

Quelles avancées thérapeutiques pour les prochaines années ?

Dre Françoise Boehlen
Unité d'hémostase
Hôpitaux Universitaires de Genève

Journée Romande des Hémophiles
28 mai 2011

Présentation

Quelques rappels

Les traitements actuels

Les traitements du futur...

Les études cliniques

Présentation



Quelques rappels



Les traitements actuels

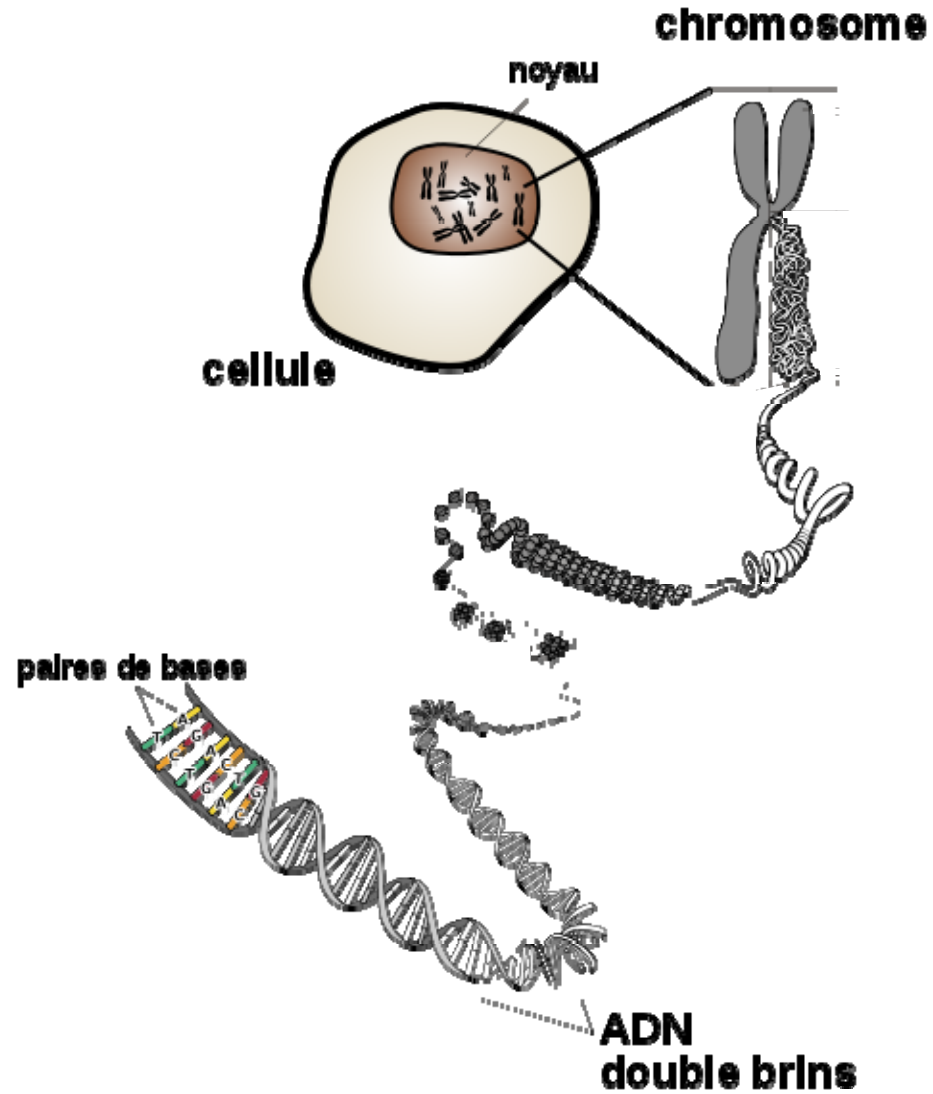
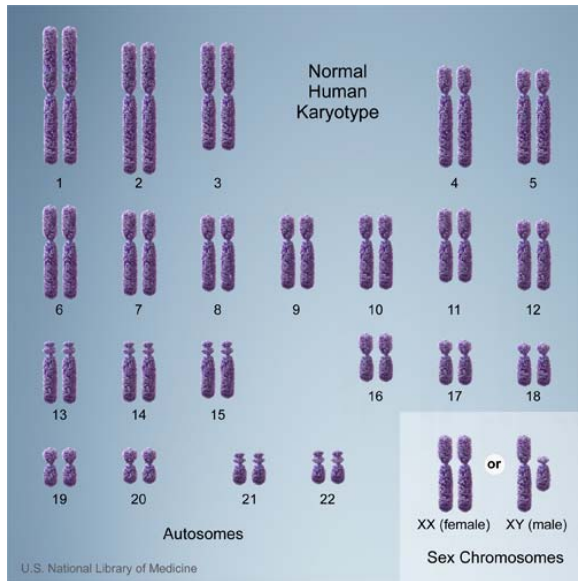


Les traitements du futur...



