

**Congrès de la SSVQ:
Thromboses inhabituelles du Complément au
cancer**

**l'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
et Thromboses**

présenté par
Dr Catherine Sperlich
Hématologue Oncologue
Hôpital Charles LeMoyne
le 16 septembre, 2016

Conflits d'intérêts:

- § Participation à un advisory board 2015 Alexion
- § Conférencière 2013-2016 Alexion

Objectifs

Pathophysiologie de l'HPN

Qui tester et pourquoi dépister l'HPN

Traitements de l'HPN

Histoire de cas 1:

- § Homme de 27 ans au diagnostic
- § Présentation initiale: fatigue, Hb à 54 g/l et hématurie macroscopique et petite pneumonie
- § Référé par l'urologue
- § Labo initiaux: Bili 40, LD 2017, Coombs' –
- § Test de PNH: (post-transfusion): CD55 GR 30% de déficience; CD55 GB 5% de déficit; CD59 GR 3% et GB 0%
- § Traitement initial: transfusions et acide folique
- § À l'âge de 33 ans: nouvellement papa, augmentation des besoins de transfusions à chaque 3 mois, augmentation de fatigue; LD1300 et Hb 80

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

§ Ni paroxystique,

- Même en l'absence de symptômes, la progression destructrice de l'hémolyse se poursuit

§ Ni nocturne...

- L'hémolyse est subtile et constante, 24 heures sur 24

§ pas toujours associée à une hémoglobinurie perceptible (1/4 patient rapporte une hémoglobinurie au diagnostic)

HPN

Maladie chronique invalidante et potentiellement mortelle

§ Prévalence: 15.9/ million₁

§ Diagnostiquée à tout âge
– médiane au début de la trentaine_{3,4}

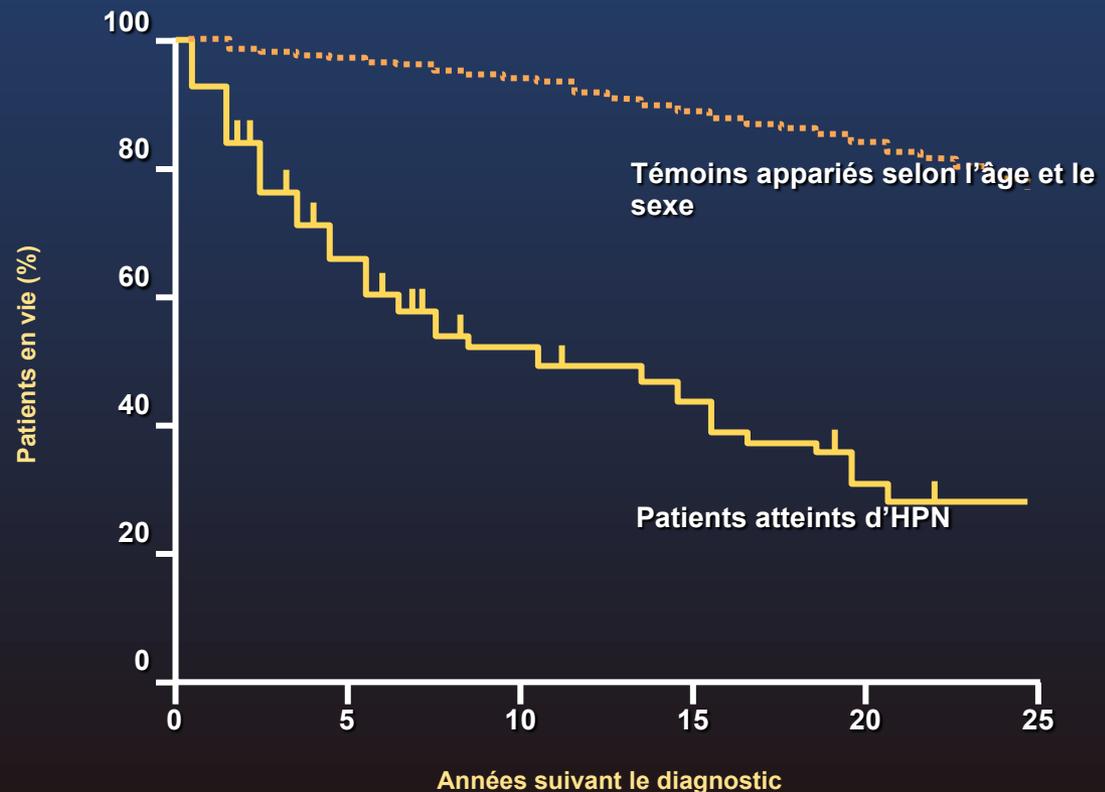
§ Maladie progressive
-activation incontrôlé du complément , cause de la morbidité et mortalité

§ Mortalité à 5 ans: 35%

§ Survie médiane 10 ans.

§ Décès de 1/7 avec clone < 30% dans 5 ans

Calcul actuariel de la survie de 80 patients depuis le moment de leur diagnostic d'HPN2



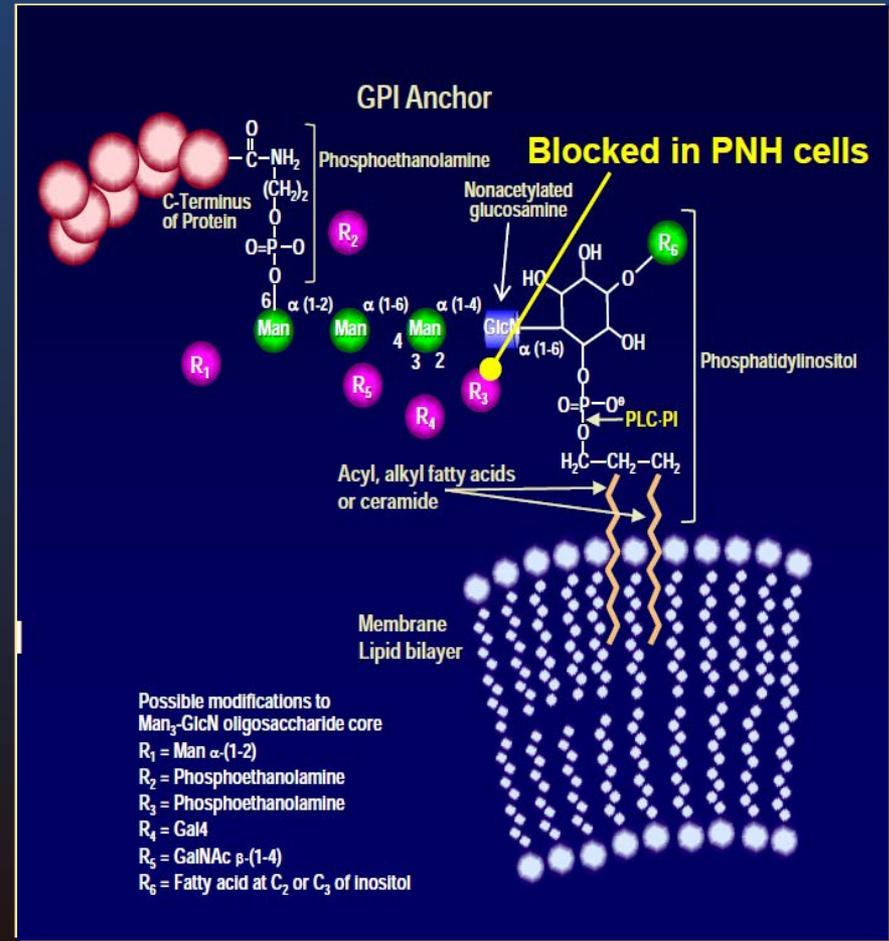
Le taux de survie prévu d'un groupe témoin du même âge et du même sexe est représenté à titre de comparaison (Hillmen *et al.* 1995). Dans une population atteinte dont la moitié avait un pourcentage de cellules clonales < 30 %, 1 patient sur 7 est mort dans les 5 premières années (de Latour *et al.* *Blood.* 2008; 112: 3099-3106).

HPN

- § Maladie acquise clonale de la cellule souche, qui affecte toutes les lignées.
- § Mutation somatique du gène PIG-A (phosphatidyl inositol glycan), lié au chromosome X.
- § Cette mutation entraîne la diminution ou l'absence de synthèse de certaines glycoprotéines de surface qui protègent les GR de la lyse par le complément, rendant donc ceux ci très instables.

Déficiência génétique

- § Le gène **PIG-A** est un des 20 gènes impliqués dans la formation du GPI
- § Des mutations du gène **PIG-A** sont présents
- § L'absence et la réduction de formation de GPI entraîne une déficience en protéines de surface GPI-linked



Dérèglement à l'origine de l'HPN

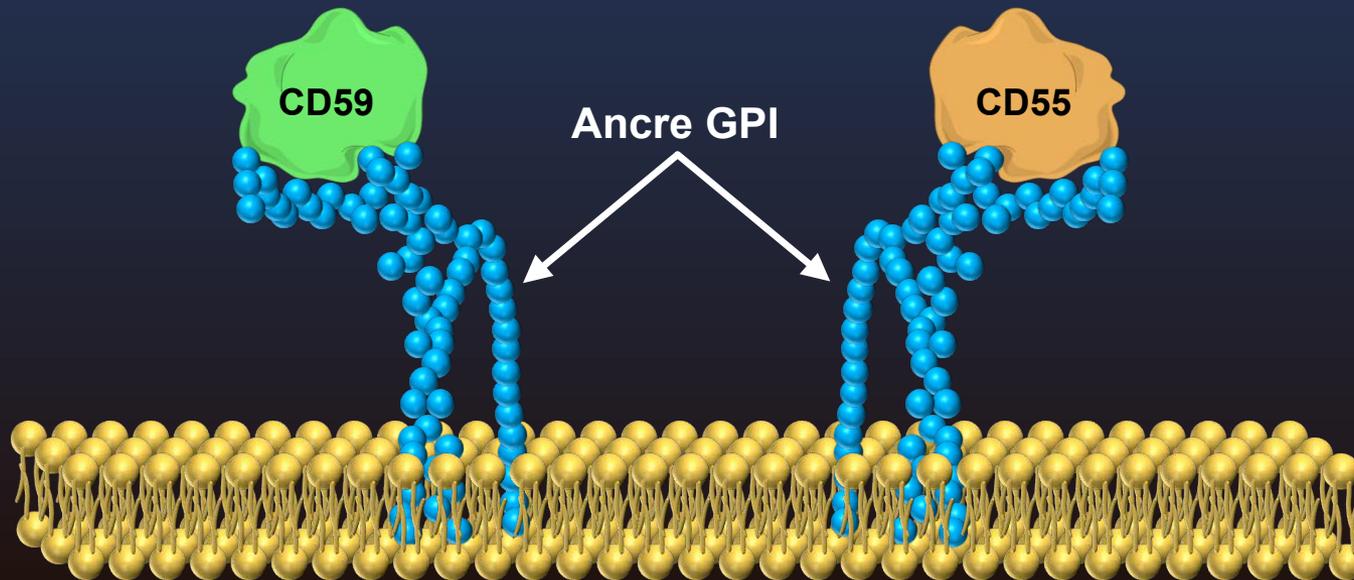
Mutation somatique du gène PIG A empêchant toutes les protéines à ancre GPI de se fixer à la surface des cellules

CD59

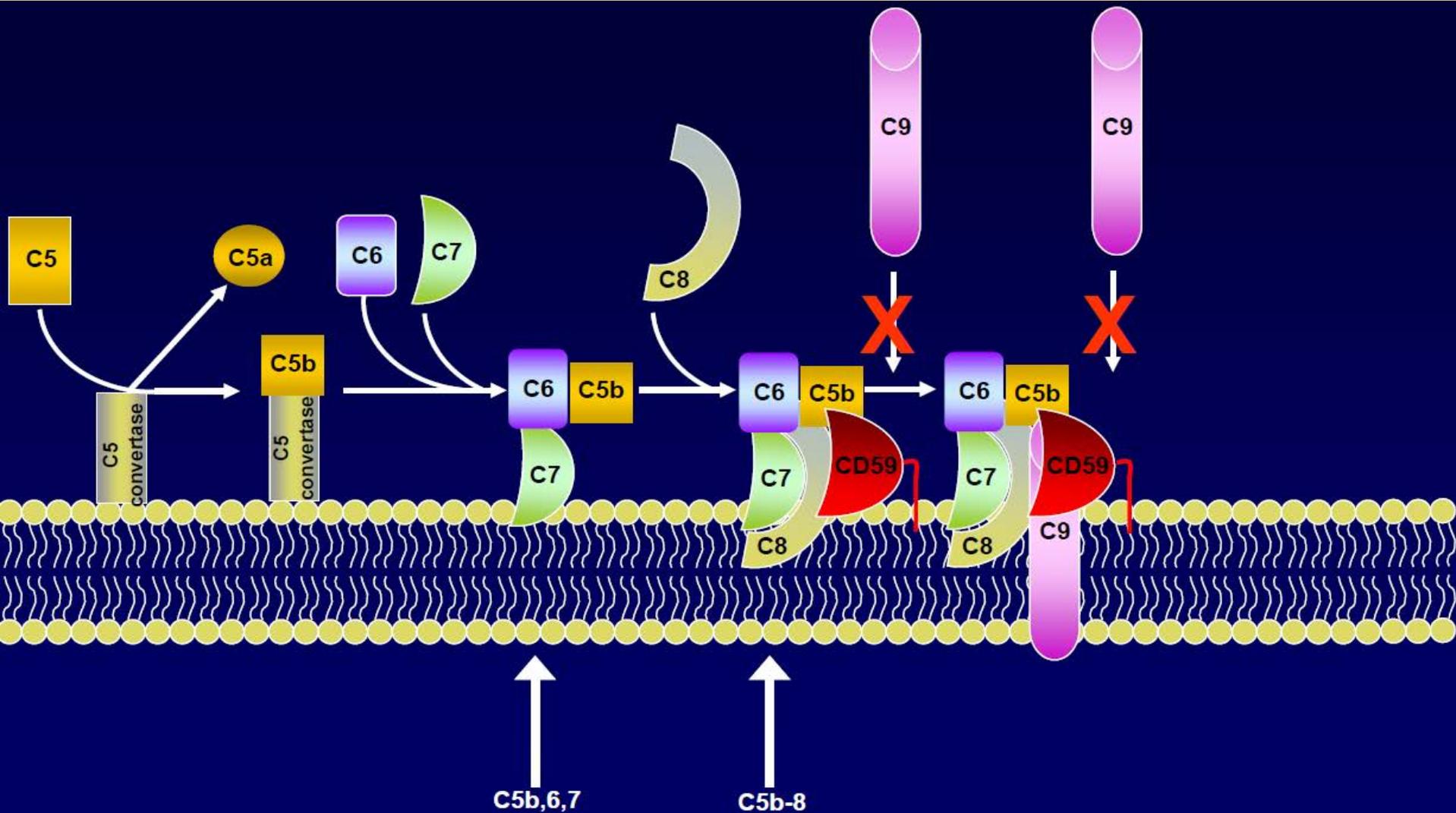
- § Protège les globules rouges contre la lyse médiée par le complément
- § Inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC)

CD55

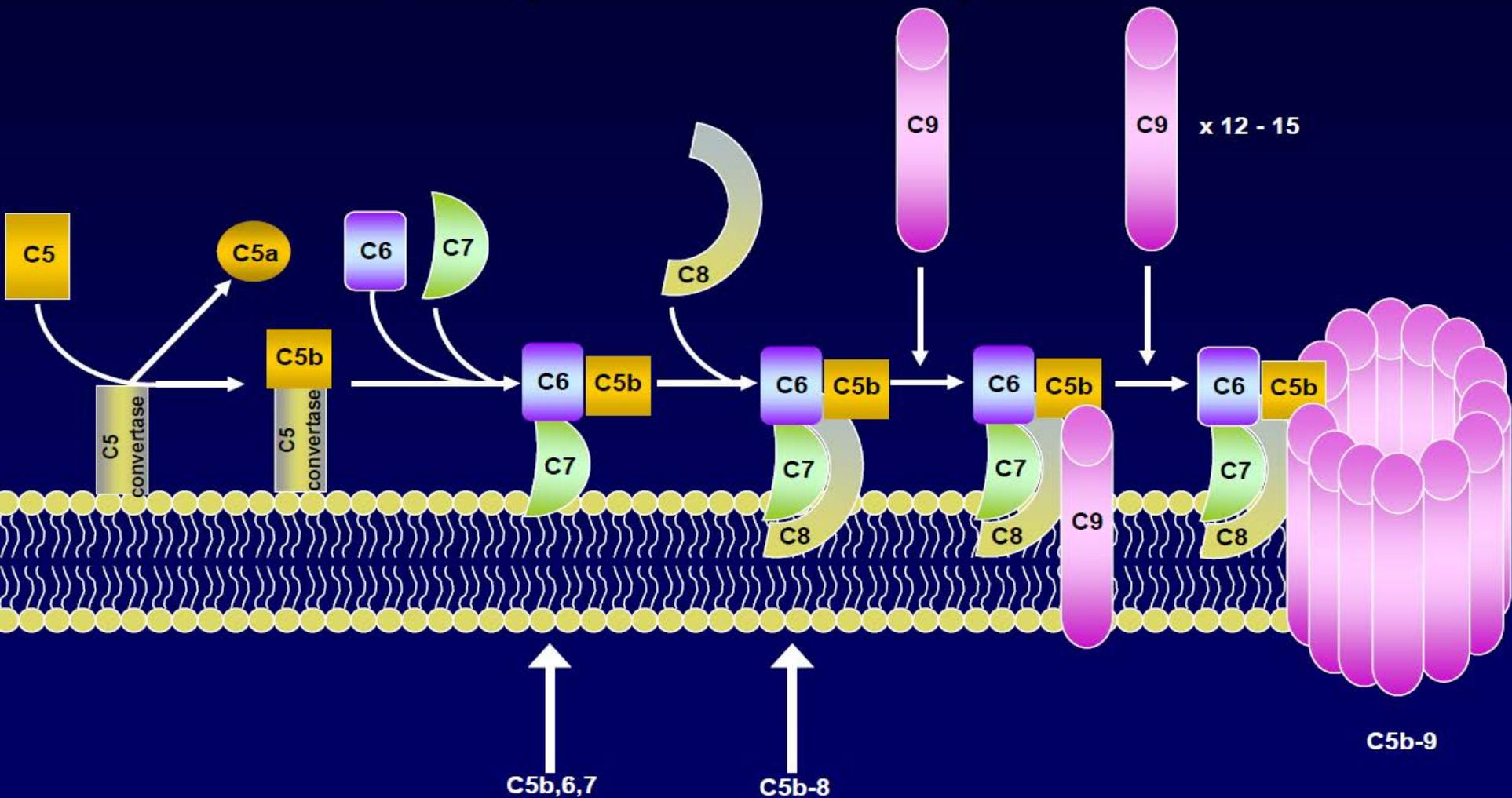
- § Empêche la formation du complexe des C3 convertases et augmente son instabilité, atténuant ainsi la cascade du complément



