HIF, érythropoïèse et nouveaux traitements dans l'anémie dans la maladie rénale chronique

Elsa Ferrière
Necker

L’anémie dans la MRC

Fréquente

- À partir du stade III, quasi constante chez le patient dialysé

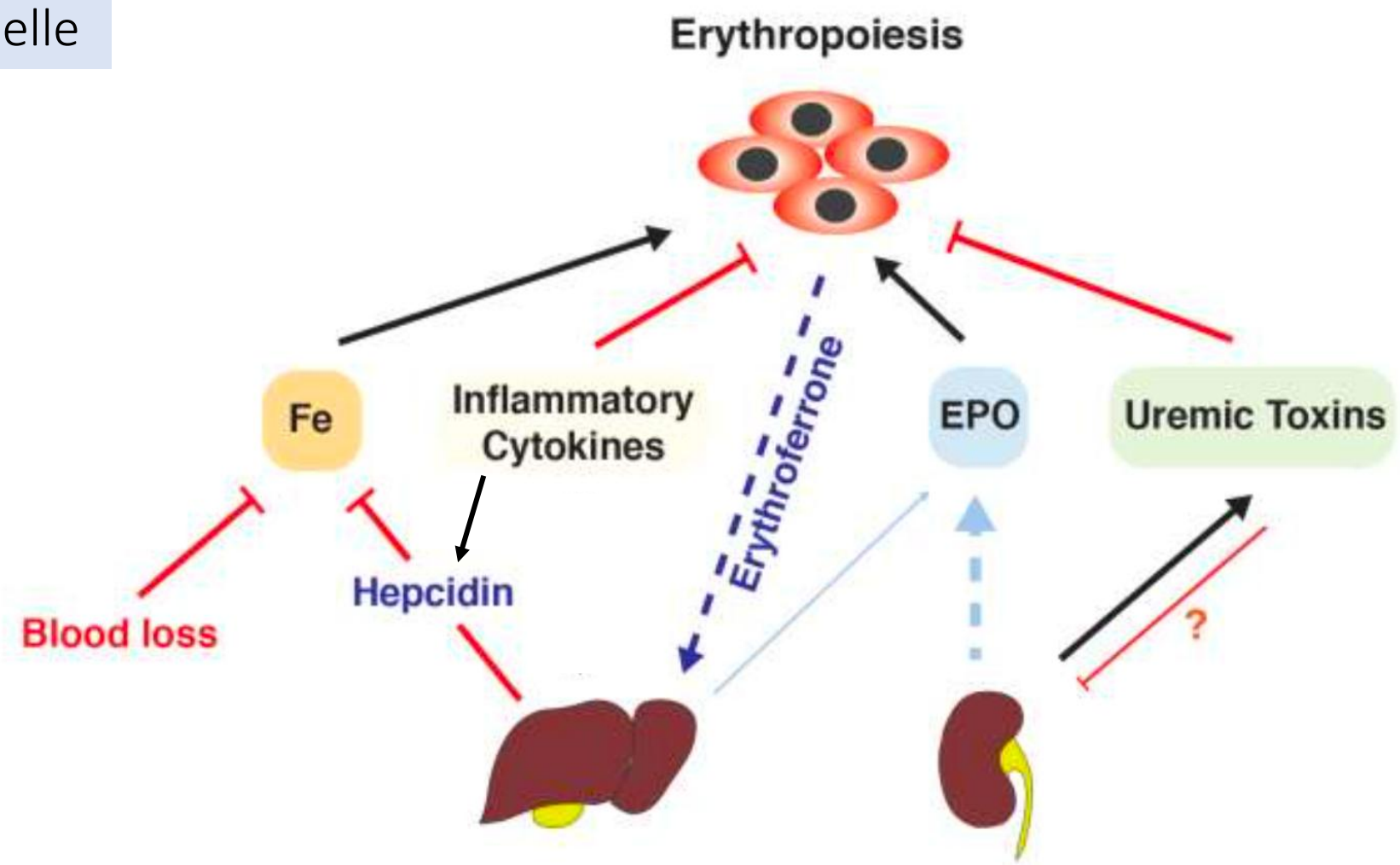
Associée à une morbidité importante chez le patient MRC

- Qualité de vie
- Risque cardiovasculaire
- Progression de la MRC chez le non-dialysé

McClellan et al. Curr Med Res Opin 2004
Foley et al. AJKD 1996
Yi SW et al. PLoS One. 2019

L'anémie dans la MRC

Multifactorielle



Rationnel pour des nouveaux traitements de l'anémie dans la MRC ?

Transfusions → EPO recombinante humaine (1989) → Biosimilaires

Bénéfices de l'EPO recombinante

- Qualité de vie
- Moindre recours aux transfusions
- Amélioration du remodelage VG

Parfrey PS et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009
Zehnder C et al. Nephron. 1992
Besarab A et al. NEJM. 2008

Rationnel pour des nouveaux traitements de l'anémie dans la MRC ?

Administration d'EPO exogène pour viser Hb normale : ↑ mortalité cardiovasculaire et globale, ↑ risque d'AVC et de thrombose

Effet délétère des variations de l'hémoglobine ?
Effet des doses supraphysiologiques de l'EPO ?
Effets off-target de l'EPO (cellules endothéliales,…) ?

CREATE | NHCT | CHOIR | TREAT

Cible 10,0-11,5 g/dL (KDIGO 2021)

Quid des hyporépondeurs à l'EPO ?

SC/IV : temps paramédical

Aucun effet sur le métabolisme du fer

Fer IV/PO pas dépourvu d'innocuité

La voie PHD-HIF

Mécanismes cellulaires de la sensibilité à l'oxygène

Hypoxia Inducible Factor : facteur de transcription down-régulé en situation de normoxie

Dioxygénases : Prolyl Hydroxylase Domain : régulation de la stabilité de HIFα dans le cytoplasme

La voie PHD-HIF

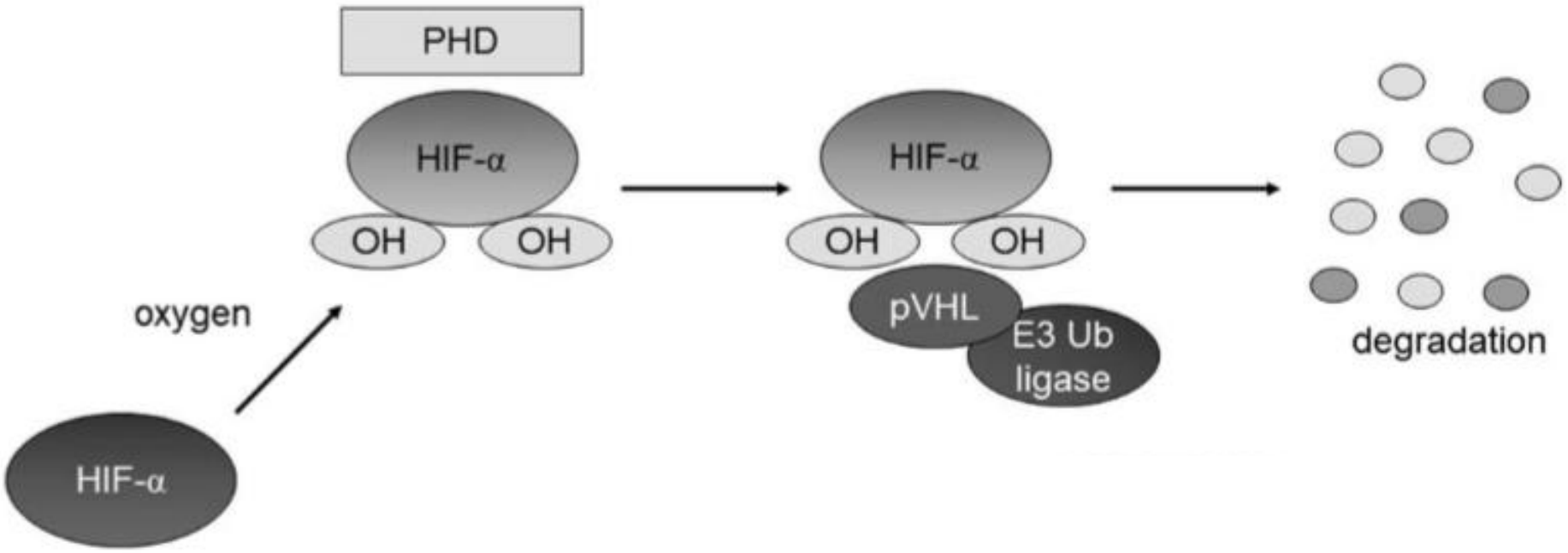
Mécanismes cellulaires de la sensibilité à l'oxygène

