

10-12  
MAI  
2023



Palais des Congrès

SAINT-MALO

Le Grand Large



## LES PATIENTS HÉMOPHILES B ADULTES RECEVANT ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC DANS L'ESSAI DE PHASE 3 HOPE-B PRÉSENTENT UNE AUGMENTATION STABLE DE L'ACTIVITÉ MOYENNE DU FACTEUR IX ET UNE PROTECTION HÉMOSTATIQUE DURABLE APRÈS 24 MOIS DE SUIVI

Michiel Coppens<sup>1</sup>, Steven W. Pipe<sup>2</sup>, Wolfgang Miesbach<sup>3</sup>, Jan Astermark<sup>4</sup>, Michael Recht<sup>5</sup>, Bruce Ewenstein<sup>6</sup>, Karen Pinachyan<sup>7</sup>, Sandra Le Quellec<sup>8</sup>, Paul E. Monahan<sup>9</sup>, Frank W.G. Leebeek<sup>10</sup>  
au nom des investigateurs HOPE-B

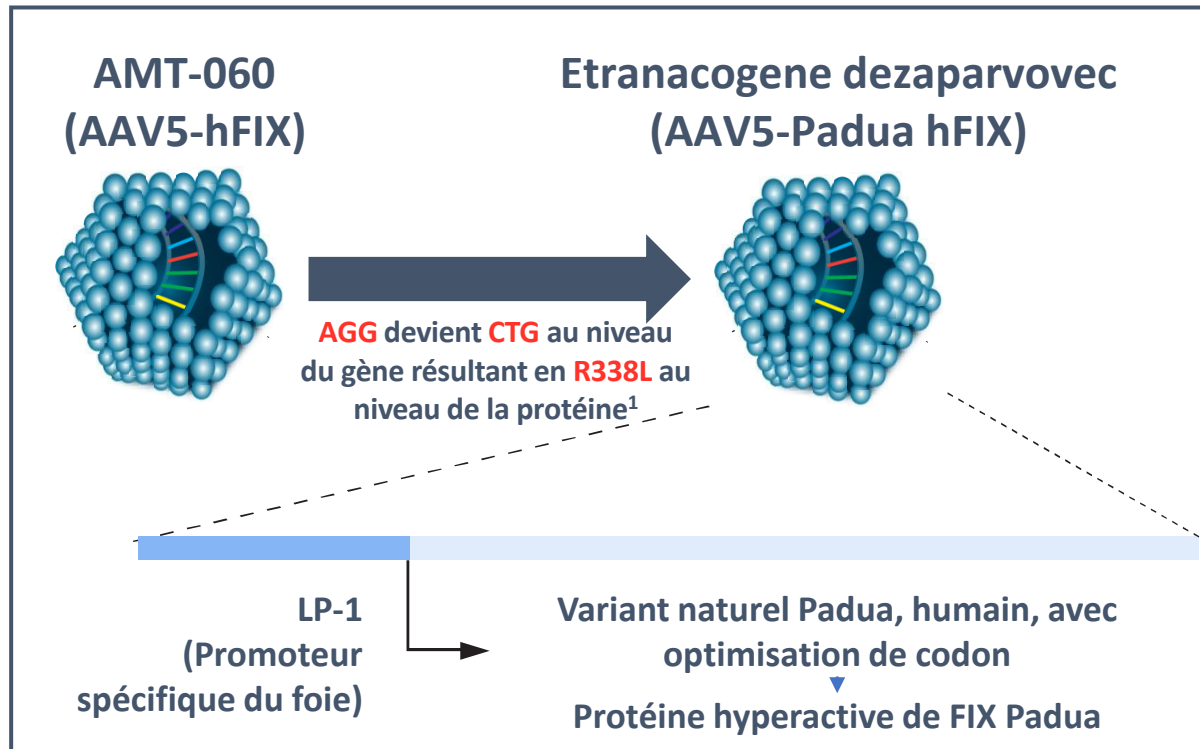
<sup>1</sup>Département de médecine vasculaire, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, Université d'Amsterdam, <sup>2</sup>Université du Michigan, Ann Arbor, MI, États-Unis, <sup>3</sup>Hôpital universitaire de Francfort, Francfort, Allemagne, <sup>4</sup>Centre de thrombose et d'hémostase, Université de Lund, Hôpital universitaire de Skåne, Malmö, Suède, <sup>5</sup>Université de Yale, New Haven, CT, États-Unis, <sup>6</sup>CSL Behring, King of Prussia, PA, États-Unis, <sup>7</sup>CSL Behring Europe, Hattersheim am Main, Allemagne, <sup>8</sup>CSL Behring Europe, Hattersheim am Main, Allemagne, <sup>9</sup>CSL Behring, King of Prussia, PA, États-Unis, <sup>10</sup>Erasmus MC, Centre médical universitaire de Rotterdam, Rotterdam, Pays-Bas

