

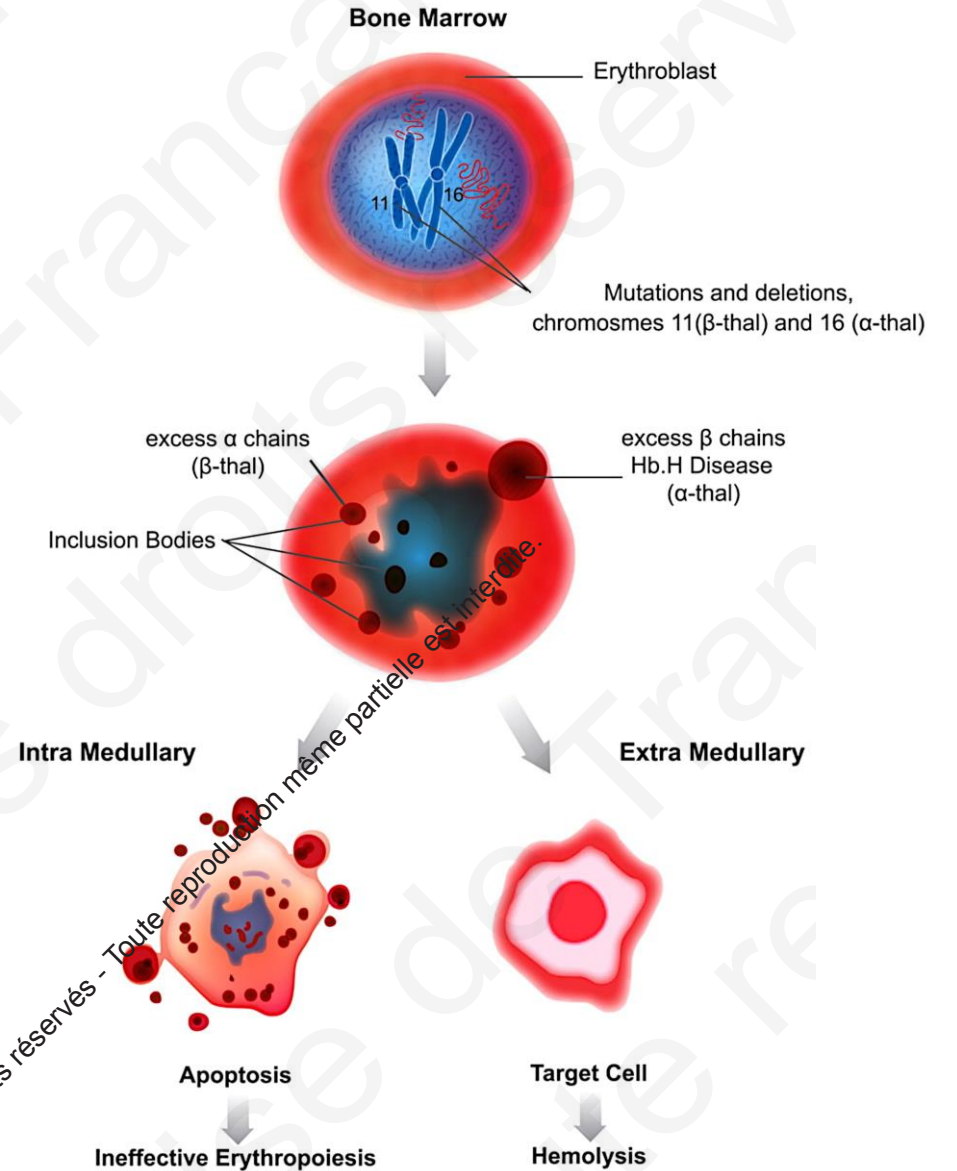
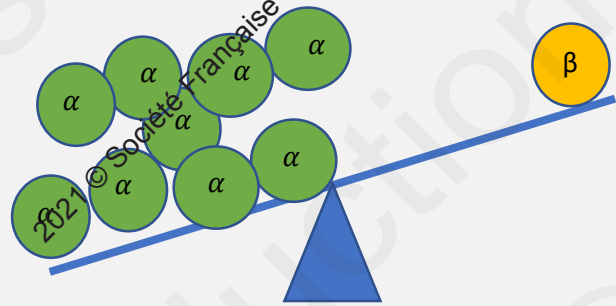
Les alternatives médicamenteuses à la TF : anciennes et nouvelles molécules