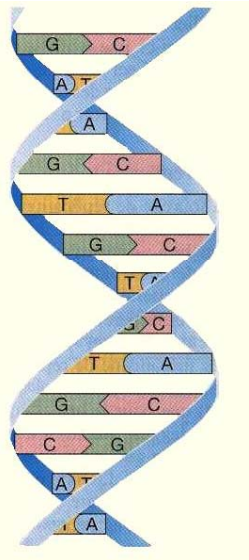
Les études cliniques

Chromosomes et ADN



Du gène à la protéine

ADN



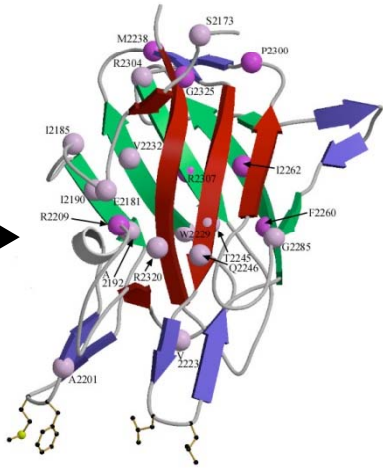
Gène



ARN



Protéine



Facteur VIII / IX



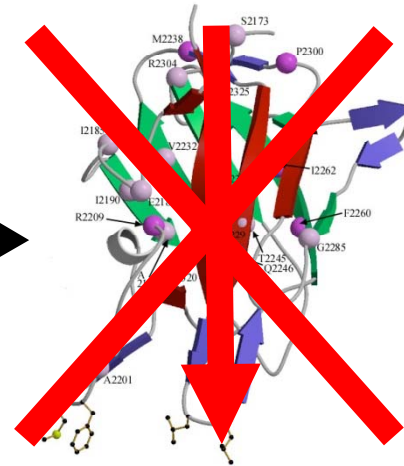
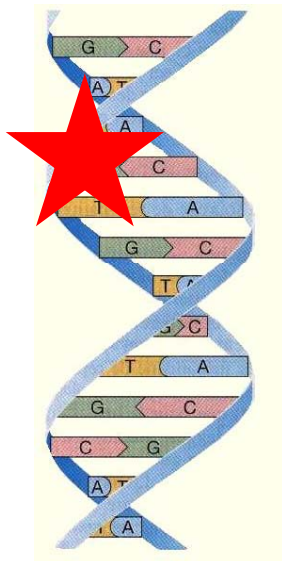
Mutation génétique

ADN

Gène

ARN

Protéine



Facteur VIII / IX



Mutation génétique

Rat~~o~~n laveur →



Ratn~~i~~ laveur → ?



Présentation

Quelques rappels

Les traitements actuels

Les traitements du futur...

