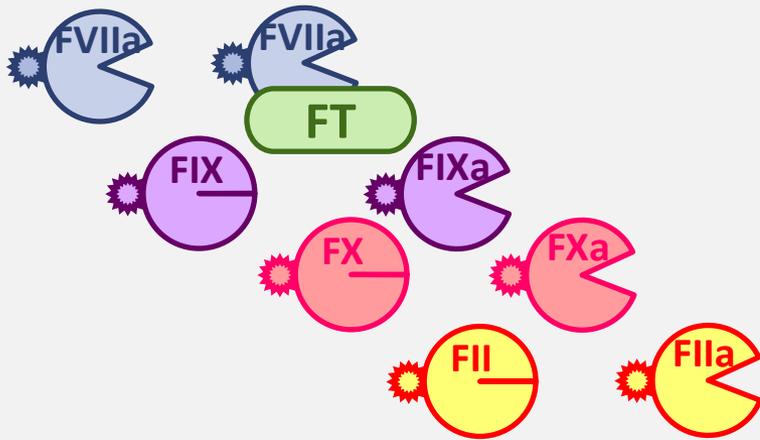


Hémophilie

Nouvelles approches thérapeutiques

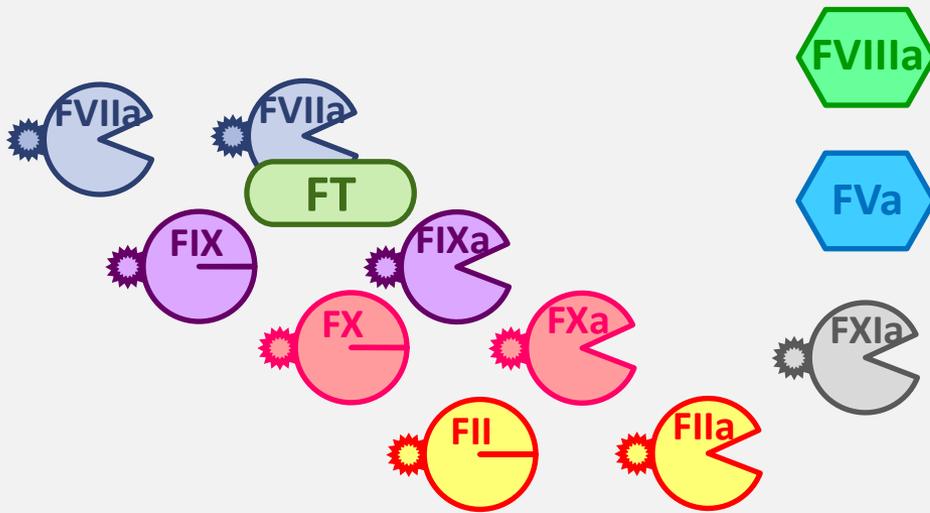
Elsa Bianchini, MCU hématologie pharmacie
elsa.bianchini@universite-paris-saclay.fr

