

Santé Canada approuve Alprolix, un facteur IX à demi-vie prolongée

Alprolix^{MC}, un concentré de facteur IX recombinant fabriqué par Biogen Idec, a été approuvé par Santé Canada le 21 mars 2014 et par la FDA des États-Unis une semaine plus tard. Ce produit est indiqué chez les adultes et les enfants (≥12 ans) souffrant d'hémophilie B, en traitement prophylactique de routine pour prévenir et maîtriser les épisodes de saignements et pour en réduire la fréquence.

Alprolix est le premier d'une nouvelle classe d'agents coagulants anti-hémophiliques dotés d'une demi-vie prolongée. Le terme demi-vie désigne le temps requis pour que la moitié du facteur de coagulation soit éliminé de la circulation. Alprolix fait actuellement l'objet d'un examen par les autorités sanitaires des provinces et des territoires. On s'attend à ce que des décisions soient bientôt rendues concernant son approbation et sa distribution par l'entremise de la Société canadienne du sang (dans toutes les provinces et les territoires sauf le Québec) et par Héma-Québec (au Québec). L'hémophilie de nos jours (HDNJ) a interrogé deux médecins qui ont collaboré étroitement à la mise au point d'Alprolix et aux essais cliniques dont il a fait l'objet.

– David Page

Le **Dr Glenn Pierce** est vice-président principal aux Affaires médicales internationales et chef du Service médical, hémophilie, chez Biogen Idec, une société de biotechnologie établie à Cambridge, au Massachusetts. Le Dr Pierce connaît bien l'hémophilie, puisqu'à sa naissance, il souffrait d'un déficit grave en facteur VIII (hémophilie A), qui a été définitivement corrigé par une greffe du foie, il y a cinq ans. Le Dr Pierce a été président de la National Hemophilia Foundation des États-Unis à trois reprises.

Le **Dr Jerry Powell** est professeur de médecine à l'Université de la Californie et, depuis 1990, il est directeur du centre de traitement de l'hémophilie (CTH) au Davis Medical Center. Depuis 1990, il s'est davantage consacré à la réalisation d'essais cliniques dans le but d'améliorer les produits et les soins à l'intention des personnes souffrant d'hémophilie. Le Dr Powell a fait ses études de médecine à l'Université de Washington à Seattle. Il a effectué son internat et sa résidence en médecine interne à l'Université de Chicago avant de revenir à Seattle pour y effectuer une spécialisation en hématologie-oncologie. Il a passé plusieurs années au laboratoire d'Earl Davie, bien connu dans le domaine des facteurs de la coagulation. Son groupe a purifié de nombreuses protéines de facteurs de la coagulation et il a éventuellement réalisé des études génétiques pour cloner les facteurs VIII et IX. Le Dr Jerry Powell est l'auteur principal de l'article *Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B*, publié dans le numéro du *New England Journal of Medicine*ⁱ du 12 décembre 2013. Il a participé aux essais cliniques de Phase I/II et de Phase III de Biogen Idec sur des facteurs VIII et IX dotés de demi-vies prolongées.

L'hémophilie de nos jours : Biogen Idec n'est pas une société très connue au Canada, du moins dans la communauté hémophile. Dr Pierce, pouvez-vous nous résumer l'histoire de Biogen, particulièrement en ce qui a trait aux traitements biologiques?

Dr Pierce : Biogen Idec a une longue feuille de route en biotechnologie; elle a été fondée il y a plus de 30 ans par deux lauréats du prix Nobel, Phil Sharpe et Walter Gilbert, de Cambridge, Massachusetts. Elle a mis au point une gamme complète de produits pour la sclérose en plaques et pour d'autres maladies auto-immunes. Elle est donc reconnue pour sa capacité de fabriquer des protéines recombinantes et pour ses travaux sur d'autres maladies chroniques, mais effectivement, l'hémophilie représente un nouveau champ d'intérêt pour elle. Je me suis joint à Biogen Idec il y a cinq ans pour diriger la recherche sur les facteurs de coagulation à action prolongée. C'est un programme que l'entreprise a adopté en 2007, à partir de la technologie de fusion Fc mise de l'avant par les universités Harvard et Brandeis. On était à la recherche de quelqu'un qui connaissait la mise au point des produits anti-hémophiliques; c'est ainsi que j'ai été recruté.

HDNJ : Pouvez-vous décrire la technologie de fusion Fc qui sous-tend Alprolix?

