Séance plénière 3
Dimanche 15 mai 2016, 11h-12h30

La recherche dans le domaine des maladies hémorragiques rares
Les pistes prometteuses

Quelles sont vos attentes, patients et proches de patients, par rapport à la recherche ?

⇓

- **Repousser les limites des traitements actuels**
- **Aller vers la guérison**

Repousser les limites des traitements actuels

Les besoins		Les enjeux
Supprimer l'apparition d'inhibiteurs et traiter les patients	→	100% des patients avec un traitement efficace
Allonger la durée d'efficacité du médicament	→	Passer de quelques heures à plusieurs jours
Simplifier la prise des traitements	→	De l'injection intraveineuse à la prise orale
Réduire le coût du traitement	→	Accès au traitement pour tous

Aller vers la guérison

Les besoins		Les enjeux
Ne plus avoir de traitement	→	Guérir la maladie

La recherche peut permettre de repousser les limites des traitements et d'aller vers la guérison

Chercheurs → **Recherche fondamentale**

↓

Patients
Médecins
Laboratoires → **Recherche clinique**

L'AFH soutient la recherche

FRH → Soutien de projets de recherche

Conseil scientifique → Validation des projets

↓

La recherche permet de trouver des nouveaux médicaments

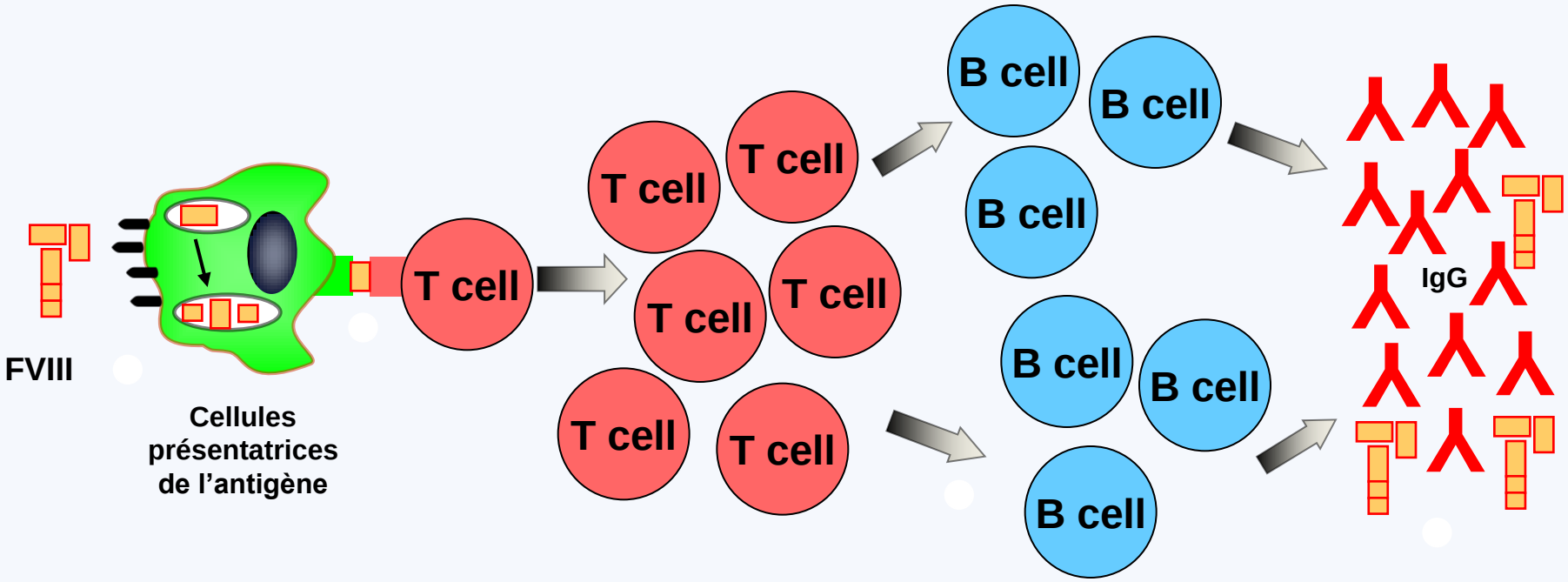
Recherche fondamentale

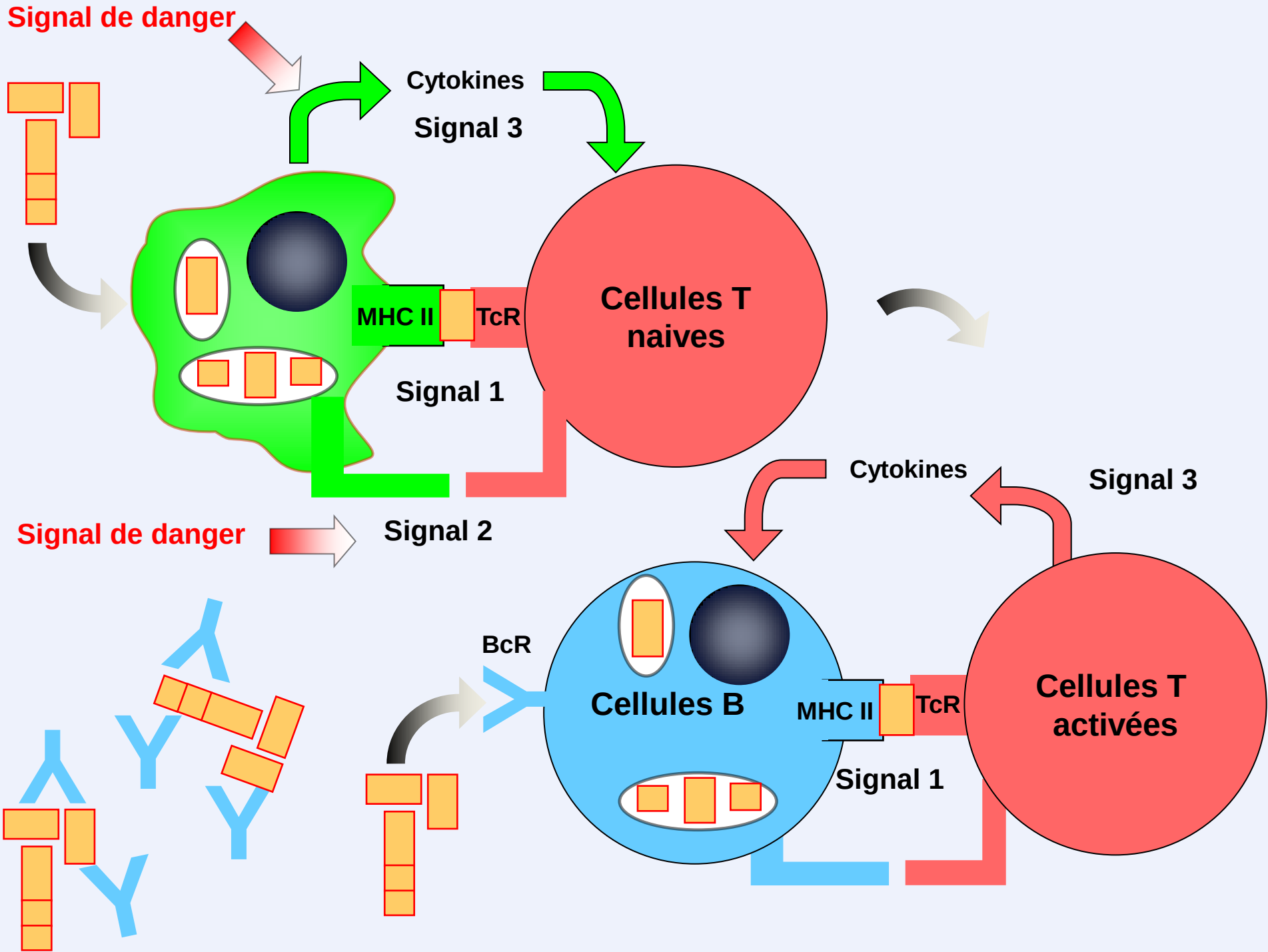
Quelles sont les nouvelles pistes de recherche sur les inhibiteurs ?

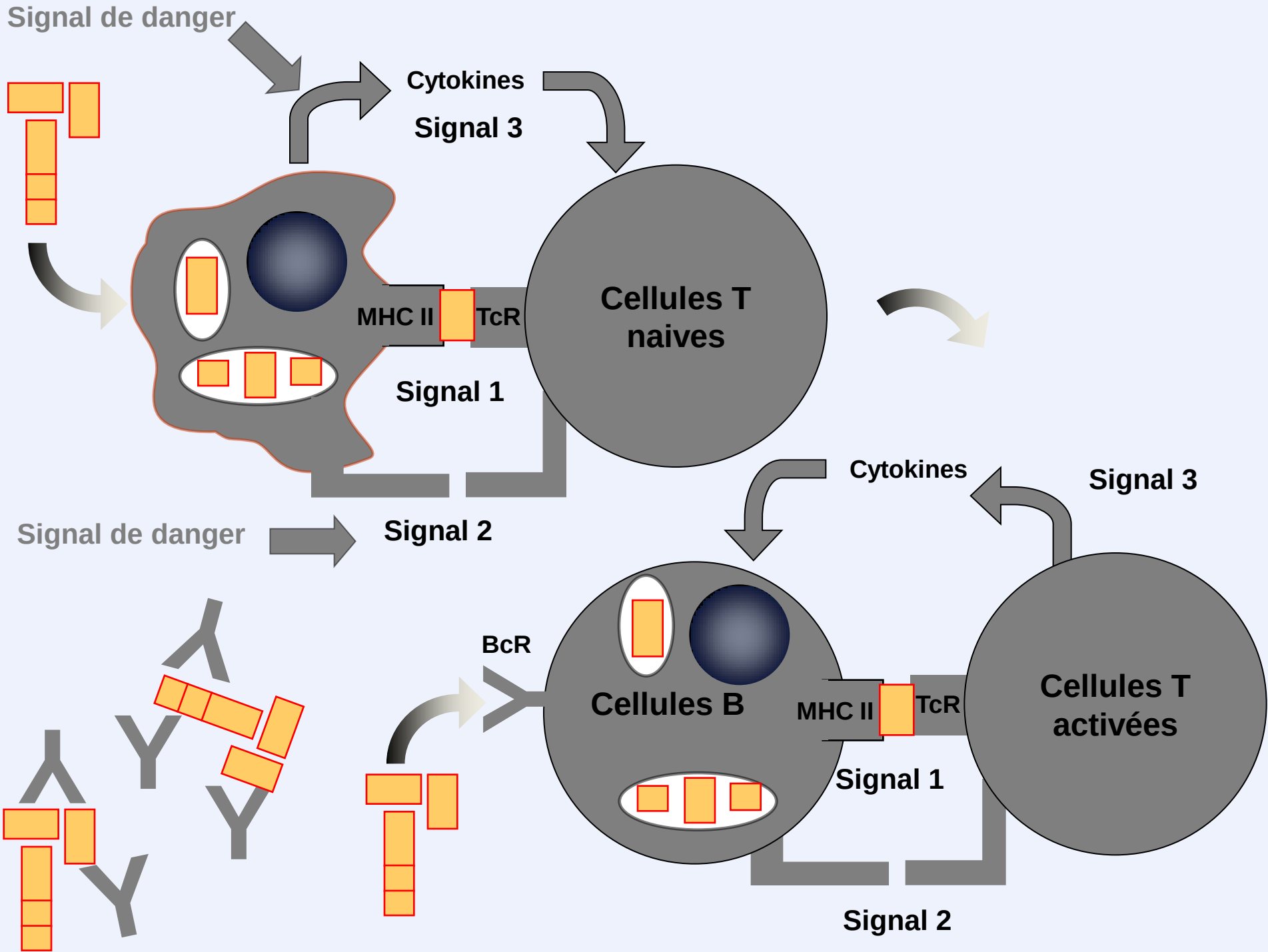
Comprendre le mécanisme de l'apparition des inhibiteurs pour les prévenir

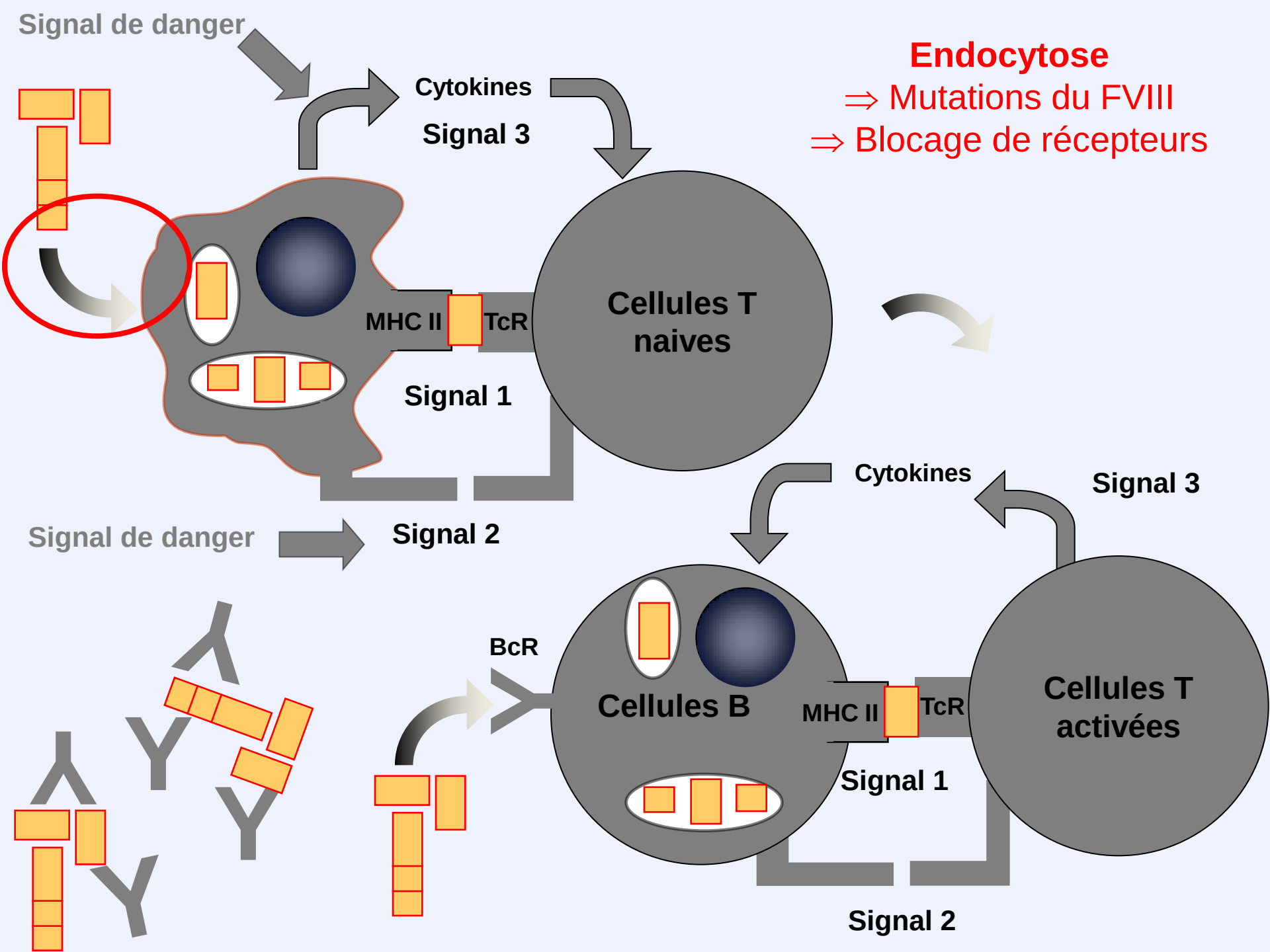
Sébastien LACROIX-DESMAZES, PhD
INSERM UMR S 1138, Paris, France
University of Oxford, United Kingdom