Physiologie de la coagulation, rappels



Phase d'initiation

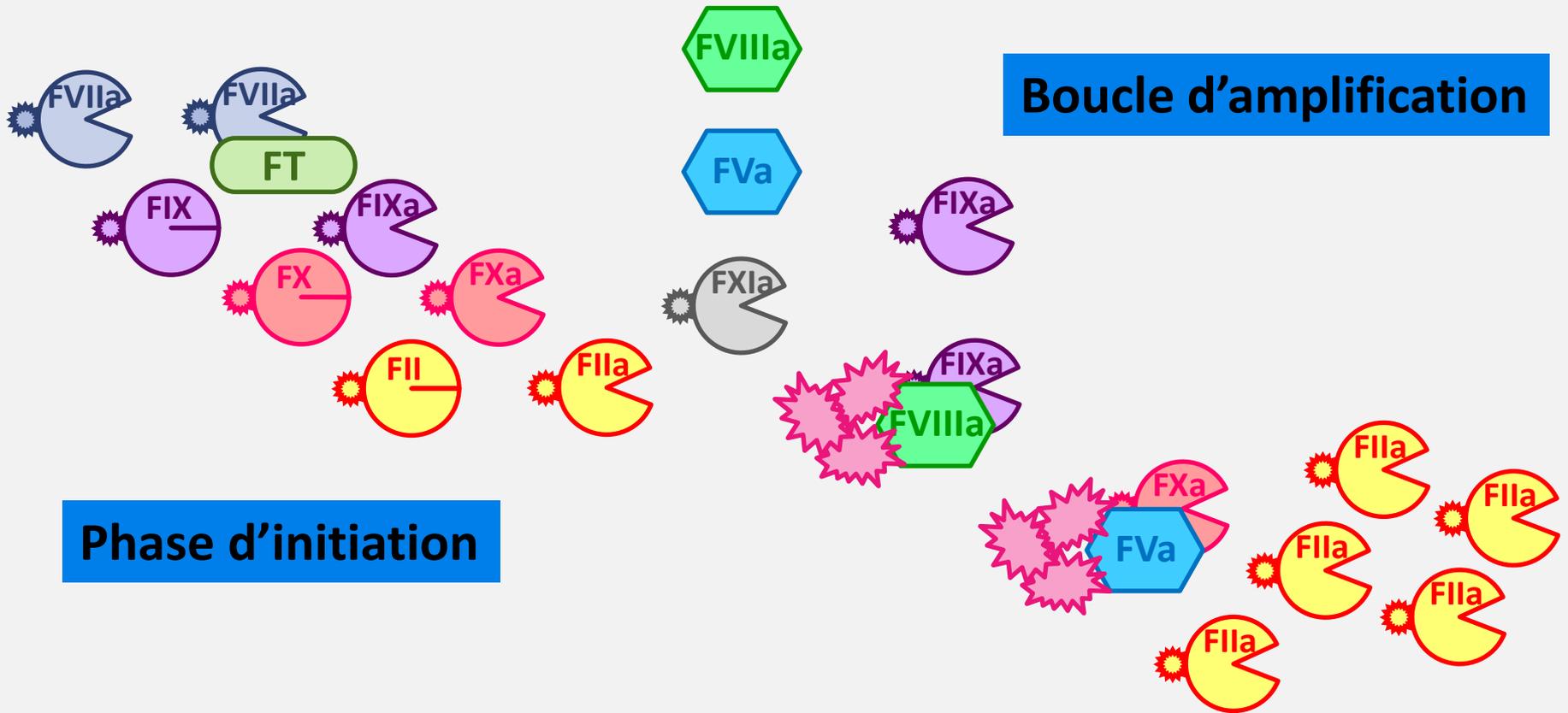
Physiologie de la coagulation, rappels



Boucle d'amplification

Phase d'initiation

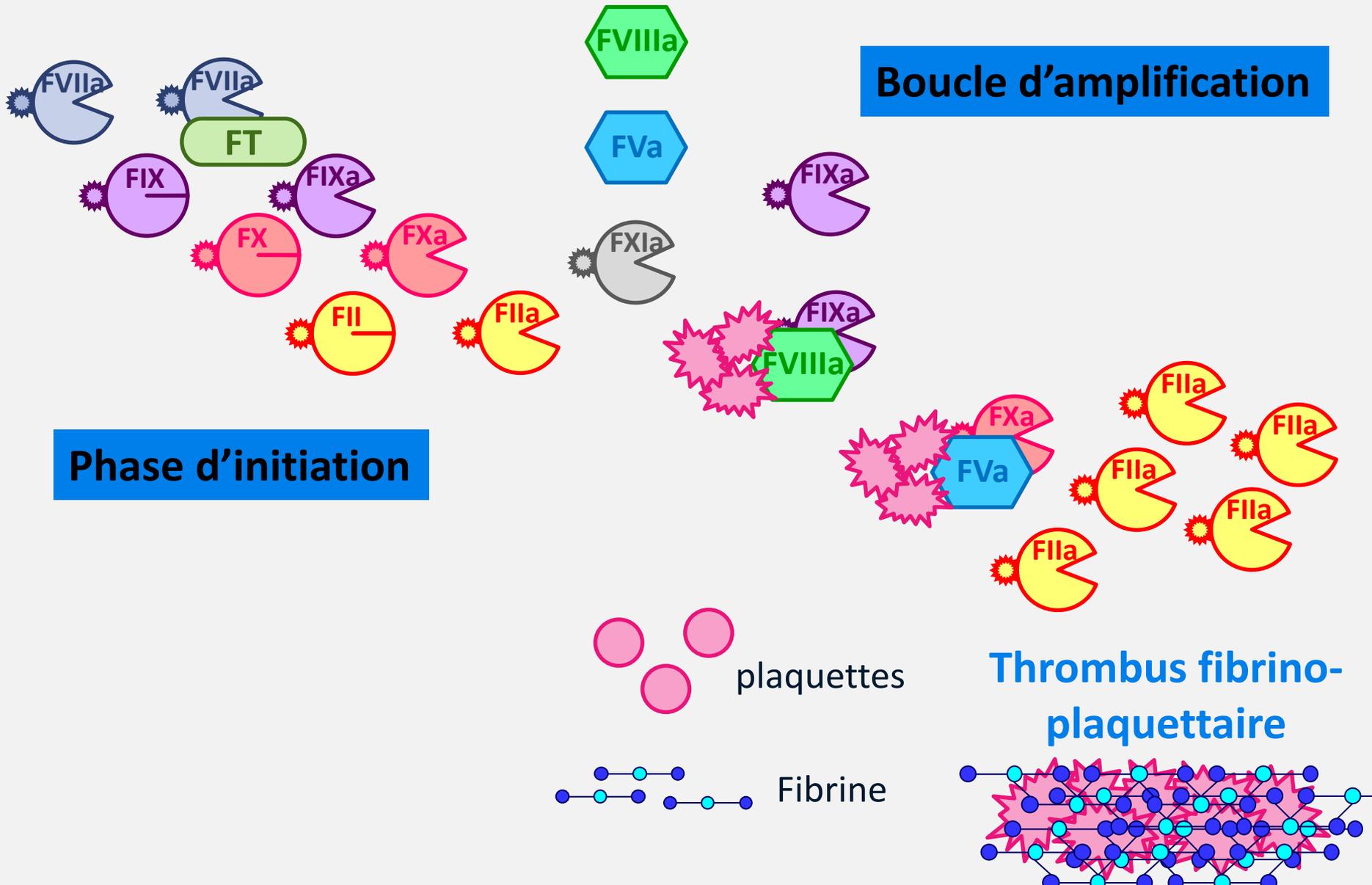
Physiologie de la coagulation, rappels



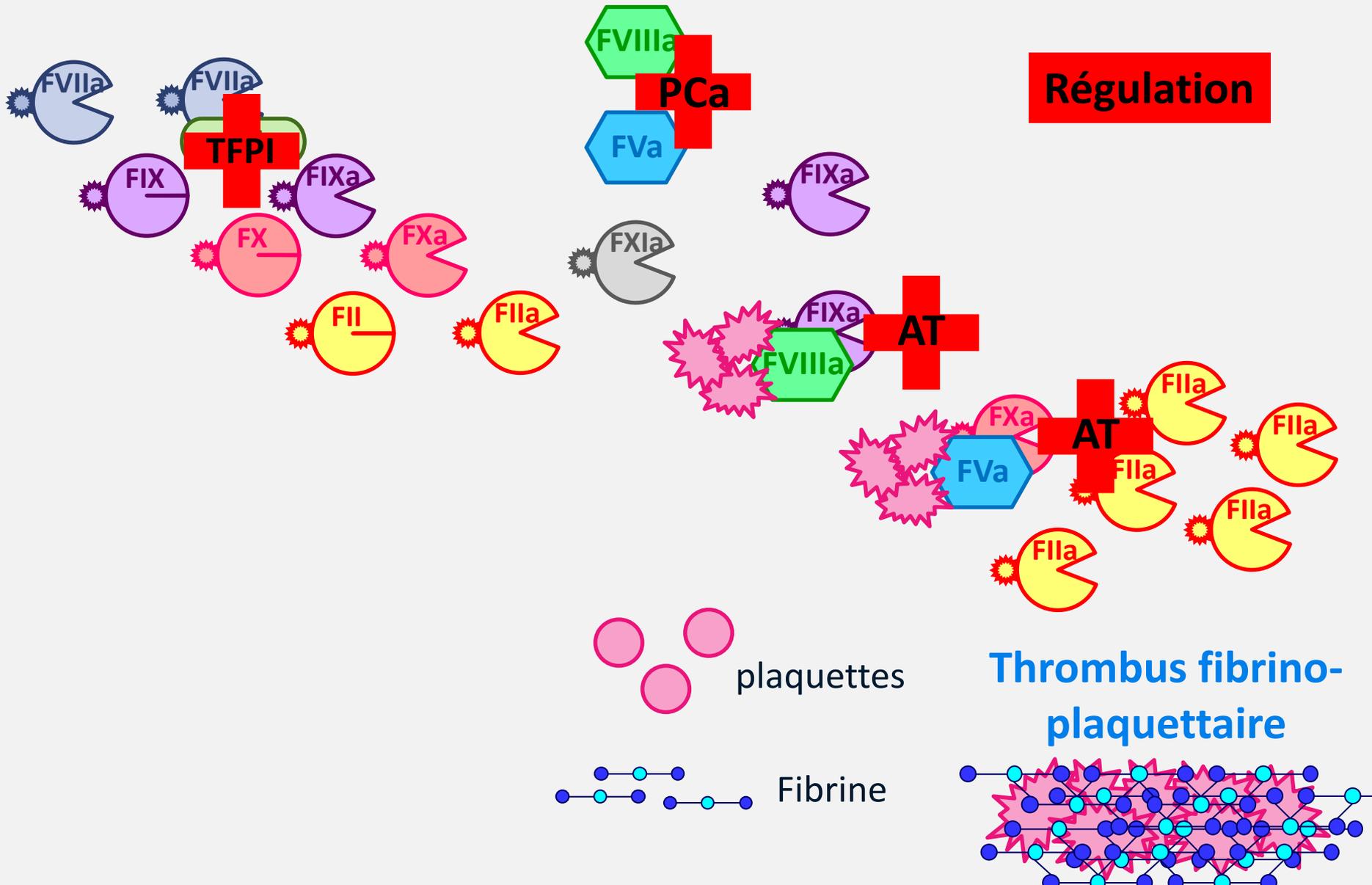
Phase d'initiation

Boucle d'amplification

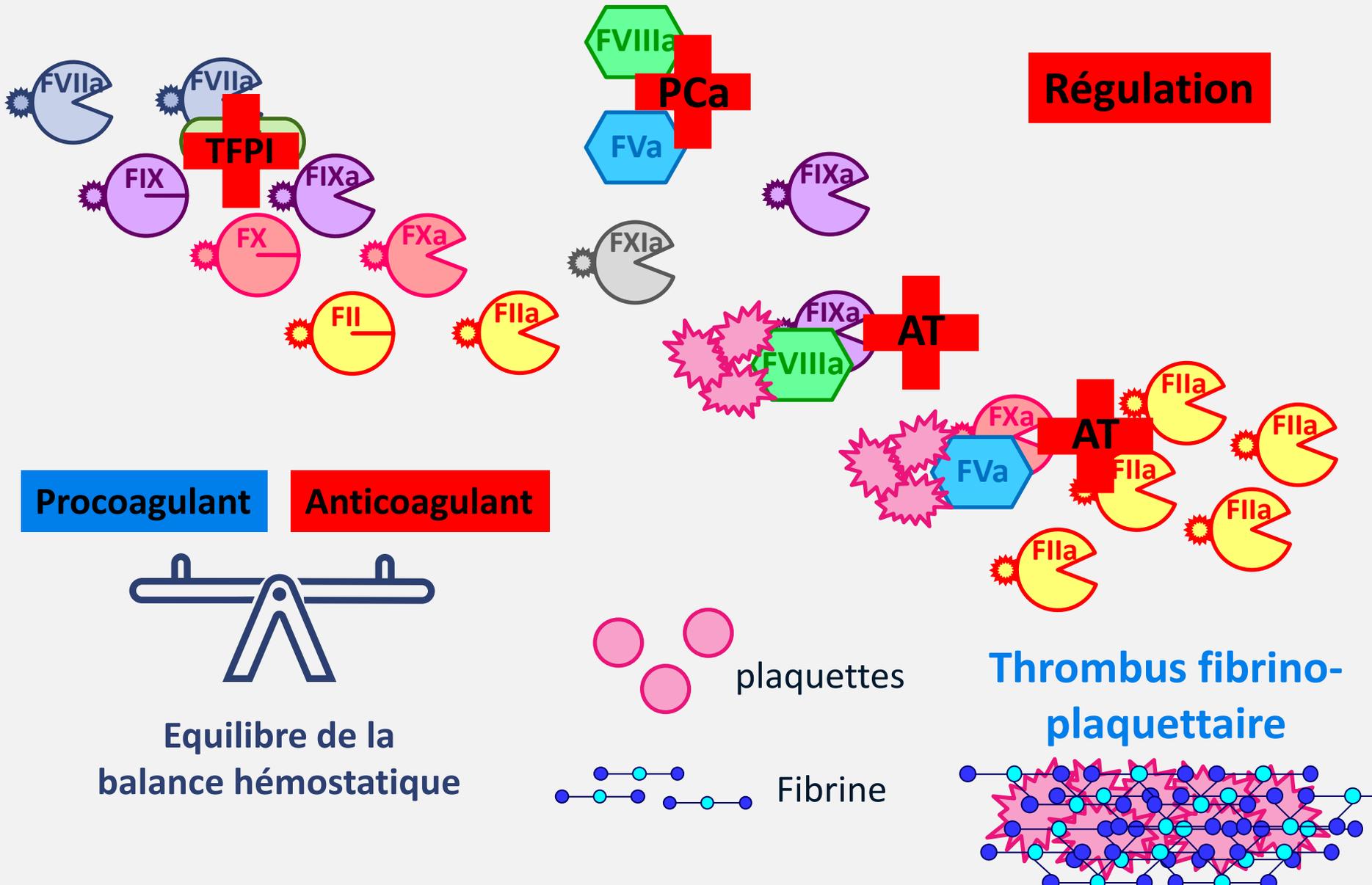
Physiologie de la coagulation, rappels



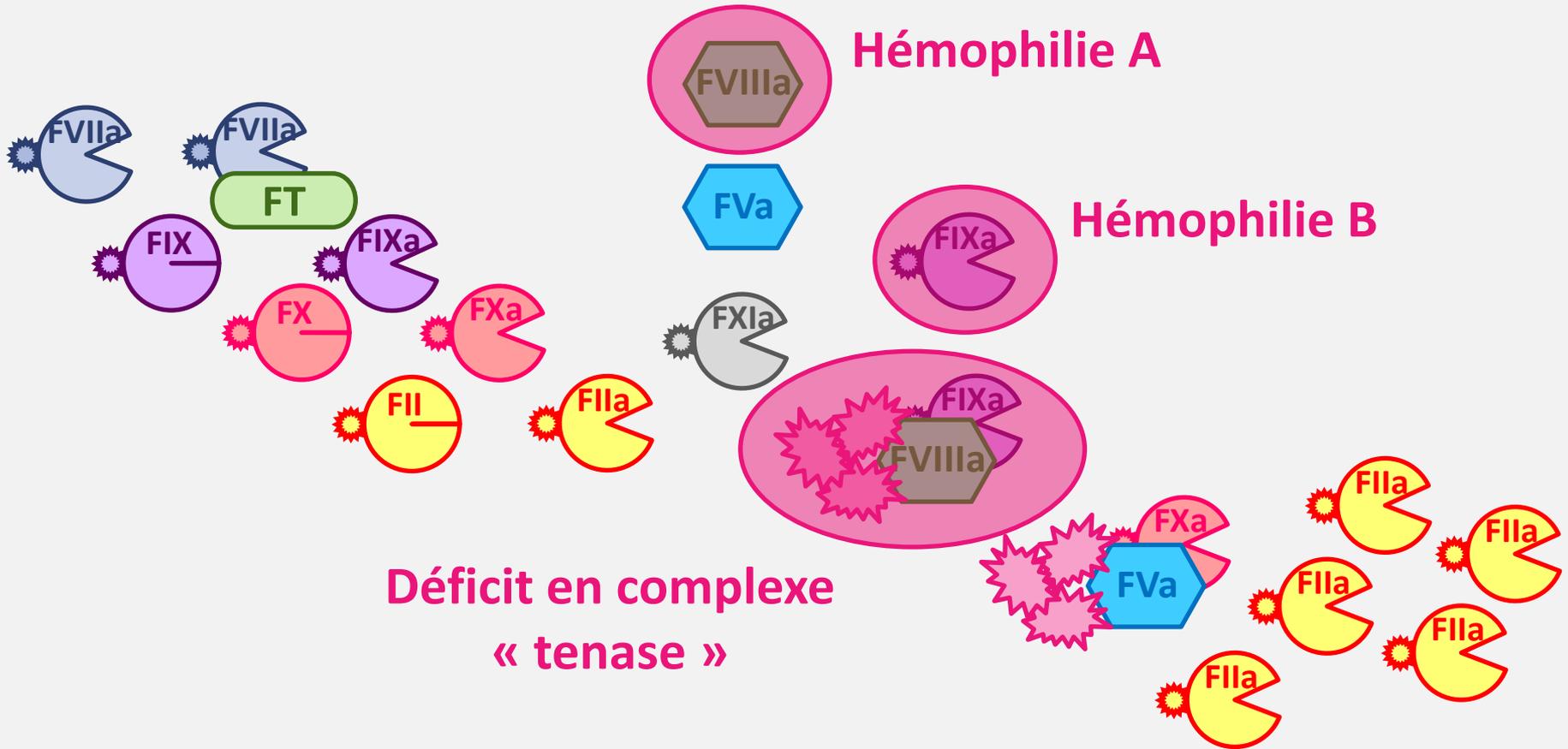
Physiologie de la coagulation, rappels



Physiologie de la coagulation, rappels

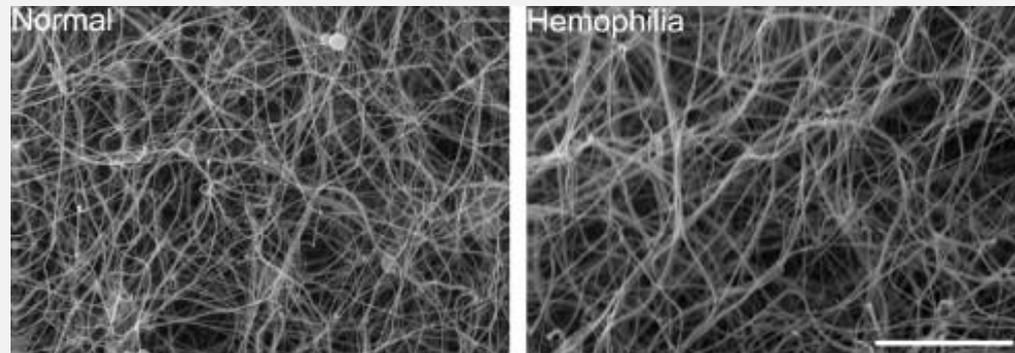


Hémophilie : physiopathologie

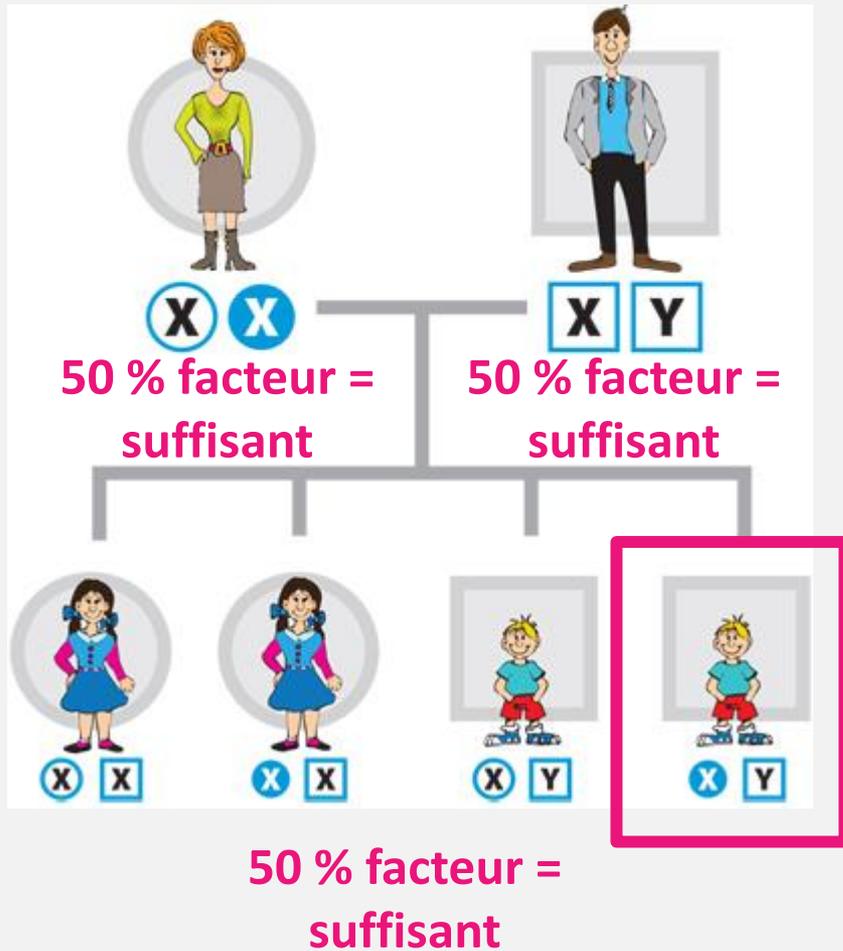


Déficit généralement inné (mutation),