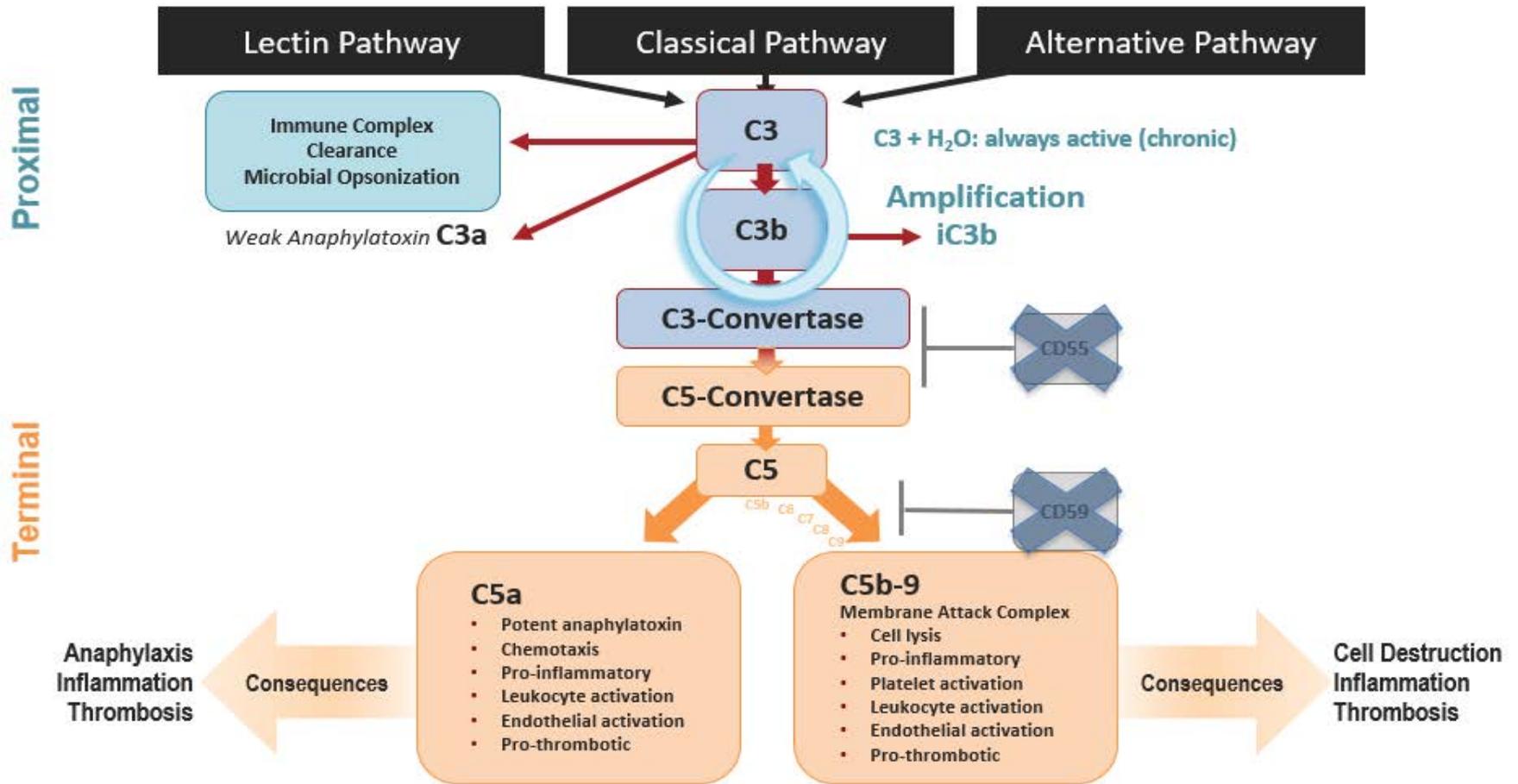
L'absence de CD59 permet la formation du complexe du complément terminal



L'absence de CD59 permet la formation du complexe du complément terminal



Loss of Complement Inhibition On The Cell Surface Leads To Blood Cell Destruction, Inflammation and Thrombosis

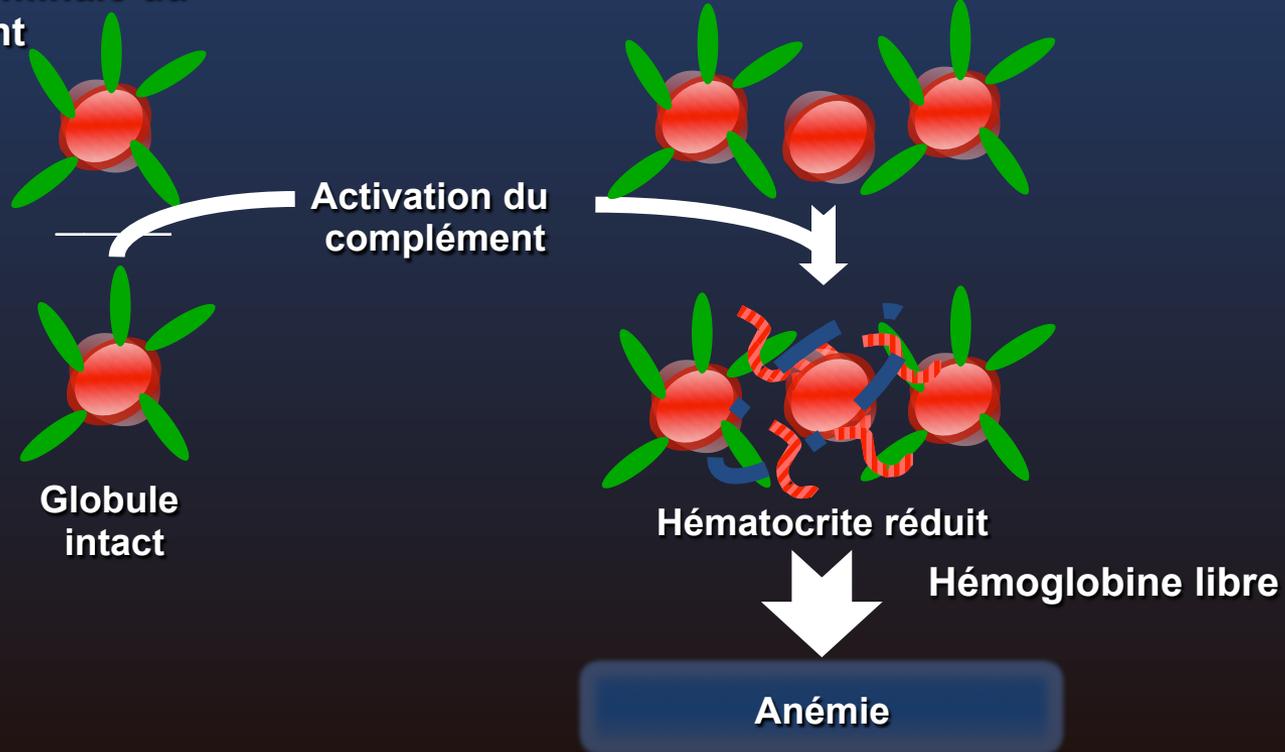


1. Zipfel PF et al. *Vaccine*. 2008;26(suppl 8):167-174. 2. Figueroa JE et al. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:359-395. 3. Walport MJ. *N Engl J Med*. 2001;344: 1058-1066. 4. Rother RP et al. *Nat Biotechnol*. 2007;25:1256-1264. 5. Meyers G et al. *Blood*. 2007;110:Abstract 3683. 6. Hill A et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425. 7. Hillmen P et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. 8. Parker C et al. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 9. Hillmen P et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 10. Nishimura J et al. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:193-207. 11. Caprioli J et al. *Blood*. 2006;108:1267-1279. 12. Noris M et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844-1859. 13. George JN. *Blood*. 2011;116:4060-4069. 14. Loirat C et al. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957-1972. 15. Ståhl AL et al. *Blood*. 2008;111:5307-5315. 16. Hosler GA et al. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:834-839. 17. Ariceta G et al. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:687-696.

Historiquement perçue comme étant de l'anémie hémolytique

Normalement, les globules rouges sont protégés des attaques du complément par un bouclier d'inhibiteurs de la fraction terminale du complément

Sans cette protection, les globules rouges HPN sont détruits



CARACTÉRISTIQUES

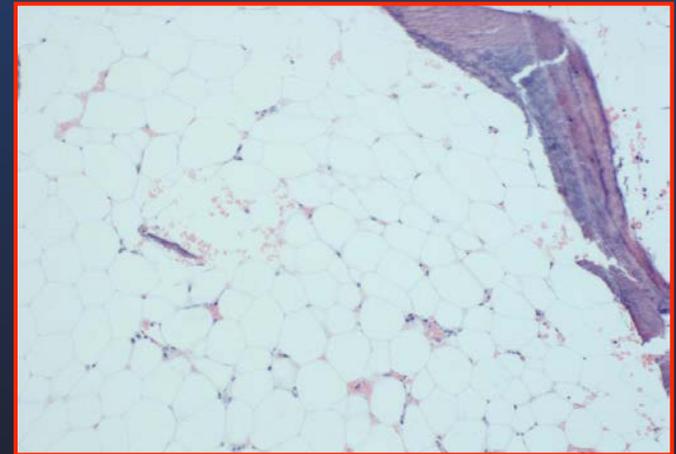
Hémoglobinurie



Thrombose



Anémie aplasique



Thromboses veines dermiques



Hémolyse dans l' HPN

Absence des protéines de défense du complément sur les Globules rouges

Attaque
par le Complément



Hémolyse intravasculaire et
libération du contenu cellulaire

L'hémolyse chronique est la cause sous-jacente de la morbidité progressive et de la mortalité associées à l'HPN

Thrombose

Veineuse

§ EP/TVP

§ Cérébrale

§ Dermique

§ Hépatique/portale

§ Ischémie digestive

Artérielle

§ AVC/AIT

§ IM

Fatigue/qualité de vie amoindrie

§ Douleur abdominale

§ Dysphagie

§ Incapacité physique

§ Dysfonction érectile

Atteinte rénale chronique

§ Insuffisance rénale

§ Dialyse

§ Hypertension

Lésions aux organes cibles

§ Cerveau

§ Foie

§ Appareil digestif

Hypertension pulmonaire

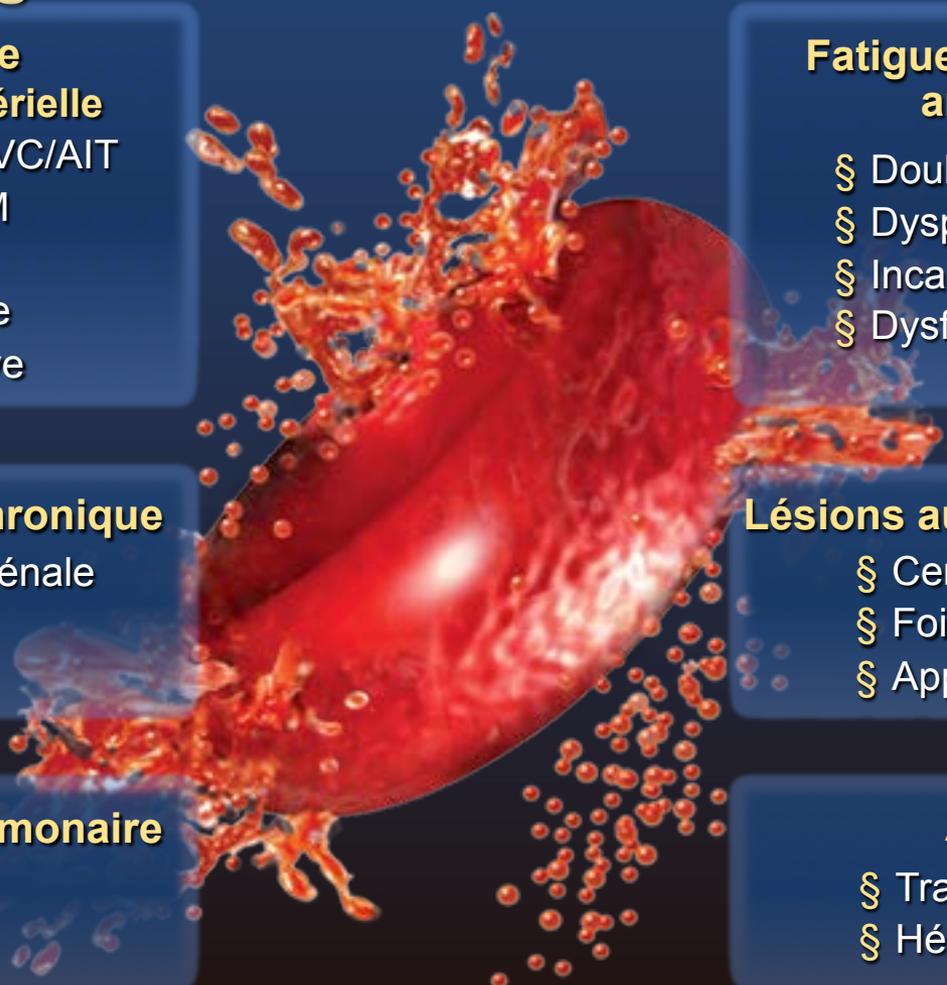
§ Dyspnée

§ Cardiopathie

Anémie

§ Transfusions

§ Hémosidérose



Conséquences de la diminution en Monoxyde d'azote (NO)

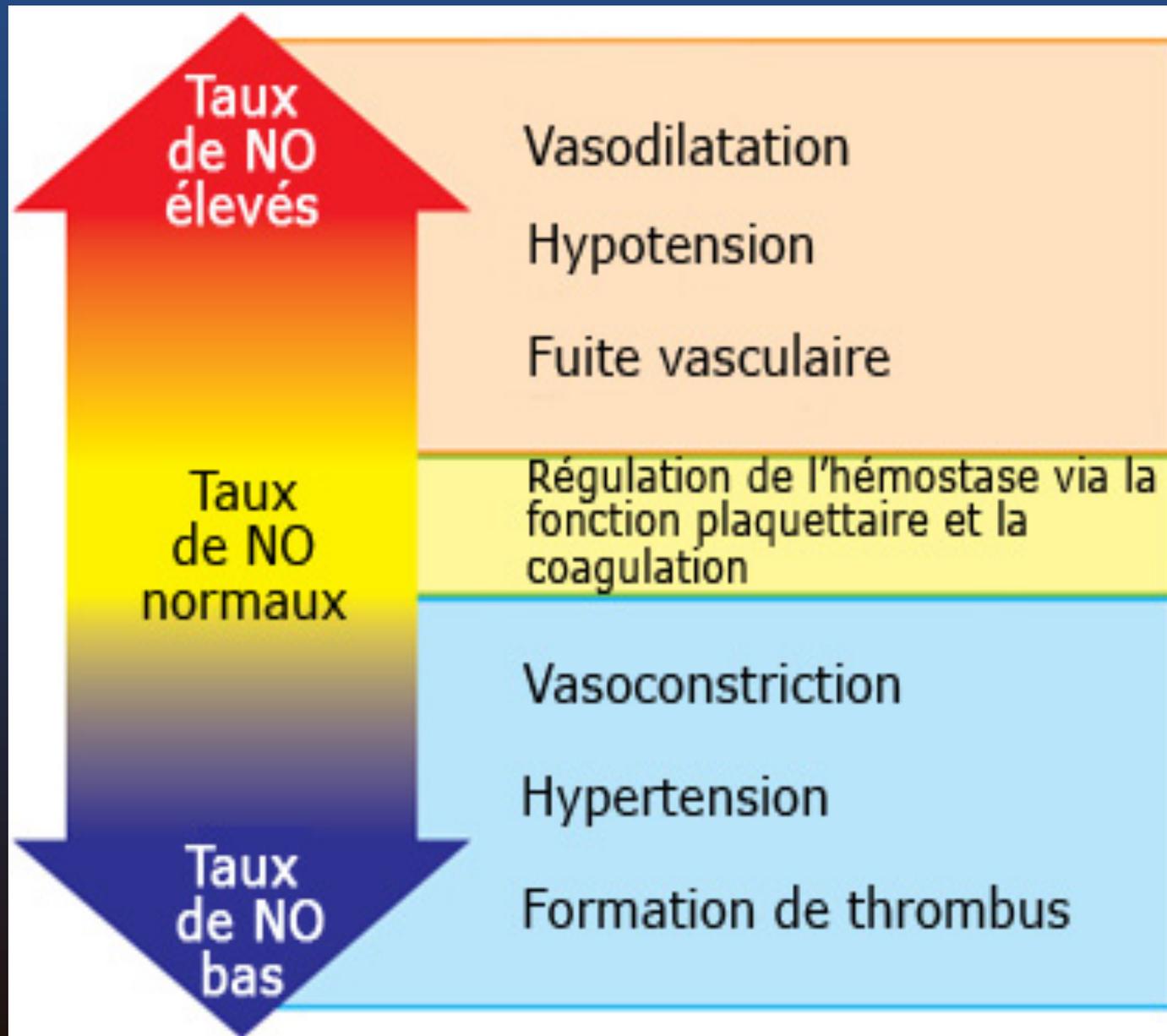
Une baisse du NO, conséquence directe de l'hémolyse cause :

Dystonies musculaires

- Constriction vasculaire – hypertension pulmonaire et générale, dysfonction érectile
- Contractions gastro-intestinales – dysphagie, douleur abdominale