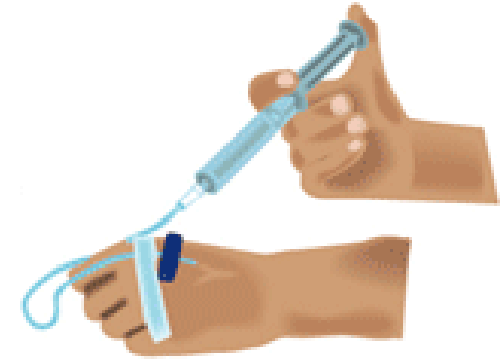
Les études cliniques

Traitements actuels

Facteur VIII / IX

Plasmatisque

Recombinant



Facteur VIII / IX plasmatique



Globules rouges



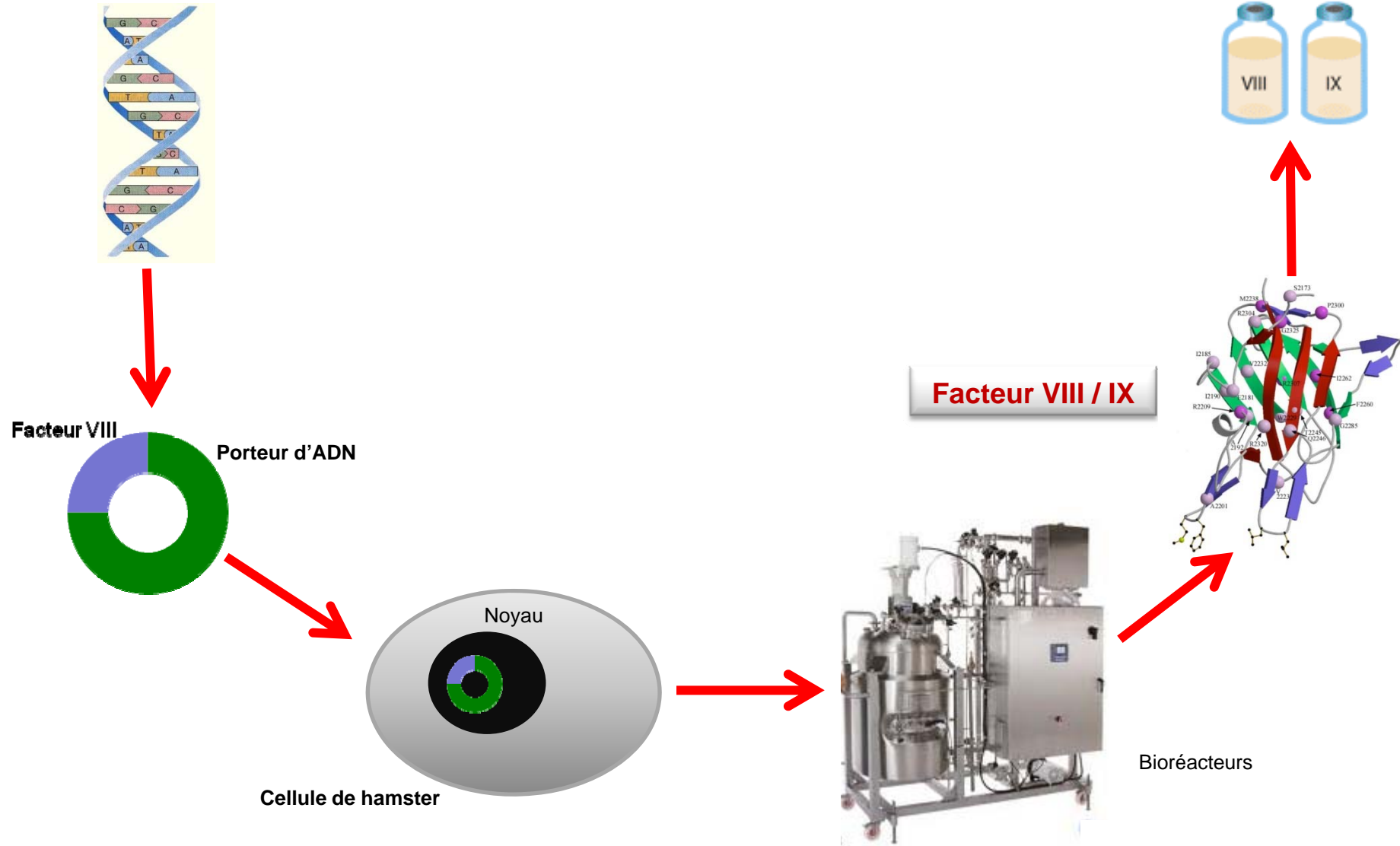
Plasma



Plaquettes



Facteur VIII / IX recombinant



Présentation

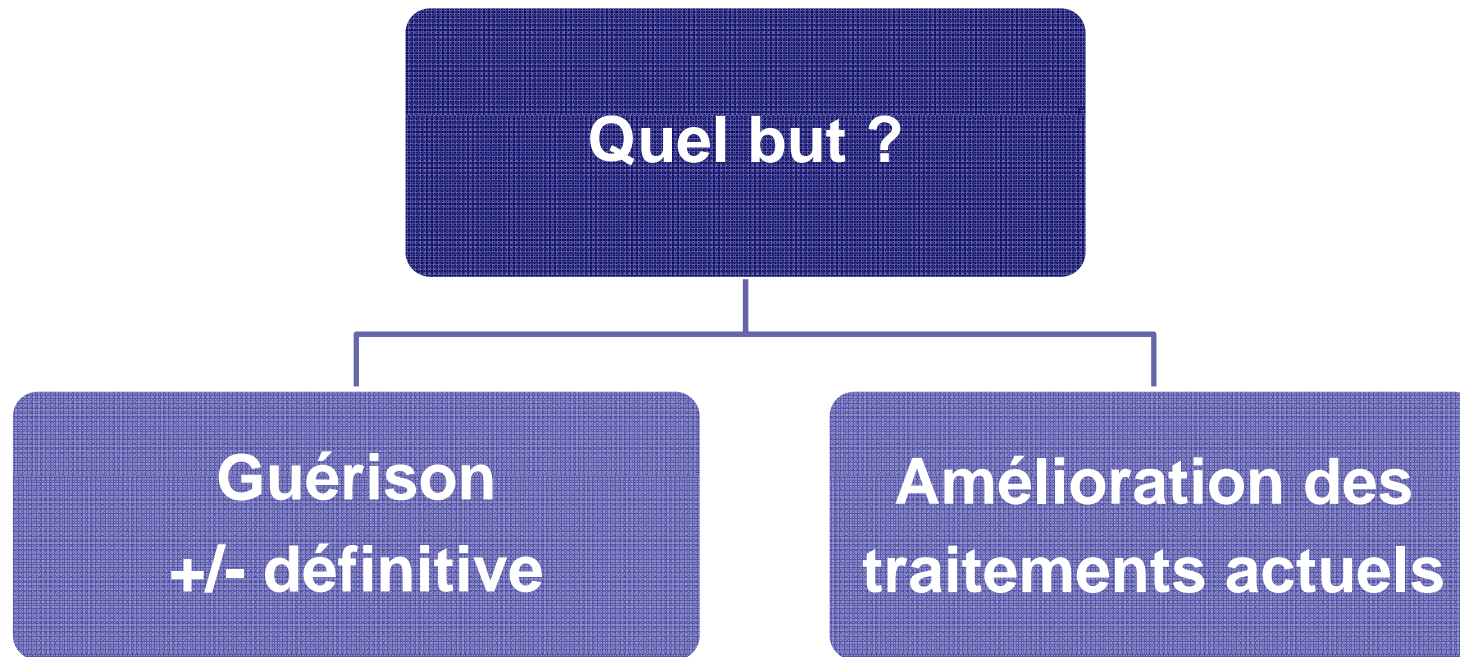
Quelques rappels

Les traitements actuels

Les traitements du futur...

