

# THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE B

Guide du patient

---





Vous avez reçu cette brochure, car votre médecin vous a parlé de nouveaux traitements pour l'hémophilie B sévère à modérément sévère, comme la thérapie génique.

Cette brochure a été conçue en collaboration avec le Dr K. Peerlinck, professeur émérite, dans l'objectif d'expliquer ce qu'est la thérapie génique pour l'hémophilie B, comment elle fonctionne et à quels patients atteints d'hémophilie B elle peut s'adresser. Les informations sont présentées sous la forme de questions et de réponses. Vous pouvez lire la brochure de bout en bout, mais vous pouvez aussi sélectionner les questions (et les réponses) les plus importantes à vos yeux. Toutefois, si vous envisagez de suivre une thérapie génique, il est vivement conseillé

de lire la brochure dans son intégralité.

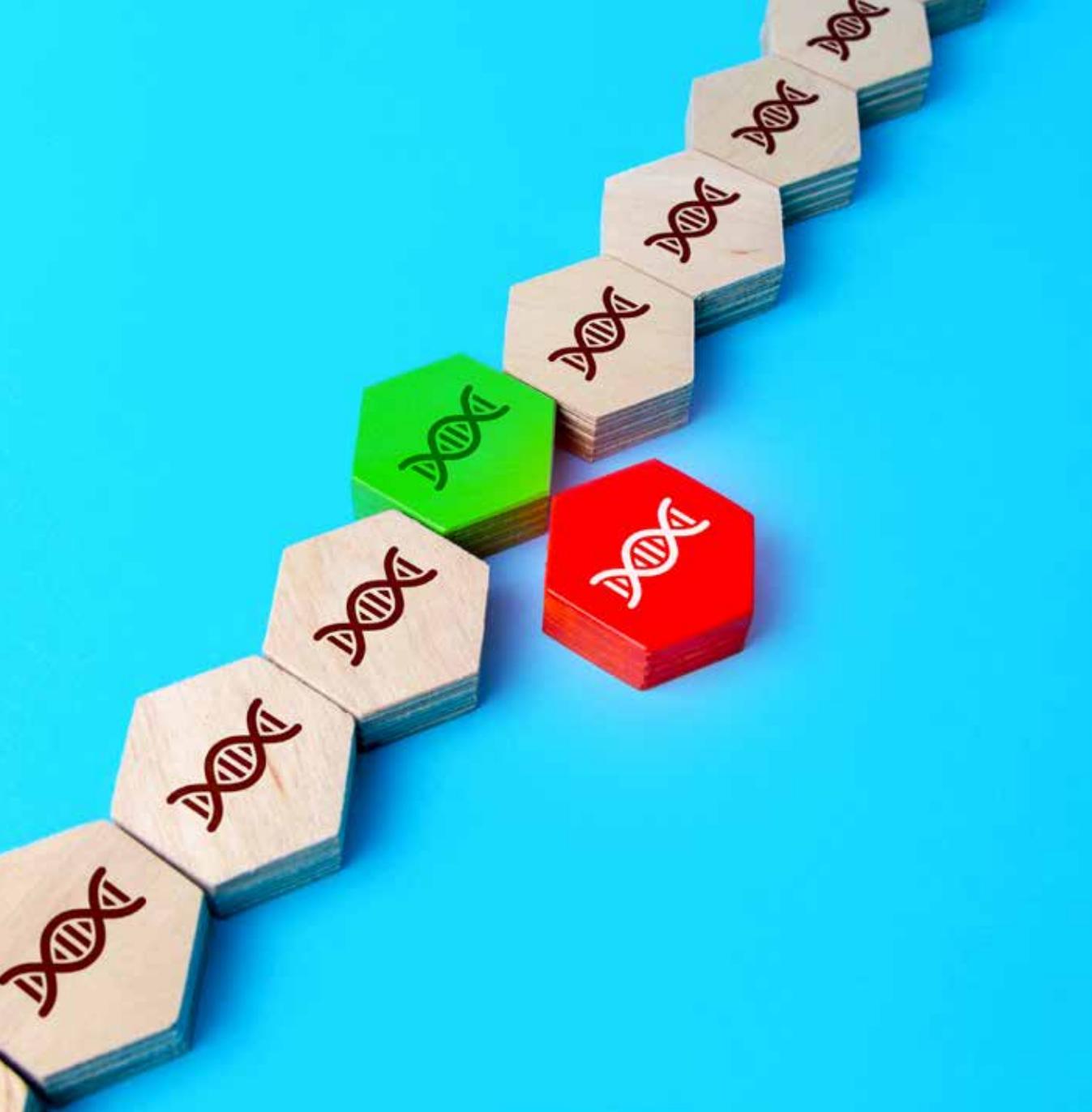
La décision de passer à la thérapie génique est une décision que vous devez prendre ensemble, votre médecin traitant, vous et votre famille et/ou vos aidants. Vous devez également savoir que tous les patients atteints d'hémophilie B ne sont pas nécessairement éligibles à recevoir ce traitement. Cette brochure vous en apprendra davantage sur ce point.

La thérapie génique est un traitement exceptionnel ; il est important que vous soyez bien informé des avantages et des inconvénients, des effets secondaires éventuels et des complications possibles (cette brochure vous les explique). Prenez suffisamment de temps pour traiter et digérer toutes les informations. Cette

brochure mentionne aussi d'autres sources d'information que vous pouvez consulter pour en savoir plus sur la thérapie génique pour l'hémophilie B.

Vous pouvez compter sur votre médecin, votre infirmière et le personnel du centre de référence de l'hémophilie pour vous informer, évaluer vos attentes et vous accompagner dans ce processus décisionnel.

Après avoir digéré toutes les informations et avoir eu différents entretiens avec votre médecin traitant, il se peut que vous décidiez que vous ne souhaitez pas de thérapie génique. Vous pouvez naturellement changer d'avis plus tard. Dans ce cas, n'hésitez pas à demander de nouvelles informations à votre médecin.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>Qu'est-ce qu'une thérapie génique ?</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Qu'est-ce qu'une thérapie génique pour l'hémophilie ?</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Quel est l'objectif d'un traitement par thérapie génique pour l'hémophilie B ?</b> ..	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>La thérapie génique pour l'hémophilie est-elle toujours efficace chez tous les patients ?</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>Une thérapie génique est-elle sans danger ?</b> .....	<b>26</b>
	<i>5.1 Quels sont les effets secondaires de la thérapie génique pour l'hémophilie B ?</i> .....	<i>32</i>
	<i>5.2 Une thérapie génique est-elle associée à certains risques ?</i> .....	<i>35</i>
<b>6</b>	<b>Où en sont les connaissances sur la thérapie génique pour l'hémophilie ?</b> .	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Quels sont les avantages et les inconvénients d'une thérapie génique médiée par AAV pour l'hémophilie B ?</b> .....	<b>41</b>
	<i>7.1 Les avantages de la thérapie génique médiée par AAV</i> .....	<i>41</i>
	<i>7.2 Les inconvénients de l'actuelle thérapie génique médiée par AAV</i> .....	<i>43</i>
<b>8</b>	<b>Puis-je prendre moi-même la décision de recevoir une thérapie génique ou non ?</b> .....	<b>45</b>

**9 Suis-je éligible à ce traitement ? .....46**

9.1 Quels sont les patients candidats à une thérapie génique pour l'hémophilie B ?..... 47

9.2 Ne suis-je pas trop âgé pour recevoir une thérapie génique ?..... 49

9.3 J'ai eu une hépatite C/hépatite B /Je suis séropositif pour le VIH.  
Puis-je recevoir une thérapie génique ? ..... 49

9.4 Si je ne suis pas éligible à la thérapie génique maintenant, puis-je l'être plus tard ? ... 50

9.5 J'ai une immunité réduite. Puis-je recevoir une thérapie génique ? ..... 50

9.6 Y a-t-il d'autres conditions à remplir ? ..... 50

**10 Que puis-je attendre de la thérapie génique ? .....57**

10.1 Serai-je guéri de mon hémophilie après la thérapie génique ?..... 57

10.2 Combien de temps après l'administration, la thérapie génique sera-t-elle efficace ?.. 58

10.3 Aurai-je encore besoin d'un traitement prophylactique ? ..... 58

10.4 Aurai-je encore des hémorragies ? ..... 59

10.5 Pourrai-je pratiquer tous les sports que je veux ? ..... 60

10.6 Puis-je encore recevoir un facteur IX de coagulation en cas, par exemple,  
d'intervention chirurgicale ? ..... 60

10.7 Mes douleurs (articulaires) vont-elles disparaître ?..... 61

10.8 Si l'effet de la thérapie génique s'estompe avec le temps,  
pourrai-je à nouveau recevoir une thérapie génique ? ..... 61

**11 Quel est le coût de la thérapie génique ? .....62**

**12 Où puis-je trouver des informations sur la thérapie génique dans l'hémophilie B ? .....63**

**13 Comment le traitement et l'administration se déroulent-ils ? .....64**

13.1 Comment la thérapie génique est-elle administrée ? ..... 64

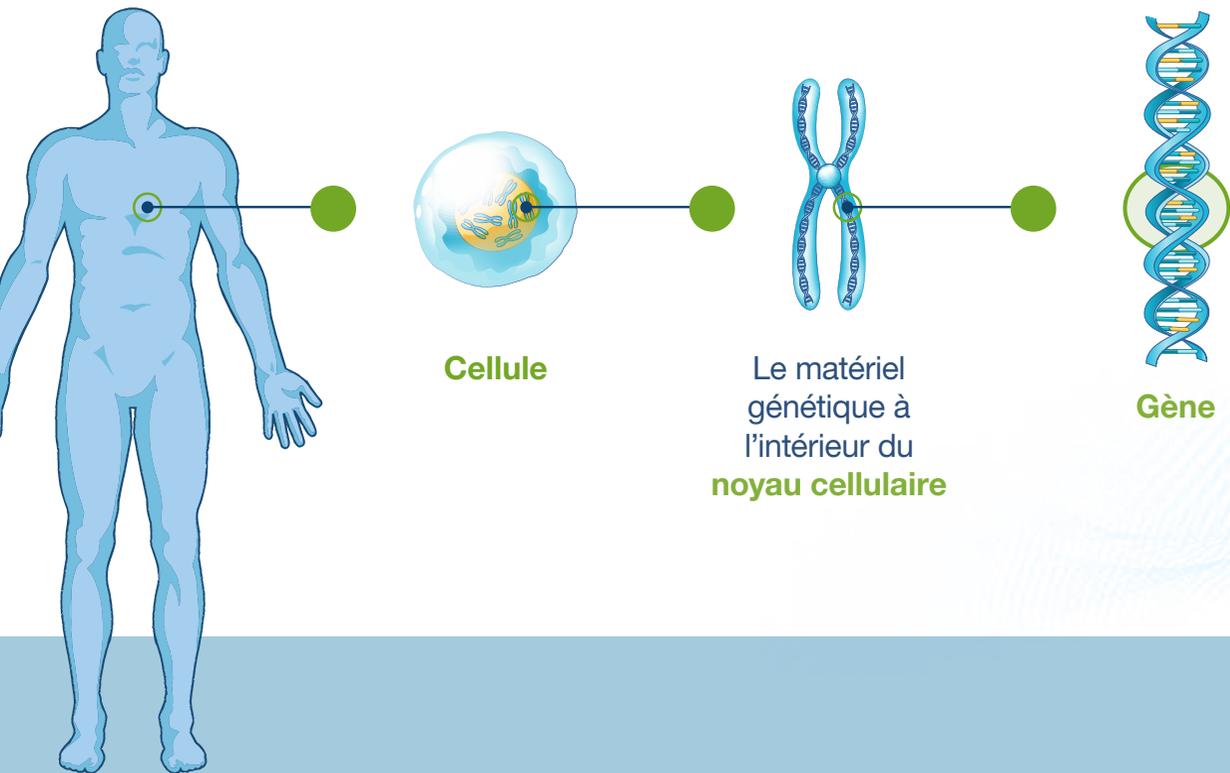
13.2 À quel moment le traitement commence-t-il à agir ? ..... 65

**14 Et après ? Que se passe-t-il après l'administration ? .....65**

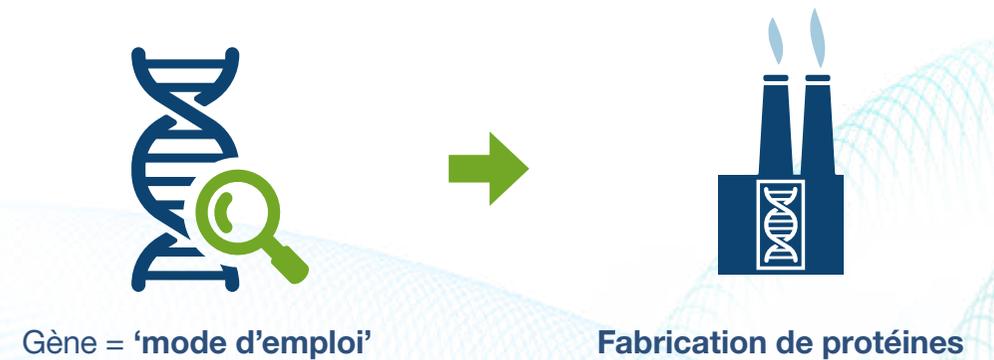
**15 Références.....66**

## 1. QU'EST-CE QU'UNE THÉRAPIE GÉNIQUE ?

La thérapie génique est un nouveau traitement pour différentes maladies génétiques, dont l'hémophilie B. Il existe déjà quelques thérapies géniques disponibles pour d'autres maladies. La thérapie génique pour l'hémophilie B est en cours d'évaluation dans le cadre d'études cliniques.



