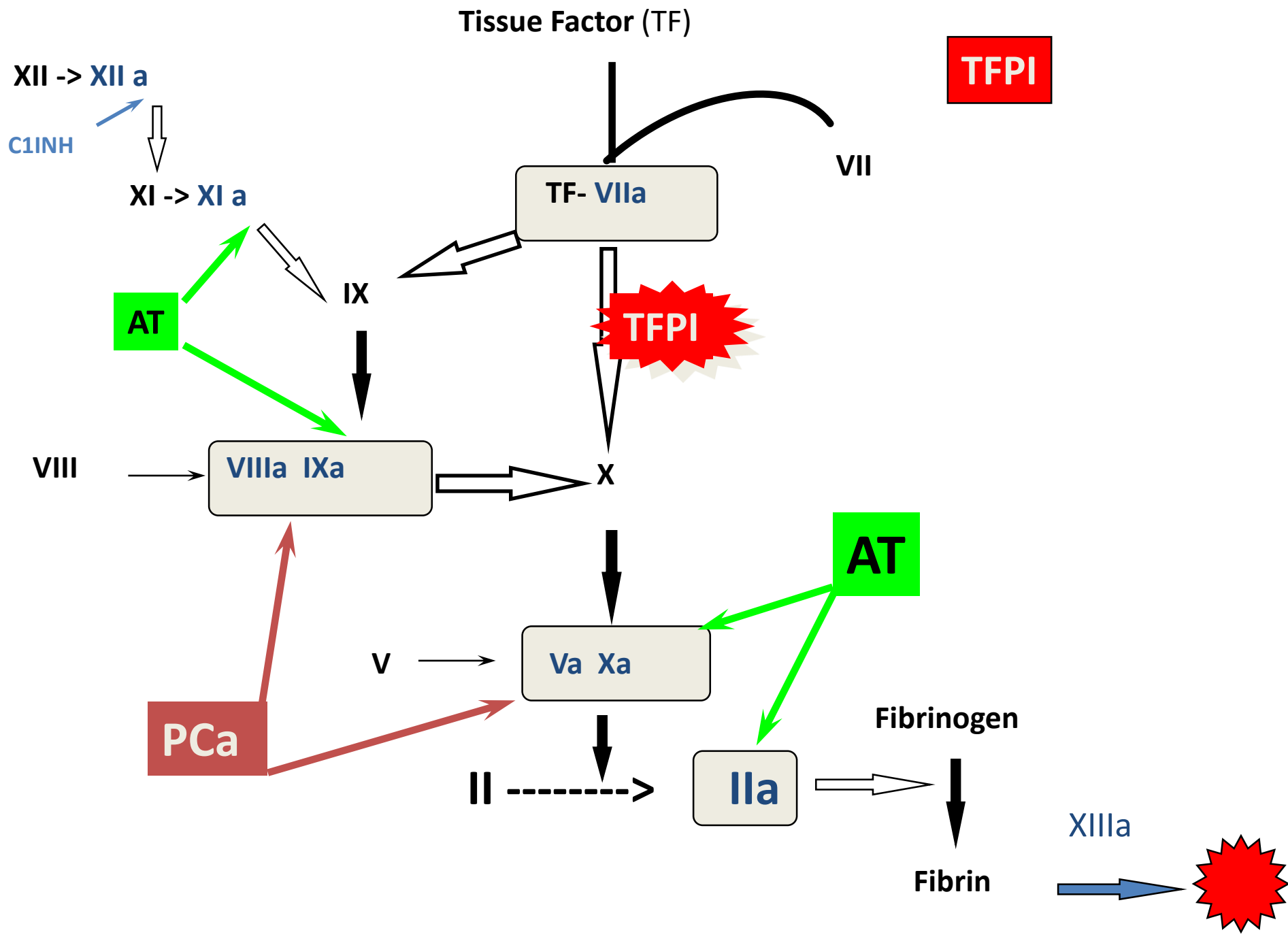
100.0

*Cohort 1: 4 inhibitor and 2 non-inhibitor patients; Cohort 2: 4 inhibitor and 2 non-inhibitor patients; Cohort 3: 3 inhibitor and 3 non-inhibitor patients. ABR, annualized bleeding rate.

Un anticorps qui remplace le facteur VIII

- Emicizumab (Hemlibra^R)
 - Testé avec succès chez des hémophiles avec inhibiteurs: disparition des saignements
 - S'injecte en sous-cutané, une fois par semaine voire toutes les deux semaines
 - AMM européenne chez le patient hémophile A sans inhibiteur

HÉMOPHILIE:
INHIBER les INHIBITEURS



HÉMOPHILIE: CIBLER LE TFPI

- mAb 2021 on animal model (Rabbit)

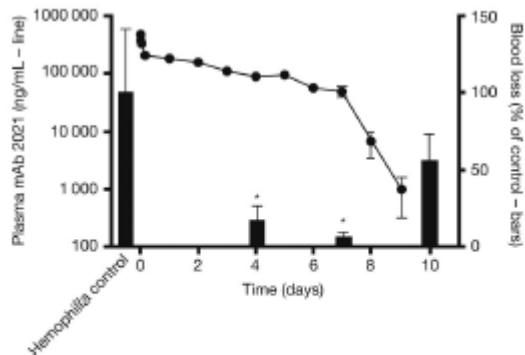
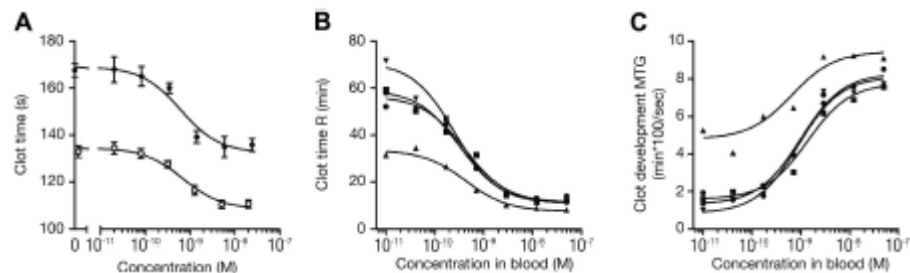


Figure 5. mAb 2021 duration of action study. (Left axis, line) Plasma mAb 2021 in rabbits dosed with 20 mg/kg intravenously and (right axis, bars) blood loss after cuticle bleeding induced at 4, 7, and 10 days after administration of mAb 2021, expressed as percentage of blood loss in control rabbits dosed with isotype control Ab (n = 8). *P < .05 compared with the corresponding control group.

