



SOCIETE DE PHARMACIE DE LYON

*Acteur de communication sur la santé
et le médicament*

Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie

Pr C Vinciguerra V.Chamouard
Conférence du 17 mars 2022



MHEMO

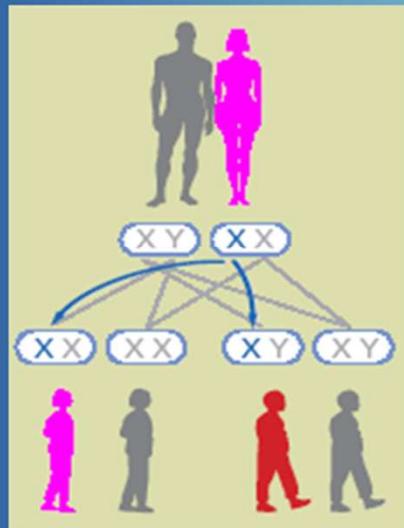


Hémophilie, notions générales

- La plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles rares (5 600 patients en France)
- Transmission récessive liée au chromosome X:
 - Les hommes sont atteints
 - Les femmes sont conductrices

Transmission de l'hémophilie

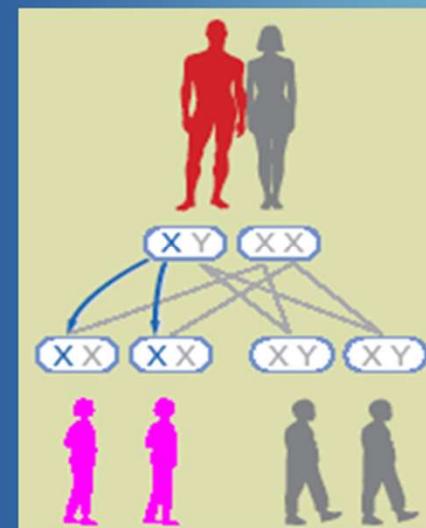
Mère Conductrice



50 % filles : **Conductrices**

50 % garçons: **Hémophiles**

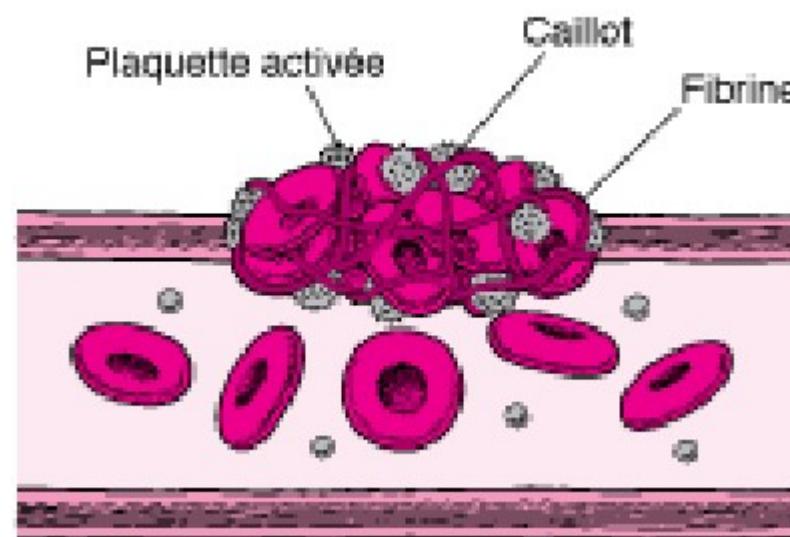
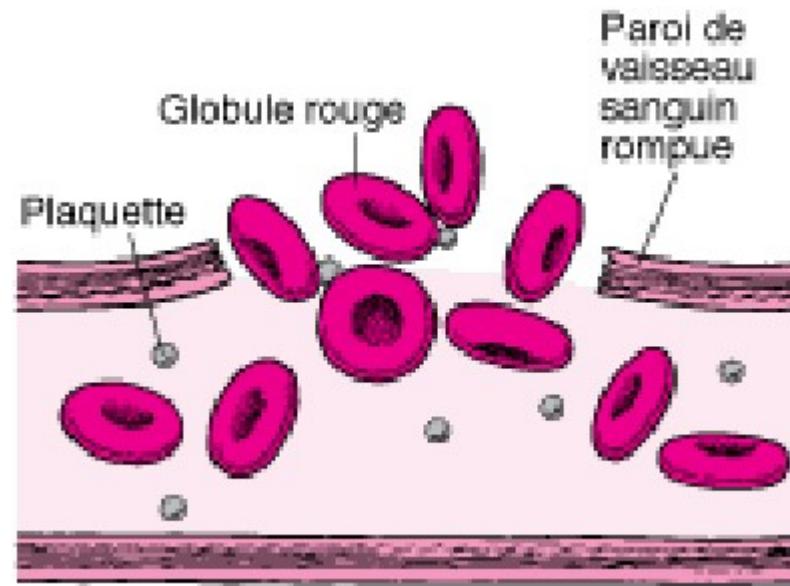
Père Hémophile

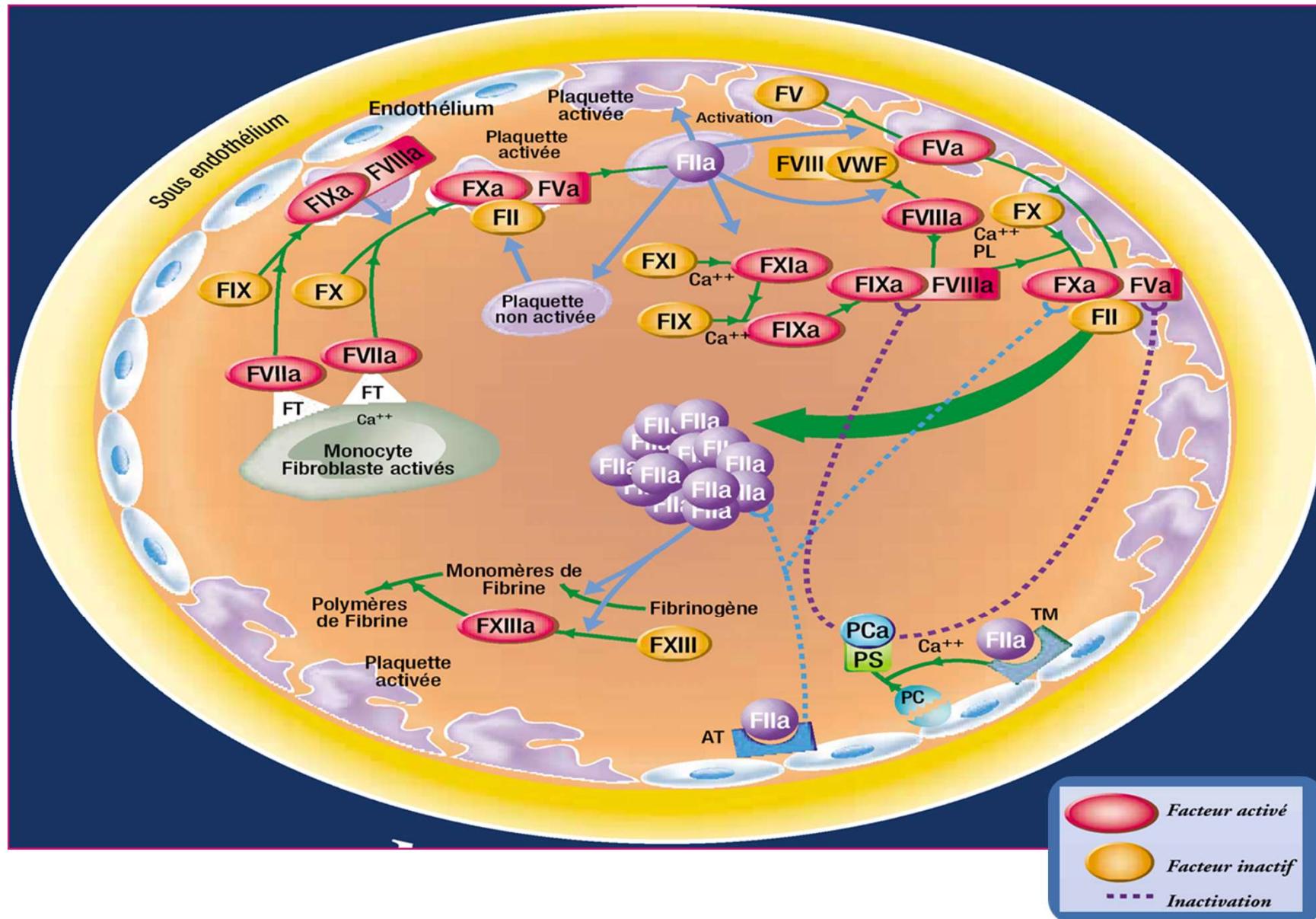


100 % filles : **Conductrices**

Hémophilie, notions générales

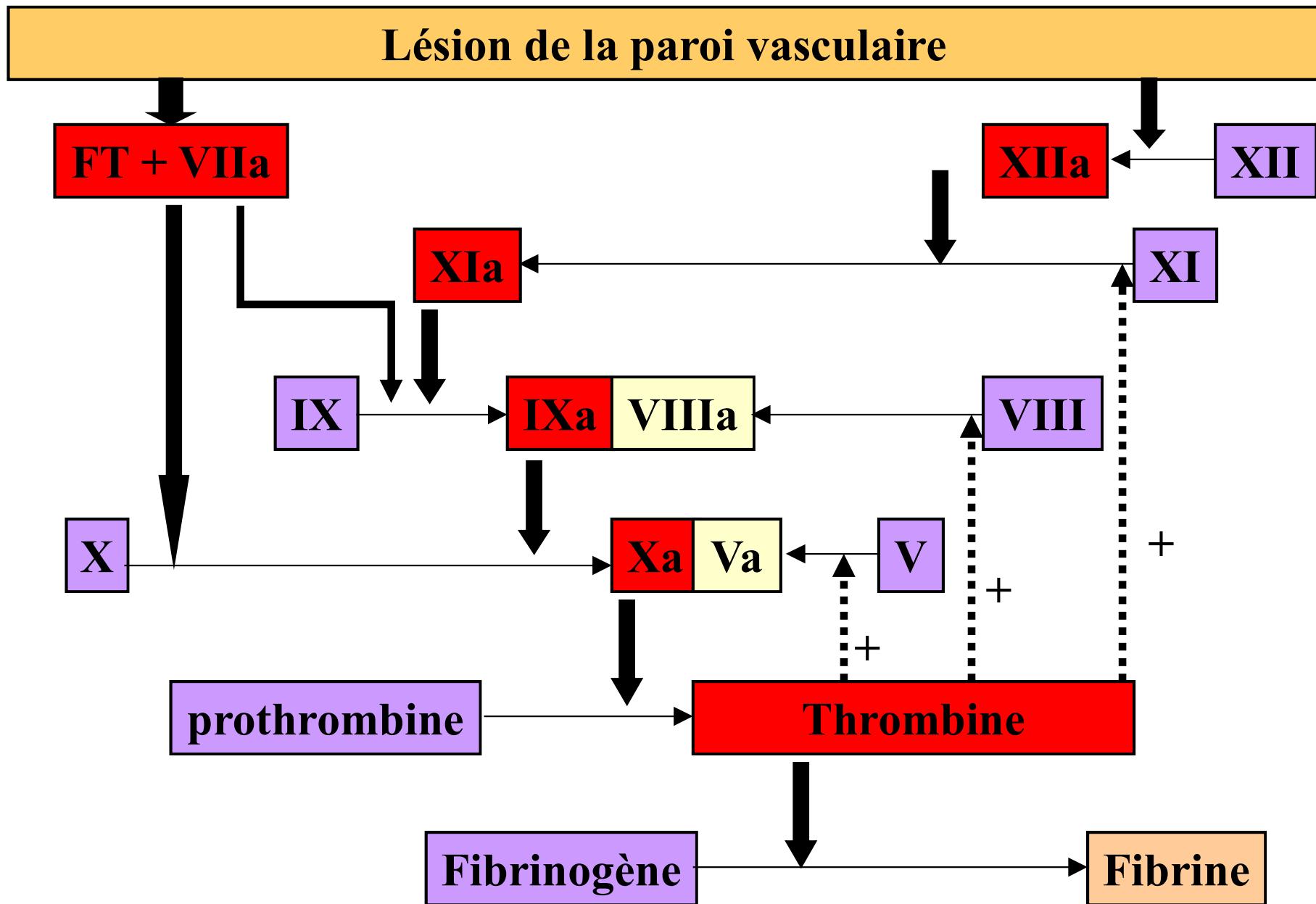
- Maladie hémorragique secondaire à un déficit en protéine de la coagulation
 - Hémophilie A : déficit en facteur VIII (85% des cas)
 - Hémophilie B : déficit en facteur IX (15% des cas)
- Coagulation: phénomène permettant de limiter la perte de sang au moment de la rupture d'un vaisseau sanguin
- Fait intervenir des cellules (plaquettes sanguines) et des protéines, dont les facteurs VIII et IX





