

Etude ENERGY dans l'Anémie Hémolytique Auto-Immune à auto-anticorps chauds (AHA): Design d'une Etude de Phase 2/3 Randomisée en Double-Aveugle et Contrôlée par Placebo visant à Evaluer l'Efficacité et la Tolérance du Nipocalimab, un inhibiteur du FcRn.

Bernard Bonnotte^{1*}, Irina Murakhovskaya², Bruno Fattizzo³, Tarek Ebrahim⁴, Kristen Sweet⁵, Cathye Shu⁵

¹Département de médecine interne et d'immunologie clinique, Hôpital Universitaire François Mitterrand, Dijon, France; ²Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center, Département d'hématologie et d'oncologie, Bronx, NY, USA; ³Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Plicilino, Unité d'Hématologie, Milan, Italie; ⁴Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, Cambridge, MA, USA; ⁵Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA

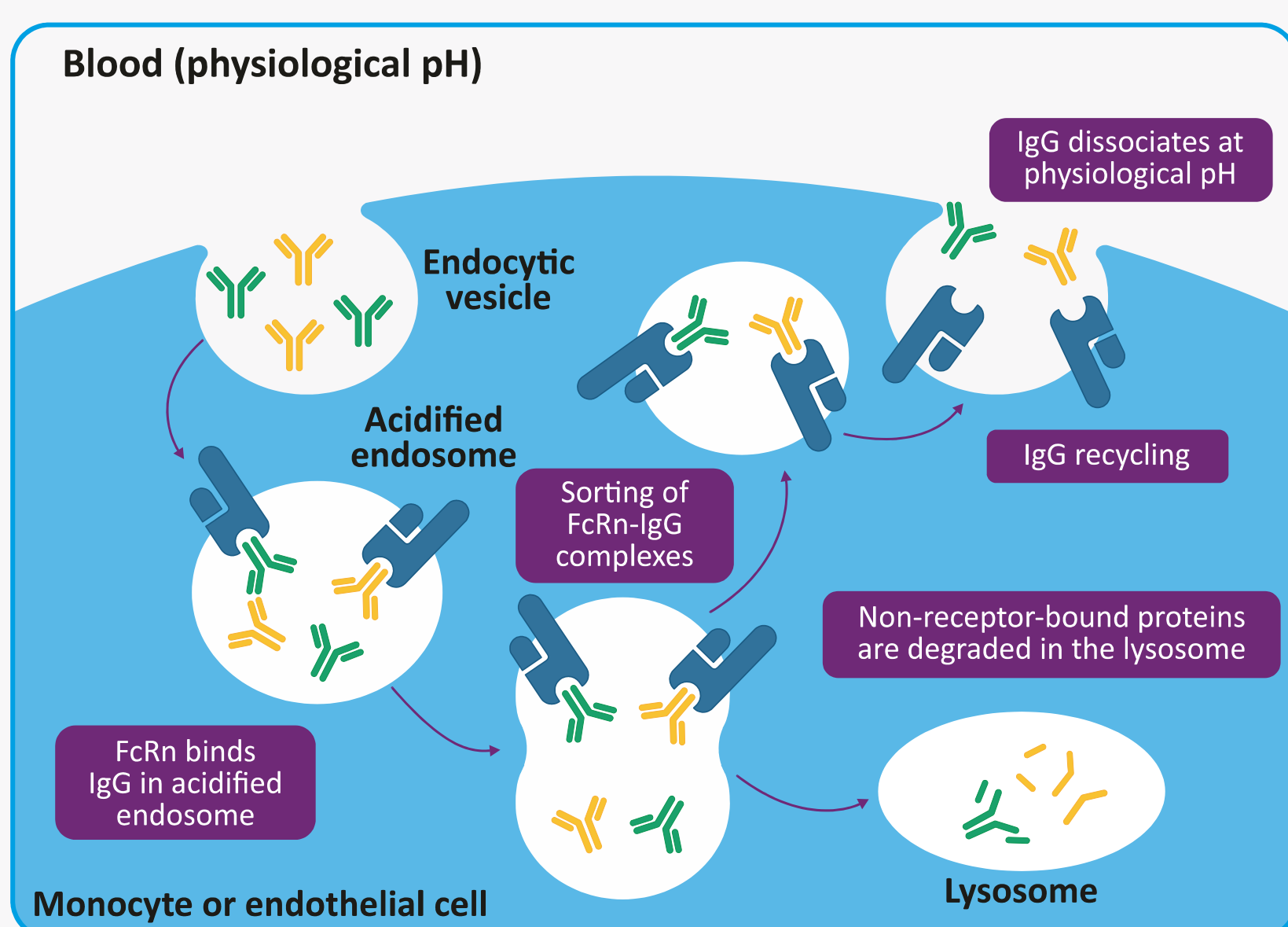
*Presenting Author

INTRODUCTION

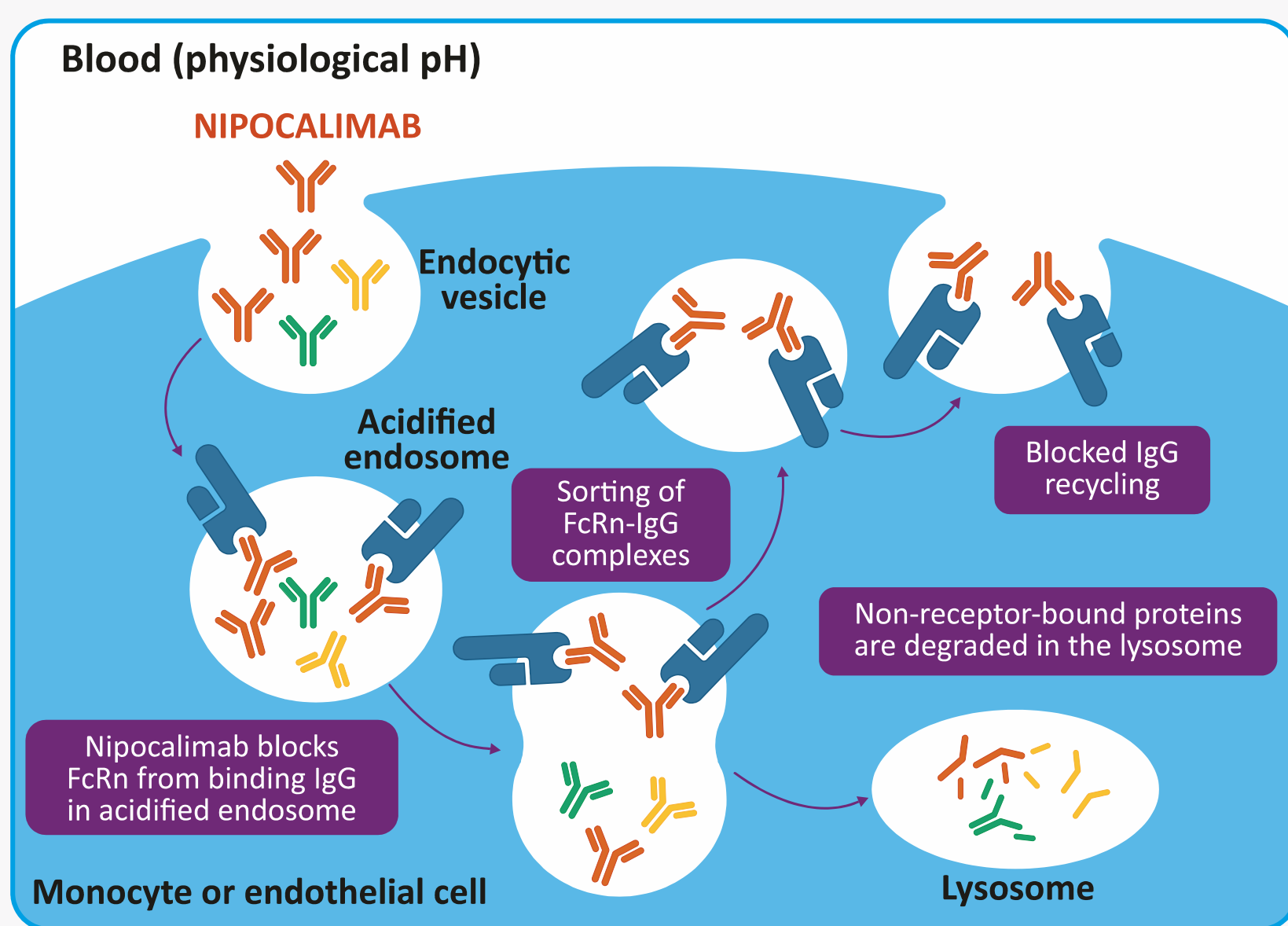
- L'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds (wAHA) est la forme la plus commune des anémies hémolytiques auto-immunes (AIHA)^{1,2}
- La wAHA se caractérise principalement par la présence d'auto-anticorps immunoglobulines G (IgG) pathogènes qui se lient préférentiellement aux globules rouges (GRs) (avec ou sans complément), entraînant une hémolyse extravasculaire des GRs dans la rate ou le foie^{1,2}.