Dr Laure Joseph, MD

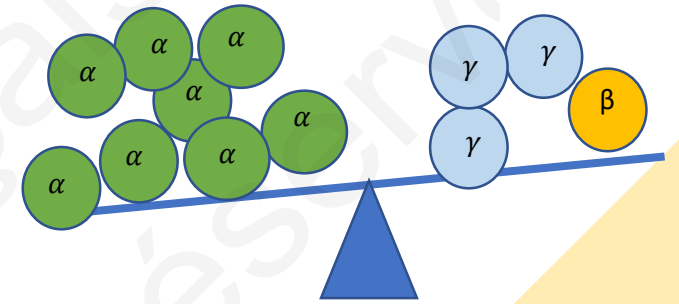
Hôpital Necker-Enfants



Introduction



Hydroxyurée



- Hydroxyurée: Action en stimulant la production d'HbF
- Aucune étude prospective randomisée vs placebo permettant d'établir l'efficacité de l'HU chez les patients β -thalassémiques **MAIS**
 - Méta-analyse : Algiragri et al, Int J Hematol 2017
 - 11 études, n= 859 personnes TDT
 - Arrêt des transfusions : 26% des patients
 - Réduction du recours transfusionnel : 60%
 - Bonne tolérance hormis myélotoxicité contrôlable
 - Efficacité de l'HU plus importante : un âge d'initiation du PT plus élevé et génotypes non $\beta 0/\beta 0$.
 - Biais : hétérogénéité des patients inclus, absence de suivi au long court et de bras témoin
- **Autre méta-analyse** (Bayanzay et al Hematology 2015 / revue **Cochrane 2016** (Foong et al)
 - Résultats similaires mais biais comparables..

Hydroxyurée

- Autres facteurs prédictifs bonne réponse HU

- Pourcentage basal élevé en HbF
- Génotype $\beta E/\beta O$ en particulier les patients ayant une ou plusieurs délétions alpha

Biswas et al. Acta Haematol 2019

- Polymorphisme Xmn1 et la mutation IVSII-1 à l'état hmz ou htz mais les résultats sont parfois contradictoires + effectifs réduits

Ali Ehsani et al, Pediatrics Hematology and Oncology 2009 ; Yavarian et al, Haematologica 2004 ; M Alebouyeh and al. Ann Hematol 2004

- NTDT

- Réduction des conséquences de l'érythropoïèse inefficace

- hématopoïèse extra-médullaire,
- Surcharge martiale
- Taille de la rate

El Beshlawy et al. Ann Hematol 2016; Karimi et al, Hemoglobin 2009 ; Taheri et al. , Blood 2010