Prix Nobel 2019

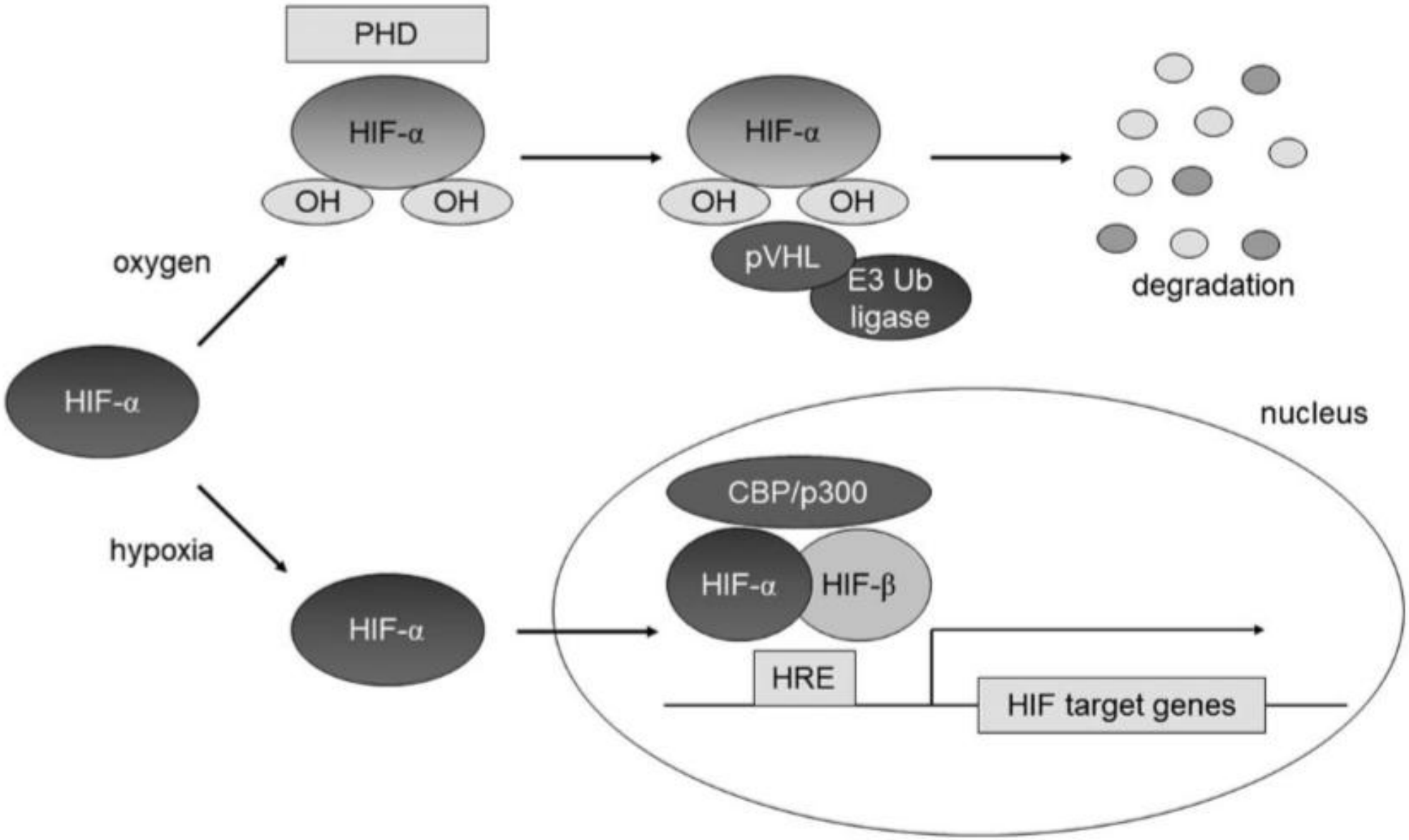
Gregg L. Semenza
Johns Hopkins

Peter J. Ratcliffe
Oxford

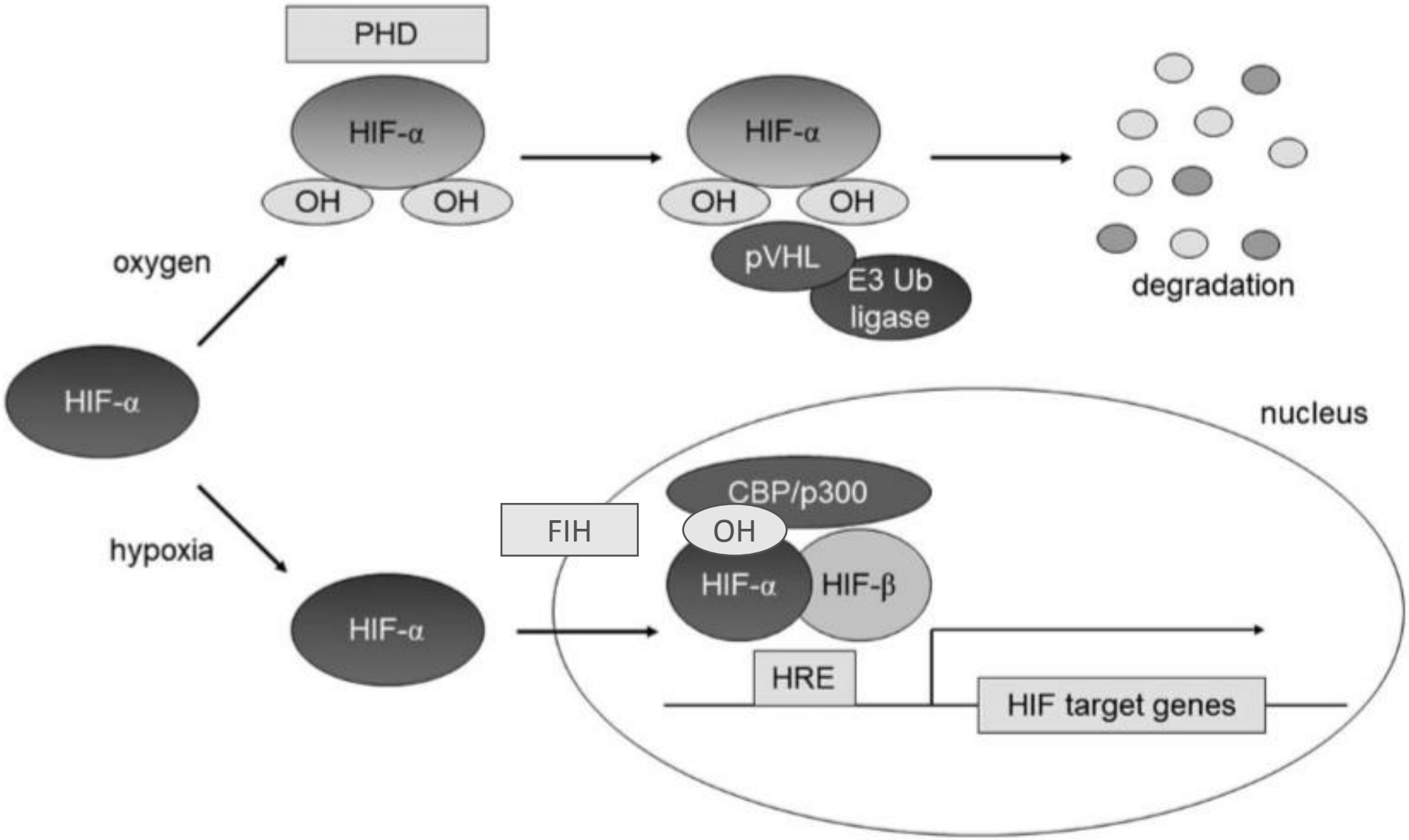
William G. Kaelin, Jr.
Harvard



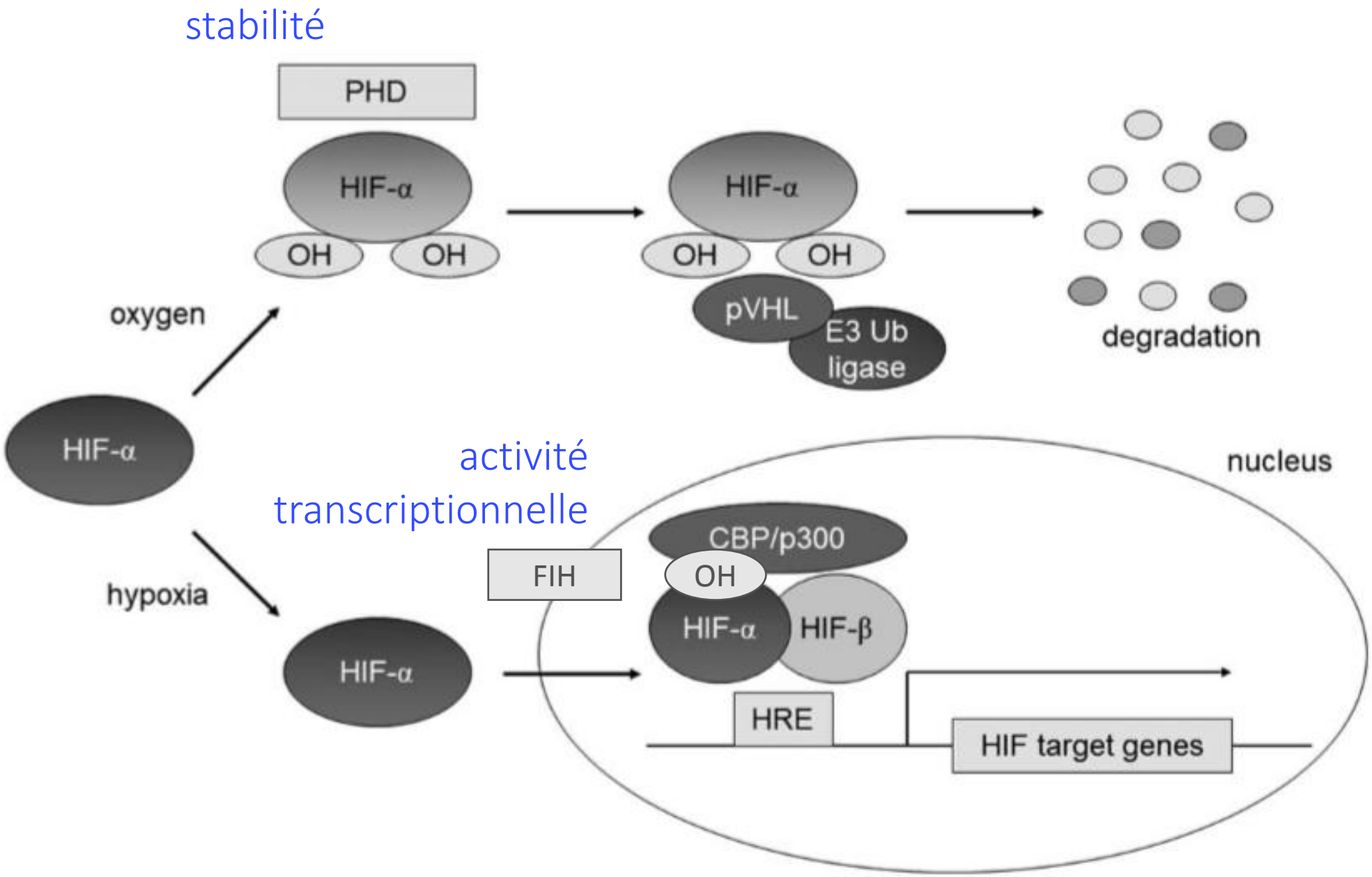
Hasegawa et al. Curr Opin Nephrol Hy 2018