Voie exogène

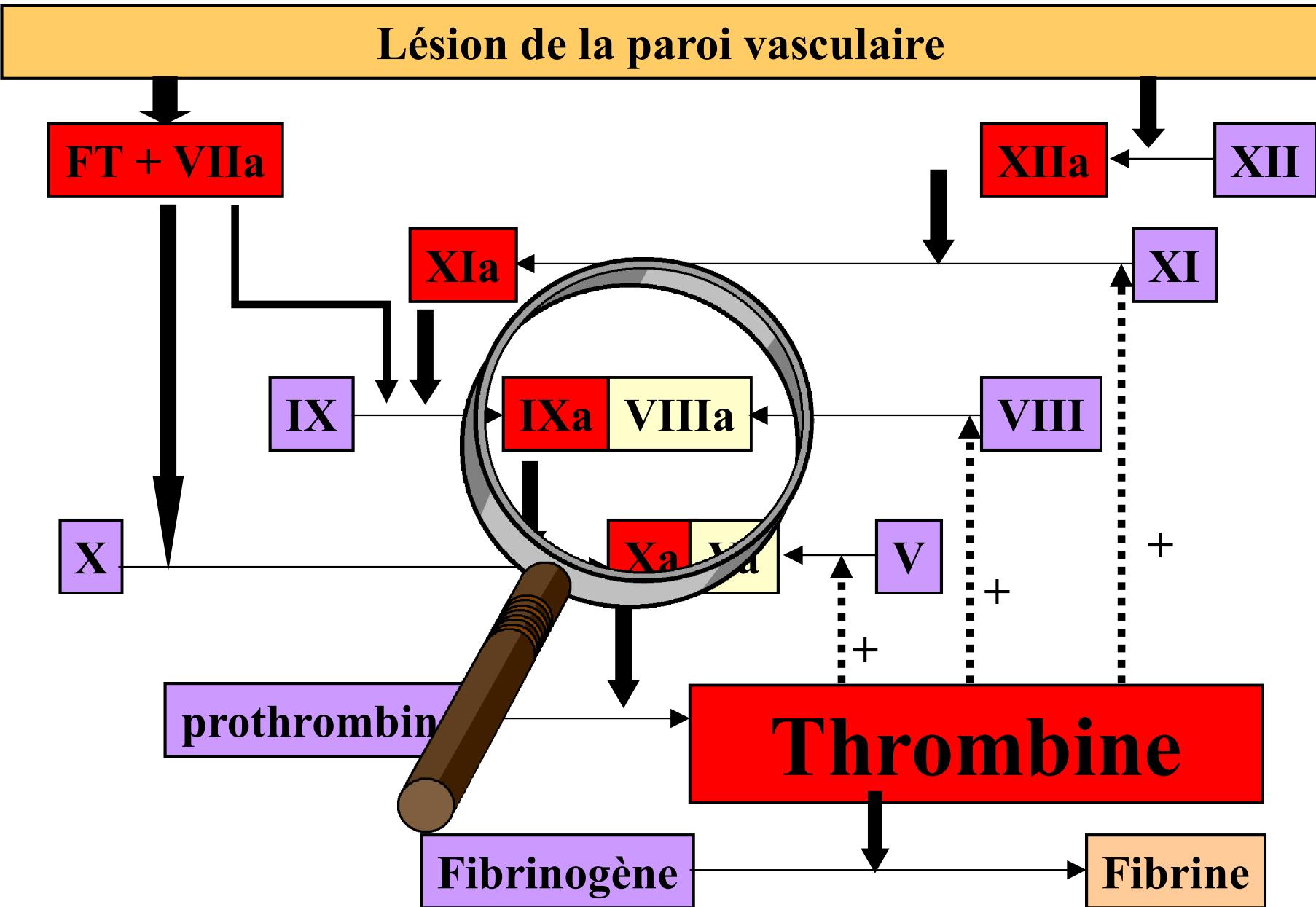
Voie endogène



Voie exogène

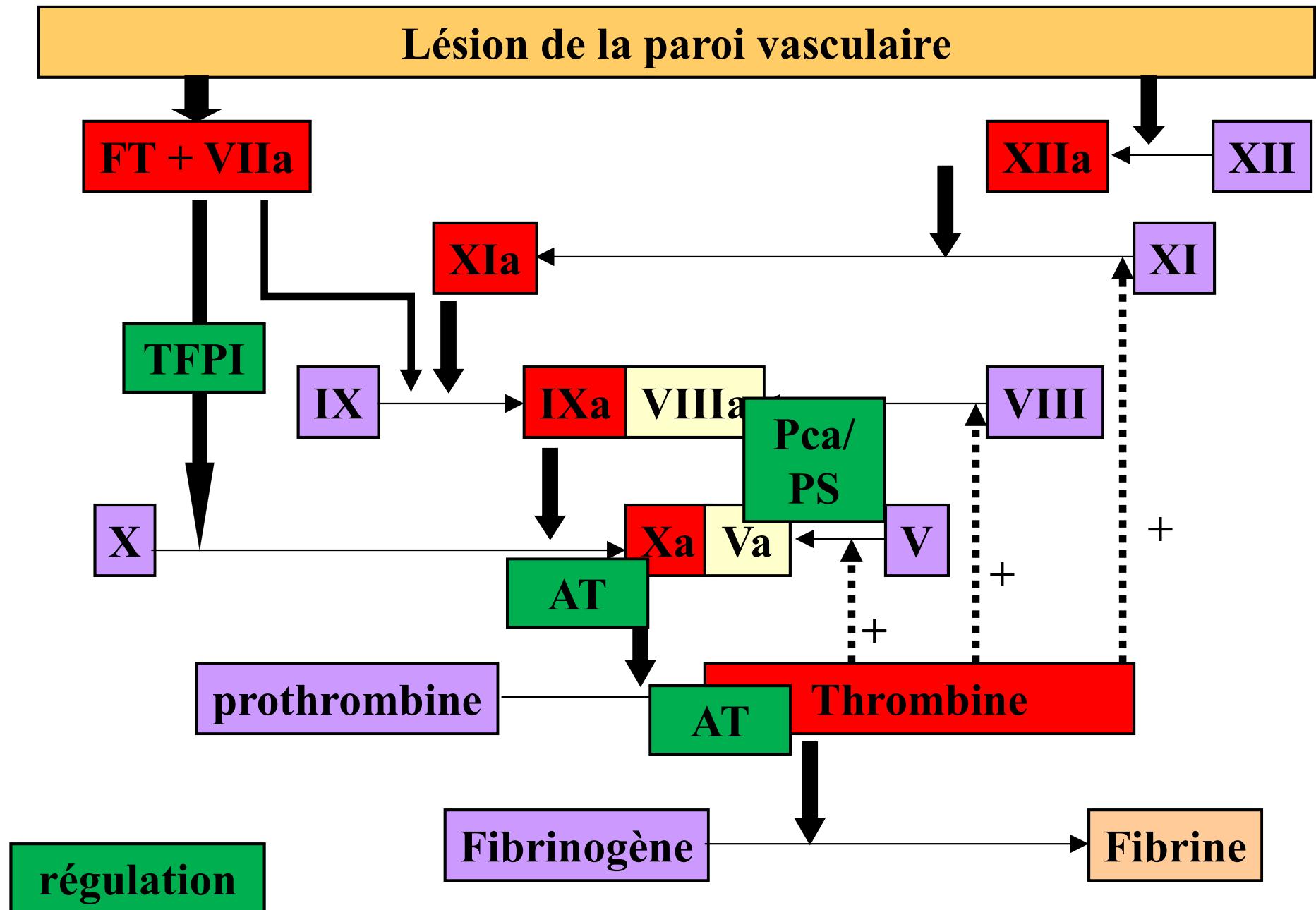
Voie endogène

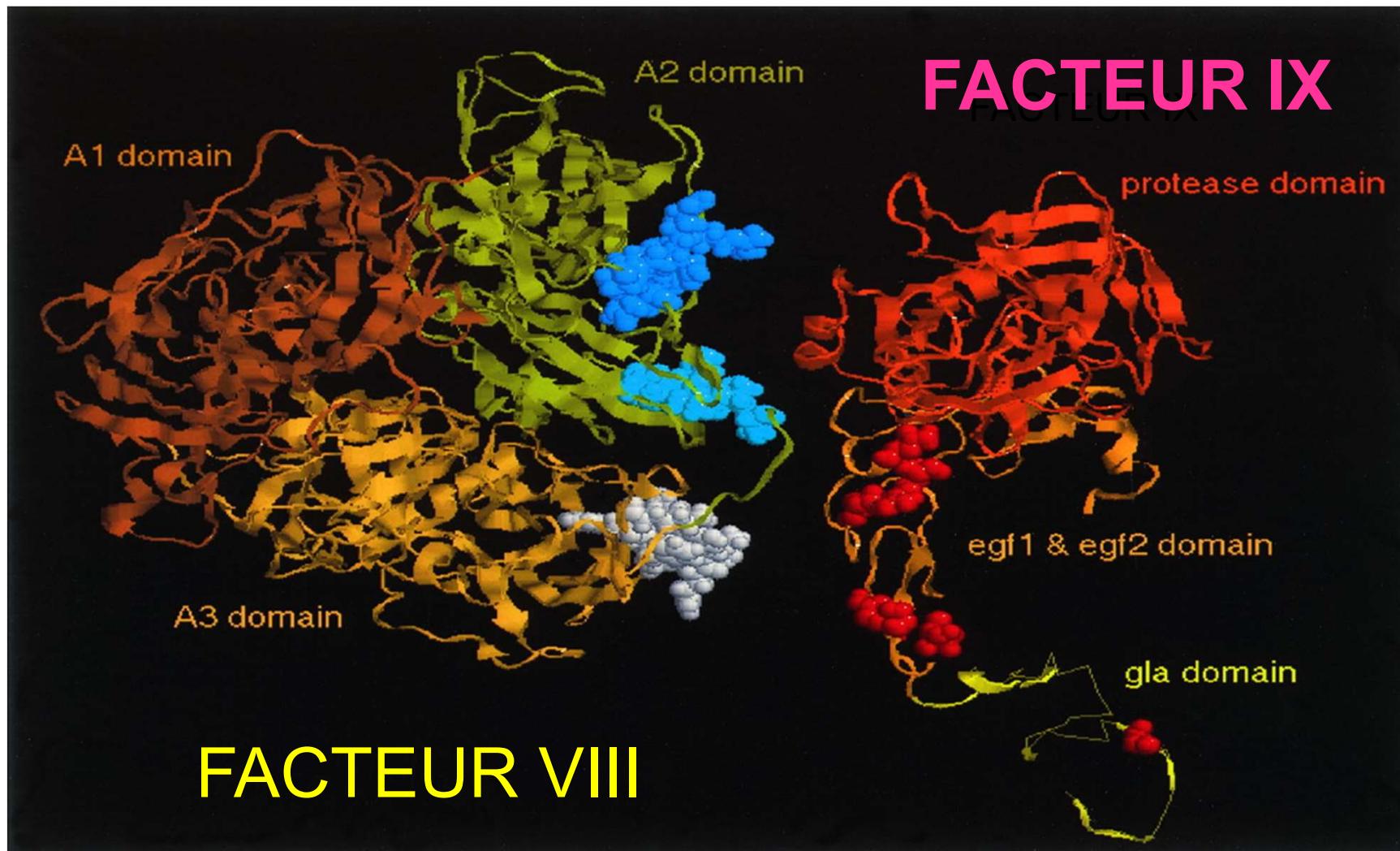
Lésion de la paroi vasculaire



Voie exogène

Voie endogène





Hémophilie, notions générales

- **3 DEGRE DE SEVERITE**

Liés directement à la sévérité du déficit en taux de FVIII ou IX (VN = 70 à 120 %)

- * forme sévère: activité <1%
- * forme modérée: entre 1 et <5%
- * forme mineure: entre 5 et 40%

Sévérité identique dans une même famille.

