



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE



Le regard de l'hépatologue sur les thérapies géniques pour l'hémophilie

Vincent Mallet

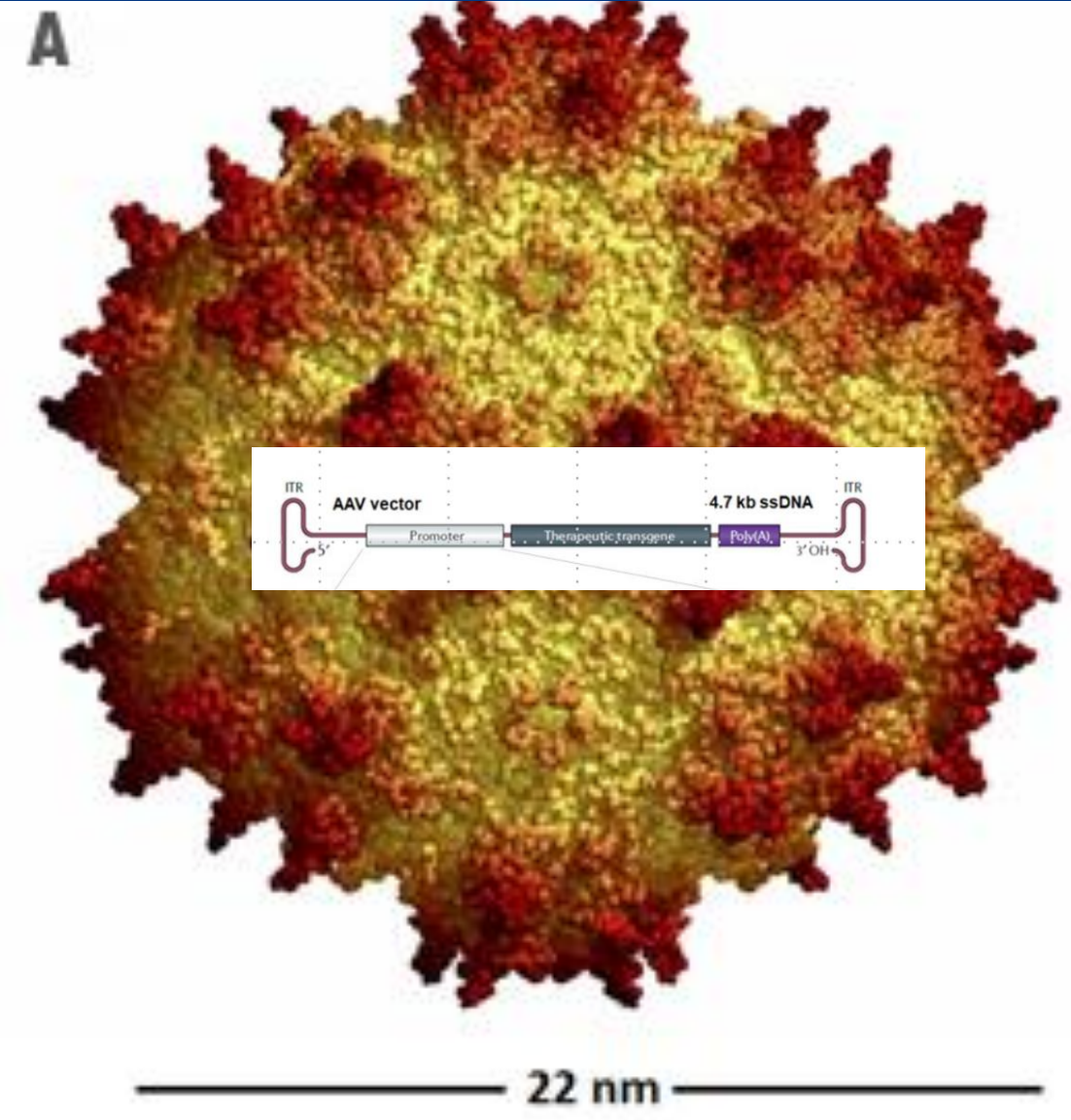