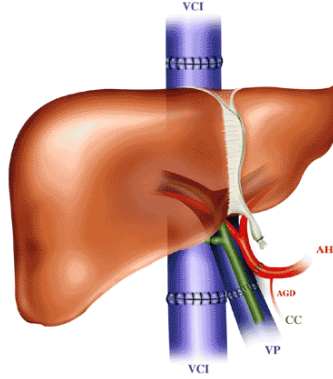
Les études cliniques

Traitements du futur...

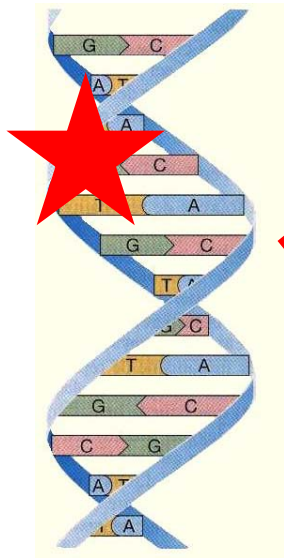


Guérison

☐ Greffe de foie



☐ Réparation du gène = thérapie génique



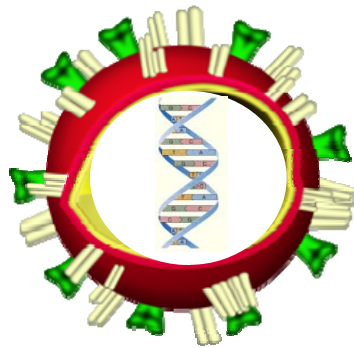
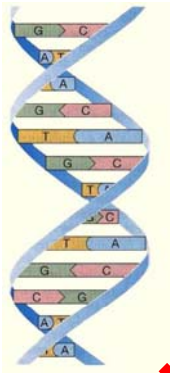
Correction de l'anomalie de l'ADN
dans les cellules du patient

Injection d'un ADN sans mutation



Thérapie génique

ADN

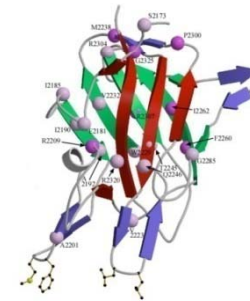


Virus



Injection

Production de facteur VIII / IX



Les autres voies de recherche

❑ Facteur VIII / IX

- Autre voie d'administration (comprimés ou spray...)
- Petit réservoir (par ex. implantée sous la peau)
- Plus longue durée d'action
 - ⇒ ↓ du nombre d'injection (par ex. 1 x/semaine)

❑ Inhibiteurs

- Produits faisant moins d'inhibiteurs
- Stratégies pour ↓ le risque de développement

❑ Autres molécules ?

Les autres voies de recherche

❑ Facteur VIII / IX

- Autre voie d'administration (comprimés ou spray...)
- Petit réservoir (par ex. implantée sous la peau)
- **Plus longue durée d'action**
 - ⇒ ↓ du nombre d'injection (par ex. 1 x/semaine)