- **Manifestations hémorragiques:**

- Spontanées ou provoquées
- Extériorisées ou non extériorisées

Signes cliniques

LES SYMPTOMES ET LES SIGNES D'ALERTE

Type d'accident hémorragique	Symptômes et signes d'alerte
<u>Hémorragie</u> intra-crânienne	Maux de tête, vomissements, troubles de la vue, du comportement et de la sensibilité, somnolence...
<u>Hémorragie</u> intra-abdominale	Douleur au ventre, vomissements de sang, selles noires, pâleur, sensation de malaise...
<u>Hémarthrose</u>	Douleur, chaleur, gonflement, limitation des mouvements de l'articulation...
<u>Hématome</u> musculaire “ attention aux localisations à risque ”	Douleur, gonflement, chaleur, limitation des mouvements (signes de compression nerveuse si <u>hématome</u> important)...
<u>Hémorragies</u> externes (ex : saignement de nez, ou coupure)	Ecoulement de sang



Hémophilie = saignement plus long et plus intense

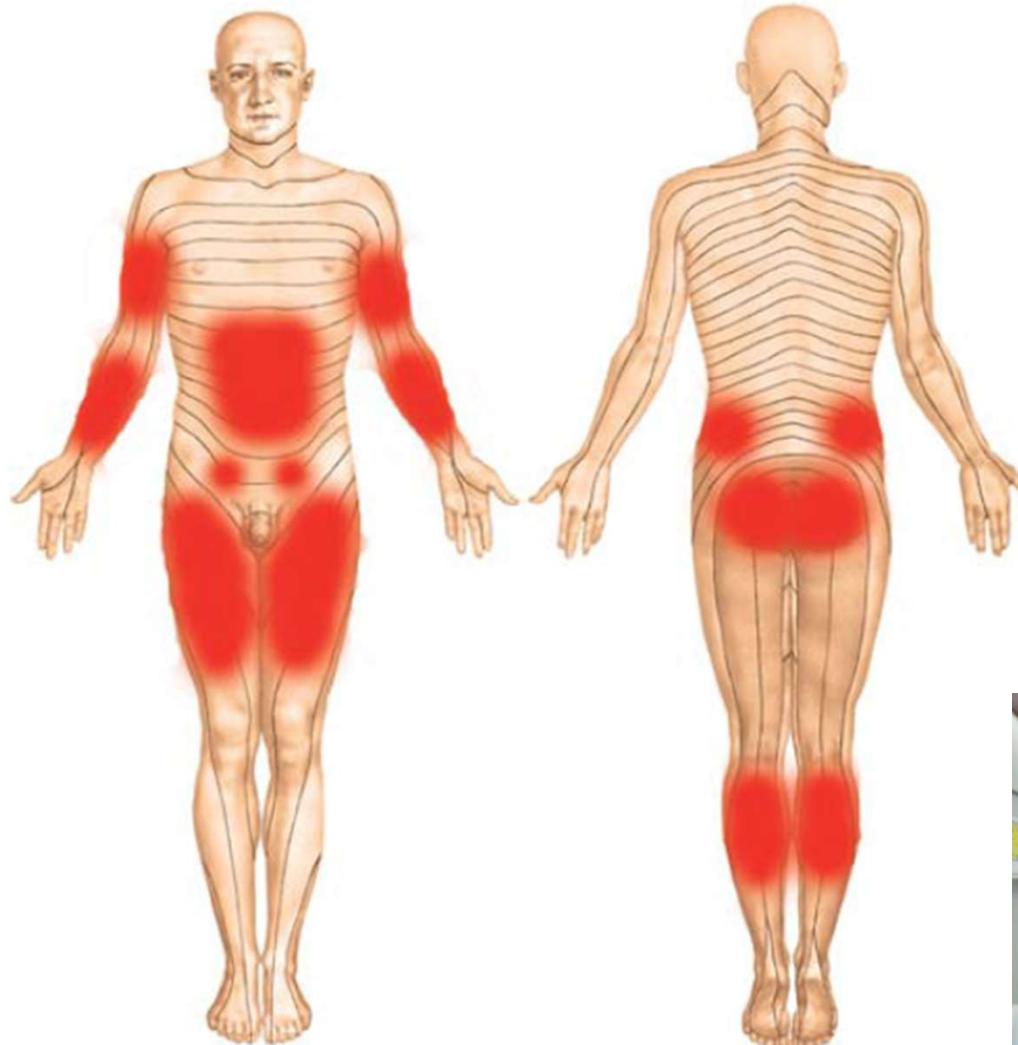
Hémophilie : classification

Manifestations en l'absence de traitement

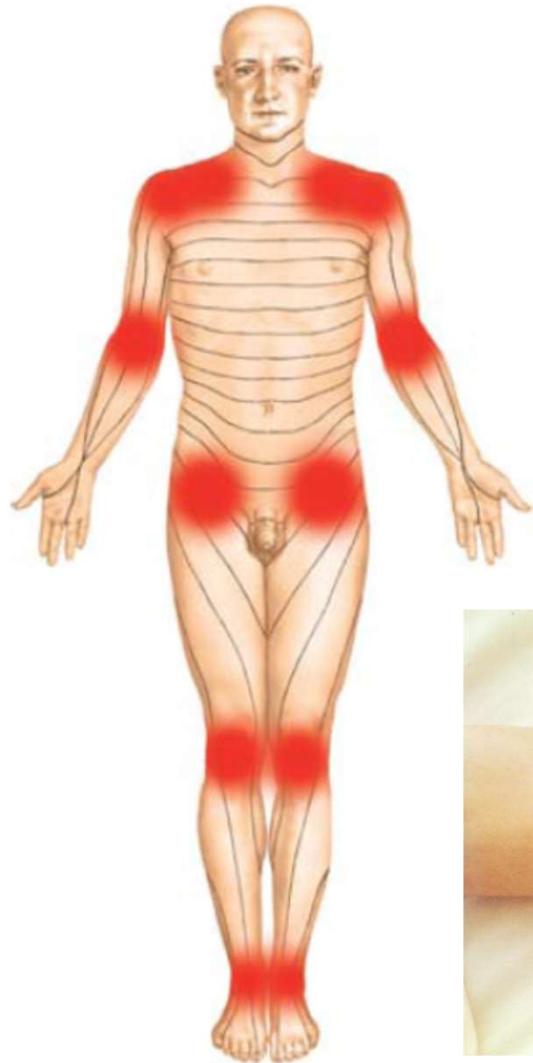
Classification	Sévère	Modérée	Mineure
Taux de FVIII ou FIX (en %)	<1%	1%–≤5%	>5%–<40%
Nombre d'épisodes hémorragiques	24–48 par an	4–6 par an	Peu fréquents
Cause des d'épisodes hémorragiques	Spontanés	Traumatisme mineur	Traumatisme important ou chirurgie

1. White et al. *Thromb Haemost*. 2001;85:560.

Localisation des hématomes



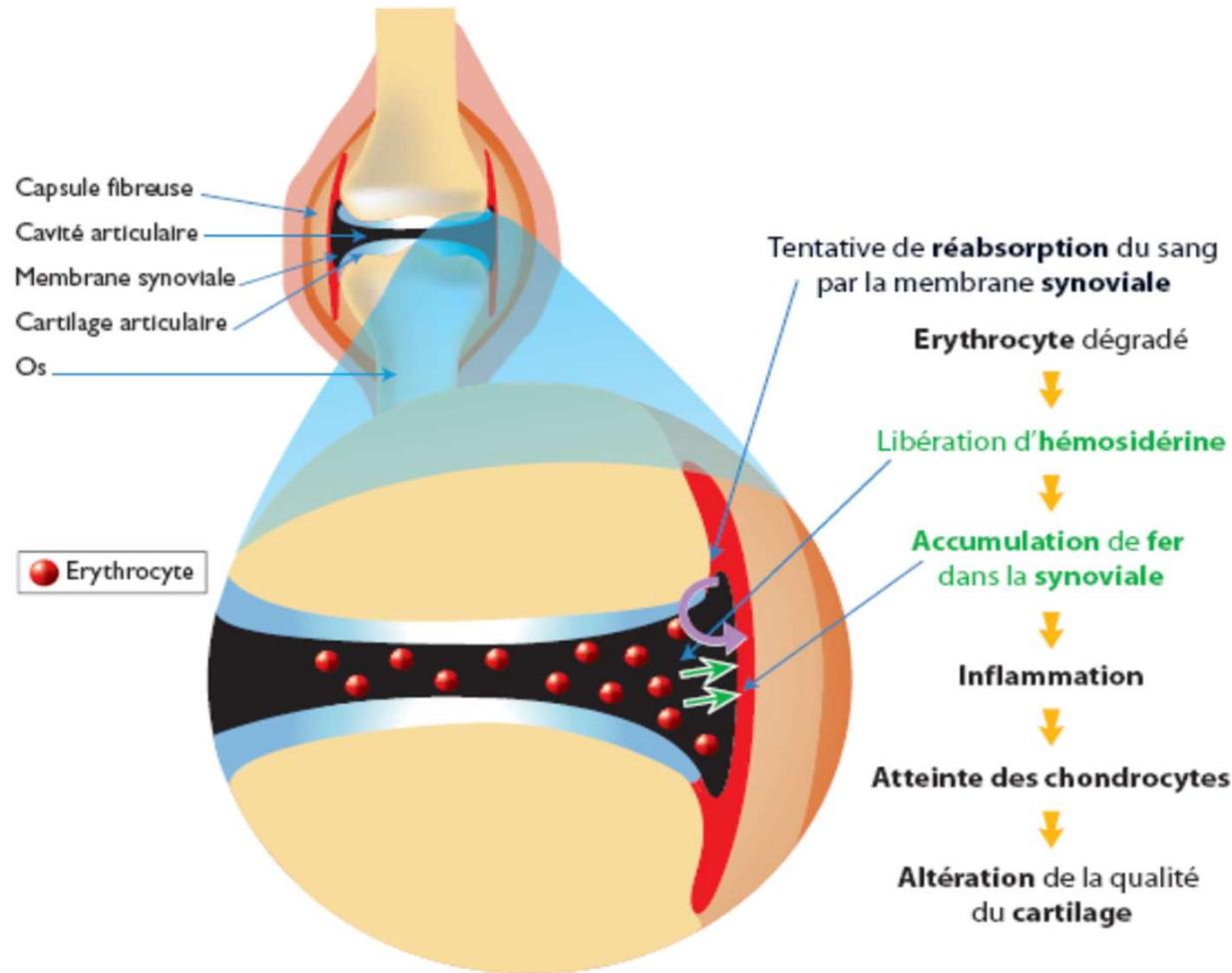
Principales localisations des hémarthroses



Genoux	45 %
Coudes	30 %
Chevilles	15 %
Poignets	3 %
Epaules	3 %
Hanches	2 %
Autres, dont petites articulations	2 %