Université Paris Cité – Hôpital Cochin

Service des maladies du foie

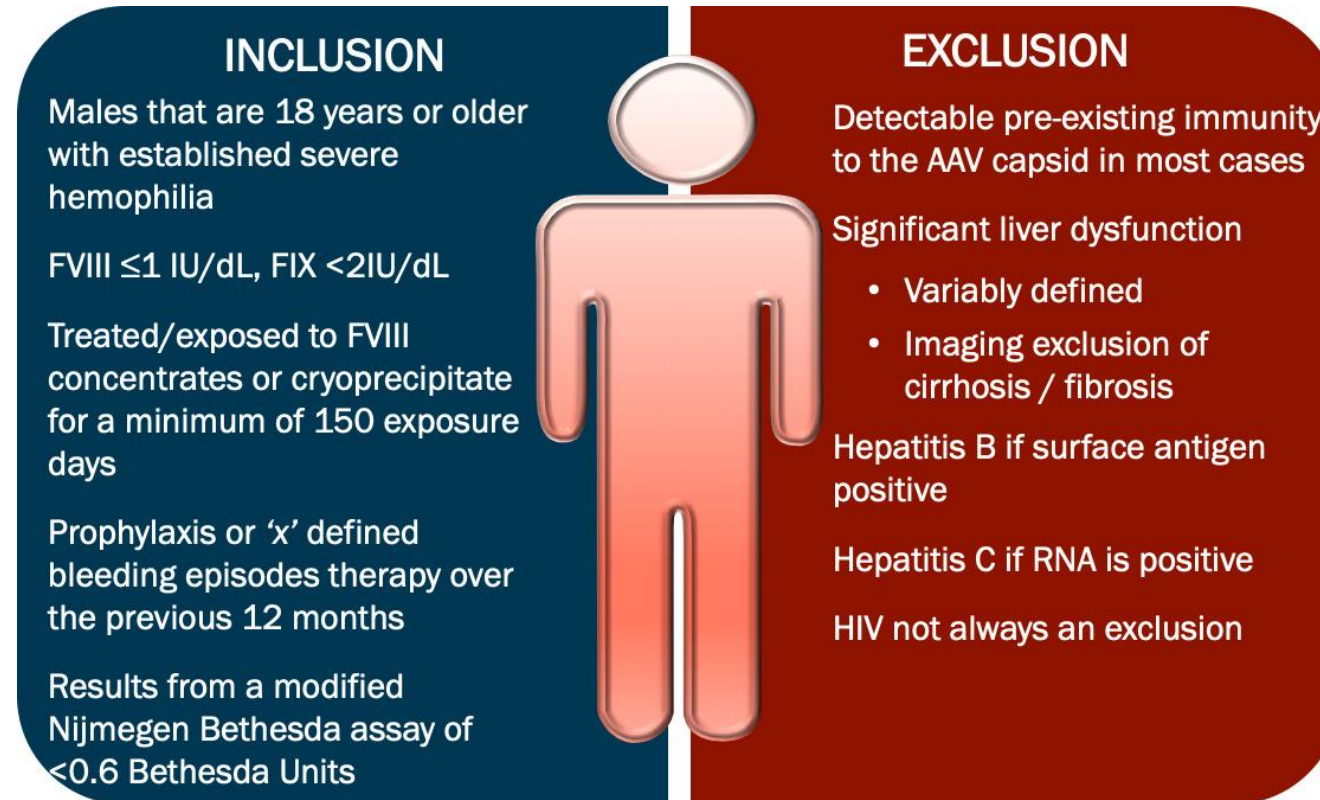
Conflits d'intérêt

- Abbvie
- Pfizer

Thérapie Génique pour l'Hémophilie = Promesse Tenue!