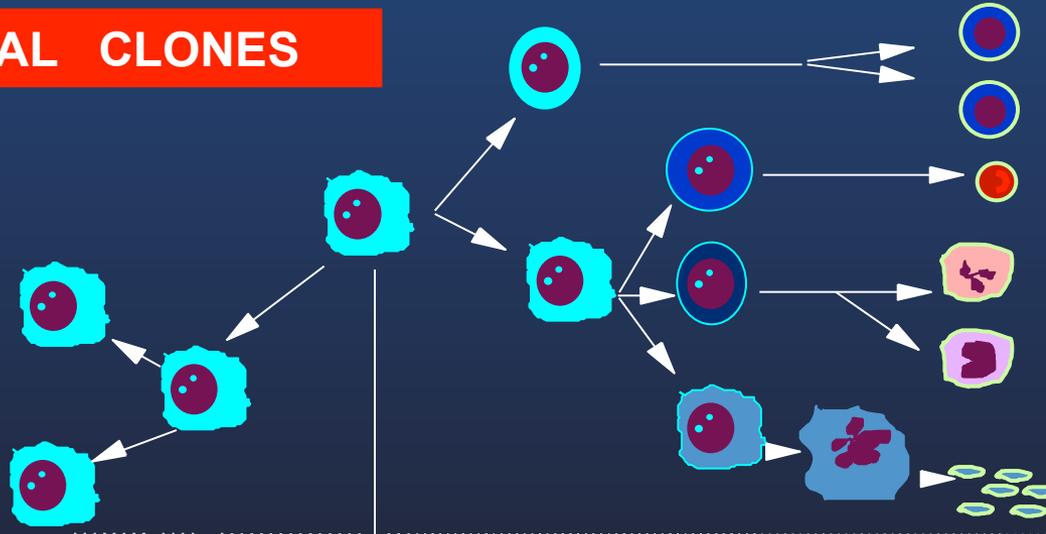
Activation et agrégation plaquettaires

- Hyperactivité plaquettaire
- Hypercoagulabilité
- Fibrinolyse atteinte

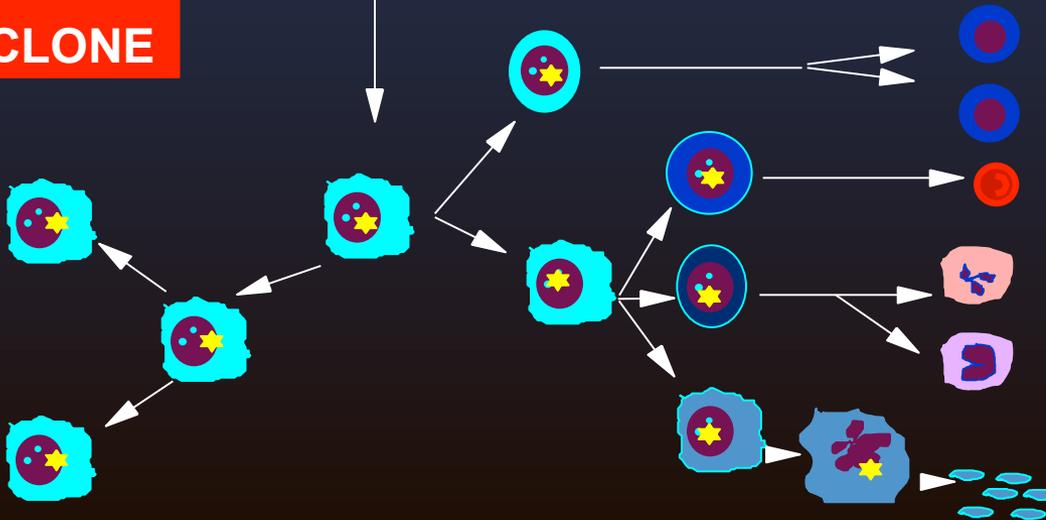


EVOLUTION OF PNH IN MARROW

NORMAL CLONES

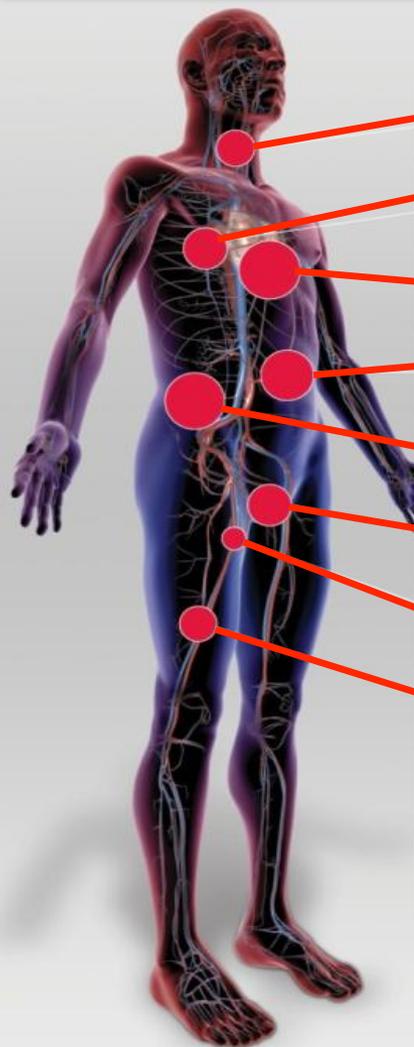


PNH CLONE



Symptômes courants d'HPN

Incidence des symptômes d'HPN (%)



41 % : dysphagie¹

47 % : hypertension pulmonaire²

66 % : dyspnée¹

57 % : douleur abdominale¹

64 % : insuffisance rénale chronique³

47% : dysfonction érectile¹

26 % : hémoglobinurie⁴

40 % : thrombose⁵

89 % : anémie⁶

96 % : fatigue, QdV amoindrie¹

La thrombose en cas d'HPN

- § Principale cause de décès (40-67%)
- § Sièges typiques et atypiques
- § Non maîtrisée adéquatement par l'anticoagulothérapie
- § Tous les patients atteints d'HPN sont à risque de thrombose

Mécanismes de la thrombose en cas d'HPN

Pathogenèse multifactorielle :

§ Hémolysse

- Baisse du monoxyde d'azote^{1,2,3}
 - Hyperréactivité plaquettaire
 - Fibrinolyse déficiente^{1,3}
 - Hypercoagulabilité
- Membranes prothrombotiques²

§ Activation plaquettaire excessive causée par un déficit en CD59^{1,3}

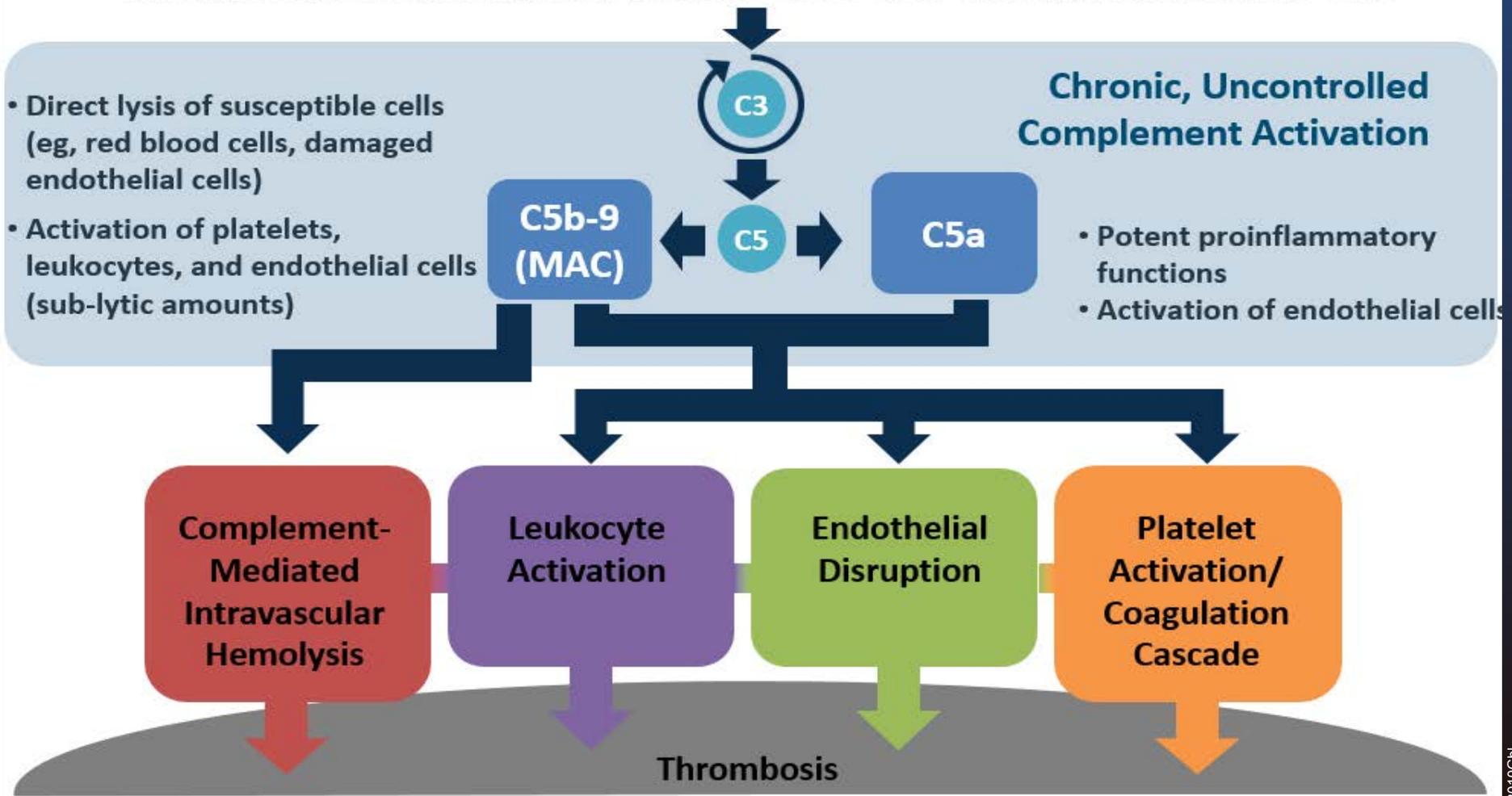
§ La fraction C5a du complément contribue aussi au risque thrombotique^{1,4}

- Coagulation provoquée par le facteur tissulaire^{1,2,4}

§ Hausse des marqueurs d'inflammation/de coagulation, y compris les D-dimères^{2,3}

Thrombosis in Patients with PNH is Multifactorial^{1,2}

Missing complement regulatory proteins CD55/CD59 on PNH hematopoietic cells



MAC, membrane attack complex

1. Rother RP, et al. *Nat Biotechnol.* 2007;25(11):1256-1264. 2. Hill A, et al. *Blood.* 2013;121(25):4985-4996.

Sièges de thrombose habituels aussi fréquents dans les cas d'HPN

Siège de la thrombose	Hillmen P <i>et al.</i> 1995 (N = 80)	Hillmen P <i>et al.</i> 2007 (N = 195)
TVP ou embolie pulmonaire	33 %	40 %
AVC/infarctus du myocarde	16 %	15 %
Thromboses veineuses le plus souvent typiques en cas d'HPN	√	√
Thromboses veineuses atypiques plus courantes en cas d'HPN que dans la population générale ³	√	√

Proportion plus forte d'EP ou de TVP régulièrement observée dans les cas d'HPN – Socié *et al.*, 1996 (29 %) ⁴ ainsi que Nishimura et Rosse, 2004 (27 %) ⁵

Signes de thrombose en l'absence de transfusion*

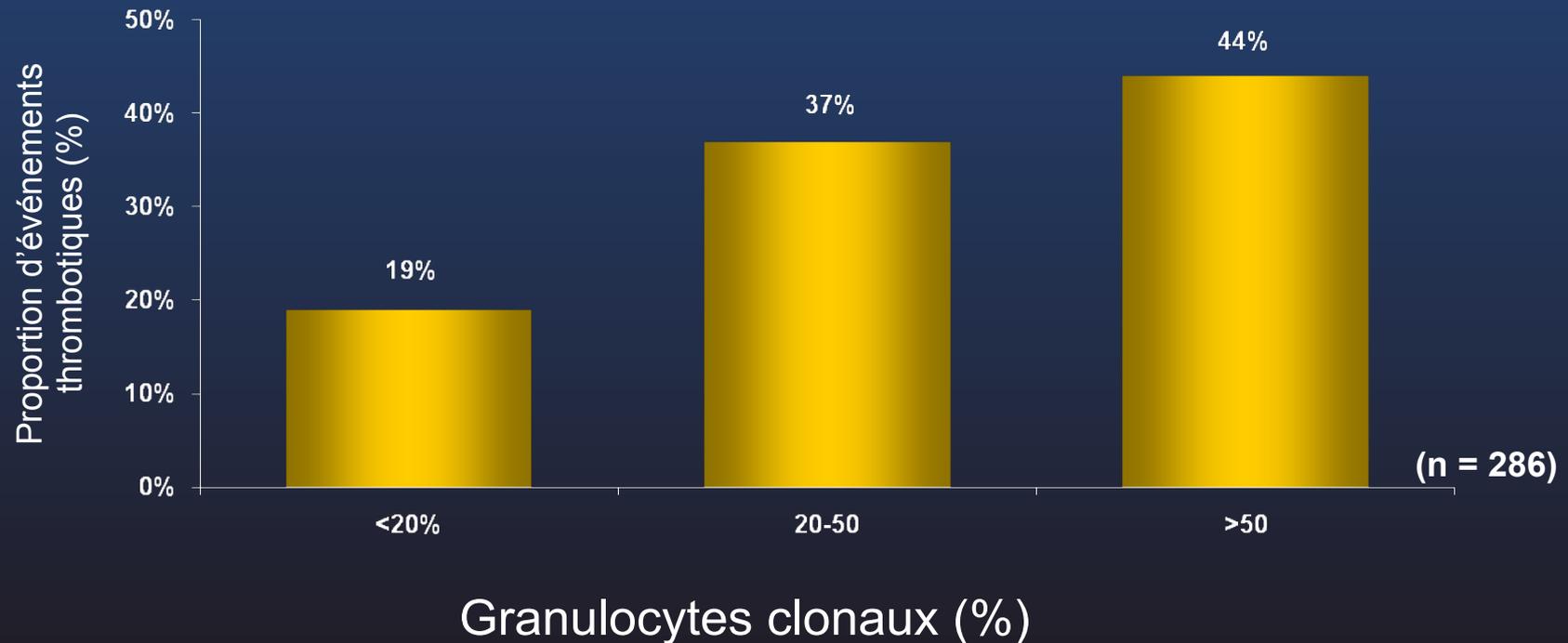
Paramètre	% de patients
Signes de thrombo-embolie (n = 43)	28 %
Événements pour 100 années-patients	7,85
Clone d'HPN \leq 50 % (n = 8)	33 %
Clone d'HPN $>$ 50 % (n = 24)	30 %

15 % de cette cohorte avaient des taux de LDH $<$ 500 UI/L, ce qui indique que les patients ayant de faibles taux d'hémolyse sont à risque de thrombose

* Observations de cas non contrôlées : Australie, Italie, France, Pays-Bas, États-Unis

Muus P, ASH 2009, Résumé n° 4029

La thrombose survient indépendamment de la taille du clone

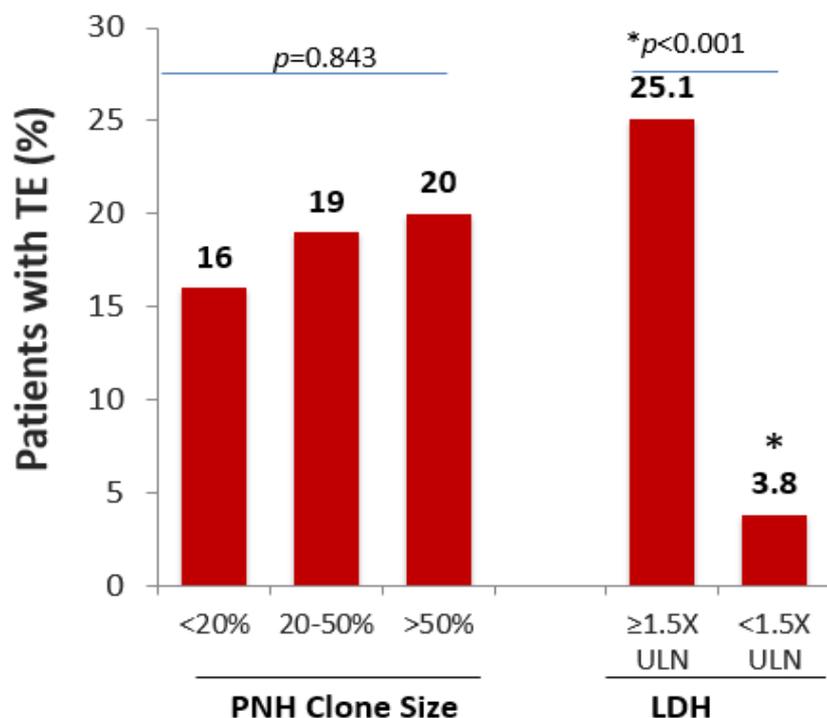


1/5 patients avec clone <20% et une thrombose

Registre national sud-coréen

Elevated LDH (Hemolysis), Not Clone Size, Is Associated With An Increase Risk of Thrombosis and Mortality

Risk of Thrombosis¹



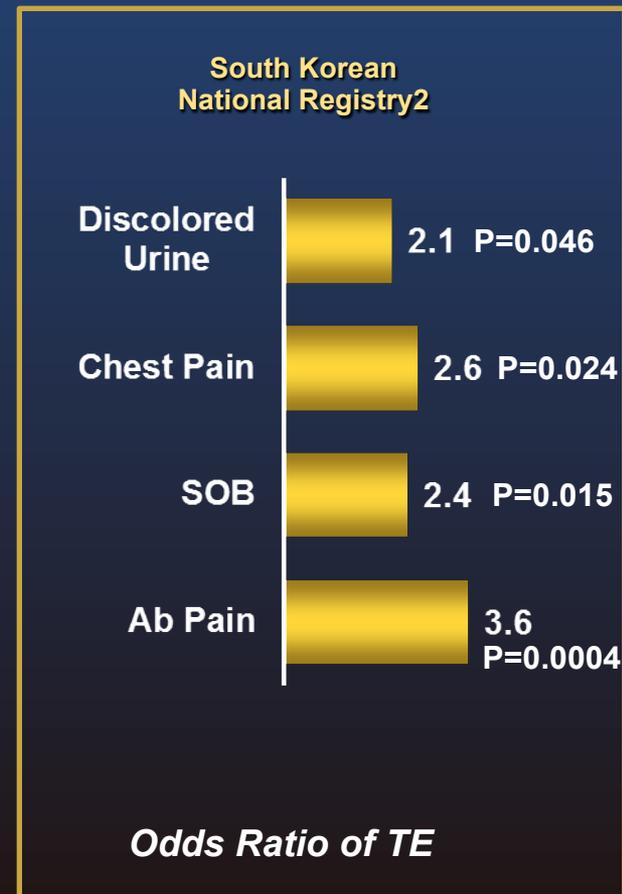
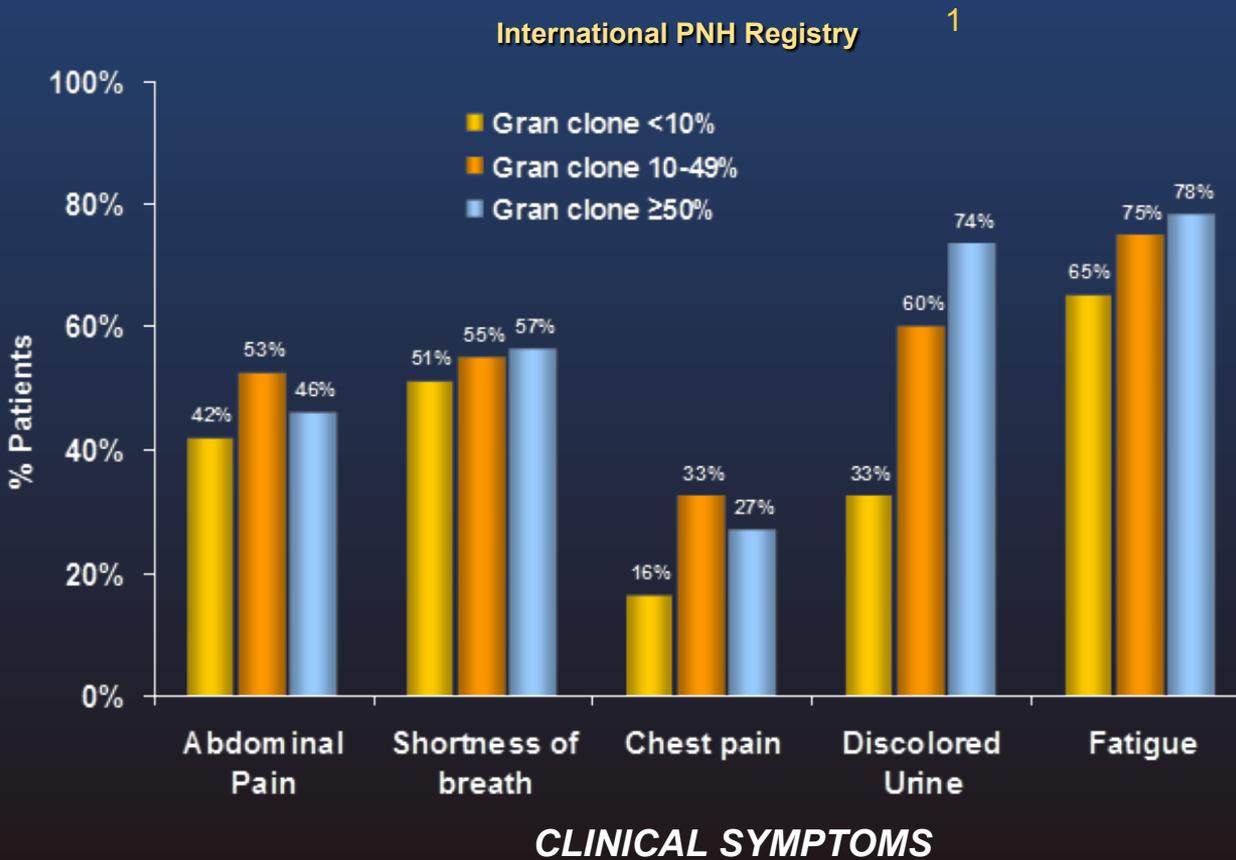
Mortality Risk²