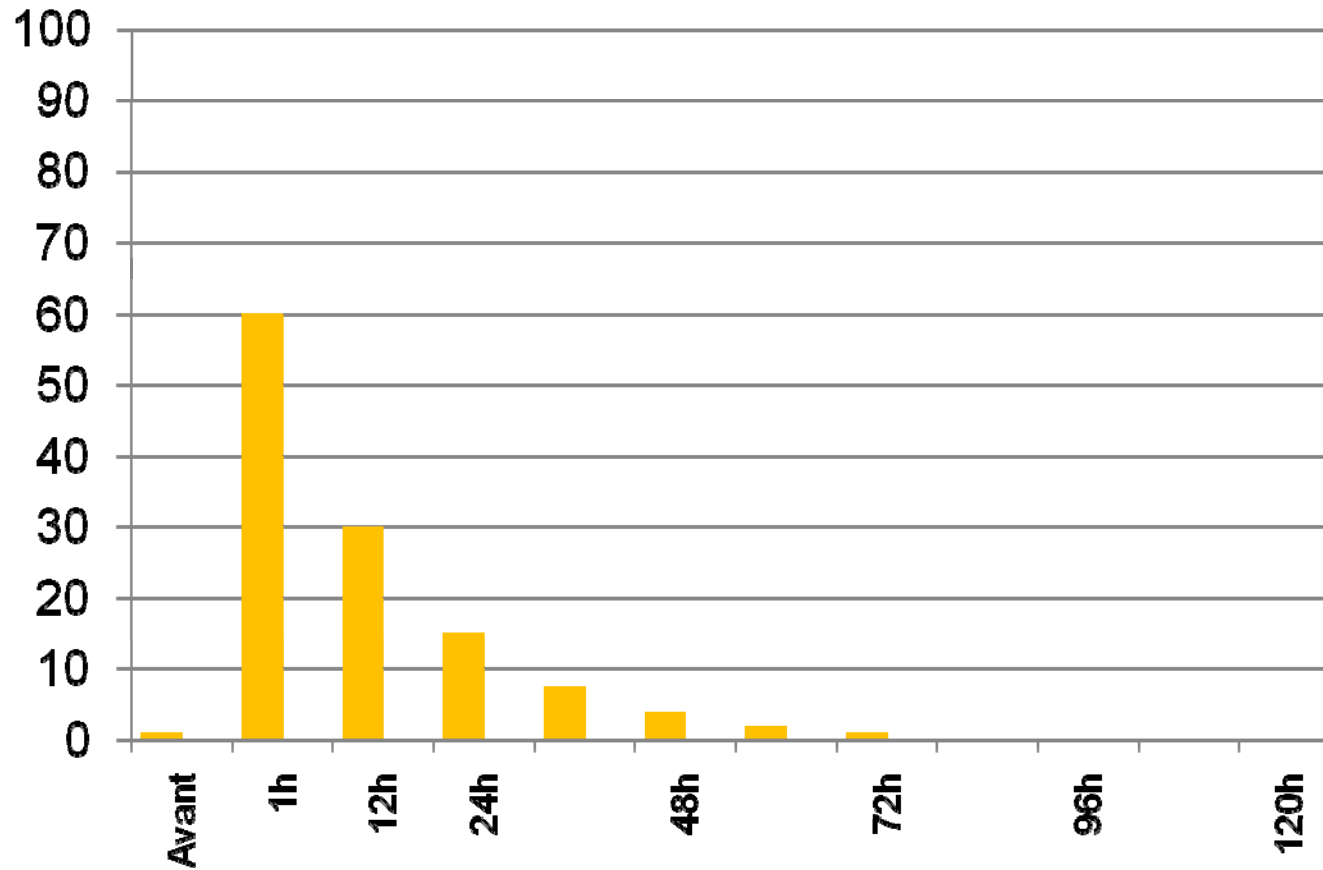
❑ Inhibiteurs

- Produits faisant moins d'inhibiteurs
- Stratégies pour ↓ le risque de développement

❑ Autres molécules ?