- Les patients atteints de wAHA peuvent présenter une aggravation aiguë ou chronique de l'anémie (considérée comme une urgence médicale) et un risque accru d'événements thromboemboliques et de décès prématuré³⁻⁶
- Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour cette maladie⁶
 - Les options thérapeutiques actuelles, comme les corticostéroïdes, le rituximab et les immunosuppresseurs (par exemple, l'azathioprine, la cyclosporine et le mycophénolate), peuvent traiter les manifestations aiguës de la wAHA, mais ne permettent pas de contrôler les manifestations chroniques de la maladie ni de prévenir les exacerbations⁶⁻¹³
 - Il existe donc un besoin médical non couvert de thérapies ciblées, à action rapide, sûres et efficaces pour le traitement de la wAHA.
- Le Nipocalimab est un anticorps monoclonal IgG1, de haute affinité, entièrement humain, non-glycosylé et sans effecteur, qui cible le récepteur néonatal Fc (FcRn)¹⁴
 - Le FcRn est responsable du recyclage et du maintien des niveaux d'auto-anticorps IgG normaux et pathogènes dans la circulation (Figure 1)
 - Le Nipocalimab en se liant au FcRn, va empêcher le recyclage des IgG et entraîner une réduction des taux sériques d'IgG totales, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes qui sont à l'origine de nombreuses maladies telles que la wAHA (Figure 1)