	OR (95%CI)	p
LDH	4.99 (1.15-21.70)	0.009
Clone Size	1.01 (0.99-1.02)	0.391

LDH: Lactate Dehydrogenase; TE: Thromboembolism; ULN: Upper Level of Normal

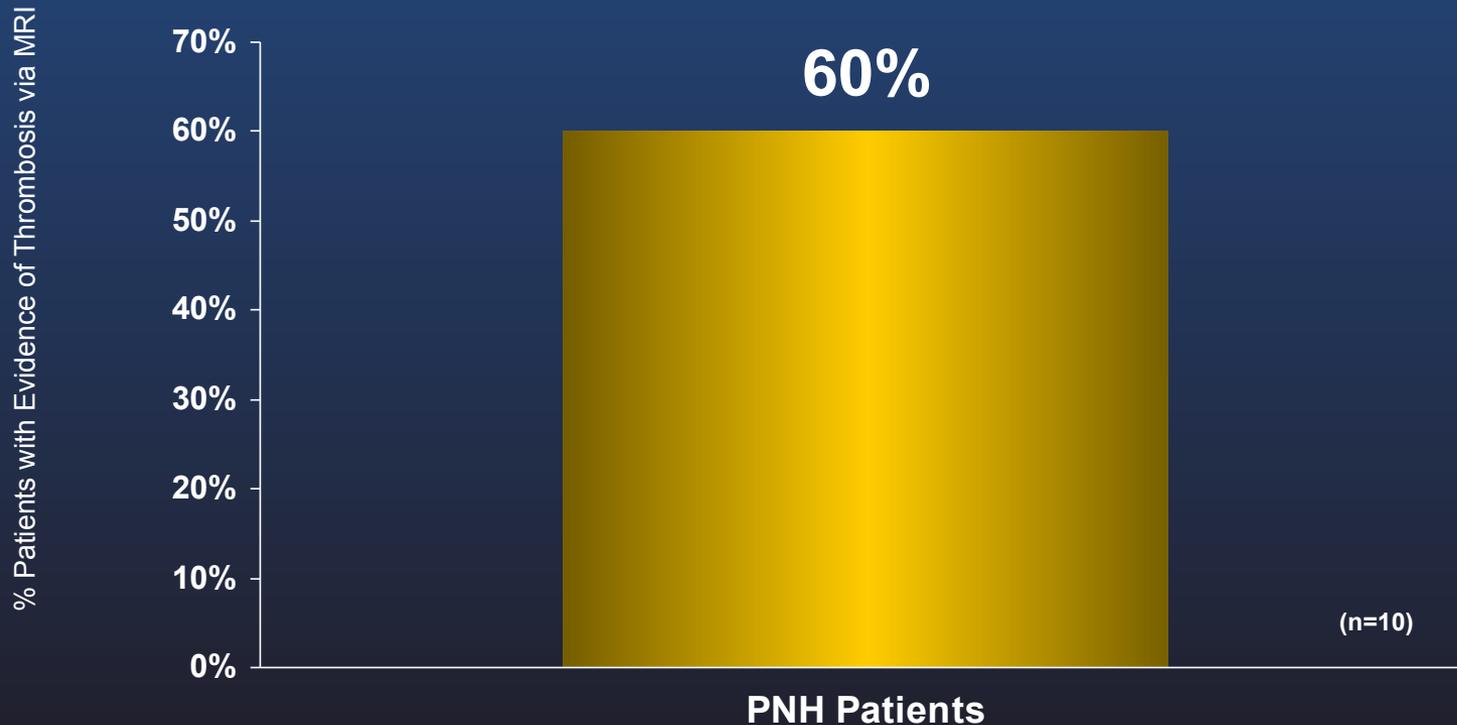
1. Lee JW et al. (2013). *Int. J. Hematol.* **97**, 749–757. 2. Jang, J. H., et al. (2016). *J Korean Med Sci.* **31**, 214–221.

Common PNH Symptoms are Associated With Risk of TE



¹. Urbano-Ispizua A et al. *Hematologica*. 2010;95(s2):Abstract #1022; ². Lee JW et al. *Hematologica* 2010, 95 (s2) abstract #505

60% Patients with Evidence of Undiagnosed Thrombosis via MRI

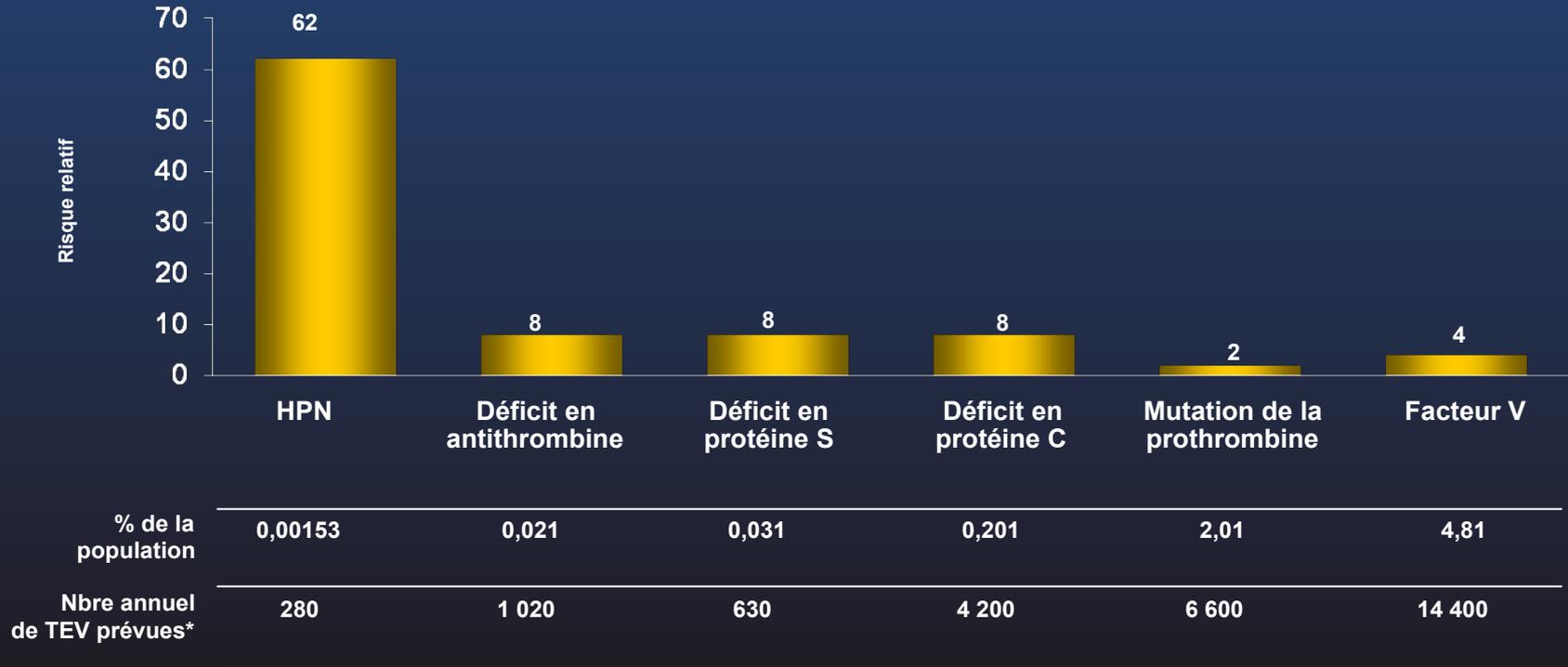


50% of patients were on primary anticoagulant prophylaxis with warfarin

Average age = 32 yo; Median disease duration = 2 yrs (n=10); 50% sans transfusions significantes

60% EP; 20% IM

Incidence et risque relatif de thrombose veineuse (TEV) par rapport aux hypercoagulabilités héréditaires



L'HPN est moins fréquente que les hypercoagulabilités héréditaires

Les patients atteints d'HPN courent un risque plus élevé de TEV que les patients atteints d'hypercoagulabilité héréditaire

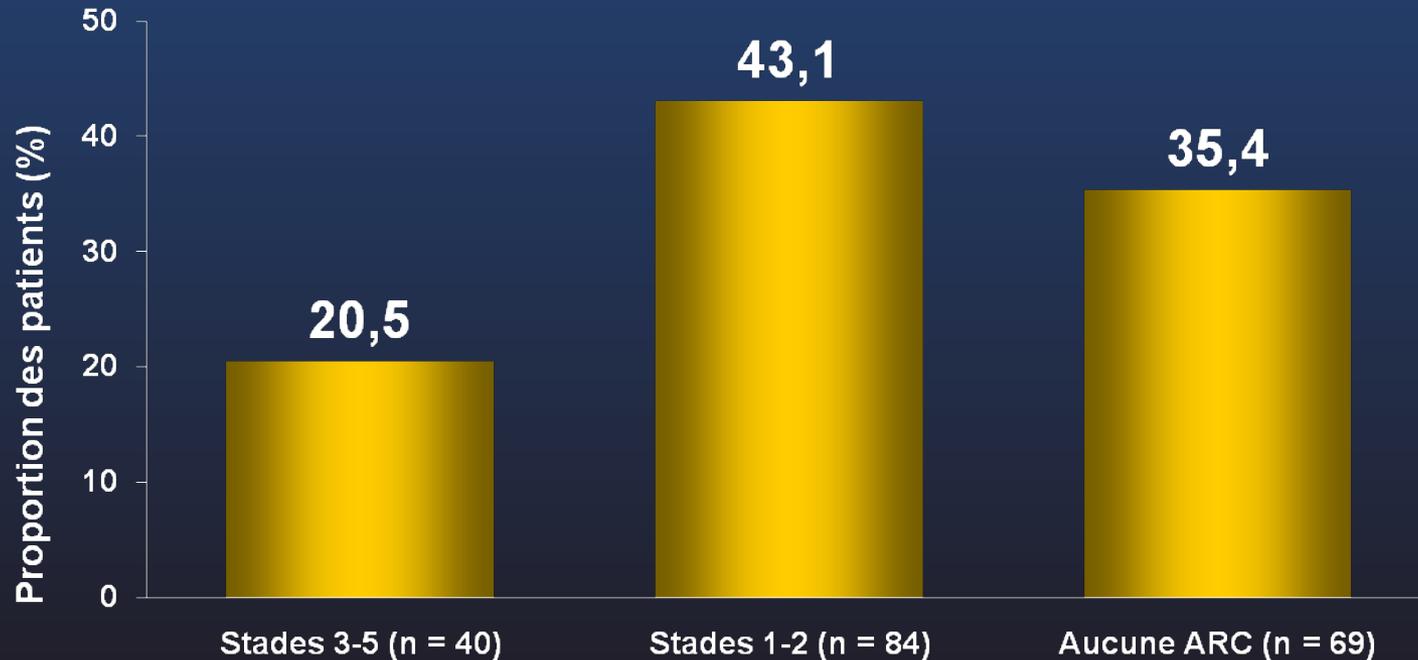
*Population des États-Unis

1. De Stefano V *et al. Semin Thromb Hemost.* 2006;32(8):767-80. 2. De Stefano V *et al. Haematologica.* 2002;87(10):1095-108. 3. Hill A, *et al. Blood.* 2006;108(11): 290a. Résumé no 985. 4. Relative risk calculated based on 1/1,00 in general population in : De Stefano V *et al. Haematologica.* 2002;87(10):1095-108.

Pathologie rénale en cas d'HPN

- § L'hémolyse chronique et l'hémoglobine plasmatique libre entraînent la néphropathie¹⁻⁴
- § L'exposition répétée des tissus à de l'hémoglobine libre entraînerait des lésions rénales^{3,4}
- § 80 % des patients atteints d'HPN (âge médian : 31,5) ont des signes d'hémosidérose rénale importante observés par IRM^{1,5}
 - Des dépôts marqués d'hémosidérine dans le tubule proximal constituent la caractéristique courante dans toutes les autopsies et biopsies des cas d'HPN
 - Observable par IRM même en l'absence d'hémoglobinurie
- § Fibrose et néphrite interstitielles souvent observables à l'autopsie et à la biopsie^{3,4}

64 % des patients présentent des signes cliniques d'atteinte rénale chronique (ARC)



59 % des patients aux antécédents négligeables (0-1) de transfusion ont une atteinte rénale chronique (n = 22)

Conclusions sur l'atteinte rénale

§ 8 à 18 % de la mortalité par HPN résulte d'une insuffisance rénale¹

– L'hémolyse de l'HPN en est la cause²

§ 64 % des patients atteints d'HPN présentent une atteinte rénale chronique³

– La prévalence de l'insuffisance rénale en cas d'HPN est 6,6 fois plus élevée que dans la population générale⁴

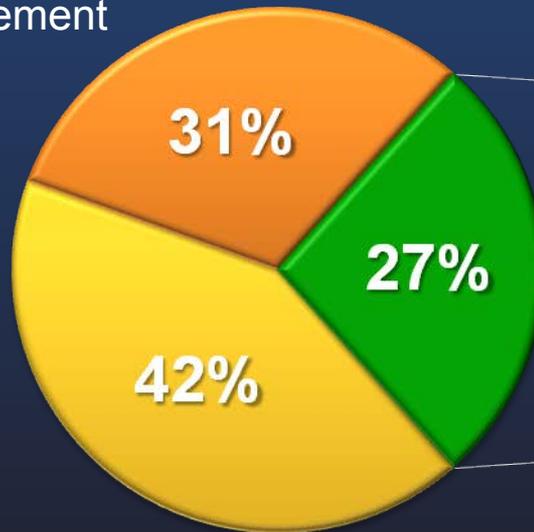
§ L'atteinte rénale est sous-investiguée en cas d'HPN³

Scores initiaux EORTC QLQ-C30 chez les patients atteints d'HPN ou d'un cancer

Domaine	Patients HPN	Patients cancéreux
État de santé général	56,1	56,7
Forme physique	70,9	65,8
Bien-être émotionnel	70,5	70,0
Fonction cognitive	77,3	83,6
Fatigue	47,5	39,4
Dyspnée	39,4	41,0
Insomnie	30,3	31,9
Douleur	21,2	29,3

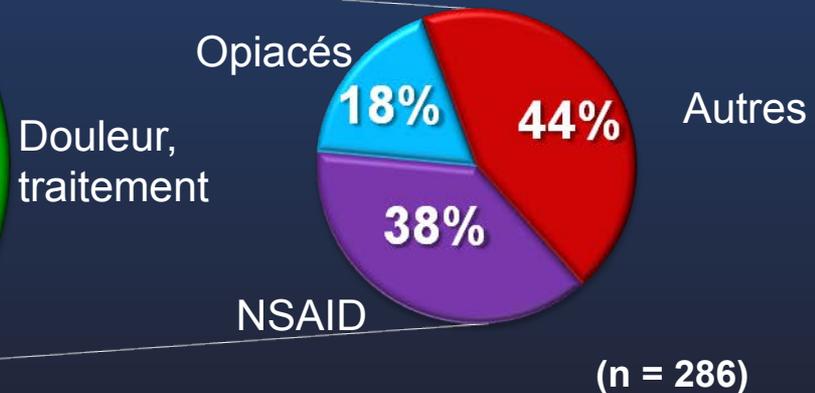
La douleur est un symptôme courant en cas d'HPN

Douleur,
aucun traitement



Aucune
douleur

Intervention médicale



Opiacés

Douleur,
traitement

NSAID

Autres

**Près de 3 patients sur 5 (58 %) ont signalé une douleur importante
47 % des patients éprouvant de la douleur ont eu besoin d'une
intervention médicale**

Registre national sud-coréen

La dyspnée en cas d'HPN est-elle reliée à l'hypertension pulmonaire?

§ 66 % des patients atteints d'HPN signalent de la dyspnée¹

§ L'hémolyse produit de l'hémoglobine libre et provoque une consommation de NO qui entraîne de l'hypertension pulmonaire^{2,3}

La dyspnée de l'HPN est reliée à l'hypertension pulmonaire

- § L'hémolyse, l'hémoglobine libre qui en découle et la consommation de NO entraînent l'hypertension pulmonaire^{1,2}

- § 47 % des patients atteints d'HPN font de l'hypertension pulmonaire³
 - Les patients atteints d'HPN et d'hypertension pulmonaire ont une dysfonction cardiaque³

- § 66 % des patients atteints d'HPN signalent une dyspnée⁴

- § L'atténuation de la dyspnée est associée aux facteurs suivants :
 - Baisse de la LDH et de la consommation de NO₂
 - Hémoglobine inchangée² (dyspnée ne dépend pas de l'anémie)
 - Baisse du taux de NT-proBNP²

Qui tester et pourquoi dépister l'HPN

RÉSEAU



CANADA

Partenaires pour les soins de l'HPN

Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry

Michael J. Borowitz, Fiona E. Craig, Joseph A. DiGiuseppe, Andrea J. Illingworth, Wendell Rosse, D. Robert Sutherland, Carl T. Wittwer et Stephen J. Richards;
au nom de la Clinical Cytometry Society

Cytometry B. Clin. Cytom. 2010; 78 : 211-230.

RÉSEAU



CANADA

Partenaires pour les soins de l'HPN

Practical Guidelines for the High-Sensitivity Detection and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones by Flow Cytometry

D. Robert Sutherland, Michael Keeney et Andrea Illingworth

Cytometry B. Clin. Cytom. 2012; 82 : 195-208.