Hasegawa et al. Curr Opin Nephrol Hy 2018



Hasegawa et al. Curr Opin Nephrol Hy 2018

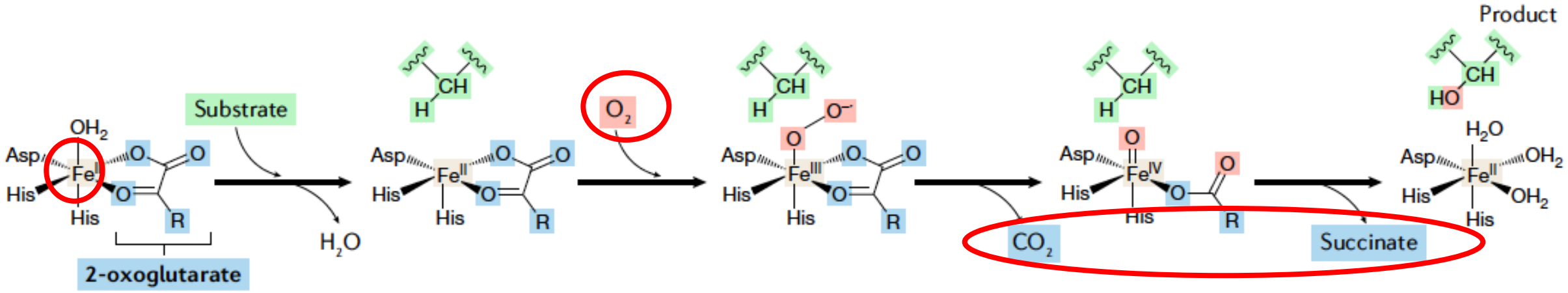


Hasegawa et al. Curr Opin Nephrol Hy 2018

Sensibilité de PHD à l'oxygène

Dioxygénases 2-oxoglutarate-dépendantes

Dépendance fonctionnelle à l'O_2



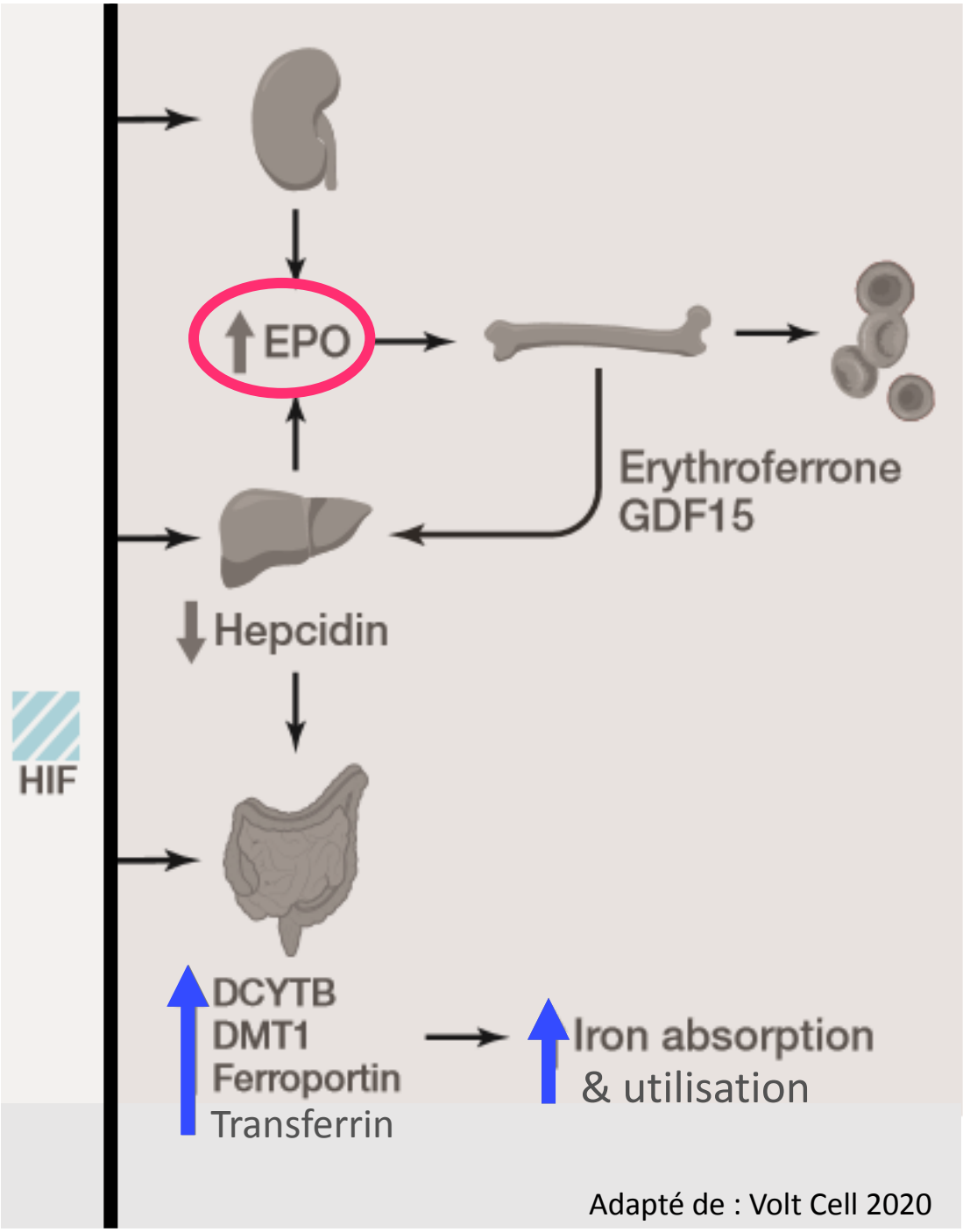
Affinité faible pour l'oxygène → activité catalytique effondrée en cas d'hypoxie

Schödel et al. Nat Rev Nephrol 2019