EPO

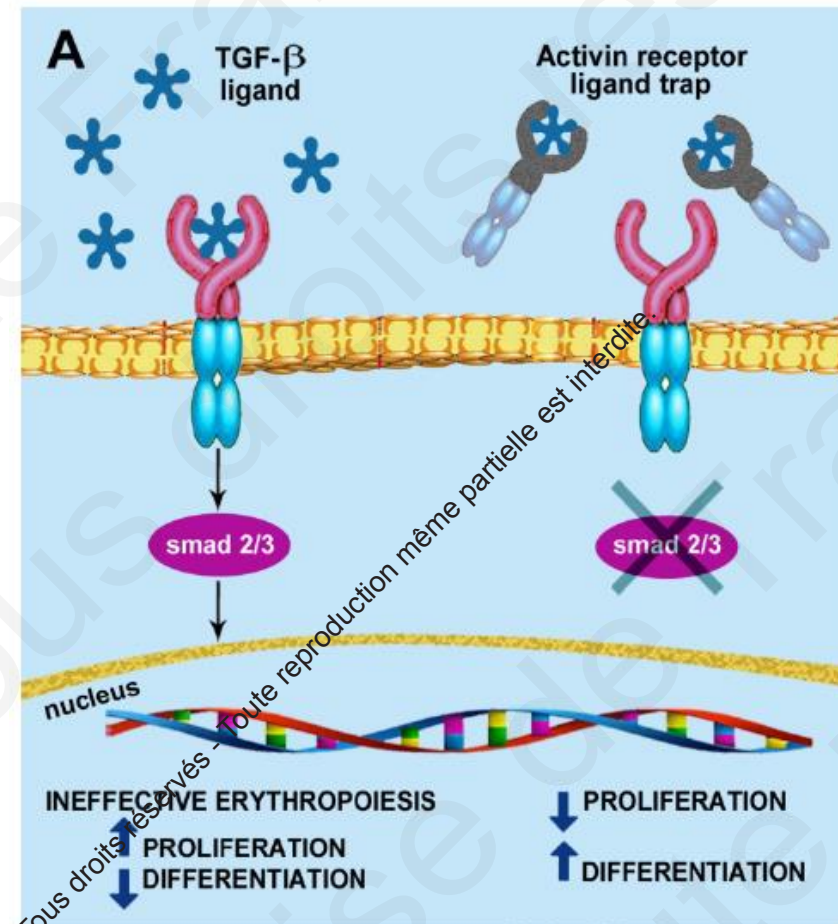
- Pas d'étude randomisée vs placebo ayant montré l'efficacité de l'EPO chez les patients β -thalassémiques (Fucharoen et al, Blood 1996)
- Elalfy et al, European Journal of Haematology 2013
 - Etude prospective randomisée (patients thalassémiques intermédiaires)
 - HU (25mg/kg/j) vs HU+ EPO (1000UI/kg/semaine)
 - Augmentation du taux d'Hb totale et HbF dans les 2 groupes
 - Réduction du recours à la transfusion estimée à 85% dans le groupe HU+EPO vs 50% dans le groupe HU seul
 - Mais effectifs réduits (n=40x2) et absence de bras contrôle
- Etude chez quelques patientes thalassémiques mineures anémiques au cours de la grossesse (C Breyman et al. J Matern Fetal Med.1999)
 - élévation minime à modérée de l'hémoglobine entre 0.3 et 1.5g/dl
 - Mais non comparative + effectifs extrêmement réduits
- Son utilisation est parfois discutée chez les patients suivis pour une hémoglobinose H en particulier au cours de la grossesse (Maccio et al, BJH 2009).

HU +/- EPO

- Prescription HU, seul ou en association = domaine du spécialiste
- Hors AMM, au cas par cas et de préférence dans le cadre d'études contrôlées
- Essai possible pr NTDT pour une durée minimale de 12 mois pour juger de l'efficacité sur le taux de l'hémoglobine
 - Essai randomisé comparant deux doses d'HU chez 61 patients ayant une thalassémie intermédiaire (10 vs 20 mg/kg par jour), a révélé des taux d'hémoglobine plus élevés avec la dose plus faible d'HU (Bohara et al, Hemoglobin 2014)
 - **Doses utilisées plus faibles (10-15mg/kg)** que celles validées pour la drépanocytose.

Luspatercept

- Anti- activine A
- Administration sous cutanée : 1/3 semaines
- L'ensemble de ses mécanismes d'action ne sont pas connus et restent discutés (*Guerra et al, Blood 2019, Marinéz et al, J Cell Mol Med 2020*)
- Diminuerait l'érythropoïèse inefficace en promouvant la différenciation des précurseurs érythroïdes au stade de l'érythropoïèse terminale.