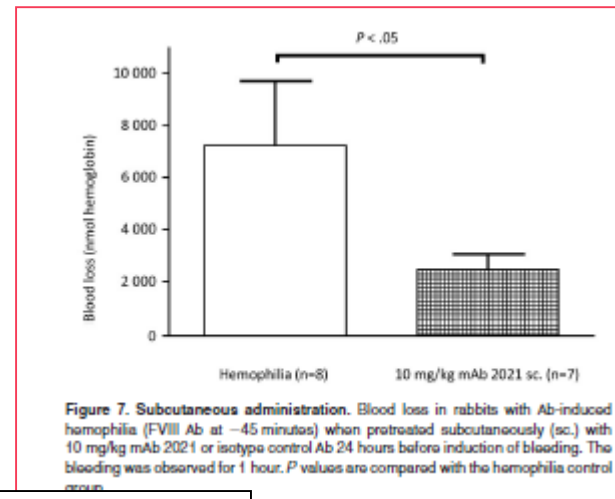
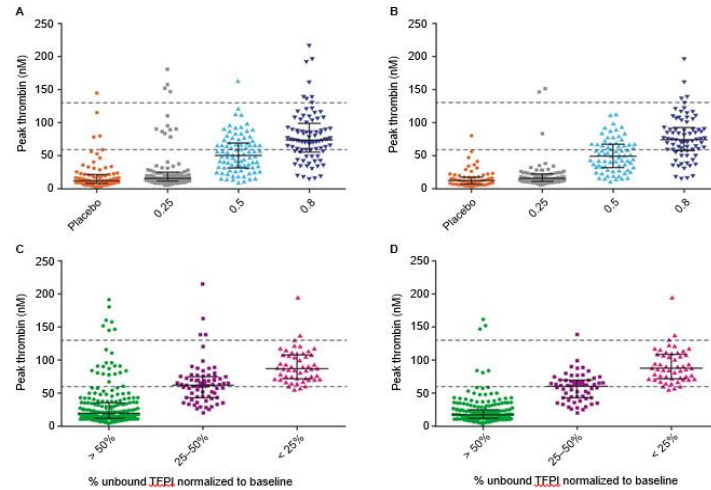


Figure 7. Subcutaneous administration. Blood loss in rabbits with Ab-induced hemophilia (FVIII Ab at -45 minutes) when pretreated subcutaneously (sc.) with 10 mg/kg mAb 2021 or isotype control Ab 24 hours before induction of bleeding. The bleeding was observed for 1 hour. P values are compared with the hemophilia control group.

of mAb 2021. This study suggests that neutralization of TFPI by mAb 2021 may constitute a novel treatment option in hemophilia. (*Blood*. 2012;119(24):5871-5878)

GÉNÉRATION de THROMBINE CHEZ DES HÉMOPHILES TRAITÉS PAR CONCIZUMAB



CONCIZUMAB

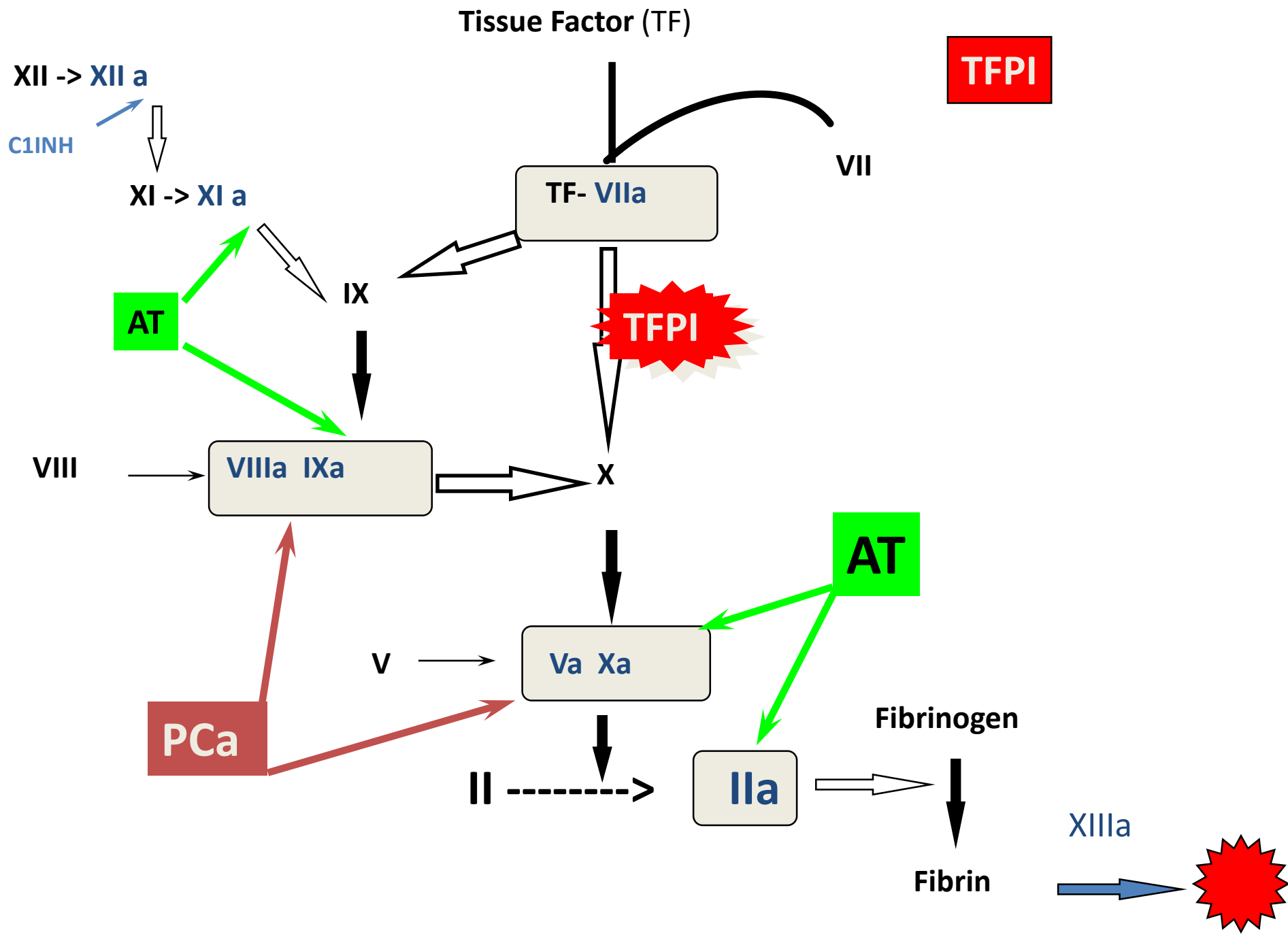
- **Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial**

P. Chowdary et al. Journal of Thromb Haemost
2015; 13: 743–754

- Le concizumab a montré un profil de sécurité favorable après injection IV ou SC. **Un effet procoagulant dose dépendant a été observé**, incitant à poursuivre les études sur son utilisation potentielle par voie sous-cutanée dans l'hémophilie.