parfois acquis (immunologique)

Maladie hémorragique



Hémophilie : physiopathologie



Maladie héréditaire

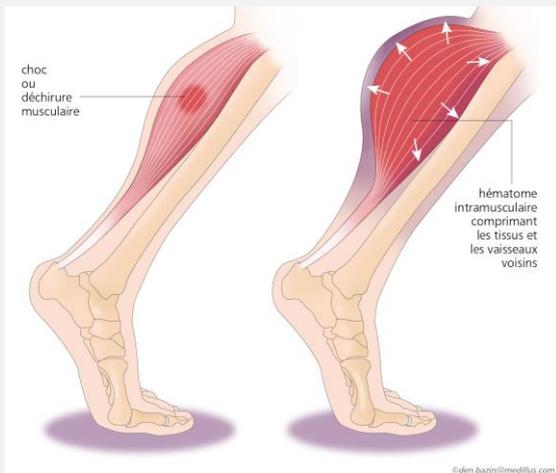
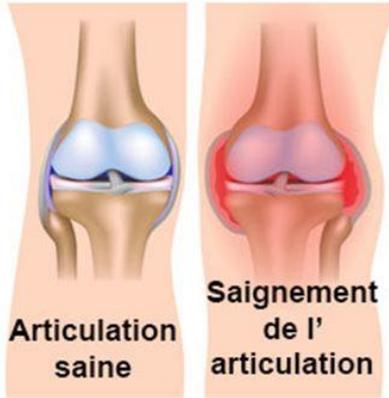
- Liée à l'X = transmise par la mère
- Récessive = femme non (rarement) atteinte
- Gène codant pour FVIII ou FIX localisé sur chromosome X

Le phénotype de la maladie dépend du taux de facteur circulant (activité plasmatique)

- Hémophilie mineure : taux de facteur > 5%.
Saignements rares, généralement provoqués
- Hémophilie modérée : taux de facteur 1-5%.
Saignements provoqués fréquents, spontanés rares
- **Hémophilie sévère : taux de facteur < 1%.**
Saignements provoqués et spontanés fréquents