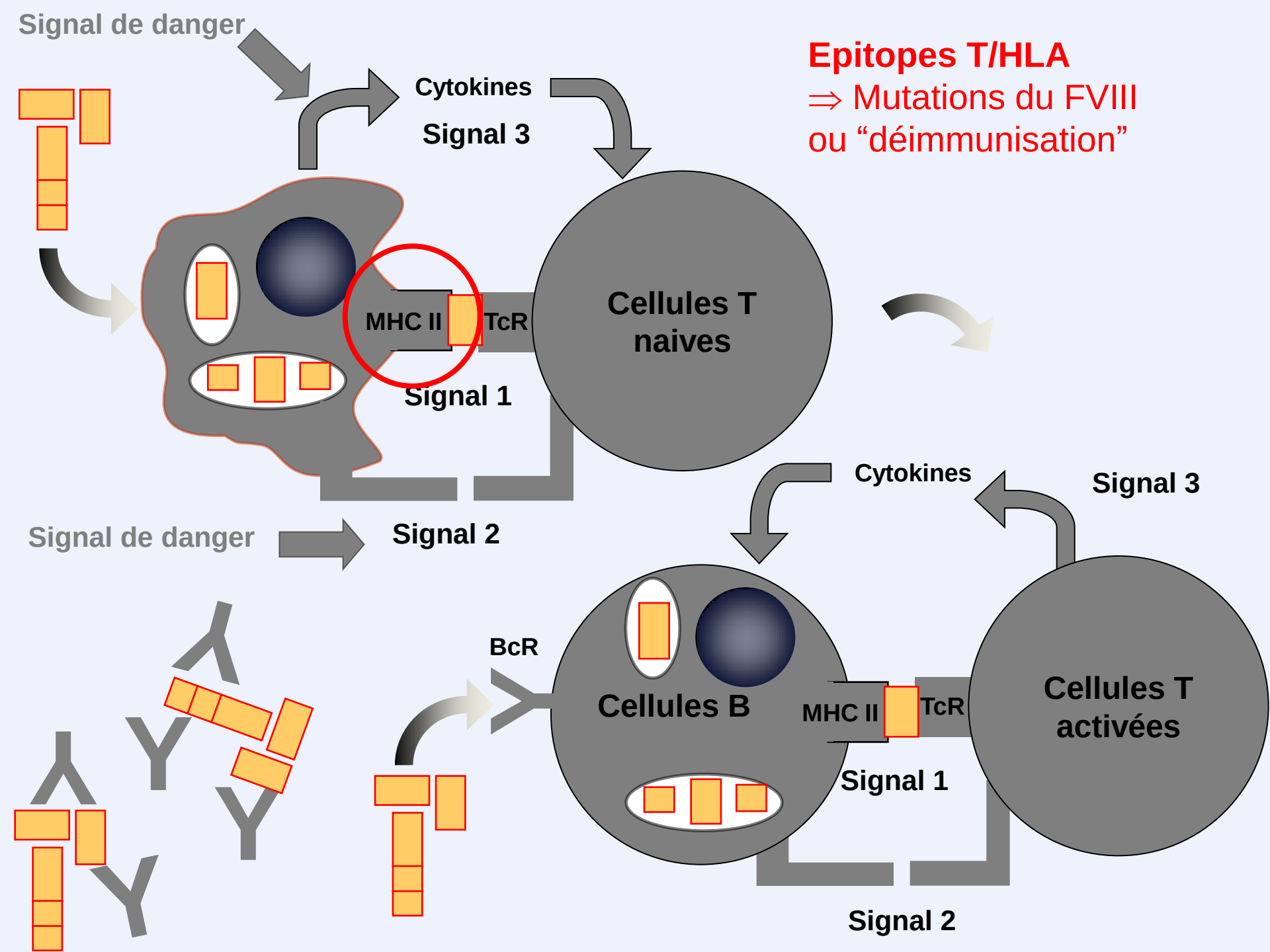
Etapes de la réponse anti-FVIII

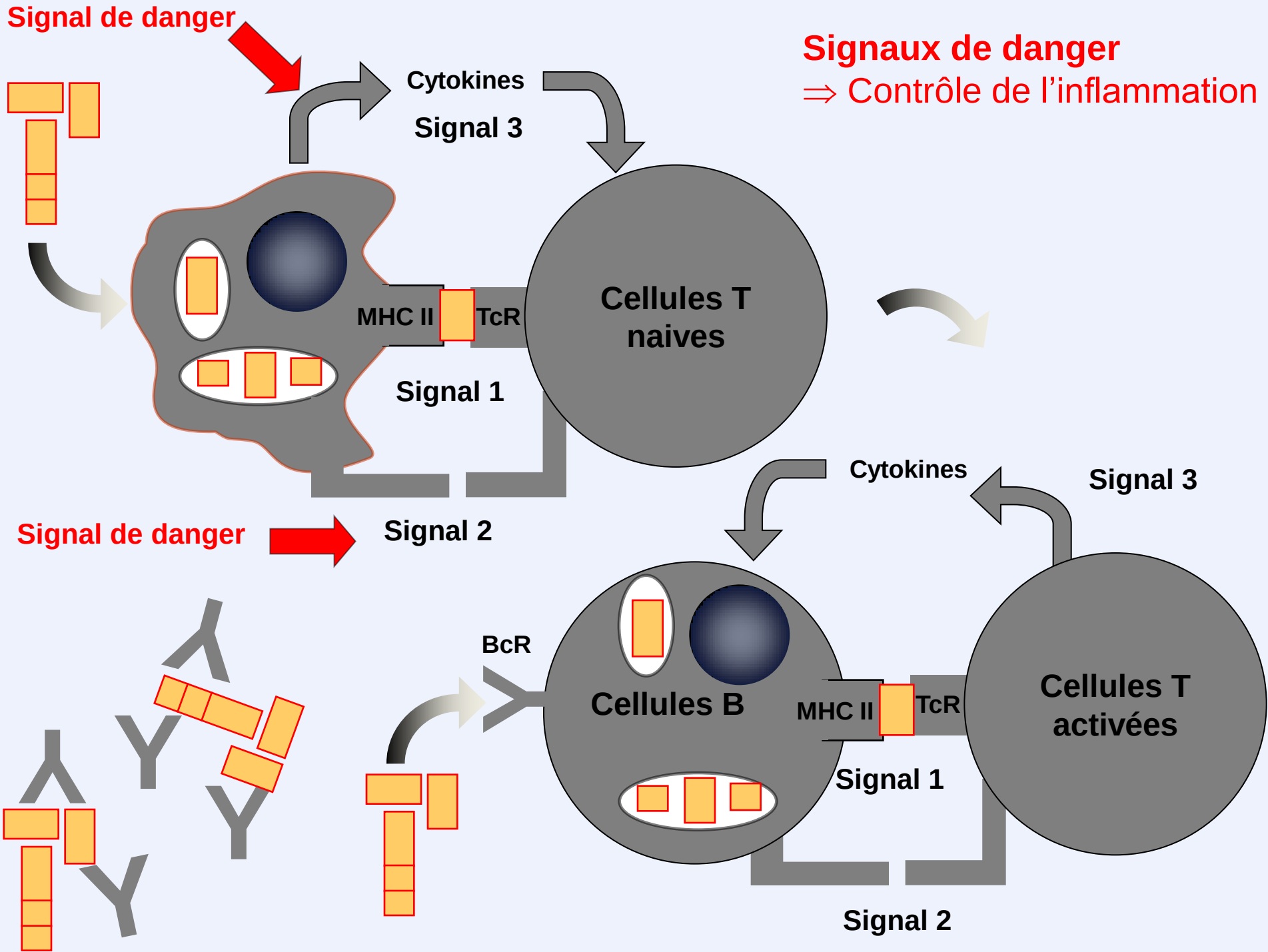


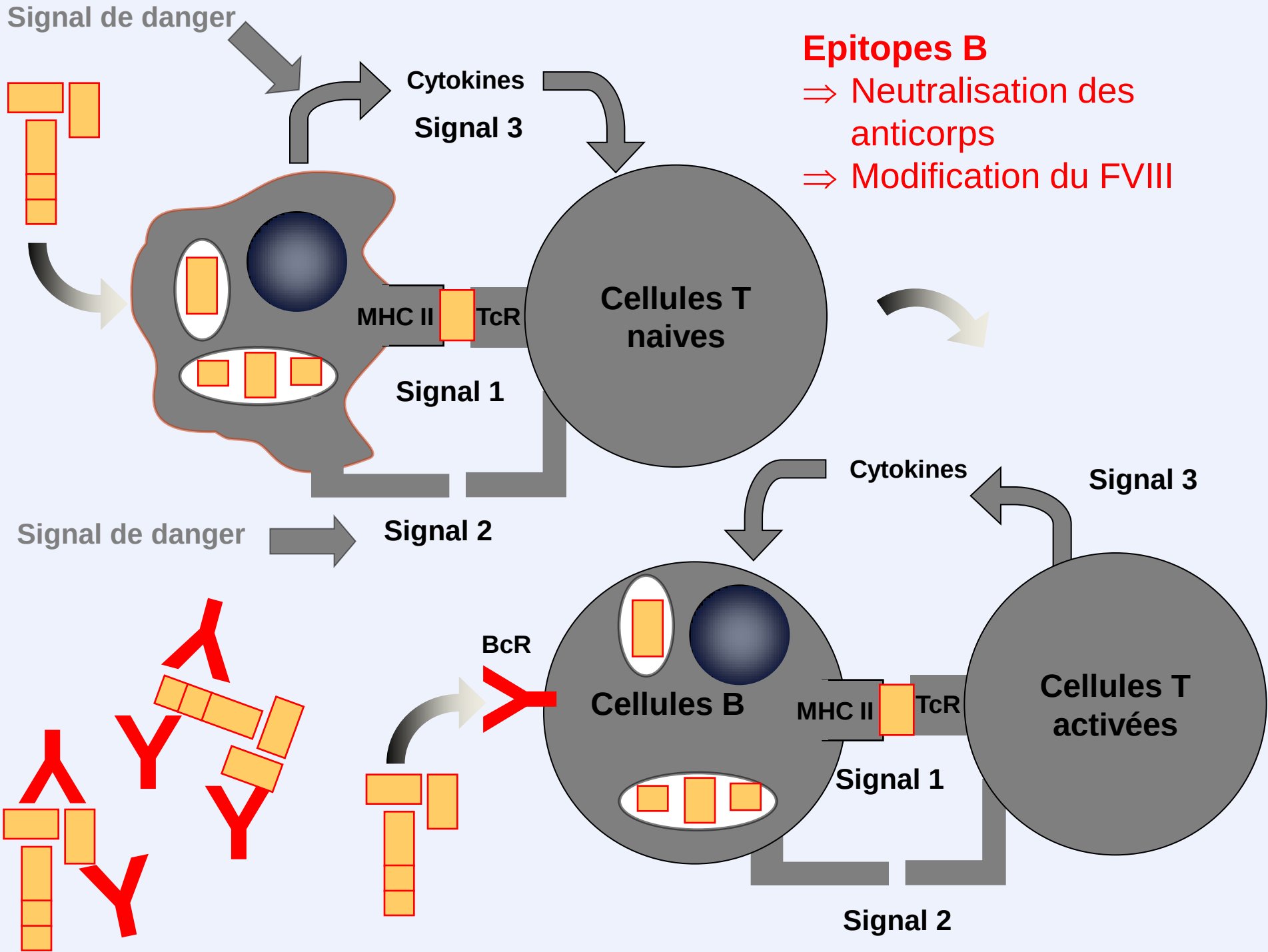

Signal de danger
Cytokines
Signal 3
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1

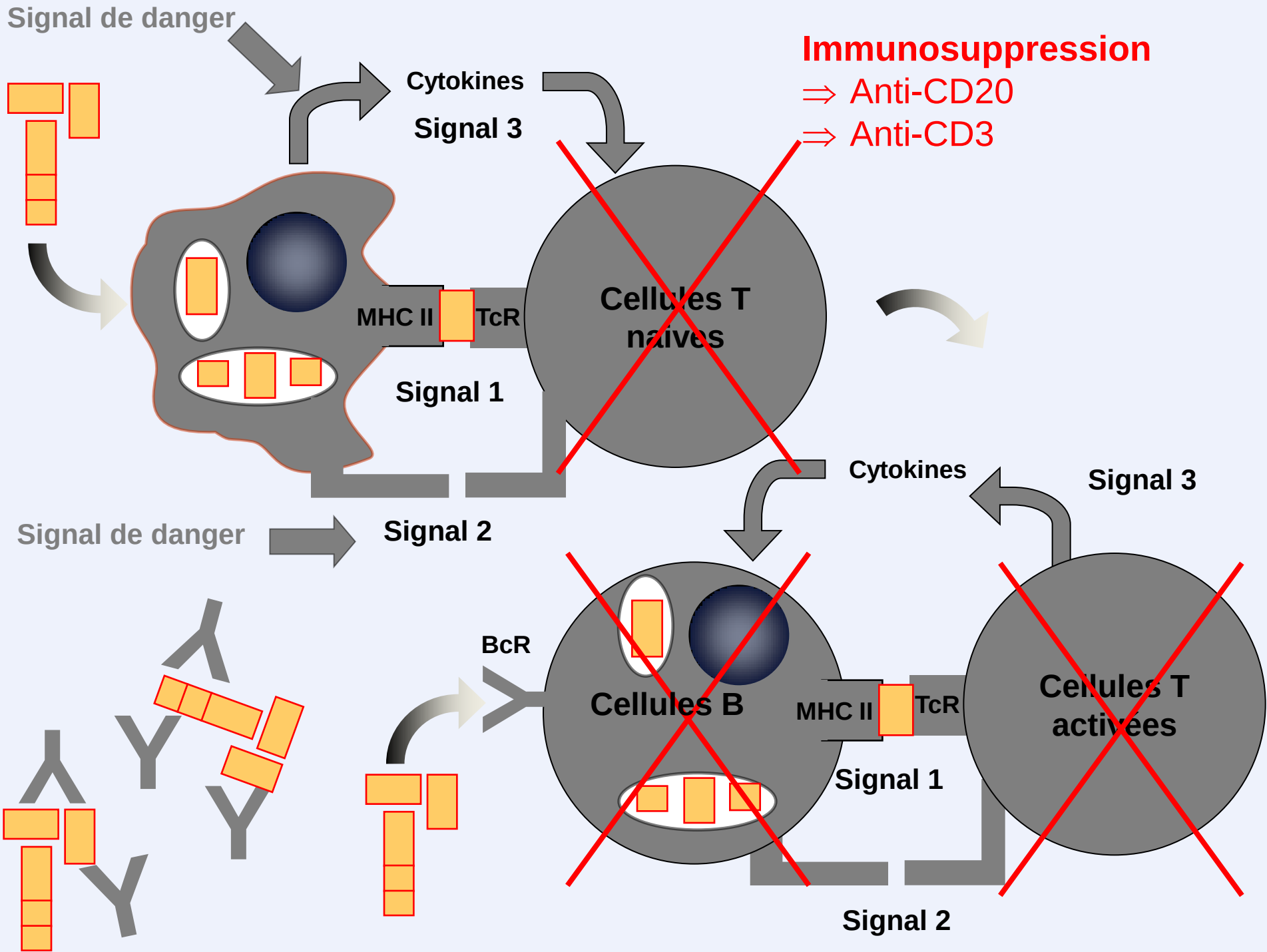

Signal de danger
Cytokines
Signal 3
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal 2
Signal de danger
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2