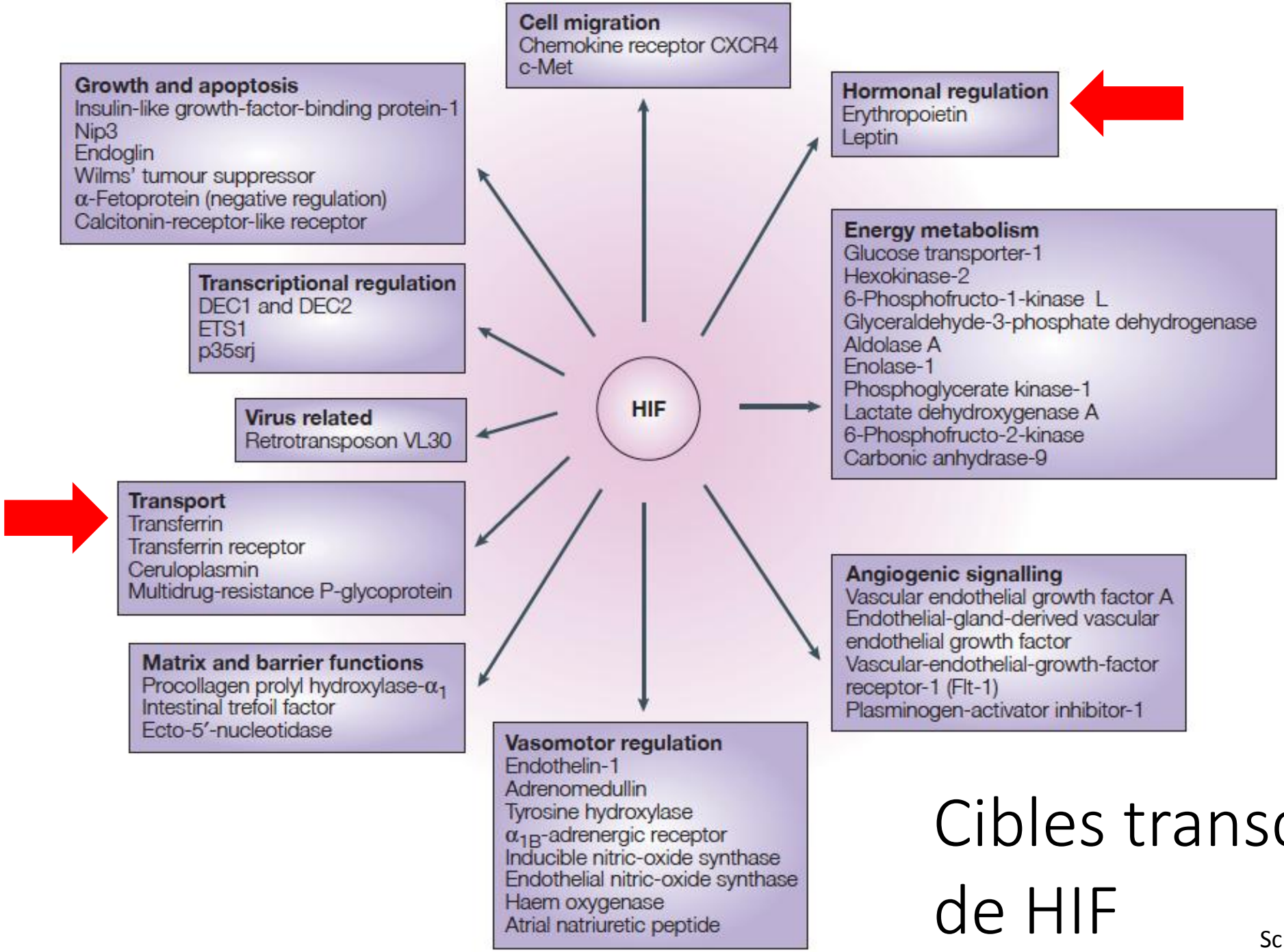
Cibles transcriptionnelles de HIF concernant l'érythropoïèse

EPO

Métabolisme du fer



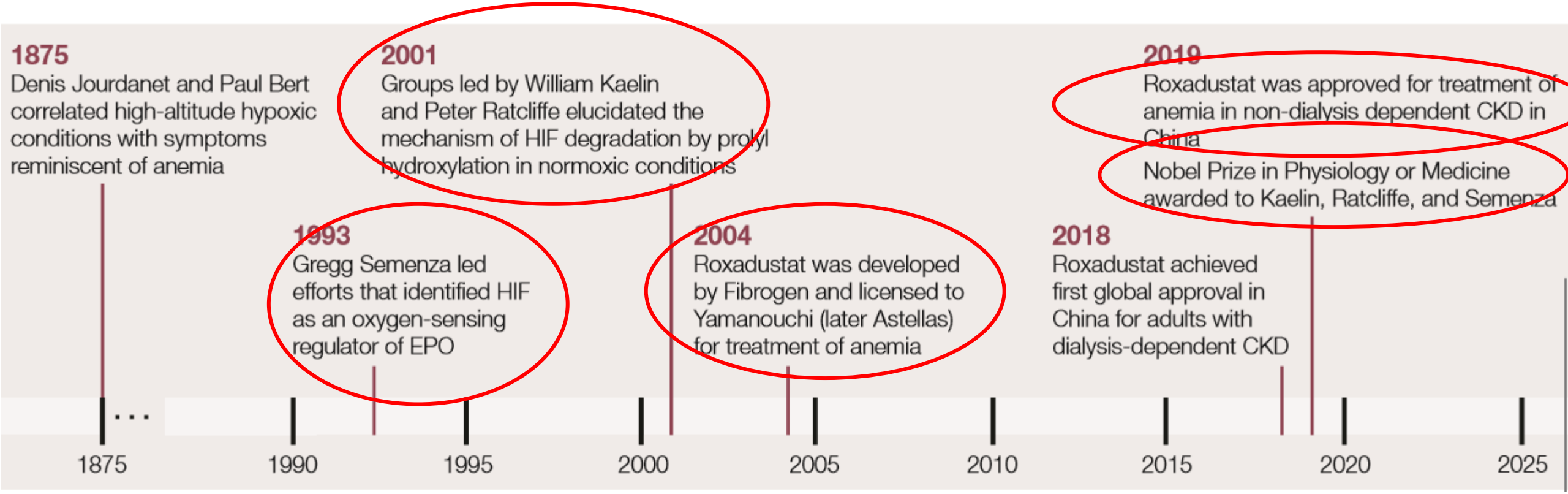
Adapté de : Volt Cell 2020



Cibles transcriptionnelles de HIF

Schofield et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2004

Les inhibiteurs de PHD



Les inhibiteurs de PHD

- PO
- 2-OG analogues
- Se lient avec le Fer du site actif et déplacent la liaison PHD-CODD/NODD