Figure 1. Mécanisme d'Action du Nipocalimab

Le FcRn maintient la concentration d'IgG dans le sérum en recyclant les IgG.



Le Nipocalimab réduit la concentration sérique d'IgG en inhibant le recyclage des IgG médié par les FcRn



FcRn, neonatal Fc receptor; IgG, immunoglobulin G; pH, potential of hydrogen.

- Le Nipocalimab a été étudié chez des sujets sains¹⁴ et dans une étude de phase 2 chez des patients atteints de myasthénie gravis (Vivacity-MG) qui ne répondaient pas suffisamment aux traitements actuellement disponibles^{15,16}
 - Dans l'étude Vivacity-MG, le traitement par Nipocalimab a été associé à des réductions substantielles, rapides et durables des IgG totales sériques et des auto-anticorps IgG pathogènes, ainsi qu'à une réponse clinique significative ; une corrélation statistiquement significative entre la réduction des auto-anticorps IgG pathogènes et le bénéfice clinique a été observée^{15,16}
 - Les données de tolérance du Nipocalimab rapportées dans l'étude Vivacity-MG étaient généralement bonnes^{15,16}
 - Les effets indésirables associés au médicament (EIM) les plus fréquemment rapportés étaient : les céphalées, les rhinopharyngites et les diarrhées
 - Aucun patient n'a interrompu son traitement par Nipocalimab pour causes d'EIM. Aucun patient n'a présenté d'EIM grave (tous étaient moyen ou modéré)
 - Aucune infection grave n'a été rapportée lors du traitement par Nipocalimab ; la fréquence et la gravité des infections étaient comparables entre les groupes Nipocalimab et placebo.
 - L'étude Vivacity-MG suggère qu'une réduction durable et significative des auto-anticorps IgG pathogènes peut potentiellement améliorer les conditions immunitaires induites par d'autres pathologies médiées par des auto-anticorps IgG, telles que la wAHA.

OBJECTIVE

- Evaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du Nipocalimab comparé au placebo chez des patients atteints de wAHA dans une étude multicentrique, contrôlée, de phase 2/3 randomisée en double aveugle