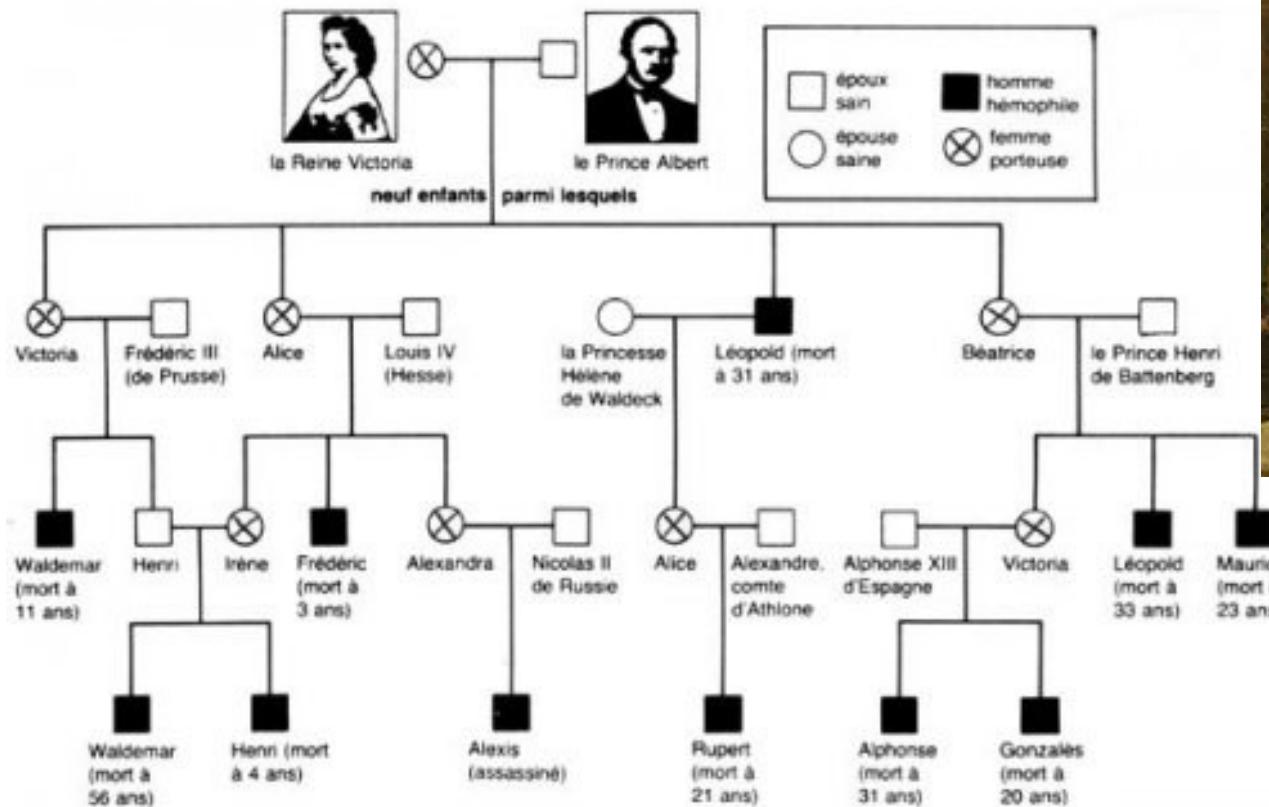
Processus de formation des hémarthroses



Complications = destruction des cartilages => blocage de l'articulation

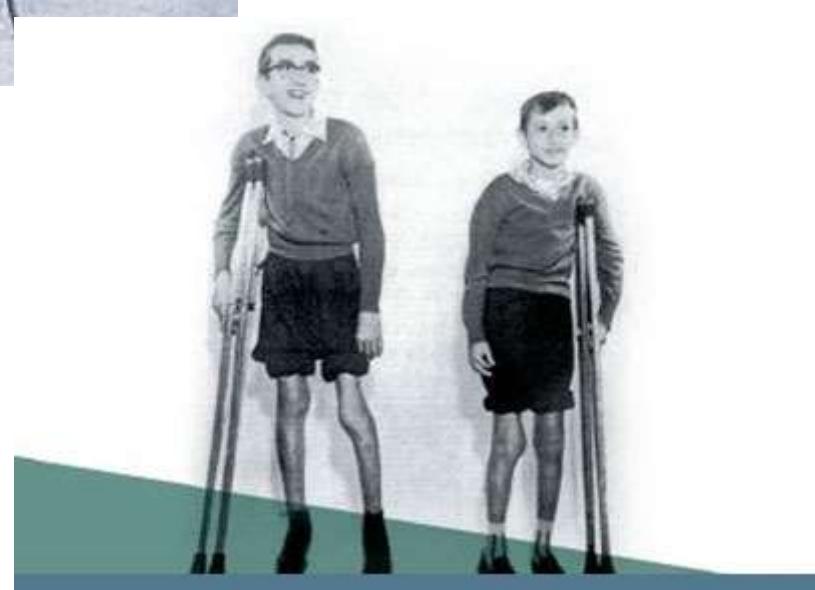
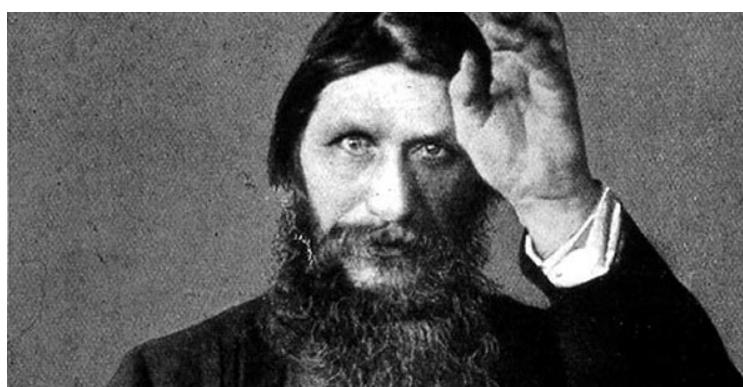
Hémophilie, notions générales

- **Maladie connue depuis très longtemps**
 - * Evoquée dans le Talmud (2^{ème} siècle avant JC)
 - * Hémophilie transmise par la Reine Victoria à de nombreuses cours royales en Europe



Hémophilie, notions générales

- **Maladie connue depuis très longtemps**
 - * Evoquée dans le Talmud
 - * Hémophilie transmise par la Reine Victoria à de nombreuses cours royales en Europe
- **Sans traitements efficaces pendant très longtemps**
 - * immobilisation
 - * aspirine pour lutter contre la douleur (!)
 - * absence de prise en charge en cas de saignements importants

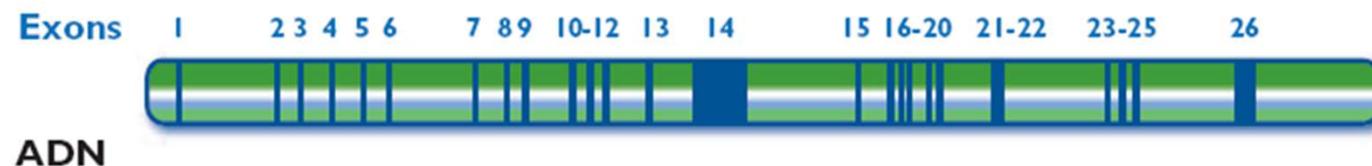


Pistes pour traiter l'hémophilie

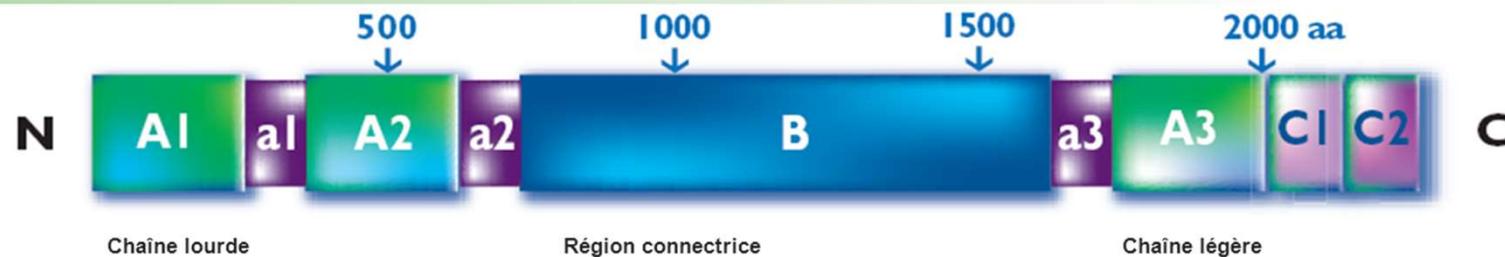
- **Il manque quelque chose dans le sang = il faut l'apporter**
- **Découvertes en fonction des avancées sur les origines de la maladie**
 - Maladie des vaisseaux (XIXème siècle)
 - Anomalie des plaquettes (début XXème siècle)
 - **1952:** Dr Pavlosky découvre qu'il existe 2 hémophilies
 - **Années 1960:** découverte des facteurs VIII et IX de la coagulation
 - **1983-1984:** découverte des gènes des facteurs VIII et IX

FACTEUR VIII DU GENE A LA PROTEINE

Représentation schématique du gène du facteur VIII

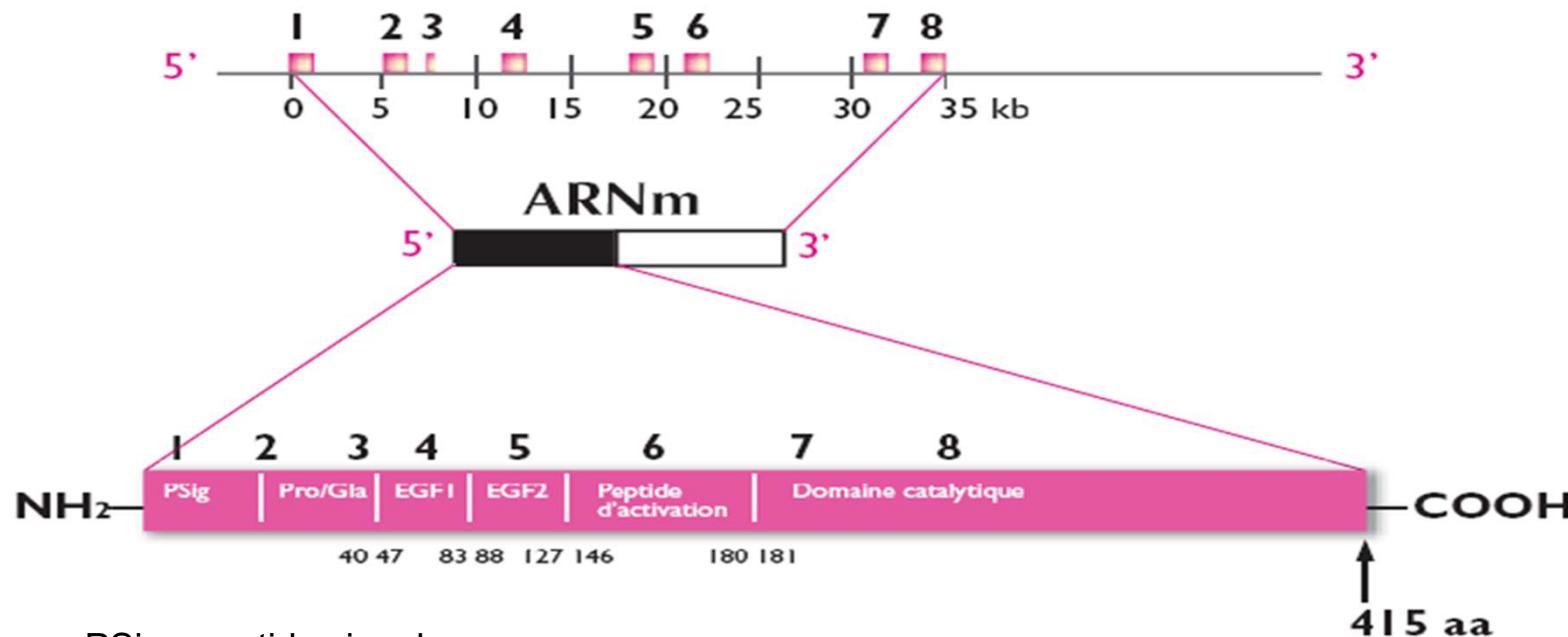


Représentation schématique des 6 domaines protéiques du facteur VIII



186 000 paires de bases, 26 exons

FACTEUR IX DU GENE A LA PROTEINE



PSig : peptide signal ;

Pro/Gla : propeptide et domaine GLA ;

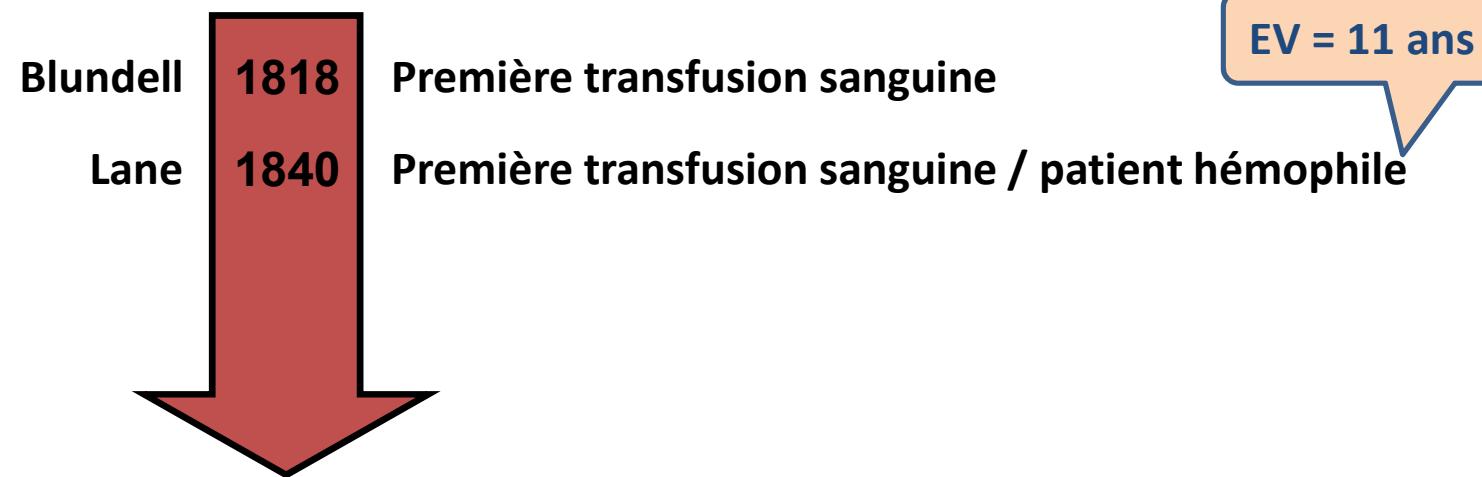
EGF1 : premier domaine EGF ou domaine EGF type B ;