Cibler le TFPI

- **Concizumab**
 - Essai de phase III en cours
- **Autres stratégies:**
 - Aptamer BAX 499



Cibler l'antithrombine

Fitusiran

- ARNi thérapeutique inhibant l'ARNm de l'AT
- SC
- Modèles animaux, souris hémophile
- Effets secondaires de type thrombus si réduction de 90%
- Réduction de 5% bien tolérée
- Etude de phase 1 faite
- Phase 2 en cours
 - Interrompue pour EID grave
 - Reprise récemment

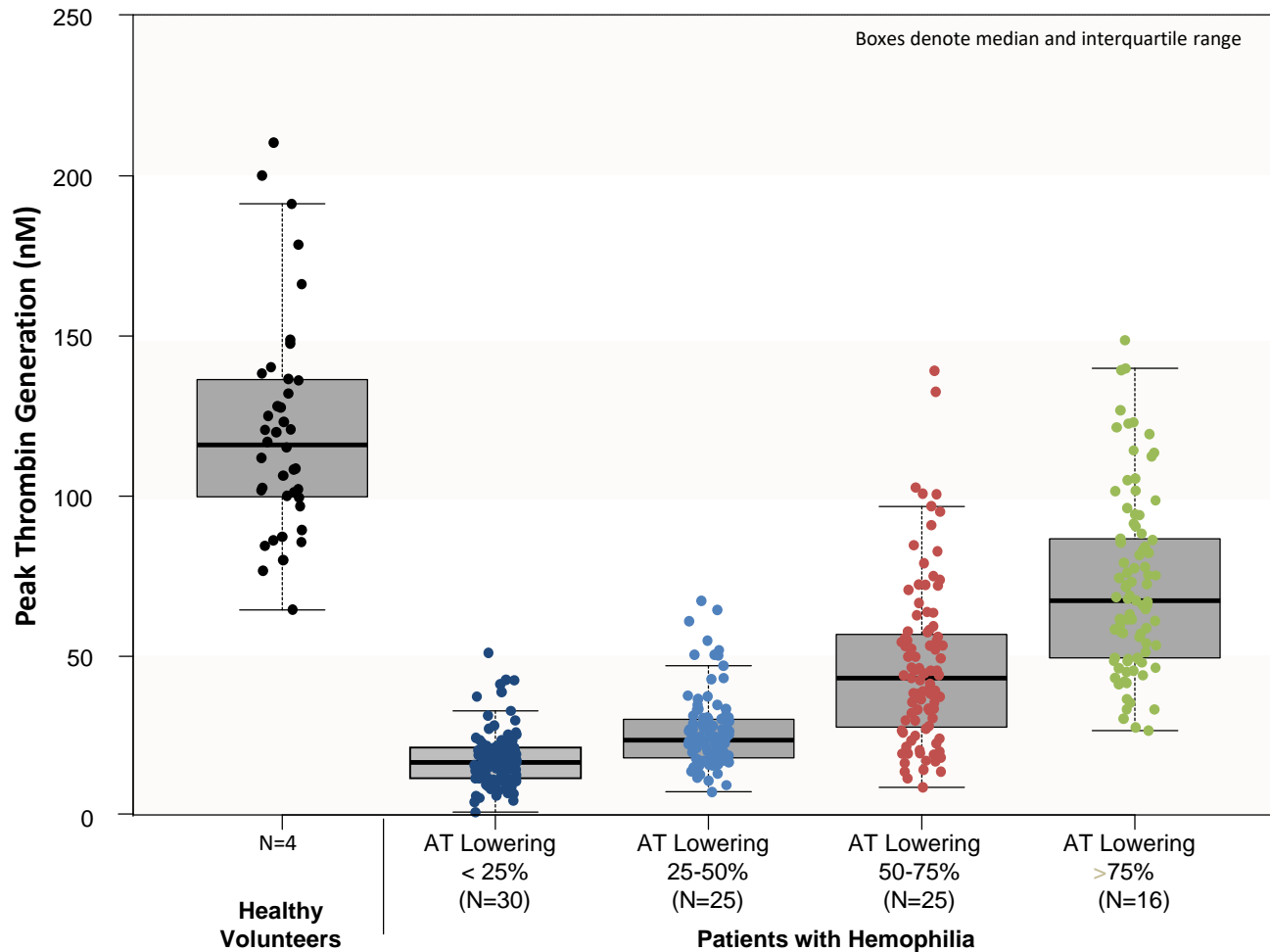
Peyvandi F, JTH 2013

Sehgal A, J Hepatol 2013

Akinc A, JTH 2015

Interim Fitusiran Phase 1 Study Results*

- Post hoc analysis of thrombin generation by AT lowering quartiles
- Mean thrombin generation increase of 289% relative to baseline at AT lowering >75% ($p < 0.001^\dagger$)

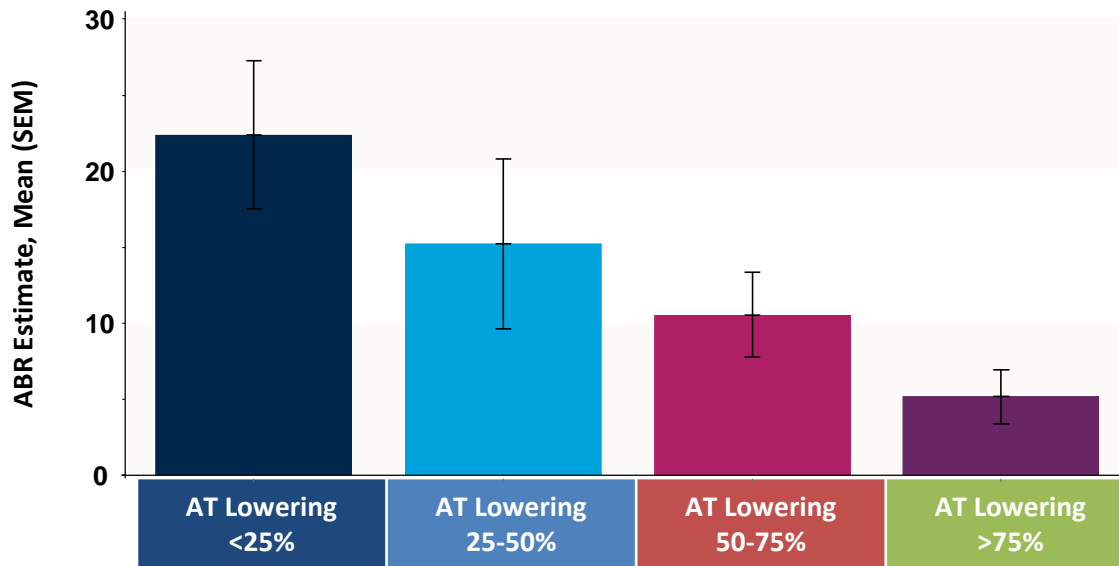


*Data transfer: 30Jun2016

† %Change in Peak TG: $p < 0.001$ by Mann-Whitney test, when compared with AT3 lowering than <25% group

Interim Fitusiran Phase1 Study Results

- Post hoc analysis of bleed events by AT lowering quartiles
 - Includes more than 1100 cumulative days with AT lowering >75% in 16 patients



Patients[†]	30	27	25	16
Cumulative Days	733	1119	1203	1128
Cumulative Bleeds	47	40	36	11
ABR[‡], Mean (SEM)**	22 ± 5	15 ± 6	11 ± 3	5 ± 2
ABR, Median	10	0	6	1

**P-value < 0.05

[†]Data transfer: 30Jun2016

ABR, annualized bleeding rate; SEM, standard error of the mean

[‡]Number of patients with time spent in quartile; [‡]For each patient, the ABR in each quartile is calculated by 365.24*(number of bleed events/number of days in quartile)

Cibler la protéine S

Etude récente chez la souris hémophile

(*Prince et al, Blood 2018*)

- ARN inhibiteur murin
- Diminution de la protéine S
- Effet:
 - Augmentation de la génération de thrombine
 - Résistance protéine C
 - Amélioration du caillot
 - Réduction des saignements