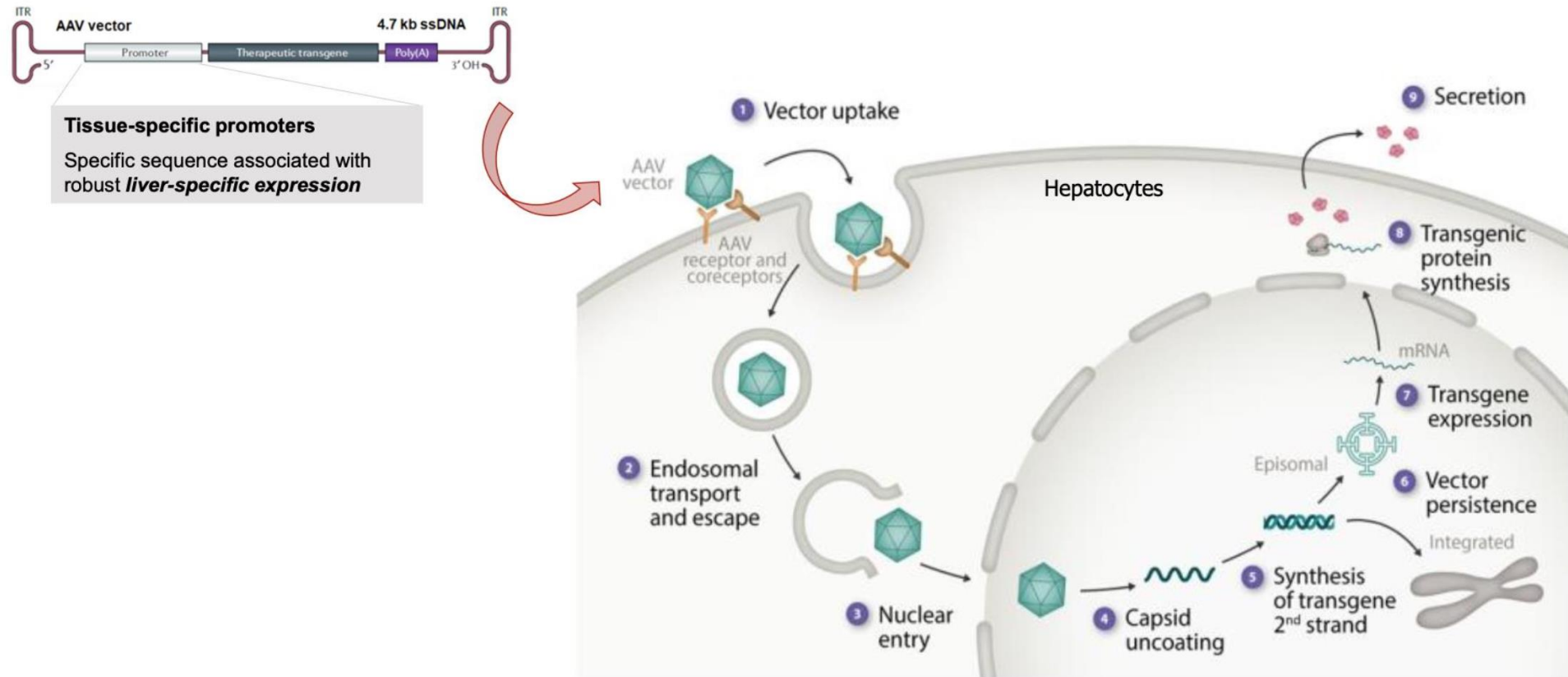


Foie et rAAV : Un Lien à Haut Risque ?



rAAV et Carcinome Hépatocellulaire?

TGH-rAAV et Mutagénèse Insertionnelle?



ITR: inverted terminal repeats

Li C and Samulski RJ. Nat Rev Genet. 2020;21:255-272; Batty P and Lillicrap D. Hemasphere. 2021;5:e540

1. Donsante A, Miller DG, Li Y, et al. AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. *Science* 2007; **317**(5837): 477.
2. Donsante A, Vogler C, Muzyczka N, et al. Observed incidence of tumorigenesis in long-term rodent studies of rAAV vectors. *Gene Therapy* 2001; **8**(17):1343-6.