Dr Pierce : La technologie par protéine de fusion Fc est la même qu'utilisent d'autres sociétés pour mettre au point des agents à action prolongée depuis 15 à 20 ans. On comprend désormais que le système Fc-récepteur qui a évolué chez les mammifères sur une période de plusieurs centaines de millions d'années est responsable de maintenir les immunoglobulines dans la circulation sanguine pendant une période de temps prolongée. Le système de fusion Fc ralentit la destruction des protéines, comme les immunoglobulines, qui sont des anticorps nécessaires pour lutter contre les infections. Cela se fait par une forme de recyclage des immunoglobulines à mesure qu'elles franchissent les processus de dégradation auxquels toutes les protéines sont soumises. Le système les retire des compartiments intracellulaires où elles sont sensées être détruites et les recycle dans la circulation.

Biogen et plusieurs autres ont découvert comment exploiter ce processus avec d'autres types de protéines qui ne persistent pas longtemps dans la circulation, comme les facteurs de la coagulation. De cette façon, en en reliant une extrémité à une autre protéine, comme le facteur VIII ou le facteur IX, on peut tirer profit de ce processus de recyclage. Plutôt que d'être détruites, une bonne partie des protéines ressortent de la cellule et se trouvent recyclées dans la circulation. Sept ou huit autres médicaments approuvés reposent sur cette technologie, notamment Enbrel^{MD}, indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes.

HDNJ : Dr Pierce, quelles preuves avez-vous amassées pour étayer l'équivalence de l'efficacité anti-hémophilique de cette molécule modifiée et plus volumineuse, avec un taux similaire de facteur IX dans la circulation sanguine?

Dr Pierce : Il fallait nous assurer que la molécule de facteur IX pourvue d'un segment Fc à son extrémité avait la même efficacité que le facteur IX d'origine. Nous en avons donc testé plusieurs doses en laboratoire et chez des souris et des chiens porteurs d'un déficit en facteur IX. Lors de ces études précliniques, nous avons démontré que le facteur IX Fc pouvait enrayer les saignements aussi efficacement que BeneFIX^{MD}. Et nous avons démontré que sa durée d'action était de deux à trois fois plus longue.

HDNJ : Cela nous amène à la question clé concernant le facteur IX à demi-vie prolongée : dans quelle mesure sa durée d'action est-elle plus longue que celle des produits actuels? Je pose la question parce que nous sommes habitués à BeneFIX, qui a une demi-vie déclarée de 19 heures. Cela semble un peu différent de la façon dont vous calculez la demi-vie dans vos études.

Dr Pierce : Lorsqu'on applique la technologie de fusion Fc à différentes protéines, la demi-vie varie d'une protéine à l'autre. Pour le facteur IX-Fc, Alprolix, nous avons pu obtenir une demi-vie d'environ 82 heures, soit près de trois jours et demi. Donc, entre le moment où le patient aura pris le facteur IX-Fc et le moment où il ne restera plus que la moitié du facteur IX, trois jours et demi se seront écoulés.

HDNJ : Cela porte un peu à confusion. Dans l'étude de Phase III, comme vous venez de le dire, vous faites état d'une demi-vie de 82 heures. Et dans l'article publié, vous parlez de 33 heures dans le cas de BeneFIX, alors que le dépliant de conditionnement de Pfizer lui attribue une demi-vie de 19 heures. Utilisez-vous des méthodes de calcul différentes?

Dr Pierce : C'est le cas. Pour obtenir une mesure précise de la demi-vie, il faut établir un laps de temps adéquat, en fonction de la demi-vie de la protéine. Les mesures concernant BeneFIX s'échelonnent sur 48 heures. Ce n'est pas une durée suffisante pour évaluer la demi-vie avec précision. Sur une période de 48 heures, la demi-vie est d'environ 18 heures. Mais si on mesure la demi-vie de BeneFIX sur un laps de temps scientifiquement plus approprié, par exemple 96 heures, on obtient une demi-vie de 33 heures. Il n'est peut-être pas bien pertinent de considérer la demi-vie d'Alprolix comme un multiple de la demi-vie de BeneFIX; il est préférable de se référer à la demi-vie réelle d'Alprolix, soit 82 heures.

HDNJ : Mais la demi-vie ne représente pas une ligne droite sur un graphique. C'est une courbe qui illustre un déclin initial rapide de l'activité du facteur IX au cours des quelques premières heures et jours et dont la pente s'atténue à mesure que les jours passent. Donc, vous n'observez pas une baisse de 50 % du facteur IX au cours des 82 premières heures suivant la perfusion. Cette première perte de 50 % au plan de l'activité est beaucoup plus rapide. N'est-ce pas le cas?

