

Progrès impressionnants annoncés lors du Congrès de la FMH à Orlando



par **David Page**, *directeur général national de la Société canadienne de l'hémophilie*

Le 29 juillet 2016 (Orlando, FL) – La semaine dernière, les participants au Congrès mondial de la FMH 2016 ont quitté Orlando, en Floride, convaincus que cette assemblée a été celle où tout a soudainement changé. Qu'il s'agisse de concentrés de facteurs de la coagulation de nouvelle génération, d'autres thérapies de coagulation, de thérapie génique ou d'outils de diagnostic inspirés par Star Trek, les progrès réalisés sont tels que nous n'en avons jamais vu auparavant.

Thérapie génique

Spark Therapeutics et Pfizer ont annoncé les résultats de leur essai de phase I/II de la thérapie génique de SPK-9001 pour le traitement de l'hémophilie B. Ces derniers résultats n'étaient pas tout à fait inattendus, mais ils sont tout de même impressionnants. Quatre patients ont reçu une perfusion unique d'une nouvelle capsid de virus adéno-associé (AAV5) exprimant une variante du facteur IX humain à activité élevée, le gène Padoue. En date du 12 juillet, leurs niveaux de facteur IX se situaient entre 21 et 42 %, dans les 12 à 31 semaines après le traitement. Aucune élévation soutenue des enzymes hépatiques n'a été observée, et aucun des patients n'a eu besoin d'un traitement de stéroïdes immunosuppresseurs pour contrer une réaction immunitaire.

Totalement inattendues étaient les données provisoires présentées par Biomarin sur son essai de phase I/II de la thérapie génique de BMN 270 pour l'hémophilie A au moyen d'un vecteur AAV5. Jusqu'à maintenant, les résultats des thérapies géniques pour l'hémophilie A n'ont montré qu'une augmentation marginale des niveaux de FVIII, principalement en deçà de 5 %. Avec BMN 270, en date du 6 juillet, le suivi après traitement variait de 12 à 28 semaines. Parmi les sept patients traités avec la dose élevée, l'un avait un niveau de FVIII de 10 %; cependant, les six autres patients avaient des niveaux de facteur VIII au-dessus de 50 %. En outre, les quatre patients qui ont été suivis le plus longtemps avaient des niveaux moyens de FVIII de 146 % de la normale à leur visite de la 20^e semaine! Deux patients avaient des niveaux de FVIII au-dessus de 200 %, mais n'ont éprouvé aucun effet inattendu ni nécessité une intervention médicale. Un traitement aux stéroïdes, administré à tous les patients à dose élevée pour lutter contre le rejet, a été bien toléré. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Il est important de noter qu'un petit pourcentage de la population, estimé à 10 à 20 %, présente des anticorps contre le vecteur AAV5 et ne pouvait pas être traité avec cette forme de thérapie génique.

Autres thérapies de coagulation

Les données d'un essai clinique de phase I/II portant sur l'emicizumab (anciennement appelé ACE910) et mené chez 16 patients atteints d'hémophilie A grave révèlent des résultats encourageants quant à la sécurité et l'efficacité prophylactique. L'emicizumab est un anticorps bispécifique conçu pour se

lier aux facteurs IXa et X, remplace la fonction du FVIII manquant, améliorant ainsi la fonction de coagulation et empêchant les saignements spontanés. Créé par Chugai Pharmaceutical Co. et codéveloppé par Roche, il présente un potentiel pour les patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. Les données montrent que les patients qui ont reçu une fois par semaine des injections sous-cutanées de 0,3, 1,0 ou 3,0 mg par kilogramme par semaine d'emicizumab avec des périodes de suivi médian de 32,6 mois, 27,0 mois et 21,4 mois ont connu une baisse soutenue de 95 % de leur taux de saignement annualisé (TSA), indépendamment de leur état d'inhibiteur et avant le protocole de traitement. Les TSA des trois cohortes étaient de 1,4, 0,2 et 0,0, respectivement. Aucun effet indésirable thromboembolique et aucune anomalie de laboratoire significative sur le plan clinique n'ont été observés.

Concentrés de facteurs de la coagulation

CSL Behring a déclaré d'excellentes données sur la sécurité et l'efficacité à long terme pour son produit de FIX à demi-vie prolongée appelé Idelvion, qui est homologué au Canada, mais pas encore financé par les provinces et les territoires. Les taux de saignement annuels étaient très faibles et de nombreux patients ont pu réduire la fréquence d'administration de 7 jours à 10 ou 14 jours ou même davantage.

Octapharma a présenté les résultats concernant son concentré de FVIII de quatrième génération appelé Nuwiq, qui est homologué au Canada et offert partout, sauf au Québec. Nuwiq est fabriquée au moyen d'une lignée cellulaire humaine, plutôt que d'une lignée cellulaire de hamster, et montre une liaison plus forte au facteur de von Willebrand, ce qui pourrait prolonger la demi-vie d'environ deux heures. Les données provisoires de l'essai GENA-05 mené chez des patients qui n'ont jamais été traités ont révélé le développement d'un inhibiteur chez 13 des 66 patients (20,8 %) qui avaient atteint 20 jours d'exposition à Nuwiq, le point auquel la plupart des inhibiteurs sont déjà développés. Des inhibiteurs à titre élevé se sont développés chez 8 des 66 patients (12,8 %). Ces pourcentages sont inférieurs à ceux qui ont été observés avec de précédents produits de FVIII recombinant et sont très prometteurs; toutefois, des données concernant un plus grand nombre de patients suivis sur une période plus longue sont nécessaires pour confirmer les résultats.

Ultrasons au chevet des patients

Les présentations de Karen Strike, physiothérapeute au sein du Programme d'hémophilie et de thrombose pédiatrique à Hamilton, en Ontario, et d'Annette von Drygasiski, du Centre de traitement de l'hémophilie et de la thrombose de l'Université de la Californie de San Diego, semblaient être inspirées par Star Trek. La technologie des ultrasons peut être utilisée au point de service, c'est-à-dire, au centre de traitement de l'hémophilie, pour répondre à deux questions essentielles. 1) Un saignement est-il effectivement un saignement ou est-ce un autre type de blessure ou de douleur nécessitant des traitements différents? 2) Après un saignement, le saignement a-t-il entièrement disparu – c'est-à-dire, le sang a-t-il complètement disparu des articulations ou des muscles – et peut-on reprendre des activités normales? Dans l'avenir, cette technologie pourrait évoluer et permettre aux patients d'utiliser l'appareil de diagnostic à domicile et transmettre des images par Internet au CTH pour analyse. Merci, Dr McCoy!

Près de 40 délégués de la SCH et de ses sections ont assisté au Congrès mondial de 2016 et, au cours des prochains mois, ils feront des comptes rendus dans les publications nationales et des sections sur bon nombre des séances auxquelles ils ont participé.