EGF2 : 2e domaine ou domaine EGF type A ;

aa : acides aminés

35 000 paires de bases, 8 exons

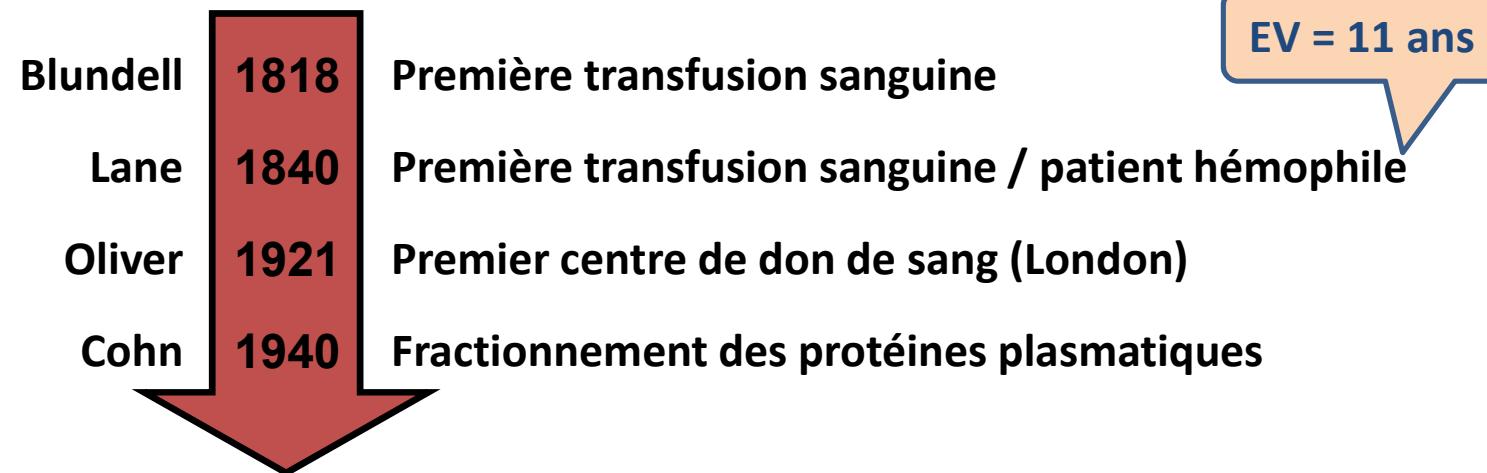
Historique des traitements de l'hémophilie



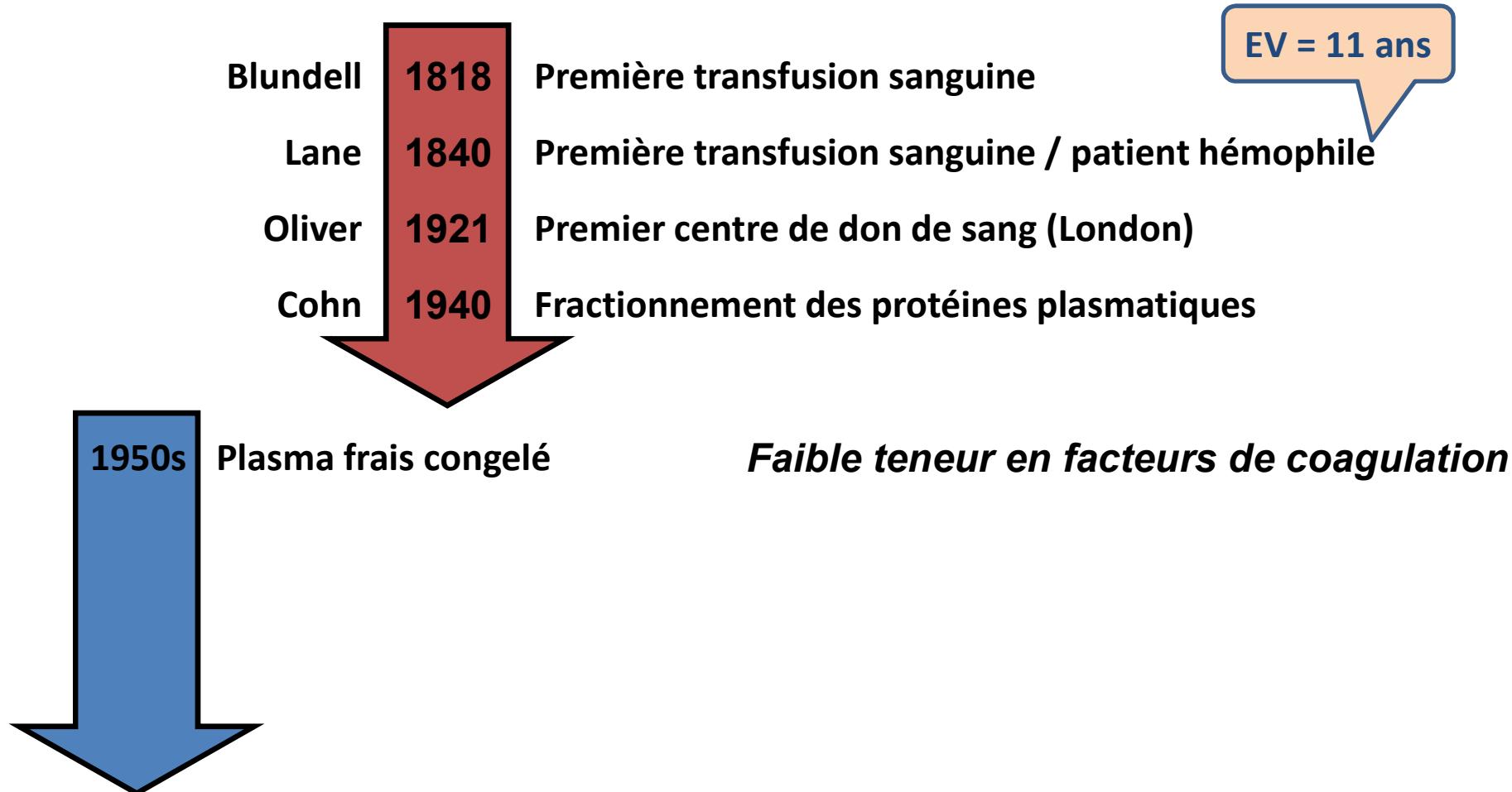
EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