METHODES

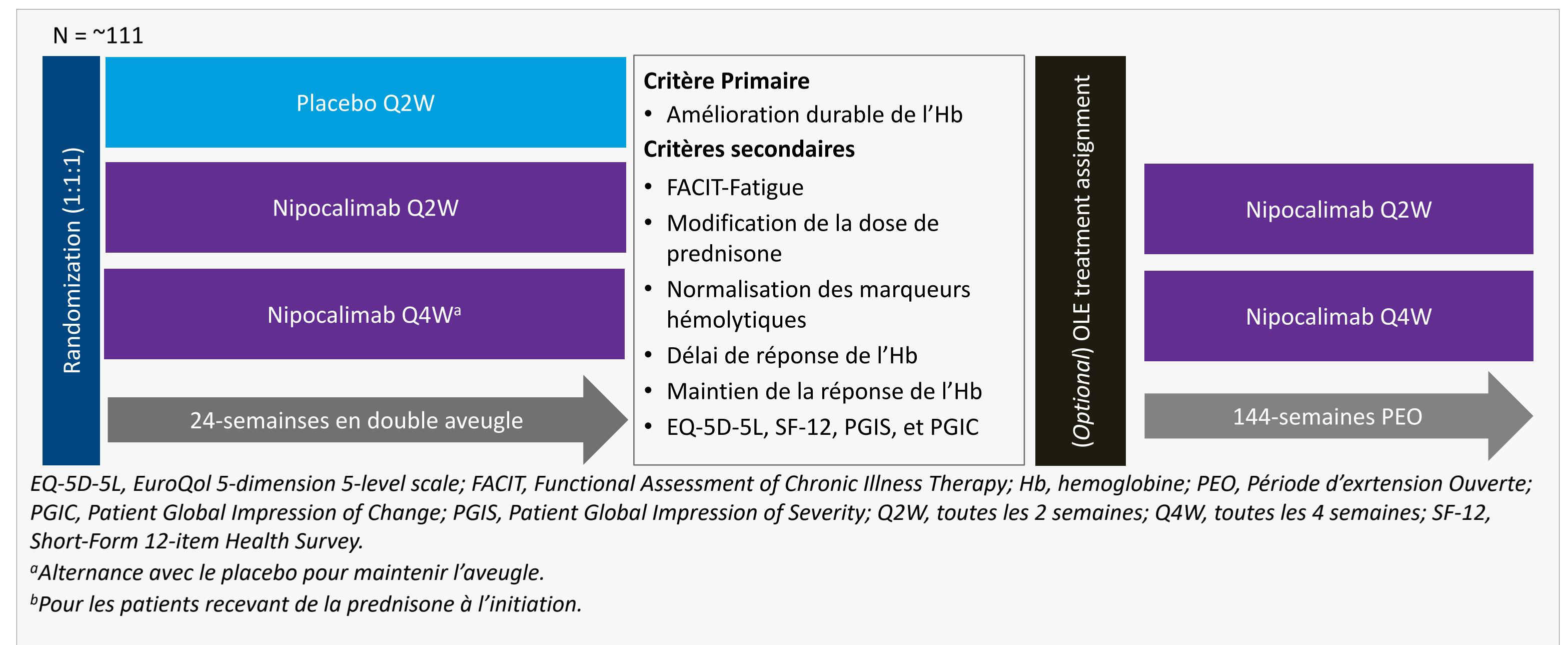
Critères d'inclusions	Critères d'exclusions
Adultes diagnostiqués d'une HAIA primaire ou secondaire : <ul style="list-style-type: none"> Hb <10 g/dL ET Signes d'hémolyse (LDH supérieure à la normale ou BIL indirecte supérieure à la normale, ou Hp inférieure à la normale) ET Test direct à l'antiglobuline positif pour l'IgG seule ou l'IgG et le composant 3d du complément. 	Avoir été diagnostiqué d'AIHA à anticorps froids, de syndrome des agglutinines froides, d'AIHA de type mixte (chaud et froid) ou d'hémoglobinurie paroxystique à frigore
Diagnostic d'une wAHA ≥ 3 mois précédemment ou en cours de traitement	Patientes enceintes ou en cours d'allaitement. Patients présentant d'autres anomalies cliniquement pertinentes, actuellement ou dans leurs antécédents, qui amèneraient l'investigateur à les considérer comme inéligibles à l'étude

AHA, anémie hémolytique auto-immune ; BIL, bilirubine; Hb, hémoglobine; Hp, haptoglobine; IgG, immunoglobuline G; LDH, Lactico-déshydrogénase; wAHA, Anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds.