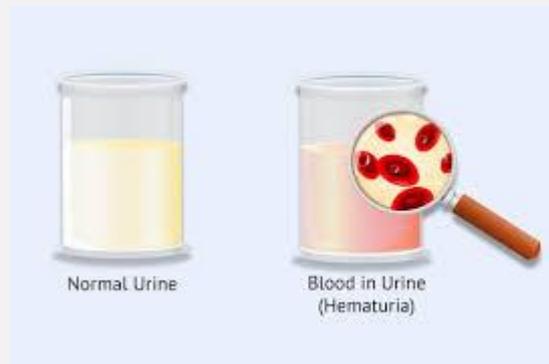
Hémophilie : physiopathologie

Hémarthrose



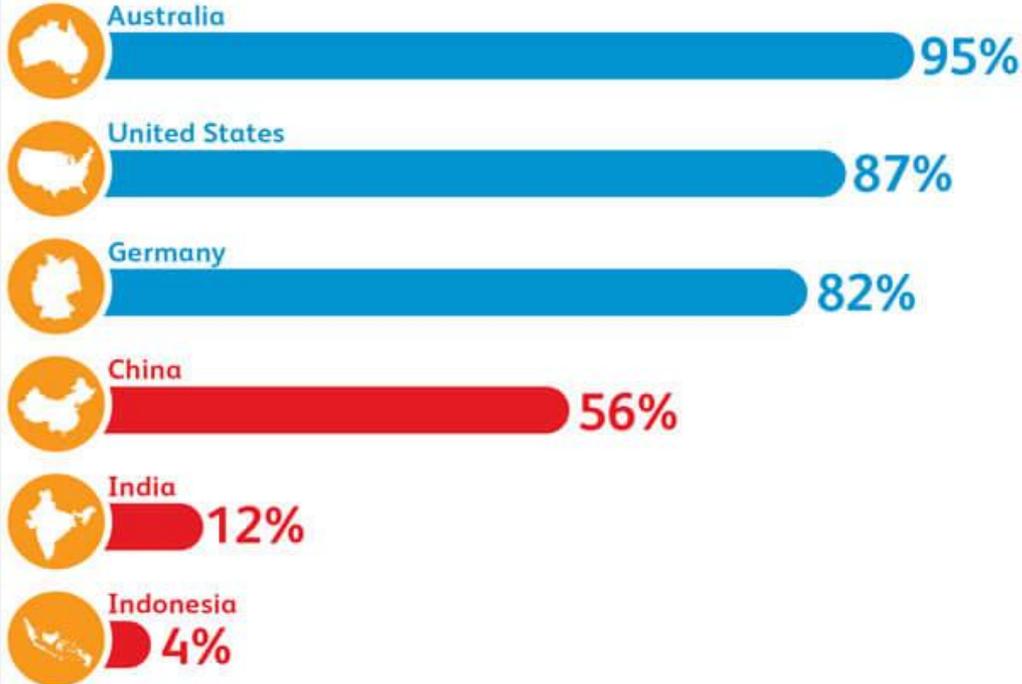
- Hémorragies provoquées :
ecchymoses, coupures, chirurgie, extraction dentaire...
Hémophilie mineur, modérée, sévère

- Hémorragies spontanées :
hémarthroses, hématomes, hématuries
Surtout Hémophilie sévère



Hémophilie : Prévalence

DISPARITIES IN DIAGNOSIS OF HEMOPHILIA



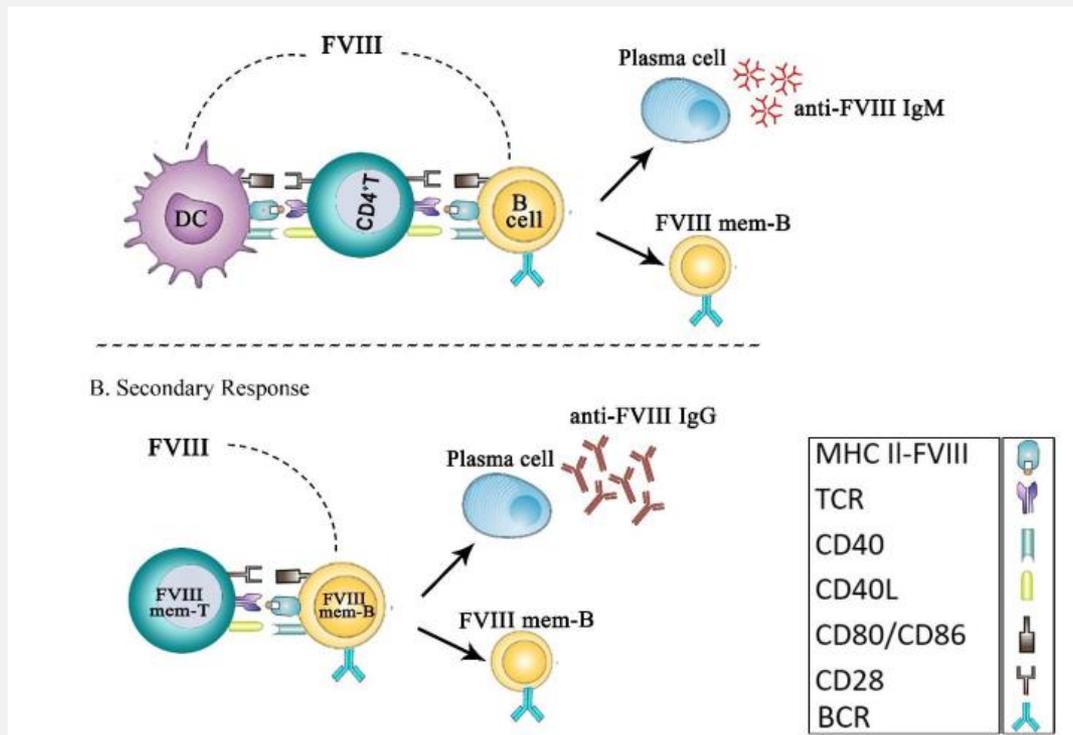
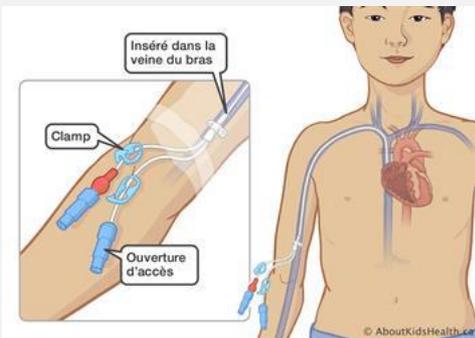
Source: O'Mahoney B. "Expanding Hemophilia Care in Developing Countries" SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 31, NUMBER 5 2005.

- Hémophilie A (FVIII) : 1/6 000 ♂
- Hémophilie B (FIX) : 1/30 000 ♂
- Environ ½ = hémophilie sévère
- Estimation = seulement 20% de hémophiles sont diagnostiqués et ont accès aux soins
- Soins coûteux ~150 000 \$/an

Hémophilie : Traitements

Traitements substitutifs.... Complicés et Onéreux

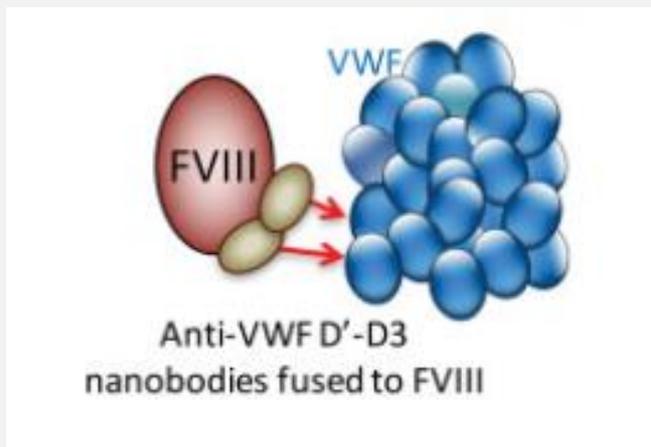
- Administration Intra-veineuse
- Administration fréquente 2-3 X par semaine (peut nécessiter la pose d'un cathéter)
- Immunisation (environ 30% des HA sévères)



Hémophilie : Traitements

Facteurs à ½ vie allongée

- FVIII ~24H (vs ~12H, ↗~2X); FIX ~96H (vs 24H, ↗~4X)
- FVIII/FIX PEGylé : ↗ Propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques
 - ↳ immunogénicité
- FVIII/FIX fusionnées avec fragment Fc / Albumine : protège de la dégradation et facilite le recyclage
- FVIII à affinité augmentée pour le facteur Willebrand (vWF) : FVIII simple chaîne, fusionné à 1 nanobody