# CONFLITS D'INTÉRÊT DE SANDRA LE QUELLEC

<b>Actionnariat</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>
<b>Bourses/subventions recherche</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>
<b>Consultant</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>
<b>Employé</b>	<b>CSL Behring</b>
<b>Formateur rémunéré</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>
<b>Bureau des conférenciers</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>
<b>Autres</b>	<b>Pas de conflit d'intérêt à déclarer</b>

# OBJECTIF DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ET D'ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC

**Objectif** : apporter une activité de FIX sur le long terme après une seule injection;  
améliorer le phénotype hémorragique sévère et éliminer le besoin d'une prophylaxie continue.



## Étude de phase 3 HOPE-B (NCT03569891)

**Le critère d'évaluation principal a été atteint :**  
Réduction de 64% du TAH à 18 mois après l'administration d'etranacogene dezaparvovec, démontrant la non-infériorité (et la supériorité) par rapport à la prophylaxie par FIX reçue pendant la période d'initiation<sup>1</sup>.



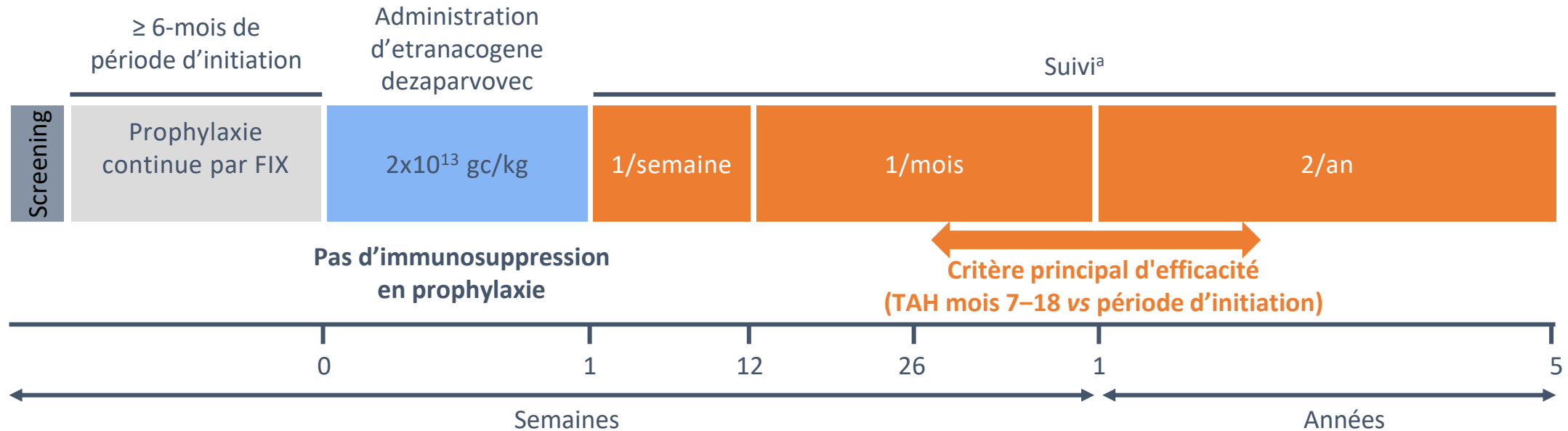
Approbation de la FDA<sup>2</sup> : 22/11/2022  
Approbation de la CE<sup>3</sup> : 20/02/2023  
Approbation de la MHRA<sup>4</sup> : 27/03/2023

AAV : virus adéno-associé ; hFIX : facteur IX humain; FDA : Food and Drug Administration; CE : Commission Européenne; MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; TAH : Taux annualisé d'hémorragies

1. Pipe S *et al* NEJM Fev 2023; 388:706-18. 2. FDA. Etranacogene dezaparvovec (HEMGENIX®) US Prescribing Information. Updated November 2022. 3. <https://www.ema.europa.eu>

4. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14702/smpc#gref>.