Design de l'étude

- MOM-M281-006 (ENERGY; ClinicalTrials.gov: NCT04119050)¹⁷: étude multicentrique, contrôlée, de phase 2/3 randomisée en double aveugle chez des patients atteints de wAHA (Figure 2)
- Environ 111 patients seront randomisés 1 : 1 : 1 pour recevoir le Nipocalimab à deux doses différentes ou un placebo.
- Au cours des 24 semaines de traitement en double aveugle:
 - Les patients inclus dans les bras Nipocalimab recevront du Nipocalimab administré en perfusion intraveineuse soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 4 semaines (en alternance avec un placebo pour maintenir l'aveugle)
 - Les patients du groupe placebo recevront un placebo administré en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines
- Après 24 semaines de traitement en double aveugle, les patients pourront intégrer une période d'extension ouverte (PEO) de 144 semaines
 - Les patients ayant reçu le placebo pendant la période en double aveugle seront randomisés en 1:1 et recevoir le Nipocalimab administré en perfusion intraveineuse soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 4 semaines
 - Les patients ayant reçu du Nipocalimab pendant la période en double aveugle seront assignés à recevoir du Nipocalimab administré en perfusion intraveineuse soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 4 semaines, sur la base de critères objectifs pré spécifiés dans la PEO
- Les patients seront suivis 8 semaines après leur dernière dose
- L'étude va inclure ~150 sites dans plus de 15 pays (Figure 3)

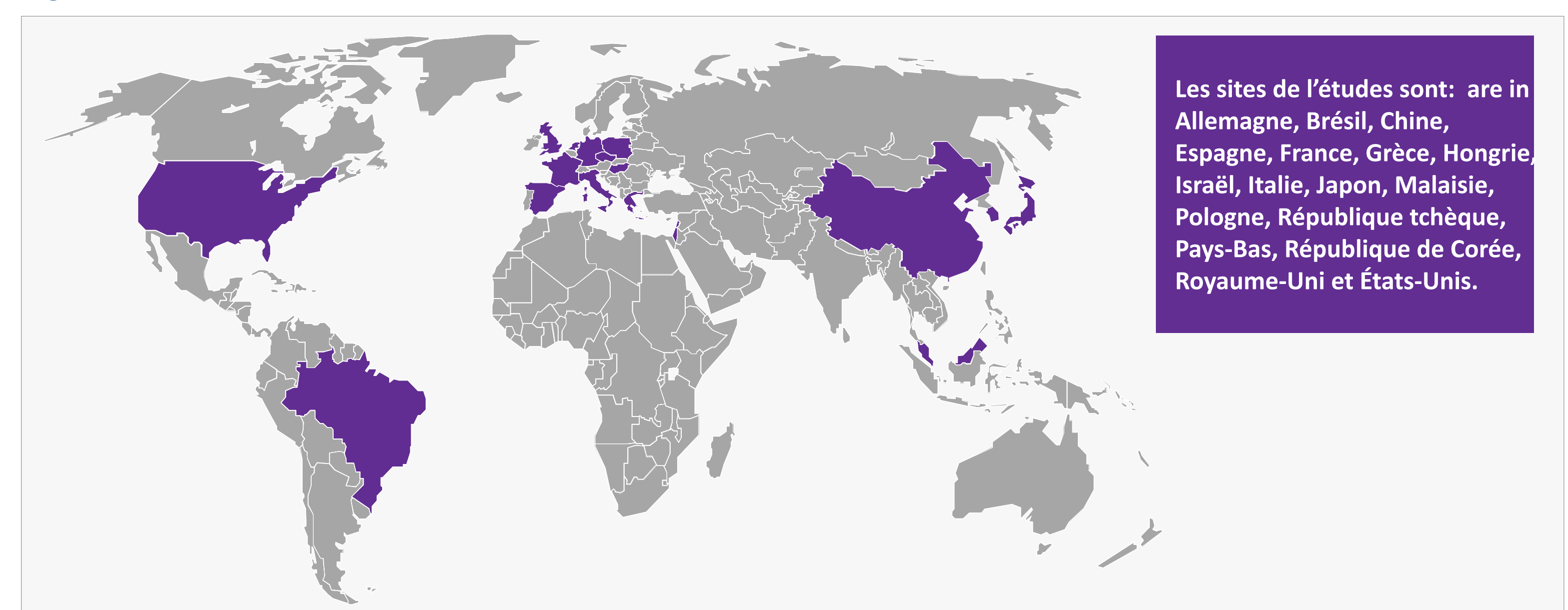
Figure 2. MOM-M281-006 Design de l'étude



EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension 5-level scale; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, hémoglobine; PEO, Période d'extension Ouverte; PGIC, Patient Global Impression of Change; PGIS, Patient Global Impression of Severity; Q2W, toutes les 2 semaines; Q4W, toutes les 4 semaines; SF-12, Short-Form 12-item Health Survey.