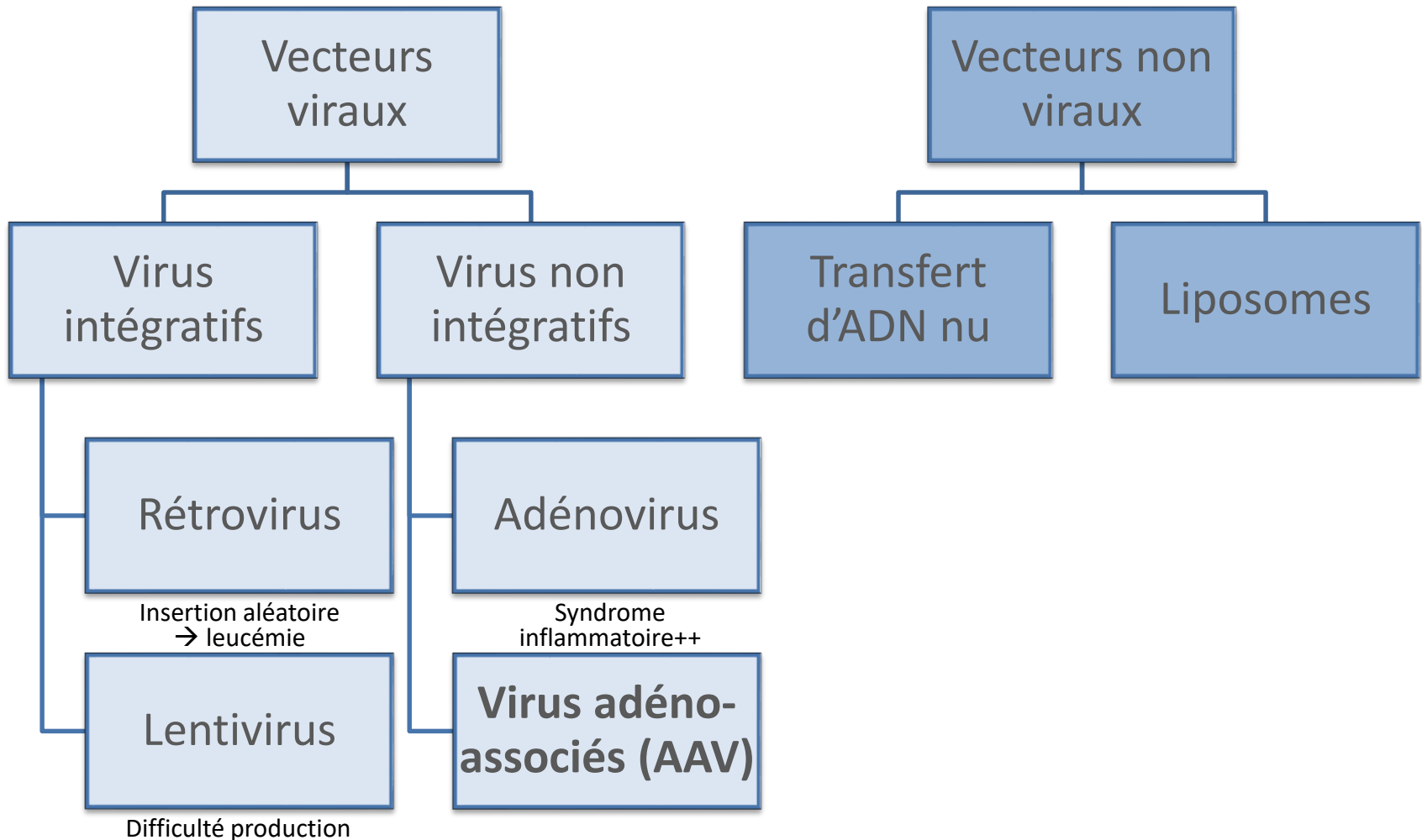
Peyvandi F, JTH 2013
Sehgal A, J Hepatol 2013
Akinc A, JTH 2015

La thérapie génique

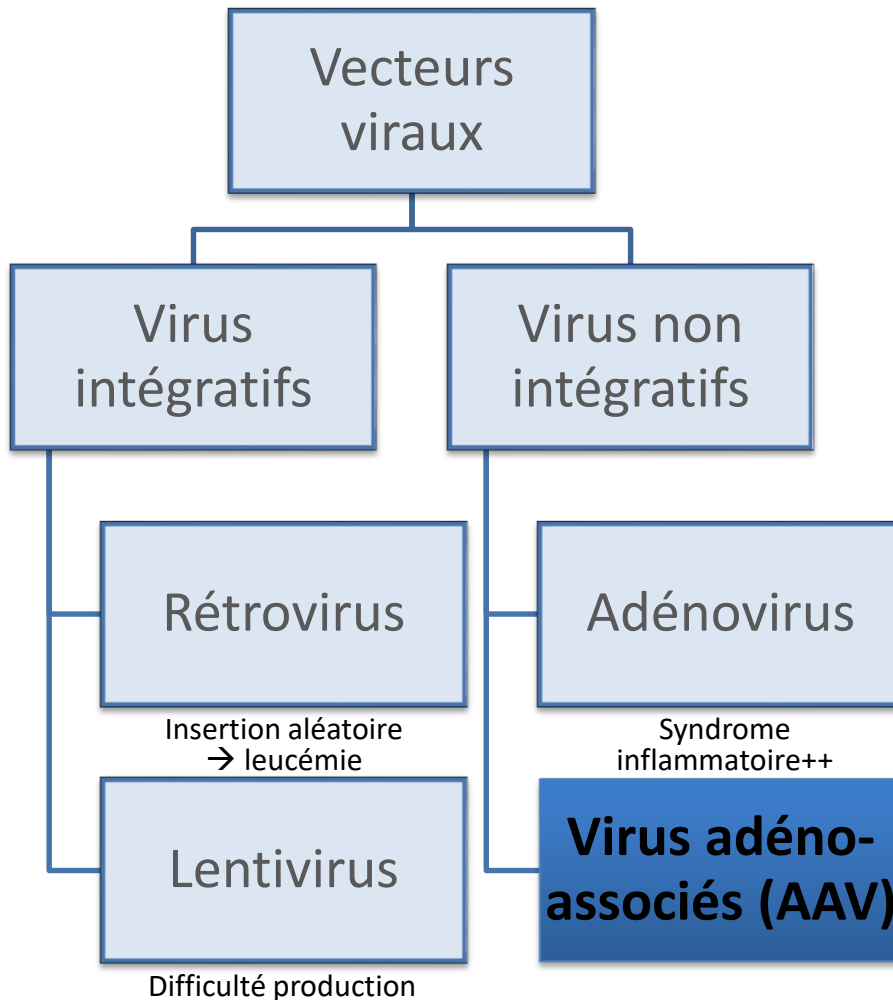
La thérapie génique

- Dans l'hémophilie A ou B, il existe une anomalie sur un gène qui ne plus commander à la fabrication par l'organisme de facteur VIII ou IX
- La thérapie génique se propose d'apporter au patient le gène normal
- La difficulté est d'intégrer l'ADN normal dans les cellules du sujet: nécessite un vecteur