Dr Pierce : Oui. Au cours des six à neuf premières heures, ce qu'on appelle la phase alpha, l'activité du facteur IX diminue beaucoup plus rapidement et cela est encore plus rapide avec BeneFIX. Vous avez une importante baisse au début, donc si vous ne mesurez pas les taux pendant une période assez longue, vous n'obtiendrez pas une mesure précise de la demi-vie. Nous avons mesuré Alprolix sur une période de 14 jours et, lorsqu'on établit la moyenne, on obtient une diminution correspondant à une demi-vie tous les trois jours et demi.

HDNJ : Qu'arrive-t-il au facteur IX pendant ces premières heures? Où disparaît-il?

Dr Pierce : On croit qu'il passe dans les espaces extravasculaires, à l'extérieur de la circulation sanguine, mais c'est un phénomène difficile à étudier car impossible à mesurer. La question est : « Le facteur est-il utile dans les espaces extravasculaires? ». Cela n'a jamais été confirmé. Selon certains auteurs, le facteur IX aurait besoin de cette compartimentalisation pour agir durant un épisode de saignement.

HDNJ : D'un autre point de vue, il serait peut-être plus utile d'établir l'intervalle avant d'obtenir 1 % ou 3 % avec une dose standard de 50 UI par kilogramme. Cela nous donnerait-il une meilleure idée de la fréquence des perfusions requises?

Dr Pierce : Si vous administrez une dose de 50 UI par kilogramme, après sept jours, les modèles prédisent qu'environ 95 % des patients se situeront à plus de 1 % avec Alprolix; ce qui contraste avec les 31 % de patients traités au moyen de la même dose de BeneFIX. Avec 100 UI par kilogramme d'Alprolix tous les 14 jours, environ 53 % des patients termineront la période à 1 % ou plus, contre 1,5 % des patients traités par BeneFIX.

Dr Powell : Du point de vue des patients, ce qu'ils souhaitent vraiment savoir, c'est l'intervalle à partir duquel un saignement est susceptible de survenir. Cette question est complexe. Elle dépend du degré d'activité de chacun. Un individu qui s'apprête à faire une activité qui comporte un risque accru de saignements a sans contredit besoin d'un taux plus élevé de facteur IX. S'il travaille assis à un bureau ou s'il est aux études, il n'a pas besoin de se soucier autant de maintenir un taux de facteur IX élevé. Nous avons essayé de modéliser ces données à partir de patients présentant différents taux de facteur. Avec un taux de facteur IX supérieur à 1 %, on ne s'attend pas à voir de saignements spontanés. Avec un taux de facteur IX supérieur à 3 %, on ne s'attend pas à voir de saignements spontanés, ni de saignements consécutifs à un traumatisme mineur. Donc, chaque patient devra déterminer l'intervalle entre les doses en fonction du taux de facteur au moment du creux plasmatique qu'il est prêt à accepter en lien avec son degré d'activité. C'est une réponse plutôt longue, mais elle décrit ce qui se produira à la clinique au moment de déterminer la posologie de cet intéressant médicament, avec des intervalles qui pourront aller de trois à quatre jours. Lors de l'étude, on a observé qu'un certain nombre de patients pouvaient passer de 12 à 14 jours sans traitement et maintenir un taux de facteur IX supérieur à 1 %.

HDNJ : Et ils n'ont pas présenté de saignements intercurrents?

Dr Powell : C'est cela. Ils ont eu des saignements intercurrents minimes, voire nuls. Nous avons observé ceux qui avaient une atteinte articulaire chronique et des articulations cibles. Ont-ils présenté plus de saignements intercurrents? Avec des taux de facteur à 1 %, nous n'avons pas constaté de problèmes concernant les articulations cibles en lien avec un risque de saignements intercurrents plus fréquents.

HDNJ : Du moins, pas chez un nombre significatif de patient?

Dr Powell : Exact.

HDNJ : Dr Powell, vous avez participé étroitement à l'étude clinique sur Alprolix. Pouvez-vous nous la décrire et nous en présenter les principaux résultats?