11-13
SEPT.
2024

CONGRÈS FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE

LILLE
GRAND PALAIS

Facteurs de Risque de CHC

Hépatite B

Cuivre
Fer

Aflatoxine

Alcool

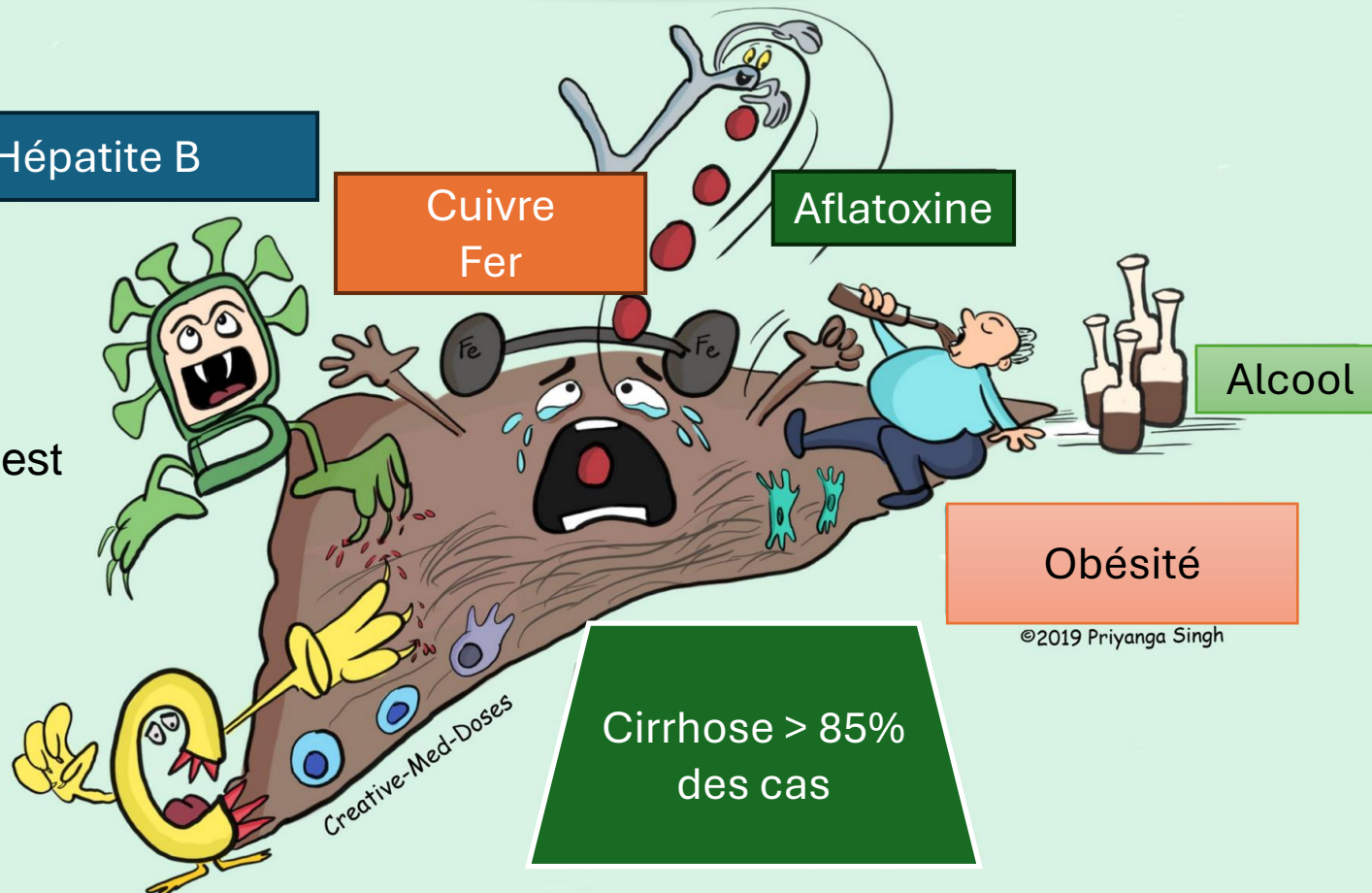
best

Obésité

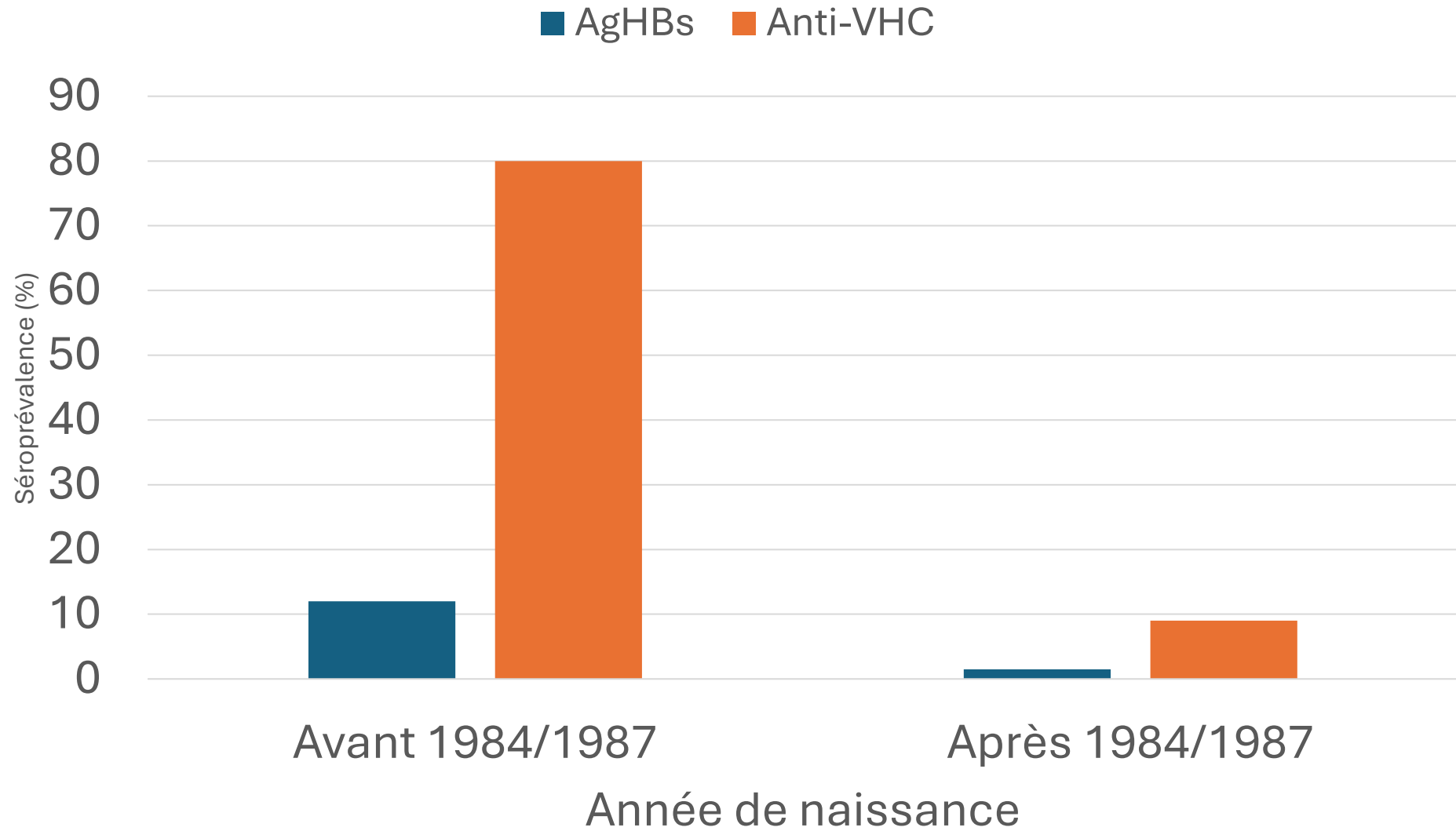
©2019 Priyanga Singh

Cirrhose > 85%
des cas

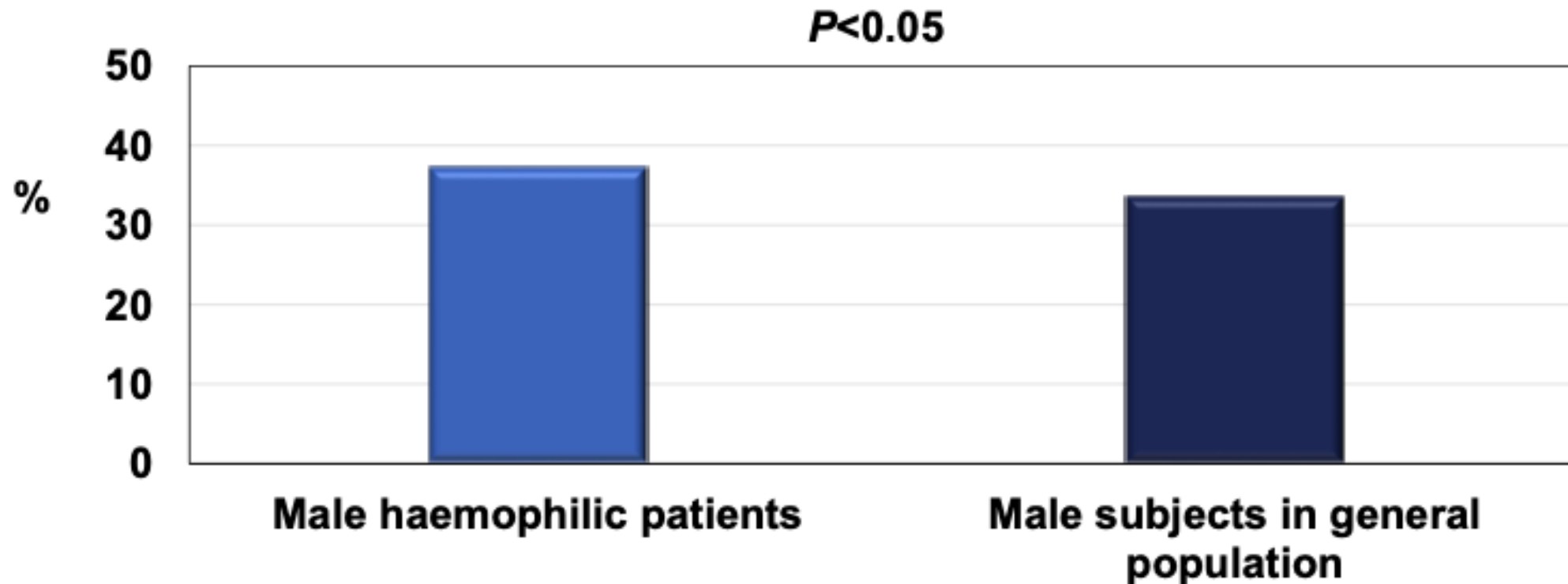
Hépatite C



Virus Hépatotropes et Hémophilie



Prévalence de l'obésité chez les patients masculins américains atteints d'hémophilie (≥ 45 ans)



TGH-rAAV et Cancer du Foie



- 69 years old
- Moderately severe haemophilia B
- History of hepatitis B and C
- Family history of cancer



Analysis concluded that the HCC case was unlikely related to treatment

rAAV et Hépatite Aiguë?