Le noyau de chaque cellule du corps humain renferme des **gènes**. Les gènes contiennent le mode d'emploi qui dit à nos cellules ce qu'elles doivent faire, par exemple **fabriquer les protéines dont le corps a besoin**.<sup>1</sup>





Avec hémophilie



Sans hémophilie

Parfois, les gènes connaissent des **modifications** ou '**mutations**'. Beaucoup de ces modifications sont sans danger et sans conséquences néfastes, mais d'autres entraînent des **maladies génétiques** comme l'**hémophilie**.<sup>1</sup>



Le gène ne contient pas les bonnes **instructions**



La cellule ne peut pas fabriquer les bons facteurs de **coagulation**



La thérapie génique apporte à l'organisme le gène **qui contient** les bonnes instructions

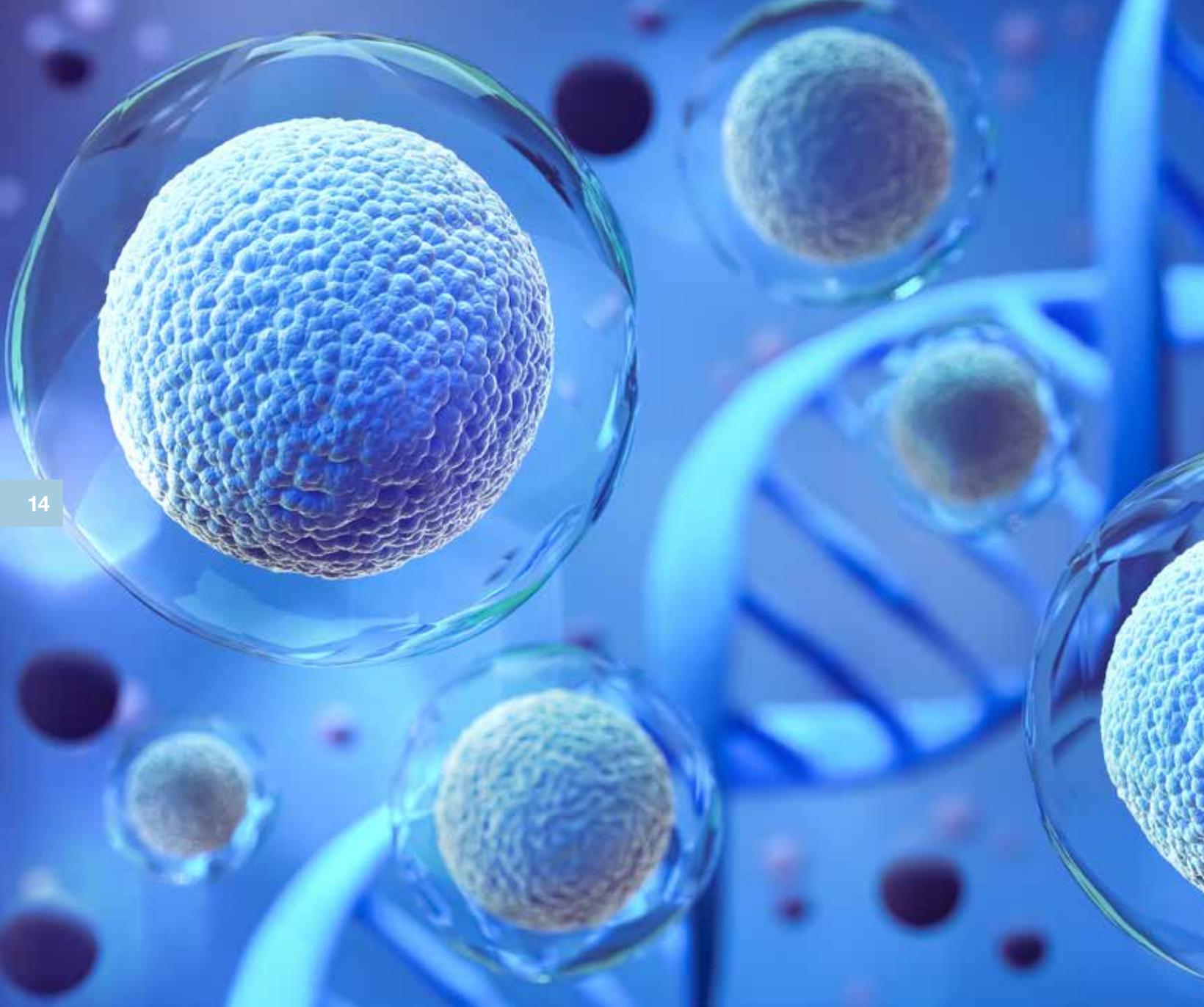
La thérapie génique est une nouvelle méthode visant à traiter une affection génétique en **introduisant un gène fonctionnel dans l'organisme**, ou en désactivant ou en modifiant le gène anormal responsable de la maladie.<sup>1</sup>

### Le saviez-vous ?

La thérapie génique fait l'objet de recherches **depuis plus de 50 ans**.<sup>2</sup> Il existe déjà quelques thérapies géniques disponibles pour des maladies rares telles que la dystrophie rétinienne et l'amyotrophie spinale.

(Luxturna Résumé des caractéristiques du produit, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_fr.pdf) (consulté en mai 2022). Zolgensma Résumé des caractéristiques du produit, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_fr.pdf) (consulté en mai 2022)).





## 2. QU'EST-CE QU'UNE THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE ?

L'hémophilie est provoquée par une **modification (mutation) du gène** qui contient les informations (le *'mode d'emploi'*) nécessaires à la fabrication du facteur de coagulation VIII (hémophilie A) ou du facteur de coagulation IX (hémophilie B). Suite à cette modification, l'organisme **ne fabrique pas ou ne fabrique que (trop) peu de facteurs de coagulation**, car les cellules du foie n'ont pas (assez) d'informations correctes (le *'mode d'emploi'*) pour produire le facteur de coagulation.<sup>3</sup>

Jusqu'à présent, ces patients reçoivent des **injections** de facteur de coagulation VIII ou IX. Leur sang contient ainsi assez de facteurs de coagulation pour assurer une bonne coagulation.<sup>4</sup>

La thérapie génique pour l'hémophilie vise à **corriger le déficit en facteur de coagulation** en délivrant une copie fonctionnelle du gène qui code pour le facteur de coagulation VIII ou IX **dans la cellule du foie du patient**. De ce fait, la cellule hépatique dispose des bonnes informations (le *'mode d'emploi'*) et peut **fabriquer elle-même le facteur de coagulation**, pendant une période prolongée.<sup>1</sup> Le gène muté du patient (qui a provoqué l'hémophilie) n'est ni remplacé, ni modifié, ni corrigé.

Pour délivrer le gène fonctionnel dans la cellule hépatique, nous avons besoin d'un moyen de transport adapté (*'un service de livraison'*). C'est ce que nous appelons **un vecteur**.<sup>5</sup> À l'heure actuelle, les vecteurs les plus efficaces pour la thérapie génique sont des vecteurs dans lesquels le gène fonctionnel est emballé dans l'enveloppe d'un virus non pathogène. Comme le virus est rendu inoffensif, il ne peut ni provoquer d'infection ni se multiplier.

Dans l'hémophilie, la thérapie génique la plus avancée et la plus étudiée est celle qui utilise le **virus adéno-associé (AAV) comme vecteur**. Il s'agit d'un virus inoffensif, dont les différents types sont indiqués par un numéro : AAV1, AAV2, AAV3... jusqu'à AAV12.<sup>6</sup> Les sous-types AAV5 et AAV8 sont bien absorbés dans le foie et sont utilisés dans l'hémophilie.<sup>6</sup>



1

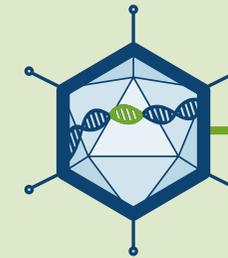
**Le gène fonctionnel**  
contient **les bonnes**  
instructions génétiques

2

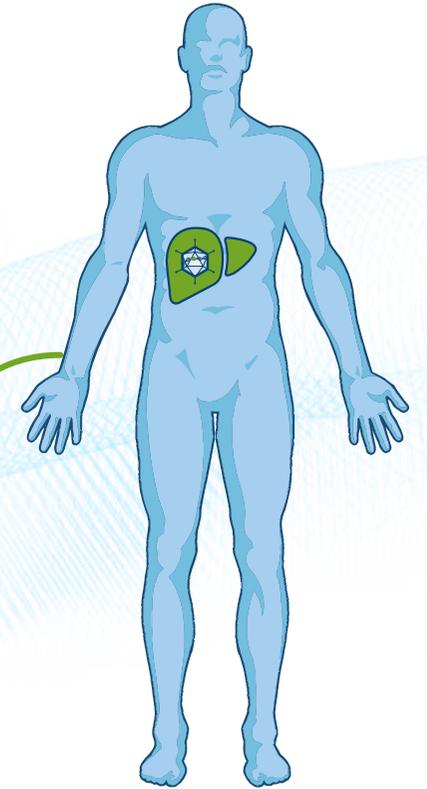
**Le vecteur**  
Le gène fonctionnel est placé  
dans un service de livraison  
spécialisé (vecteur), qui délivre  
le gène au foie

3

**La production**  
La cellule dispose  
désormais du bon  
**mode d'emploi**  
pour fabriquer les  
facteurs de coagulation



**Vecteur**  
Virus inoffensif =  
'service de livraison'



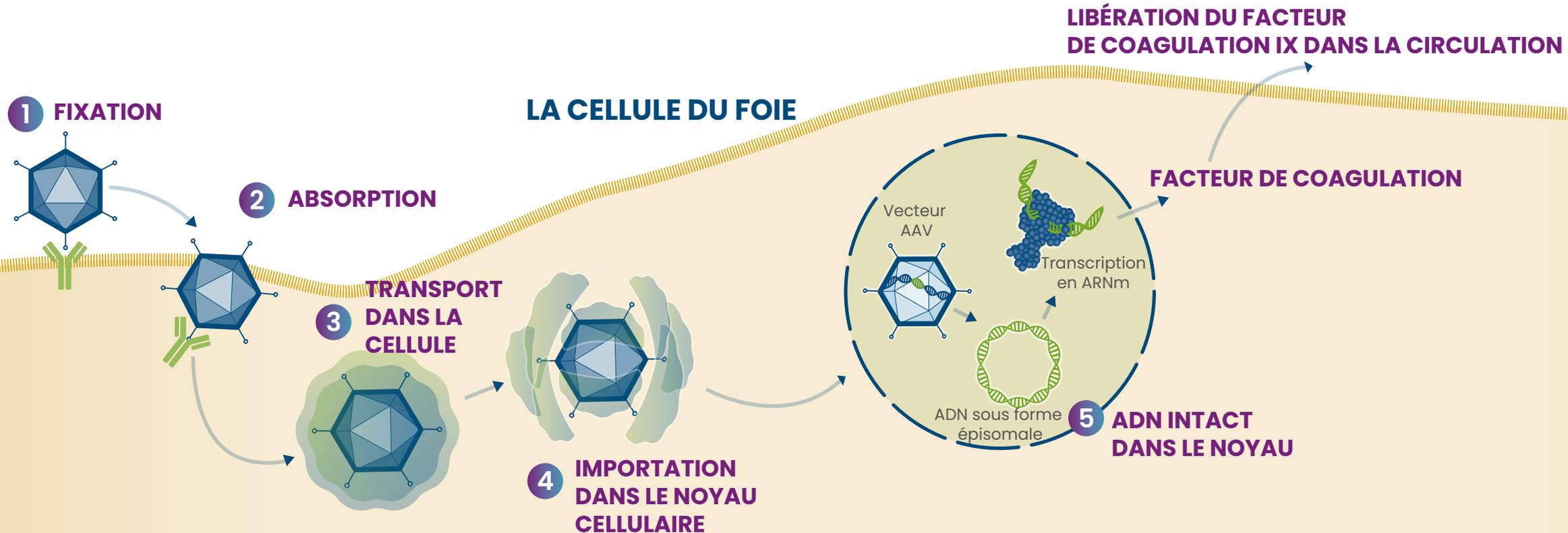
Ces virus adéno-associés (AAV) sont présents dans la nature. Au moment de développer une thérapie génique, les sociétés pharmaceutiques reproduisent artificiellement des virus AAV tels quels ou en les adaptant légèrement. Dans ce dernier cas, on les appelle des **vecteurs AAV recombinants ou rAAV**. Les développeurs y apportent aussi des **améliorations techniques** de sorte que, par exemple, les vecteurs AAV ne puissent être absorbés que par les cellules du foie, et non par exemple par cellules de l'estomac ou des muscles.<sup>5</sup>