Détermination des cas à risque élevé d'HPN

Anémie hémolytique à Coombs négatif

Hémoglobinurie

Aplasia médullaire

SMD avec anémie réfractaire

Cytopénie inexpliquée

Thrombose inexpliquée (veineuse ou artérielle)

Établir ou exclure l'HPN à l'aide de l'évaluation clinique et de la cytométrie en flux à haute sensibilité

- **Facteurs d'incitation cliniques pour un dépistage : CATCH**
 - **C**ytopénies inexpliquées
 - Anémie **a**plasique/AR-SMD
 - **T**hrombose, surtout dans des sites inhabituels
 - Anémie hémolytique négative au test de **C**oombs
 - **H**émoglobinurie

Suggestions pour le dépistage selon les lignes directrices de l'ICCS

Indications cliniques du dépistage de l'HPN

Hémolyse intravasculaire révélée par de l'hémoglobinurie ou une hausse de l'hémoglobine plasmatique

Signes d'hémolyse inexplicée avec :

- **Carence en fer, ou**
- **Douleur abdominale/spasmes œsophagiens, ou**
- **Thrombose (voir ci-dessous), ou**
- **Granulocytopénie et/ou thrombopénie**
- **Autre anémie hémolytique acquise, sans schizocytes, non infectieuse, à Coombs négatif**

Thrombose aux caractéristiques inhabituelles

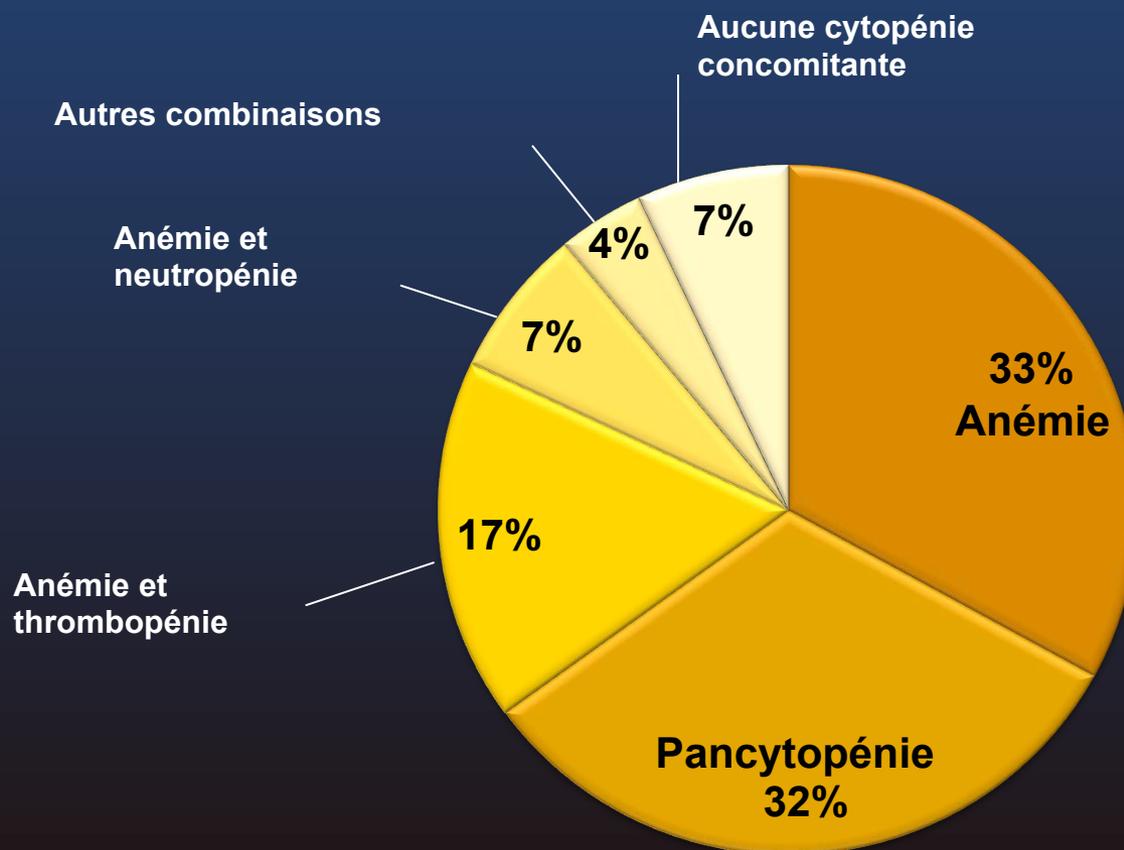
Sièges inhabituels

- **Veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari)**
- **Autres veines abdominales (porte, splénique, splanchnique)**
- **Sinus cérébraux**
- **Veines dermiques**
- **Avec signes d'anémie hémolytique concomitante (voir ci-dessus)**
- **Avec cytopénie inexplicée**

Signes de dépression médullaire

- **Anémie hypoplasique ou aplasique soupçonnée ou avérée**
- **Cytopénie réfractaire avec dysplasie d'une seule lignée**
- **Autres cytopénie d'étiologie inconnue malgré des analyses adéquates**

Dans 93 % des cas d'HPN, la cytopénie est concomitante



Comment dépister l'HPN

HPN

§FSC et frottis

§Test de HAM (Acidification du sérum): hémolyse préférentielle des clones de PNH

§Test au sucrose: activation du complément et hémolyse des clones de PNH en contact avec solution hypotonique sucrée

§Cytométrie en flux (plus sensible et spécifique)

§Autres labos:

- Hémolyse: LD, bili, haptoglobine, coomb's, dosage de complément
- Recherche complication: bilan hépatique, creat, proBNP, aFP, ferritine, d-dimère
- BMO: pour AA ou SMD associé

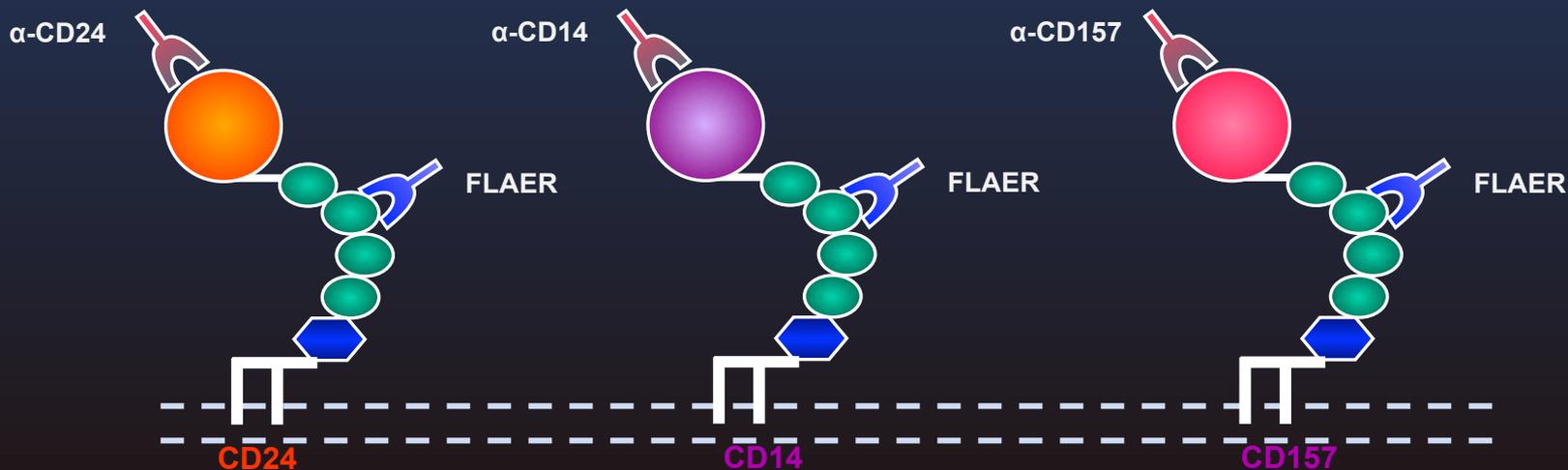
Épreuve diagnostique standard

Cytométrie de flux sur sang périphérique

- Cytométrie de flux standard pour CD55 et CD59 sur les érythrocytes et granulocytes:
 - Diagnostic avec déficience de 3% dans au moins 3/4 populations
- FLAER sur Granulocytes
- + au moins une autre lignée cellulaire
 - Érythrocytes (CD59)
 - Monocytes
 - Résultats quantitatifs (clone exprimé en %)
 - Rapport d'HPN facile à interpréter

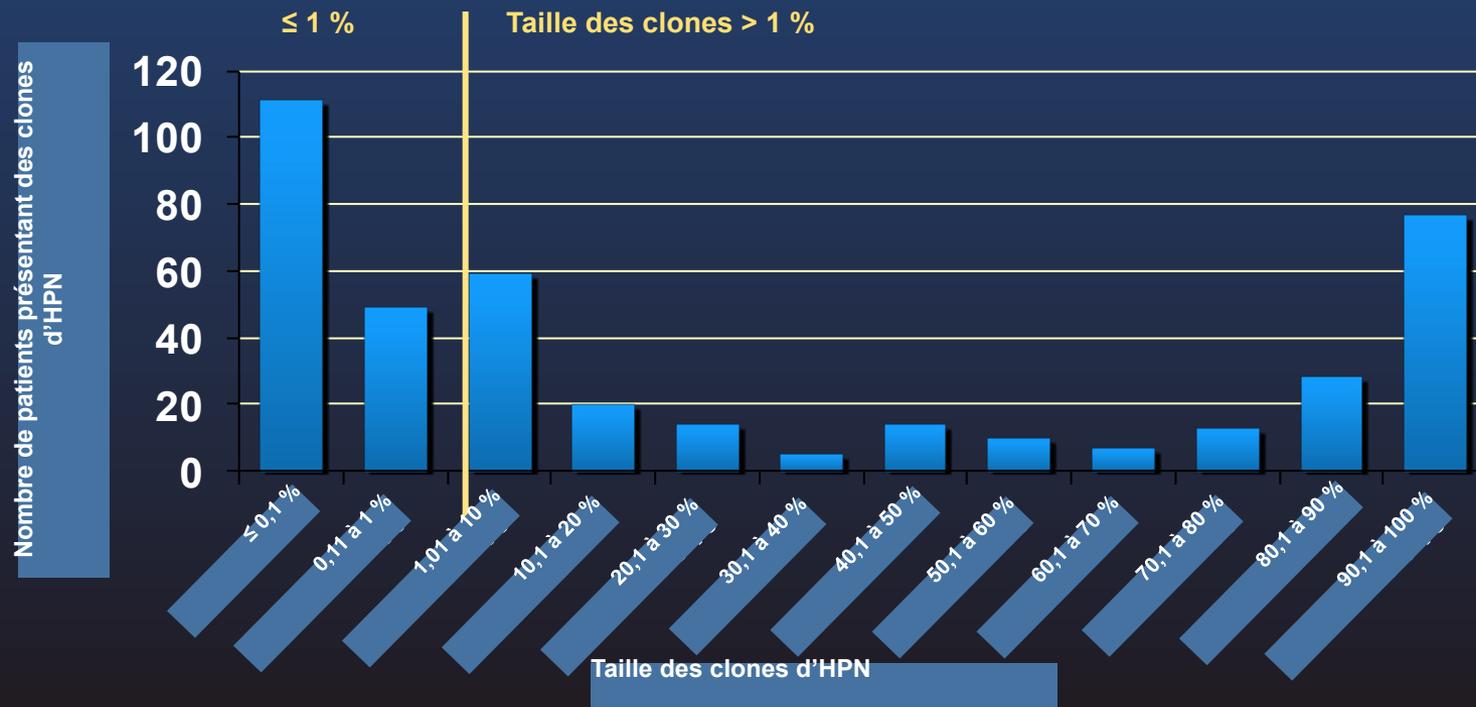
EN QUOI CONSISTE LA FLAER? AÉROLYSINE FLUORESCENTE

- § L'aérolysine est une toxine qui forme des pores (lysine), sécrétée par l'*Aeromonas hydrophila*; elle se lie au point de fixation de GPI, et non à la fraction de protéine
- § FLAER – La pro-aérolysine¹ inactive conjuguée à l'Alexafluor⁴⁸⁸ se lie au point de fixation du GPI, mais ne provoque pas de lyse

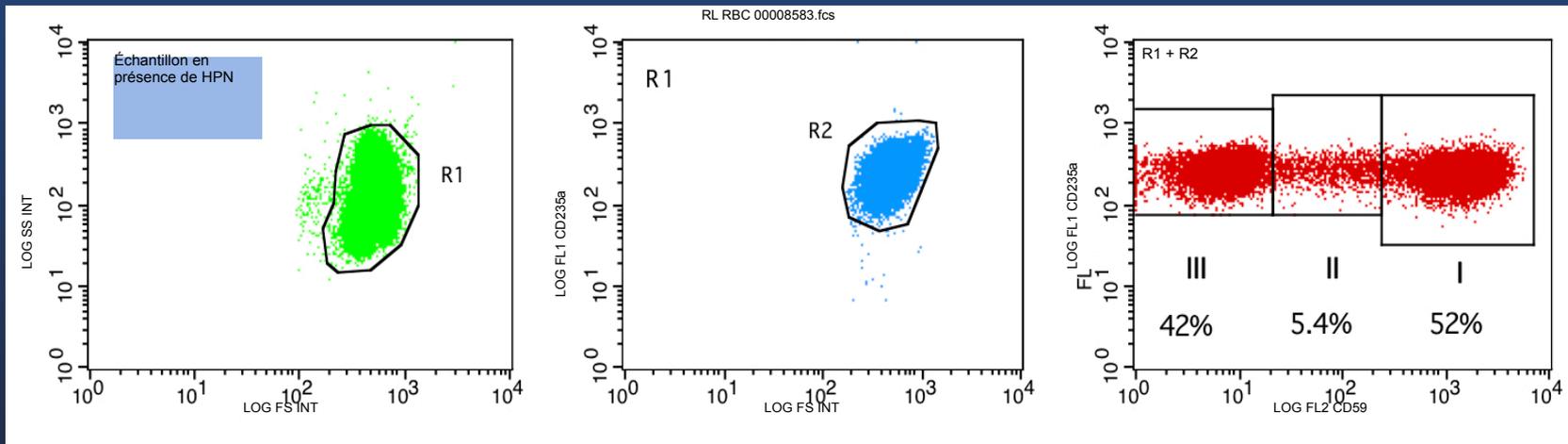


LA CYTOMÉTRIE DE FLUX À SENSIBILITÉ ÉLEVÉE EST REQUISE POUR ÉTABLIR UN DIAGNOSTIC EXACT ET POUR LA SURVEILLANCE

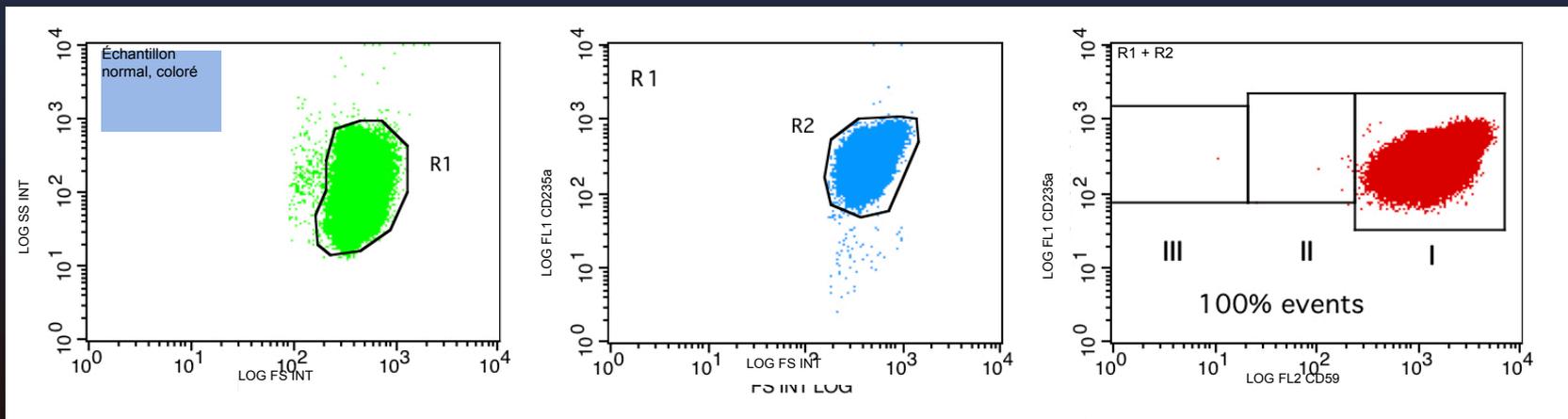
40 % des échantillons positifs à l'HPN font état de clones de < 1 %



TEST DE GR À SENSIBILITÉ ÉLEVÉE POUR LA PRÉSENCE D'HPN



Sensibilité : Peut détecter 20 cellules d'HPN de type III par million de GR



GR liés à l'HPN de référence chez des sujets normaux : 2 à 6 par million de GR

Hémolyse intravasculaire

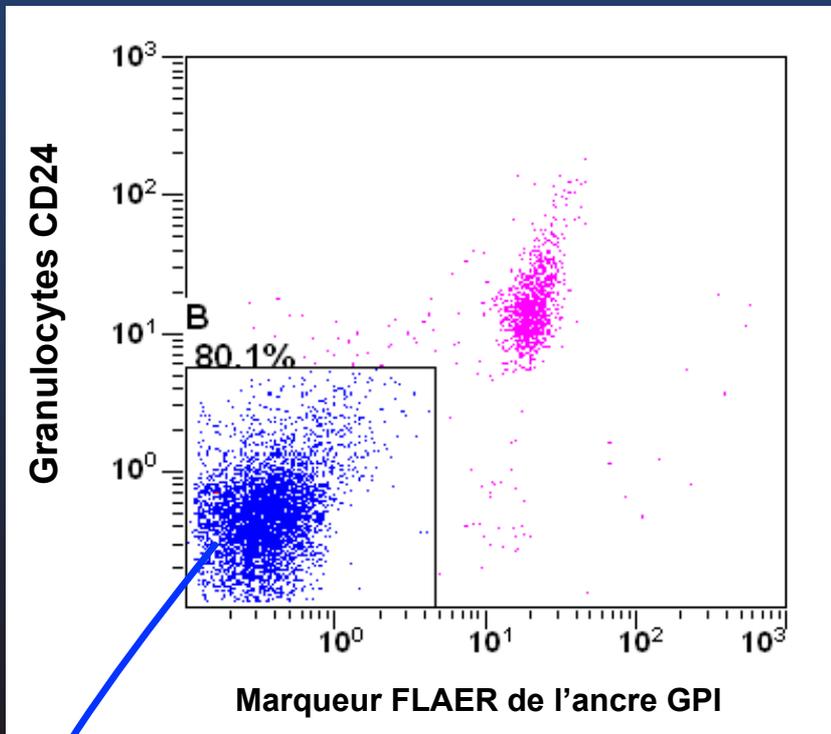
- L'absence de CD59 (et non de CD55) des GR est en grande partie responsable de la sensibilité accrue des GR au complément activé et à l'hémolyse intravasculaire
- Le degré d'insuffisance en GPI est variable :
- GR de type I : expression normale de GPI
- GR de type II : expression partielle de GPI
- GR de type III : aucune expression de GPI

Plus le pourcentage de cellules de type III est élevé, plus l'hémolyse intravasculaire est importante, la durée de vie des GR chute à moins de 20 jours

Attention : seuls 25 % des patients présentent une hémoglobinurie nocturne

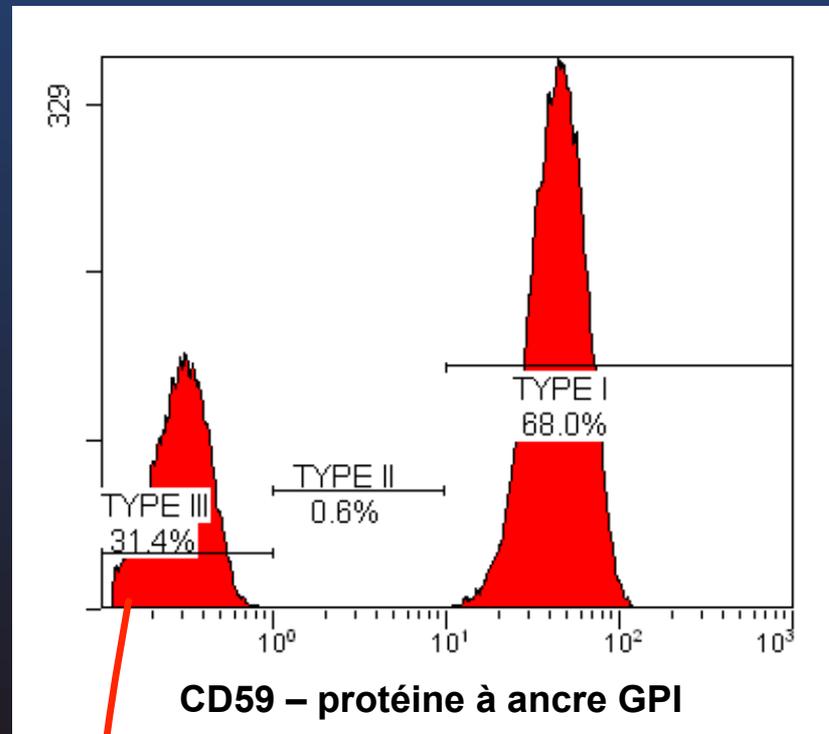
Cas d'HPN avec un clone à 80 % de granulocytes et 31 % d'érythrocytes indiquant une hémolyse

Granulocytes



80,1 % des granulocytes dépourvus de GPI

Érythrocytes



31,4 % d'érythrocytes de type III

Pourquoi examiner plus que les érythrocytes dans le dépistage de l'HPN?