Insuffisance Hépatique après rAAV?

- Rares cas d'hépatotoxicité aigue sévère dans d'autres indications de TG par vectorisation AAV
- Cas pédiatriques, doses élevées de vecteur ($\geq 1 \times 10^{14}$ vg/kg), hépatopathie sous-jacente

Spinal muscular atrophy	Onasemnogène abeparvovec (scAAV9-CB-hSMN)	6.7x10 ¹³ vg/kg	3	ALAT>30xULN (n=1)	Controlled with steroid treatment	NCT02122952 (phase I-II)	Mendell JR, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017;377(18):1713-1722
		2x10 ¹⁴ vg/kg	12	ALAT>30xULN (n=1) ALAT<10x ULN (n=2)			
		1.1x10 ¹⁴ vg/kg	22	ALAT>30xULN (n=1)	Controlled with steroid treatment	NCT03306277 (phase III)	Mercuri E. et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2021;20(10):832-841
		1.1x10 ¹⁴ vg/kg	>500	2 deaths by liver failure	Despite steroid treatment	Post-approval	
X-linked myotubular myopathy	AAV8-MTM1	1x10 ¹⁴ vg/kg	7	1 death by liver failure[§]	NA	NCT03199469 (phase I-II)	Maurya S, et al. <i>Cancer gene therapy.</i> 2022;29(10)
		3x10 ¹⁴ vg/kg	17	3 deaths from liver failure^{§*}			

Signes d'alerte: cytolysse grade 3-4, ↑ Bilirubine, ↓ TP

Insuffisance Hépatique après rAAV?



Rares cas d'hépatotoxicité aigue sévère dans d'autres indications de TG par vectorisation AAV



Cas pédiatriques, doses élevées de vecteur ($\geq 1 \times 10^{14}$ vg/kg), hépatopathie sous-jacente

		6.7x10 ¹³ vg/kg	3	ALAT>30xULN (n=1)	Controlled with steroid treatment	NCT02122952 (phase I-II)	Mendell JR, <i>et al. N Engl J Med.</i> 2017;377(18):1713-1722
		2x10 ¹⁴		ALAT>30xULN (n=1) ALAT<10xULN			

Pas de Signal après TGH-rAAV

		1.1x10 ¹⁴ vg/kg	>500	2 deaths by liver failure	Despite steroid treatment	Post-approval	
X-linked myotubular myopathy	AAV8-MTM1	1x10 ¹⁴ vg/kg	7	1 death by liver failure [§]	NA	NCT03199469 (phase I-II)	Maurya S, <i>et al. Cancer gene therapy.</i> 2022;29(10)
		3x10 ¹⁴ vg/kg	17	3 deaths from liver failure ^{§*}			

Signes d'alerte: cytolyse grade 3-4, ↑ Bilirubine, ↓ TP, ↓ V



11-13
SEPT.
2024

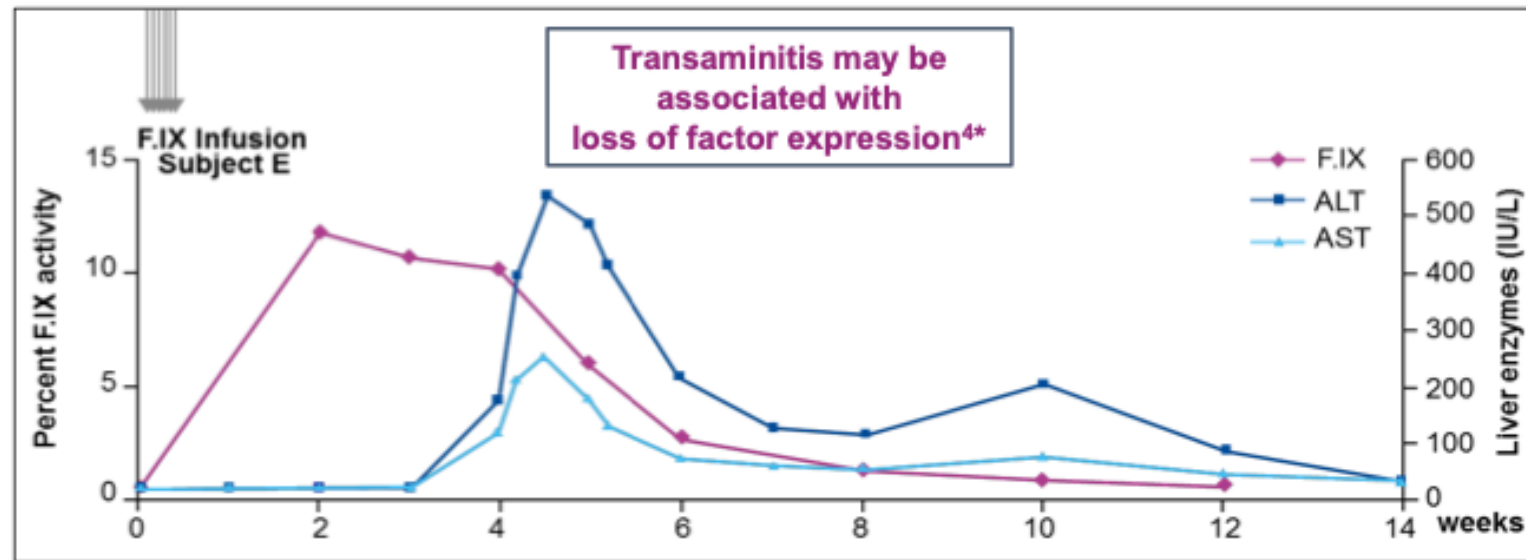
CONGRÈS FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE