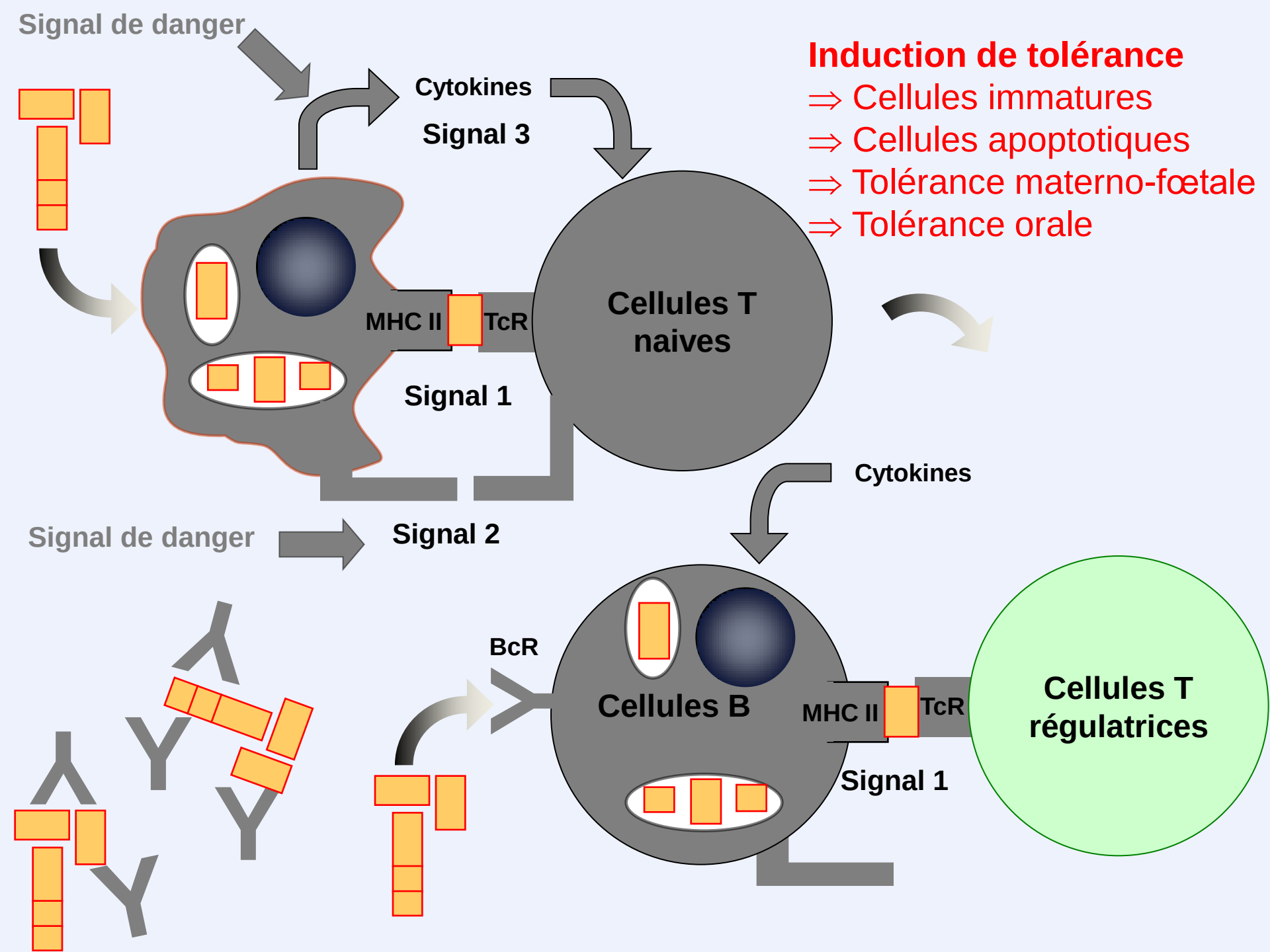

Signal de danger
Cytokines
Signal 3
Endocytose
⇒ Mutations du FVIII
⇒ Blocage de récepteurs
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2


Signal de danger
Cytokines
Signal 3
Epitopes T/HLA
⇒ Mutations du FVIII
ou “déimmunisation”
MHC II
TcR
Cellules T
naives
Signal 1
Signal 2
Signal de danger
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T
activées
Signal 1
Signal 2


Signal de danger
Cytokines
Signal 3
Signaux de danger
⇒ Contrôle de l'inflammation
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2


Signal de danger
Cytokines
Signal 3
Epitopes B
⇒ Neutralisation des anticorps
⇒ Modification du FVIII
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2

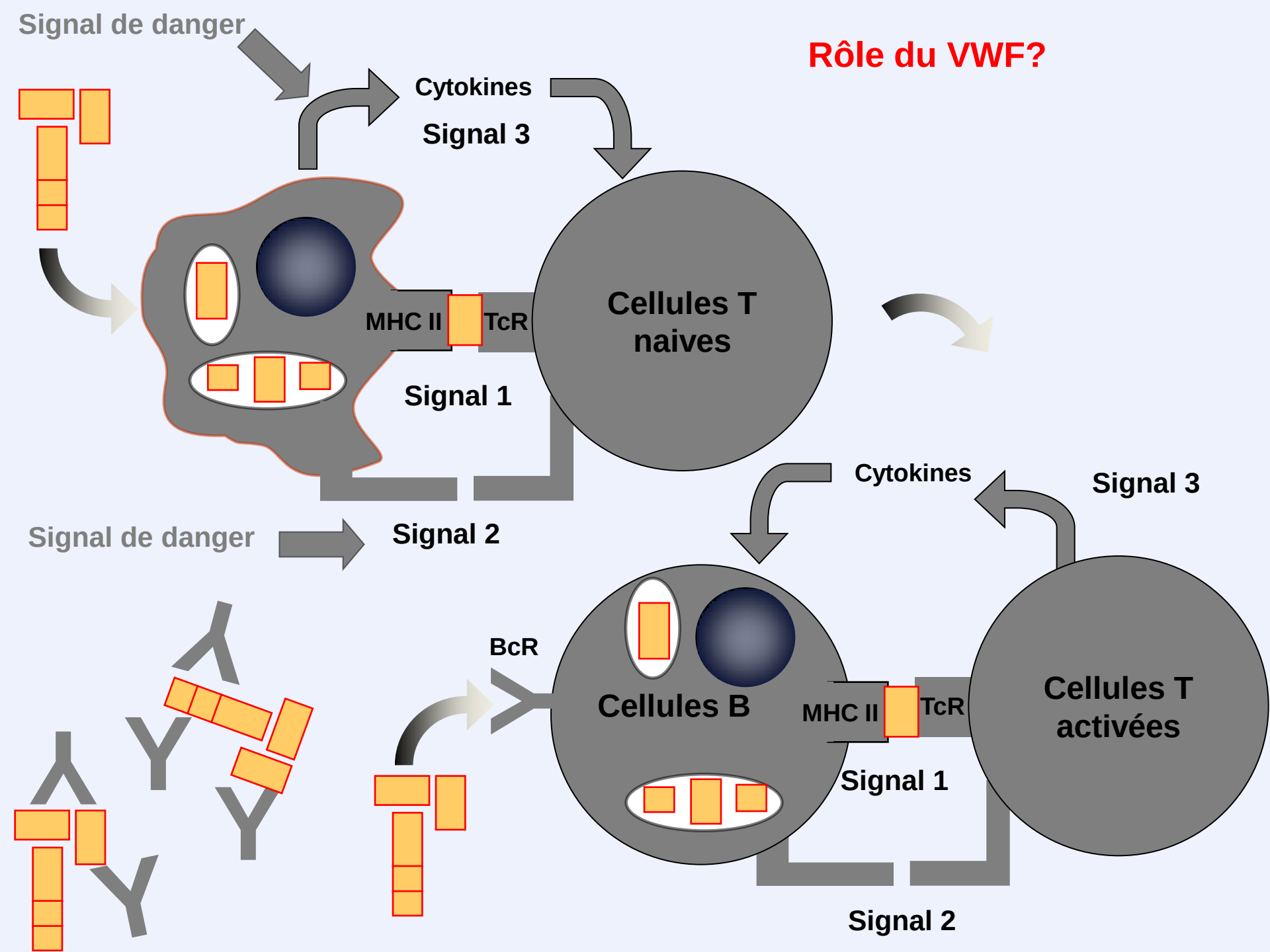

Signal de danger
Cytokines
Signal 3
Immunosuppression
⇒ Anti-CD20
⇒ Anti-CD3
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2


Induction de tolérance
⇒ Cellules immatures
⇒ Cellules apoptotiques
⇒ Tolérance materno-fœtale
⇒ Tolérance orale
Signal de danger
Cytokines
Signal 3
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal de danger
Signal 2
Cytokines
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Signal 1
Cellules T régulatrices

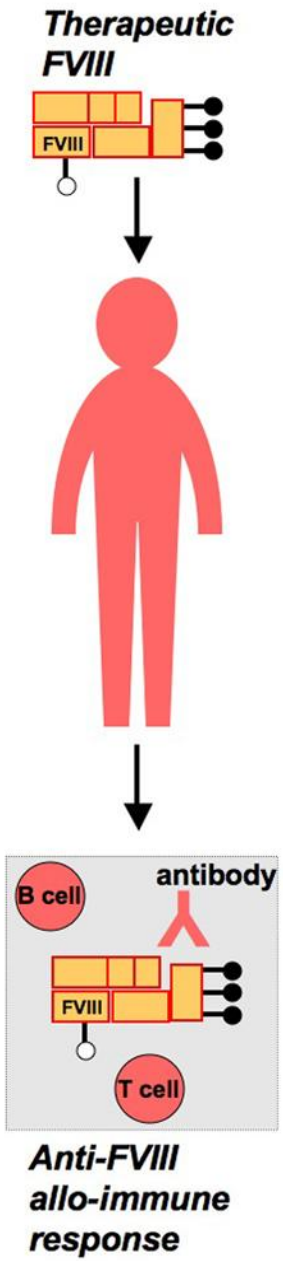
Tolérance materno-fœtale

Hemophilic baby

FVIII-Fc


Signal de danger
Rôle du VWF?
Cytokines
Signal 3
MHC II
TcR
Cellules T naives
Signal 1
Signal 2
Signal de danger
Cytokines
Signal 3
BcR
Cellules B
MHC II
TcR
Cellules T activées
Signal 1
Signal 2

Options pour rendre le FVIII moins immunogène



1 *Ingénierie des protéines*

Modification des:

. Épitopes T et B dominants

. Portions impliquées dans l'endocytose

2 *Contrôle de l'état inflammatoire des patients*

. Suppression des cytokines pro-inflammatoires (inhibiteurs du TNF-α, …)

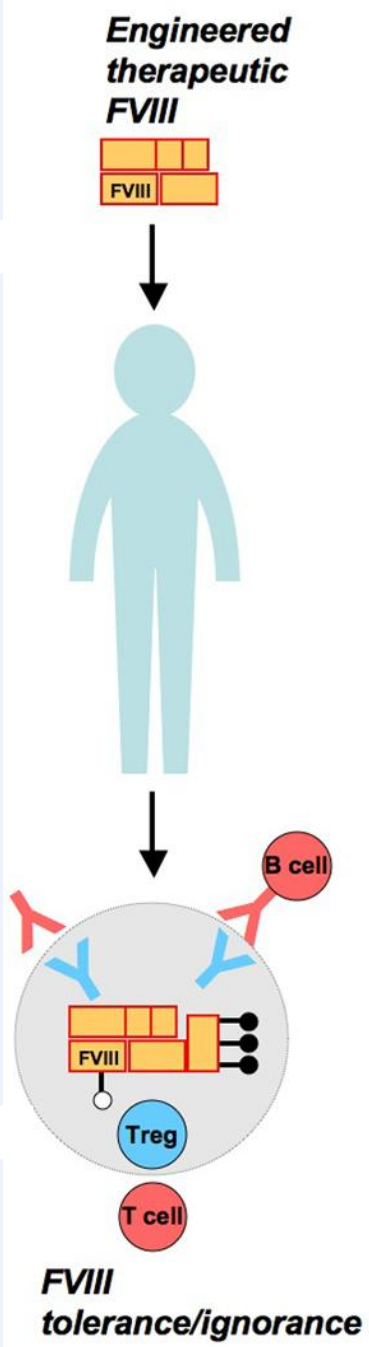
. Stimulation des mécanismes anti-inflammatoires endogènes

3 *Immuno-intervention*

. Immunosuppression générale

. Elimination des cellules spécifiques du FVIII

. Induction d'une tolérance « active »



Repousser les limites des traitements actuels : les solutions proposées

Traiter les patients avec inhibiteurs

Faire disparaitre l'inhibiteurs :

- Induction de tolérance Immune

Arrêter l'hémorragie :

- FVIIa recombinant
- Concentrés d'activateurs de la Prothr.

Allonger la durée d'efficacité du médicament

FVIII et FIX à durée de vie allongée

- FIX-Fc, (FIX-Alb, FIX-PEG) :
2 injections/ semaine -> 2 injections/ mois
- FVIII-Fc (FVIII-Alb, FVIII-PEG) :
3 injections -> 2 injections/ semaine

Simplifier la prise des traitements

Réduire le coût du traitement

Recherche fondamentale

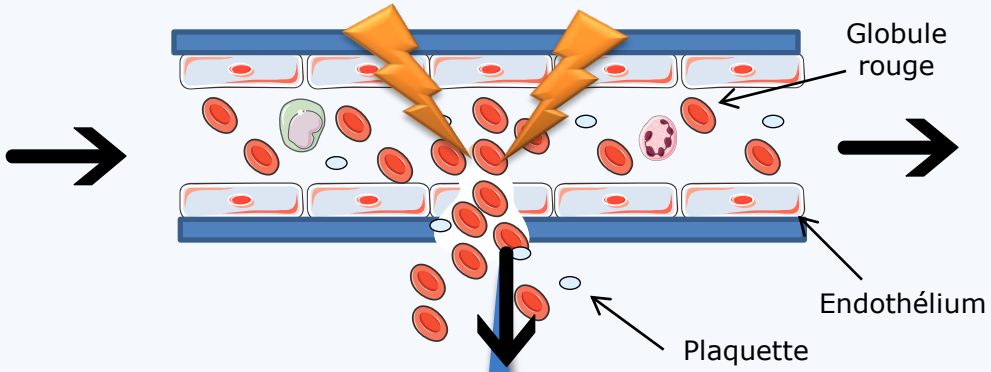
Quelles sont les pistes de recherche sur de nouvelles molécules ?

Olivier CHRISTOPHE, PhD
INSERM U1176, Le Kremlin Bicêtre

La Coagulation Sanguine:

Une cascade de réactions enzymatiques solidifiant le clou plaquettaire

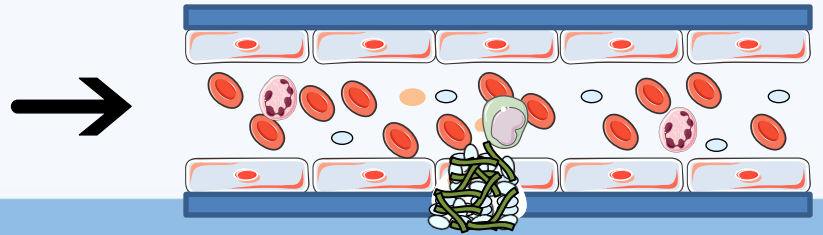
Blessure Vasculaire

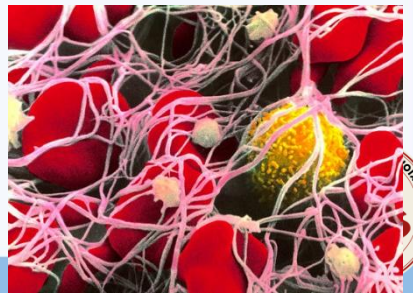


Cascade de réactions enzymatiques

Protéines -> enzymes -> gel protéique cimentant les plaquettes

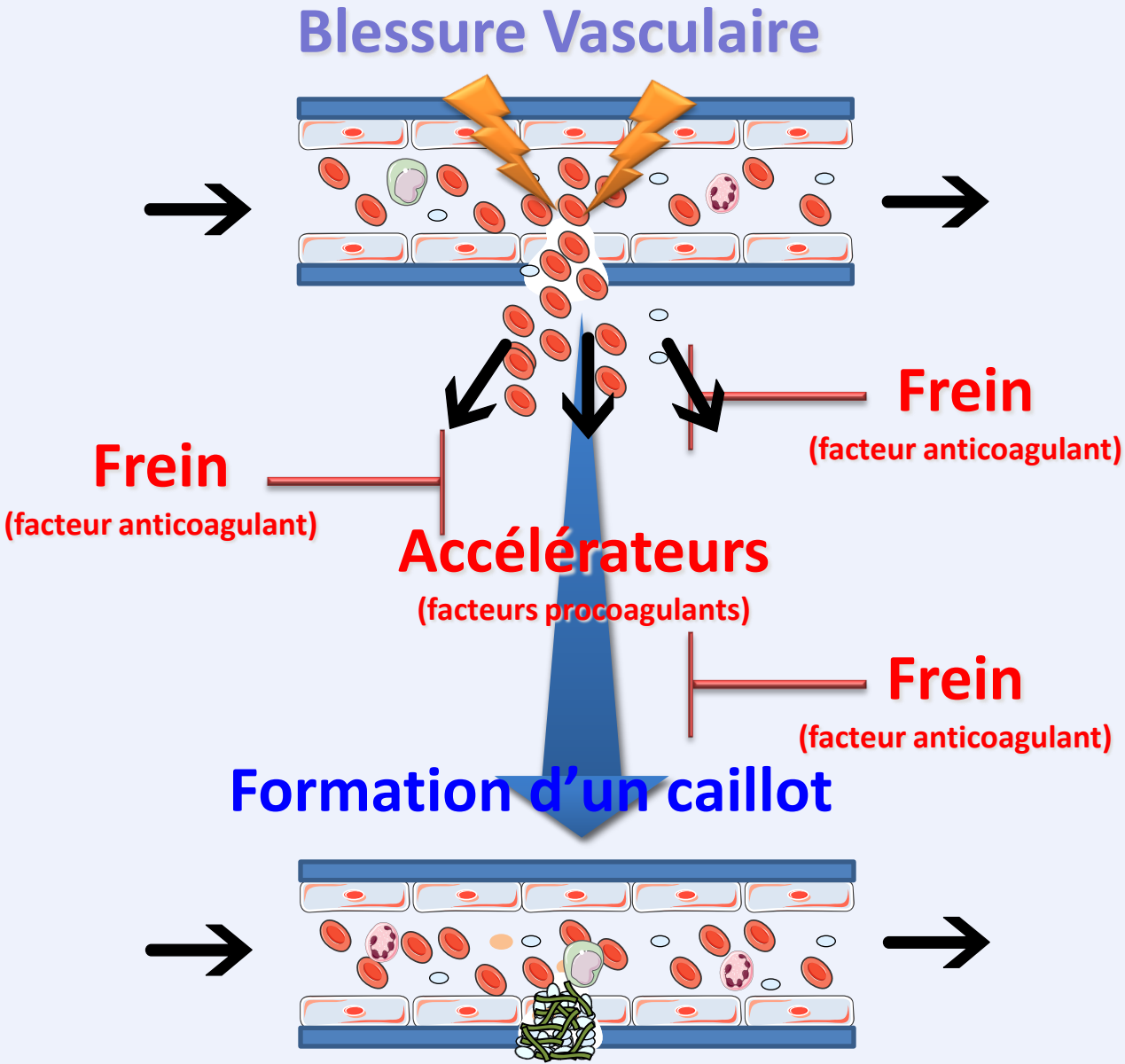
Formation d'un caillot





La Coagulation Sanguine:

Une cascade de réactions avec des accélérateurs et des freins



La Coagulation Sanguine:

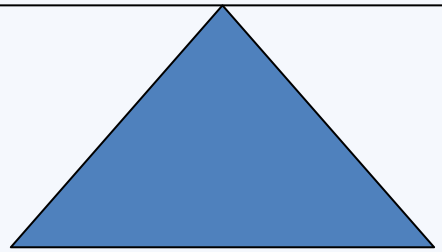
Un équilibre entre l'action d'accélérateurs et de freins

Freins

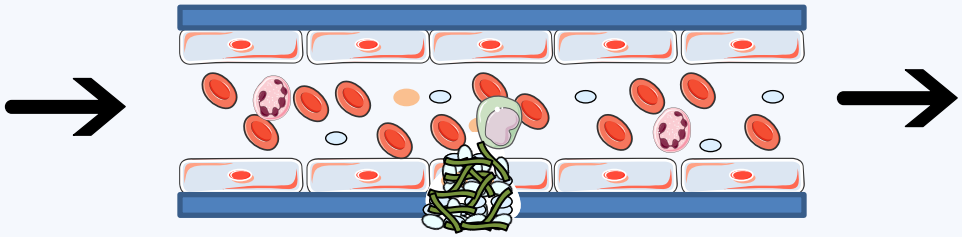
(Facteurs anticoagulants)

Accélérateurs

(facteurs procoagulants)

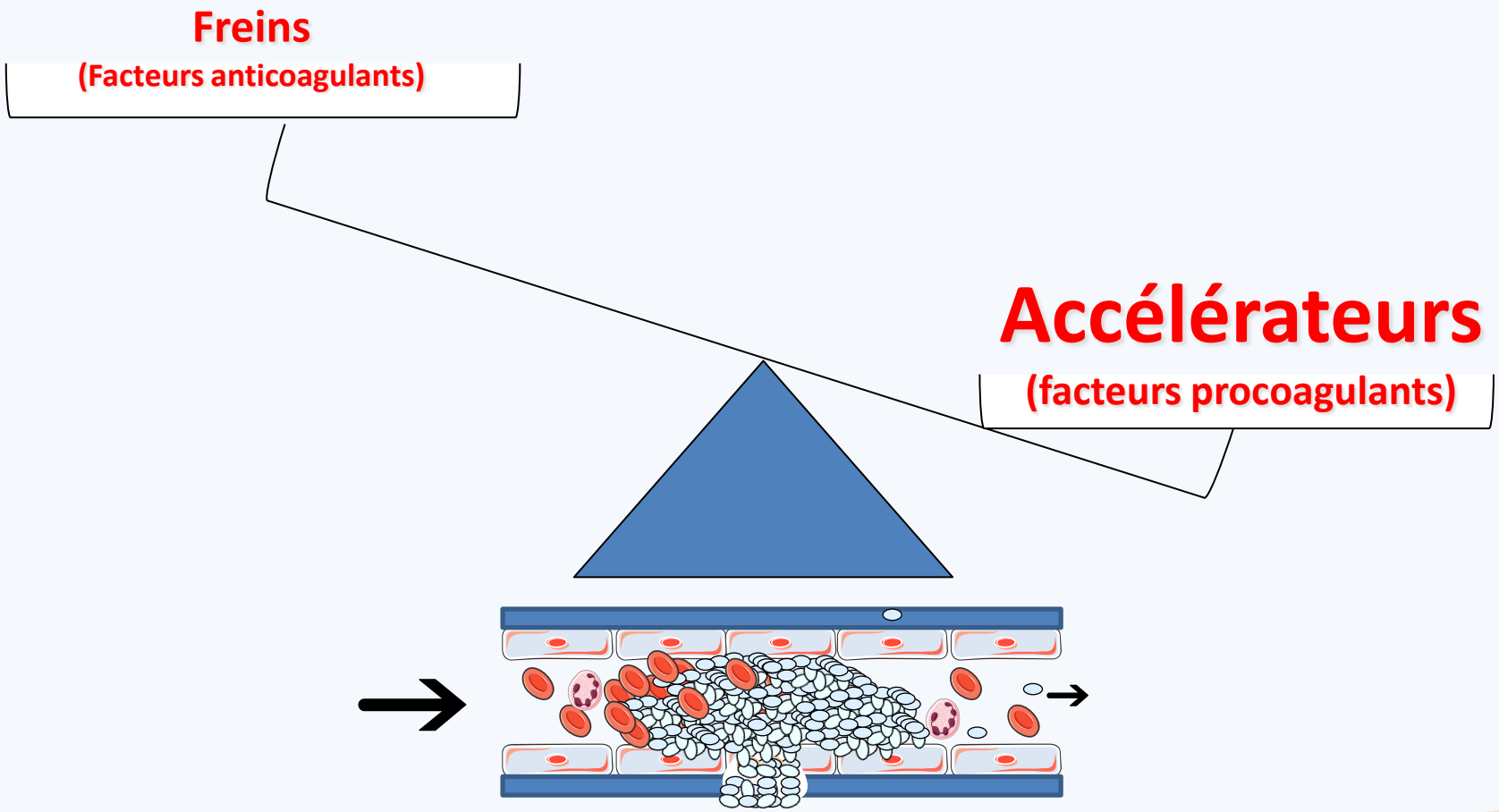


Formation d'un caillot



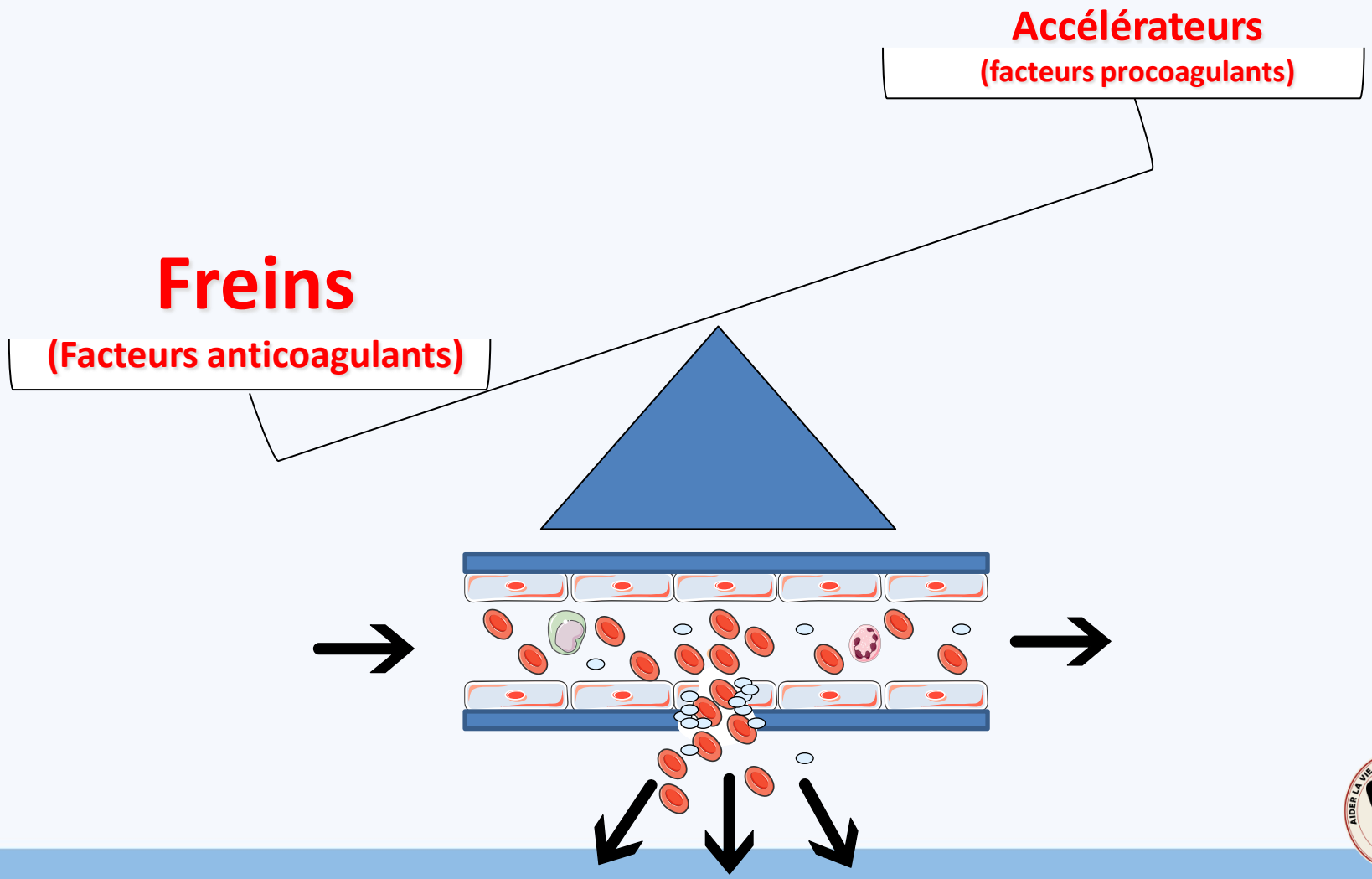
La Thrombose:

Un déséquilibre de l'action d'accélérateurs et de freins



L'hémorragie:

Un déséquilibre de l'action d'accélérateurs et de freins



L'hémophilie:

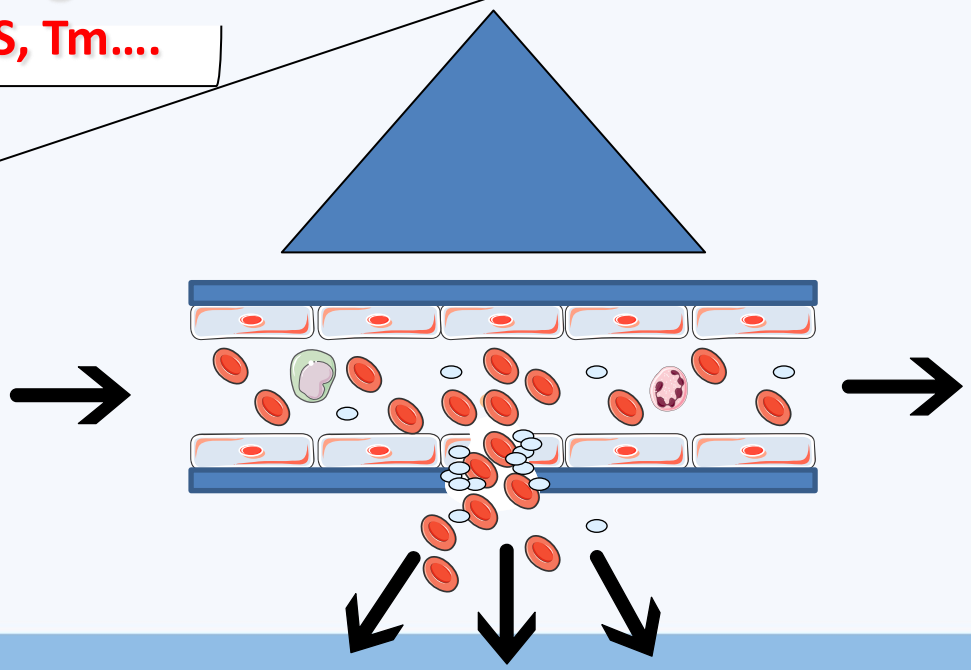
Un déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B)

Facteurs procoagulants

FV, FVII, ~~FVIII~~, ~~FIX~~, FX, Prothrombine…

Facteurs anticoagulants

TFPI, AT, PC, PS, Tm….



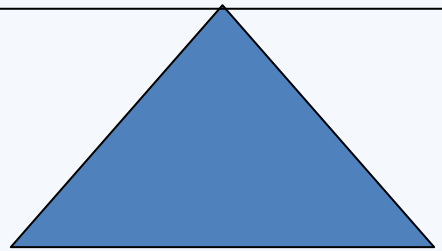
Traitement actuel de l'hémophilie:

Le traitement substitutif en Facteurs VIII ou IX hautement purifiés

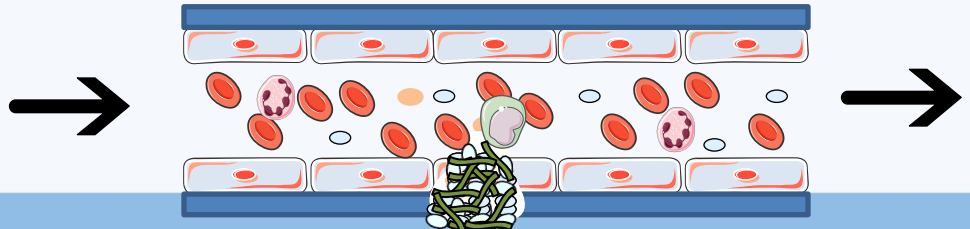
FVIII
FIX

Facteurs anticoagulants
TFPI, AT, PC, PS, Tm….