Luspatercept

- Etude multicentrique de phase 3 BELIEVE (*Cappellini et al, NEJM 2020*)
 - n=336 adultes TDT
 - Randomisation luspatercept ou placebo (ratio 2 :1)
 - Durée minimale de 48 semaines (durée médiane de traitement : 64 semaines).
 - Médiane d'âge = 30 ans , 60% splénectomisés
 - Réduction du besoin transfusionnel d'au moins 33% ou de 2 culots globulaires pendant une période consécutive de 12 semaines chez 70% des patients ayant reçu le luspatercept (vs 30% dans le groupe placebo).
 - Indépendance transfusionnelle : 11% des patients dans le groupe traité (vs 2% placebo).
 - Analyse de sous-groupes : efficacité moindre chez les patients ayant un génotype β_0/β_0 vs non β_0/β_0 .

Luspatercept

- Ferritinémie seule (pas la concentration en fer hépatique ou le T2* myocardique) était légèrement plus basse dans le groupe luspatercept
 - Diminution de 248ng/ml, vs augmentation 107ng/ml dans le groupe placebo
 - **Mais** études au long cours nécessaires pour déterminer l'impact du luspatercept direct et indirect via la diminution de l'érythropoïèse inefficace sur la surcharge martiale.
- Effets indésirables communs
 - Douleurs osseuses et les arthralgies (BELIEVE : 20% dans le groupe luspatercept vs 8% placebo)
 - Sensation de malaise/ faiblesse,
 - HTA et hyperuricémie.
- Incidence plus élevée d'événements thrombo emboliques chez les patients splénectomisés dans le groupe luspatercept dans l'essai BELIEVE
 - Thromboprophylaxie à discuter
- Son utilisation est contre indiquée en pédiatrie et chez la femme enceinte.