# DESIGN DE L'ÉTUDE HOPE-B



Essai international de phase 3, ouvert, à dose unique et à bras unique (NCT03569891) chez des hommes adultes atteints d'hémophilie B sévère ou modérément sévère (activité FIX ≤ 2%).

Principaux critères d'exclusion :

Inhibiteurs du FIX, infection active par le virus de l'hépatite B/C, infection par le VIH non contrôlée, signes de fibrose hépatique avancée.

**Les anticorps neutralisants d'AAV5 préexistants ont été évalués mais n'ont pas été utilisés comme critère d'exclusion.**

<sup>a</sup> Contact au moins trimestriel (±2 semaines) entre le personnel du site et les patients de l'étude pour surveiller la survenue d'événements indésirables. Dernière visite prévue au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2025.

Pipe S et al/ NEJM Fev 2023; 388:706-18

TAH : Taux annualisé d'hémorragies

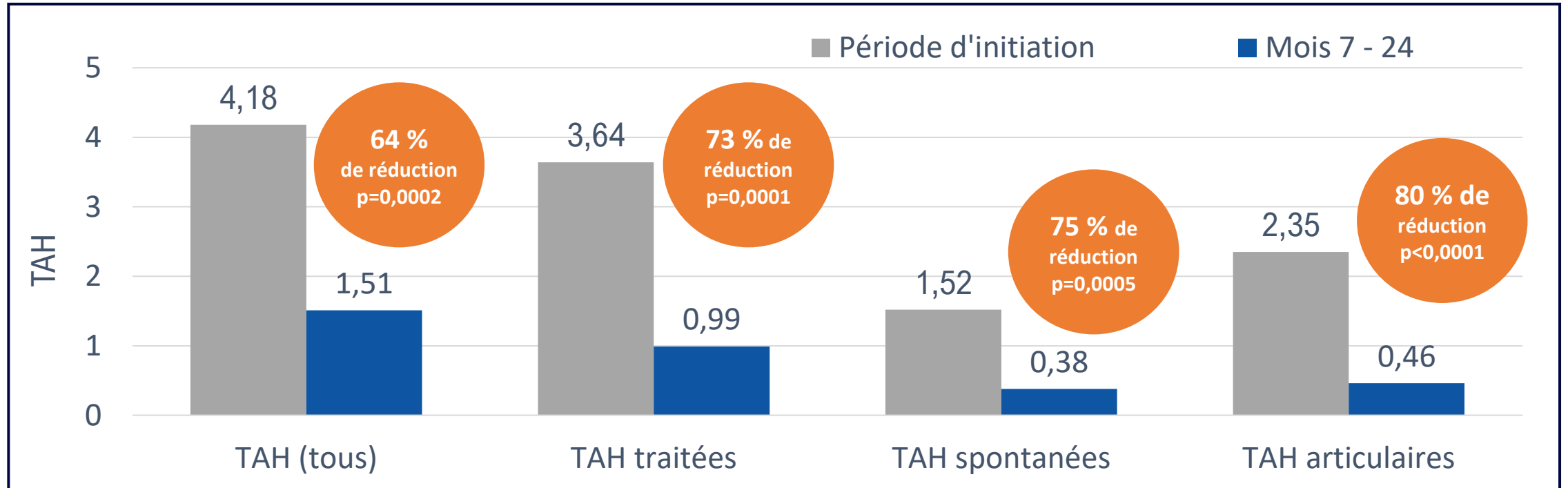
# DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

	Total N=54	Baseline AAV5 NAb- n=33	Baseline AAV5 NAb+ n=21
<b>Age moyen (DS; min-max)</b>	41.5 (15.8, 19–75)	39.5 (14.5, 21–73)	44.5 (17.5, 19–75)
<b>Sévérité de l'hémophilie B, n (%)</b>			
Sévère (FIX < 1 %)	44 (81.5)	28 (84.8)	16 (76.2)
Modérément sévère (FIX ≥ 1 % and ≤ 2 %)	10 (18.5)	5 (15.2)	5 (23.8)
<b>Séropositivité au VIH, n (%)</b>	3 (5.6)	2 (6.1)	1 (4.8)
<b>Antécédent d'infection à l'hépatite B, n (%)</b>	9 (16.7)	4 (12.1)	5 (23.8)
<b>Antécédent d'infection à l'hépatite C, n (%)</b>	31 (57.4)	17 (51.5)	14 (66.7)
<b>Traitement prophylactique avant l'inclusion, n (%)</b>			
FIX à demi-vie prolongée	31 (57.4)	17 (51.5)	14 (66.7)
FIX à demi-vie standard	23 (42.6)	16 (48.5)	7 (33.3)
<b>Taux d'anticorps neutralisants anti-AAV5 à l'inclusion, n (%)<sup>a</sup></b>	21 (38.9)	-	21 (100)
Titre maximal	-	-	3212.3
Titre médian (Q1–Q3)	-	-	56.9 (23.3–198.9)
<b>Patients avec 0 saignement pendant la phase d'initiation, n (%)</b>	14 (25.9)	11 (33.3)	3 (14.3)