Facteurs procoagulants
FV, FVII, ~~FVIII~~, ~~FIX~~, FX,
Prothrombine…



Restauration coagulation normale

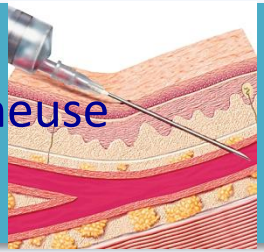


Les objectifs des nouvelles recherches:

Risque d'apparition d'inhibiteurs

Plusieurs injections par semaine

Injection par intraveineuse



Coût du traitement

Nouvelles options de traitement de l'hémophilie:

Molécules agissant sur l'équilibre facteurs procoagulants/anticoagulants

Facteurs procoagulants

FV, FVII, ~~FVIII~~, ~~FIX~~, FX, Prothrombine…

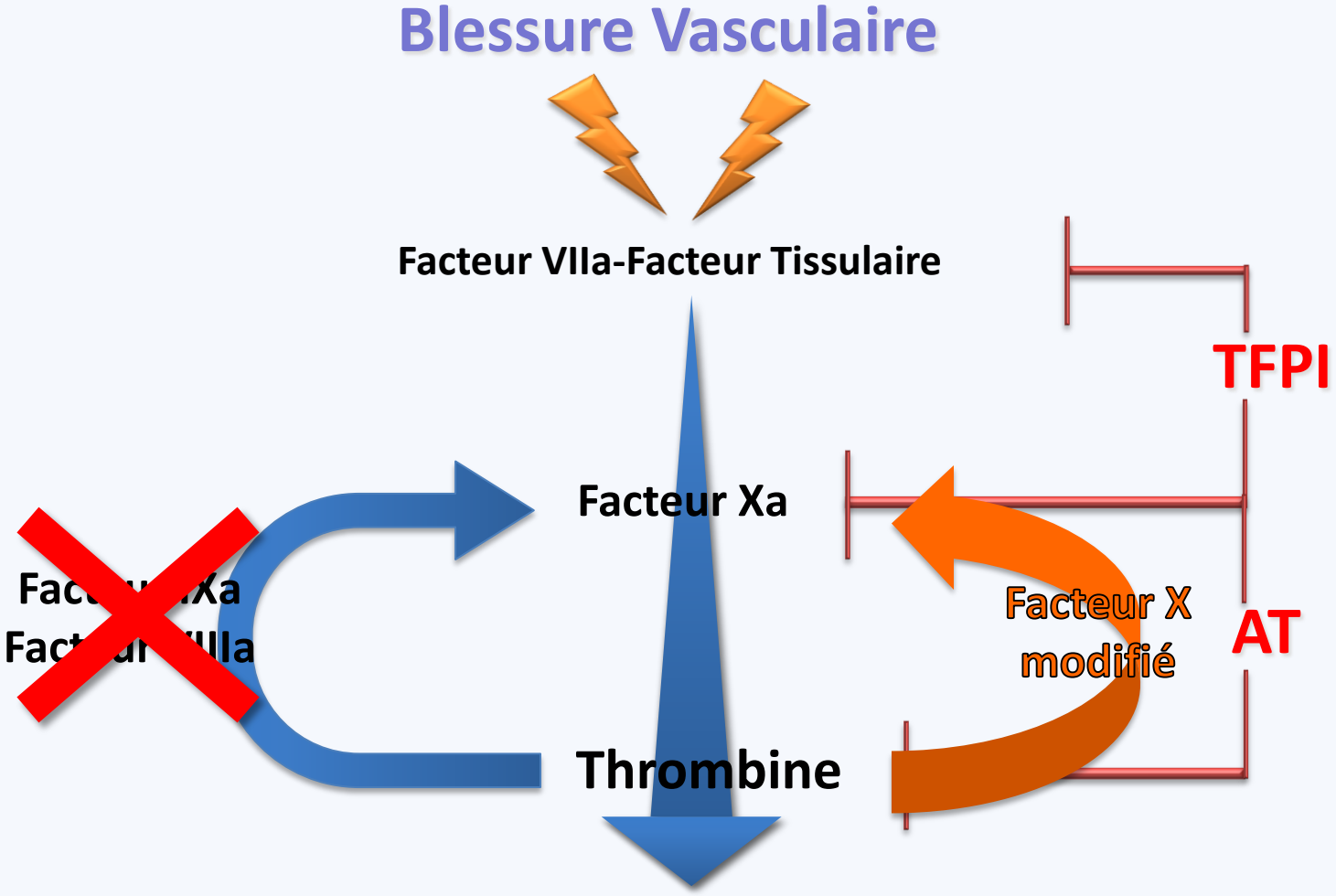
Facteurs anticoagulants

TFPI, AT, PC, PS, Tm….

Approche 1 : ajouter des molécules pro-coagulantes

Approche 2 : cibler les inhibiteurs de la coagulation

Injecter un Facteur X modifié: restaurer l'accélération

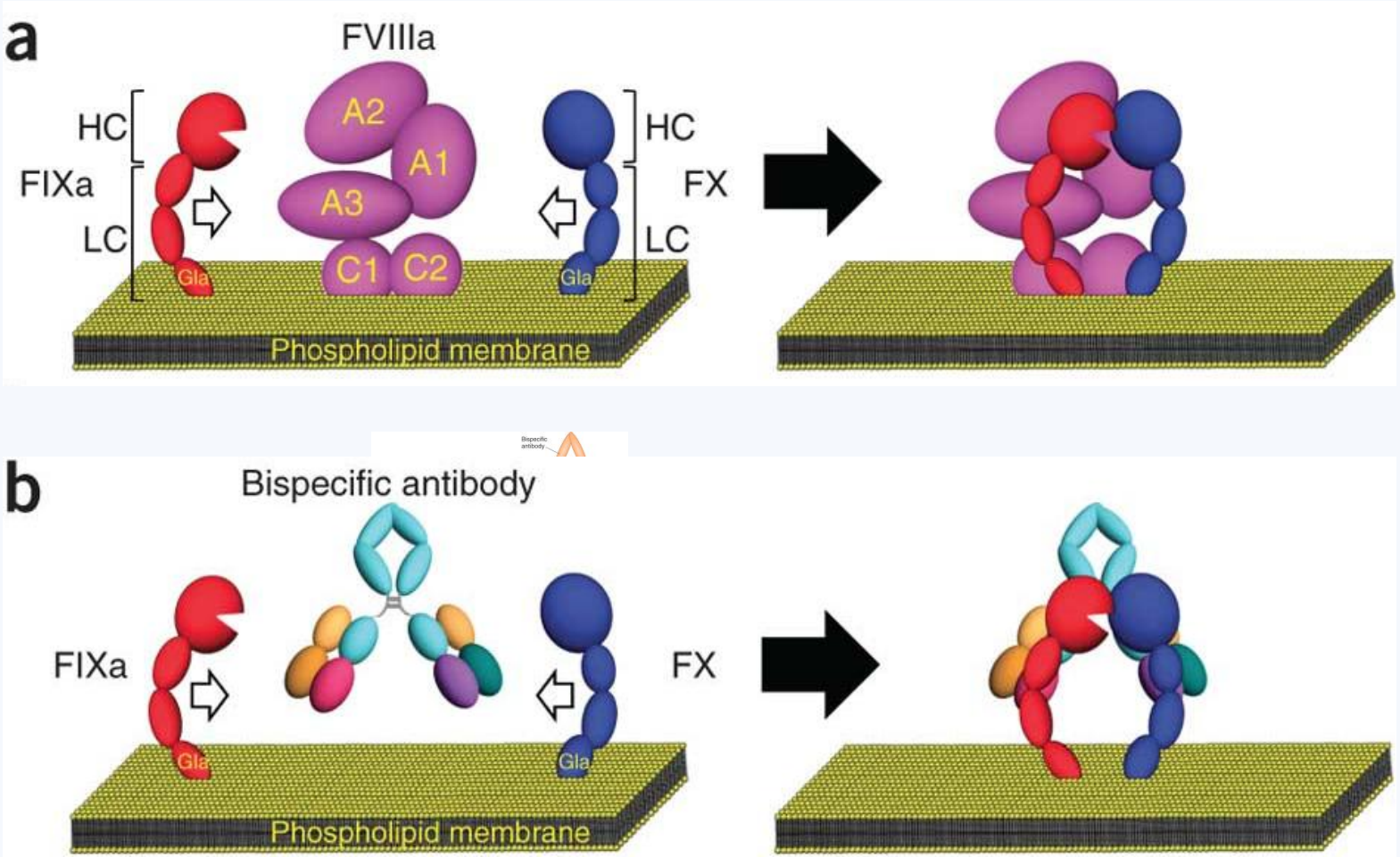


Formation d'un Caillot

Concept démontré chez l'animal (souris Hémophiles A et B +/- inhibiteurs)

Injecter un anticorps bispécifique remplaçant le FVIIIa:

Emicizumab (ACE910) Roche



Kitazawa et al. Nature Medicine 2012

Les réponses apportées par l'Ac bispécifique (Phase clinique III initiée Déc 2015) et le Facteur X modifié (phase pré-clinique)

Risque d'apparition d'inhibiteurs

- ***Protéines humaines présentent chez les hémophiles***

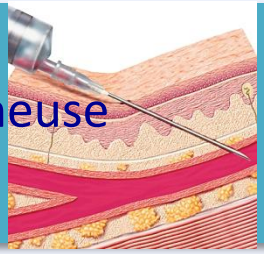
-> risque d'apparition d'inhibiteurs diminué

Plusieurs injections par semaine

- ***Possèdent une demi-vie longue (20 jours pour l'Ac bispécifique)***

-> réduction du nombre d'injection

Injection par intraveineuse



- ***Possibilité d'administration sous-cutanée pour l'Ac***

-> amélioration de la prise du traitement

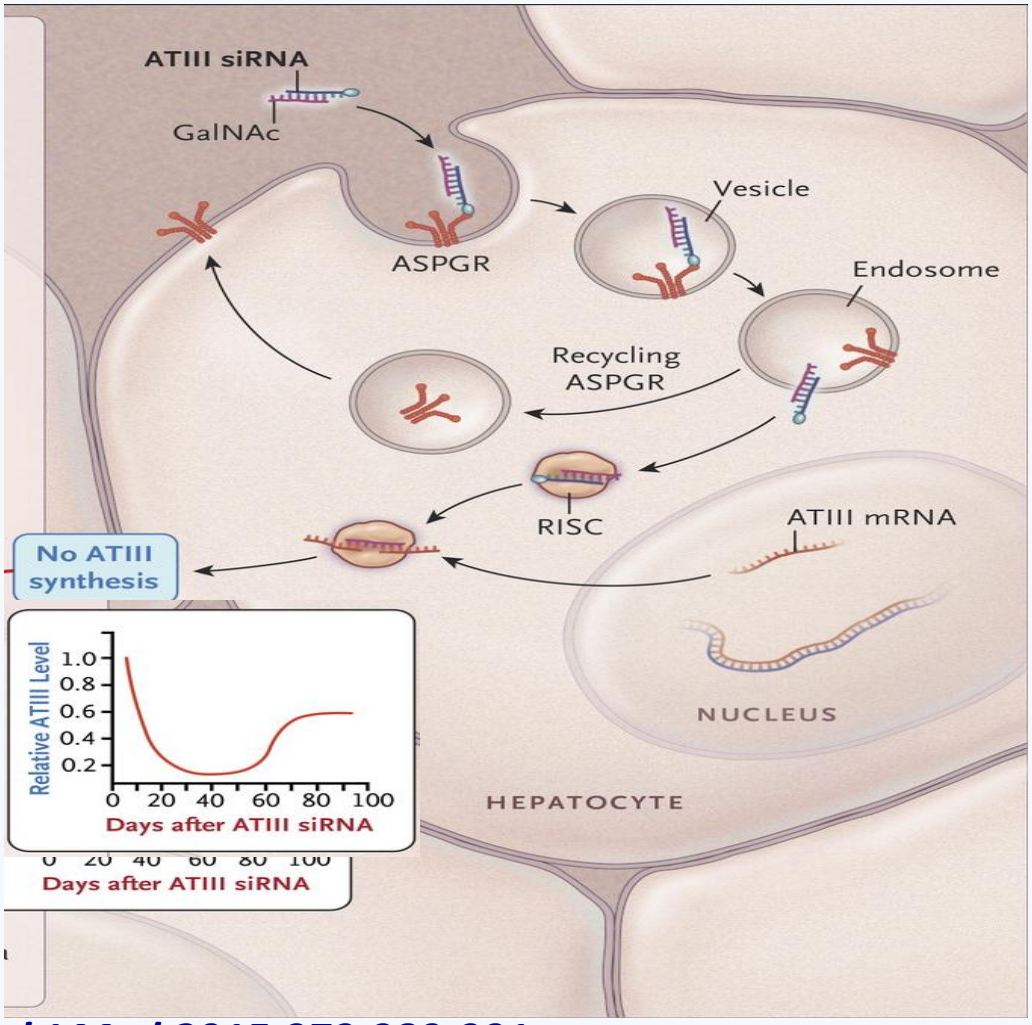
Coût du traitement

- ***Permettrait de traiter les hémophiles A et B (A uniquement pour l'Ac bispé), +/- inhibiteurs***

-> diminution des coûts de production

Bloquer l'action de l'Antithrombine par un siRNA

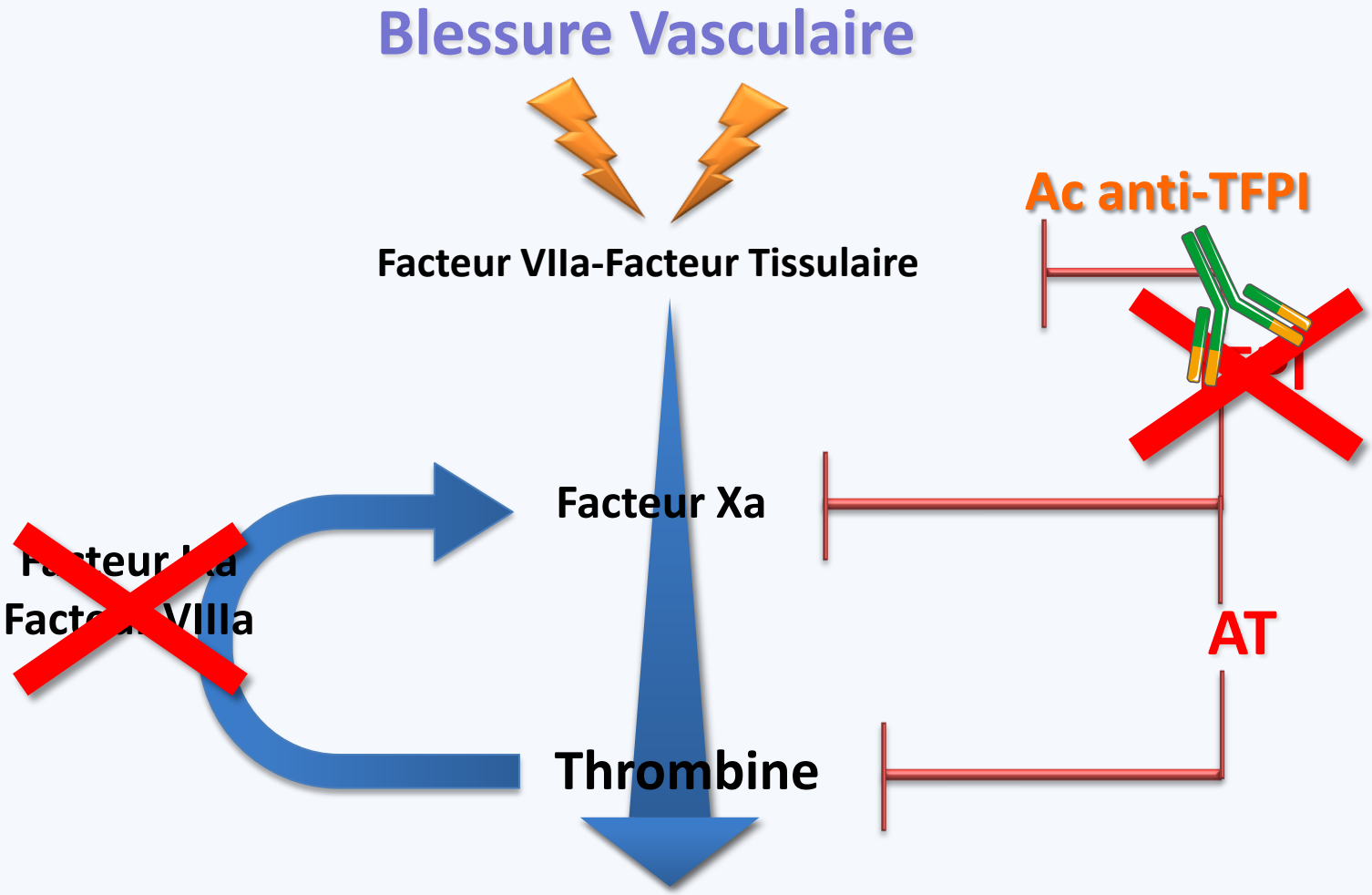
(ALN-AT3, Alnylam Pharmaceuticals, phase III programmée)



Ragni MV. N Engl J Med 2015;373:389-391.