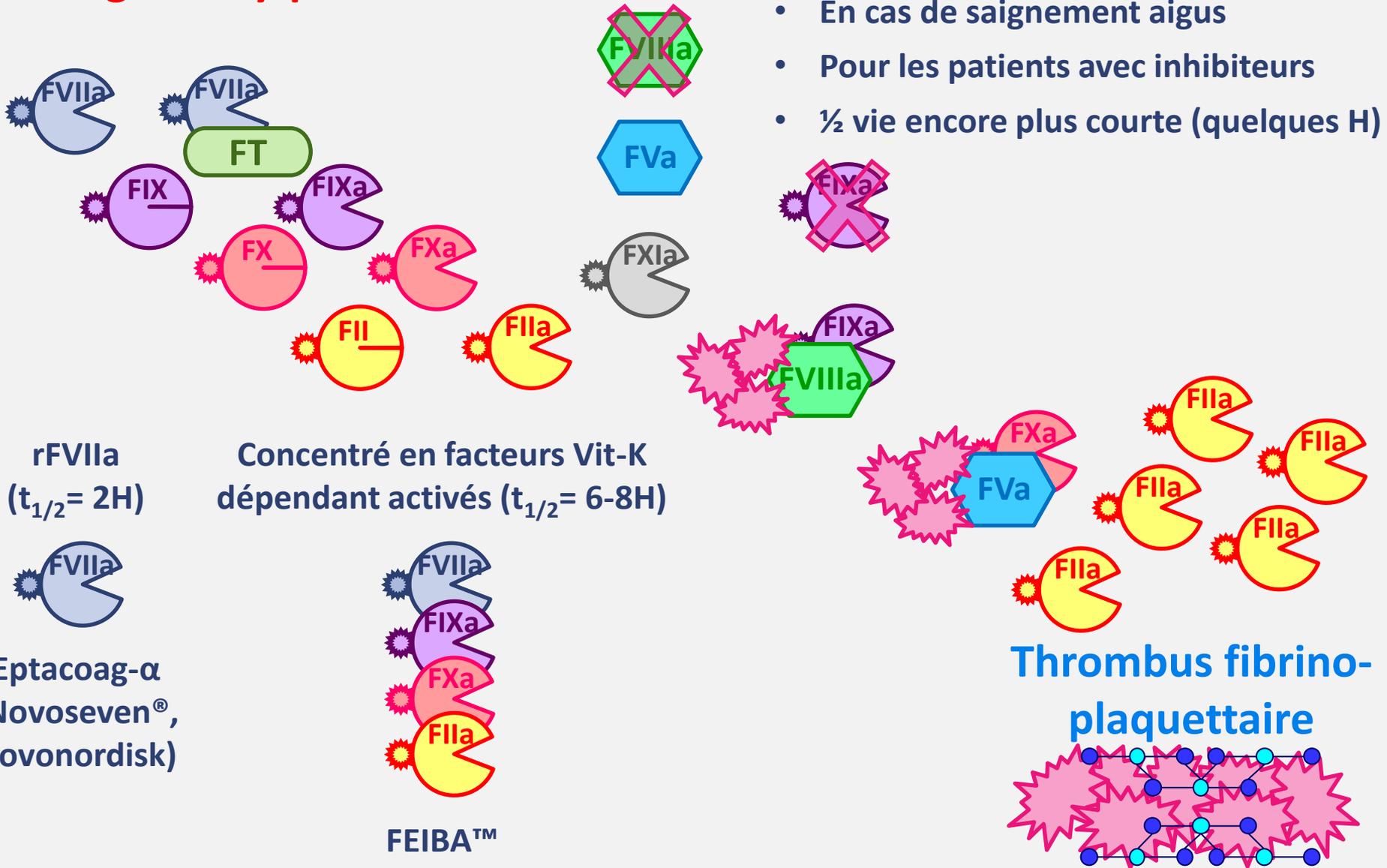
Hémophilie : Traitements

Thérapie génique

- Hémophilie = maladie monogénique
- Synthèse des facteurs de la coagulation dans le foie ⇒ Transfert de gène par AAV à tropisme hépatique
- Bénéfices :
 - Augmentation du taux de facteur
 - Diminution des évènements hémorragiques chez patients traités
 - Diminution du recours à d'autres traitements contre hémophilie
 - Améliore le confort de vie des patients
- Limites
 - Inflammation hépatique
 - Effets peu prédictibles inter-individus
 - Développement d'Ac anti-AAV, possible qu'1 seule fois
 - Développement d'Ac anti-facteur !!
 - Diminution progressive de l'efficacité au cours du temps (8-10 ans)
- Roctavian (FVIII, HA) approuvé en 2022, Hemgenix (FIX, HB) approuvé en 2023 par l'AEM

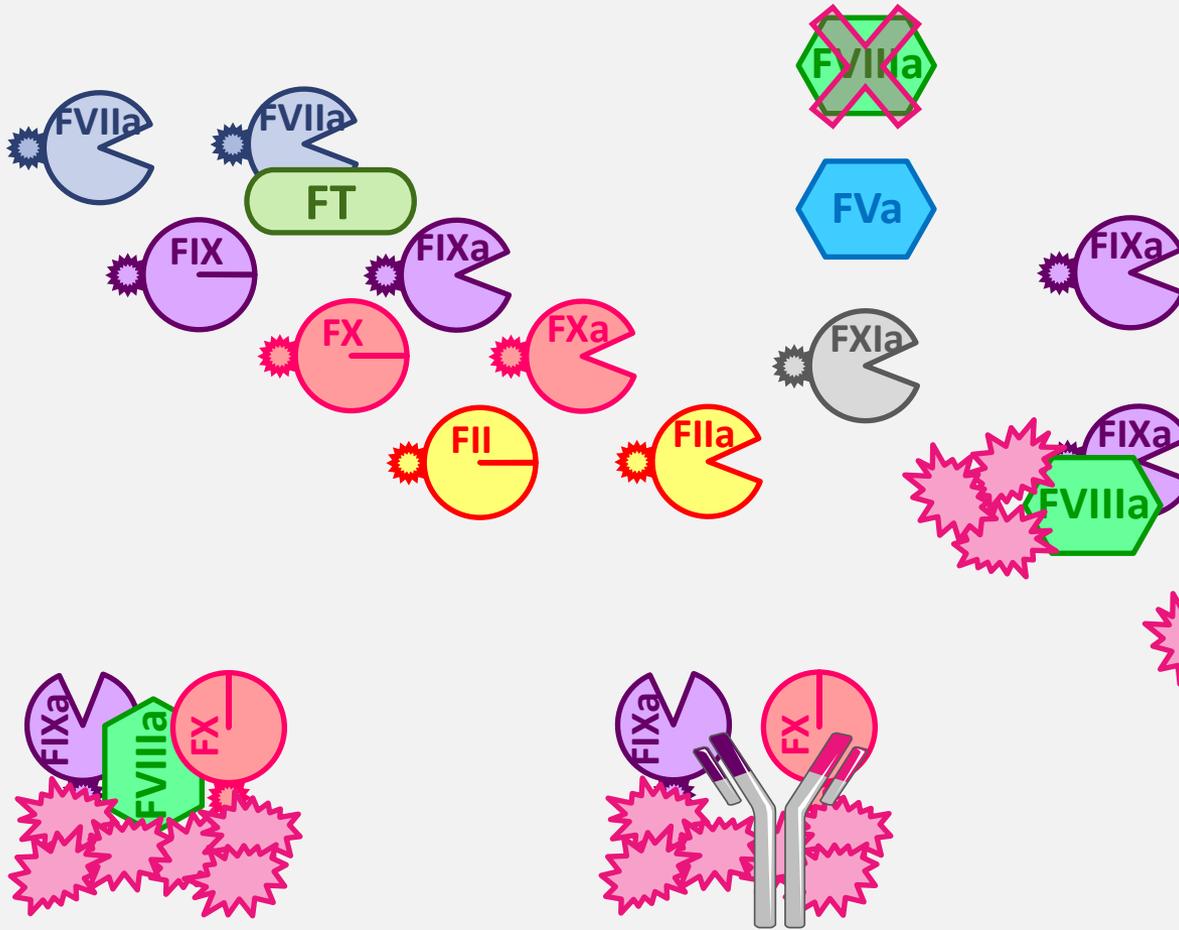
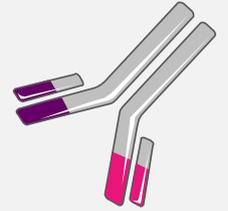
Hémophilie : Traitements

Agents By-passants



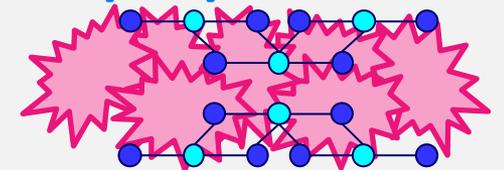
Hémophilie : Traitements

Non-replacement therapy = Emicizumab



- Ac humanisé bi-spécifique
- Reconnaît FIX(a) et FX(a)
- Mime action du FVIII

Thrombus fibrino-plaquettaire

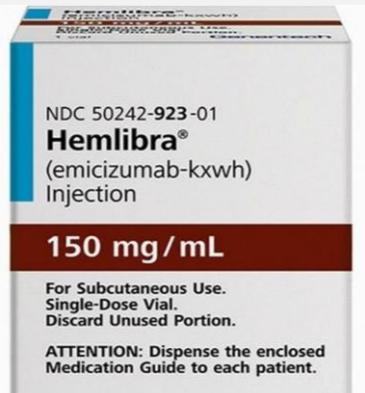


Formation d'un complexe trimoléculaire : FIXa/FVIIIa/FX sur la surface des plaquettes activées \Rightarrow accélération activation FX en FXa

Hémophilie : Traitements

Emicizumab (Hemlibra[®], Roche)

- AMM 2018
- Hémophilie A uniquement !!
- Avec/sans Inhibiteurs
- $T_{1/2} = 30$ jours !!
- Administration sous cutanée !!
- 1 fois/semaine (début), puis 1 fois /2 à 4 semaines