En parallèle à ces vecteurs viraux, les thérapies géniques peuvent aussi utiliser des vecteurs qui ne sont pas des virus. Cette brochure n'aborde pas ce sujet.<sup>7</sup>

## La thérapie génique étape par étape :

- Le gène fonctionnel correct qui code pour le facteur de coagulation IX est reproduit artificiellement. Le gène utilisé a été légèrement modifié pour que le facteur de coagulation IX, que le foie produira par la suite, ait une activité plus importante. Suite à cette amélioration, le gène administré est nommé **le gène Padua-FIX**.<sup>8</sup>

- Ce gène Padua-FIX est ensuite **introduit dans le vecteur AAV recombinant**. Lorsque ce vecteur rAAV contenant le gène est administré au patient, il est absorbé par les cellules du foie.<sup>9</sup> L'enveloppe du vecteur viral se rompt et le gène est délivré dans le noyau cellulaire, qui reçoit ainsi les **informations nécessaires pour fabriquer le facteur de coagulation IX**.<sup>6</sup>
- Le vecteur contenant le gène est conçu de telle manière qu'il **n'est pas absorbé dans d'autres cellules, p. ex. de la peau, du cœur ou du cerveau**.<sup>9</sup> Le vecteur ne pénètre pas non plus dans les spermatozoïdes, si bien que l'hémophilie peut malgré tout encore être transmise à la génération suivante.<sup>5</sup>





Dans la thérapie génique, on **administre un très grand nombre de vecteurs AAV**. Le gène du FIX avec lequel le patient atteint d'hémophilie est né reste tel quel dans le noyau cellulaire.<sup>9</sup>

Un avantage du vecteur AAV est qu'il **ne touche pas (ou très peu) au matériel génétique (ADN) du patient** et qu'il ne peut donc pas y occasionner de dégât (p. ex. endommager ou activer d'autres gènes).<sup>9</sup> Le vecteur AAV contenant le gène est une sorte d'îlot dans le noyau cellulaire du patient hémophile, qui reste séparé de son ADN. C'est ce qu'on appelle une forme '*épisomale*'.

Le risque que le gène '*se glisse*' (un processus connu sous le terme '*intégration*') dans l'ADN du patient n'est toutefois pas exclu.<sup>10,11</sup> Cette intégration se produit de manière sporadique et, pour le moment, ses conséquences ne sont pas clairement établies. Le risque d'intégration augmente avec la durée de la présence du vecteur dans l'organisme.<sup>9,12</sup> Actuellement on ne sait pas combien de temps il y reste présent, et donc actif. Vous retrouverez davantage d'informations sur le sujet aux questions 5.2.2 et 6 concernant les risques à long terme.

### 3. QUEL EST L'OBJECTIF D'UN TRAITEMENT PAR THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE B ?



Que l'organisme puisse fabriquer le facteur de coagulation **sur le long terme** pour éviter les hémorragies.<sup>1</sup>

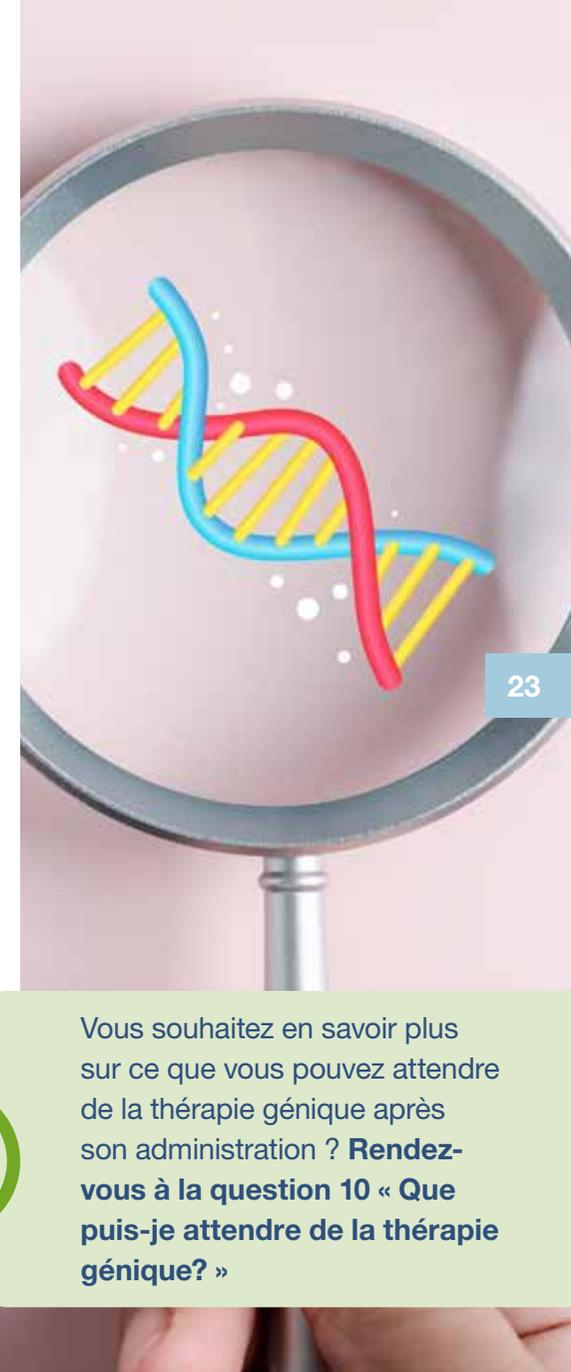


Que le traitement à base de concentré de facteur de coagulation puisse être arrêté.<sup>2</sup>

La thérapie génique permet à l'organisme de **fabriquer lui-même le facteur de coagulation**, en lui fournissant les bonnes informations (le *'mode d'emploi'*) pour le faire. Ces informations viennent du gène qui code correctement pour le FIX. Ce gène fonctionnel est une **copie artificielle, voire améliorée** du gène naturel qui code pour le FIX.<sup>6</sup> L'objectif de l'administration unique de la thérapie génique est de permettre au foie de produire lui-même le facteur de coagulation pendant une longue période, en évitant les montagnes russes associées aux traitements prophylactiques à base de facteur de coagulation.<sup>11</sup> La thérapie génique peut ainsi réduire le nombre d'hémorragies spontanées et **supprimer la nécessité d'administrer un facteur de coagulation par injections régulières**.<sup>13</sup> En fonction de la concentration de facteur IX atteinte, il peut encore s'avérer nécessaire d'administrer un concentré de facteur de coagulation en cas d'intervention chirurgicale ou d'accident.<sup>6</sup>



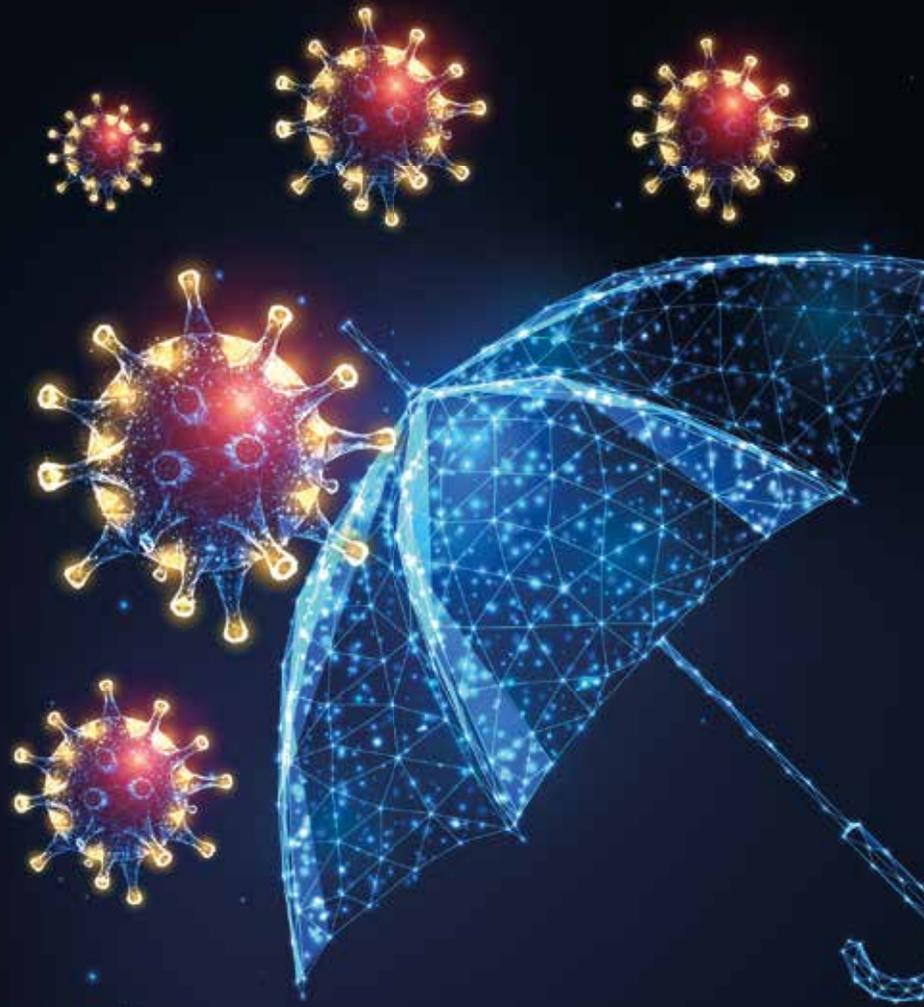
Vous souhaitez en savoir plus sur ce que vous pouvez attendre de la thérapie génique après son administration ? **Rendez-vous à la question 10 « Que puis-je attendre de la thérapie génique? »**



#### 4. LA THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE EST-ELLE TOUJOURS EFFICACE CHEZ TOUS LES PATIENTS ?

Dans les études menées parmi des patients hémophiles pour évaluer la sécurité et l'efficacité de différentes thérapies géniques pour l'hémophilie B, les chercheurs ont **observé de grandes différences au niveau de la concentration de facteur de coagulation atteinte** chez les patients participants.<sup>14</sup> La plupart des patients n'avaient plus besoin de traitement prophylactique après avoir reçu la thérapie génique et ils n'avaient **plus ou presque plus d'hémorragies**. Chez certains patients, en revanche, la production de facteur de coagulation IX n'était pas aussi importante, si bien que les injections de FIX restaient nécessaires et que quelques hémorragies étaient encore à déplorer.<sup>3,15</sup> À l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire chez quels patients la production de facteur de coagulation sera bonne ou suffisante.<sup>16</sup> De même, on ne sait pas pourquoi tel patient atteint une concentration de facteur de coagulation de 35 %, par exemple, et l'autre pas.<sup>17-19</sup>

Il se peut aussi que la thérapie génique médiée par AAV ne soit pas adaptée à tel ou tel patient en raison de son **propre système immunitaire**.



