



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Fidanacogene elaparvovec pour l'hémophilie B – Une étude de suivi sur plusieurs années
Fidanacogene Elaparvovec for Hemophilia B – A Multiyear Follow-up Study

Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, George LA, Giermasz A, Ducore JM, Teitel JM, *et al.*
N Engl J Med 2025 ; 392 : 1508-17.

Analyse commentée réalisée par Antoine BABUTY

Date de publication : 3 juin 2025

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

L'hémophilie B est une maladie génétique caractérisée par un déficit en facteur IX (FIX), entraînant des saignements spontanés et des complications articulaires. Le traitement repose sur l'administration de facteurs de coagulation, associée à des enjeux d'efficacité et d'observance. La thérapie génique à l'aide de vecteurs adéno-associés (AAV) offre une alternative thérapeutique permettant une correction durable du déficit en FIX. Cette étude visait à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du fidanacogene elaparvovec, un vecteur AAV codant pour une version hyperactive du facteur IX (FIX-Padua- FIX-R338L), chez des patients atteints d'hémophilie B (HB) modérée et sévère (FIX \leq 2 %).

METHODES

Cette étude de phase I-IIa incluait des patients HB modérés et sévères (FIX \leq 2 %). Ils recevaient une injection unique de 5×10^{11} copies de génome par kilogramme. Un suivi de 6 ans était réalisé pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement. La sécurité du traitement comprenait l'évaluation de la fonction hépatique, notamment par échographie, la survenue d'effets indésirables, le développement d'anticorps anti-FIX et anti-capside de l'AAV. L'efficacité du traitement était évaluée par le nombre de saignement annualisé nécessitant un traitement par FIX, la consommation en FIX, le taux de FIX plasmatique et le nombre de patients ne rapportant aucun saignement.

RESULTATS

Quinze patients ont été inclus, avec un suivi médian de 5,5 ans [3-6 ans]. Aucun effet indésirable lié au traitement n'était rapporté après la première année. Aucun patient n'a présenté de thrombose ni développé d'anticorps anti-FIX. Trois patients ont reçu des corticoïdes la première année en raison d'une élévation des enzymes hépatiques. Quatre patients ont présenté une stéatose hépatique associée à un BMI supérieur à 25, sans signes de cancer ou de défaillance hépatique grave ; 3 n'avaient pas eu d'évaluation antérieure et le quatrième avait une stéatose hépatique pré-thérapeutique. Un autre participant, ayant des antécédents de fibrose hépatique avancée, a présenté une progression de sa fibrose sous-jacente, probablement liée à ses comorbidités. Le taux de FIX 4 ans après injection était supérieur à 5 % (14/15 patients évaluables). Le taux de saignement annuel moyen était inférieur à 1 tout au long du suivi. Le taux de saignement annuel médian était de 0. Dix patients n'ont présenté aucun saignement. Le nombre moyen d'injections de FIX par an avant thérapie génique était de 71,2 *versus* 1,1 après thérapie génique.

AVIS D'EXPERT

Les résultats de cette étude mettent en évidence l'efficacité durable ainsi que la sécurité d'utilisation de la thérapie génique par fidanacogene elaparvovec chez des adultes atteints d'hémophilie B sévère sur une période allant jusqu'à six ans. Les patients obtenaient des taux de FIX correspondant au minimum à une hémophilie mineure tout en réduisant considérablement la survenue d'épisodes hémorragiques et la consommation de facteurs de coagulation.

Les effets indésirables liés au traitement étaient rares, principalement limités à des anomalies hépatiques asymptomatiques, généralement transitoires ou peu évolutives. L'atteinte hépatique des patients ayant reçu cette thérapie génique semblait plutôt liée au mode de vie (consommation d'alcool, obésité). Ces données renforcent le rôle majeur de l'information, de l'éducation et de la surveillance au long cours de ces patients. La progression de la fibrose hépatique chez un patient avec un antécédent de maladie hépatique avancée souligne l'importance d'une évaluation détaillée et d'un suivi hépatique rigoureux. L'absence d'anticorps anti-FIX ou d'événements thromboemboliques est rassurante quant à la tolérance immunitaire.

Bien que cette thérapie génique utilise un AAV recombinant (AAVRh74var), permettant une injection de vecteur 40 fois inférieur à la thérapie génique par etranacogene dezaparvovec, l'utilisation de corticoïdes était similaire dans les deux études (environ 20 % des patients), sans dépasser un an de traitement (1). L'utilisation d'une dose réduite de vecteur pourrait toutefois réduire le risque d'intégration aléatoire du vecteur, réduire le risque d'effets génotoxiques associés au cancer ainsi que le risque de propagation du vecteur dans les fluides corporels (2,3).

La diminution progressive de l'expression du facteur IX chez certains patients indique la nécessité d'études complémentaires pour optimiser la durabilité de la réponse. En définitive, ces résultats appuient la possibilité d'une thérapie génique unique comme traitement de référence pour l'hémophilie B, dans un contexte de surveillance prolongée pour détecter les potentiels effets indésirables à long terme et pour mieux comprendre la variabilité individuelle de la réponse thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, *et al.* Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med* 2023 ; 388 : 706-18.
2. Nguyen GN, Everett JK, Kafle S, Roche AM, Raymond HE, Leiby J, *et al.* A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol* 2021 ; 39 : 47-55.
3. Favaro P, Downey HD, Zhou JS, Wright JF, Hauck B, Mingozzi F, *et al.* Host and vector-dependent effects on the risk of germline transmission of AAV vectors. *Mol Ther* 2009 ; 17 : 1022-30.