Historique des traitements de l'hémophilie

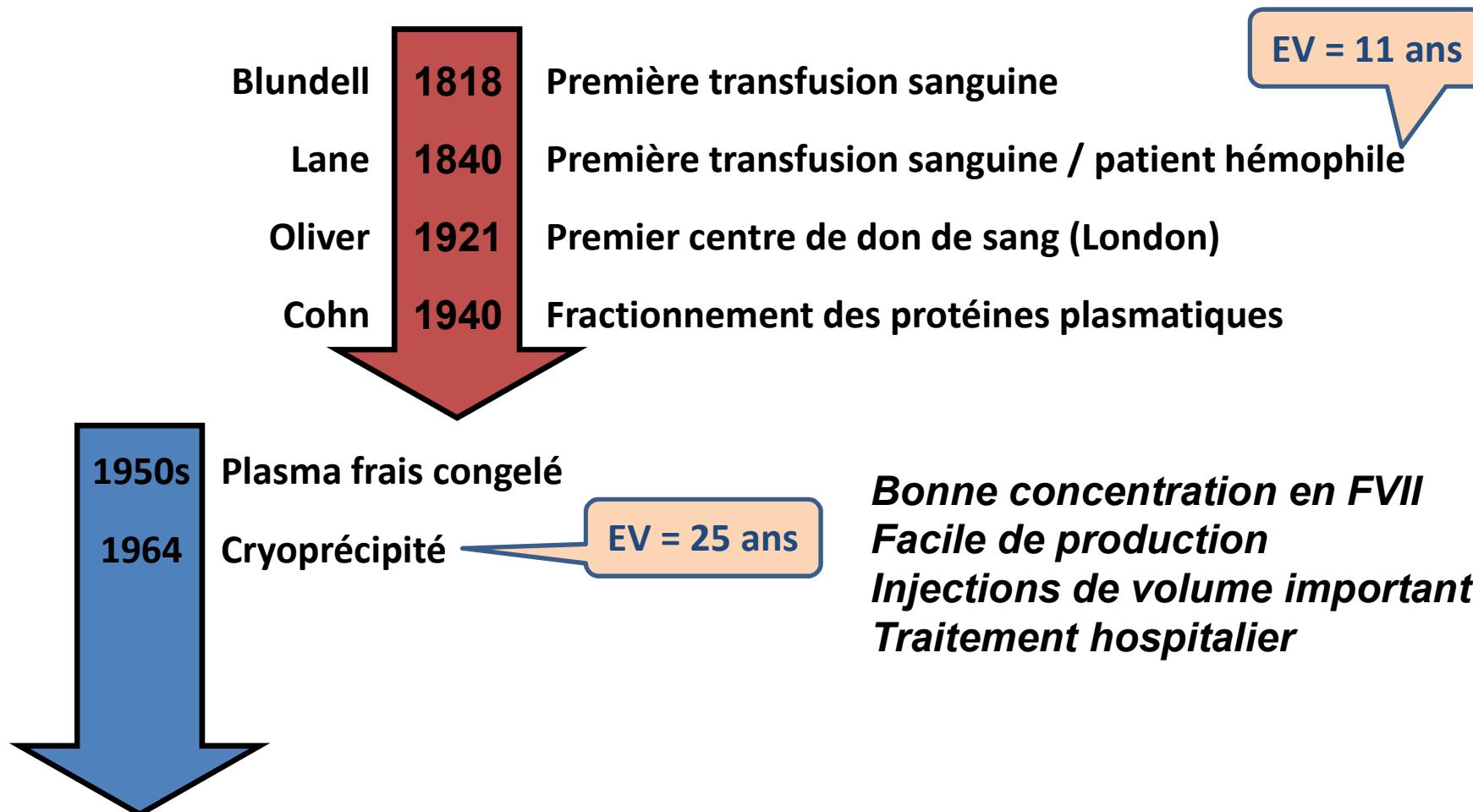


Historique des traitements de l'hémophilie



FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

Historique des traitements de l'hémophilie



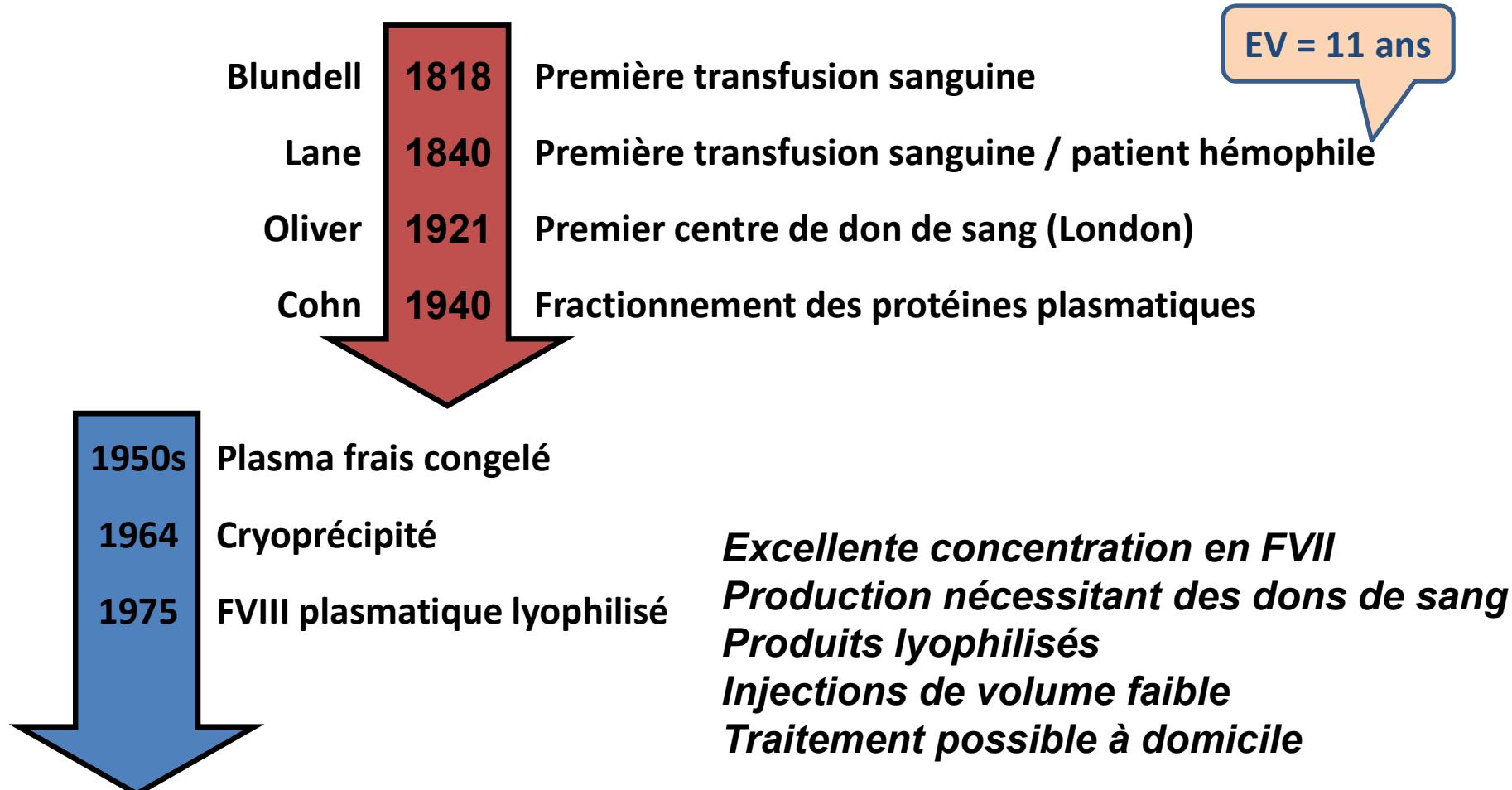
EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

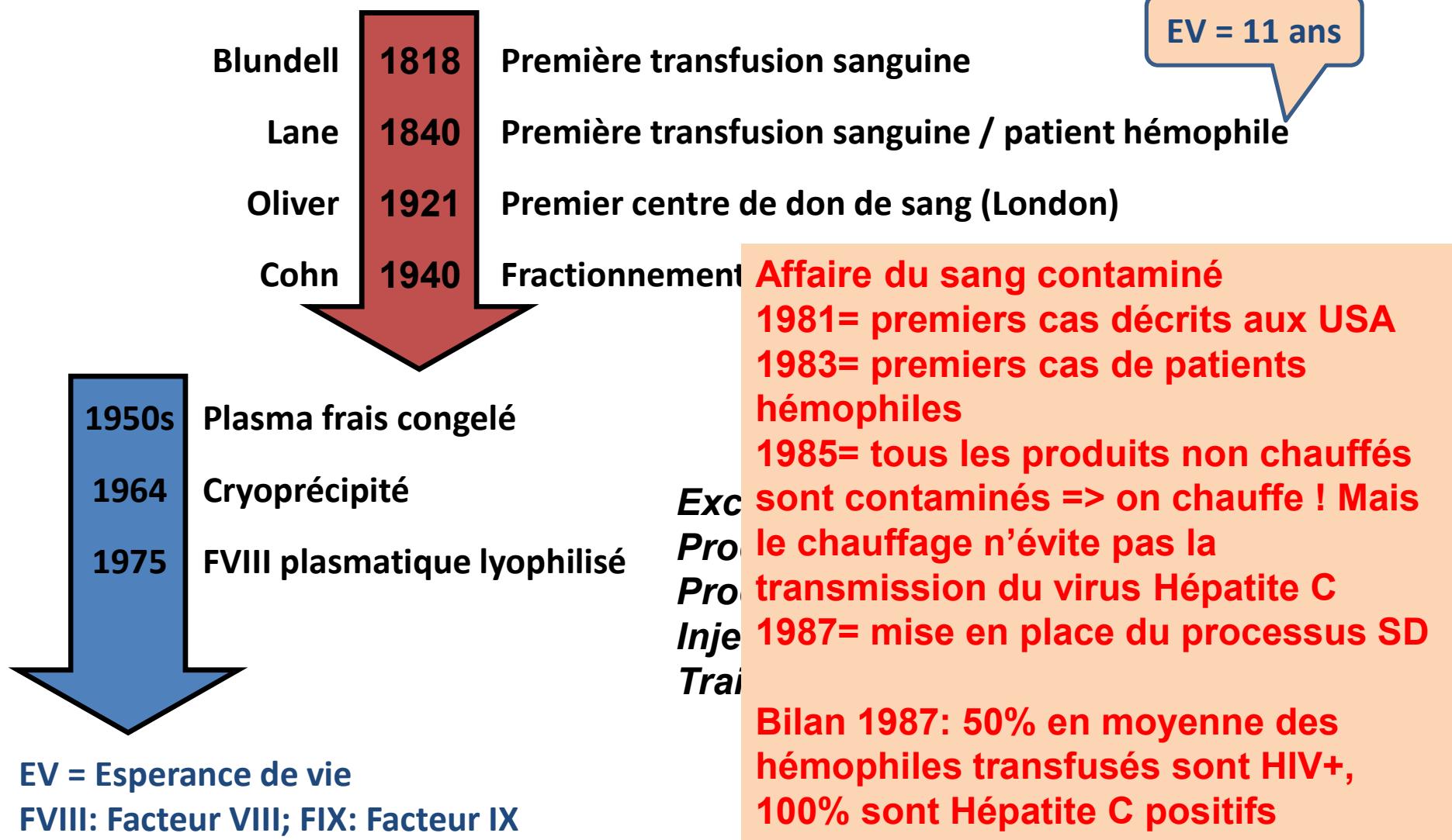
Bonne concentration en FVII
Facile de production
Injectons de volume important
Traitements hospitalier



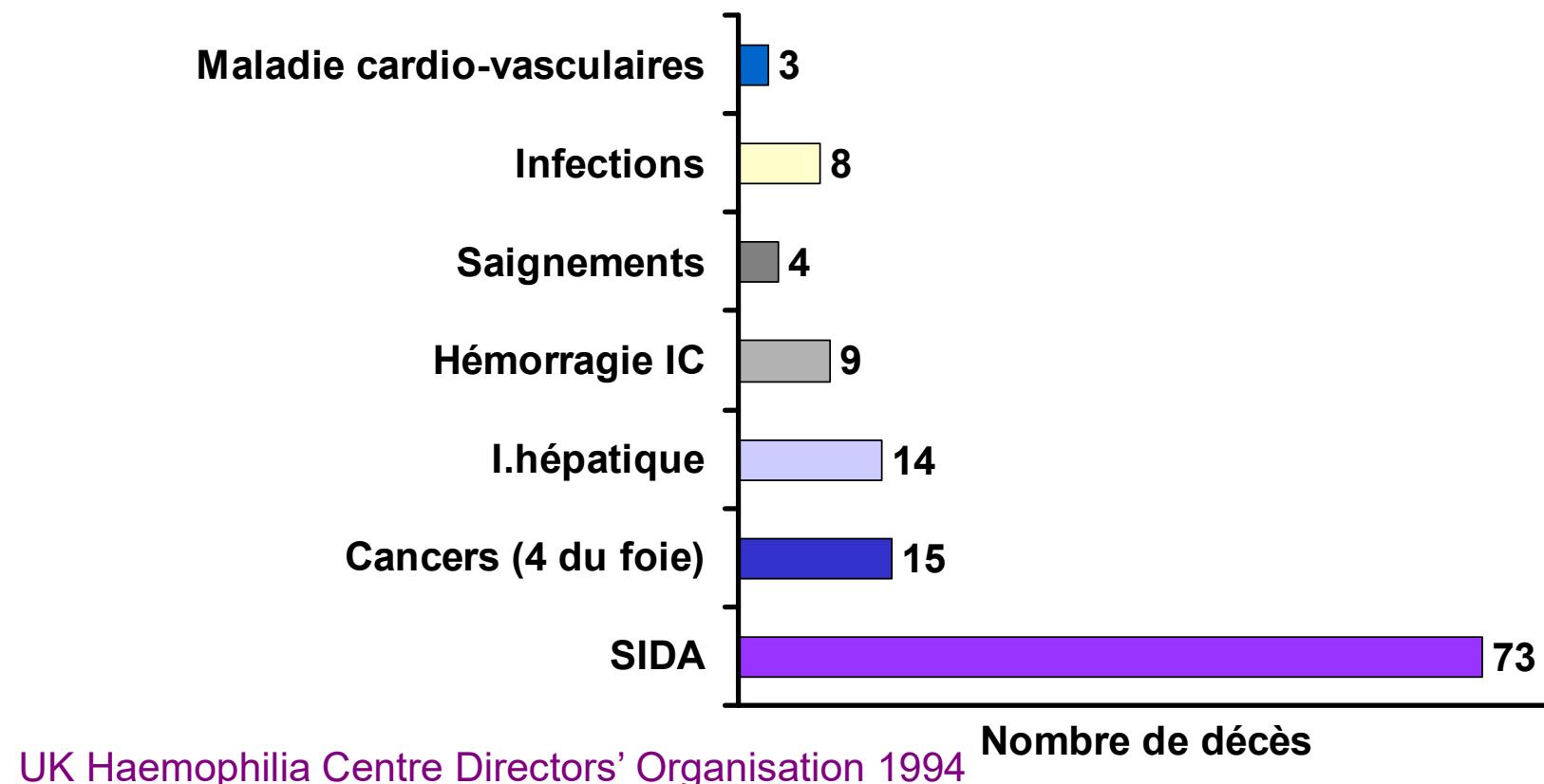
Historique des traitements de l'hémophilie