Bloquer l'action du TFPI par un Ac: bloquer un frein naturel

(NN7415, Novo Nordisk A/S, Anti-TFPI, phase I)



Formation d'un Caillot

Les réponses apportées par le siRNA bloquant l'AT et l'Ac anti-TFPI

Risque d'apparition d'inhibiteurs

- ***Molécules bien tolérées par l'organisme***

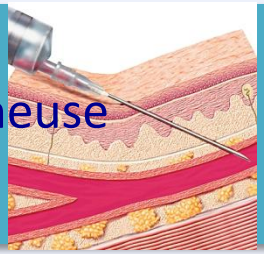
-> risque d'apparition d'inhibiteurs diminuée

Plusieurs injections par semaine

- ***Possèdent une demi-vie longue (20-30 jours)***

-> réduction du nombre d'injection

Injection par intraveineuse



- ***Possibilité d'administration sous-cutanée***

-> amélioration de la prise du traitement

Coût du traitement

- ***Permettrait de traiter les hémophiles A et B, +/- inhibiteurs***

-> diminution des coûts

Vers quels développements?

- ***Molécule bien tolérée par l'organisme***

-> risque d'apparition d'inhibiteurs diminuée

- ***Possède une demi-vie longue***

-> réduction du nombre d'injection

- ***Traitement pour les hémophiles A et B, +/- inhibiteurs***

-> diminution des coûts de production

- ***Facilité de développer une antidote si nécessaire au mode d'action***

-> diminution des risques de thrombose ou autre effet délétère

- ***Administration sous-cutanée, pourquoi pas orale?***

-> amélioration de la prise du traitement

- ***Utilisable en thérapie génique***

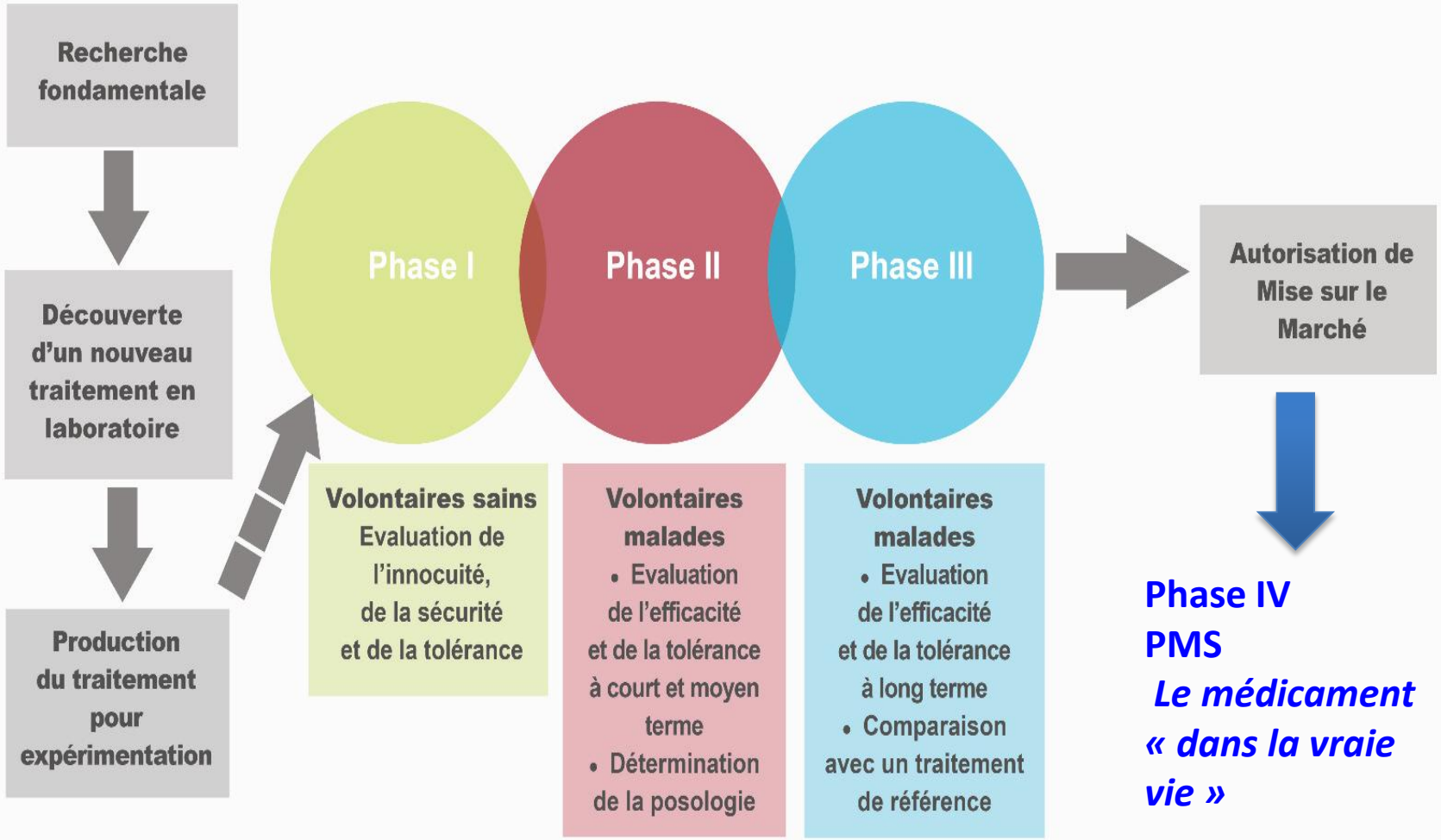
-> possibilité de cure indirecte de la maladie

Recherche clinique

Quels sont les essais cliniques en cours sur les nouvelles molécules ?

Dr. Annie BOREL-DERLON
Présidente du Conseil scientifique AFH
Responsable CRTH, Caen

Les grandes étapes de développement d'un Médicament

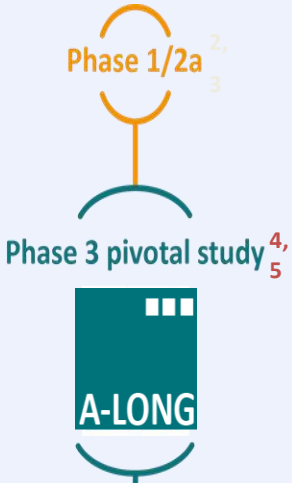


Etudes de développement clinique

rFIX-FP,
rFVIII chaine unique,
rFVIIa-FP

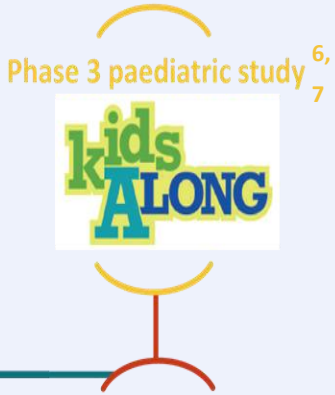
Participation des centres Français

Programme Clinique

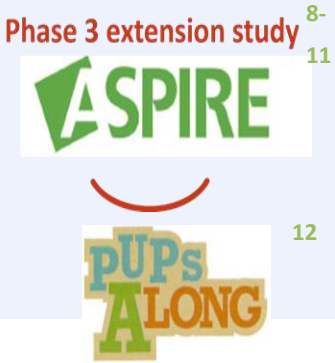


Les résultats de cette étude ont démontré la tolérance et l'allongement de la demi-vie d'Elocta permettant la poursuite du programme clinique

Démonstration de la tolérance, de l'efficacité et de l'allongement de la demi-vie chez les adultes et les adolescents (≥12 ans)



Démonstration de la tolérance, de l'efficacité et de l'allongement de la demi-vie chez les enfants (<12 years)



- **En cours**
- **Les résultats intermédiaires démontrent l'efficacité et la tolérance sur le long terme chez les PTPs**
- **En cours**

rFVIIIFc: Recombinant factor VIII Fc fusion protein; PTP: Previously treated patient **1.** Adapted from: Dunkley et al. HSANZ 2012 Poster **2.** ClinicalTrials.gov NCT01027377 **3.** Powell et al. *Blood* 2012 **4.** ClinicalTrials.gov NCT01181128 **5.** Mahlangu et al. *Blood* 2014 **6.** ClinicalTrials.gov NCT01458106 **7.** Young et al. *J Thromb Haemost* 2015 **8.** ClinicalTrials.gov NCT01454739 **9.** Nolan et al. *Haemophilia* 2015 **10.** Pasi EAHAD 2016 **P070 11.** Nolan A EAHAD 2016 P072 **12**. ClinicalTrials.gov NCT02234323

Etude de phase III – PROPEL
(Guidée par la pharmacocinétique)

Etude prospective, randomisée comparant la tolérance et l'efficacité de deux schémas de traitement par BAX 855 chez des patients hémophiles sévères

Objectifs :

- Comparer l'efficacité et la tolérance de deux schémas de traitement par BAX 855 ciblant un taux résiduel de 1-3% ou de 10% (8-12%)
- Collecter des données de pharmacinétique (PK) et de la pharmacodynamie (PD) du BAX 855

7 centres investigateurs en France

Etude de phase III – ProlongATE PUPs

- Etude prospective, en ouvert, d'un traitement à la demande ou prophylactique chez des PUPs (ou des patients minimalement traités), âgés de moins de 6 ans et ayant une hémophilie A sévère

- Objectif : évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité hémostatique du BAX855 (FVIII Pegylé) chez des PUPS
- 5 centres investigateurs en France

ET… La Maladie de Willebrand….

- **Facteur Willebrand recombinant ,**
- **Etudes de phase III,**
- **Début d'ouverture des centres français**

Hémophilie A avec inhibiteur

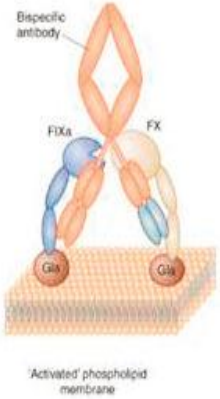
- **OBIZUR:Facteur VIII recombinant porcin**
- **AMM européenne pour l'hémophilie acquise**
- **une étude phase III va commencer en chirurgie chez hémophile A avec inhibiteur**

Stratégies thérapeutiques alternatives

Inhibition du TFPI*
- Anticorps (anti-TFPI)
- Inhibiteurs synthétiques (aptamers*)

Inhibition de l'antithrombine (AT)
- Aptamers*
- RNAi*

Anticorps bispécifique dirigé contre le FIX activé et le FX



TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor.
Aptamers : courtes séquences de nucléotides spécifiques d'une cible notamment une protéine
RNAi : ARN interférence, courte séquence de nucléotides permettant d'inhiber l'expression d'un gène

Etudes CSL Behring rFIX-FP

rFIX-FP	Objectifs / Descriptifs	No de patients inclus	Centres français	Statut et no de patients en France
Étude Phase I	Evaluer la PK et tolérance du rFIX-FP	25	Nantes, Lyon, Paris Necker, Paris KB	Terminée 7 pts inclus
Étude Phase I/II	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP et la PK	17	NON	NON
Étude Phase II/III adulte- prophylaxie	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP	40	Lyon, Paris Necker, Paris KB,	Terminée - 3 pts inclus
Étude Phase II/III adulte à la demande	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP	23	Brest	Terminée - 4 pts inclus
Étude Phase II/III pédiatrique	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP	27	Lyon, Paris KB, Marseille	Terminée - 6 pts inclus
Étude Phase II/III chirurgie	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP	13	Lyon, Brest	3 chirurgies à Lyon + 1 à Brest
Étude Phase II/III extension	Evaluer l'efficacité et tolérance du rFIX-FP au long cours	56	Lyon, Paris Necker, Paris KB, Brest, Marseille	En cours – 13 pts

Etudes CSL Behring FVIII single chain

rFVIII-chaine unique	Objectifs / Descriptifs	No de pts prévuss	Participants	Statut
Etude Phase I/III adulte	Evaluer l'efficacité et tolérance du r FVIII chaine unique	175	NON	Pas de centres en France Etude terminée
Etude Phase III pédiatrique	Evaluer l'efficacité et tolérance du r FVIII chaine unique	50	Paris, KB, Paris Necker ,Lille, Brest, Nantes	7 pts inclus Etude terminée
Etude Phase III pédiatrique , extension	Evaluer l'efficacité et tolérance du r FVIII chaine unique	50	Paris, KB, Paris Necker ,Lille, Brest, Nantes	En cours 7 patients

Etudes CSL Behring FVIIa-FP

rFVIIA6fp	Objectifs / Descriptifs	No de pts prévuss	Participants	Statut
Etude Phase I adulte	Evaluer la tolérance du r FVIIa-FP et la PK étude randomisée, en double aveugle contre placebo	40	NON	Pas de centres en France Etude terminée
Etude Phases II/III	Evaluer l'efficacité et tolérance du r FVIIa-FP chez les HA et HB avec inhibiteur	?	Paris KB, Paris Necker Lyon	Centres sélectionnés En cours d'inclusion

Recherche fondamentale

Quelles pistes de recherche pour aller vers la guérison ?

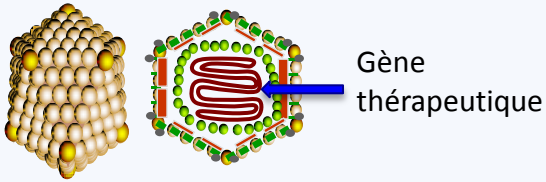
Féderico MINGOZZI, PhD
Laboratoire Généthon, Evry

La Thérapie Génique

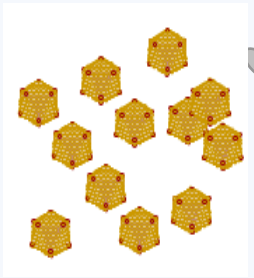
- Aujourd'hui, possible car les gènes responsables de nombreuses maladies génétiques ont été identifiés
- Elle a pour objectif le transfert d'un gène dans l'organe d'intérêt
- Elle permet une correction de la maladie à long terme

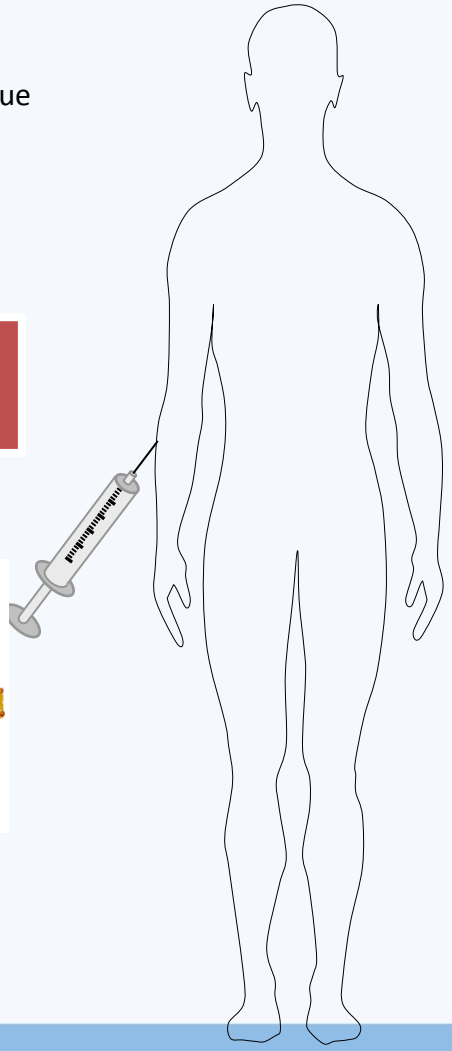
Comment pouvons nous transférer de l'ADN dans une cellule?