Luspatercept

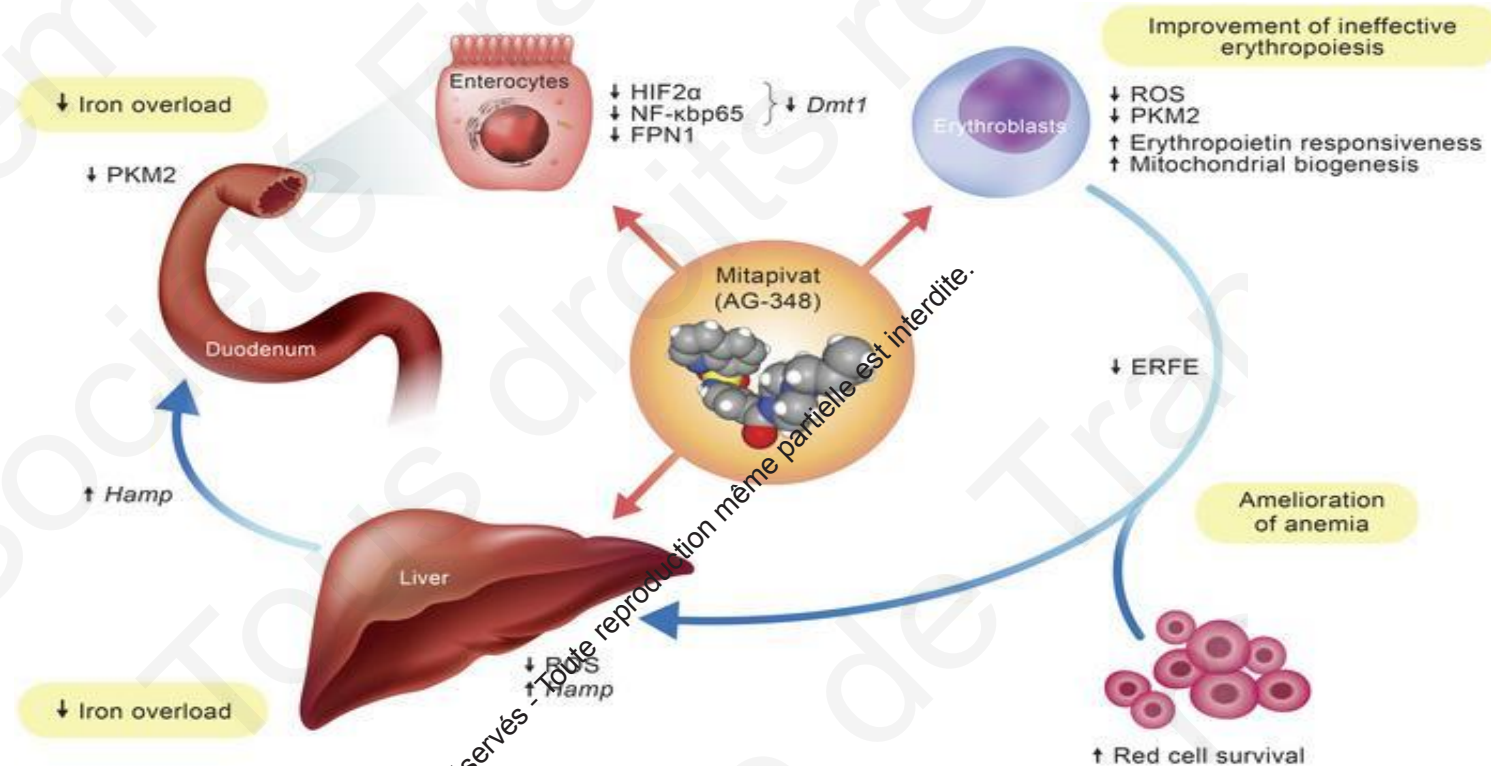


- Le 26 juin 2020, la Commission Européenne a donné l'autorisation de commercialisation du luspatercept (Reblozyl[®]) permettant de traiter la bêta-thalassémie transfusion-dépendante.
- Le 5 août 2021: Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'anémie dépendante des transfusions associée à une β -thalassémie.

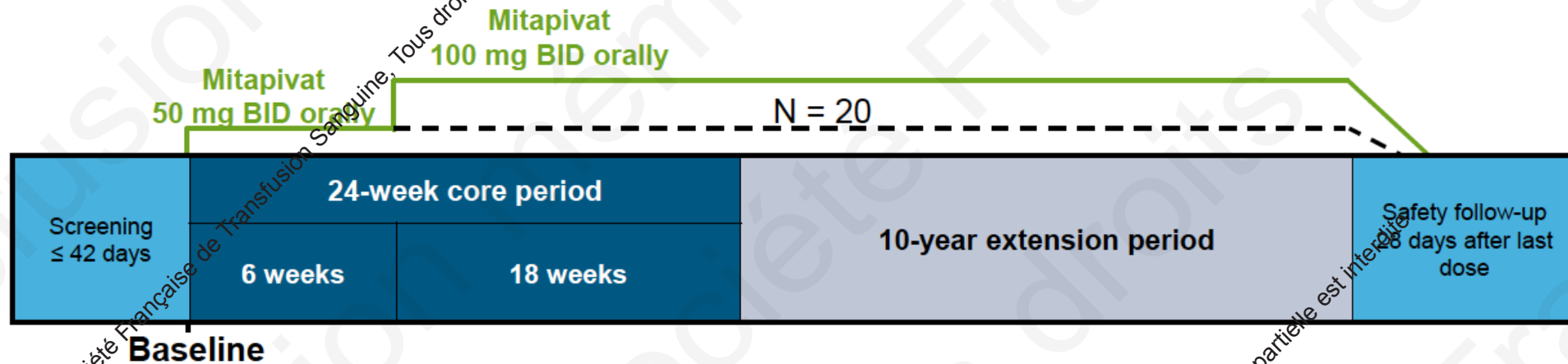
Mitapivat

- AG-348
- Stabilisateur allostérique de la pyruvate kinase (PK) disponible par voie orale
- Validée par FDA pour déficit en PK (Kung C et al, Blood 2017)
- Augmentation de l'activité PK et du niveau d'ATP *ex vivo* ds RBCs de patients thal

Figure 6: The pyruvate kinase activator mitapivat reduces hemolysis and improves anemia in a β -thalassemia mouse model



Results from a phase 2, open-label, multicenter study of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia



Key inclusion criteria:

- β -thalassemia \pm α -globin gene mutations, HbE β -thalassemia, or α -thalassemia (HbH disease)
- Hb \leq 10.0 g/dL
- Non-transfusion-dependent^b

Primary endpoint^c

- Hb response, defined as increase of \geq 1.0 g/dL from baseline at any time between Weeks 4–12, inclusive