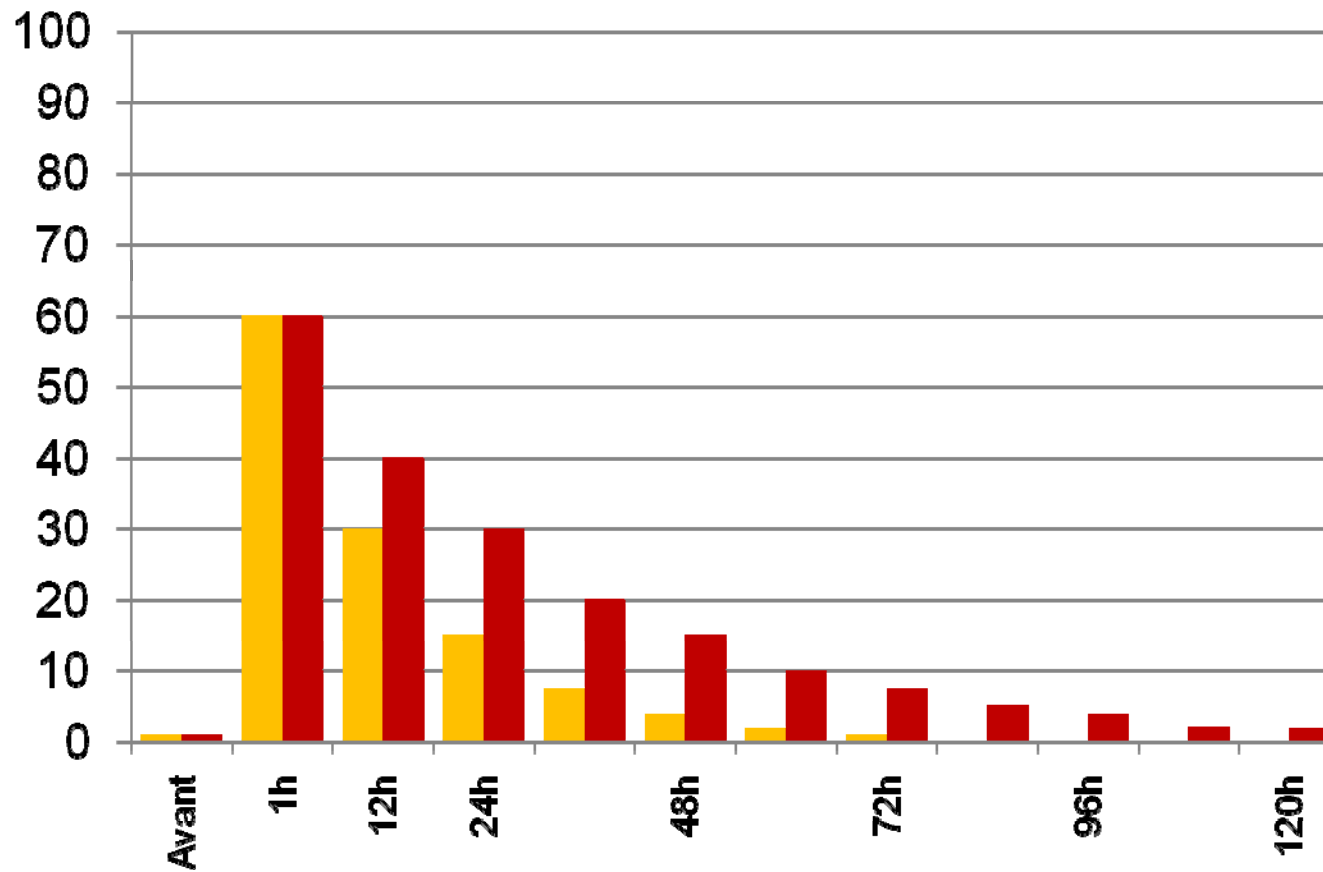
Demi-vie courte du facteur VIII

Taux de facteur VIII (%)



Allongement de la demi-vie

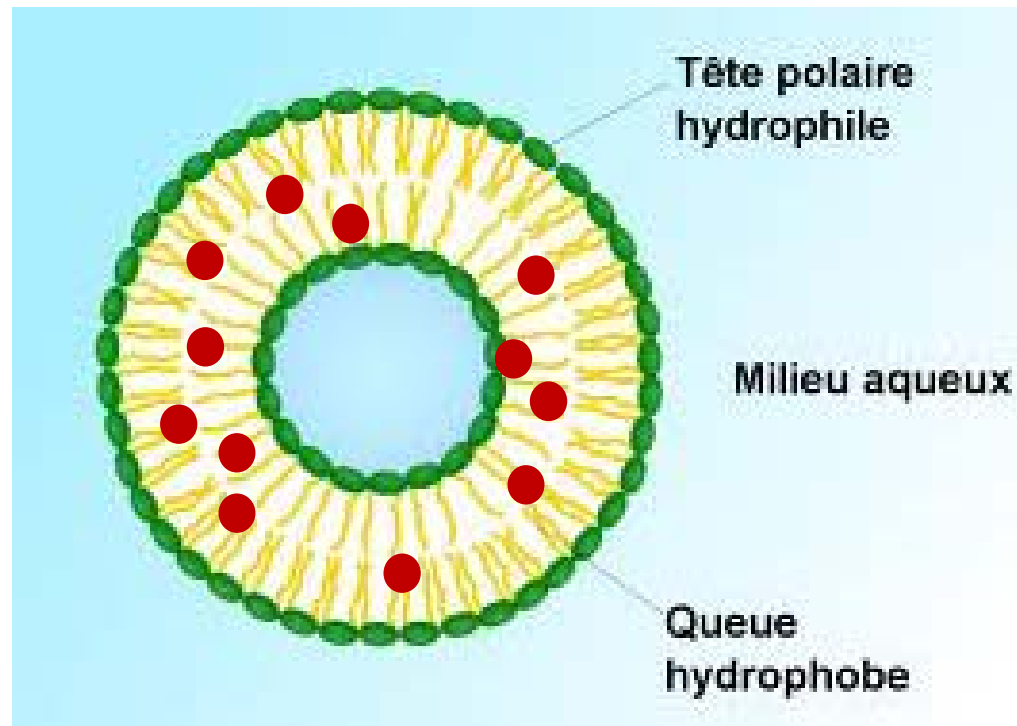
Taux de facteur VIII (%)



Amélioration de la demi-vie (1)

- ❑ **Médicament / protéine à l'intérieur de liposomes**
 - ✓ Relâchage progressif et prolongé

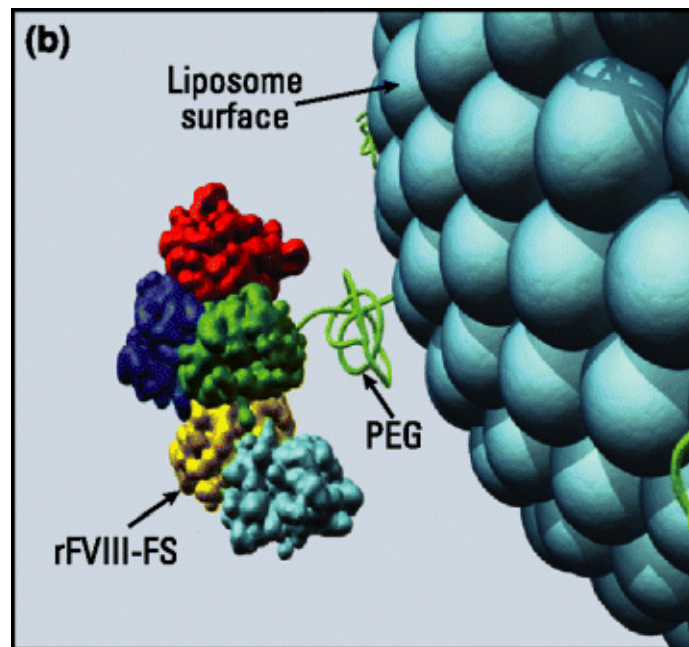
● Protéine



Impossible avec le FVIII car protéine trop grande

Amélioration de la demi-vie (2)