LILLE
GRAND PALAIS

rAAV et Corticothérapie?

Augmentation des transaminases observée dans tous les essais cliniques sur l'hémophilie après la thérapie génique¹²

- Generally asymptomatic & transient²
- May be accompanied by a decline in factor expression activity³
- The aetiology is still not fully understood
- The best approach to manage transaminase and prevent loss of factor expression is still being examined



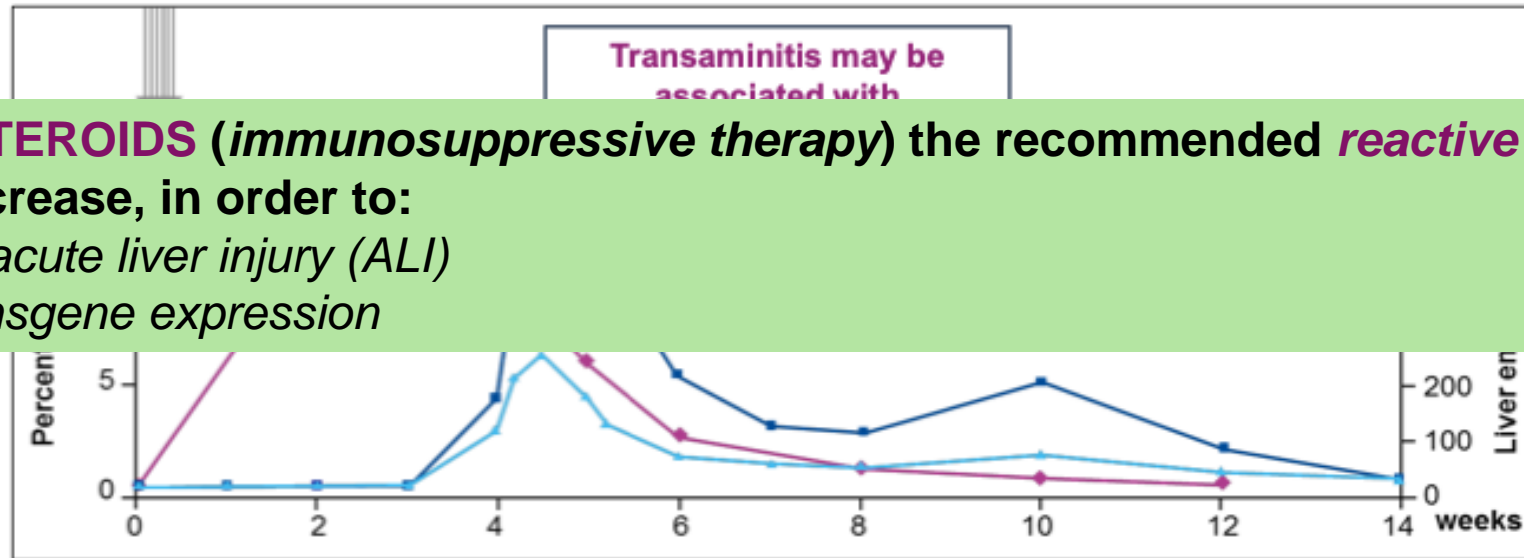
*No immunosuppression was used in the presented case

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; F.IX: factor IX

1. Samelson-Jones BJ et al. Annu Rev Med 2022;74:231-47; 2. Nathwani AC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019;2019:1-8; 3. Doshi BS and Arruda VR. Ther Adv Hematol 2018;9:273-93; 4. Mingozi F and High KA. Blood 2013;122:23-36

Augmentation des transaminases observée dans tous les essais cliniques sur l'hémophilie après la thérapie génique¹²