Les inhibiteurs de PHD

	Roxadustat	Vadadustat	Daprodustat	Molidustat	Enarodusat	Desidustat
Développé par	FibroGen Astellas AstraZeneca	Akebia	GSK	Bayer	JT	Zydus
Area	Global	Global	Global	Japan	Japan	Australie, Inde, Japon
Europe	Accepté EMA juin 2021 Commercialisé en Allemagne/Pays-Bas/UK					
Asie	Accepté Japon 2019 Chine 2018	Accepté Japon	Accepté Japon			
US	Refus FDA juillet 2021	Refus FDA mars 2022				
Demi-vie	12-13 heures	4.5 h	4 h			
Dosage	3/semaine	1/jour	1/jour			

Roxadustat : ALPINE

Études menées chez des patients NDD				
	Études versus placebo (pool NDD) n = 4270			Etude versus ASE (darbépoétine alfa)
Approche	Correction du taux d'Hb			
Étude	ALPS	ANDES	OLYMPUS	DOLOMITES
Randomisée (roxadustat/ comparateur)	594	916	2 760	616
Études menées chez des patients DD				
	Études versus ASE (pool DD) (époétine alfa ou darbépoétine alfa)			n = 3917
Approche	Conversion ASE		Correction du taux d'Hb	Conversion ASE ou correction du taux d'Hb
Étude	PYRENEES	SIERRAS	HIMALAYAS	ROCKIES
Randomisée (roxadustat/ comparateur)	834	740	1 039	2 101

MRC non dialysés (NDD)

Essais	ANDES ALPS OLYMPUS
Patients	4270 patients MRC 3-5 et Hb < 10,0 g/dL Ferritine > 30 ou 50 ug/L
Comparateur	Placebo
Traitement reçu	RXD 70 mg ou 100 mg 3x par semaine avec titration Hb entretien cible 11 +/-1 g/dL
Rescue	Fer IV ou EPO ou transfusion
Objectif primaire d'efficacité	Delta Hb baseline – semaine 28 à 52 **quelle que soit la** ***rescue***

62 ans
Hb baseline 9,1 g/dL
9% avec Hb < 8.0 à baseline
DFG moyen 20
20% avec DFG < 10 à baseline

Provenzano et al. cJASN 2021

MRC dialysés (DD)

Essais	PYRENNES ROCKIES SIERRAS HIMALAYAS (ouverts)
Patients	4700 patients
Comparateur	EPO
Traitement reçu	Idem NDD
Rescue	Fer PO encouragé, fer IV autorisé *Rescue* = EPO ou transfusion
Objectif primaire d'efficacité	Delta Hb baseline – semaine 28 à 52 quelle que soit la *rescue*

Overall

56 ans
Antériorité en dialyse 30 mois
Hb moyenne BL 9,8 g/dL
10% en DP
50% de néphropathies diabétiques et vasculaires

Barratt et al. Adv Ther 2021

Données d’efficacité : anémie

Quel risque cardiovasculaire ?

Profil d’effets indésirables

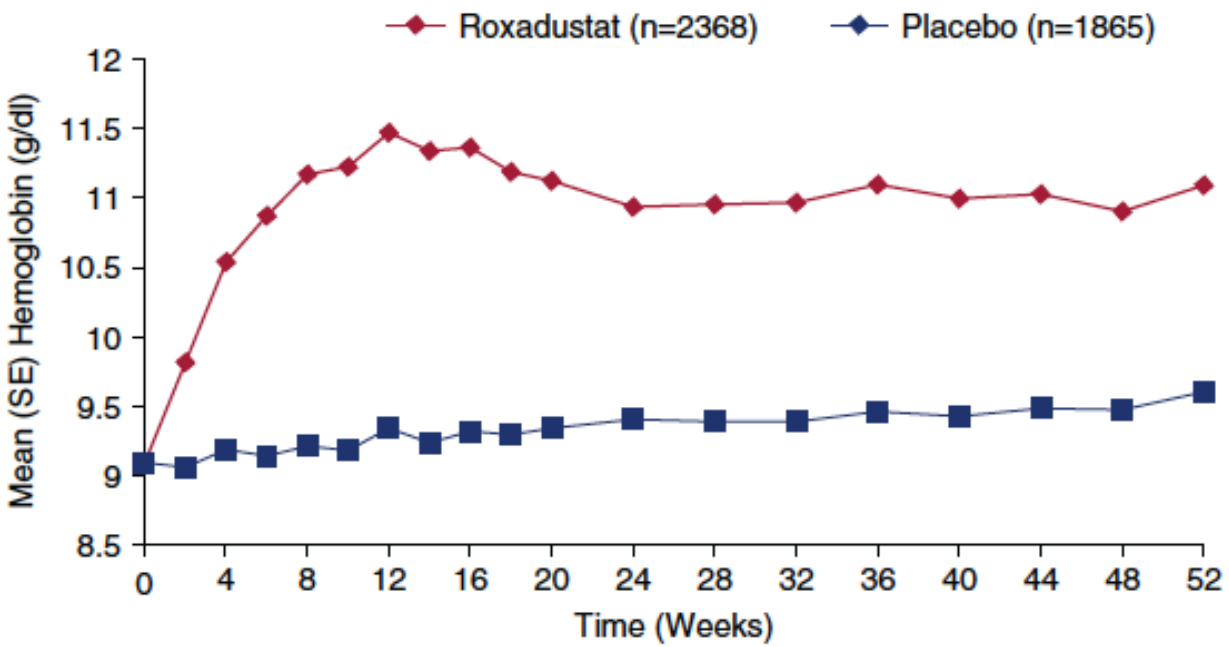
Quel risque oncologique ?