Les vecteurs de thérapie génique



Les vecteurs de thérapie génique

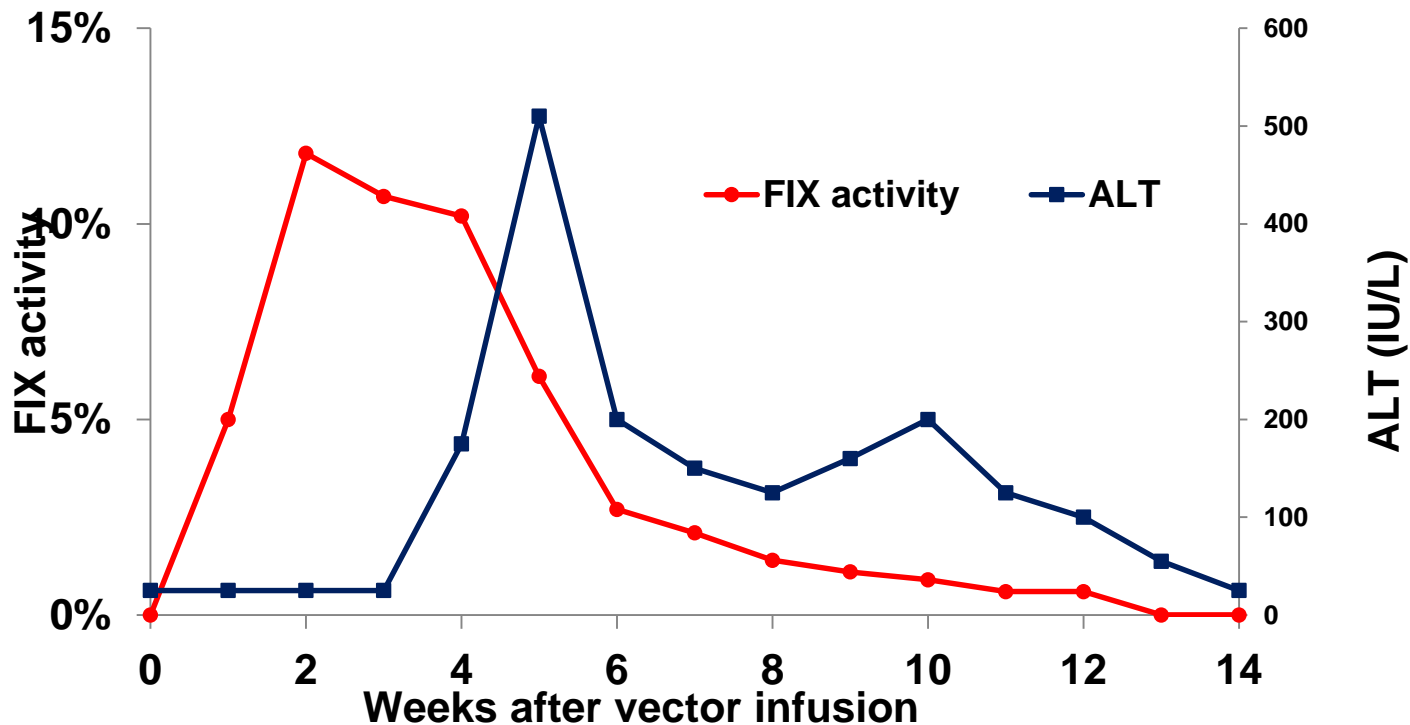


- ▶ Non intégratif → épisomal
 - ~1% intégration chr 19 q13.3
- ▶ Non répliatif (besoin d'un virus helper pour se répliquer)
- ▶ Non pathogène chez l'humain
- ▶ Transduction des cellules en division ou des cellules quiescentes

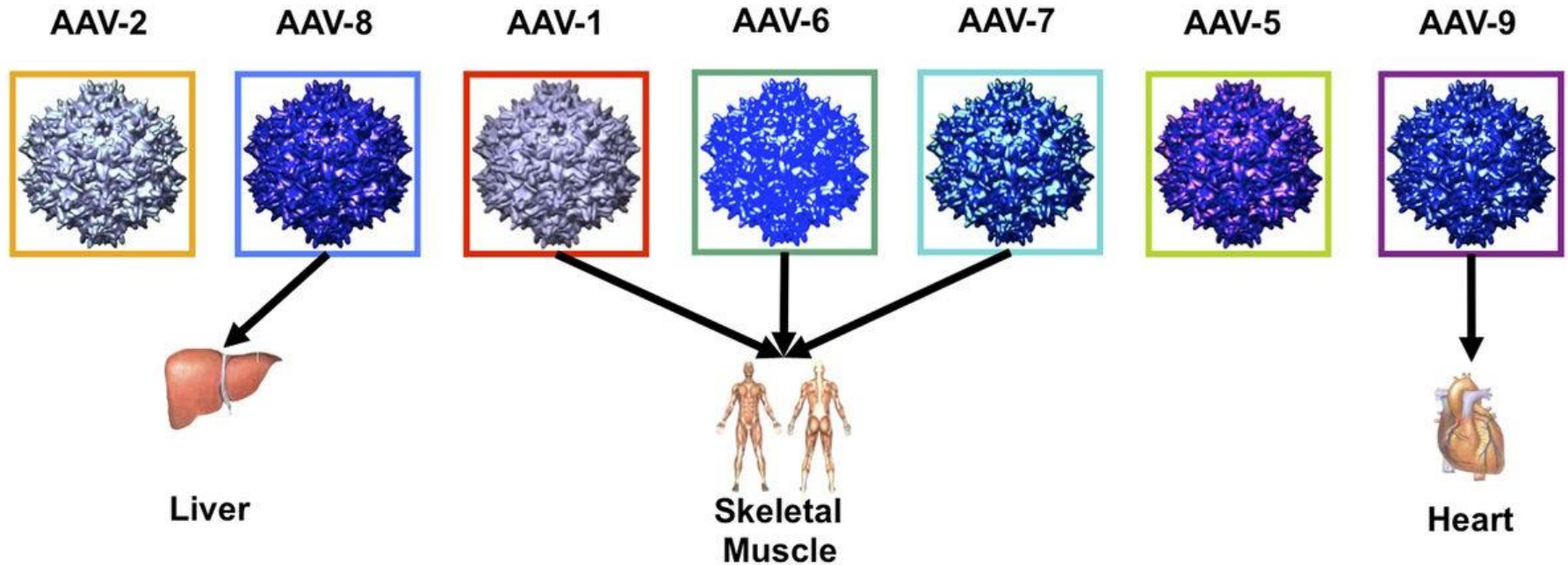
Vecteur rAAV2: réaction immunitaire anticapside dose dépendante

AAV2-ssFIX

High Dose cohort: 2×10^{12} vg/kg



Différents type d'AAV



Séroprévalence :

44-59%

19-55%

37%

3,2-26%

Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer
in Hemophilia B

Nathwani et al, Dec 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

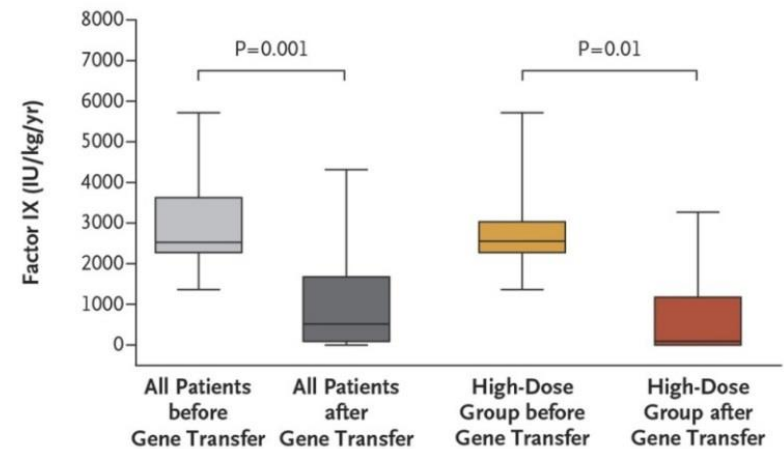
Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX
Gene Therapy in Hemophilia B

In the high-dose group, a consistent increase in the factor IX level to a mean (\pm SD) of $5.1 \pm 1.7\%$ was observed in all 6 patients: reduction $>90\%$ in both bleeding episodes and the use of prophylactic factor IX concentrate.