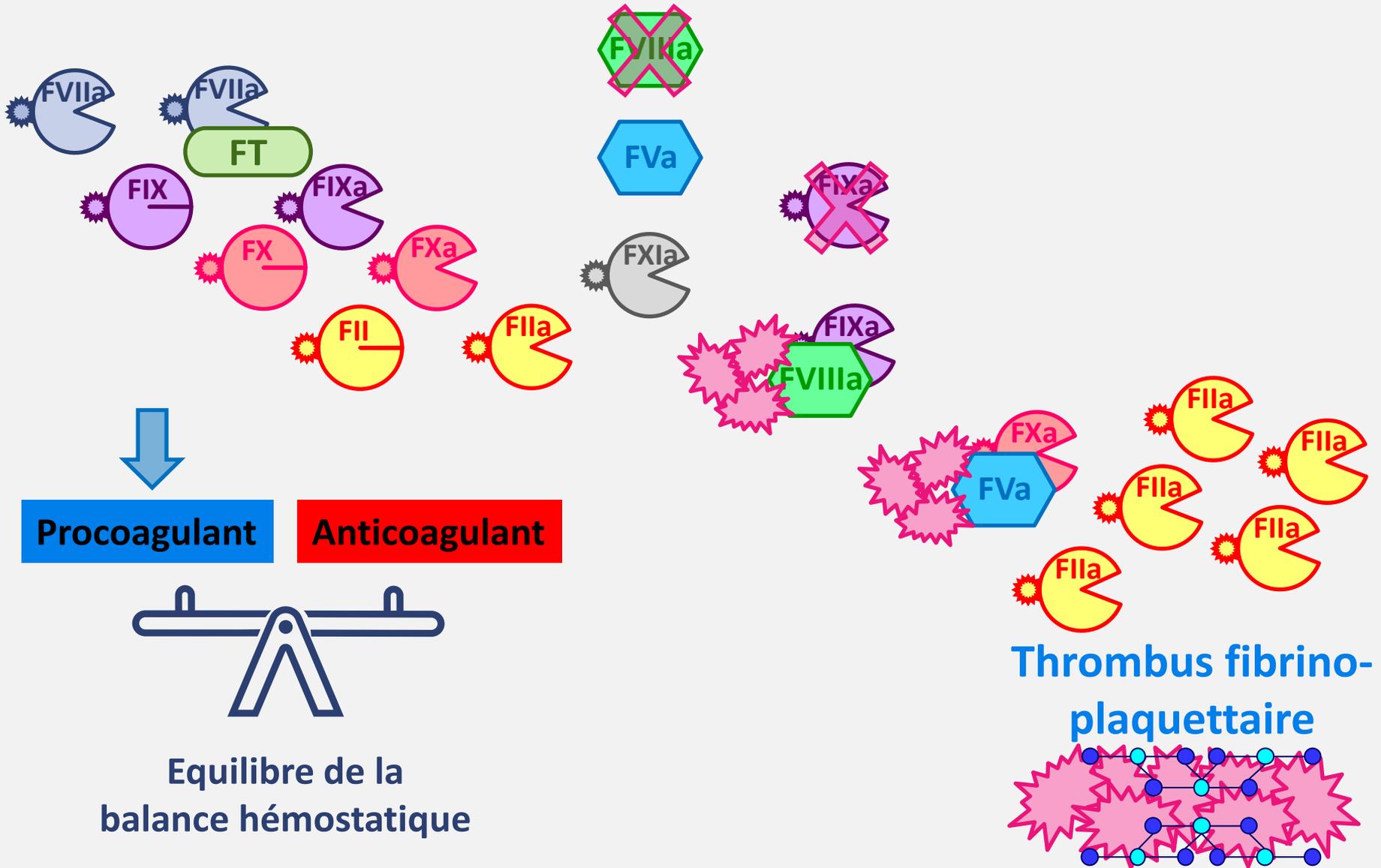
- Avancée Majeure dans la prise en charge de l'hémophilie
- Mais....
 - Hémophilie B ?
 - Inefficace face à saignements aigus (trauma/chirurgie)
 - Peut être thrombogène (non régulé, contrairement au FVIIIa)

FVIIIa	ACE910/Emicizumab
Multiple sites of interaction	Single sites of interaction
High affinity for enzyme & substrate (low to high nanomolar range)	Low affinity for enzyme & substrate (micromolar range)
Specific for FIXa and FX (no binding to FIX and FXa)	No distinction between zymogen and enzyme (FIX vs FIXa and FX vs FXa)
Full cofactor activity <ul style="list-style-type: none"> - promotes phospholipid binding - stabilizes FIXa active site - bridges FIXa to FX 	Partial cofactor activity <ul style="list-style-type: none"> - bridges FIXa to FX
Enzyme and substrate are in excess over cofactor	Antibody is in excess over enzyme and substrate
FVIIIa has on/off mechanism	Emicizumab has no on/off mechanism
High level of self-regulation	Low level of self-regulation

Figure 1. Schematic representation of how FVIIIa and ACE910/emicizumab promote FXa generation. Comparison of the various differences in the interactions with enzyme and substrate between FVIIIa and ACE910/emicizumab. In the left panel, FVIIIa is bound to the phospholipid surface only by its C2 domain.^{53,54} Other models predict that also the C1 domain may contribute directly to phospholipid binding (eg, see Meems et al⁵⁵).

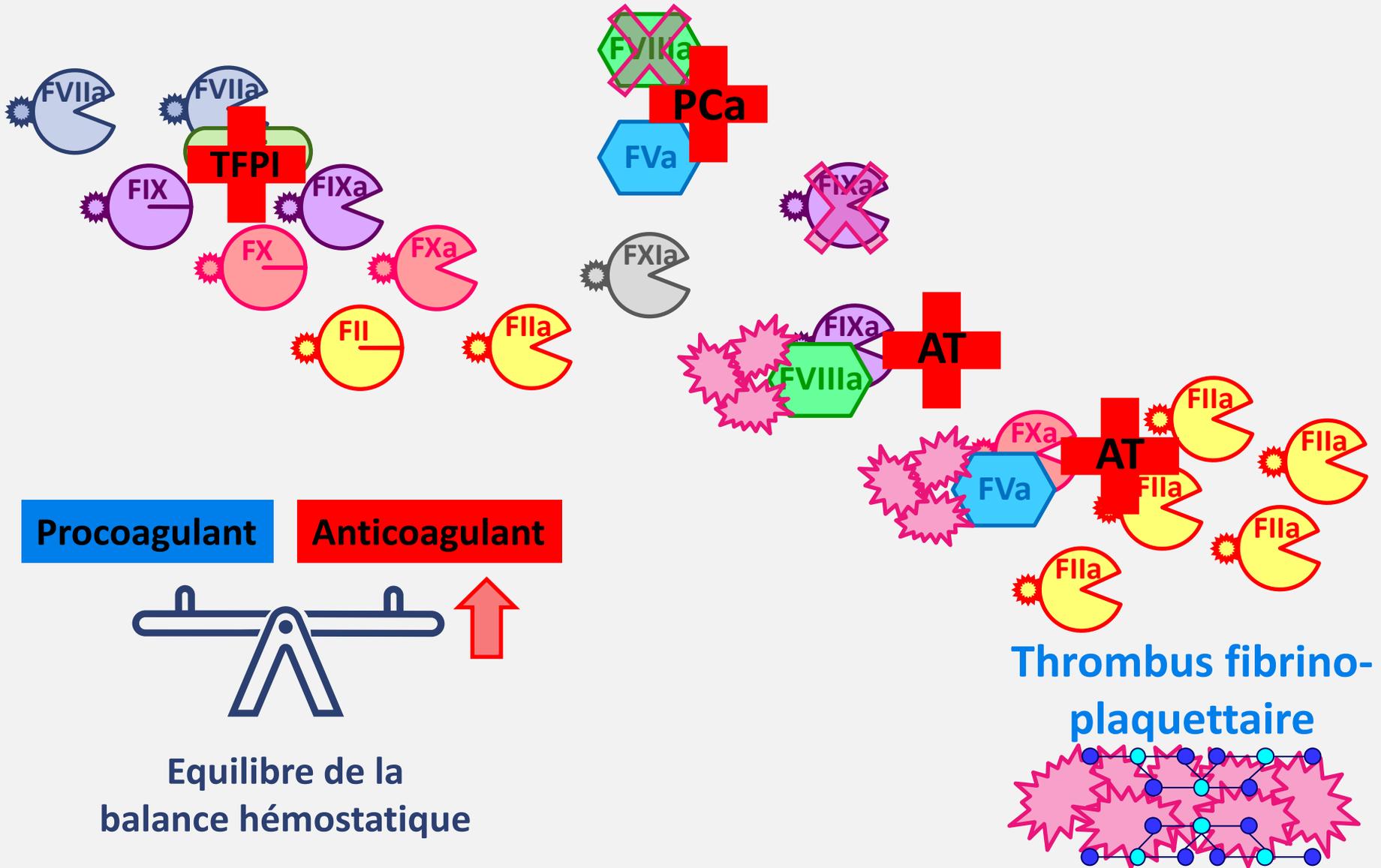
Hémophilie : Traitements

Rebalancing therapy



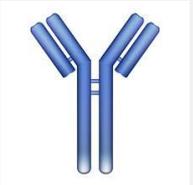
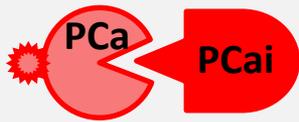
Hémophilie : Traitements