^aAlternance avec le placebo pour maintenir l'aveugle.
^bPour les patients recevant de la prednisone à l'initiation.

Figure 3. MOM-M281-006 Sites de l'étude



Les sites de l'étude sont : are in Allemagne, Brésil, Chine, Espagne, France, Grèce, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Malaisie, Pologne, République tchèque, Pays-Bas, République de Corée, Royaume-Uni et États-Unis.

Critères d'évaluation de l'étude

- Primaire**
 - réponse durable de l'amélioration de l'hémoglobine (Hb)
- Secondaire**
 - Changement par rapport à l'initiation du traitement : du score total de l'échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue (FACIT)
 - Changement par rapport à l'initiation du traitement de la dose quotidienne moyenne de prednisone ou équivalent
 - Nombre de patients dont les taux de LDH, d'haptoglobine et de BIL indirecte sont normaux à au moins 3 visites consécutives après le début de l'étude.
 - Hb à l'équilibre
 - Changement par rapport à l'initiation du traitement de la concentration d'Hb, du nombre de réticulocytes, de la LDH, de l'haptoglobine et de la BIL indirecte jusqu'à la semaine 24 de la période en double aveugle
 - Pourcentage de patients présentant une augmentation ≥2 g/dL de l'Hb par rapport à l'initiation et une normalisation des LDH, de l'haptoglobine et de la BIL lors de 3 visites consécutives ou à n'importe quel moment de l'étude
 - Délai de réponse à l'Hb
 - Durée moyenne de maintien du critère d'évaluation primaire
 - Changement par rapport à l'initiation de traitement du score total et des scores d'item de l'échelle de fatigue FACIT, de l'échelle EQ-5D-5L, des score SF-12, PGIS et PGIC

CONCLUSIONS

- Le Nipocalimab, inhibiteur des FcRns, peut potentiellement traiter les maladies médiées par des auto-anticorps IgG pathogènes; l'étude de phase 2 Vivacity-MG a rapporté un bénéfice clinique chez les patients atteints de MG.
- L'efficacité et la tolérance du Nipocalimab chez les patients atteints de wAHA sont évaluées dans l'étude ENERGY, actuellement en cours de recrutement (ClinicalTrials.gov : NCT04119050)

References

- Michel M. Presse Med. 2014;43(4 pt 2):e97-e104. 2. Packman CH. Transfus Med Hemother. 2015;42(5):317-324. 3. Barcellini W, et al. Blood. 2014;124(19):2930-2936. 4. Barcellini W, et al. Am J Hematol. 2018;93(9):E243-E246. 5. Brodsky RA. N Engl J Med. 2019;381(7):647-654. 6. Jäger U, et al. Blood Rev. 2020;41:100648. 7. Murakhovskaya I. J Clin Med. 2020;9(12):4034. 8. Petz LD. Curr Opin Hematol. 2001;8(6):411-416. 9. Amin N, et al. Dermatit. 2006;17(3):143-146. 10. Banwarth B. Drug Saf. 2007;30(1):27-46. 11. Collin O, et al. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31(2):237-244. 12. Weledji EP. Int J Surg. 2014;12(2):113-119. 13. Iolascon A, et al. Haematologica. 2017;102(8):1304-1313. 14. Ling LE, et al. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):1031-1039. 15. Guptill J, et al. Presented at: American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting; April 17-22, 2021. 16. Guptill J, et al. Presented at: American Association of Neurological & Electrodiagnostic Medicine Virtual Annual Meeting; October 7-10, 2020. 17. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04119050. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04119050. Accessed October 26, 2022.

Disclosures

Bernard Bonnotte a été consultant pour Boehringer Ingelheim, Roche Chugai. Irina Murakhovskaya a reçu un soutien à la recherche d'Alexion, Annexon, Incyte, Kezar, Momenta, Rigel et Sanofi; et a été consultant pour Apellis, Janssen, Momenta, Novartis, Rigel, and Sanofi. Bruno Fattizzo a été consultant pour Alexion, Amgen, Janssen, Momenta, et Novartis. Tarek Ebrahim est un employé de la Société Pharmaceutique Jansse du groupe Johnson & Johnson qui est une filiale en propriété exclusive de Johnson & Johnson, et détient des actions ou des options sur actions de Johnson & Johnson. Kristen Sweet et Cathye Shu sont employés de Janssen Recherche & Développement, LLC, qui est une filiale en propriété exclusive de Johnson & Johnson, et détient des actions ou des options sur actions de Johnson & Johnson.