Données d’efficacité : anémie

- Efficacité sur le critère de jugement principal chez les NDD et les DD

MRC non dialysés (NDD)

ANDES
ALPS
OLYMPUS

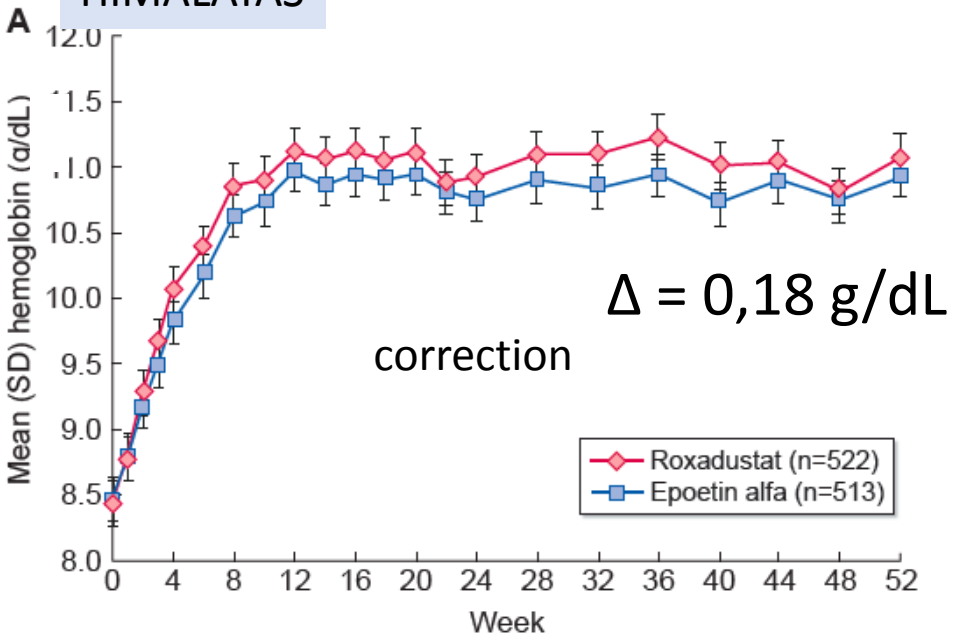


Roxadustat	2368	2229	2162	2104	2060	2028	1994	1947	1907	1850	1845	1799	1766	1730
Placebo	1865	1751	1686	1597	1519	1451	1385	1340	1265	1216	1160	1115	1060	1041

Δ = 1.9 g/dL

MRC dialysés (DD)

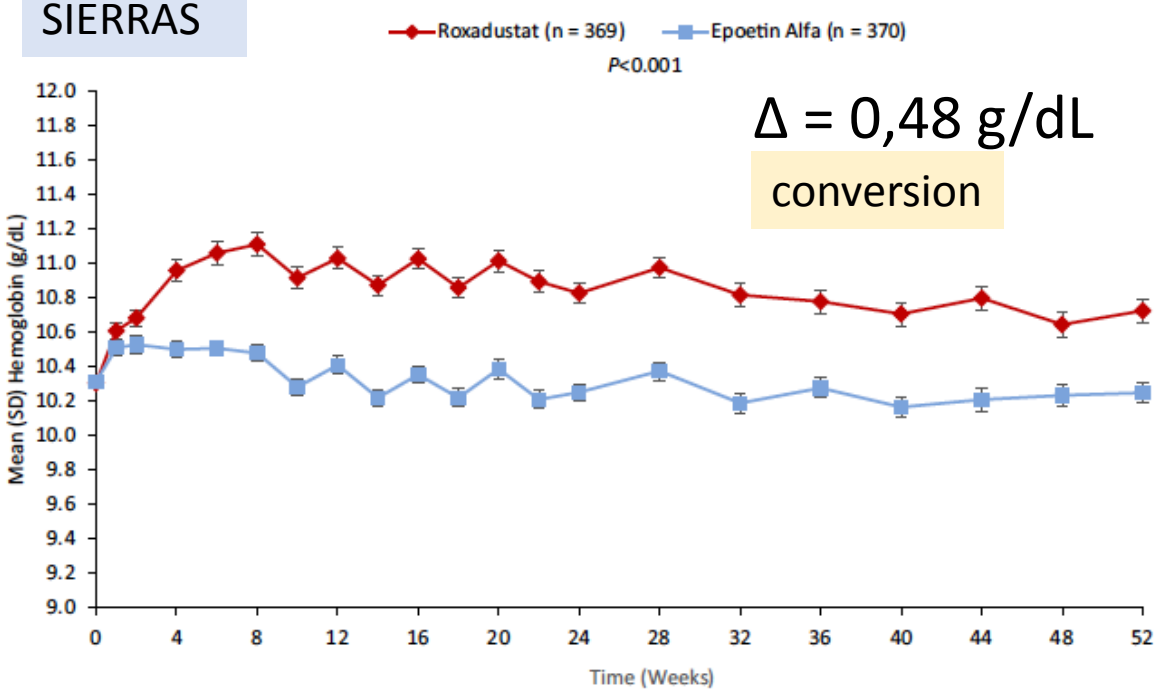
HIMALAYAS



Δ = 0,18 g/dL

correction

SIERRAS

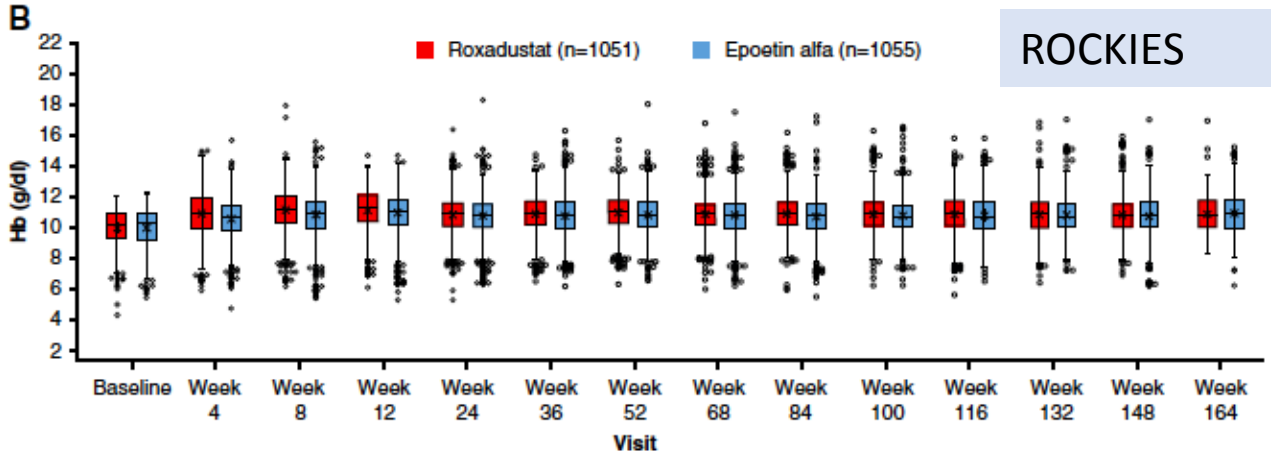


Δ = 0,48 g/dL

conversion

Contre EPO
Non infériorité montrée

ROCKIES



Δ = 0,09 g/dL

correction ou conversion

Réduction significative de l'administration de *rescues*

MRC non dialysés (NDD)

ANDES
ALPS
OLYMPUS

- 9% vs 31% de *rescue* dans les 52 premières semaines de traitement
- HR « *time to first transfusion* » 0,26 en faveur du RXD

Réduction significative de l'administration de *rescues*

MRC dialysés (DD)

ROCKIES
HIMALAYAS
SIERRAS

Intervention	Correction		Conversion	
	Pool DD ID (FAS)		Pool DD stable (FAS)	
Critère/ Paramètre	**Roxadustat n = 756**	**ASE n = 759**	**Roxadustat n = 1 586**	**ASE n = 1 589**
Administration mensuelle moyenne de fer en IV sur les semaines 28 à 52 (mg)*				
n	606	621	1 414	1 486
Moyenne (ÉT)	53,57 (143,097)	70,22 (173,33)	42,45 (229,80)	61,99 (148,02)

Données d’efficacité : anémie

- Efficacité y compris chez les non-réplétés en fer et les patients inflammatoires

Amélioration du profil martial

OLYMPUS

- Diminution de l’hepcidine entre baseline et 24e semaine : - 45.36 ng/ml
- Diminution de la ferritine : - 54.55 ug/L

Données d’efficacité : anémie

Quel risque cardiovasculaire ?

Profil d’effets indésirables

Quel risque oncologique ?

LDL-cholestérol

Baisse du LDL cholestérol chez les DD comme les NDD

- Chez les incidents à la dialyse - 17.50 mg/dl (-22.22 à - 12.78)
- Chez les NDD -19.8 mg/dL (95% CI, -22.2 à -17.5)

Quel risque cardiovasculaire ?