- 20/21 patients avec un titre ≤ 678.
- 1 patient avec un titre de 3212.

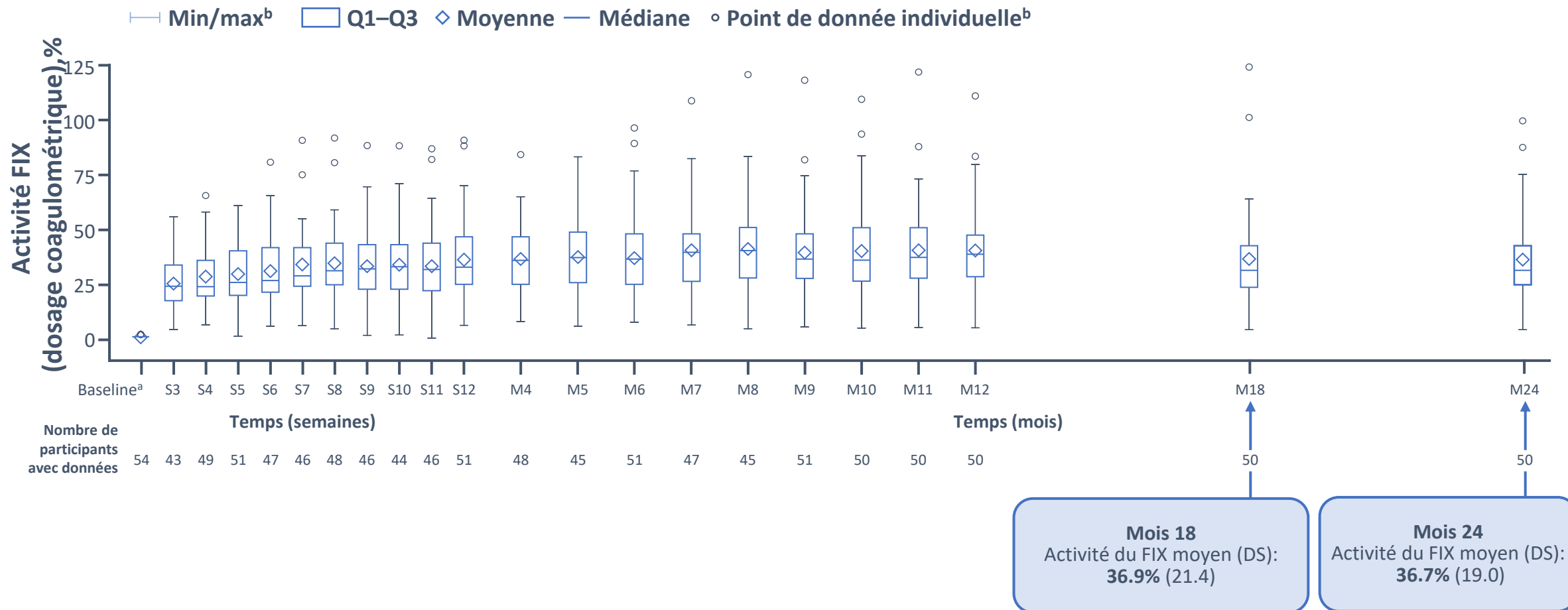
<sup>a</sup> Limite de détection des test NAb = 7.  
DS: déviation standard.

# RÉDUCTION DU TAH RÉPONDANT AU CRITÈRE PRINCIPAL D'ÉVALUATION À 18 MOIS MAINTENUE À 24 MOIS



Etranacogene dezaparavec a réduit le TAH de 64 % et a démontré sa supériorité par rapport à la prophylaxie de la période d'initiation.