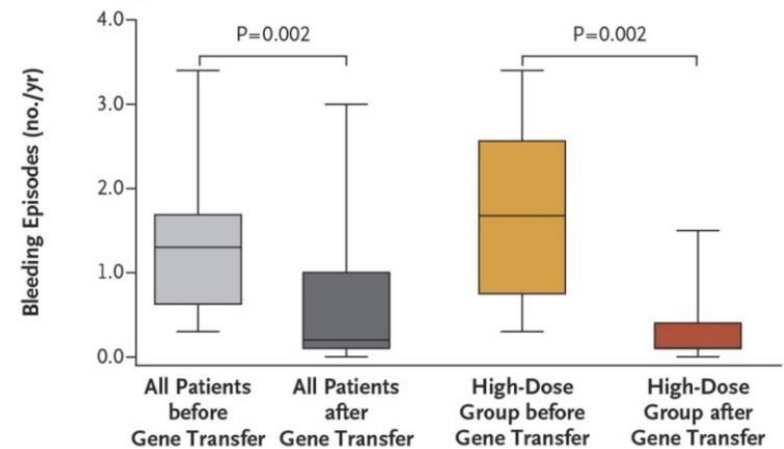
- 4 of 6 participants required steroids, 3 lost 50-70% of peak FIX activity
- Nathwani AC et al. N Engl J Med 2014; 371(21):1994-2004

A total of 10 patients treated over >5 years?

A Annual Use of Factor IX Concentrate



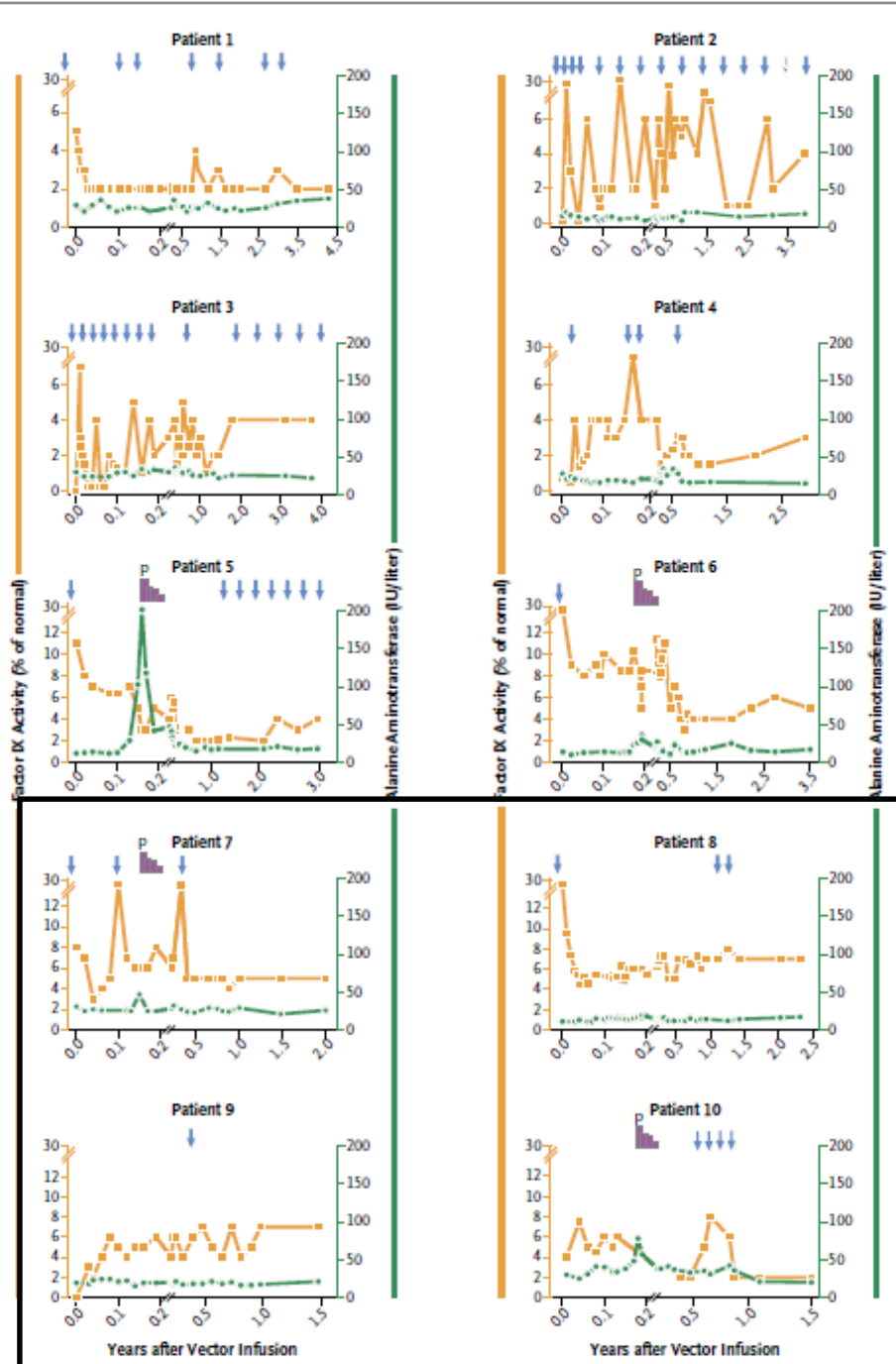
B Bleeding Episodes



ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B

A.C. Nathwani, U.M. Reiss, E.G.D. Tuddenham, C. Rosales, P. Chowdary, J. McIntosh, M. Della Peruta, E. Lheriteau, N. Patel, D. Raj, A. Riddell, J. Pie



+ 4 patients cohorte 2 x 10¹² vg/kg

Saignements



Concentrés de FIX



Gene Therapies Pipeline: FIX Clinical Trials

Molecule	Status	Dosing vg/kg	Efficacy	Company
AAV2-FIX	Closed Ph1/2, N=6	6E12, hepatic artery delivery	12% for 6 weeks, immune response to liver ID'ed	Avigen-Bayer-CHOP
AAV8-FIX	Closed Ph1/2, N=10	2E12 IV	2-6%	UCLondon-St Jude
AAV8-FIX R338L	Closed 2016, N=8		0-26%, excess CPGs, 7/8 lost FIX	Shire
AAV*-FIX R338L	Ph1/2, N=10+5	5E11 IV	16-81%@52 wks	Spark-Pfizer
AAV5-FIX, AMT-060/061 (R338L)**	Ph1/2, N=10	5E12-1E13 IV	5-7%, ABR 59/76% lower	UniQure
AAVrh10-FIX	Ph1/2, stopped	1.6E12-3.5E12 IV	12-20%; immune response to liver 5/6	Dimension
AAV6-FIX	Ph1/2	Safe harbor in Albumin gene	Trial open, gene editing	Sangamo