Rebalancing therapy : inhibition des anticoagulants naturels

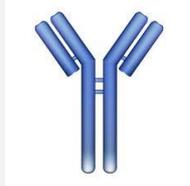


Hémophilie : Traitements

Rebalancing therapy : inhibition des anticoagulants naturels

Cibles	Méthode	Molécules
 TFPI	 Ac humanisés anti-TFPI	Concizumab (Novonordisk) Marstacimab (Pfizer) Befovacimab (Bayer)
 AT	 siRNA bloque production AT	Fitusiran (Sanofi)
 PCa	 Inhibiteur enzymatique spécifique de la PCa	SerpinPC

Ac Anti-TFPI



Ac humanisés
anti-TFPI

Concizumab (Novonordisk)
Marstacimab (Pfizer)
Befovacimab (Bayer)

Administration sous cutanée

	Mécanisme d'action	Développement clinique	Effets indésirables
Befovacimab	Bloquent l'inhibition des FVIIa et FXa par le TFPI ⇒ activité procoagulante in- vitro et in-vivo	Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Phase 2 terminée	Thrombose (~10%)
Concizumab		Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Autorisation d'Accès Précoce (pré-AMM, oct 2023)	Ac anti-molécule (~10%, peuvent être neutralisants)
Marstacimab		Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Phase 3 en cours (AMM...).	Ac anti-molécule (~10%, aucun neutralisant)

si RNA anti-AT

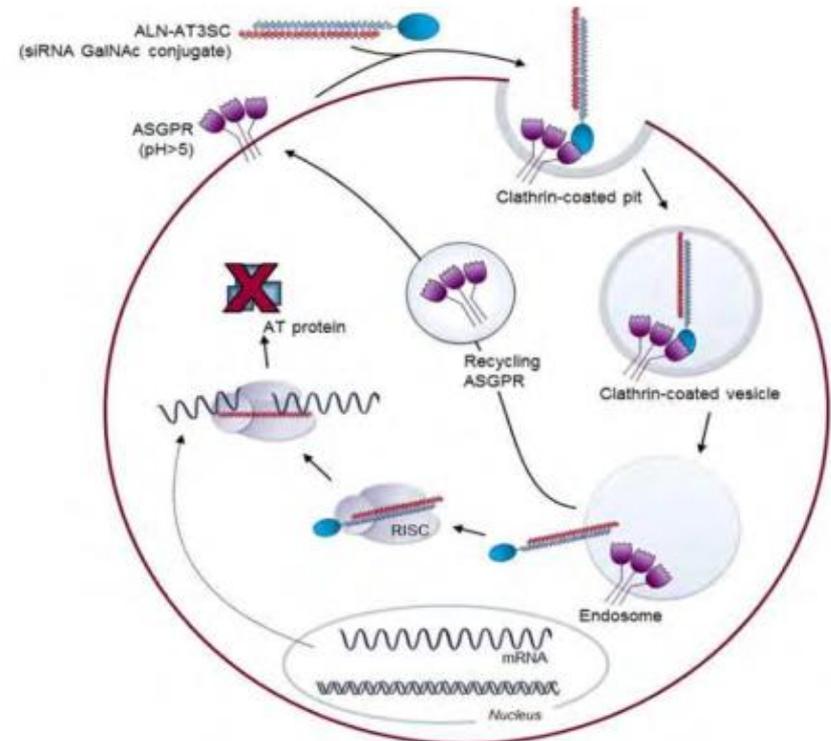


siRNA bloque
production AT

Fitusiran (Sanofi)

Mécanisme d'action du fitusiran

- Adressage siRNA vers hépatocytes (groupement galactose en 3' interagit avec récepteur au galactose sur hépatocytes)
- Appariement siRNA avec ARNm codant pour AT = fragment d'ARN double brin
- Activation du système « RISC » (RNA Induced Silencing Complex)
- Dégradation de l'ARNm de l'AT, diminue niveau de traduction et donc de production d'AT



si RNA anti-AT



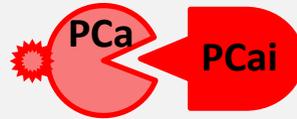
siRNA bloque
production AT

Fitusiran (Sanofi)

Bénéfices/risques du Fitusiran

- **Bénéfices (essais cliniques de phase 3 en cours, AMM en cours) :**
 - Administration sous cutanée 1X/mois (amélioration du confort de vie des patients)
 - Diminue taux d'AT (<30%)
 - Diminue taux d'évènements hémorragiques
 - Efficace sur HA ou HB avec ou sans Inhibiteur
 - Peu de variation inter-individus, effets prédictibles en fonction du taux d'AT
 - Facilement dosable (taux d'AT) et facilement réversible (administration d'AT)
- **Limites :**
 - Délais d'action (15 jours à 1 mois)
 - Effets perdurent dans le temps
 - Majoration du risque thrombotique (~6%/an)

Inhibiteur de la PCa



Inhibiteur enzymatique spécifique de la PCa

SerpinPC

- Homologies structurales et fonctionnelles entre les enzymes de la coagulation
- Déficit : inhiber spécifiquement la PCa (la seule avec activité anticoagulante) et pas les autres enzymes (procoagulantes)
- Bioingénierie d'un inhibiteur sélectif pour la PCa basée sur la connaissance des relations structure-activité des enzymes de la coagulation

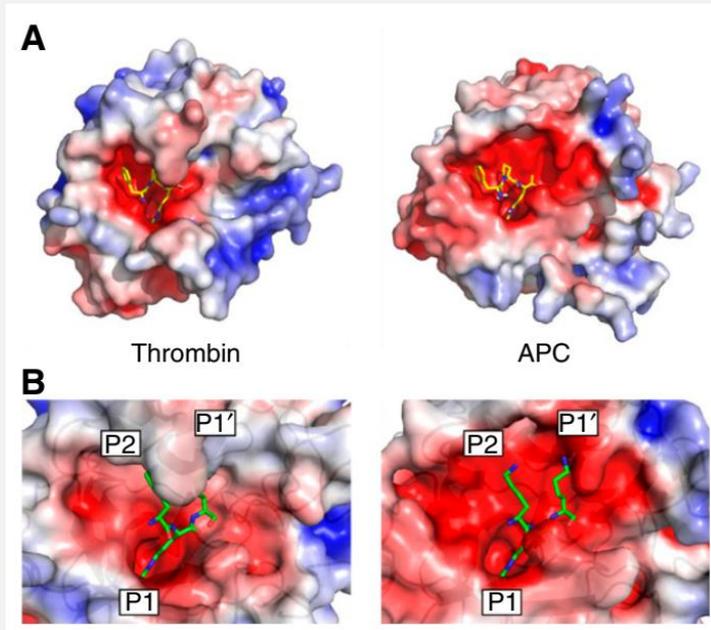
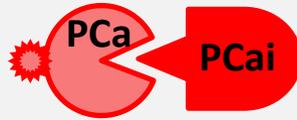


Table 2. Second-order rate constants of inhibition of thrombin, APC, fXa, and fXIa by α_1 AT variants

Variant	k_2 ($M^{-1} \cdot s^{-1}$)			
	Thrombin 	APC 	fXa 	fXIa 
PRS α_1 AT	$(2.93 \pm 0.18) \times 10^5$	$(1.08 \pm 0.071) \times 10^5$	$(4.13 \pm 0.24) \times 10^4$	$(4.00 \pm 0.13) \times 10^5$
KRS α_1 AT	$(5.10 \pm 0.28) \times 10^1$	$(6.48 \pm 0.71) \times 10^4$	$(3.93 \pm 0.31) \times 10^3$	ND
PRK α_1 AT	$(1.74 \pm 0.17) \times 10^2$	$(9.57 \pm 1.37) \times 10^4$	$(4.89 \pm 0.16) \times 10^3$	ND
KRK α_1 AT 	No detectable inhibition	$(1.51 \pm 0.17) \times 10^4$	$(1.16 \pm 0.10) \times 10^2$	$(4.71 \pm 0.37) \times 10^2$

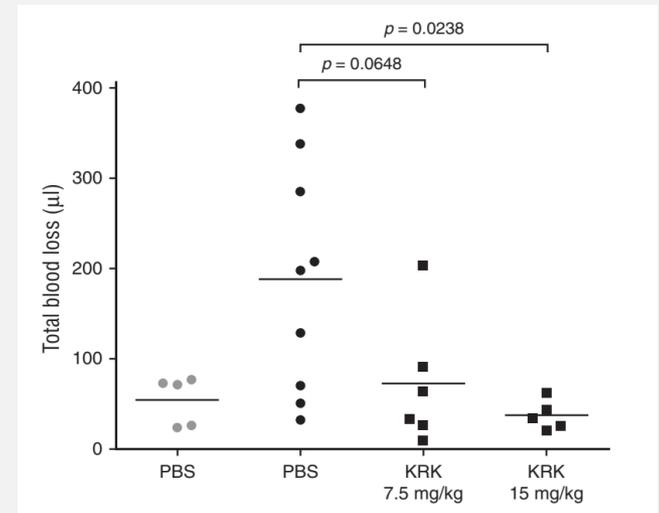
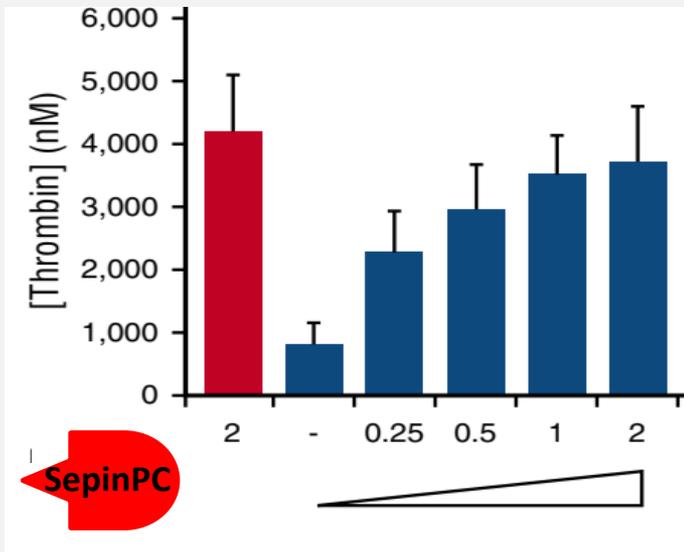
Inhibiteur de la PCa