- § Les granulocytes reflètent plus exactement le degré d'expansion clonale
 - Moins susceptibles à l'hémolyse
- § Les pourcentages d'érythrocytes touchés par l'HPN risquent d'être modifiés par les facteurs suivants :
 - Hémolyse
 - Transfusion sanguine

Les rapports d'HPN doivent indiquer des résultats quantitatifs pour les granulocytes et les érythrocytes clonaux

Prise en charge de l'HPN

Les options palliatives ne modifient ni l'évolution,
ni le risque de morbidité grave et de mortalité¹

§ Transfusions

- Risque de surcharge en fer
- Traitement transitoire de l'anémie

§ Anticoagulants

- Risque d'hémorragie
- Souvent inefficaces²

§ Globules rouges

- Les stimulants de l'érythropoïétine risquent de provoquer une expansion clonale et une hausse de l'hémolyse
- Acide folique, fer, stimulants de l'érythropoïèse
- Éviter fer iv vu risque de crise hémolytique

§ Stéroïdes/hormones androgènes

- Aucun essai clinique contrôlé mais effet dans contexte de crise hémolytique
- Effets indésirables

Prise en charge de l'HPN

Greffe de moelle osseuse

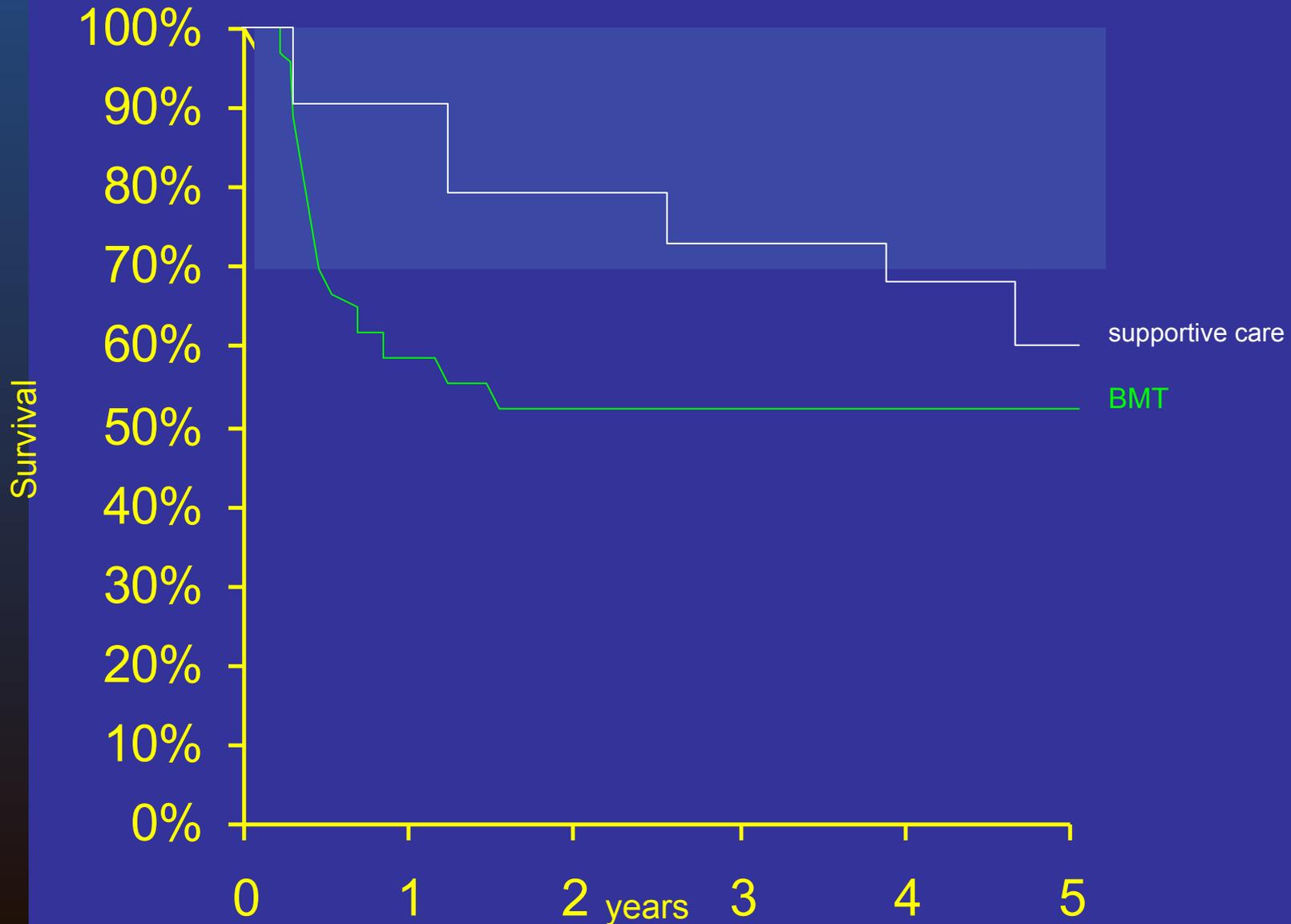
§ Greffe de moelle allogénique

- Jusqu'à 44% de mortalité à 2 ans avec donneurs apparentés
- réaction aigue du greffon contre l'hôte 34%
- réaction chronique du greffon contre l'hôte 33%
- À considerer pour le patient avec cytopénies sévères, hémolyse acablante ou thromboses incontrôlées

Anti Complément

- Soliris (eculizumab)

PNH



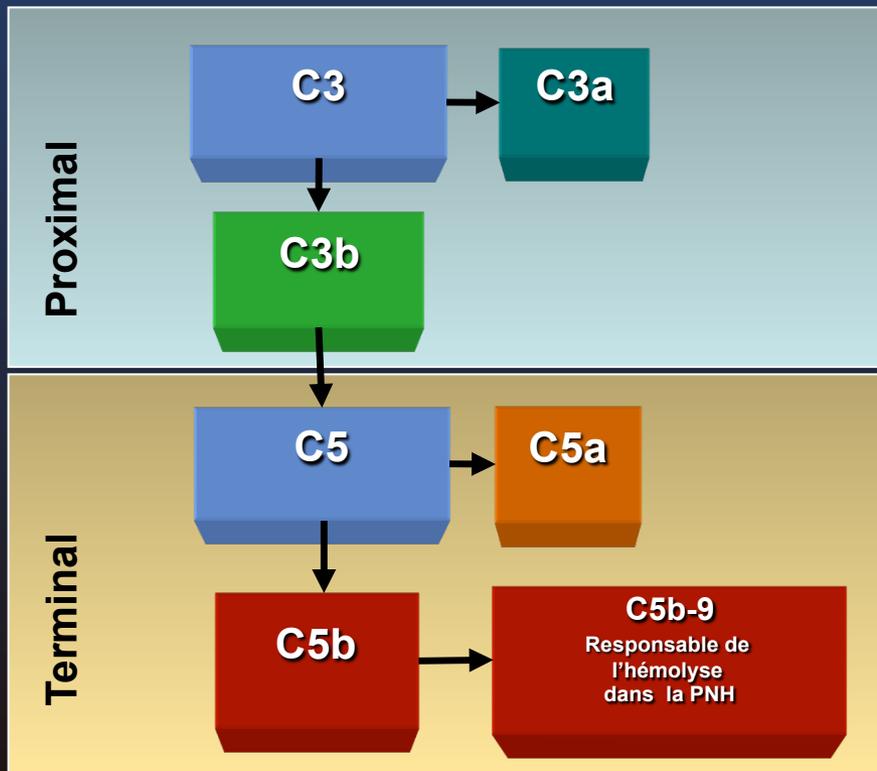
SOLIRIS^{MD} (eculizumab)

**SOLIRIS^{MD} est un inhibiteur du complément
indiqué dans le traitement des patients
atteints d'HPN pour réduire l'hémolyse**

SOLIRIS^{MD} bloque la fraction terminale du complément



Cascade du complément



- Anticorps anti-C5 humanisé
- SOLIRISMD: forte affinité à C5
- L'activité de la fraction terminale du complément est bloquée
- Les fonctions proximales du complément restent intactes
 - Anaphylatoxine faible
 - Clairance du complexe immunitaire
 - Opsonisation microbienne

ÉTUDES CLINIQUES SUR L'HPN TRAITÉE PAR SOLIRISMD

Étude pilote – *N. Engl. J. Med.* 2004

N = 11

Résultat escompté principal : réduction de l'hémolyse

TRIUMPH – *N. Engl. J. Med.* 2006

Essai clinique clé, Phase III, en double aveugle,
contrôlé par placebo, N = 87

Résultat escompté principal : stabilisation de l'hémoglobine et
des résultats de transfusions

SHEPHERD – *Blood* 2008

Essai non contrôlé, N = 97

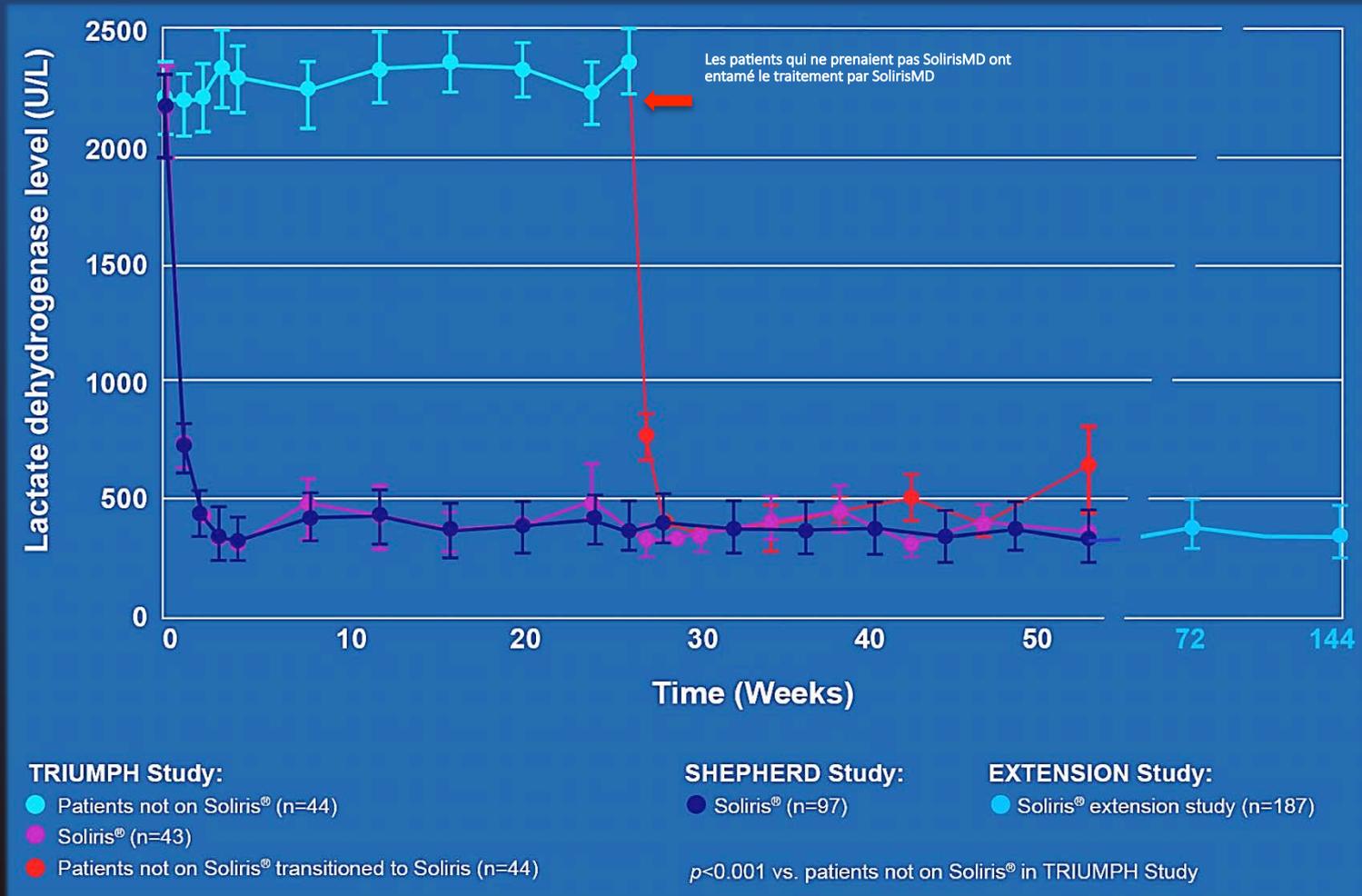
Population de patients élargie, y compris ceux qui ont subi au moins une
transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération
plaquettaire est d'au moins 30 000/microlitre (thrombocytopénie)

Essai clinique de prolongement à long terme Hillmen *Blood* 2007

Évaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de l'effet à
long terme sur la thrombose; les patients qui autrefois
prenaient le placebo prennent maintenant SolirisMD

N = 187

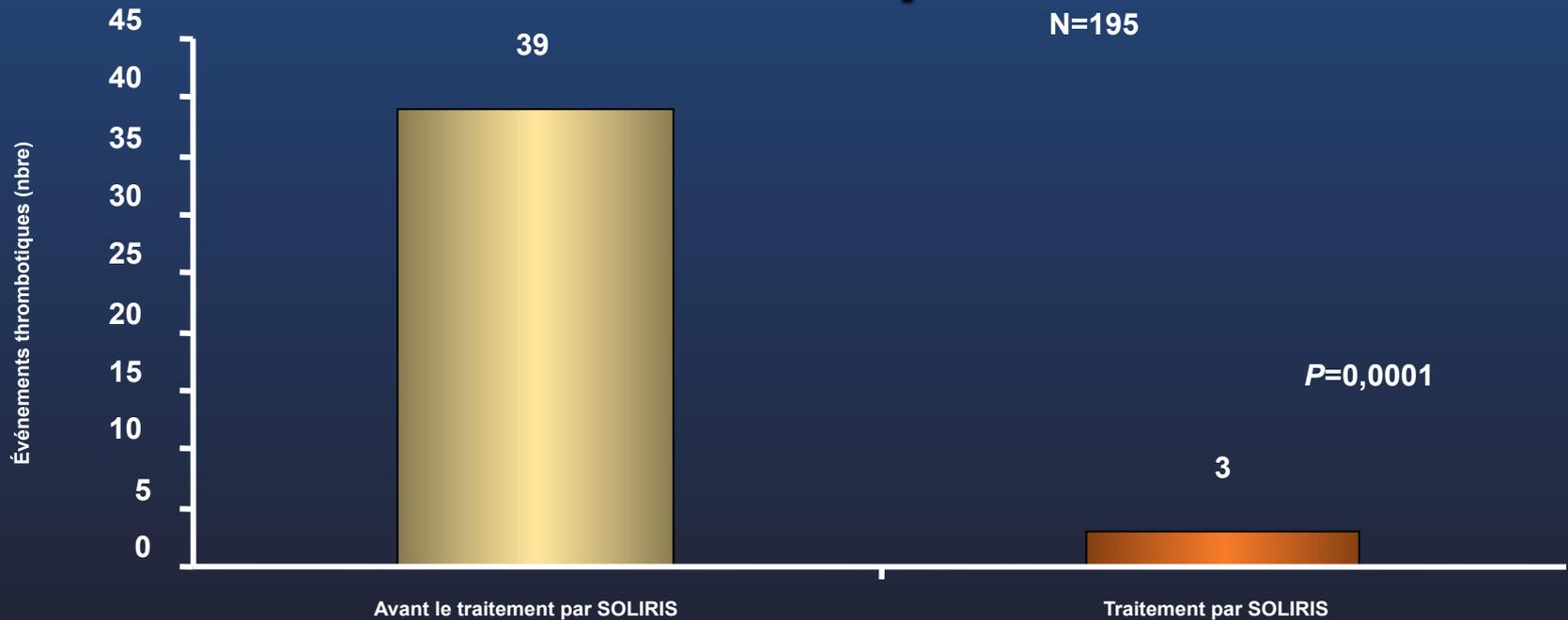
RÉDUCTION DE 86 % DE LDH MAINTENUE TOUT AU LONG DE LA PÉRIODE DE TRAITEMENT DE 36 MOIS



- Réduction de LDH sérique de 87,6 % 1 mois après le début du traitement¹
- Diminution de 86,9 % de l'hémolyse maintenue pendant 36 mois¹

Droit d'auteur © 2007 American Society of Hematology. Réimprimé avec permission.