*92% AAV8;

**Regulatory clearance to switch to R338L for Phase 3 following established comparability

Manno et al, Nature Med, 2006; 12:342-347; Nathwani AC, et al. N Engl J Med 2011;365:2357-65; Nathwani et al. N Engl J Med 2014;371:1994-2004; George et al., 2017. N Engl J Med 377(23):2215-2227; Miesbach W et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. Blood. 2018;131:1022-1031. doi: 10.1182/blood-2017-09-804419; Dimension: <https://www.firstwordpharma.com/node/1455107?tsid=17>; Sangamo: NCT02695160

...et le facteur VIII?

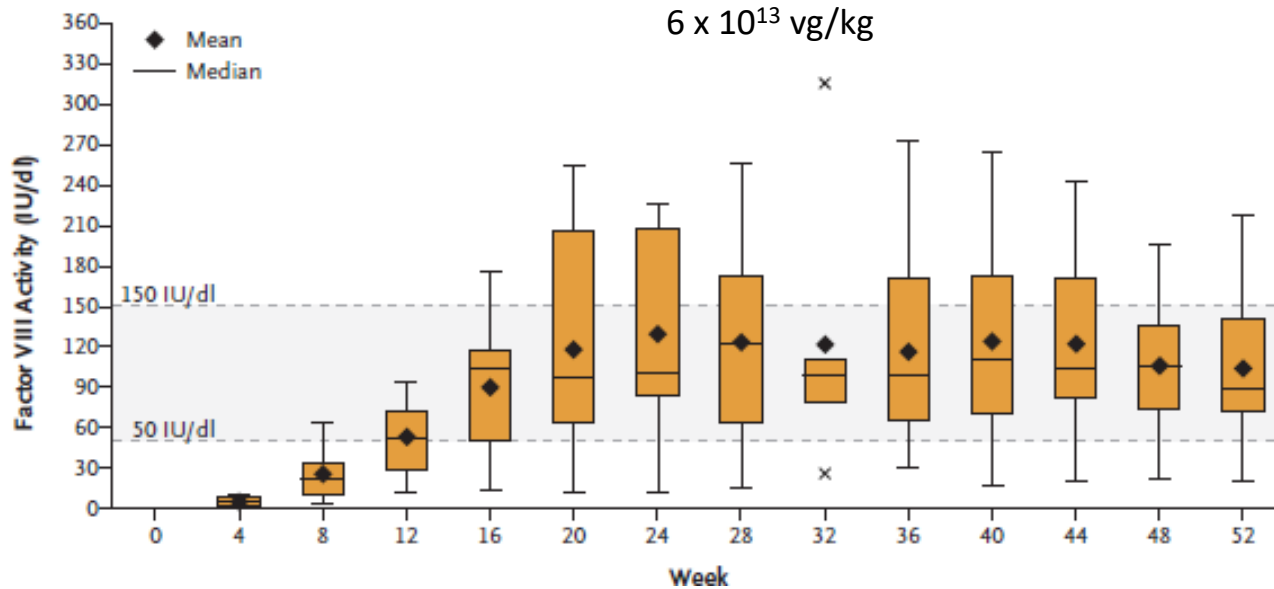
BMN270

- 3 cohortes de dose:
 - 6×10^{12} vg/kg (n=1) \rightarrow FVIII:C = <1 IU/dl
 - 2×10^{13} vg/kg (n=1) \rightarrow FVIII:C = 1 – 3 IU/dl
 - 6×10^{13} vg/kg (n=7)
- Tous les patients de la cohorte 3 ont reçu des corticoïdes
 - P3: ALAT > 1,5 taux de base : prednisone 60 mg/j avec réduction progressive sur >11 semaines
 - P4-P7, de manière systématique : Prednisone 40 mg/j de S3 à >S17 après l'injection

BMN270

Dose 6×10^{13} vg/kg, n=15

Dose 4×10^{13} vg/kg, n=6

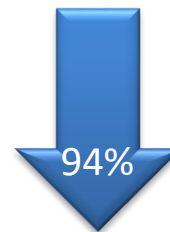


FVIII:C=93 ± 48 IU/dl
(dosage coagulométrique)