- Generally asymptomatic & transient²
- May be accompanied by a decline in factor expression activity³
- The aetiology is still not fully understood
- The best approach to manage transaminase and prevent loss of factor expression is still being examined



CORTICOSTEROIDS (*immunosuppressive therapy*) the recommended *reactive* approach when AT increase, in order to:

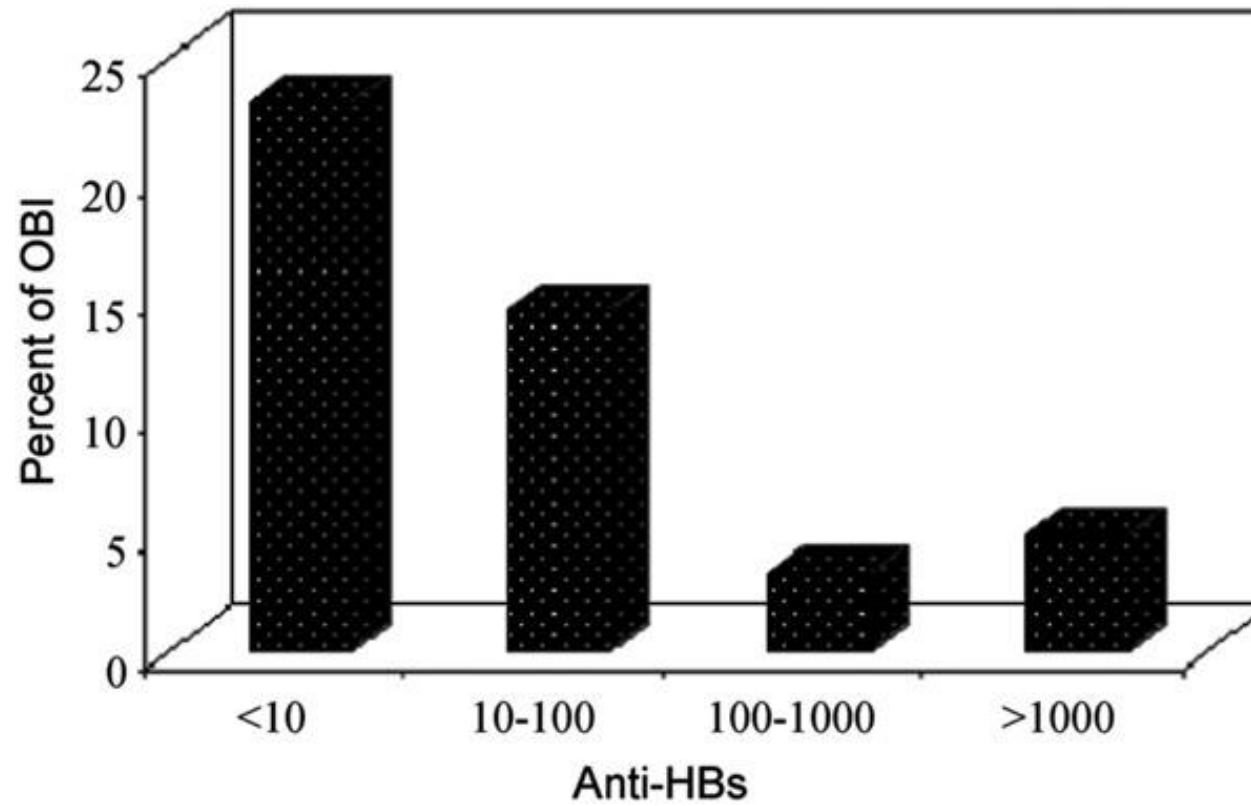
- *turn down acute liver injury (ALI)*
- *protect transgene expression*

*No immunosuppression was used in the presented case

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; F.IX: factor IX

1. Samelson-Jones BJ et al. Annu Rev Med 2022;74:231-47; 2. Nathwani AC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019;2019:1-8;

3. Doshi BS and Arruda VR. Ther Adv Hematol 2018;9:273-93; 4. Mingozi F and High KA. Blood 2013;122:23-36



Le point de vue de l'hépatologue

- Peu d'alcool
- Pas de médicaments, produits à base de plantes ou compléments alimentaires inutiles
- Maintenir un poids corporel sain
- Exercice physique régulier
- Alimentation et boissons sûres
- Se faire vacciner contre le VHB et le VHA
- Suivi médical en cas d'exposition à tout facteur de risque

Thérapie génique en Hémophilie, des études cliniques à la vie réelle

Votre avis compte !



*Scannez ce QR code et dites-nous ce que
vous avez pensé de notre symposium !*

Code de l'évènement : 4170

(à remplir en question 1)