Historique des traitements de l'hémophilie

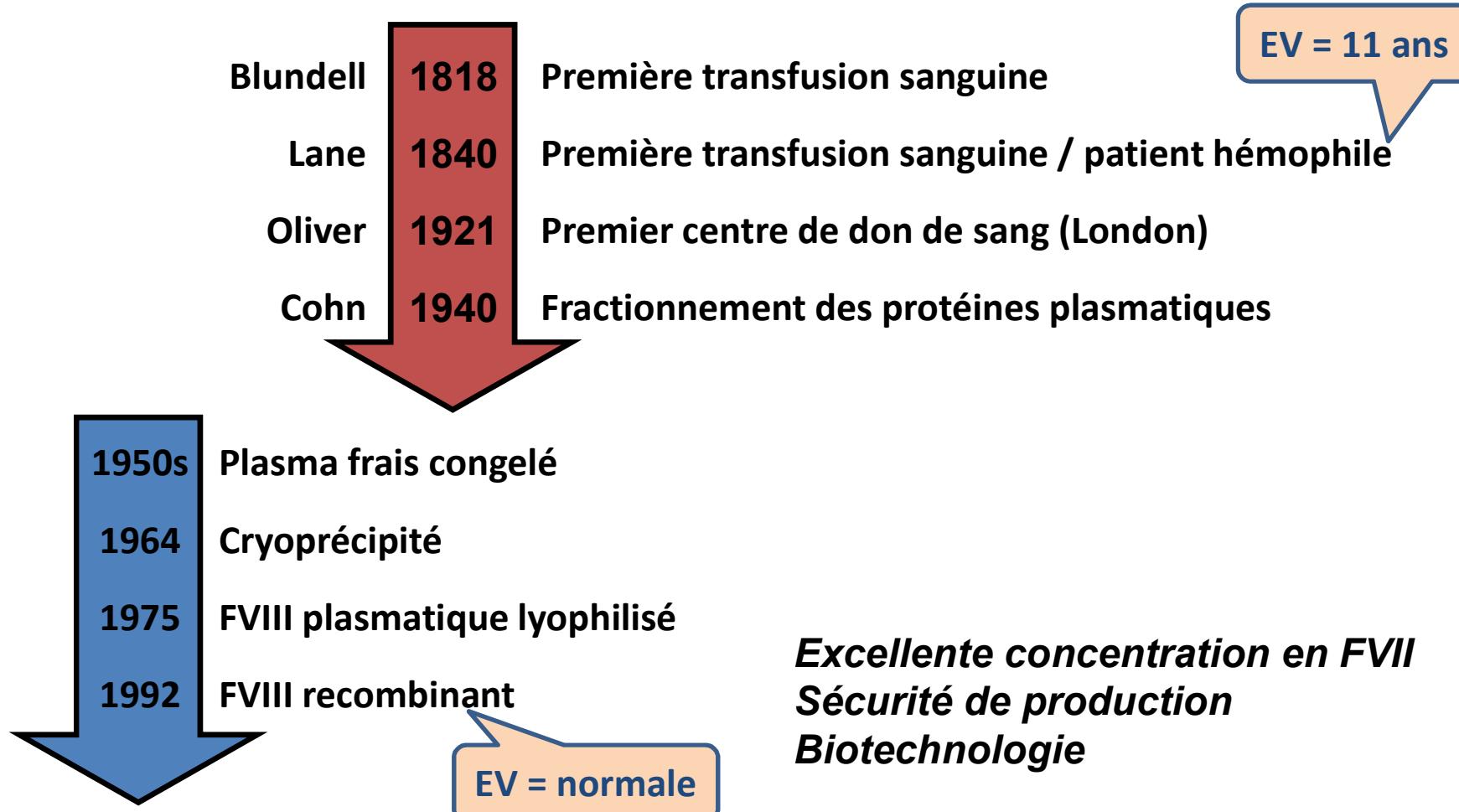


Principales causes de décès chez les patients hémophiles en 1994



2012: 1^{ère} cause de mortalité = complications / hépatite C

Historique des traitements de l'hémophilie

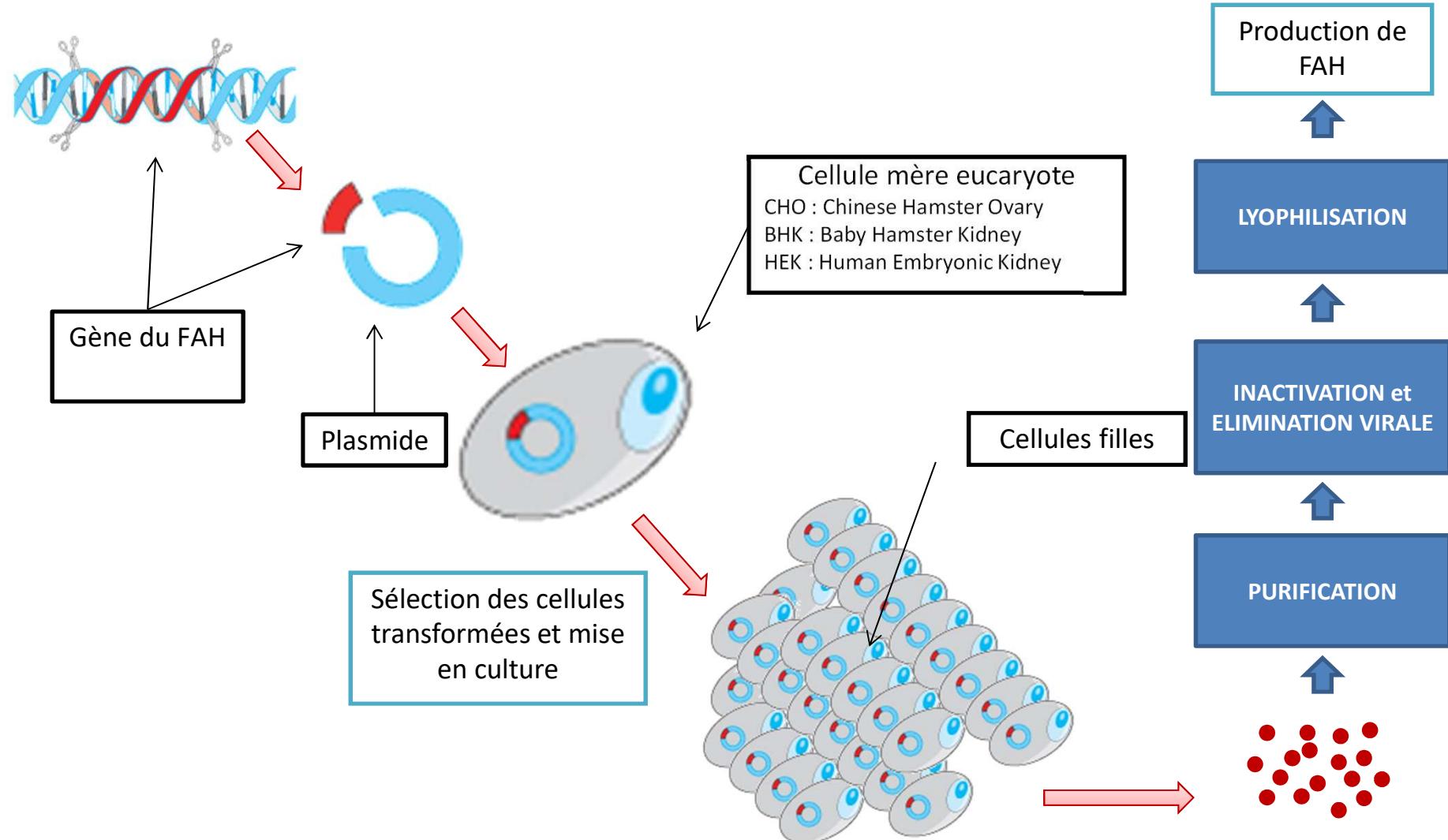


EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

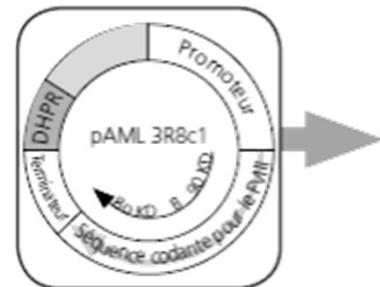
***Excellente concentration en FVII
Sécurité de production
Biotechnologie***

Production de FVIII/FIX recombinants

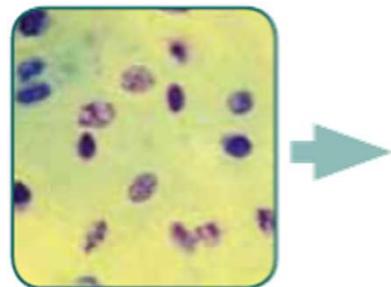


Production de FVIII/FIX recombinants

Culture cellulaire à grande échelle



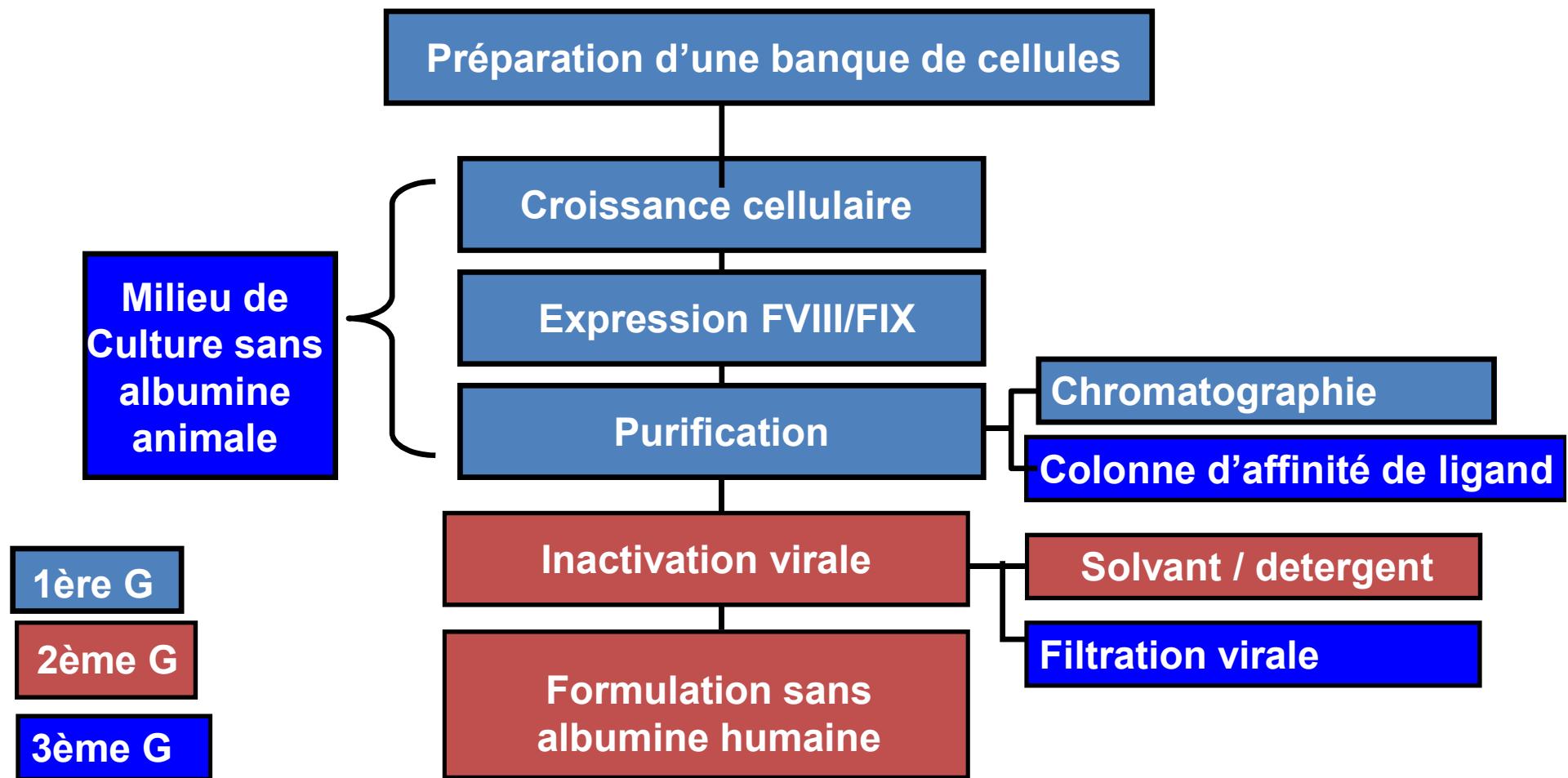
Plasmide viral avec gène total du FVIII humain intégré



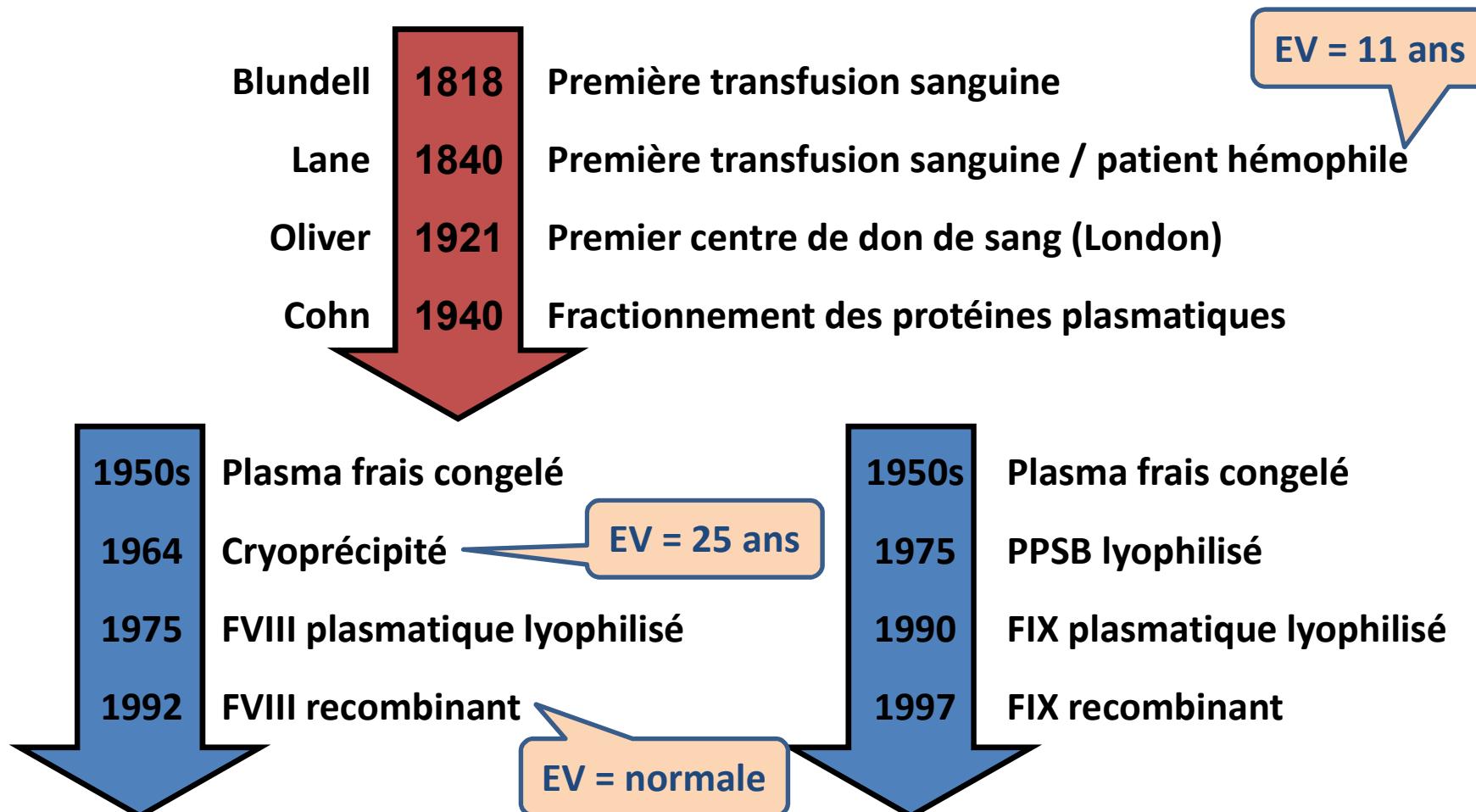
Plasmides intégrés dans l'ADN de cellules rénales de hamster nouveau-né
=> 150 copies/cellule