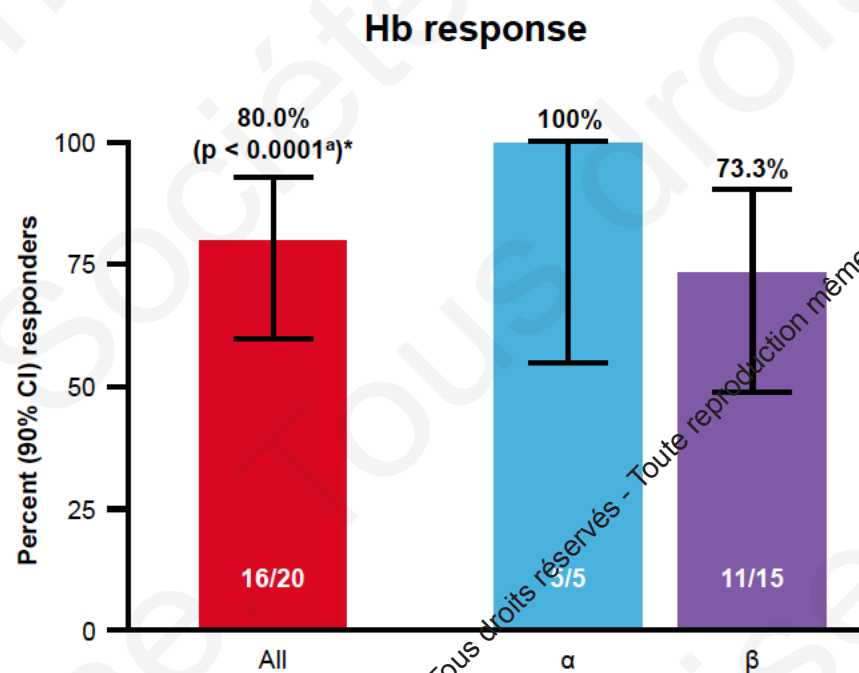
Secondary and exploratory endpoints

- Sustained Hb response; delayed Hb response; markers of hemolysis and erythropoiesis; safety

Mitapivat

- Mean (SD) time to first Hb increase of ≥ 1 g/dL among responders was 4.5 (3.2) weeks

Genotype	Patients (N = 18) ^a
β-thalassemia, n (%)	
Intermedia	6 (33.3)
Intermedia + α duplication	3 (16.7)
Trait/phenotypic β -thalassemia intermedia	2 (11.1)
HbE/β-thalassemia, n (%)	
HbE/ β^0	2 (11.1)
α-thalassemia, n (%)	
Deletional	2 (11.1)
Non-deletional	3 (16.7)



Primary endpoint

Hb response:
 ≥ 1.0 g/dL increase in Hb concentration from BL at ≥ 1 assessments between Weeks 4–12 (inclusive)