Réduction de 92 % des événements thrombotiques¹



- § 63 % des patients recevaient en même temps des anticoagulants²
- § L'effet de l'arrêt des anticoagulants n'a pas été étudié³
- § Évènements thrombotiques autant veineux qu'artériels

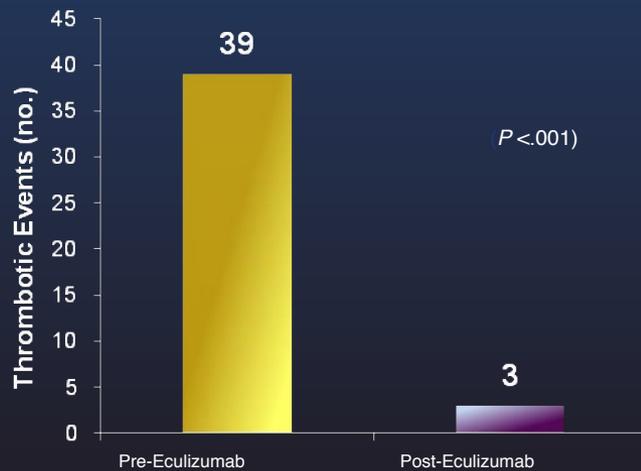
On a constaté moins d'événements thrombotiques sous SOLIRISMD que pendant la même période précédant le traitement.

1. Hillmen P, et al. *Blood*. 2007;110:4123-4128. 2. Brodsky R et al. *Blood*. 2008;111(4):1840-47.

3. SOLIRISMD (eculizumab) [monographie de produit]. Alexion Pharmaceuticals; 2009.

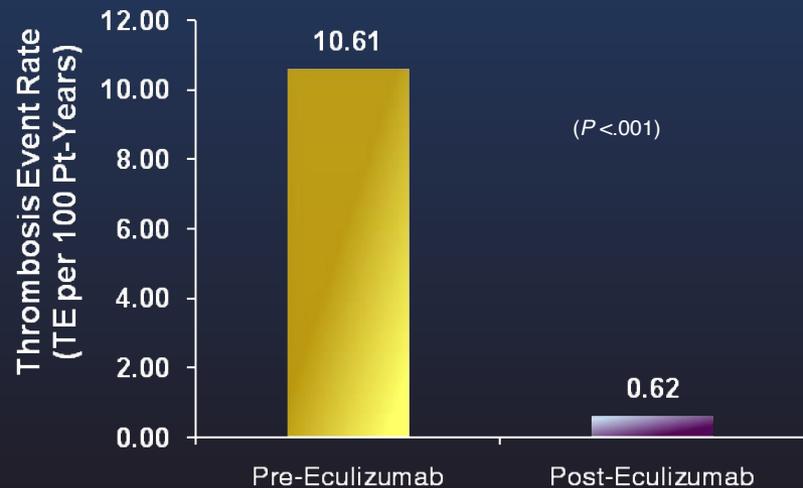
Effect of Eculizumab on the Thromboembolic Event Rate in PNH

Equalized Patient Years
N = 195



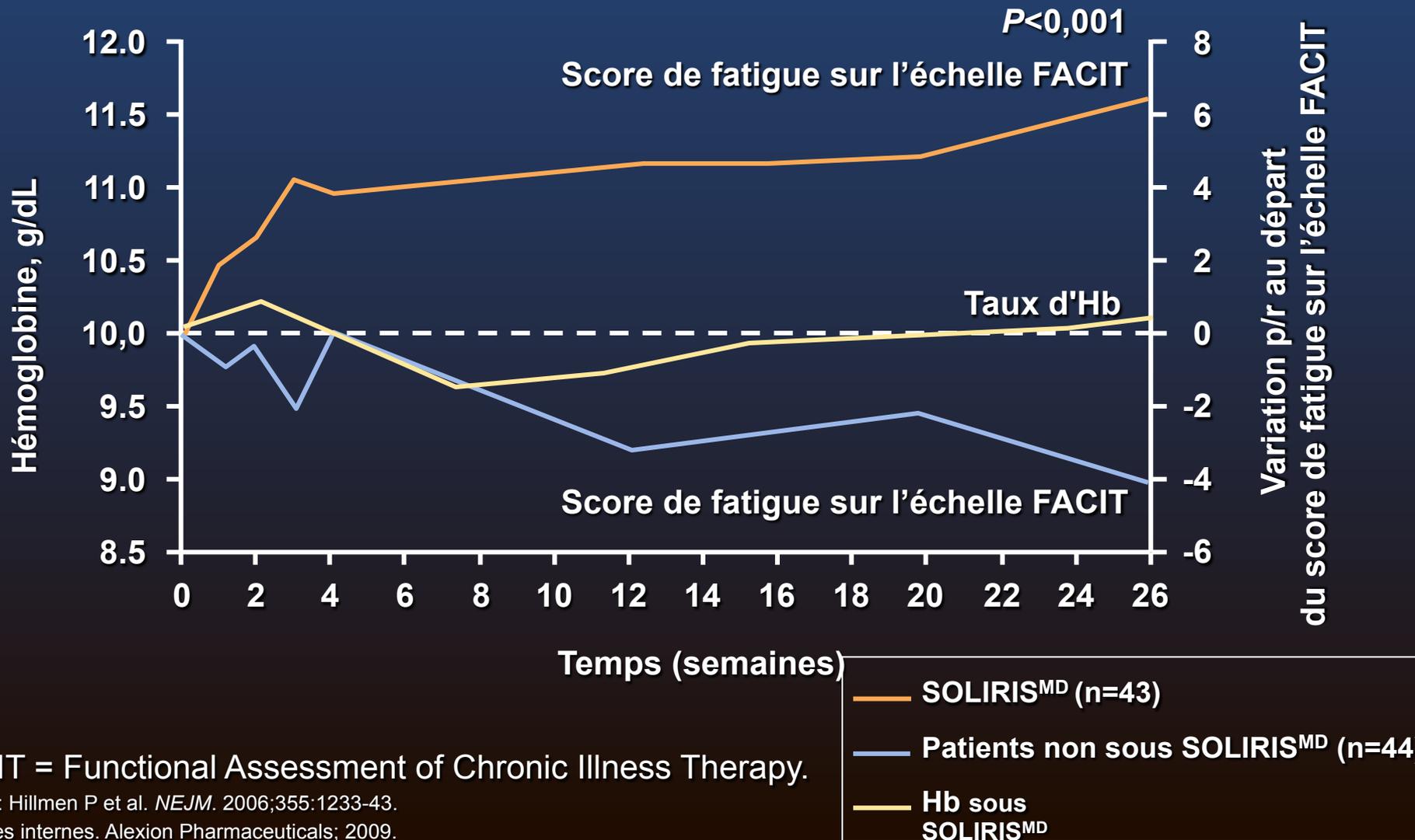
92% reduction in TE events with eculizumab

Patients on Antithrombotics
n = 103



94% reduction in TE event rate with eculizumab

TRIUMPH : atténuation de la fatigue, indépendamment du taux d'hémoglobine

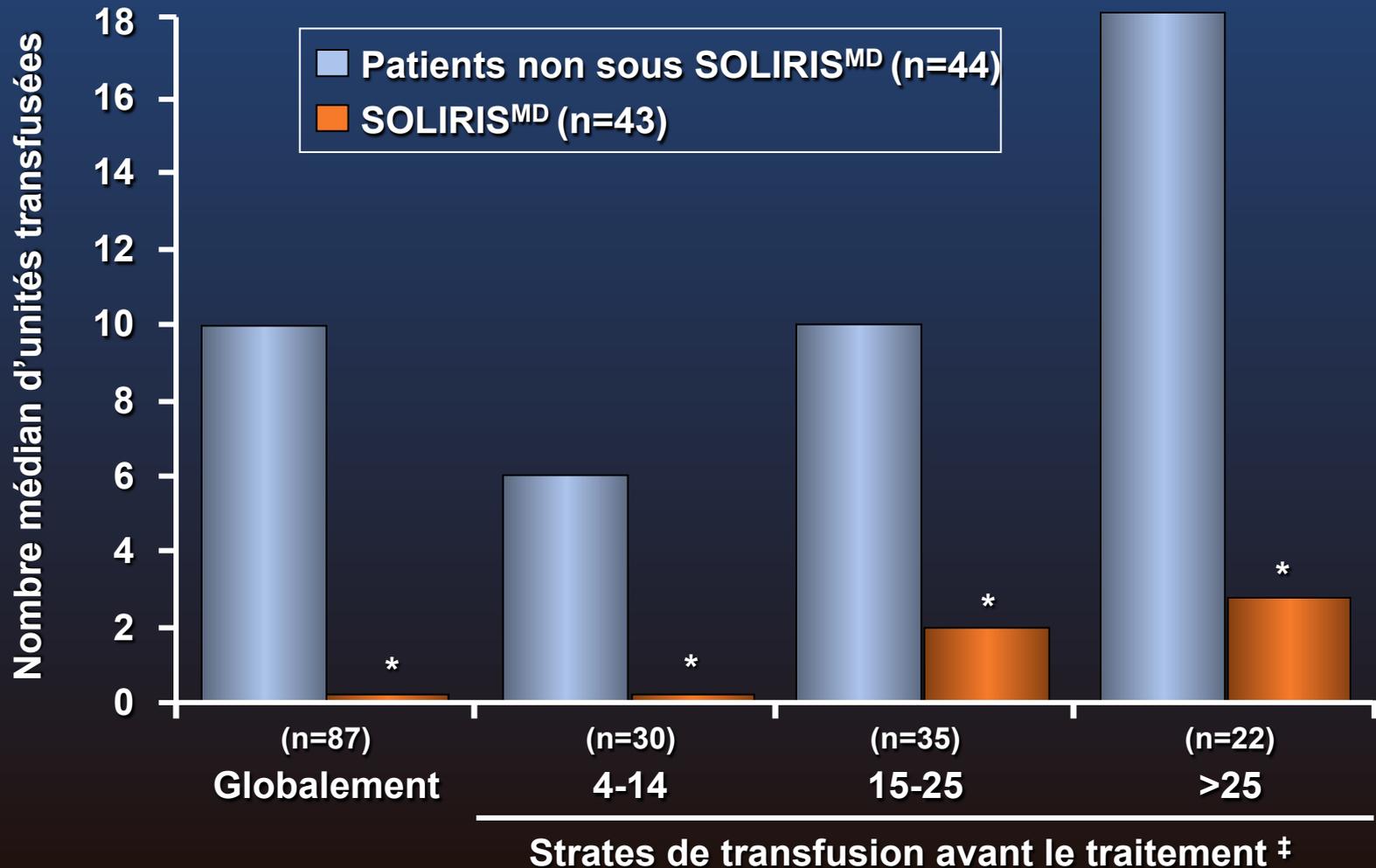


FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Source: Hillmen P et al. *NEJM*. 2006;355:1233-43.

Données internes. Alexion Pharmaceuticals; 2009.

73 % de réduction du nombre moyen d'unités transfusées dans les divers sous-groupes¹



* $P < 0,001$.

‡Les données de transfusion recueillies pendant les 12 mois précédant le traitement ont été normalisées pour une période de 6 mois

1. Hillmen P et al. N Engl J Med. 2006;355;1233-1243. 2. Schubert J. Br. J Haematol. 2008;142(2):263-72.

Effets de l' Eculizumab

§ Améliore la fatigue^{1,2}

§ Améliore la Qualité de Vie^{1,2}

§ Diminue l'hypertension pulmonaire ³

§ Améliore l'insuffisance rénale chronique (CKD)⁴

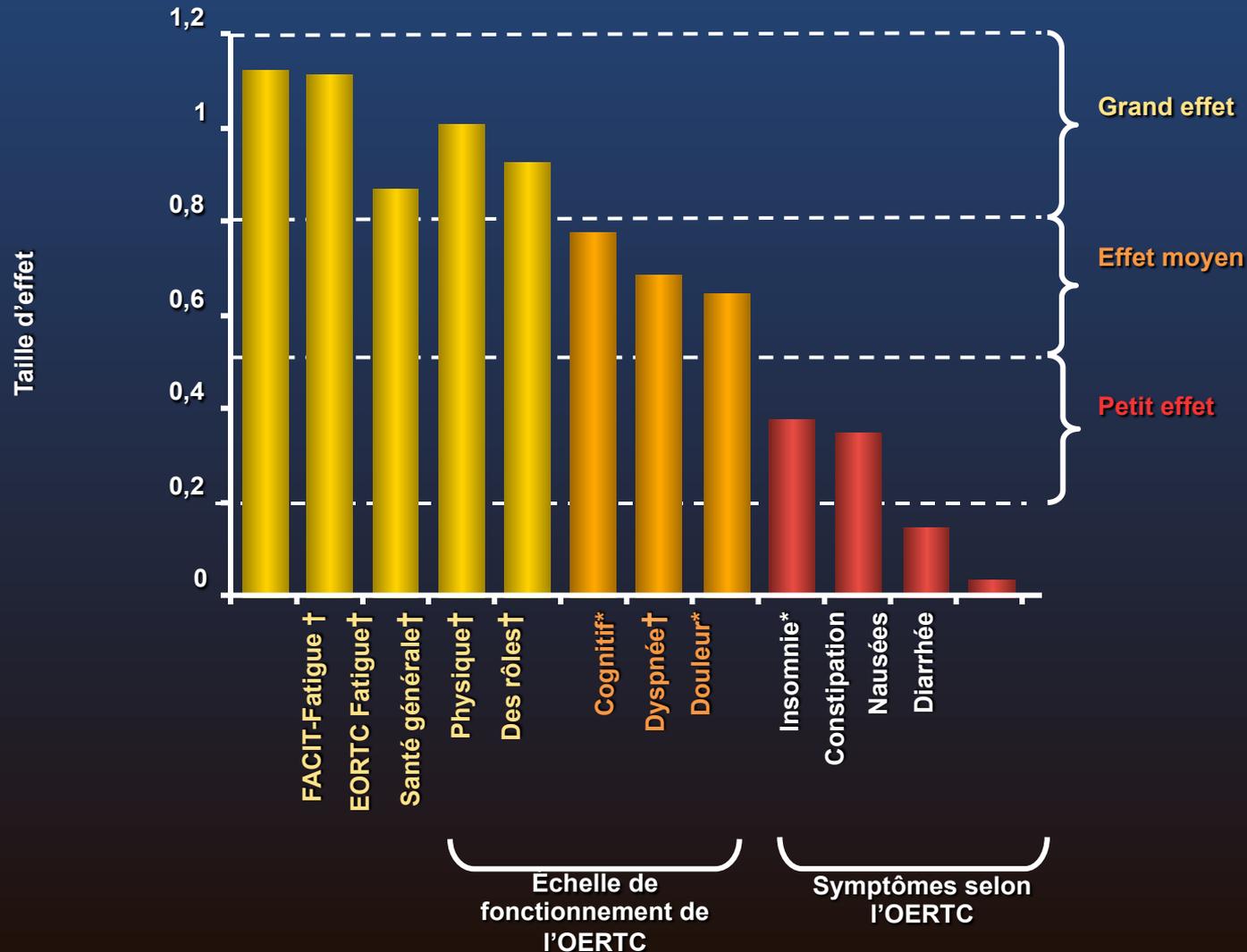
– Stade 1-2 CKD: 67.1% d'amélioration ($P < .001$)

– Stade 3-5 CKD: 22.9% d'amélioration ($P = .05$)

§ Diminue les évènements thrombotiques

1. Brodsky RA, et al. *Blood*. 2008;111:1840-1847; 2. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-1243;
3. Hill A, et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425; 4. Hillmen P, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559.

Améliorations rapides et soutenues signalées par les patients dans un vaste éventail de paramètres



* $p < 0,05$

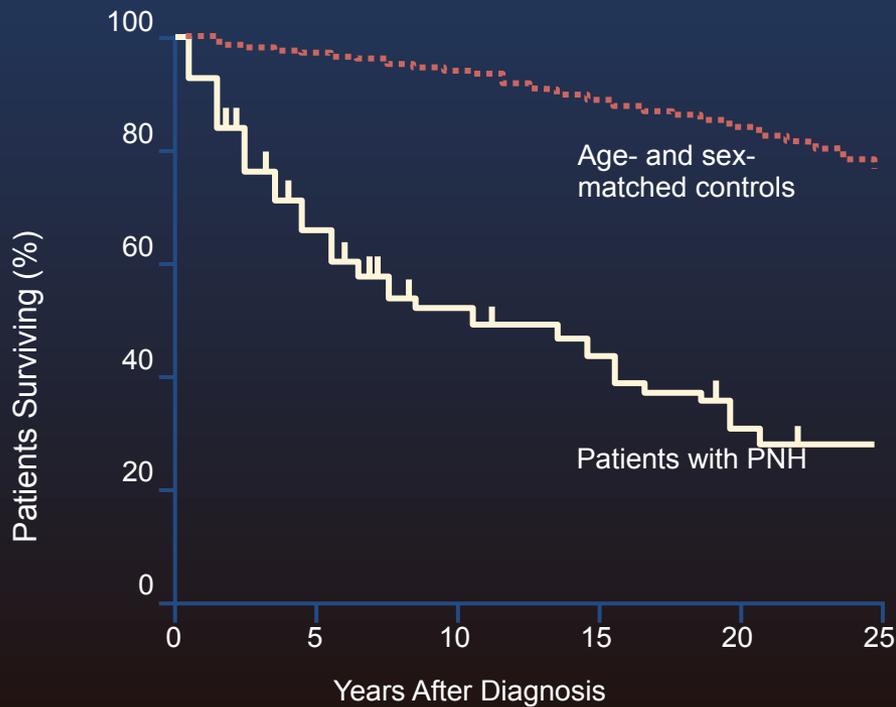
† $p < 0,001$

1. Brodsky R et al. *Blood*. 2006;108(11): Résumé 3770. 2. Données internes. Alexion Pharmaceuticals.

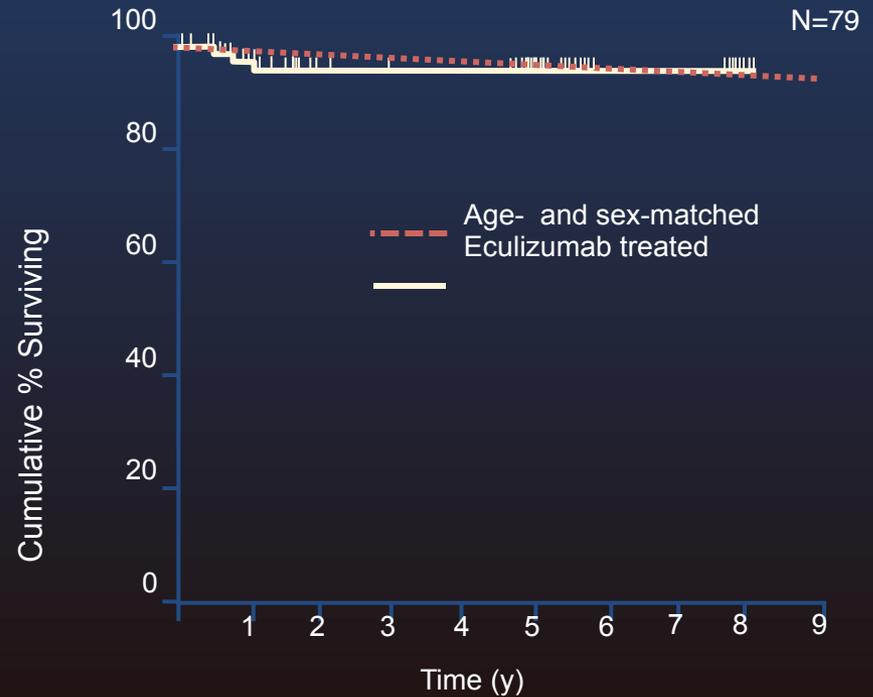
Effect à long terme

Pre-Eculizumab¹

Actuarial Survival From Time of
Diagnosis in 80 Patients With PNH1



Post-Eculizumab²



1. Hillmen P, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258;
2. Kelly RJ, et al. *Blood* 2011. Apr 1. doi:10.1182/blood-2011-02-333997.