Dr Powell : L'objectif principal de l'étude était d'analyser l'activité du produit de manière prospective chez des patients de plusieurs centres, en essayant de simuler l'expérience clinique. Il s'agissait d'une étude clinique de Phase III internationale particulière, qui a réuni plus de 100 patients de plusieurs centres. On a suivi un premier groupe de patients soumis à un traitement à la demande, un second groupe de patients soumis à un schéma hebdomadaire prescrit de manière prospective, puis un troisième groupe soumis à un schéma établi en fonction de la pharmacocinétique de manière à ne jamais laisser leurs taux de facteur IX descendre à moins de 1 %.

Ce dernier groupe a présenté un intervalle variable entre les doses, mais l'objectif était de maintenir le taux de facteur IX à plus de 1 % avec une dose définie de 100 UI par kilogramme. L'étude comportait aussi un quatrième groupe de patients qui ont utilisé le médicament dans le contexte d'une chirurgie. Plus de dix patients ont ainsi subi une chirurgie majeure, orthopédique dans la majorité des cas. Les principaux résultats ont concordé avec les prévisions établies suite aux conclusions des études de Phase I/II. L'efficacité s'est révélée égale à celle des produits de facteur IX standard pour ce qui est d'enrayer les saignements et de soulager la douleur causée par les saignements.

HDNJ : Comment avez-vous mesuré ce paramètre?

Dr Powell : Il y a deux façons de mesurer l'efficacité. L'une consiste à définir l'efficacité en fonction du taux de facteur IX. Mais les patients veulent surtout savoir si un produit peut soulager aussi efficacement la douleur liée aux saignements aigus. Il s'agit d'un paramètre subjectif, mais les patients ont affirmé qu'Alprolix avait soulagé la douleur consécutive aux saignements aigus aussi rapidement que n'importe quel autre produit de facteur IX qu'ils avaient utilisé. C'est important.

HDNJ : Donc, vous avez observé cela chez les patients soumis à un traitement à la demande et qui manifestaient des saignements fréquents?

Dr Powell : Exact. Et les taux de facteur IX que les patients ont été capables d'obtenir ont concordé avec nos prévisions. L'efficacité a été testée de façon plus formelle dans le contexte de la chirurgie. L'efficacité d'Alprolix à enrayer les saignements a été conforme aux prévisions en rapport avec les taux de facteur IX plasmatiques. Tout cela nous a beaucoup rassurés. Nous nous attendions à ces résultats, mais nous avons été heureux que l'étude les confirme.

Les patients de tous ces groupes différents ont été traités comme ils l'auraient été à la clinique. Nous avons étudié autant ceux qui prenaient un traitement à la demande que ceux qui prenaient un traitement prophylactique pendant une période équivalant à plus de 50 jours d'exposition ou une année ou plus; et un volet de prolongation s'est ajouté à la fin de l'étude de Phase III. La principale raison de tout cela était que nous voulions vérifier si des inhibiteurs allaient se former. Après l'administration répétée chez des patients qui avaient déjà été traités, on n'a noté aucun phénomène d'inhibiteurs. Nous avons aussi voulu voir si des problèmes inattendus surviendraient. Nous n'en avons observé aucun. Tous les problèmes de santé que nous avons constatés dans la population de l'étude étaient ceux que nous nous attendions à voir dans une population hémophile. Cela aussi a été très rassurant.

HDNJ : Quels sont, selon vous, les principaux avantages d'Alprolix comparativement aux préparations actuelles de facteur IX?

Dr Pierce : La mise au point d'une classe de produits dotés de demi-vies prolongées, comme Alprolix, offre la possibilité de réduire le fardeau du traitement. À l'heure actuelle, les patients atteints d'hémophilie B grave doivent prendre du facteur IX de deux à trois fois par semaine en prophylaxie pour prévenir les saignements. Avec Alprolix, nous avons démontré que les patients pouvaient prévenir la majorité de leurs épisodes de saignements en s'administrant leurs perfusions tous les sept à 14 jours, à raison de 50 à 100 UI par kilogramme.

Dr Powell : Je vois deux avantages. Le premier c'est la réduction du fardeau associé au traitement. Maintenant tout le monde a adopté un de taux-seuil de

facteur IX supérieur à 1 %. La plupart des patients traités par facteur IX ont besoin de perfusions tous les trois à quatre jours pour maintenir ce taux. Avec ce produit doté d'une demi-vie prolongée, ils devraient recevoir des perfusions moins fréquentes. De toute évidence, les perfusions hebdomadaires ont permis de maintenir leur taux à beaucoup plus que 1 %. Et certains des patients se sont fort bien débrouillés avec des perfusions administrées tous les dix à 14 jours. Donc, si on se fie à ces données, on s'attend à ce que les patients puissent prendre leur traitement tous les sept à 14 jours sans manifester de saignements spontanés. C'est le premier avantage majeur.