Mitapivat

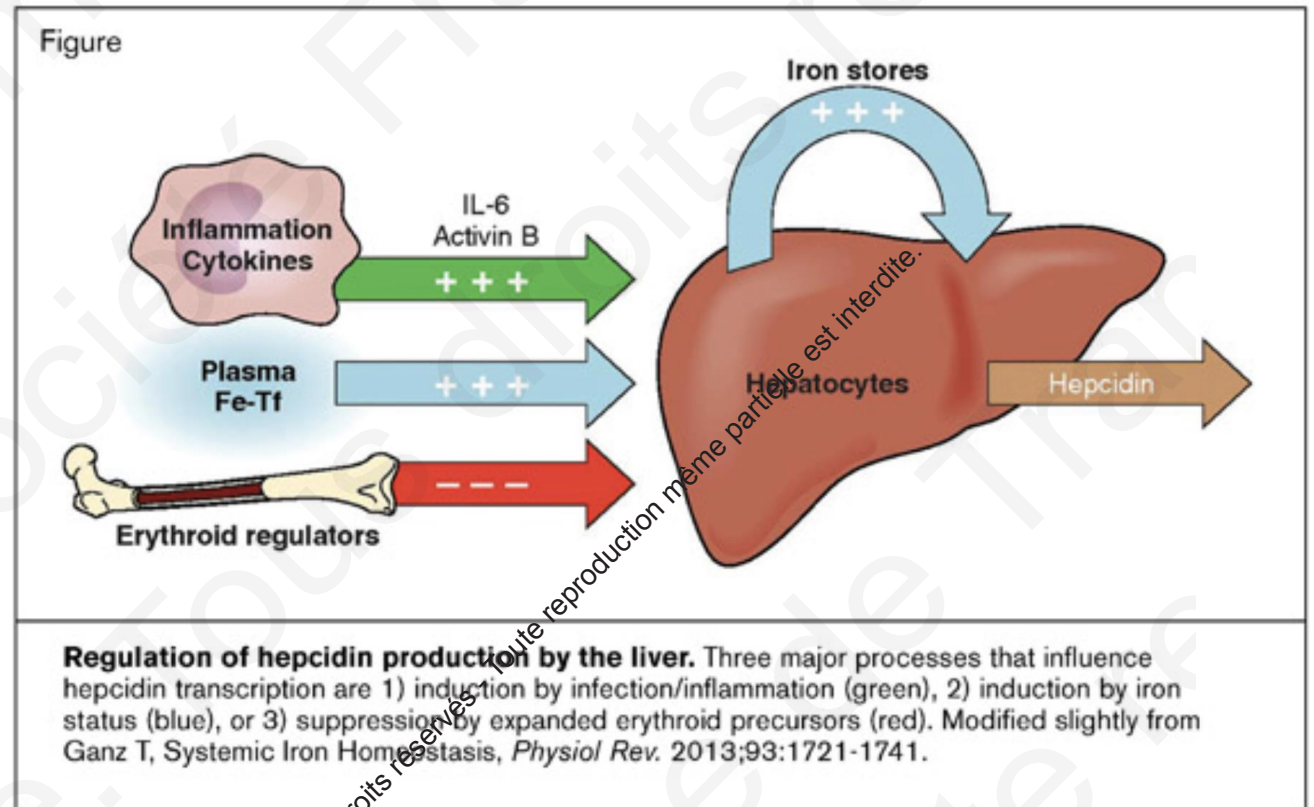
Most common TEAEs (any grade in ≥ 15% of patients)	All patients (N = 20)
	Any grade, n (%)
Patients with events	17 (85.0)
Initial insomnia	10 (50.0)
Dizziness	6 (30.0)
Headache	5 (25.0)
Cough	4 (20.0)
Dyspepsia	4 (20.0)
Fatigue	4 (20.0)
Nasal congestion	4 (20.0)
Upper respiratory tract infection	4 (20.0)
Abdominal pain	3 (15.0)
Diarrhea	3 (15.0)
Ocular icterus	3 (15.0)
Pain	3 (15.0)
Pain in extremity	3 (15.0)
Abdominal distension	3 (15.0)
Nausea	3 (15.0)
Oropharyngeal pain	3 (15.0)

- Bonne tolérance clinique

- 2 essais de phase 3 (2021)
 - **ENERGIZE (NTDT)**
 - **ENERGIZE-T (TDT)**

Hepcidine

- Freine absorption digestive du fer
- Maintient le fer dans les macrophages



Hepcidine et thalassémie

- 2 signaux contradictoires
 - la surcharge en fer → augmentation hepcidine
 - Dysérythropoïèse → baisse hepcidine
- L'hepcidine est basse dans Bthal particulièrement avant la transfusion
- Augmenter les taux d'hepcidine
 - Diminuer absorption digestive du fer,
 - Augmenter la séquestration de fer dans macrophages et de diminuer le fer circulant
 - Restreindre dysérythropoïèse