Le virus AAV est présent dans la nature, et un grand nombre de personnes ont déjà été exposées à ce virus inoffensif, après quoi elles ont développé des **anticorps dirigés contre le virus AAV**.<sup>12</sup> Si le patient a beaucoup d'anticorps dirigés contre ce vecteur AAV, il se peut que la thérapie génique médiée par AAV ne soit pas efficace chez lui.<sup>12</sup> Dès que le système immunitaire reconnaît le produit de thérapie génique injecté dans le corps, les anticorps dirigés contre les vecteurs AAV peuvent l'attaquer et le détruire.<sup>20</sup> De ce fait, les gènes qui codent pour le FIX (les '*modes d'emploi*'), administrés par l'intermédiaire de ces vecteurs, n'arrivent pas jusqu'aux cellules du foie. Mais la présence d'anticorps n'est pas toujours une fatalité. Des études avec une thérapie génique contre l'hémophilie B médiée par AAV5 ont montré qu'une quantité modérée ou relativement faible d'anticorps dirigés contre le vecteur AAV5, **n'avait pas d'influence notable sur l'efficacité** de la thérapie génique.<sup>21</sup> Les études cliniques évaluant d'autres thérapies géniques n'acceptaient pas les .<sup>22</sup>

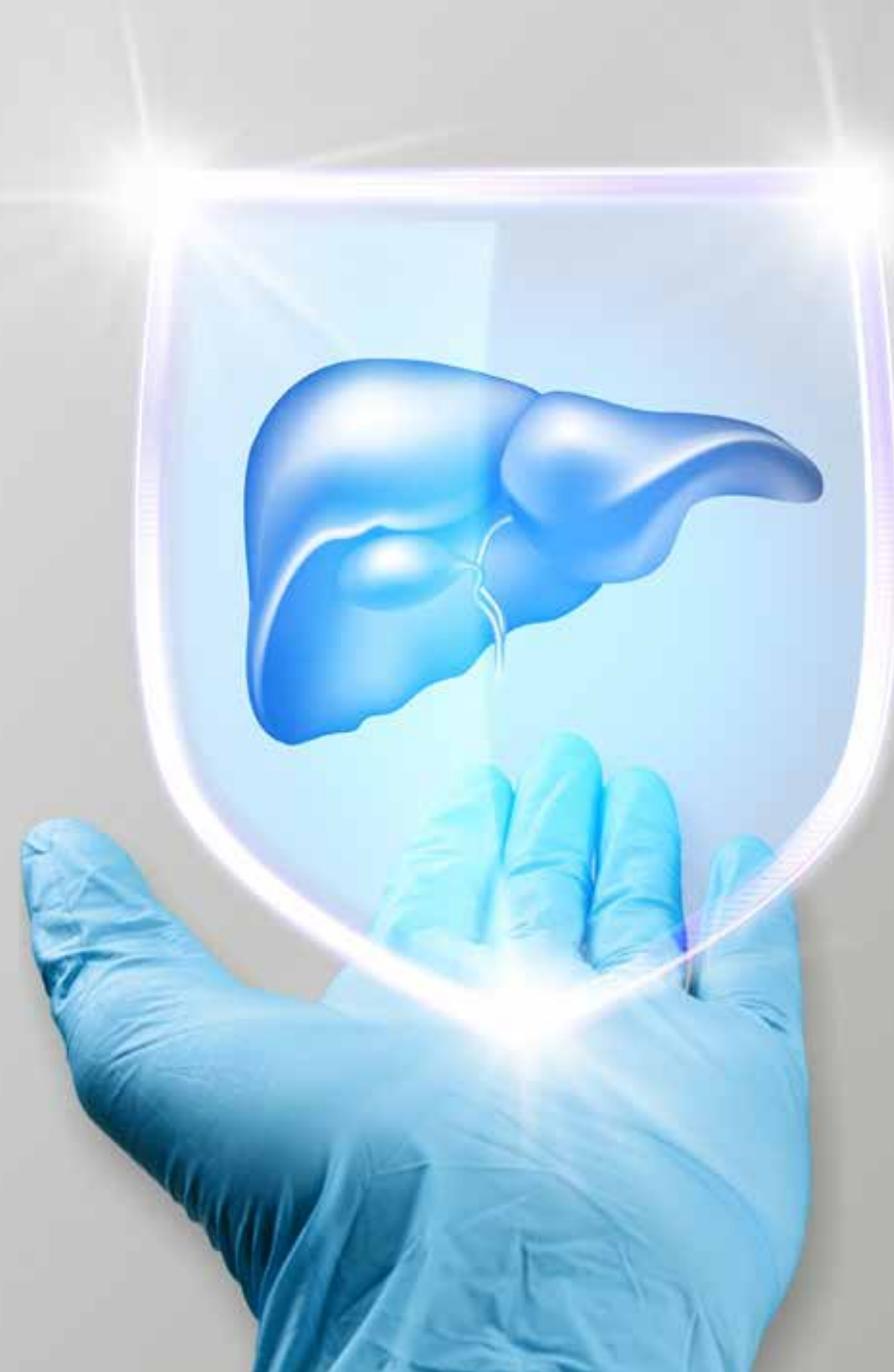
À ce jour, l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique pour l'hémophilie B n'ont été étudiées que chez des patients **qui n'ont pas (eu) d'inhibiteurs contre le facteur de coagulation IX**.<sup>16</sup> Par conséquent, la thérapie génique n'est pas encore proposée aux patients qui ont des antécédents d'inhibiteurs du FIX.

## 5. UNE THÉRAPIE GÉNIQUE EST-ELLE SANS DANGER ?

Les données sont encore très limitées sur la sécurité de la thérapie génique à long terme (après plusieurs années).<sup>16</sup> La sécurité du vecteur AAV, à court terme, dépend entre autres de la manière dont le système immunitaire du patient réagit au virus. Si le système immunitaire du patient reconnaît des fragments du vecteur AAV, il peut attaquer les cellules du foie qui ont absorbé la thérapie génique. Le mécanisme qui sous-tend ce phénomène n'est pas encore clairement compris. Cette attaque dirigée contre les cellules hépatiques déclenche **une réaction du foie ou une légère inflammation du foie** et peut s'accompagner d'une diminution ou d'une perte de l'efficacité de la thérapie génique.<sup>6,22</sup>

Cet effet secondaire a été constaté chez certains patients dans le cadre des études cliniques, et certains d'entre eux ont dû recevoir un court traitement à base de corticoïdes ('cortisone')<sup>23</sup>: des médicaments qui diminuent les défenses immunitaires et peuvent ainsi empêcher la destruction des cellules qui contiennent le vecteur viral. Dans une autre étude clinique, tous les patients ont dû prendre des corticoïdes juste après l'administration de la thérapie génique.<sup>24</sup>

**Plus d'infos ?** Rendez-vous au point 9.6.2 Avoir un foie en bonne santé et qui fonctionne bien



Cette réaction du foie étant un risque connu, un **bilan hépatique** est réalisé avant l'administration de la thérapie génique.<sup>6,22</sup>

Par ailleurs, il est également possible que le gène codant pour le FIX contenu dans l'enveloppe virale **s'intègre dans le matériel génétique (ADN) du patient.**<sup>7,22</sup> L'ADN est présent dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme. Il existe un faible risque que le gène endommage ou active d'autres gènes, ce qui pourrait entraîner des affections malignes sur le long terme.<sup>10,22</sup>

Il est dès lors très important que les patients traités par thérapie génique fassent l'objet d'un suivi étroit pendant très longtemps<sup>7</sup>. Avant de décider de subir une thérapie génique, le patient passera de nombreux tests et examens visant à vérifier s'il présente des facteurs de risque de cancer du foie (comme, par exemple, une infection par le virus de l'hépatite C, une infection par le virus de l'hépatite B, une fibrose ou une cirrhose du foie, un âge avancé, une prédisposition familiale, un abus chronique d'alcool, un diabète, ...) <sup>25</sup> ou d'autre affection maligne et pour s'assurer qu'il est un bon candidat pour ce traitement.

#### Plus d'infos sur l'état du foie avant l'administration ?

Rendez-vous au point 9.6.2  
Avoir un foie en bonne santé et qui fonctionne bien



Un autre **risque éventuel** est que la thérapie génique ne fonctionne pas bien et que le patient développe des hémorragies du fait que les cellules du foie **ne produisent pas assez de facteur de coagulation**, par exemple à cause d'une réaction immunitaire dirigée contre les vecteurs AAV<sup>26</sup> Les réactions immunitaires sont déclenchées par les anticorps.



**Vous voulez en savoir plus sur les anticorps ?** Rendez-vous au point 5.1.2. Développement d'anticorps et au point 9.6.1 Anticorps dirigés contre le vecteur viral?

Quand les cellules du foie fabriquent **de très grandes quantités de facteur de coagulation**, l'activité du facteur de coagulation dans le sang peut être trop grande (supérieure à la normale) et il existe un **risque de formation de caillots** (thrombose, embolie, thromboembolie).<sup>14,22</sup>



Il existe un risque potentiel que les vecteurs AAV passent dans le sperme du patient traité et qu'ils soient **transmis au bébé**. On ne sait pas si les vecteurs AAV sont effectivement transmis à l'enfant à naître et les conséquences éventuelles d'une telle transmission pour le bébé ne sont pas bien connues, elles non plus.<sup>27</sup>



Compte tenu de ce risque potentiel, il peut être demandé au patient et à sa partenaire qui souhaitent avoir un enfant d'utiliser un moyen de contraception et d'éviter toute grossesse pendant un certain temps après l'administration de la thérapie génique.<sup>6</sup>

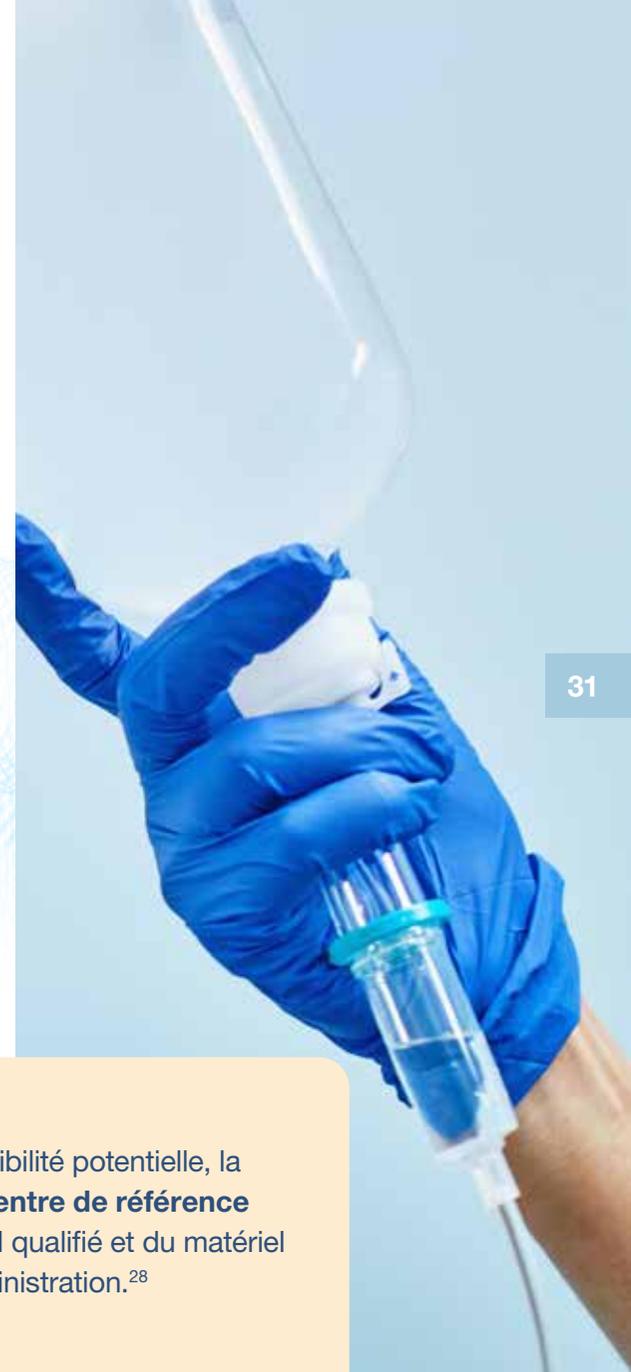


Pendant ou après l'administration de la thérapie génique, le patient peut souffrir de nausées, de fatigue, d'étourdissements, de fièvre et de maux de tête. Un autre risque connu est une **réaction d'hypersensibilité** pendant l'administration.<sup>26</sup>

Les risques mentionnés ci-dessus sont les risques connus et potentiels. Pour le reste, les informations relatives à la sécurité de la thérapie génique font encore défaut, par exemple, chez les patients **atteints d'insuffisance hépatique sévère ou chez les patientes féminines**.<sup>14,22,26</sup> Les fabricants de cette thérapie génique et les médecins collaborent étroitement pour accumuler un maximum de connaissances sur la sécurité de la thérapie génique en recueillant les données de sécurité sur une longue période.