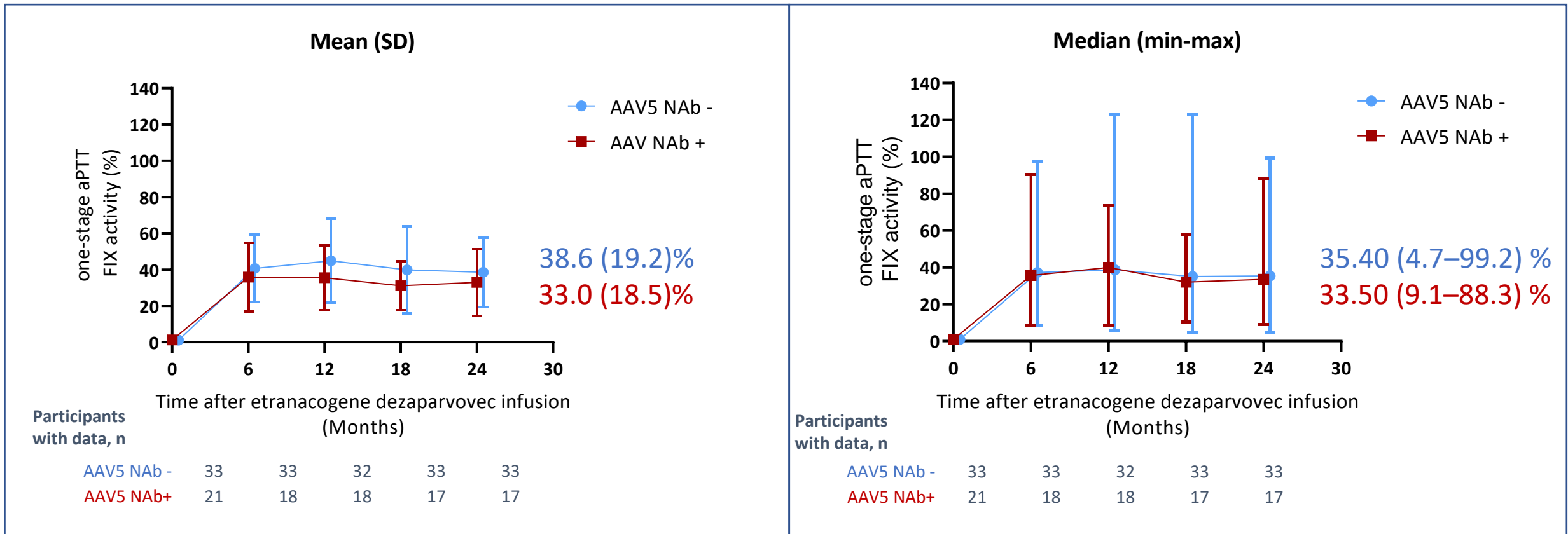
# LES AUGMENTATIONS DES NIVEAUX D'ACTIVITÉ DE FIX ONT ÉTÉ MAINTENUES PENDANT 24 MOIS APRÈS LE TRAITEMENT



<sup>a</sup> Le taux de FIX de base a été imputé en fonction de la sévérité historique de l'hémophilie B du participant, telle qu'elle est documentée dans le CRF. Si le participant présentait un déficit en facteur IX sévère (facteur IX < 1%), son niveau d'activité du facteur IX de base a été fixé à 1%. Si le participant avait documenté un déficit en facteur IX modérément sévère (facteur IX ≥ 1% et ≤ 2%), son niveau d'activité de base du facteur IX a été fixé à 2%. L'erreur standard n'a pas été fournie au départ. <sup>b</sup> Min/max à l'intérieur de 1,5 fois l'intervalle interquartile du bas et du haut de la boîte, respectivement. Tous les points situés en dehors des moustaches sont tracés individuellement.

aPTT : temps de thromboplastine partielle activée ; CRF : case report form ; M: mois ; S: semaine; DS : déviation standard.