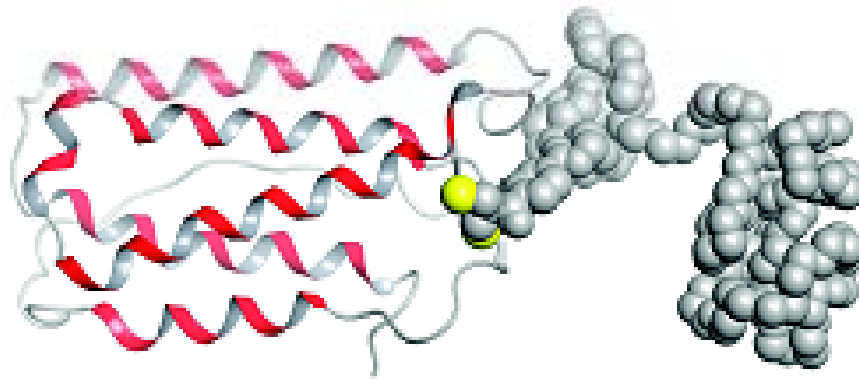
- ❑ Médicament / protéine fixé à l'extérieur de liposomes
 - ✓ Ex. PEGylation des liposomes



Echec (étude stoppée...)

Amélioration de la demi-vie (3)

- ❑ **Modifier le FVIII pour le fixer un substance chimique**
 - ✓ Ex. PEGylation



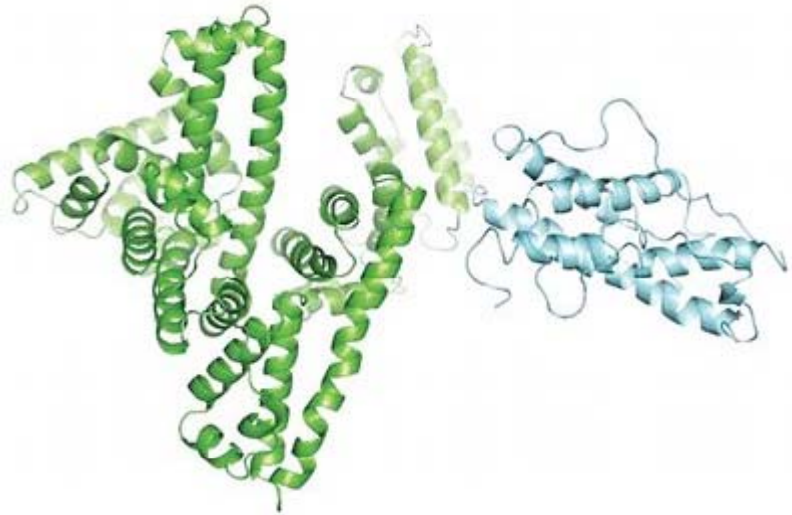
Protéine

PEG (polyethylene glycol)

Bons résultats chez la souris mais résultats moins bons chez l'homme ?

Amélioration de la demi-vie (4)

- ❑ **Fusionner le facteur VIII avec une autre protéine**
 - ✓ Ex. albumine ou immunoglobulines (1/2 vie plus grande)

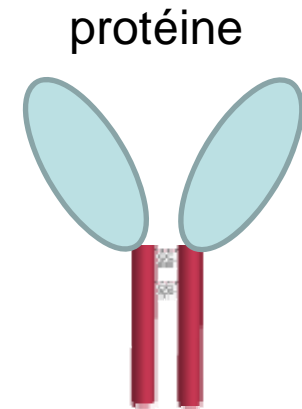


r-albumine

protéine



immunoglobulines



r-Fc

Etudes en cours avec FIX (facteur VIII ?)