Le second avantage majeur que je constate à partir de ces données est un peu plus subtil. Les principaux problèmes causés par l'hémophilie sont les saignements et l'atteinte articulaire. Mais ce dont on doit surtout se méfier, ce sont les saignements internes, comme les saignements rétropéritonéaux associés à une atteinte des organes ou les saignements intracrâniens associés à des atteintes neurologiques. Ces types de saignements surviennent beaucoup moins souvent, mais sont beaucoup plus graves. Même si nous n'avons pas étudié spécifiquement ce type d'événements rares, selon les prédictions, plus la durée d'action sera longue, moins nous verrons ces saignements catastrophiques.

Je crois que ce sont des avantages remarquables que nous serons à même de constater d'ici un an ou deux.

HDNJ : Pourriez-vous placer ce progrès en contexte? Si l'on se reporte aux 40 dernières années, depuis l'arrivée des concentrés de facteur sur le marché vers la fin des années 1960 et le début des années 1970, où cette percée se situe-t-elle?

Dr Powell : Aucune autre maladie génétique n'a bénéficié d'autant de progrès scientifiques que l'hémophilie. C'est renversant de penser que durant les années 1960, l'espérance de vie d'un garçon né hémophile était de 20 ans et qu'il a maintenant une espérance de vie pour ainsi dire normale. Mais si vous observez la population atteinte d'hémophilie grave, les principales causes de mortalité demeurent les saignements. Il nous reste encore du travail à faire. C'est donc le principal avantage des facteurs dotés de demi-vies prolongées; nous devrions observer beaucoup moins d'épisodes de saignements causant la maladie et la mort. Le problème associé aux produits dérivés du plasma, comme nous le savons tous, a été la transmission du VIH et de l'hépatite C et personne ne sait vraiment d'où viendra la prochaine épidémie. Des virus encore inconnus pourraient se présenter. La technologie recombinante a donc été un premier progrès considérable. Et la prochaine étape sera la création de facteurs à durée d'action prolongée. J'imagine qu'un jour ces produits remplaceront entièrement les produits actuels.

Toutefois, après tout cet enthousiasme, comme le dit l'adage, on juge un arbre à ses fruits. Il s'agissait d'une étude de Phase III portant sur un peu plus de 100 patients. Il nous reste à surveiller la situation au cours des prochaines années après que quelques milliers de patients aient utilisé plusieurs milliers de perfusions. Je ne prévois aucun problème, mais il faut rester vigilant et procéder à une bonne surveillance épidémiologique après la mise en marché.

HDNJ : Comment décririez-vous la capacité de fabrication de Biogen et la stabilité de l'approvisionnement d'Alprolix lorsqu'il sera mis en marché?

Dr Pierce : Biogen Idec est la plus ancienne des sociétés de biotechnologie indépendantes dans le monde. Nous fabriquons des produits thérapeutiques recombinants depuis plus de 30 ans et nous avons des usines à Cambridge, au

Massachusetts, dans le Research Triangle Park, en Caroline du Nord et nous avons une autre installation à Hillerød, au Danemark. Nous avons une très grande capacité de fabrication, l'une des plus imposantes de l'industrie pharmaceutique. Certains de nos médicaments sont des anticorps monoclonaux utilisés en très grande quantité pour le traitement de patients atteints de maladies chroniques. Nous avons donc dû développer une imposante capacité. Nous pouvons utiliser cette capacité pour fabriquer Alprolix.

Même si Biogen Idec est nouvelle dans le domaine de l'hémophilie, elle peut compter sur un personnel compétent en la matière. Nous avons aussi engagé plusieurs personnes provenant de la communauté hémophile (patients, proches et personnel des centres de traitement) qui connaissent tous bien cette communauté et qui ont permis à Biogen Idec de comprendre ce qui la caractérise. C'est une petite communauté qui a traversé beaucoup d'épreuves au cours de son histoire, donc, il est important pour une nouvelle société qui entre en scène d'apprendre à la connaître pour mieux répondre aux besoins de tous les patients.

ⁱ *Jerry S. Powell et coll., Phase 3 Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein in Hemophilia B. N Engl J Med. 2013; 369(24):2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa1305074*