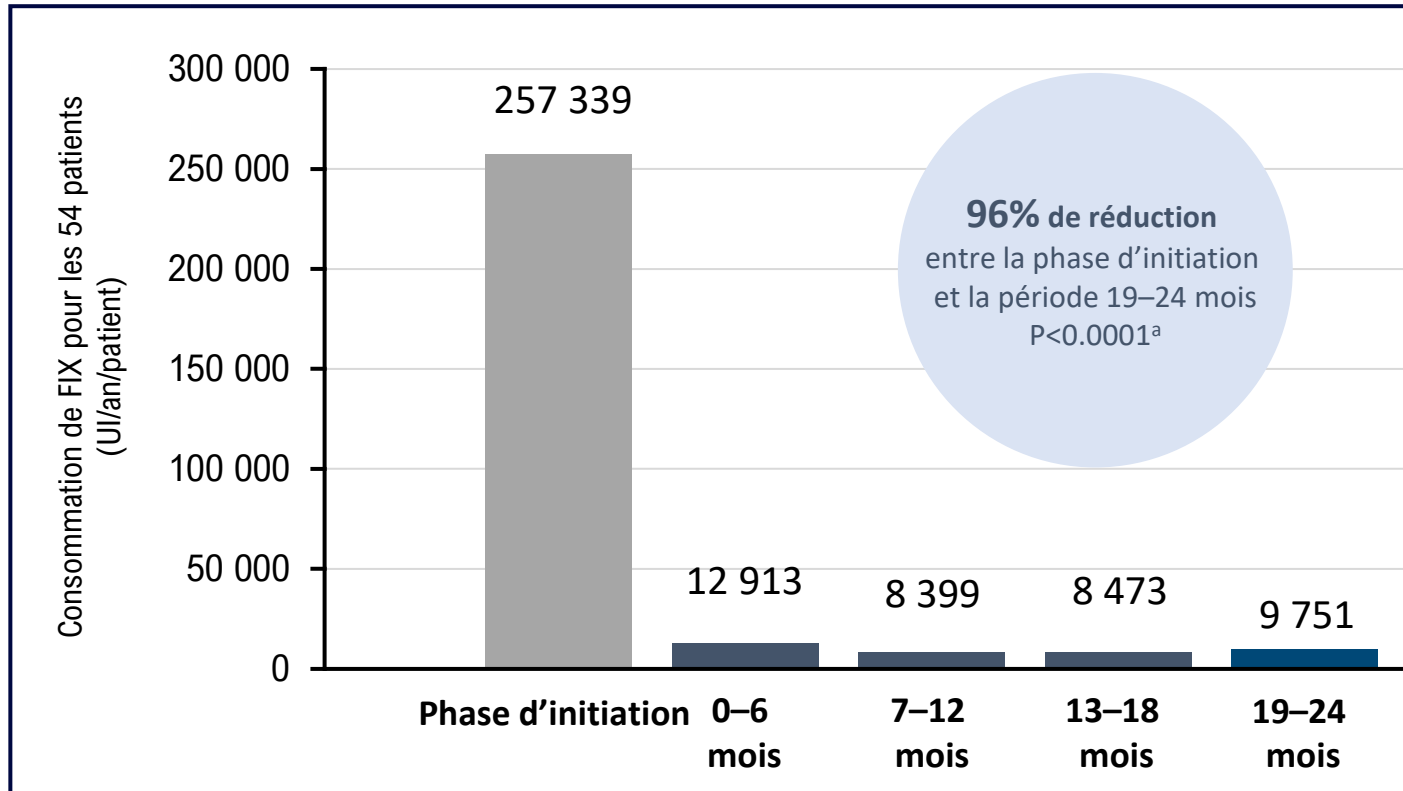
# AUCUNE CORRÉLATION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE RAPPORTÉE ENTRE LE TITRE INITIAL DES ANTICORPS NEUTRALISANTS ANTI-AAV5 ET L'ACTIVITÉ DU FIX PENDANT 24 MOIS APRÈS L'ADMINISTRATION D'ETRANACOGENE DEZAPARVOVEC