Critère principal des données de sécurité CV : *time to first MACE*

MACE

- All cause mortality
- Myocardial infarction
- Stroke

MACE+

- MACE
- Heart failure requiring hospitalization
- Unstable angina

Plusieurs méta analyses

Provenzano et al cJASN 2021
~~Provenzano et al KI Rep 2021~~
Barratt et al. Adv Ther 2021

+ l'évaluation de l'EMA
+ l'analyse de la FDA

ALPS, ANDES, OLYMPUS
N = 4270 patients

NDD contre placebo

HAS/EMA

Tableau 24. Sécurité CV et mortalité dans le pool NDD de correction du taux d'Hb contrôlé versus placebo

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884	Roxadustat n = 2 386	Placebo n = 1 884
Analyse « sous traitement » (OT-28)						
Nombre de patients présentant des évènements (%)	344 (14,4)	166 (8,8)	448 (18,8)	242 (12,8)	260 (10,9)	122 (6,5)
FAIR (pour 100 patient-années)	8,7	6,8	11,6	10,1	6,4	5,0
HR (IC à 95 %)	**1,26 (1,02 ; 1,55)**		**1,17 (0,99 ; 1,40)**		**1,16 (0,90 ; 1,50)**	
Analyse ITT						
Nombre de patients avec évènement (%)	480 (20,1)	350 (18,6)	578 (24,2)	432 (22,9)	400 (16,8)	301 (16)
FAIR (pour 100 patient-années)	10,6	10,3	13,2	13,2	8,3	8,1
HR (IC à 95 %)	**1,10 (0,96 ; 1,27)**		**1,07 (0,94 ; 1,21)**		**1,08 (0,93 ; 1,26)**	

Source : RCP

Correction de l'Hb
Incidents et NDD

HAS/EMA

Tableau 25 : Sécurité CV et mortalité dans le pool NDD et dialysés incidents de correction du taux d'Hb contrôlé versus ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 083	ASE n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ASE n = 1 059	Roxadustat n = 1 083	ASE n = 1 059
Analyse « sous traitement » (OT-7)						
Nombre de patients présentant des évènements (%)	105 (9,7)	136 (12,8)	134 (12,4)	171 (16,1)	74 (6,8)	99 (9,3)
TI (/100 patients-années)	6,5	8,2	8,3	10,3	4,6	6,0
HR (IC à 95 %)	**0,79 (0,61 ; 1,02)**		**0,78 (0,62 ; 0,98)**		**0,78 (0,57 ; 1,05)**	

Source : RCP

Conversion
Stables en dialyse

HAS/EMA

Tableau 26. Sécurité CV et mortalité dans le pool DD stable de conversion ASE versus ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594
Analyse « sous traitement » (OT-7)						
Nombre de patients avec évènements (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI (/100 patients années)	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC à 95 %)	**1,18 (1,00 ; 1,38)**		**1,03 (0,90 ; 1,19)**		**1,23 (1,02 ; 1,49)**	

Source : RCP

Conversion
Stables en dialyse

HAS/EMA

Tableau 26. Sécurité CV et mortalité dans le pool DD stable de conversion ASE versus ASE

	MACE		MACE+		ACM	
	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594	Roxadustat n = 1 594	ASE n = 1 594
Analyse « sous traitement » (OT-7)						
Nombre de patients avec évènements (%)	297 (18,6)	301 (18,9)	357 (22,4)	403 (25,3)	212 (13,3)	207 (13,0)
TI (/100 patients années)	10,4	9,2	12,5	12,3	7,4	6,3
HR (IC à 95 %)	**1,18 (1,00 ; 1,38)**		**1,03 (0,90 ; 1,19)**		**1,23 (1,02 ; 1,49)**	

patients stables sous traitement
→ période d'instabilité du chiffre d'hémoglobine

Source : RCP

Données d’efficacité : anémie

Quel risque cardiovasculaire ?

Profil d’effets indésirables

Quel risque oncologique ?

Effets indésirables

Thrombose : TVP, abord vasculaire (NDD et DD)

- Thrombose de FAV : 1,3 vs. 0,3/100 PA (NDD)
- 2,9 vs. 1,7/100 PA (DD)

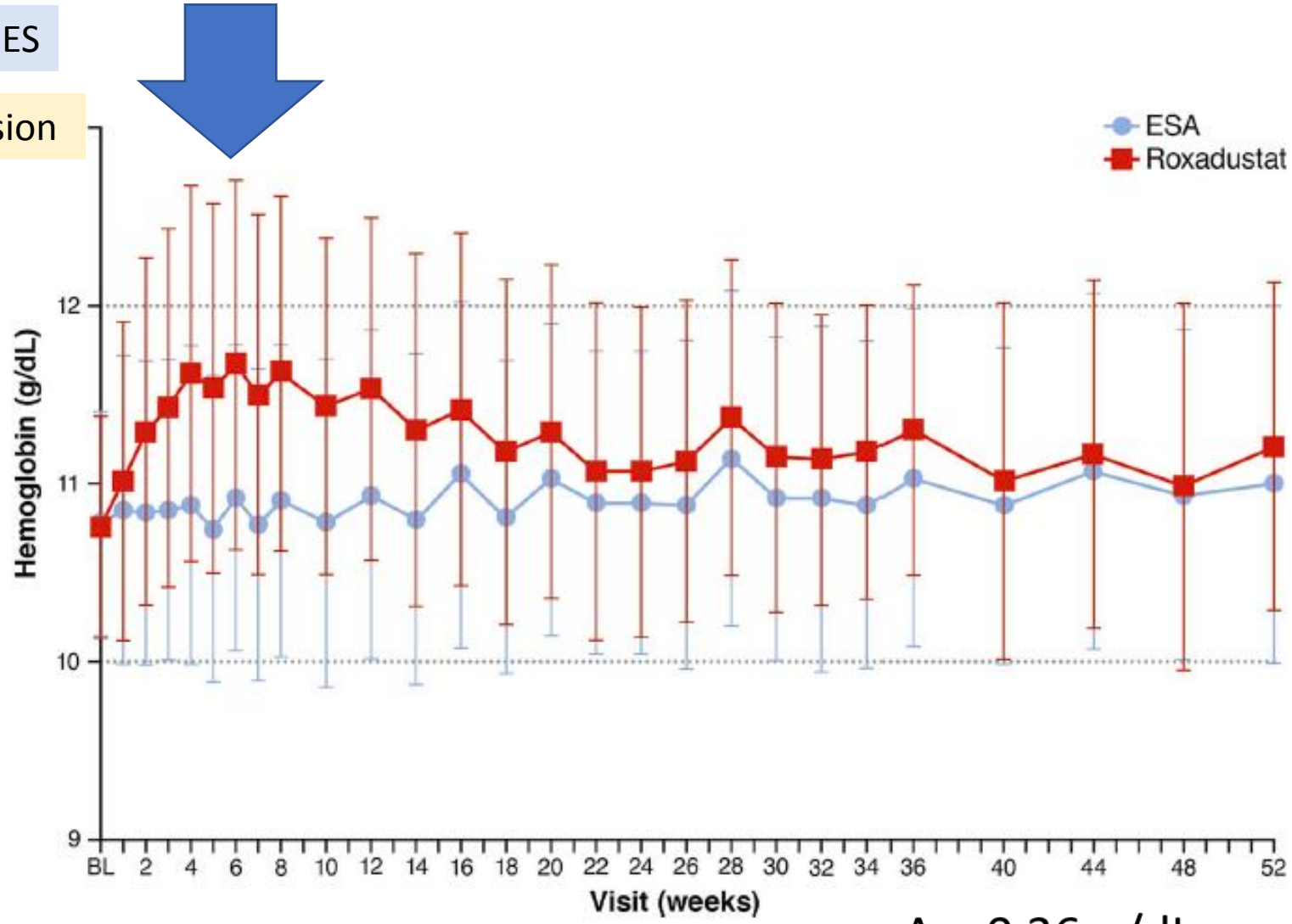
Infections :

- Sepsis chez les NDD 1,4 vs. 0,3/100 PA
- IU, pneumonies (NDD)

Surcorrection ?