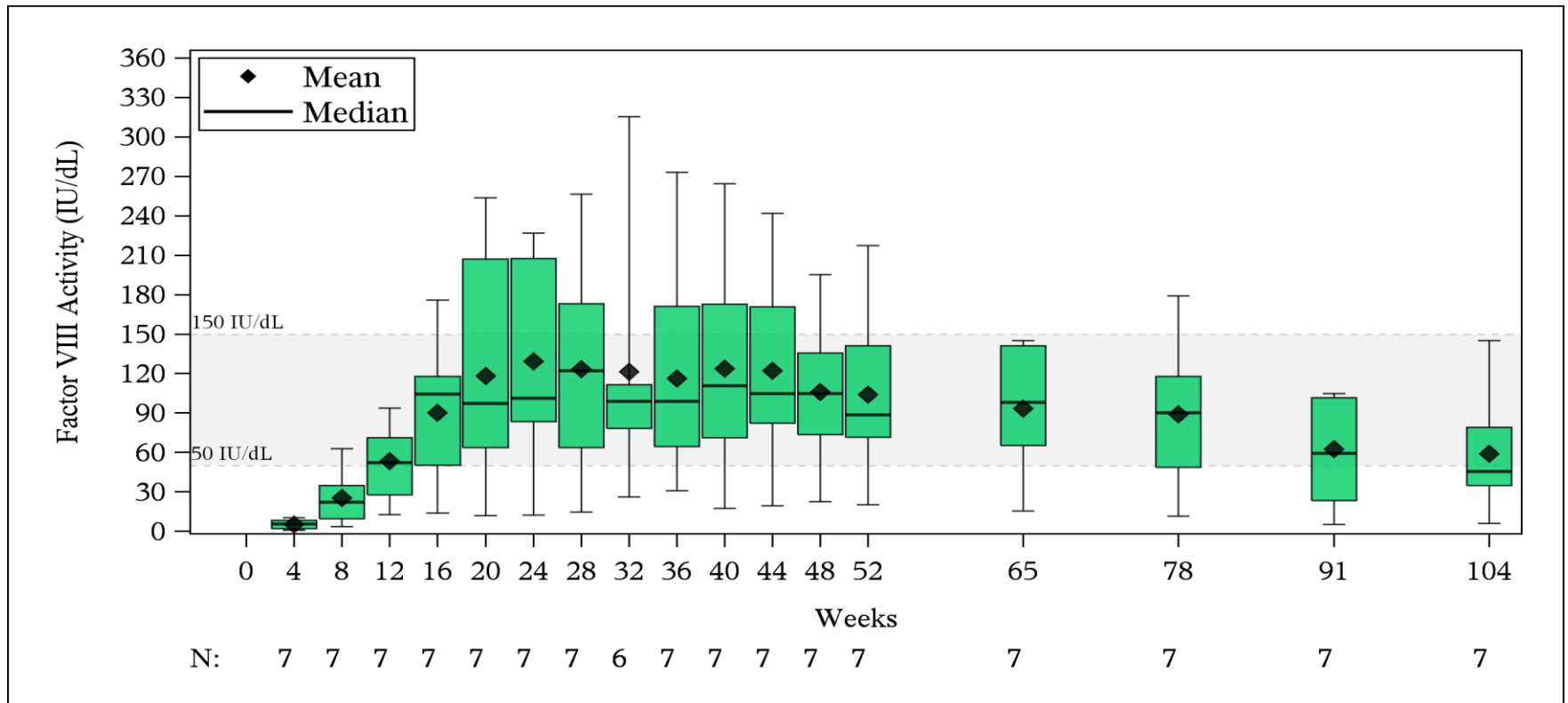
Saignements



Concentrés de FVIII



ESSAI BMN: Activité FVIII moyenne deux ans après l'injection de 6E13 vg/kg



The upper and lower box bounds represent 25th and 75th percentiles. The whisker lines represent the minimum and maximum values.

HEMOPHILIE A: autres essais cliniques

Molécule	Status	Dose vg/kg	Efficacité	Laboratoire
AAV-LK03-FVIII*	Ph1/2, SPK-8011	5E11 N=2 1E12 N=2 2E12 N=7	10/38%@40/30semaines 9/7%@ 19/14 semaines 5 of 7/ 16-49%@>12 sem.	Spark
AAV5-FVIII	Ph1/2, BMN270	6E13 N=7 4E13 N=6	~100%@52semaines ~50%@ 2 ans ~40%@52 semaines	BioMarin
AAV6-FVIII, SB525	Ph1/2	4 dose cohorts	Essai en cours	Sangamo
AAV8-FVIII, GO-8	Ph1/2	FVIII-V3**	Essai débuté en Angleterre	St. Jude/ UCLondon

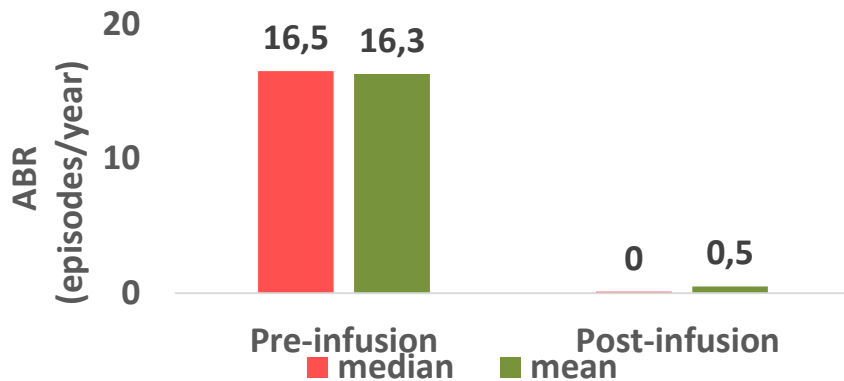
Lisowski et al., *Nature*. 2014; 506:382–386; McIntosh et al, *Blood*. 2013;121:3335-3344; Rangarajan et al 2017 *N Engl J Med* 377:2519-2530; Sangamo: NCT03061201; St Jude: NCT03001830

ESSAI BMN: taux annuel de saignement et consommation de F VIII

Début : 4 semaines après infuision

6e13 dose through week 104

97% REDUCTION in MEAN ABR

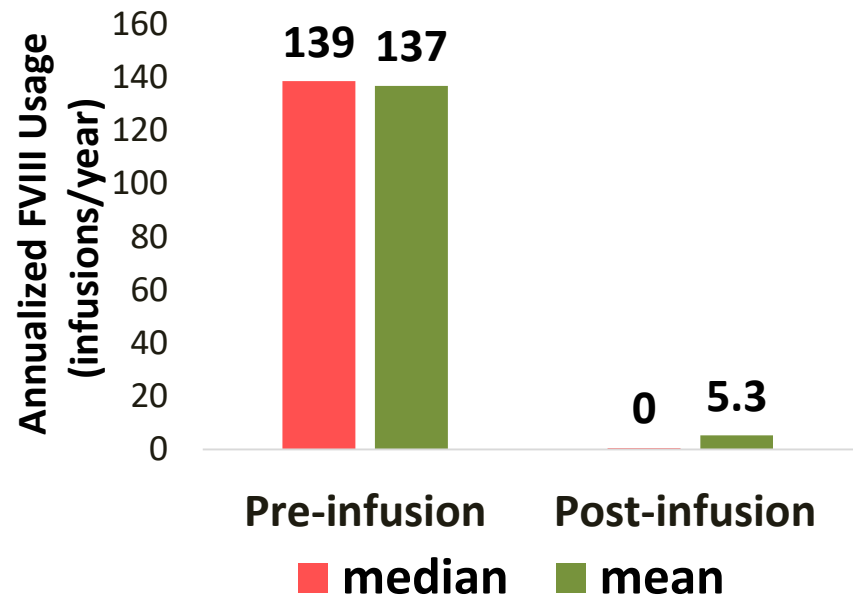


% Patients Bleed Free

Baseline	Year 1	Year 2
15%	71%	86%

6e13 vg/kg dose through week 104

96% REDUCTION in MEAN FVIII USAGE



All patients off prophylaxis; 100% resolution in target joints

Résumé des essais cliniques de thérapie génique pour l'hémophilie A

NCT	Compagnie	Nom	Vecteur-transgène	Doses (vg/kg)	FIX:C (IU/dL)	Suivi
NCT02576795	BioMarin	BMN 270	ssAAV5-HLP-BDD hFVIIIco-SQ	6 x 10 ¹³ 4 x 10 ¹³	12-273 2-45	74 sem 24 sem
NCT03003533	Spark Therapeutics	Spk 8011	AAV ^(Spk200) -BDD hFVIII	5 x 10 ¹¹ 1 x 10 ¹²	9-16	>14 sem
NCT03001830	UCL/St Jude	Go-8	ssAAV2/8-HLP-hFVIIIco-V3	2x10 ¹¹ 6x10 ¹¹ 2x10 ¹²	-	-
NCT03370172	Shire	BAX-888	ssAAV2/8-TTR-BDD hFVIIIco-SQ	2x10 ¹² * 8x10 ¹² *	-	-
NCT03061201	Sangamo Therapeutics	SB-525	ssAAV2/6-BDD hFVIIIco-SQ	-	-	-

Pour l'essai BAX-888 : unité « capsid particles/kg » (titration par ELISA anti-AAV)

Les pistes pour l'avenir

- **Traitements sous-cutanés non substitutifs**
 - emicizumab: une injection sous-cutanée par semaine pour hémophilie A
 - Anti TFPI: concizumab ou aptamer
 - Anti-antithrombine: oligonucléotide
- **Thérapie génique**
 - Pour FIX et maintenant pour F VIII
- **Facteur VIII et facteur IX à demi-vie très prolongée**
 - une injection par semaine (IV, voire SC) pour prophylaxie F VIII, une toute les deux semaines pour F IX