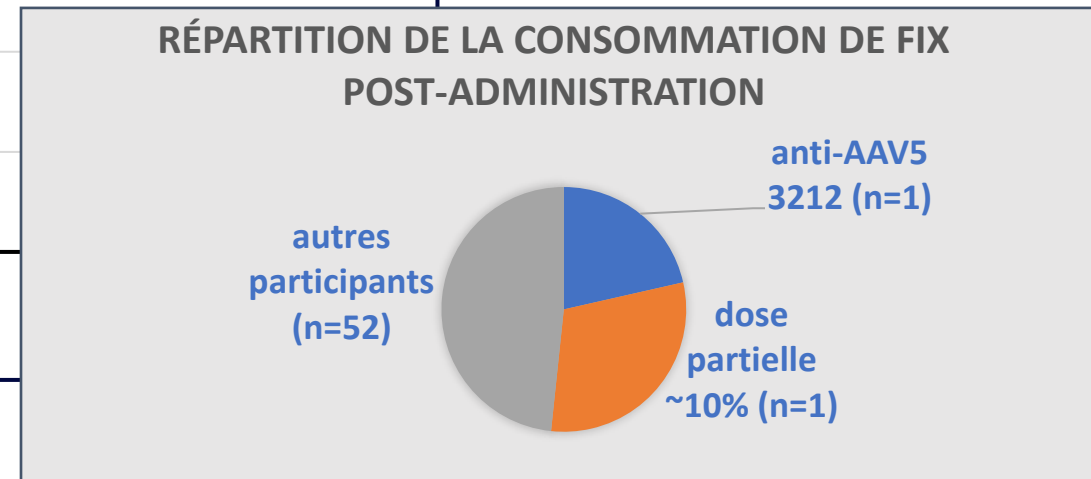
Dosage chronométrique. Seuls les échantillons non contaminés ont été inclus dans l'analyse, c'est-à-dire que la prise de sang n'a pas eu lieu dans les 5 demi-vies suivant l'utilisation du FIX exogène. Moyenne LS issue d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées avec la visite comme covariable catégorielle.



# L'UTILISATION DE FIX EXOGÈNE A ÉTÉ CONSIDÉRABLEMENT RÉDUITE



- 96.3% (52/54) des participants ont arrêté leur traitement prophylactique jusqu'au 24<sup>ème</sup> mois de suivi post-administration.
- 2 participants n'ont pas exprimé de FIX et ont poursuivi leur prophylaxie :
  - 1 avec un titre de NAbs anti-AAV5 de 3 212.
  - 1 ayant reçu une dose partielle d'environ 10 % de la dose prévue.



UI : unité internationale. <sup>a</sup> Les valeurs p ont été calculées à l'aide d'un test t apparié comparant les périodes de post-traitement et d'initiation. Une valeur p unilatérale  $\leq 0,025$  pour la période post-traitement - période initiale  $< 0$  a été considérée comme statistiquement significative. L'utilisation du traitement de substitution par le FIX pour les procédures invasives n'a pas été incluse dans l'analyse. La durée de la période d'initiation est le nombre total de jours pendant lesquels le sujet était dans la période d'initiation divisé par 365,25. La durée de la période post-traitement était le nombre de jours d'observation dans l'intervalle de temps, à l'exclusion des informations avant le jour 21. La consommation annualisée a été calculée comme la quantité normalisée de traitement administrée par rapport au poids de référence (avant la période d'initiation), extrapolée si nécessaire à partir de toute période inférieure ou supérieure à 1 an. L'absence de données sur l'utilisation du FIX exogène signifiait une consommation nulle.

# UN PROFIL DE SECURITÉ COHÉRENT AVEC LES DONNÉES ANTÉRIEURES<sup>1</sup>

	Tous les EI		EI liés au traitement	
	Participants n (%)	Evènements n	Participants n (%)	Evènements n
<b>≥1 EI</b>	<b>54 (100)</b>	<b>557</b>	<b>38 (70,4)</b>	<b>93</b>
Arthralgie	19 (35,2)	34	3 (5,6)	3
Maux de tête	16 (29,6)	31	8 (14,8)	9
Nasopharyngite	15 (27,8)	20	1 (1,9)	1
Fatigue	14 (25,9)	17	4 (7,4)	4
Elévation des ALAT	11 (20,4)	12	9 (16,7)	10
COVID-19	10 (18,5)	10	0	0
Douleur au dos	9 (16,7)	12	1 (1,9)	1
Douleur aux extrémités	9 (16,7)	10	0	0
Elévation de la CPK sanguine	8 (14,8)	11	4 (7,4)	6
Elévation des AST	8 (14,8)	9	5 (9,3)	6
Syndrome grippal	7 (13,0)	12	7 (13,0)	8
Douleur dentaire	7 (13,0)	11	0	0
Douleur oropharyngée	7 (13,0)	7	0	0



La plupart des EI (76,1 %) étaient légers (modérés : 20,6 % ; graves : 3,2 %).



Aucun EIG lié au traitement.



Un décès a été signalé, sans lien avec le traitement de l'étude.



Un cas de CHC (rapporté précédemment), non lié au traitement de l'étude.