Présentation

Quelques rappels

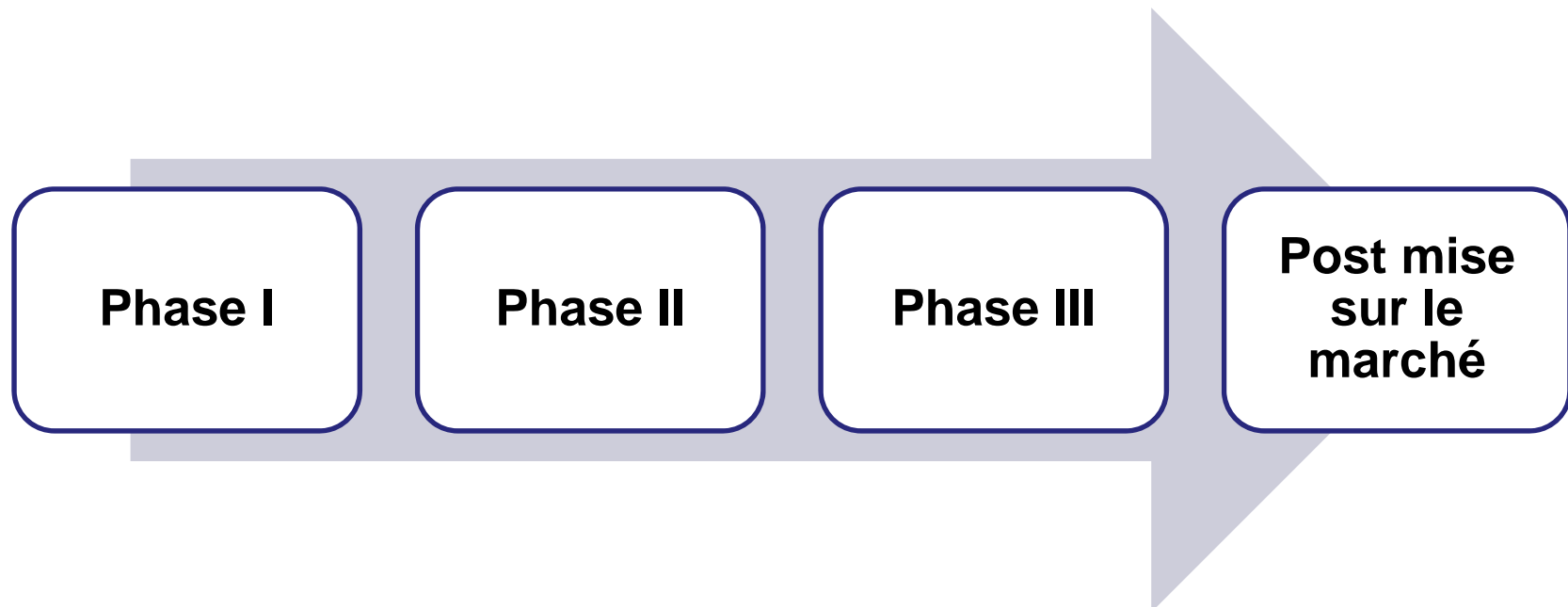
Les traitements actuels

Les traitements du futur...

Les études cliniques

Etudes

- ❑ **Recherche de nouvelles molécules ou techniques**
- ❑ **Essais cliniques**
 - Souris
 - Homme = différents types d'études



Différentes phases

Phase pré-clinique	Etude de la molécule (effet sur les cellules et sur l'animal)
Phase I	Evaluation de la tolérance, des effets secondaires, etc., chez des a) Personnes volontaires en bonne santé (rémunérés) b) Patients en impasse thérapeutique
Phase II	Détermination la dose optimale et des éventuels effets secondaires chez des patients
Phase III	Etude de l'efficacité (comparaison du nouveau médicament à un placebo ou à un traitement de référence)
Phase IV (post-marketing)	Suivi à long terme du traitement après autorisation de mise sur le marché (effets secondaires rares ou complications tardives)

Déroulement

❑ Recherche de volontaires

- Centres de traitement
- Patients

❑ Etudes très surveillées

- Swissmedic
- Commission d'éthique de chaque hôpital
- Firmes pharmaceutiques

Quels patients?

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Hémophilie A sévère	Hépatite C avec virémie +
≥ 12 ans et ≥ 40 kg	HIV avec virémie +
≥ 150 jours de traitement	Maladie du rein
Pas d'inhibiteur	Maladie grave (cancer, etc.)

Quel schéma de traitement ?

- ❑ **Etudes multicentriques internationales**
- ❑ **Durée variable (6 mois, 1 an...)**
- ❑ **Plusieurs traitement testés**
 - Prophylactique
 - A la demande
 - Pour une chirurgie
- ❑ **Plusieurs bras (tirage au sort)**
 - Comparaison FVIII actuel donné 3x/sem avec nouveau FVIII donné 1x/sem

Suivi

- ❑ **Nombre d'hémarthroses ou autre saignements**
- ❑ **Effets secondaires (allergie, etc.)**
- ❑ **Développement d'inhibiteurs**

Carnet (doses, hémorragies, etc.)

Contrôles sanguins

Examen physique

Questionnaires (qualité de vie, etc.)

Etc.

- ❑ **Médicaments et contrôles gratuits pour le patient**

Information et consentement

1. Feuille d'information
2. Formulaire de consentement à signer



Règles assez strictes à respecter pour le traitement et le suivi

Discussion

- ❑ **Nouveaux médicaments en cours d'étude**
- ❑ **Etude de phase III sont en cours**
 - Est-ce que participer à ces études vous intéresserait (cela nous intéresse) ?
 - Comment vous communiquer les demandes de participation que nous recevons ?