Compte tenu de cette réaction d'hypersensibilité potentielle, la thérapie génique doit être administrée au **centre de référence de l'hémophilie**, en présence du personnel qualifié et du matériel nécessaire pour traiter une réaction à l'administration.<sup>28</sup>



## 5.1. Quels sont les effets secondaires de la thérapie génique pour l'hémophilie B ?

5.1.1. Les **effets secondaires les plus fréquents** signalés par les patients ayant participé aux études cliniques avec une thérapie génique pour l'hémophilie B étaient des maux de tête, une élévation de certaines valeurs aux tests fonctionnels hépatiques (ALAT : alanine aminotransférase, ASAT : aspartate aminotransférase, et éventuellement d'autres valeurs) et des symptômes grippaux après l'administration. Des étourdissements, des nausées, une fatigue, de la fièvre et une sensation de malaise général ont également été déclarés. Des réactions cutanées au site d'injection, une urticaire, des démangeaisons au niveau des yeux, une légère fièvre et une réaction d'hypersensibilité ont aussi été rapportées.<sup>18,21,24</sup>

5.1.2. Le développement d'**anticorps** dirigés contre des éléments du vecteur AAV recombinant, comme l'enveloppe du vecteur et/ou le gène du FIX recombinant. Les anticorps que l'organisme fabrique contre l'enveloppe du vecteur, par exemple, peuvent empêcher l'action de la thérapie génique, et donc réduire la fabrication de FIX au niveau des cellules du foie. Ces anticorps sont appelés '*anticorps neutralisants*' car ils neutralisent ou empêchent l'action de la thérapie génique, notamment **la délivrance du gène du FIX dans la cellule hépatique**. Les anticorps peuvent aussi être 'non neutralisants' et ne pas avoir d'influence négative sur l'efficacité de la thérapie génique administrée, mais les connaissances à ce sujet sont encore limitées.<sup>29</sup>

Les études ont permis d'observer que le développement d'anticorps n'occasionnait pas de symptômes cliniquement perceptibles chez le patient, mais que certains patients présentaient une augmentation de quelques valeurs sanguines qui reflètent la fonction hépatique.<sup>18,21,24,31</sup> Les anticorps peuvent être détectés dans le sang, mais il est plus important de surveiller la fonction hépatique. **C'est pourquoi il est important d'effectuer régulièrement des contrôles et des prises de sang après l'administration de la thérapie génique.** Bien que le développement d'anticorps ne s'accompagne généralement pas de symptômes, il peut être indiqué de restreindre la production d'anticorps par l'administration de médicaments immunosuppresseurs, comme les corticoïdesmiddelen. Cette stratégie peut être mise en place pour favoriser la durabilité et la durée d'action de la thérapie génique.



**Plus d'explications sur les anticorps ?**  
Rendez-vous au point 9.7.1 Anticorps dirigés contre le vecteur viral?





**5.1.3. Inflammation du/dans le foie.** Cette inflammation est provoquée par une **réaction du système immunitaire** contre les vecteurs AAV 'étrangers' qui sont administrés pour délivrer le gène. Cette inflammation évolue souvent sans symptômes cliniques et peut être détectée par une prise de sang visant à mesurer les valeurs de la fonction hépatique. Dans l'étude de phase 3 avec l'etranacogene dezaparvovec chez 54 patients, 11 patients ont présenté une augmentation de l'ALAT (alanine transaminase), dont 1 patient l'a présentée à deux reprises. Neuf patients ont reçu des corticoïdes pour traiter cette réaction, sans développer d'effets secondaires graves. La durée moyenne du traitement par corticoïdes était de 79,8 jours (fourchette de 51 à 130 jours).

Le taux de FIX chez ces **11 patients avec élévation de l'ALAT** était moins élevé (21,6 %, 20,3 %, 18,1 % et 18,4 % respectivement 6, 12, 18 et 24 mois après l'administration de la thérapie génique) que chez les patients sans élévation de l'ALAT (42,4 %, 45,6 %, 41,9 % et 40,6 % après 6, 12, 18 et 24 mois). Le nombre moyen d'hémorragies par année, entre 7 et 24 mois après l'administration de la thérapie génique, était de 0,8 chez les patients avec cette inflammation du foie, et de 1,1 chez les patients sans.<sup>38</sup>

Dans l'**étude de phase 3 avec une autre thérapie génique** 12 des 45 patients (26,7 %) présentaient une augmentation de l'ALAT. Sur les 45 patients participants, 28 (62,2 %) ont reçu au moins 1 dose de corticoïdes en raison de valeurs d'ALAT augmentées. La durée moyenne du traitement par corticoïdes était de 107,5 jours (fourchette de 41 à 228 jours). Un an après l'administration de la thérapie génique, plus aucun patient ne prenait de corticoïdes.<sup>15</sup>

## 5.2. Une thérapie génique est-elle associée à certains risques ?

**5.2.1. Événements thromboemboliques dus à un taux de FIX trop élevé ?** Les patients atteints d'hémophilie (B) ont, par rapport à la population générale, un risque moins élevé d'événements thromboemboliques (p. ex. formation d'un caillot dans les poumons ou thrombose veineuse profonde dans la jambe) en raison du défaut de coagulation avec lequel ils sont nés. Le soulagement des symptômes de l'hémophilie par restauration de l'activité du facteur de coagulation IX peut exposer le patient à d'éventuelles thromboembolies, exactement comme chez les personnes qui ne souffrent pas d'hémophilie. Le risque d'événements thromboemboliques peut toutefois être plus élevé chez les patients atteints d'hémophilie B qui ont des facteurs de risque de thromboembolie préexistants (p. ex. un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cardiométabolique, une artériosclérose, une hypertension, un diabète, un âge avancé). Aucun cas de thrombose ou d'embolie n'a été signalé dans les études cliniques avec la thérapie génique pour l'hémophilie B etranacogene dezaparvovec. De même, aucun cas de taux anormalement élevés de FIX n'a été observé dans ces études.<sup>21</sup> L'étude clinique de phase 3 avec le fidanacogene elaparvovec n'a pas rapporté d'état de thromboses dans les 2 années suivant l'administration du médicament.



**5.2.2. Développement d'une affection maligne, par exemple un cancer du foie ou un autre cancer ?** Actuellement on ne sait pas si un traitement par une thérapie génique médiée par AAV peut entraîner le développement d'une affection maligne comme, par exemple, un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire). C'est pourquoi il est important que les patients qui reçoivent une thérapie génique soient suivis par leur médecin traitant et le personnel du centre de référence de l'hémophilie pendant plusieurs années. Les patients exposés à un risque accru de cancer du foie (à cause d'une hépatite C ou B, d'une fibrose hépatique ou d'une stéatose hépatique non alcoolique) doivent passer régulièrement une échographie de l'abdomen et des bilans sanguins (pour doser l'alpha-fœtoprotéine).<sup>10,14,22</sup>

D'où vient ce risque ? La thérapie génique médiée par AAV consiste à délivrer un gène dans un vecteur au niveau d'une cellule du foie. Le gène est ensuite libéré et absorbé dans la cellule hépatique. Une fois dans la cellule, le gène reste dans un îlot isolé, sans s'intégrer dans le matériel génétique de cette cellule.



## 6. OÙ EN SONT LES CONNAISSANCES SUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE ?

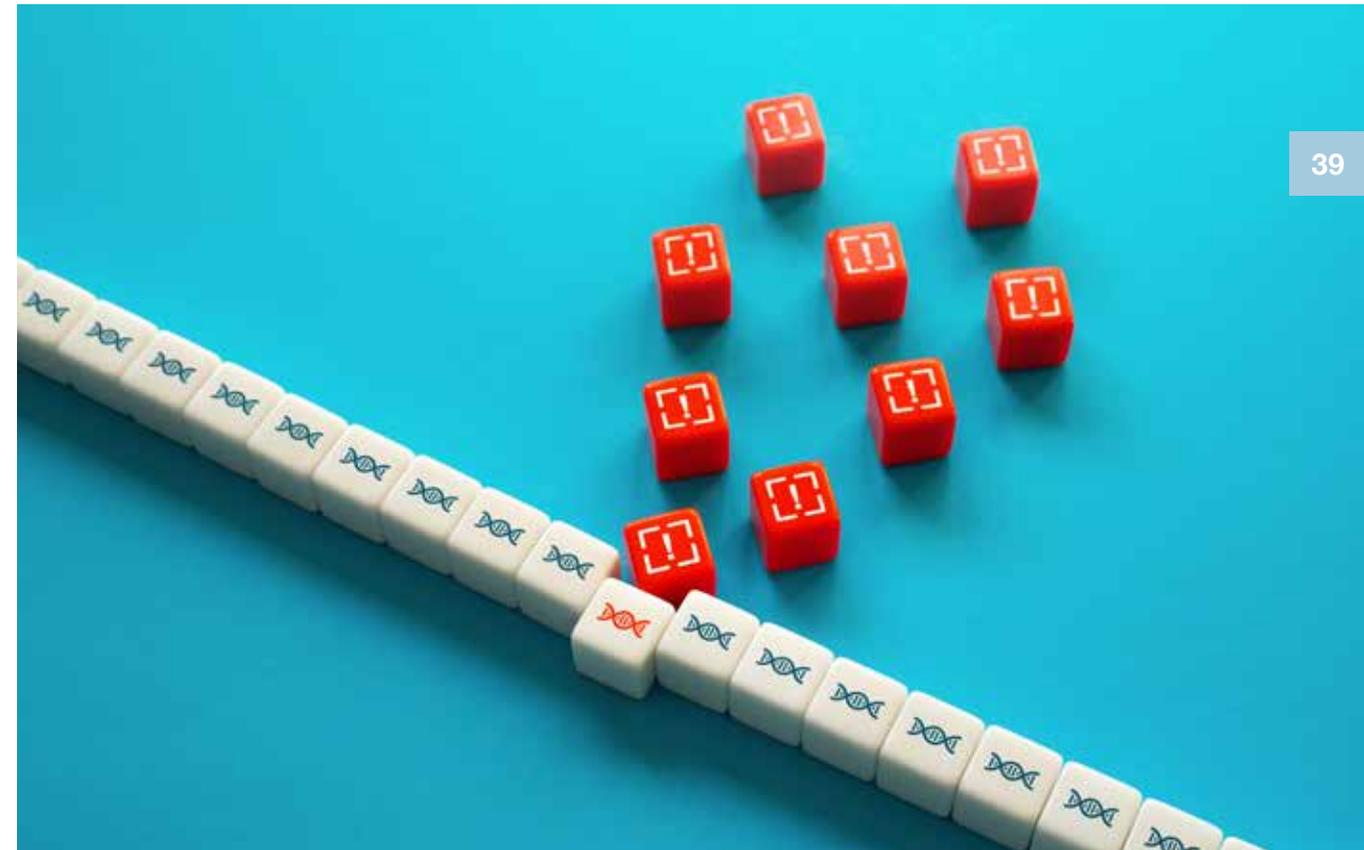
À ce jour, les connaissances sont limitées en ce qui concerne la sécurité à long terme et l'efficacité des dernières thérapies géniques en date pour l'hémophilie. Les premiers patients qui ont participé aux études cliniques ont reçu leur thérapie génique il y a 6 ans environ. Nous disposons déjà de données de sécurité issues de patients ayant reçu une thérapie génique pour l'hémophilie B avant cela, mais ces patients n'ont pas reçu les nouveaux produits de thérapie génique.

**Qu'ignore-t-on encore au sujet de la thérapie génique médiée par AAV dans l'hémophilie en 2023 ?<sup>16</sup>**

- **La sécurité à long terme:** Les vecteurs AAV sont utilisés dans la thérapie génique pour l'hémophilie parce qu'ils ne provoquent pas de maladies infectieuses chez l'homme et parce qu'ils ne pénètrent (intégration) pas, ou très peu, dans le matériel génétique (ADN) du patient. Il existe malgré tout un risque d'intégration rare dans l'ADN du patient, ce qui pourrait entraîner des affections malignes sur le long terme. On ne connaît pas la fréquence de ce phénomène. L'effet à long terme sur le foie est, lui aussi, inconnu à ce jour.<sup>16</sup>
- **L'efficacité à plus long terme:** À l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire chez quels patients la thérapie génique sera efficace ni combien de temps elle le sera. Le patient doit tenir compte de l'éventualité que la thérapie génique ne fonctionne pas. Son impact sur les douleurs, les douleurs articulaires et la mobilité n'est pas davantage clairement connu.<sup>16</sup>
- **Les répercussions psychologiques, sociales et familiales.** Dans les études

L'arrêt soudain du traitement prophylactique, la liberté retrouvée de ne plus devoir penser au traitement après toutes ces années (ne pas oublier ses flacons quand on part en week-end ou en vacances), la confiance progressive en un taux suffisant de facteur de coagulation, etc. L'adaptation à cette nouvelle vie, y compris pour le conjoint et les membres de la famille, s'est révélée déstabilisante et compliquée pour un certain nombre de patients.<sup>16</sup>

- **Le vécu du patient face à ce long processus** (collecte d'informations, examens préparatoires, traitement et suivi) **et sa gestion des éventuels effets secondaires.**<sup>16</sup>





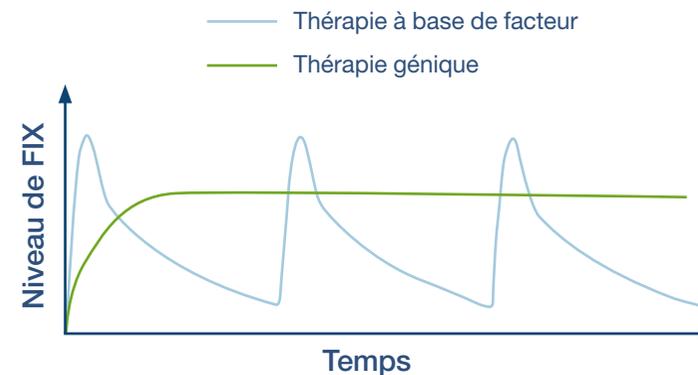
### Que sait-on déjà au sujet de la thérapie génique en 2023:<sup>16</sup>

- La thérapie génique est possible pour l' **hémophilie A et B**
- Grâce à la thérapie génique, l'organisme du patient fabrique lui-même le **facteur de coagulation FVIII ou FIX** ce qui permet de réduire le nombre d'hémorragies et d'arrêter la prophylaxie
- Il existe **plusieurs raisons** pour lesquelles un patient n'est pas éligible à la thérapie génétique (l'âge, l'état de santé du foie, les inhibiteurs du FIX, la présence d'autres maladies graves en plus de l'hémophilie...)
- **Un traitement à base de corticoïdes** ('cortisone') est souvent nécessaire pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois
- **Un suivi régulier à long terme** est indispensable
- Certaines **restrictions** sont imposées (consommation d'alcool, contraception temporaire...)