Le profil de sécurité d'etranacogene dezaparvovec était similaire entre les sous-groupes NABs.

EI : évènement indésirable ; EIG : évènement indésirable grave; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; CPK: créatine phosphokinase; CHC : carcinome hépatocellulaire.

1. Miesbach W, *et al.* Oral presentation at EAHAD 2021; OR014.

# DES SOINS DE SUPPORT À BASE DE CORTICOSTÉROÏDES ONT PERMIS UNE NORMALISATION DES ENZYMES HÉPATIQUES

11 participants ont rapporté 12 élévations des ALAT (6 légères, 5 modérées, 1 sévère)  
 9 participants ont reçu des corticostéroïdes pour les traiter

Délai avant la 1<sup>ère</sup> élévation des ALAT  
**44.1 (28.6) jours**

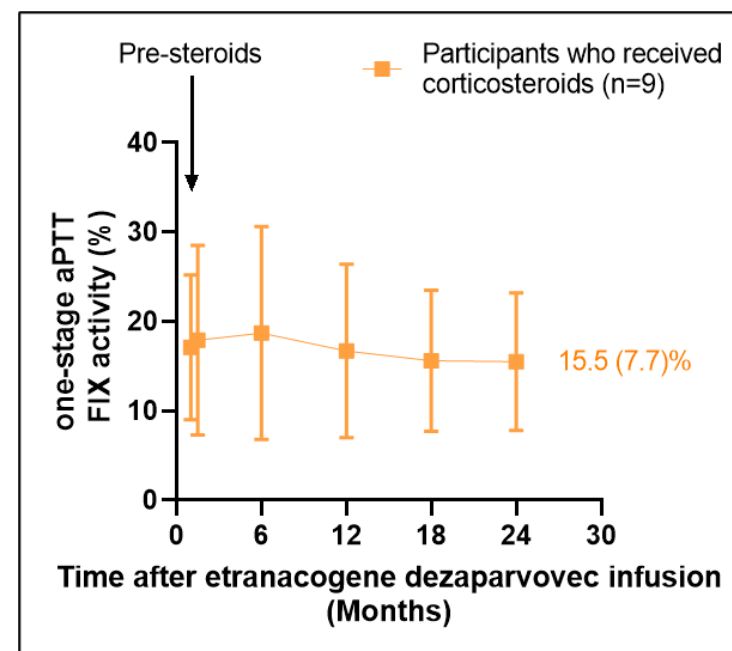
Durée de l'élévation des ALAT  
**33.0 (27.6) jours**

Délai avant la 1<sup>ère</sup> administration de corticostéroïdes  
**38.9 (12.3) jours**

Durée d'utilisation des corticostéroïdes  
**81.4 (28.6) jours**

Tous ont arrêté la prise de corticostéroïdes entre J85 et J170

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé



Les participants ayant reçu des corticostéroïdes ont maintenu des niveaux d'activité de FIX comparables à ceux avant l'administration de corticostéroïdes.

Aucun participant avec élévation des ALT n'a repris une prophylaxie continue de FIX au cours des 24 mois de suivi.

# CONCLUSIONS



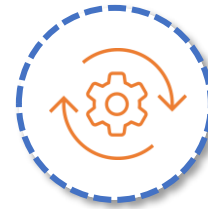
Réduction significative du TAH au cours des 24 mois de suivi en comparaison à la période de prophylaxie (phase d'initiation).



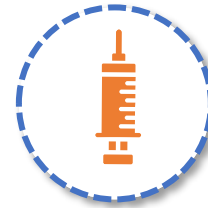
Différences observées entre la méthode chromométrique et la méthode chromogénique pour le dosage de l'activité de FIX; différences non unique au FIX Padua ni au vecteur de thérapie génique.



Profil de sécurité d'emploi cohérent avec les données précédemment rapportées dans HOPE-B.



Niveaux d'activité du FIX stables, sans corrélation entre le titre de base de NAb anti-AAV5 ( $\leq 678$ ) et les niveaux d'activité du FIX à long terme.



Diminution significative de l'utilisation de FIX exogène par rapport à la phase d'initiation.



Normalisation des taux d'ALAT grâce à l'utilisation de corticostéroïdes; maintien des taux de FIX aux niveaux d'avant l'utilisation des corticostéroïdes.



MERCI AUX PARTICIPANTS DE L'ÉTUDE,  
AUX ÉQUIPES DES SITES D'INVESTIGATION