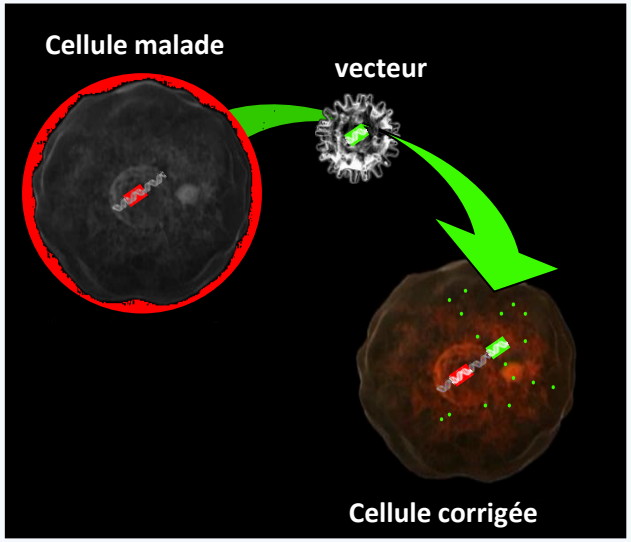
Stratégie de thérapie génique utilisant les vecteurs AAV



Administration « directe » du vecteur







Mingozzi and High, Nat Rev Genet 2011

Expériences en cliniques avec les AAV

Maladies héréditaires

Maladies acquises

Disease	Transgene product	Serotype	Route of administration	Clinical trial	ClinicalTrials.gov identifier	Refs
AAV clinical trials for inherited diseases						
α1 antitrypsin deficiency	α1 antitrypsin	AAV2	Intramuscular	Phase I/II	NCT00377416	101,102
		AAV1			NCT00430768	
Batten's disease	CLN2	AAV2	Direct intracranial administration	Phase I	NCT00151216	90
		AAVrh10			NCT01161576	
Canavan's disease	Aspartoacylase	AAV2	Direct intracranial administration	Phase I	NA	89
Cystic fibrosis	CFTR	AAV2	Direct instillation to maxillary sinus, bronchoscopy to right lower lobe, aerosol to whole lung	Phase I/II	NCT00004533	154–158
Haemophilia B	Factor IX	AAV2	Intramuscular	Phase I/II	NCT00076557	36,39
			Hepatic		NCT00515710	
		AAV8	Intravenous		NCT00979238	
Leber's congenital amaurosis	RPE65	AAV2	Subretinal	Phase I/II	NCT00643747	4,7,17
					NCT00516477	
					NCT00481546	
LPL deficiency	LPL	AAV1	Intramuscular	Phase I/II	NCT01109498, NCT00891306	12,103,116
Pompe's disease	GAA	AAV1	Series of intradiaphragmatic injections	Phase I/II	NCT00976352	NA (unpublished)
Muscular dystrophy: Duchenne	Microdystrophin	AAV1–AAV2 hybrid	Intramuscular	Phase I	NCT00428935	97
Muscular dystrophy: limb girdle	α-sarcoglycan	AAV1	Two to six separate injections into the selected muscle	Phase I	NCT00494195	95,96
AAV clinical trials for acquired diseases						
Severe heart failure	SERCA2a	AAV1	Antegrade epicardial coronary artery infusion	Phase I/II	NCT00454818	159
		AAV6			NCT00534703	
Parkinson's disease	AADC	AAV2	Intracranial	Phase I/II	NCT00229736	64,65
	GAD				NCT00643890, NCT00195143, NCT01301573	66,69
	Neutrophin				NCT00252850, NCT00985517, NCT00400634	67,68
Age-related macular degeneration	sFLT01	AAV2	Intravitreal injection	Phase I	NCT01024998	NA (unpublished)
Rheumatoid arthritis	TNFR-Fc	AAV2	Intra-articular	Phase I	NCT00617032, NCT00126724	160–162

Nat Rev Genetics 2011

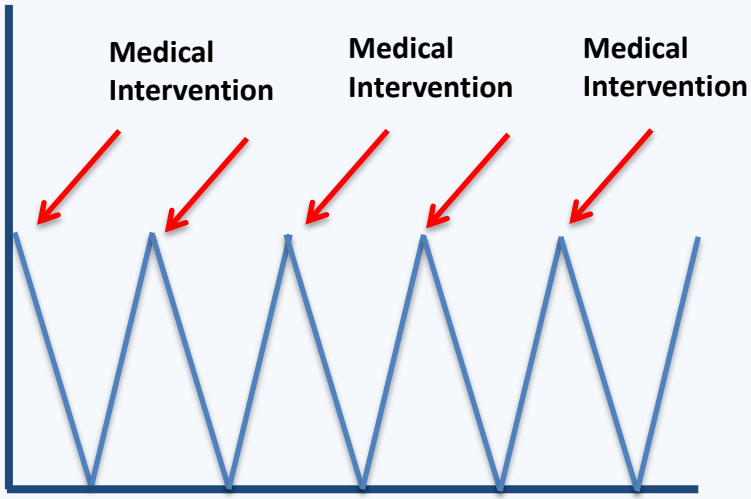
La thérapie génique pour l'hémophilie

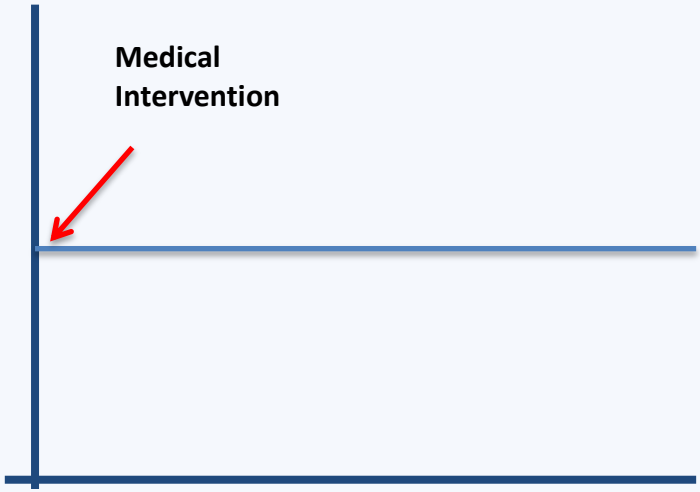
Pourquoi l'hémophilie peut être candidate à cette approche thérapeutique

- Les taux modestes de facteur de coagulation requises pour un effet thérapeutique
- Latitude dans le choix du tissu cible
- La régulation précise de l'expression n'est pas nécessaire
- Le gène du facteur IX est petit et se glisse facilement dans la plupart des vecteurs viraux
- Il existe des modèles animaux

Les objectifs pour l'hémophilie

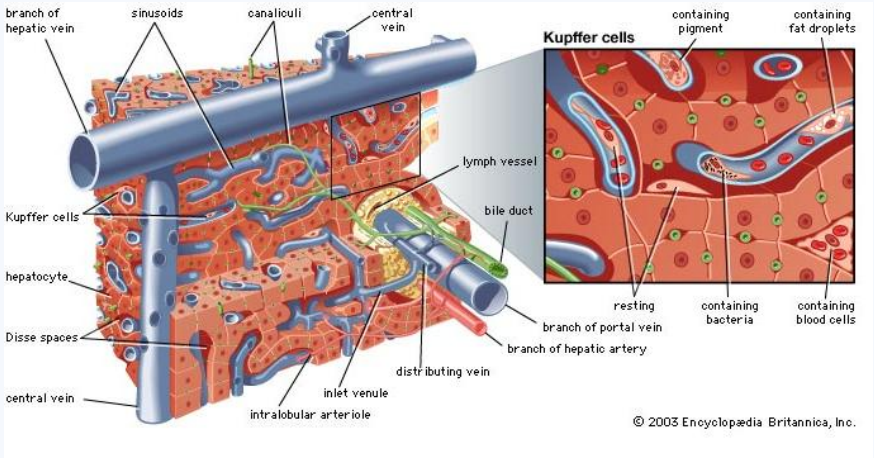
- Une seule intervention médicale (ou peu fréquente)



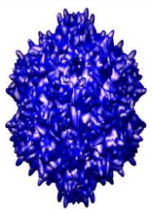


- Un traitement accessible par tous et partout

L'approche : cibler le foie



AAV



- Le foie et la «fabrique» de nombreuses protéines
- Il est l'organe qui produit normalement des protéines de la coagulation
- Il est facile d'accès via une injection intraveineuse
- Plusieurs études suggèrent que la thérapie génique dirigée sur le foie est sans danger et efficace

L'homme diffère du modèle animal

- Infection antécédent d'hépatite B/C microenvironnement hépatique altérée
- Infection antérieure avec AAV, par les voies respiratoires durant l'enfance : identification des personnes non vaccinées contre les vecteurs AAV
- Selon l'âge et la zone géographique, environ 15-30% des êtres humains sont vaccinés contre le virus AAV8
- L'élévation des transaminases (ASAT) vécue par 4 des patients était asymptomatique
- L'administration de stéroïdes semble avoir "sauvé" de la destruction à médiation immunitaire quelques hépatocytes transduits

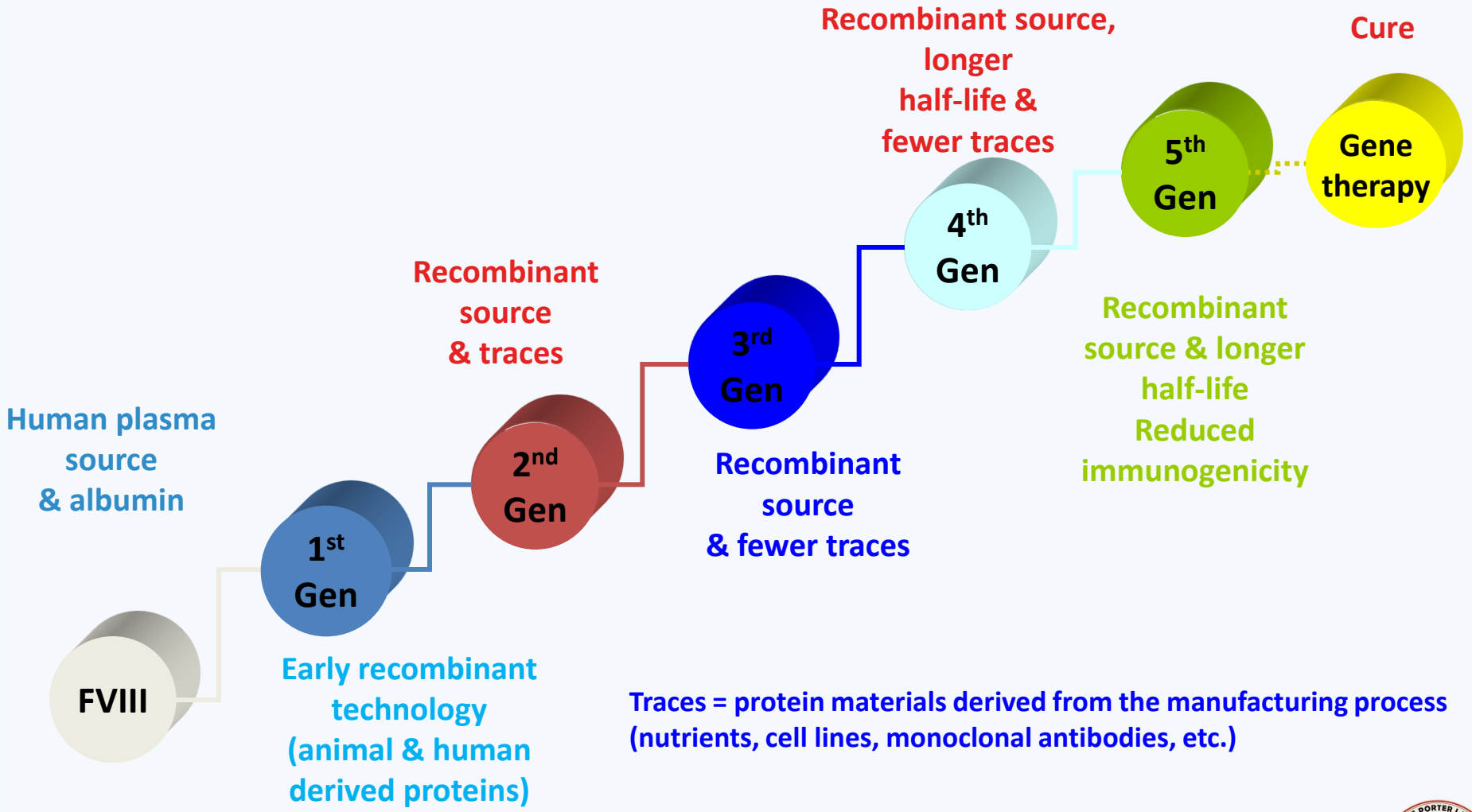
Questions restantes

- Quelles stratégies de traitement pour les personnes ayant des anticorps dirigés contre les AAV?
- Quel sera le profil d'innocuité de la dose thérapeutique (2 x 10^{12} VG/Kg), combiné avec une thérapie immuno-modulatrice?
- Qu'en est-il pour le F.VIII? Des doses plus élevées de vecteurs peuvent être nécessaires…
- Qu'en est-il des personnes ayant une maladie hépatique / VHC?
- Le transfert de gène peut-il être utilisé pour traiter / éradiquer les inhibiteurs?

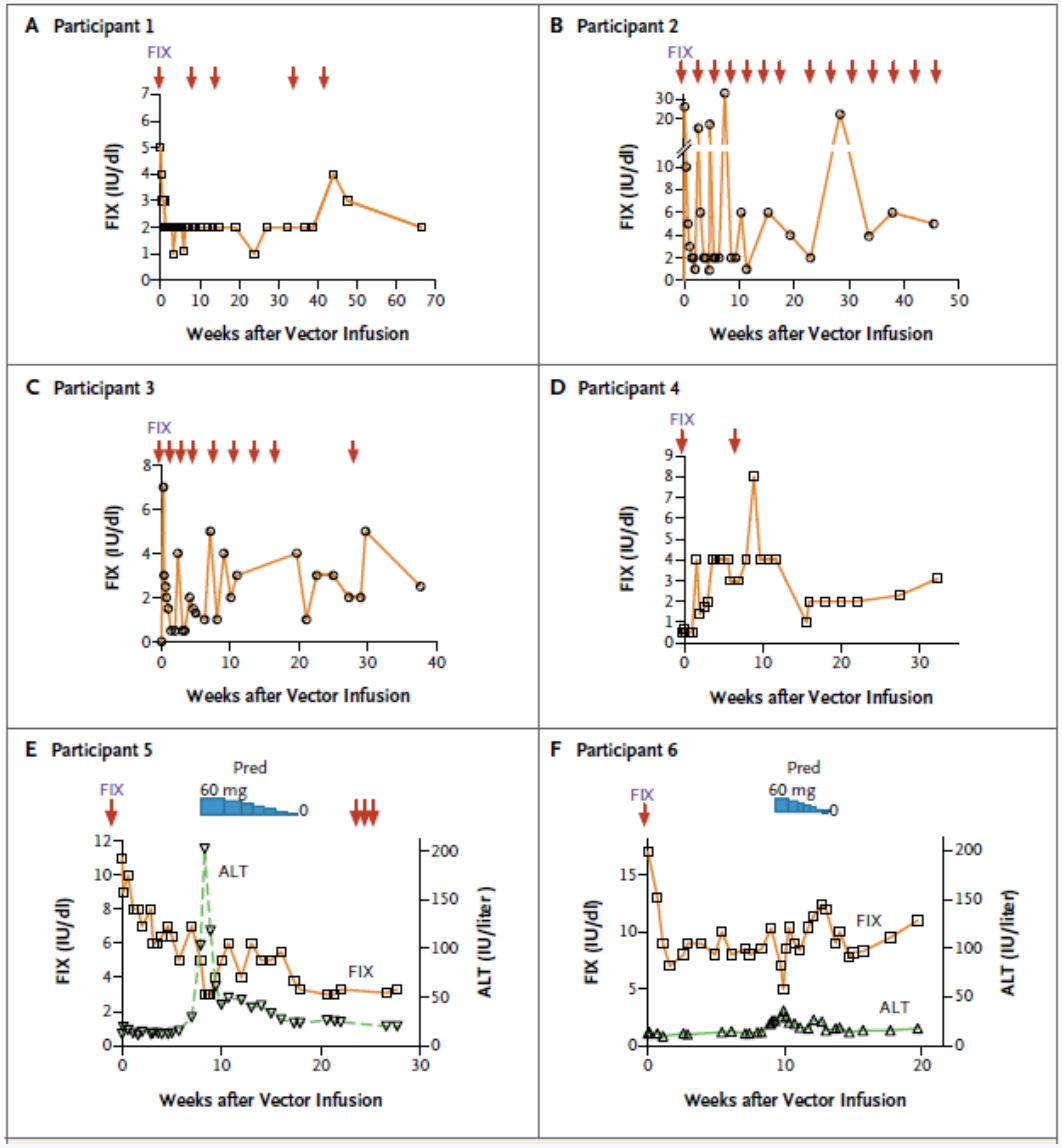
Quels sont les essais en cours en thérapie génique?