## 7. QUELS SONT LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS D'UNE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE MÉDIÉE PAR AAV POUR L'HÉMOPHILIE B ?

### 7.1. Les avantages de la thérapie génique médiée par AAV :

- La possibilité d'avoir un **taux de FIX stable** pendant une longue période, et ce après une seule administration de thérapie génique.<sup>10</sup>



- La possibilité d'avoir des taux de FIX qui correspondent à une **hémophilie légère (5-40 %) ou qui peuvent même être normaux ( $\geq 50 \%$ ) pendant une longue période**, ce qui réduit le risque d'hémorragies par rapport à un taux de FIX moins élevé.<sup>10</sup>
- La possibilité d'**arrêter le traitement prophylactique par FIX**, pendant une longue période.<sup>10</sup>
- La possibilité de vivre avec **moins de restrictions**, p. ex. dans le choix des sports pratiqués, en matière de voyage, ...
- La possibilité d'avoir une **meilleure qualité de vie** et de ne pas devoir sans cesse tenir compte de la maladie.<sup>3</sup>

42

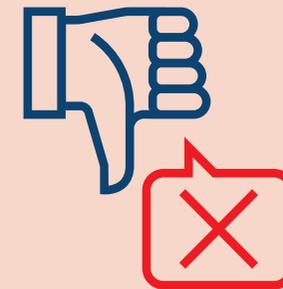


## 7.2. Les inconvénients de l'actuelle thérapie génique médiée par AAV :

1,6,10-12,14,16,17,22,26,29,30

- À l'heure actuelle, on ne sait pas encore **combien de temps** la thérapie génique médiée par AAV restera efficace.<sup>22</sup>
- Le patient peut présenter des **effets secondaires** non seulement pendant ou juste après l'administration du traitement, mais aussi quelques mois ou quelques années plus tard. Il est donc nécessaire qu'il fasse l'objet d'un suivi prolongé au centre de référence de l'hémophilie.
- Certaines **restrictions** peuvent devoir être imposées au niveau du mode de vie. Il peut ainsi être demandé au patient de ne pas consommer d'alcool pendant un certain temps après l'administration du médicament afin de préserver au mieux la santé de son foie. De même, il peut être déconseillé d'utiliser certains médicaments et autres produits (p. ex. à base de plantes) qui peuvent être nocifs pour le foie. Il peut par ailleurs être conseillé de reporter temporairement un éventuel désir d'enfant.

43



- Suivi du patient : les premiers mois qui suivent l'administration, le **suivi peut être intensif** (prises de sang à répétition pour contrôler la fonction hépatique, dosages répétés du taux de FIX...). Et, après cette période initiale, le patient doit continuer à être suivi pendant des années afin de surveiller la sécurité et l'efficacité.
- La thérapie génique médiée par AAV ne peut être administrée **qu'une seule fois**. Une fois administré, ce traitement ne peut être ni arrêté ni neutralisé.
- Il n'existe encore que **peu de données** sur la sécurité de la thérapie génique médiée par AAV plusieurs années après l'administration. Des études à long terme sont en cours pour essayer d'en savoir plus à l'avenir.

## 8. PUIS-JE PRENDRE MOI-MÊME LA DÉCISION DE RECEVOIR UNE THÉRAPIE GÉNÉRIQUE OU NON ?

Votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie vous informeront au sujet de la thérapie génique. Si vous souhaitez recevoir une thérapie génique, vous devrez passer différents tests et examens (entre autres, des prises de sang) pour déterminer **si vous êtes éligible à une thérapie génique pour l'hémophilie B**.

S'il semble que vous êtes un bon candidat pour la thérapie génique, c'est naturellement, **à vous de décider** (en concertation avec le personnel du centre de référence de l'hémophilie) si vous voulez vraiment recevoir ce traitement.



## 9. SUIS-JE ÉLIGIBLE À CE TRAITEMENT ?

### Tous les patients atteints d'hémophilie B peuvent-ils recevoir une thérapie génique ?

Non. Actuellement, la thérapie génique n'a été étudiée que chez des patients adultes, âgés de plus de 18 ans, atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) modérément sévère à sévère et sans antécédents d'inhibiteurs du FIX. Tous les patients atteints d'hémophilie B ne sont donc pas éligibles au traitement. Vous trouverez ci-dessous **plus d'informations sur les conditions à remplir pour être candidat à une thérapie génique pour l'hémophilie B.**<sup>1</sup>



46

### 9.1. Quels sont les patients candidats à une thérapie génique pour l'hémophilie B ?

- 9.1.1. Gravité de l'hémophilie.** L'efficacité et la sécurité des thérapies géniques pour l'hémophilie ont été étudiées chez des patients atteints d'hémophilie sévère (taux de facteur de coagulation < 1 %) et chez des patients atteints d'hémophilie modérément sévère (taux de facteur de coagulation  $\leq 2$  %).<sup>17,18,21,24</sup> Cela ne signifie pas que la thérapie génique ne sera pas efficace chez les patients atteints d'hémophilie modérée ou légère, mais elle n'a pas été étudiée dans cette population.
- 9.1.2. Patients atteints d'hémophilie B qui ne sont pas porteurs et qui n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs dirigés contre le facteur de coagulation IX.** L'efficacité et la sécurité de la thérapie génique pour l'hémophilie n'ont, à ce jour, été étudiées que chez des patients qui ne sont pas porteurs et qui n'ont pas d'antécédents d'inhibiteurs dirigés contre le facteur de coagulation IX. L'utilisation d'une thérapie génique chez des patients porteurs d'inhibiteurs du FIX n'est dès lors ni connue ni indiquée.<sup>1</sup>
- 9.1.3. Pourquoi uniquement des patients adultes âgés de 18 ans ou plus ?** Les études menées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de différentes thérapies géniques pour l'hémophilie B chez l'homme n'ont inclus que des patients adultes de sexe masculin. La thérapie génique pour l'hémophilie B n'a pas encore fait l'objet d'études chez les enfants et les jeunes patients de moins de 18 ans.<sup>1</sup> La division cellulaire des cellules du foie n'est pas terminée chez les enfants et les jeunes adolescents, ce qui pourrait induire un effet moindre et/ou de moins longue durée de la thérapie génique.<sup>6</sup>
- 9.1.4. Une thérapie génique pourra-t-elle un jour être administrée à des patients hémophiles de moins de 18 ans ?** Les choses ne sont pas claires pour le moment,

47

des études complémentaires sont nécessaires. À ce jour, les études cliniques sur la thérapie génique dans l'hémophilie n'ont jamais inclus d'enfants. Le foie continue de se développer et les cellules hépatiques de se diviser jusqu'à l'âge de 10-12 ans. Le vecteur AAV administré dans une cellule hépatique ne suit pas la division cellulaire. Au bout d'un certain temps, il y aurait donc de très nombreuses cellules hépatiques ne contenant pas le vecteur AAV qui renferme le gène fonctionnel du FIX. De ce fait, ces cellules ne fabriqueront pas de facteur de coagulation FIX. L'effet et l'efficacité de la thérapie génique s'en trouveraient fortement diminués.<sup>1,6,10</sup>

**9.1.5. Est-il envisagé de conduire des études cliniques pour évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique chez les personnes âgées de moins de 18 ans ? Quand est-ce prévu ?** Les sociétés pharmaceutiques sont encouragées à étudier la sécurité et l'efficacité de leur thérapie génique chez les enfants et/ou les adolescents. De plus, les médecins et les chercheurs recherchent des possibilités de proposer les thérapies géniques aux enfants et aux adolescents. Une étude est

en cours en Chine pour évaluer une thérapie génique contre l'hémophilie B chez des jeunes âgés de 12 à 18 ans (*NCT05709288*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709288>). Des études de ce type seront également menées en Europe.

## 9.2. Ne suis-je pas trop âgé pour recevoir une thérapie génique ?

Sept patients atteints d'hémophilie B âgés de plus de 65 ans (dont 1 âgé de 75 ans) ont été inclus et traités dans les études avec une thérapie génique spécifique (etranacogene dezaparvovec). Mais 7, ce n'est pas beaucoup et les données disponibles ne sont donc pas nombreuses.<sup>21,31</sup> Dans les études avec d'autres produits de thérapie génique (fidanacogene dezaparvovec, verbrinacogene setparvovec), l'âge de 65 ans était l'âge maximum fixé ou alors aucun participant n'avait plus de 65 ans, si bien que nous ne disposons d'aucune expérience chez les seniors.<sup>24</sup> Votre médecin examinera avec vous le rapport bénéfices/risques de la thérapie génique. Votre éligibilité à ce traitement dépend par exemple aussi des éventuelles autres maladies dont vous êtes atteint.

## 9.3. J'ai eu une hépatite C/hépatite B / Je suis séropositif pour le VIH. Puis-je recevoir une thérapie génique ?

Il est préférable d'éviter toute thérapie génique chez les patients atteints d'une infection chronique non contrôlée. L'éligibilité d'un patient atteint d'hémophilie B qui a eu une hépatite B ou une hépatite C dont il est guéri dépend, entre autres, de l'état de santé de son foie. Votre médecin vous informera davantage à ce sujet.<sup>1,6</sup> Certaines études cliniques sur les thérapies géniques médiées par AAV ont inclus des patients séropositifs pour le VIH.<sup>6</sup>



**Plus d'infos ?** Rendez-vous au point 9.6.2 Avoir un foie en bonne santé et qui fonctionne bien



#### 9.4. Si je ne suis pas éligible à la thérapie génique maintenant, puis-je l'être plus tard ?

Cela dépend des raisons pour lesquelles vous n'êtes pas éligible maintenant. Votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie en discuteront avec vous.

#### 9.5. J'ai une immunité réduite. Puis-je recevoir une thérapie génique ?

Les thérapies géniques pour l'hémophilie B n'ont pas été étudiées chez les patients immunodéprimés. Votre médecin est le mieux placé pour juger si vous pouvez recevoir une thérapie génique et les éventuels corticoïdes.