PYRENEES

Conversion



Δ = 0,36 g/dL

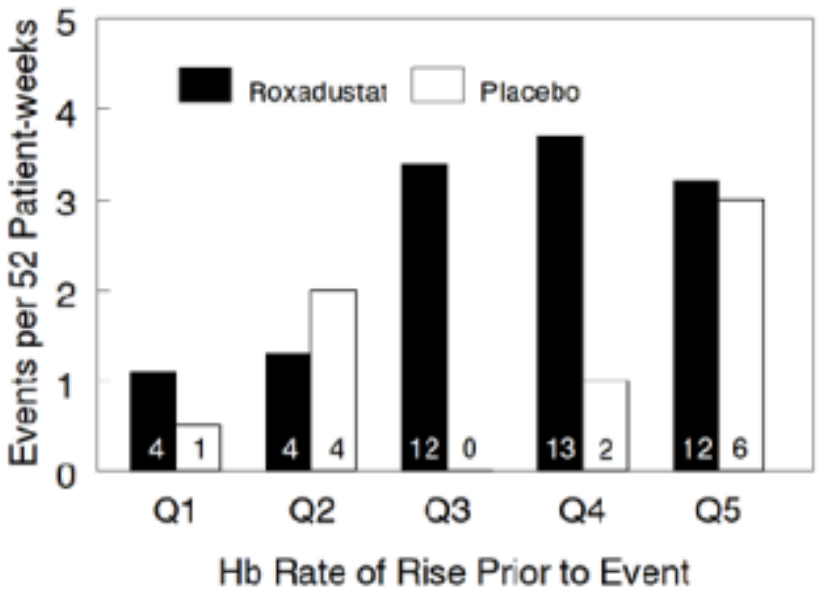
Corrélation recherchée entre événements cardiovasculaires et

- niveau de d'hémoglobine
- dose de RXD
- pente de l'Hb

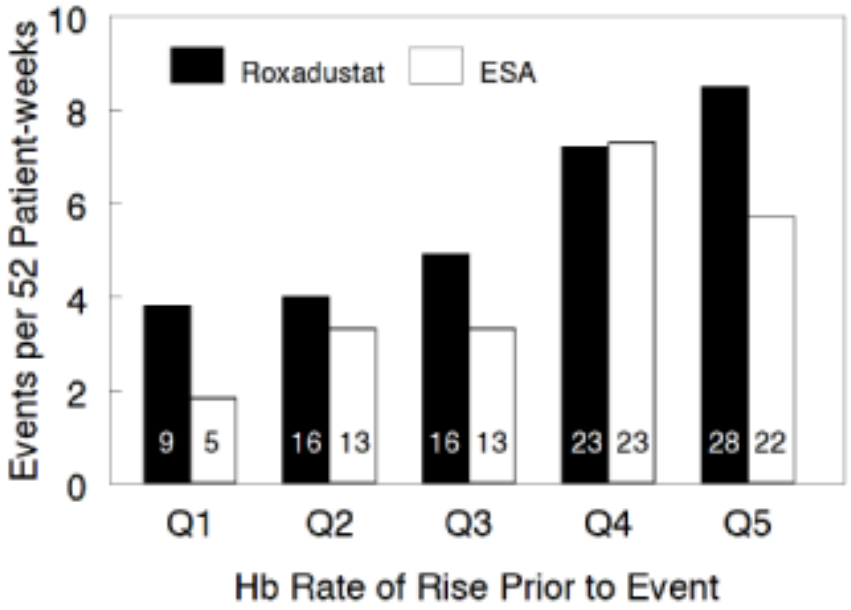
Analyse de la FDA : évènements thrombo-emboliques AV

Relation évènements TE – pente de correction de l'Hb sur les 4 dernières semaines

Chez les NDD comme chez les DD : tendance pour plus d'évènements TE avec la pente la plus raide



NDD



DD

Données d’efficacité : anémie

Quel risque cardiovasculaire ?

Profil d’effets indésirables

Quel risque oncologique ?

Modèles « naturels » de stabilisation de HIF

Human Mutations		
PHD2	Mutation causing decreased function causes congenital erythrocytosis	Percy, M.J.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006
HIF2A	Mutation decreasing binding to PHD2 and VHL causes erythrocytosis	Van Wijk, R.; et al. *Haematologica* 2010 [49] Percy, M.J.; et al. *NEJM* 2008 [50]
VHL	Germline loss-of-function in VHL leading to erythrocytosis Polyglobulie de Chuvash	Gordeuk; et al. *Blood* 2011 [51]

CKO: conditional knockout; I/R: ischemic/reperfusion; EPO: erythropoietin; KO: knockout.

Risque HTAP

Risque de thrombose AV

Pas de majoration du risque de néoplasie connue

Kaplan et al. Int J Mol Sci 2019

Dans les études de phase 3

DAPRODUSTAT (ASCEND-ND) : alerte chez les NDD

Table 3. Adverse Events and Laboratory Values (Safety Population).

Variable	Daprodustat (N=1937)		Darbepoetin Alfa (N=1933)		Relative Risk (95% CI)	P Value*
	Value	No. of Events	Value	No. of Events		
Cancer-related death or tumor progression or recurrence	72 (3.7)	82	49 (2.5)	67	1.47 (1.03–2.10)	0.04

Singh et al. NEJM 2021

Quel risque oncologique ?

- Pas d'inhibition de FIH → up-régulation partielle de la voie
- Up-régulation seulement intermittente
- Modèle en gradient → « *levels of HIFα required for tumorigenesis exceed those required for erythropoiesis* »

Schödel et al. Nat Rev Nephrol 2019

→ À surveiller

Autres considérations

- HTAP
- Rétinopathie diabétique
- Progression de la MRC
- PKD

Two Phase 3 Studies on Ophthalmological Effects of Roxadustat versus Darbepoetin
YJ Sepah, Q Dong Nguyen, Y Yamaguchi et al.
Blood 2021 ; 138(22):2173-2184.

Johannes Schödel and Peter J. Ratcliffe. Mechanisms of hypoxia signalling : new implications for nephrology.
Nat Rev Nephrol 2019. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0182-z

IV. Conclusion

Conclusion

- Efficacité sur l'Hb et le métabolisme du fer : prouvée

- Sécurité cardiovasculaire montrée : *doute chez les patients stables en dialyse en phase de conversion*
- Risque lié à la surcorrection initiale à évaluer
- Pas d'effets mis en évidence *on target* et *off target*

- Pour quels patients serait-ce le plus adapté ?
- Intérêt chez les EPO-hyporépondeurs à évaluer

- Données en vie réelle

Avis commission de transparence de la HAS 30/03/2022 – RXD

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	« EVRENZO (roxadustat) est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique (MRC) ».
SMR Non traités par EPO NDD et incidents Pour les dialysés stables En cas de conversion	Dans le traitement des patients adultes présentant une anémie symptomatique associée à une MRC : - **IMPORTANT** uniquement chez les patients qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois. - **INSUFFISANT** dans les autres populations de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, c'est-à-dire : o tous les patients qui reçoivent déjà un traitement par ASE, qu'ils soient dialysés ou non, o les patients dialysés depuis au moins 4 mois qui ne sont pas déjà traités par un ASE.

Avis commission de transparence de la HAS 30/03/2022 – RXD

Place dans la stratégie thérapeutique	**Traitement de l'anémie symptomatique associée à une maladie rénale chronique uniquement chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois** Compte tenu des données disponibles en comparaison aux ASE, et notamment de l'absence d'un surrisque cardiovasculaire et de mortalité dans les études cliniques, la Commission considère qu'EVRENZO (roxadustat) est un traitement de 1ère intention, au même titre que les ASE, chez les patients adultes qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE), non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois.

Traitement de première ligne

Avis commission de transparence de la HAS 30/03/2022 – RXD

ASMR 5

la Commission de la transparence considère qu'EVRENZO (roxadustat) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) en comparaison aux agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) dans le traitement de l'anémie symptomatique associée à une MRC chez les patients adultes non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois et n'étant pas en cours de traitement par un ASE.