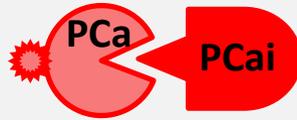
Inhibiteur enzymatique
spécifique de la PCa

SerpinPC

Efficacité préclinique de la SerpinPC



Inhibiteur de la PCa



Inhibiteur enzymatique
spécifique de la PCa

SerpinPC

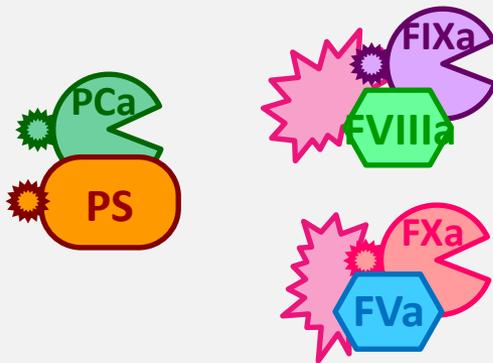
Efficacité clinique de la SerpinPC

- Essais cliniques phase 2 en cours (1er essai phase 1 commencé en 2020)
- HA et HB avec ou sans I
- Administration sous-cutanée 1X/mois
- Résultats préliminaires en 2022 (faible nombre de patients traités = 35)
- Diminution des évènements hémorragiques
- Pas d'évènement thrombotique reporté
- Développement Ac anti-SerpinPC (non neutralisant) chez 2 patients
- Poursuite essais cliniques approuvée par FDA en 2023...



Autres cibles

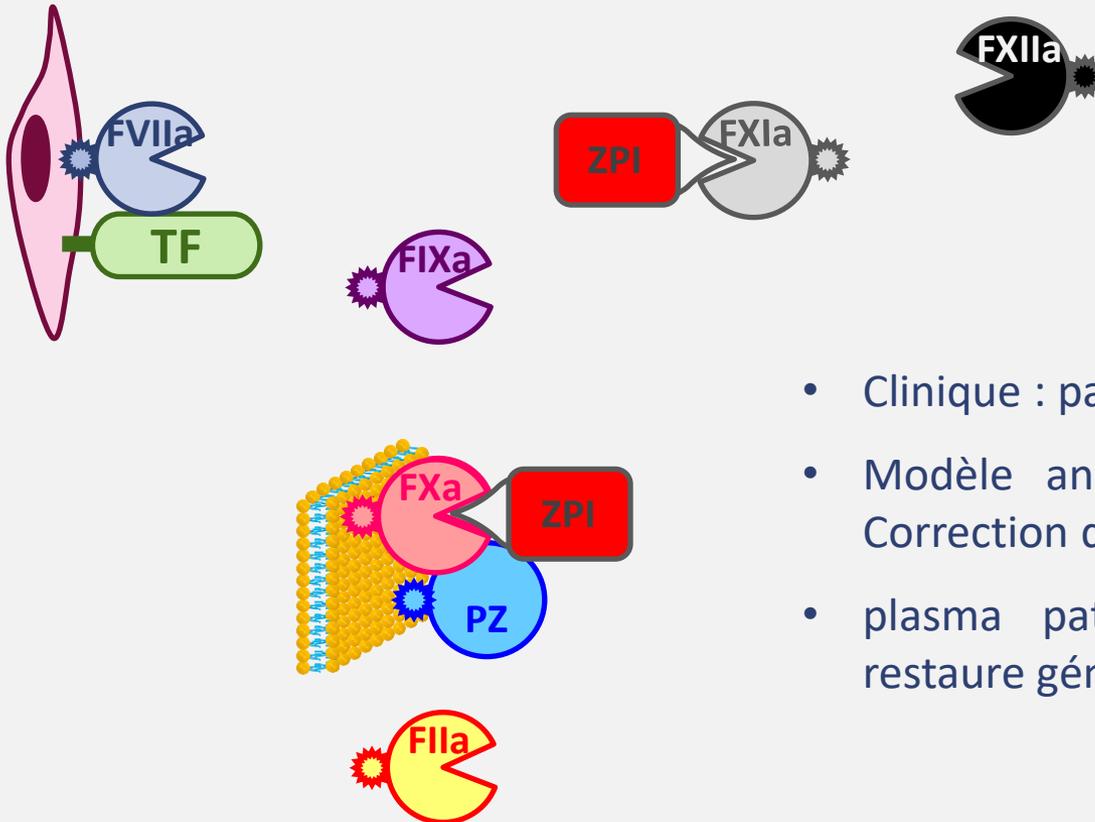
- **Système anticoagulant PCa/PS**



- PS cofacteur de la PCa
- Déficit en PS \Rightarrow majoration risque thrombose
- Modèle animal : souris $FVIII^{-/-}$ + $PS^{+/-}$ = Correction du phénotype hémorragique
- Développement d'un siRNA anti-PS
- Efficacité pour le traitement de l'hémophilie prouvé sur modèle animal...

Autres cibles

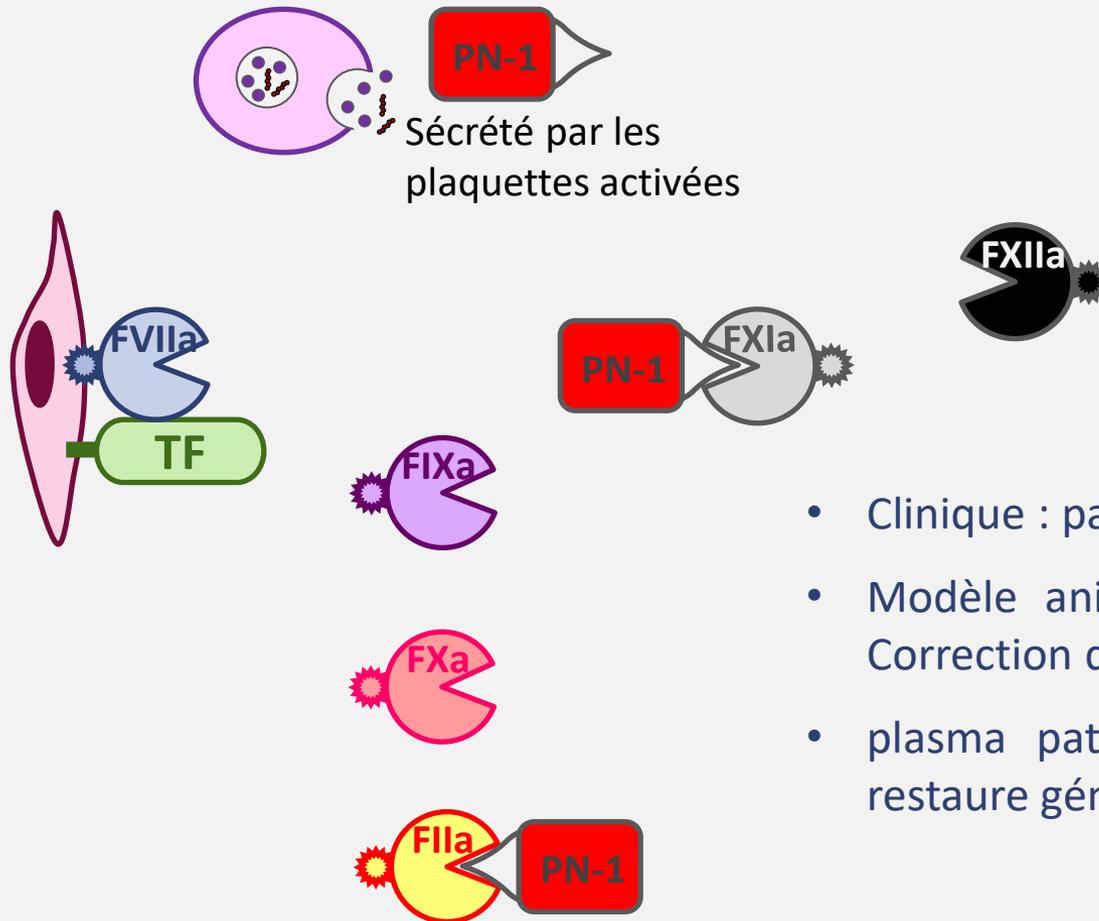
- Système anticoagulant PZ/ZPI



- Clinique : pas associé à risque de thrombose
- Modèle animal : souris FVIII^{-/-} + ZPI^{-/-} = Correction du phénotype hémorragique
- plasma patients hémophile + Ac anti-PZ, restaure génération IIa normale

Autres cibles

- Système anticoagulant de la PN-1



- Clinique : pas associé à risque de thrombose
- Modèle animal : souris FVIII^{-/-} + PN-1^{-/-} = Correction du phénotype hémorragique
- plasma patients hémophile + Ac anti-PN-1, restaure génération IIa normale