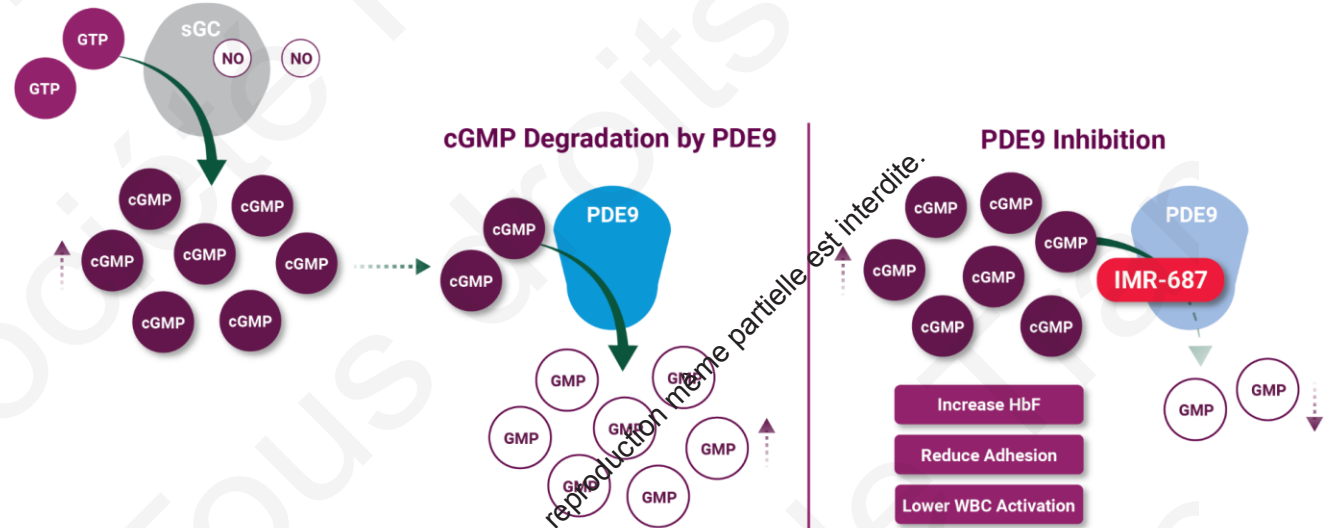
Mini-hepcidine

- **Regulation of Iron Homeostasis By PTG-300 Improves Disease Parameters in Mouse Models for Beta-Thalassemia and Hereditary Hemochromatosis** *Roopa Taranath, PhD, Blood*
- **2 études de phases 2**
 - Une étude de PKC/PKD chez NTDT et TDT 12-65 ans (4-8 semaines)
 - Dose choisie 80 mg/ semaine en SC, n=65
 - Clôturée 19/12/2018-31/07/2020
 - 2^{ème} étude d'efficacité avec dose 80mg/semaine (DMT) , ouvert, simple bras, pas de placebo
 - poursuivie chez NTDT et TDT 12-65 ans de l'étude PKC/PKD n= 34
 - Clôturée 13/08/2019 au 16/07/2021,

IMR-687

- Un nouvel inhibiteur de la phosphodiesterase-9 (PDE9)
- Voie orale
- Inhibe la dégradation de GMPC
- Action indirecte sur taux HbF

NO-cGMP Pathway



IMARA, étude en cours

- **Study Phase:** IIb
- **Indication:** β -thalassemia (TDT et NTDT)
- **Investigational Product (IP):** IMR-687
 - Dose: low dose, high dose, or placebo
- **Target Enrollment:** ~120 adult subjects, competitive enrollment
- **Study Population:**
 - Population 1: 60 transfusion dependent β -thalassemia (TDT)
 - Population 2: 60 non-transfusion dependent β -thalassemia (NTDT)
- **Study Duration:** 44 weeks duration = 4 weeks screening, 36 weeks treatment period and 4 weeks safety follow up
 - Visits to occur approximately every 3-4 weeks
 - **Patient transfusion schedule should not change.** There is a +/- 7 days time window

Conclusion



Discuter HU au cas par cas en particulier dans NTDT



Nouvelles molécules en développement MAIS

Pb accessibilité luscept

Essais cliniques en cours (Mitapivat, Mini hepcidine, IMR-697,..)



Toujours peu de médicaments disponibles à ce jour..