Pr Claude Negrier
Coordinateur du CRMH
Animateur de la filière MHEMO
claude.negrier@chu-lyon.fr

44e congrès national de l'Association française des hémophiles



Traces = protein materials derived from the manufacturing process (nutrients, cell lines, monoclonal antibodies, etc.)



Nathwani AC *et al. N Engl J Med* 2011;365:2357–65.

Une vision générale

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

17 studies found for: gene therapy AND hemophilia

Modify this search | How to Use Search Results

List | **By Topic** | **On Map** | **Search Details**

Show Display Options Download Subscribe to RSS

☐ Include only open studies ☐ Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **4 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified May 2016 by St. Jude Children's Research Hospital

Sponsor:
St. Jude Children's Research Hospital

Collaborators:
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
Hemophilia of Georgia, Inc.
Children's Hospital of Philadelphia

Information provided by (Responsible Party):
St. Jude Children's Research Hospital

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT00979238

First received: September 16, 2009
Last updated: May 3, 2016
Last verified: May 2016
History of Changes

Official Title: An Open Label Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector (scAAV 2/8-LP1-hFIXco) For **Gene Transfer** in **Hemophilia** B

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **5 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:
Spark **Therapeutics**

Collaborators:
Children's Hospital of Philadelphia
The **Hemophilia** Center of Western Pennsylvania
Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Information provided by (Responsible Party):
Spark Therapeutics

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT00515710

First received: August 10, 2007
Last updated: February 26, 2016
Last verified: February 2016
History of Changes

Official Title: A Long-Term Follow-Up Study in Subjects With Sever **Hemophilia** B Who Received Adeno-Associated Viral Vectors Expressing Human Factor IX

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **1 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B

This study is currently recruiting participants. (see **Contacts and Locations**)

Verified February 2016 by Baxalta US Inc.

Sponsor:
Baxalta US Inc.

Information provided by (Responsible Party):
Baxalta US Inc.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01687608

First received: August 27, 2012
Last updated: February 17, 2016
Last verified: February 2016
History of Changes

Official Title: A Phase 1/2 Open-Label, Single Ascending Dose Trial of a Self-Complementing Optimized Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX **Gene Therapy** (AskBio009) in Adults With **Hemophilia** B

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **2** of **17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

A Gene Therapy Study for Hemophilia B

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified February 2016 by Spark Therapeutics

Sponsor:
Spark **Therapeutics**

Collaborator:
Pfizer

Information provided by (Responsible Party):
Spark Therapeutics

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02484092

First received: June 18, 2015
Last updated: February 26, 2016
Last verified: February 2016
History of Changes

Purpose

A Phase 1/2, Open-Label, Non-Randomized, Dose-Escalation Study of SPK-9001 in Subjects with **Hemophilia** B.

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **8 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified August 2015 by UniQure Biopharma B.V.

Sponsor:
UniQure Biopharma B.V.

Collaborator:
Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Information provided by (Responsible Party):
UniQure Biopharma B.V.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02396342

First received: March 4, 2015
Last updated: August 27, 2015
Last verified: August 2015
History of Changes

Official Title: A Phase I/II, Open-label, Uncontrolled, Single-dose, Dose-ascending, Multi-centre Trial Investigating an Adeno-associated Viral Vector Containing a Codon-optimized Human Factor IX **Gene** (AAV5-hFIX) Administered to Adult Patients With Severe or Moderately Severe **Hemophilia** B

Thérapie génique de l'hémophilie B

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **7 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified March 2016 by Dimension Therapeutics

Sponsor:
Dimension **Therapeutics**

Information provided by (Responsible Party):
Dimension Therapeutics

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02618915

First received: November 23, 2015
Last updated: March 3, 2016
Last verified: March 2016
History of Changes

Official Title: Phase I/II Open-Label Safety and Dose Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated **Gene Transfer** of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe **Hemophilia** B

Thérapie génique de l'hémophilie A

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record **3 of 17** for: gene therapy AND hemophilia

Previous Study | Return to List | Next Study

Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients

This study is currently recruiting participants. (see **Contacts and Locations**)

Verified October 2015 by BioMarin Pharmaceutical

Sponsor:
BioMarin Pharmaceutical

Information provided by (Responsible Party):
BioMarin Pharmaceutical

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02576795

First received: October 5, 2015
Last updated: October 13, 2015
Last verified: October 2015
History of Changes

Official Title: A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated **Gene Transfer** of Human Factor VIII in Patients With Severe **Haemophilia** A

L'AFH SOUTIENT LA RECHERCHE

Le GT recherche

Expliquer, informer et former les malades

Geneviève PIETU
Animatrice du GT Recherche

Le FRH

Collecter des fonds pour soutenir financièrement des projets de recherche

Emmanuel ALTMAYER
Président du FRH

Informer, expliquer la recherche et former les patients

Groupe de Travail « Recherche » de l'AFH

Information sur les enjeux de la recherche

- ✓ Rédaction d'articles dans la revue trimestrielle
- ✓ Veille sur la recherche publiée tous les mois dans la Newsletter de l'AFH

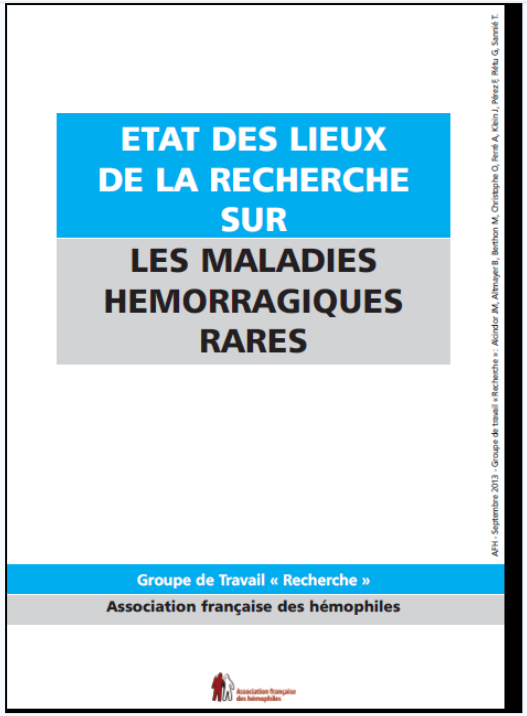
Aller à la rencontre des malades

- ✓ Participation aux AGs des comités régionaux
- ✓ Participation aux JMH
- ✓ Session plénière ou ateliers aux congrès nationaux de l'AFH

Informer, expliquer la recherche et former les patients

Présenter les grands axes de recherche en matière de maladies hémorragiques

Etat des lieux de la recherche
Publié en Octobre 2013
Mise à jour 2015

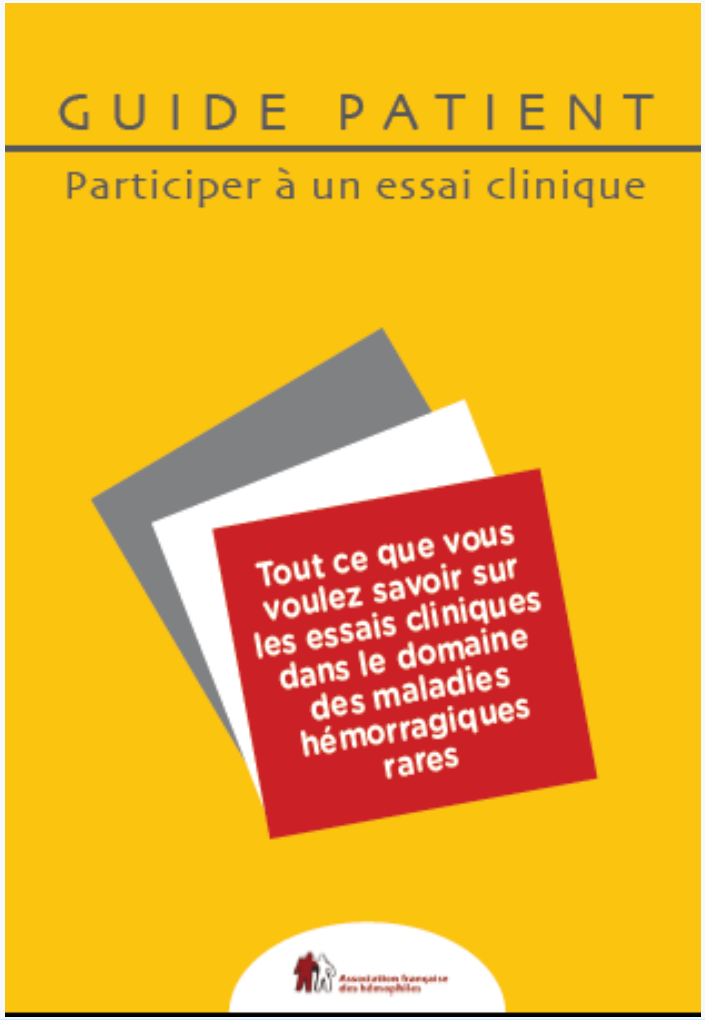


A télécharger sur le site de l'AFH

Version simplifiée
Publiée en Mars 2014

Mener une campagne d'information vers les patients sur leur participation aux essais cliniques

Guide Patient publié en septembre 2014



Informer les patients français sur les avantages et les inconvénients d'une participation aux essais cliniques

L'AFH RESTE NEUTRE mais éclaire par une information objective le choix des malades

Informer, expliquer la recherche et former les patients

Formation aux problématiques de la recherche

Organisation de Stages « Tous Chercheurs »

Rencontres entre les Patients et les Chercheurs » dans un laboratoire de recherche (Inserm U1176)

Fonds de dotation de Recherche sur l'Hémophilie (FRH)

Emmanuel ALTMAYER
Président du FRH

Fonds de dotation de Recherche sur l'Hémophilie

Principe de la collecte de fonds

Création d'un Fonds de dotation

Stratégie de collecte
Structure juridique
Membres fondateurs

Argumentaire
Plateforme de campagne

Etape 1
Mars – décembre 2014

Transformation du Fonds de dotation en Fondation

Grands donateurs et Fondations

Recherche de grands donateurs.
Campagne de levée de fonds

Etape 2

Evénementiel

Etape 3

Soutien des projets de recherche

Opérations Grand Public et Legs

Recherche de donateurs potentiels

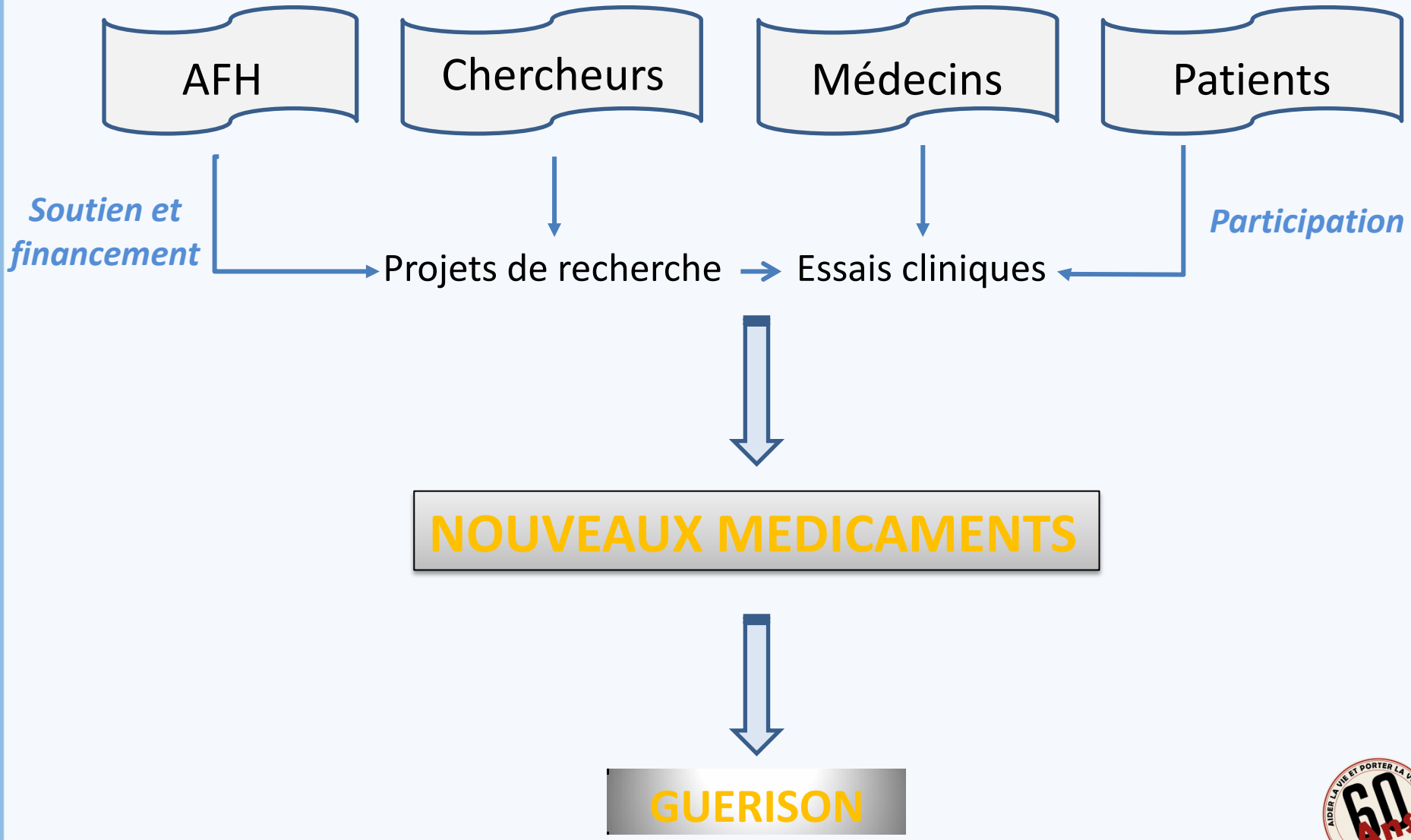
Un grand nombre de mécènes potentiels ont été contactés et rencontrés:

- **Grands Groupes**
- **Grandes Fondations**
- **Assurances et Mutuelles**
- **Laboratoires Pharmaceutiques**
- **Gestionnaires de fortune**
- **Acteurs de la nouvelle économie (Business Angels)**

Evénementiel

- Candidature non retenue en 2015 pour la vente aux enchères des Hospices de Beaune, renouvelée pour 2016
  - Parrainage de Bruno Solo
  - Espérance de gain: environ 100 k€
- Candidature retenue pour le Saut Hermès (18 au 20 mars 2016)
  - Gain de 83 k€
- Partenariat avec la FFN pour des opérations de visibilité et de collecte de fonds (Nager pour l'Hémophilie)
  - Pilote en cours de discussion avec le Racing Club de France
- Candidature à venir pour des émissions de télévision au profit d'associations
  - Fort Boyard
  - Qui veut gagner de millions

La recherche, c'est l'affaire de tous !



Témoignage d'un patient qui a participé à un essai clinique

Des questions ?