50

#### 9.6. Y a-t-il d'autres conditions à remplir ?

Oui, votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie examineront avec vous si vous êtes un candidat éligible à la thérapie génique:

**9.6.1. Anticorps dirigés contre le vecteur viral.** Si le patient qui aimerait recevoir une thérapie génique a trop d'anticorps dirigés contre le vecteur viral de la thérapie génique, ces anticorps peuvent diminuer, voire annuler l'efficacité de cette thérapie génique. Il existe des différences entre les thérapies géniques étudiées pour l'hémophilie B ; votre équipe soignante vous informera. Les anticorps dirigés contre le vecteur AAV seront mesurés.<sup>10</sup>

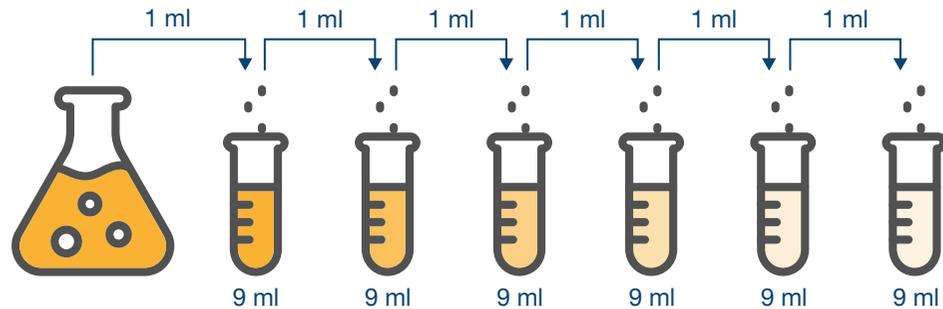
La mesure des anticorps dirigés contre le vecteur AAV se fait à l'aide d'une prise de sang. Cette prise de sang est réalisée à l'hôpital. Le résultat est connu environ 3 semaines plus tard. Votre médecin discutera du résultat avec vous.<sup>6</sup>



51

**Qu'entend-on exactement par « trop d'anticorps » ?** Dans les études cliniques qui ont évalué l'*etranacogene dezaparvovec* chez 57 patients adultes atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère, le taux de FIX observé après l'administration du médicament était moins élevé chez les patients qui avaient un titre d'anticorps anti-AAV5 supérieur à 1:678 avant l'administration de la thérapie génique. Il y avait ensuite le groupe de patients qui avaient moins d'anticorps (titre inférieur au seuil de 1:678). Ceux-ci avaient un taux de FIX moins élevé (médiane de 33,5 % après 24 mois) que les patients sans anticorps anti-AAV5 (médiane de 35,4 % après 24 mois).<sup>32</sup> Les autres études sur les thérapies géniques pour l'hémophilie B ont exclu les patients qui avaient des anticorps dirigés contre le vecteur AAV.<sup>18</sup>

**Qu'est-ce qu'un titre d'anticorps ?** Pour déterminer le titre d'une substance, on prélève un échantillon de sang et on le dilue systématiquement. Le 'titre' est l'échantillon le plus dilué dans lequel la substance est encore détectable. Le terme est le plus souvent utilisé pour les anticorps mesurés avec un test de laboratoire spécifique (réaction d'agglutination ou autre réaction). Le titre est souvent exprimé en puissance de 10, comme 1:10, 1:100 ou 1:1000. La puissance 1:10 indique ainsi que l'échantillon a été dilué dix fois, 1:100 indiquant qu'il l'a été cent fois.



Il existe aussi d'autres façons, d'autres tests, pour détecter la présence et la quantité d'anticorps. Ces autres tests sont plus sensibles et peuvent déceler de plus faibles quantités d'anticorps.

**Comment le mesure-t-on ?** Un titre d'anticorps se mesure dans le sang. Il suffit donc d'une prise de sang pour le déterminer.<sup>6</sup> La prise de sang fait partie des tests et examens réalisés pour vérifier si vous êtes candidat au traitement par la thérapie génique pour l'hémophilie B.

**Comment se fait-il que nous puissions déjà avoir des anticorps dirigés contre le vecteur AAV ?** Le virus adéno-associé ou AAV est un petit virus non pathogène présent dans la nature et qui peut infecter l'être humain à l'aide d'un virus assistant (généralement un adénovirus, d'où le nom de 'virus adéno-associé'

ou 'AAV'). Une étude a démontré que 5,9 % à 40 % des patients atteints d'hémophilie A étudiés en Italie, en France, en Allemagne et au Royaume-Uni avaient été infectés par le virus AAV et avaient, de ce fait, des anticorps anti-AAV.<sup>33</sup>

**Puis-je faire quelque chose pour ne pas avoir d'anticorps anti-AAV ou pour en avoir moins ?** Non, c'est entièrement indépendant de votre volonté.

**9.6.2. Avoir un foie en bonne santé et qui fonctionne bien.** Une réaction du foie étant un risque connu, un bilan hépatique est réalisé avant l'administration de la thérapie génique afin de s'assurer que le foie est en bon état. Par ailleurs, l'état de santé du foie est également important en vue d'une efficacité optimale de la thérapie génique. L'efficacité est présumée inférieure si le foie est en moins bonne santé ou fonctionne moins bien.<sup>34</sup>

**Comment savoir si mon foie est en bonne santé et s'il fonctionne bien ?** Le médecin examinera l'état de santé et la fonction de votre foie.<sup>29</sup> Pour ce faire, il vous prélèvera un échantillon de sang qu'il soumettra à différents tests de laboratoire. Une infection virale (antérieure) comme l'hépatite B ou C, mais aussi une consommation excessive d'alcool et une stéatose hépatique, peuvent être responsables d'un moins bon fonctionnement de votre foie.<sup>34</sup>



Après l'administration de la thérapie génique, les valeurs de la fonction hépatique sont régulièrement mesurées pour une détection rapide de toute éventuelle réaction au niveau du foie.<sup>6,22</sup>

**9.6.3. Votre état de santé général.** La présence d'autres maladies, en plus de l'hémophilie B, peut avoir un impact sur votre éligibilité à la thérapie génique. Quels autres traitements recevez-vous ? Quels médicaments prenez-vous ? Avez-vous l'une ou l'autre infection sévère ? Votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie vous connaissent, vous et votre dossier médical. Ils vous informeront et vous consulteront pour que vous sachiez à quoi vous attendre.

Dans les études cliniques portant sur la thérapie génique chez des patients hémophiles, il a été observé que la thérapie génique avait une grande influence sur le bien-être psychologique d'un certain nombre de patients. L'arrêt soudain du traitement prophylactique, la liberté retrouvée de ne plus devoir penser au traitement après toutes ces années (ne pas oublier ses flacons quand on part en week-end ou en vacances), la confiance progressive en un taux suffisant de facteur de coagulation... L'adaptation à cette nouvelle vie, y compris pour le conjoint et les membres de la famille, s'est révélée déstabilisante et compliquée pour un certain nombre de patients.<sup>30,35</sup> Votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie en discuteront avec vous et votre conjoint/votre famille/vos aidants.

**9.6.4. Vous devez être ouvert à respecter certaines restrictions.** Il est important de préserver au maximum la santé de votre foie pour que ses cellules soient capables de fabriquer le facteur de coagulation IX pendant plusieurs années. Dans cette optique, la consommation d'alcool et l'utilisation de certains produits et médicaments sont vivement déconseillées pendant la période initiale qui suit l'administration de la thérapie génique. D'autre part, on ne sait pas encore combien de temps les vecteurs qui contiennent le gène du FIX restent dans les autres cellules du corps avant d'être éliminés. C'est pourquoi il est demandé aux patients

de reporter temporairement tout éventuel désir d'enfant et toute grossesse après avoir reçu la thérapie génique.<sup>6</sup>

**9.6.5. Vous devez être bien informé.** Il est important que vous soyez bien informé de ce que l'on sait au sujet de la thérapie génique, des risques liés à une thérapie génique et de ce qu'on ne sait pas encore au sujet de la thérapie génique. Votre médecin et le personnel du centre de référence de l'hémophilie vous informeront en détail de tous les aspects du traitement par la thérapie génique pour l'hémophilie B.<sup>1,29,36</sup> Vous serez ainsi à même de poser un choix réfléchi. Ensuite, ils vérifieront que vos connaissances sont suffisantes et vous demanderont de signer un formulaire de consentement éclairé avant de vous administrer la thérapie génique. L'association de patients AHVH ([www.ahvh.be](http://www.ahvh.be)) peut également vous fournir des renseignements utiles.

**9.6.6. Vous devez consentir à la thérapie génique.** Lorsque vous aurez reçu suffisamment d'informations de votre médecin et du personnel du centre de référence de



l'hémophilie et qu'il aura été décidé que vous êtes un candidat éligible à la thérapie génique, vous serez invité à donner votre consentement. C'est une obligation, car il s'agit d'une décision importante. Il est également important de savoir ce que votre conjoint/votre famille/vos parents/vos aidants pense(nt) de ce traitement.

**9.6.7. Vous devez être disposé à observer le suivi de longue durée.** La thérapie génique est un traitement exceptionnel, dont la sécurité et l'efficacité à long terme ne sont pas encore entièrement connues. Les premiers mois, en fait la première année qui suit l'administration, votre médecin traitant et le personnel du centre de référence de l'hémophilie devront vous voir fréquemment pour vérifier la présence et la nature d'éventuels effets secondaires, pour contrôler si votre taux de FIX est assez élevé pour pouvoir arrêter le traitement prophylactique et pour voir comment vous vous sentez.<sup>6</sup>

**9.6.8. Traitement éventuel à base de corticoïdes ('cortisone').** S'il se produit une inflammation du foie après l'administration de la thérapie génique, un traitement à base de corticoïdes doit être instauré. Cette situation ne concerne pas tous les patients, mais il est important d'en tenir compte. Le traitement à base de corticoïdes dure en moyenne quelques semaines à quelques mois.<sup>6,22</sup> Les corticoïdes peuvent avoir des effets secondaires tels que prise de poids, hypertension, hyperglycémie, sautes d'humeur, crampes musculaires, neuropathie et réactions psychiques.<sup>37</sup>

### Pourquoi dois-je encore être suivi pendant des années ?

Comme l'hémophilie est une maladie rare, il n'est pas facile d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un médicament dans de grands groupes de patients et sur une longue période. Si nous voulons connaître **l'efficacité et la sécurité** de la thérapie génique pour l'hémophilie **à court et à long terme**, il est important de surveiller pendant plusieurs années les patients traités.<sup>26</sup>



## 10. QUE PUIS-JE ATTENDRE DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ?

### 10.1. Serai-je guéri de mon hémophilie après la thérapie génique ?

Non, cette forme de thérapie génique ne guérit pas l'hémophilie : la mutation (anomalie) génétique responsable de l'hémophilie B ne disparaît pas. Cette mutation n'est pas corrigée, car la thérapie génique médiée par AAV ne touche pas au gène muté du FIX. La thérapie génique médiée par AAV délivre un gène fonctionnel aux cellules du foie, mais ce gène ne pénètre pas dans le matériel génétique du patient (sauf dans des cas exceptionnels). De ce fait, le traitement ne modifie pas non plus les spermatozoïdes, par exemple, si bien que l'hémophilie peut encore être transmise à la génération suivante.<sup>16</sup>

Cette thérapie génique a pour effet que le patient fabrique lui-même le facteur de coagulation IX.<sup>10</sup> Mais le patient peut avoir l'impression d'être « guéri » si son taux de FIX est assez élevé pour le protéger contre les hémorragies et qu'il peut arrêter le traitement prophylactique. Malgré tout, il reste -comme avant le traitement- important de se rendre régulièrement au centre de référence de l'hémophilie pour surveiller le taux de FIX, la présence éventuelle d'inhibiteurs du FIX, la fonction hépatique et d'autres paramètres. Ces visites régulières permettent de détecter les éventuels effets secondaires et d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique plusieurs années après son administration.<sup>1</sup>

## 10.2. Combien de temps après l'administration la thérapie génique sera-t-elle efficace ?

Cette question est actuellement sans réponse.<sup>10,14,22</sup> Dans les études menées chez les patients atteints d'hémophilie B, les taux moyens de FIX sont encore stables et augmentés 3 à 5 ans après l'administration de la thérapie génique.<sup>1,7</sup> Si nécessaire, le patient peut toujours reprendre un traitement prophylactique à base de FIX. Cela peut être le cas si la thérapie génique échoue (= le patient n'atteint pas un taux de FIX permettant l'arrêt du traitement prophylactique) ou si elle perd en efficacité au bout d'un certain temps (= le patient présente des hémorragies, car son taux de FIX redevient trop faible après avoir été suffisamment élevé pendant un certain temps).<sup>22</sup>

58

## 10.3. Aurai-je encore besoin d'un traitement prophylactique ?

Dans une étude clinique chez 54 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère, 96 % des patients n'avaient plus besoin de traitement prophylactique entre 1 mois et 2 ans après l'administration (dernières données connues en date). Le taux moyen de FIX était de 37,7 %, avec un minimum de 4,7 % et un maximum de 99,2 %.<sup>23</sup> Dans une étude avec une autre thérapie génique pour l'hémophilie B, menée chez 45 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère, 86,7 % des patients n'avaient plus besoin de prophylaxie 15 mois après l'administration de la thérapie génique et le taux moyen de FIX était de 27,5 %, avec un minimum de 1,9 % et un maximum de 119 %.<sup>15</sup> On ignore pourquoi la différence de production de FIX est si grande d'un patient à l'autre. Il n'est de ce fait pas possible de prédire si un patient déterminé atteindra ou non un taux de FIX suffisamment élevé pour pouvoir arrêter le traitement prophylactique.<sup>7,16</sup>



## 10.4. Aurai-je encore des hémorragies ?

Cela dépend de différents facteurs, comme l'éventualité d'un accident en marge d'activités physiques, de l'efficacité de la thérapie génique et de votre tendance aux saignements. Les études cliniques ont observé que, après 2 ans, les patients avaient encore un taux moyen de FIX compris entre 25 et 37 %.<sup>15,21</sup> Ce taux correspond à une 'hémophilie légère' et les saignements spontanés sont rares dans l'hémophilie légère.<sup>4</sup> Mais il est important de savoir qu'il s'agit là de moyennes, ce qui signifie que certains patients ont un taux de FIX beaucoup plus élevé ou plus faible, p. ex. de 10 % ou moins, et qu'ils ont quand même des hémorragies. À condition d'un entraînement adapté, la plupart des sports ne sont pas risqués en soi.