ATTENTES ENVERS LE TRAITEMENT PAR SOLIRISMD



Réduction de l'incidence d'événements thrombotiques⁷

Calendrier posologique

Avant le traitement		Phase d'induction				Phase d'entretien				
≥ 2 semaines avant l'induction	Semaine →	1	2	3	4	5	6	7	8	9, puis toutes les 2 semaines
Vaccin contre <i>Neisseria meningitidis</i>	Dose de SOLIRIS ^{MD} , mg →	600	600	600	600	900	X	900	X	900

- § Lors des essais cliniques, tous les patients avaient reçu un vaccin anti-méningococcique
- § SOLIRIS^{MD} s'administre par perfusion i.v. durant 35 minutes tous les 7 jours pendant l'induction, puis tous les 14 jours pendant l'entretien
- § L'ajustement de la dose de SOLIRIS^{MD} tous les 12 jours pourrait être nécessaire dans certains cas afin de maintenir un taux de LDH réduit
- § Médication concomitante permise :
 - Stéroïdes, immunosuppresseurs, anticoagulants et hématiniques¹

Réactions indésirables signalées chez au moins 5 % des patients traités par SOLIRIS^{MD} dans TRIUMPH

Patients, n (%)

Réaction	SOLIRISMD (n = 43)	Placebo (n = 44)
Céphalées	19 (44)	12 (27)
Rhinopharyngite	10 (23)	8 (18)
Douleur dorsale	8 (19)	4 (9)
Nausées	7 (16)	5 (11)
Fatigue	5 (12)	1 (2)
Toux	5 (12)	4 (9)
Infections à Herpes simplex	3 (7)	0
Sinusite	3 (7)	0
Infections des voies respiratoires	3 (7)	1 (2)
Constipation	3 (7)	2 (5)
Myalgies	3 (7)	1 (2)
Douleur des extrémités	3 (7)	1 (2)
Affection pseudo-grippale	2 (5)	1 (2)

Indications de thérapie avec eculuzimab pour le PNH

§ Hémolyse dépendente de transfusion

§ Patients non-transfusion-dépendent MAIS avec:

- Thrombose
- IRC
- HTpulmonaire
- Grossesse
- LD>1.5ULN avec diminution de HB et SX (fatigue, dysphagie, dyspnée, douleur abdominale)

§ Indications d'arrêt de traitement: fin de grossesse, clone de PNH<10% ou GMO pour AA: dependant....

§ Clone <1%: observation?

Suivi des patients à eculuzimab

§ Prophylaxie méningite:

- Vaccin -14 jour à 0 jour pré traitement si urgent; re-vacciner q 3ans
- En Amérique du Nord: recommandation variable de traitement antibiotique prophylaxique; en Europe: recommandation de pénicilline bid à vie (UK surtout sérogroupe B avec incidence méningite de 1-2.5%)
- **Nouveau:** vaccin 4CMenB contre les infections à sérogroupe B présentement en campagne de vaccination/revaccination (Bexsero)
- **Si traitement urgent: donner prophylaxie pour 2 sem post vaccins**

§ Vaccins : hemophilus influenza b, pneumococque

Suivi des patients à eculuzimab

- § Suivi: cytométrie q 6mois-1 an; suivi q 3 mois (fsc, ld, fonction hépatique, creat, a/u, ferritine); BMO annuelle?
- § Suivi de complications: pro-BNP, échocardiogram, echo abdomen avec doppler; alpha-foeto-protéine , tsh, glycémie

Anticoagulation:

- HBPM avec anti Xa de 0.5-1 puis Coumadin
- À poursuivre si déjà sous traitement ou si développe thrombose sous eculuzimab
- Prophylaxie primaire: si pas de thrombose mais présence d'un large clone : à cesser après 3 mois de traitement stable avec eculuzimab
- Thromboprophylaxie per-grossesse ad 6 sem post-partum avec HBPM
- Budd-Chiari: eculuzimab en aigu en plus d'anticoagulation
- **NB pas d'études avec les anti-plaquettaires: ASA. Etc.**
- **Anticoagulation seul en prophylaxie secondaire est insuffisant après une thrombose**
- **Question sans réponse: arrêt anticoagulation avec amorce d'écuzimab?**

Histoire de cas 1: suite

§ Cytométrie en Flaer faite:

- 0.786 monocytes et 0.879 granulocytes
- +CD59 GR: 0.045 type II+ 0.210 type III

§ Demande de eculizumab faite à la Co. d'assurance:
03/2011

§ Initialement refusé vu que pas sur la liste de la RAMQ, ET pas d'étude contrôle démontrant que ce traitement 'palliatif' améliorerait les résultats cliniques et le pronostic!

§ Finalement début de traitement décembre 2011:

§ Pas d'autre transfusion! BEG! S'entraîne!

§ Hb 126, LD170, bili 29.9, haptoglobine 0,04

§ Test PNH: CD55:GR42% déficience, GB 69% déficience;
CD59 GR 44% déficience, GB 59% déficience

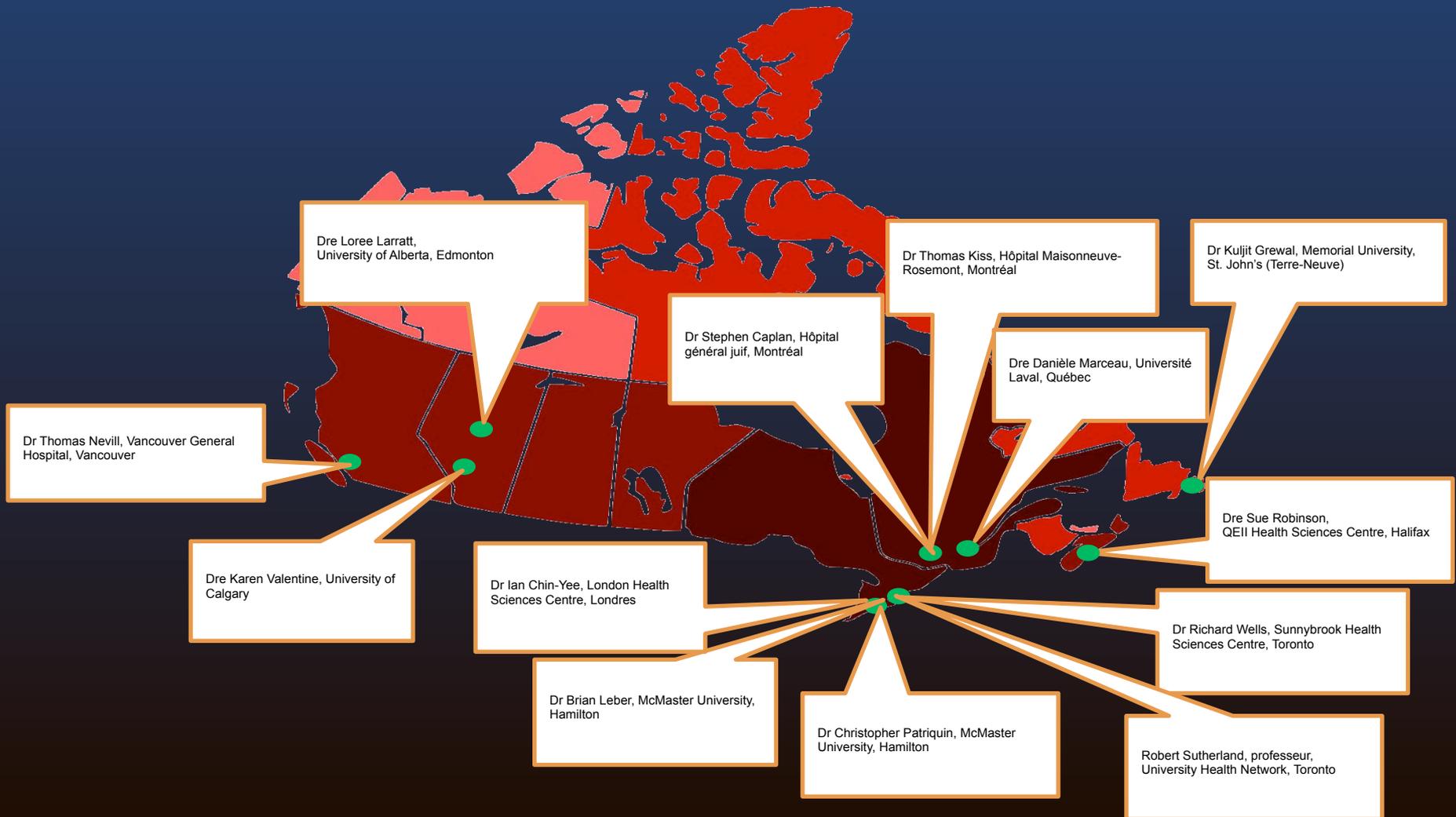
FIN

- § PNH est une maladie acquise rare mais avec des conséquences mortelles
- § À rechercher surtout chez les patients jeunes avec thrombose inhabituelles (cérébral, dermique, intra-abdominaux) avec hémolyse ou des cytopénies
- § À rechercher même si LD normal
- § Le traitement rapide prévient des conséquences morbides et améliore la survie

RÉSEAU CANADIEN DE L'HPN

- § Réseau constitué de 12 centres d'expertise répartis partout au Canada qui diagnostiquent et traitent les patients atteints d'HPN
- § Appuyé par Alexion Pharmaceuticals
- § Président du réseau : Le Dr Richard Wells du Sunnybrook Health Sciences Centre
- § Trois branches : Recherche, éducation et clinique

RÉSEAU CANADIEN DE L'HPN : CENTRES D'EXPERTISE



RÉSEAU CANADIEN DE L'HPN : OBJECTIFS

§ Améliorer le pronostic des patients atteints d'HPN en faisant mieux connaître la maladie, en permettant un diagnostic de laboratoire précis en temps voulu et en établissant une stratégie de traitements adéquate au moyen de différentes initiatives de recherche, d'éducation et d'interventions cliniques. Pour ce faire, il faut,

- Créer un groupe de médecins experts reconnus au Canada
- Améliorer les soins des patients et leur accès à ces soins
- Mettre en place des tests de cytométrie de flux à la fine pointe de la technologie à l'échelon national pour détecter l'HPN
- Approfondir notre connaissance de la maladie
- Publier des données canadiennes

§ Une initiative maîtresse de la branche recherche du réseau : **le Registre canadien sur l'HPN**



Soutien aux patients : OneSource

– Programme de soutien aux patients atteints de SHU atypique et d'HPN

OneSource^{MC} :

Un soutien personnalisé pour vous et vos patients*

§ OneSource est un programme gratuit qui offre :

1. Des renseignements sur la maladie aux patients atteints d'HPN ou de SHU atypique
2. De l'aide pour accéder au traitement (SOLIRIS^{MD})
3. Un soutien pour le traitement à l'intention des personnes suivantes :
 - les patients atteints d'HPN ou de SHU atypique†
 - leurs aidants
 - les professionnels de la santé

* Financé par Alexion Pharma Canada.

† SOLIRISMD a reçu une autorisation de commercialisation pour le SHU atypique chez l'adulte et les adolescents. SOLIRISMD a reçu une autorisation de commercialisation sous conditions (AC-C) pour le SHU atypique chez les enfants âgés de < 13 ans ou pesant < 40 kg.

The logo for OneSource features the word "ONESOURCE" in a large, blue, sans-serif font, with a blue arc above it. Below "ONESOURCE" is the phrase "SOUTIEN AUX PATIENTS" in a smaller, blue, sans-serif font. A small "MC" trademark symbol is located to the right of "ONESOURCE".

ONESOURCE^{MC}
SOUTIEN AUX PATIENTS

RENSEIGNEMENTS SUR LE PATIENT

Nom du patient : _____ Date de naissance : _____ Sexe : M F

Prénom _____ Nom de famille _____ jj / m m / a a

Nom du parent ou du tuteur : _____ Poids : _____ kg

Téléphone à domicile : _____ Messages autorisés : O N Heure préférée pour téléphoner : Matin Après-Midi Soirée

Autre numéro de téléphone : _____ Messages autorisés : O N Heure préférée pour téléphoner : Matin Après-Midi Soirée

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDECIN

Nom du médecin : _____ Courriel : _____ Code Postal : _____

Personne-ressource/Admin : _____ Téléphone : _____ Télécopieur : _____

Infirmière : _____ Téléphone : _____ Télécopieur : _____

PERFUSION

Veuillez choisir UN de ces lieux pour la perfusion : Domicile Clinique de perfusion de tierce partie Autre _____

ORDONNANCE

SOLIRIS^{MD} (eculizumab) DIN : 02322285

(Voir la monographie pour des renseignements thérapeutiques complets)

➔ **Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN)**

600 mg tous les 7 jours pendant les 4 premières semaines, puis 900 mg pour la cinquième dose 7 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours par la suite pendant 12 mois.

Autre _____ pendant 12 mois

➔ **Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)**

Pour les patients âgés de ≥ 18 ans

900 mg par semaine pendant les 4 premières semaines, puis 1200 mg pour la cinquième dose 1 semaine plus tard, puis 1200 mg toutes les 2 semaines par la suite pendant 12 mois

Pour les patients âgés de < 18 ans

Soliris en fonction du poids corporel, selon le schéma posologique de la monographie ci-dessous, pendant 12 mois.

- 40 kg et plus - 900 mg/semaine x 4 doses - 1200 mg à la 5e semaine; puis 1200 mg aux 2 semaines
- 30 kg à moins de 40 kg - 600 mg/semaine x 2 doses - 900 mg à la 3e semaine; puis 900 mg aux 2 semaines
- 20 kg à moins de 30 kg - 600 mg/semaine x 2 doses - 600 mg à la 3e semaine; puis 600 mg aux 2 semaines
- 10 kg à moins de 20 kg - 600 mg/semaine x 1 dose - 300 mg à la 2e semaine; puis 300 mg aux 2 semaines
- 5 kg à moins de 10 kg - 300 mg/semaine x 1 dose - 300 mg à la 2e semaine; puis 300 mg aux 3 semaines

Autre _____ pendant 12 mois

Vaccin antiméningococcique

AVERTISSEMENT

Tous les patients doivent avoir reçu un vaccin méningococcique au moins deux semaines avant l'administration de leur première dose de Soliris, à moins que le risque de retarder l'utilisation du médicament (Soliris) ne l'emporte sur le risque de contracter une infection à méningocoques: la revaccination doit être conforme aux directives médicales actuelles pour ce qui est de l'utilisation du vaccin.

Vaccin antiméningococcique, une fiole tel que prescrit :

Vacciné auparavant Menactra^{MD} Meningitec^{MD}
DIN : 02279924 DIN : 02248649

Menjugate^{MD} Menomune^{MD} NeisVac-C^{MD}
DIN : 02243820 DIN : 00586490 DIN : 02245057

Autre : _____

Signature du médecin : _____

Date : _____ jj / m m / a a

CONSENTEMENT DU PATIENT

Consentement verbal du patient

Je comprends que OneSource Canada est mandatée par Alexion Pharma Canada (« Alexion ») pour aider les patients canadiens à obtenir l'accès à un traitement médical dans le cadre du programme OneSource.

Signature du patient ou de son représentant légal : _____ Date de la signature : _____

Adresse : _____ jj / m m / a a



INVITATION – Réunion à Montréal

INVITATION – Réunion à Montréal

Nous avons le plaisir de vous inviter officiellement à la prochaine rencontre avec les patients et les proches aidants du Québec et des provinces de l'Atlantique le **samedi 24 septembre 2016, à Montréal de 8h à 15h.**

Nous avons planifié la journée en pensant à vous, patients et aidants! Notre but est de fournir continuellement des ressources éducatives pour appuyer les patients, les familles et les aidants touchés par l'HPN.

Joignez-vous à nous alors que nous réunirons notre communauté pour une journée de présentations et de discussions informatives, comprenant :

- Une **présentation clinique** sur l'HPN, suivie d'une foire aux questions, animée par le **Dr. Stephen Caplan**, hématologue à l'Hôpital général juif de Montréal
- Une mise à jour à propos des dernières recherches sur les traitements de l'HPN en cours de développement
- Une **introduction au processus d'essais cliniques** menant aux approbations de médicaments
- Une occasion de **partager vos conseils pour bien vivre** avec l'HPN
- De l'information pour **voyager avec l'HPN**
- ... et plus encore!

REMBOURSEMENT DE SOLIRISMD POUR L'HPN

Partout au Canada, SolirisMD pourrait être remboursé selon des critères normalisés :

Diagnostic confirmé d'HPN, reposant sur la cytométrie de flux/un test FLAER avec clones dans les granulocytes $\geq 10\%$ et LDH $>$ limite supérieure de la normale de 1,5, et

Au moins une des conditions cliniques suivantes :

- Événement thrombotique ou embolique qui a exigé un traitement aux anticoagulants
- Transfusion d'au moins 4 unités de globules rouges au cours des 12 derniers mois
- Anémie chronique ou récurrente (plus d'une mesure d'Hb ≤ 70 g/L ou d'Hb ≤ 100 g/L avec symptômes concurrents d'anémie) où des causes autres que l'hémolyse ont été exclues
- Insuffisance pulmonaire : Essoufflement et/ou douleurs à la poitrine qui limitent les activités normales (\geq classe III de la NYHA) et/ou diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire, où des causes autres que l'HPN ont été exclues
- Insuffisance rénale : TFGe ≤ 60 mL/min/1,73 m², où des causes autres que l'HPN ont été exclues
- Spasmes des muscles lisses : Épisodes récurrents de douleur aiguë exigeant une hospitalisation et/ou une analgésie aux narcotiques, où des causes autres que l'HPN ont été exclues

Under recognized complications in patients with PNH: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function

Anita Hill et al, BJH 2012

N=29 had Doppler+ NT-proBNP

	median	<u>Results</u>	
§ Age	39.3	§NO depletion PNH ($\mu\text{mol/l}$)	26.1
§ Granulocyte clone (%)	92.1	§NO depletion healthy	2.1
§ LDH	2967		
§ % transfused last 12 months	72%	§NT-proBNP PNH (pg/ml)	125 (n:69%)
§ % on warfarin	48%	§NT-proBNP healthy	32
§ % history of thrombosis	22%	§Doppler Pulm Hypert	41%

N=10 had MRI

	median	<u>Results</u>
§ Age	31.5	
§ Granulocyte clone (%)	90.7	
§ LDH	2816	6/10 subclinical pulmonary emboli
§ % transfused last 12 months	50%	2/10 subclinical myocardial infarction
§ % on warfarin	50%	8/10 had reduced right ventricular ejection
§ % history of thrombosis	50%	