59

## 10.5. Pourrai-je pratiquer tous les sports que je veux ?

Cela va dépendre de la manière dont la thérapie génique 'agit' sur vous. Pour le savoir et le suivre, votre taux de FIX sera régulièrement mesuré et le nombre de vos hémorragies persistantes sera comptabilisé. Vous pourrez concerter votre médecin pour connaître les sports que vous pouvez pratiquer. À condition d'un entraînement adapté, la plupart des sports ne sont pas risqués en soi.

## 10.6. Puis-je encore recevoir un facteur de coagulation IX en cas, par exemple, d'intervention chirurgicale ?

Bien sûr. On peut encore administrer un concentré de FIX à un patient qui a reçu une thérapie génique.<sup>6</sup> La nécessité d'administrer un concentré de FIX en complément à un patient qui doit subir une opération dépend de son taux de FIX (et donc de l'efficacité de la thérapie génique chez ce patient) et de la gravité de l'opération. Le médecin traitant en décidera.



## 10.7. Mes douleurs (articulaires) vont-elles disparaître ?

L'influence de la thérapie génique sur les douleurs (articulaires) est actuellement inconnue. Les résultats d'études ne sont pas encore disponibles à ce sujet. L'administration de la thérapie génique ne guérira pas les articulations qui étaient déjà très endommagées avant la thérapie génique.

## 10.8. Si l'effet de la thérapie génique s'estompe avec le temps, pourrai-je à nouveau recevoir une thérapie génique ?

Probablement pas. L'organisme du patient fabrique des anticorps dirigés contre les vecteurs AAV administrés en grandes quantités dans le cadre de la thérapie génique. Ces anticorps restent présents dans l'organisme du patient. Si vous deviez recevoir la même thérapie génique après plusieurs années, il y a de grandes chances que les vecteurs AAV administrés à ce moment-là soient immédiatement attaqués et détruits par ces anticorps, et donc que le traitement ne fonctionne pas. Les anticorps dirigés contre un sous-type de vecteur AAV, par exemple le vecteur AAV5, sont présumés capables de détruire d'autres sous-types de vecteur AAV, par exemple AAV8 ou AAV3 (et inversement). De ce fait, on ignore encore s'il est judicieux d'administrer une thérapie génique médiée par un autre sous-type d'AAV.<sup>1,10,12,14</sup> Voilà pourquoi il n'est actuellement pas autorisé d'administrer une deuxième dose. La thérapie génique est considérée comme une opportunité thérapeutique unique. Mais des recherches sont en cours pour évaluer la possibilité d'une réadministration.

## 11. QUEL EST LE COUT DE LA THERAPIE GENIQUE ?

À première vue, la thérapie génique peut sembler un traitement coûteux parce qu'elle diffère de ce que nous connaissons aujourd'hui. En effet, la thérapie génique est une **administration unique avec un effet à long terme pour remplacer le traitement à vie par des facteurs de coagulation**. Les deux traitements ont un prix, sauf que dans le cas du traitement par facteurs de coagulation, le coût est échelonné, ce qui n'est généralement pas le cas pour la thérapie génique.

Le coût de la thérapie génique correspond au coût d'une période donnée de la thérapie de référence. Si l'effet thérapeutique de la thérapie génique dure plus longtemps que cette période, une économie est réalisée. Ainsi, **le prix de la thérapie génique peut également être considéré comme un investissement qui semble élevé au départ mais qui peut générer des économies au fil des années**.

## 12. OÙ PUIS-JE TROUVER DES INFORMATIONS SUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE DANS L'HÉMOPHILIE B ?

Votre médecin traitant se fera un plaisir de vous informer au sujet de la thérapie génique.

L'**association de patients belges AHVH** propose de l'information sur la thérapie génique dans l'hémophilie. [www.ahvh.be](http://www.ahvh.be)

Le site web de la **Fédération mondiale de l'hémophilie**, offre également de l'information, accessible via [elearning.wfh.org/fr/resource/quest-ce-que-la-therapie-genique/](http://elearning.wfh.org/fr/resource/quest-ce-que-la-therapie-genique/). Vous pouvez aussi consulter ce site web : [www.haemevolution.be](http://www.haemevolution.be). Sur Internet et YouTube, vous pouvez suivre les vidéos de Luke Pembroke et Brian O'Mahony, deux patients atteints d'hémophilie B qui ont reçu la thérapie génique.



## 13. COMMENT LE TRAITEMENT ET L'ADMINISTRATION SE DÉROULENT-ILS ?



64

### 13.1. Comment la thérapie génique est-elle administrée ?

La thérapie génique se présente sous la forme d'un liquide, qui est dilué dans une poche de perfusion pour être administré par perfusion intraveineuse. Il s'agit d'une **administration unique**, qui dure environ une heure. La thérapie génique est administrée au **centre de référence de l'hémophilie**. Après l'administration, le patient doit rester quelques heures à l'hôpital en observation. Il peut ensuite rentrer chez lui.

Après cette administration unique, le patient doit régulièrement revenir à l'hôpital pour **contrôler sa fonction hépatique et son taux de FIX**. Il peut y avoir des différences d'un patient à l'autre, votre médecin vous informera à ce sujet.

### 13.2. À quel moment le traitement commence-t-il à agir ?

Le traitement commence à agir, ce qui signifie que les cellules du foie fabriquent le facteur de coagulation IX, quelques jours ou quelques semaines après l'administration. Il est donc possible que vous deviez poursuivre votre traitement prophylactique pendant quelques semaines. Il est dès lors indiqué de mesurer régulièrement le taux de FIX dans votre sang pendant les 3 mois qui suivent l'administration.

## 14. QUE SE PASSE-T-IL APRÈS L'ADMINISTRATION ?

### Puis-je devenir donneur d'organes ?

Non, les patients qui ont reçu une thérapie génique médiée par AAV ne peuvent donner ni leur sang, ni leurs organes, ni leurs tissus, ni leurs cellules en vue d'une transplantation. Cette information est mentionnée sur la carte remise aux patients et qu'ils doivent garder dans leur portefeuille.

### Comment serai-je suivi ?

Votre équipe soignante établira avec vous un schéma de suivi pour surveiller l'efficacité de la thérapie génique et la survenue d'éventuels effets secondaires. Ce suivi sera plus intensif au cours des premiers mois, puis deviendra moins fréquent.

65

## 15. Références

- 1 Miesbach W, O'Mahony B, Key NS, Makris M. How to discuss gene therapy for haemophilia? A patient and physician perspective. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2019;25:545–57.
- 2 Friedmann T, Roblin R. Gene Therapy for Human Genetic Disease? *Science*. 1972;175(4025):949–55.
- 3 Woollacott I, Morgan G, Chowdary P, O'Hara J, Franks B, Overbeeke E, et al. Examining patient and professional perspectives in the UK for gene therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2022;28(4):588–609.
- 4 Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1–158.
- 5 Prakash V, Moore M, Yáñez-Muñoz RJ. Current Progress in Therapeutic Gene Editing for Monogenic Diseases. *Mol Ther*. 2016;24(3):465–74.
- 6 Sidonio RF, Pipe SW, Callaghan MU, Valentino LA, Monahan PE, Croteau SE. Discussing investigational AAV gene therapy with hemophilia patients: A guide. *Blood Rev*. 2021;47:100759.
- 7 Nathwani AC, McIntosh J, Sheridan R. Liver Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2022;33:879–88.
- 8 VandenDriessche T, Chuah MK. Hyperactive Factor IX Padua: A Game-Changer for Hemophilia Gene Therapy. *Mol Ther*. 2018;26(1):14–6.
- 9 Pipe S, Leebeek FWG, Ferreira V, Sawyer EK, Pasi J. Clinical Considerations for Capsid Choice in the Development of Liver-Targeted AAV-Based Gene Transfer. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. 2019;15:170–8.
- 10 Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923–31.
- 11 Doshi B. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Therapeutic Advances in Hematology*. 2018 DOI: 10.1177/2040620718791933.
- 12 Arruda VR, Doshi BS. Gene Therapy for Hemophilia: Facts and Quandaries in the 21st Century. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12:e2020069.
- 13 Batty, Lillicrap. Hemophilia Gene Therapy: Approaching the First Licensed Product. *HemaSphere*. 2021 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7886458/pdf/hs9-5-e540.pdf>.
- 14 Kaczmarek R. Gene therapy – are we ready now? *Haemophilia*. 2022;28(Suppl 4):35–43.
- 15 Kavakli. Kavakli K et al. Oral presentation at EAHAD 2023, februari 2023.
- 16 Hermans C, Gruel Y, Frenzel L, Krumb E. How to translate and implement the current science of gene therapy into haemophilia care? *Ther Adv Hematology*. 2023;14:20406207221145628.
- 17 Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2014;371:1994–2004.

- 18** George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med.* 2017;377:2215–27.
- 19** Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;382:29–40.
- 20** Herzog RW. Hemophilia Gene Therapy: Caught Between a Cure and an Immune Response. *Mol Ther.* 2015;23(9):1411–2.
- 21** Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *New Engl J Med.* 2023;388(8):706–18.
- 22** Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-Associated Virus Gene Therapy for Hemophilia. *Annu Rev Med.* 2023;74:231–47.
- 23** Pipe, Leebeek, Recht, Miesbach. 2022 Pipe S et al. ASH 24 months.pdf. Durability of bleeding protection and Factor IX activity levels are demonstrated in individuals with and without AAV5 neutralizing antibodies with comparable safety in the HOPE-B clinical trial. 2022.
- 24** Xue F, Li H, Wu X, Liu W, Zhang F, Tang D, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(7):e504–13.
- 25** Sabatino DE, Bushman FD, Chandler RJ, Crystal RG, Davidson BL, Dolmetsch R, et al. Evaluating the state of the science for adeno-associated virus integration: An integrated perspective. *Mol Ther.* 2022;30(8):2646–63.
- 26** Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene therapy for hemophilia—opportunities and risks. *Dtsch Ärzteblatt Int.* 2022;119(51–52):887–94.
- 27** High KA, Roncarolo MG. Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2019;381:455–64.
- 28** Miesbach W, Chowdary P, Coppens M, Hart DP, Jimenez-Yuste V, Klamroth R, et al. Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres—A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia.* 2021;27:967–73.
- 29** Dekker. Praktische aspecten voor gentherapie bij hemofilie. *Hematologie Actueel.* 2022.
- 30** Hermans C. Haemophilia gene therapy: experiences and lessons from treated patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:154.
- 31** Drygalski A von, Steven P. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Advances.* 2022.
- 32** Pipe. Durability of Bleeding Protection and Factor IX Activity Levels Are Demonstrated in Individuals with and without AdenoAssociated Virus Serotype 5 Neutralizing Antibodies (Titers <1:700) with Comparable Safety in the Phase 3 HOPE-B Clinical Trial of Etranacogene Dezaparvovec Gene Therapy for Hemophilia B. *ASH;* 2022.

- 33** Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, Gregg K, Suzuki T, Mitha IH, et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther.* 2022 DOI: 10.1089/hum.2021.287.
- 34** Miesbach W, Foster GR, Peyvandi F. Liver-related aspects of gene therapy for hemophilia: need for collaborations with hepatologists. *J Thromb Haemost.* 2023;21(2):200–3.
- 35** Fletcher S, Jenner K, Pembroke L, Holland M, Khair K. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):155.
- 36** Hart DP, Branchford BR, Hendry S, Ledniczky R, F. JrS R, Negrier C, et al. Optimizing language for effective communication of gene therapy concepts with hemophilia patients: a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:189.
- 37** BCFI. Corticoiden/ Corticostéroïdes [Internet]. *Corticoseroiden.* 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/6?frag=4887&matches=glucocortico%C3%AFden%7Ccorticostero%C3%AFden>.
- 38** Astermark. Monitoring of FIX activity following AAV5-mediated gene therapy with etranacogene dezaparvovec. 2023.

# CSL Behring

É.R.: P. Reygaert, Bedrijvenlaan 11 - 2800 Mechelen

BEL-HGX-0010 | Octobre 2023