Améliorations des procédés de fabrication du rFVIII



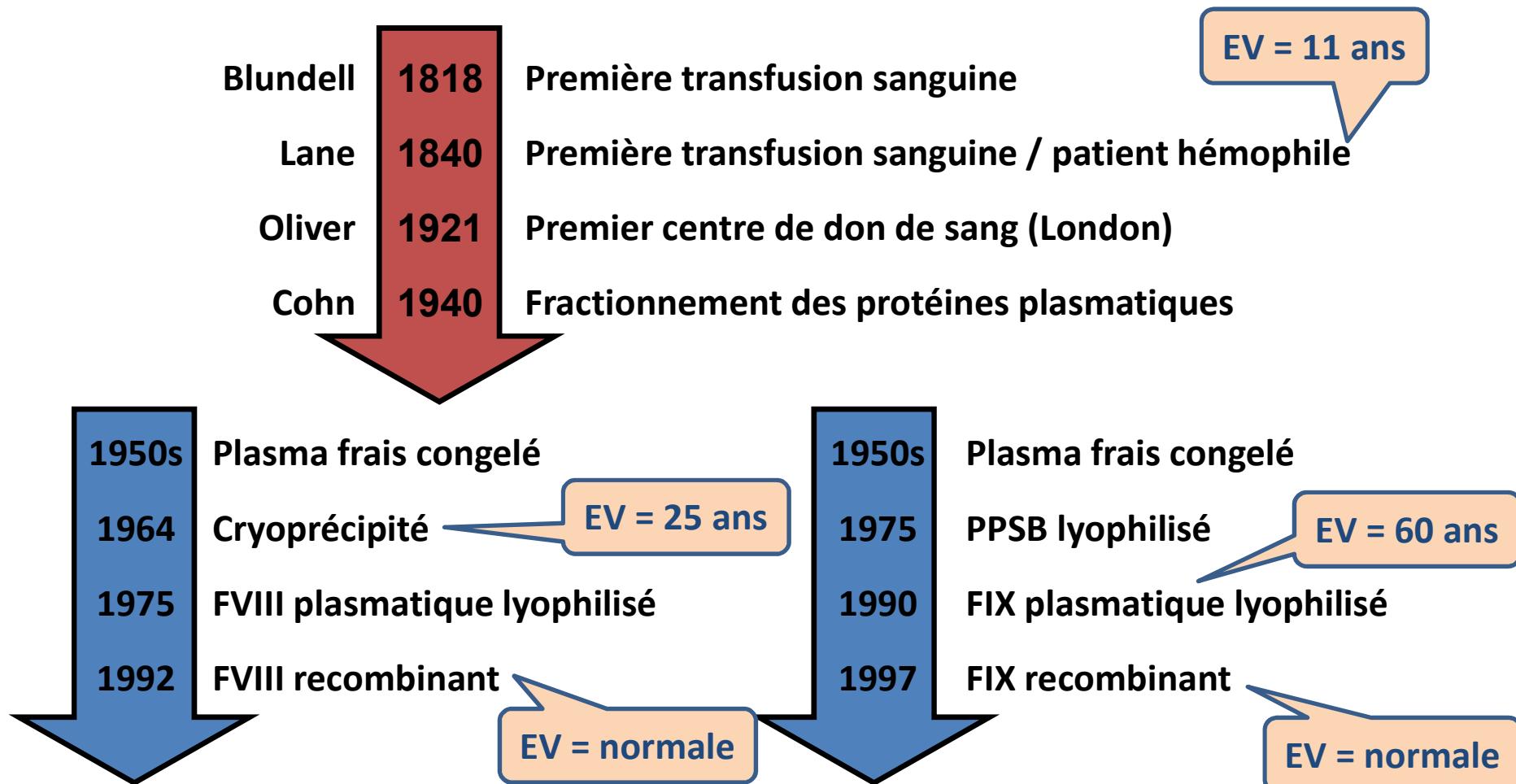
Historique des traitements de l'hémophilie



EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

Historique des traitements de l'hémophilie



EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

Grands principes de la prise en charge

- **Prise en charge globale**, médicale et psychologique, du patient et de sa famille
- **Traitements substitutifs**
- **Education thérapeutique primordiale**
 - Auto-traitement
 - Moyens de prévention
 - Traitement à domicile

Stratégies thérapeutiques en ambulatoire

2 modalités

A la demande

« je saigne, je me traite »

Traitement curatif

Lors d'un événement hémorragique

1-2 injections / épisode hémorragique

$\frac{1}{2}$ vie FVIII = 8h

Prophylaxie

Primaire ou secondaire

Traitement préventif

Systématique

1 à 3 injections / semaine

$\frac{1}{2}$ vie FIX = 12h

Grands principes de la prise en charge

- **Traitement IV**
- **Médicaments chers**
- **Injections 2-3 fois par semaine = transformer un hémophile sévère en hémophilie modéré ou mineur**

Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques:
HIV, hépatites A, B, C...

Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques: HIV, hépatites A, B, C...
- **Apparition d 'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation:** inhibiteur ou anticoagulant circulant.
 - Surtout chez les hémophiles sévères (30%) mais aussi chez les modérés/mineurs traités (10 à 15%)
 - très difficile à gérer quand taux d'inhibiteur très fort
 - Thérapeutiques alternatives

Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques: HIV, hépatites A, B, C...
- **Apparition d 'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation:** inhibiteur ou anticoagulant circulant.
 - Surtout chez les hémophiles sévères (30%) mais aussi chez les modérés/mineurs traités (10 à 15%)
 - très difficile à gérer quand taux d'inhibiteur très fort
 - Thérapeutiques alternatives

Comment améliorer ?

1- *Treatment substitutif*

Amélioration des protéines recombinantes

2- *Autres approches « classiques »*

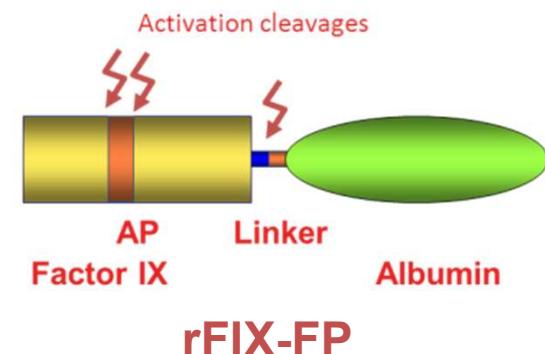
3- *Autres approches innovantes*

Améliorer les produits en allongeant la $\frac{1}{2}$ vie: exemple du FIX

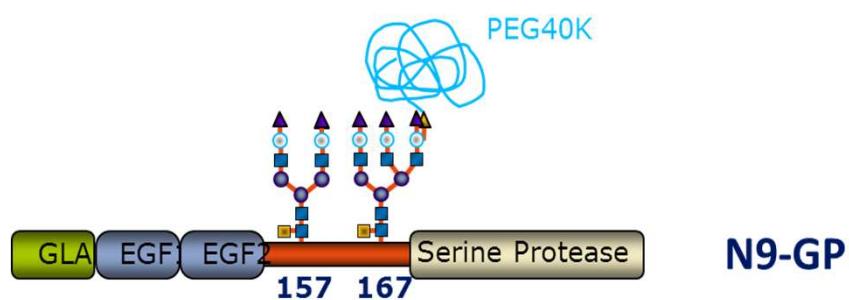
Différentes technologies pour allonger la demi vie :

- **Fusion :**

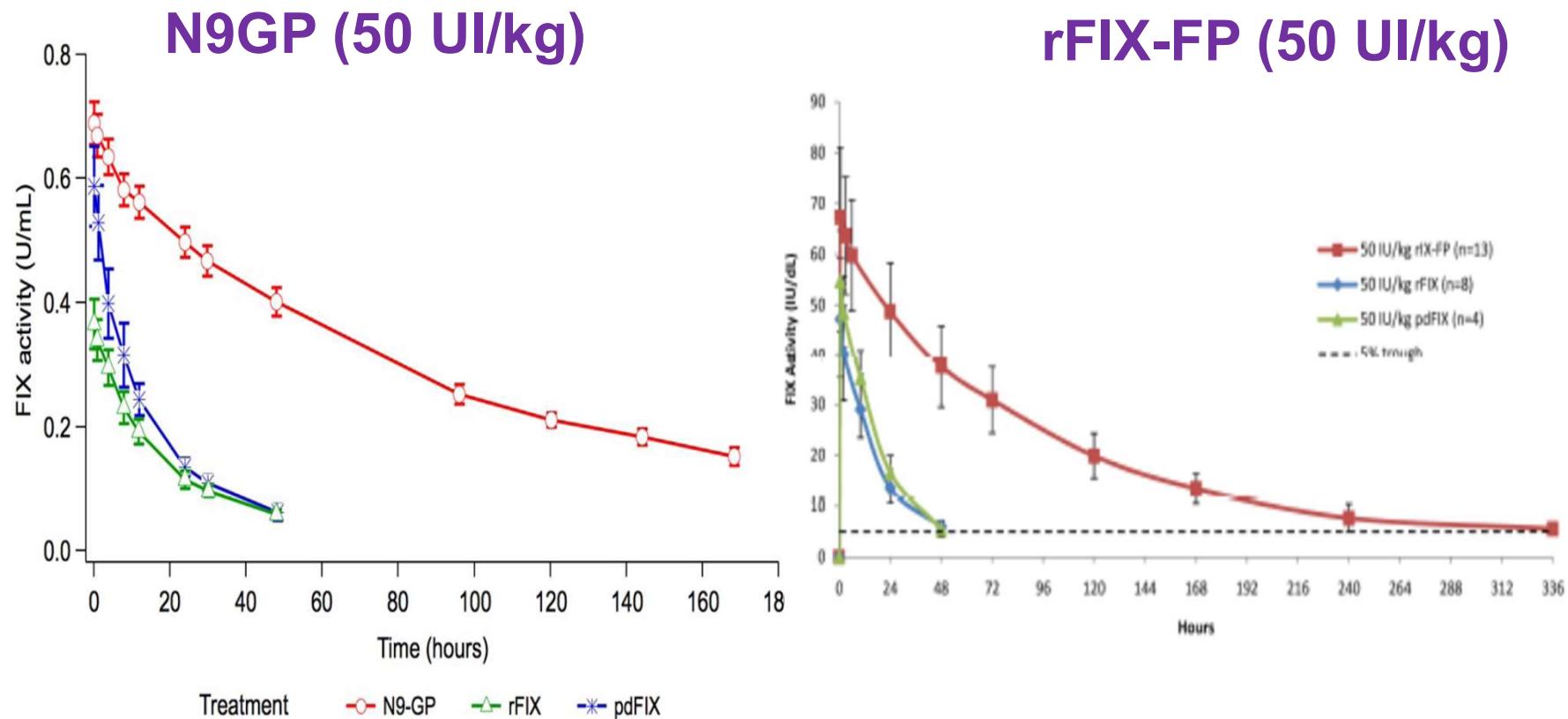
- À un fragment Fc d'immunoglobuline
- À l'albumine



- **Pegylation**



Profils PK comparatifs FIX



Negrier C *et al.* Blood 2011;118:2695–701

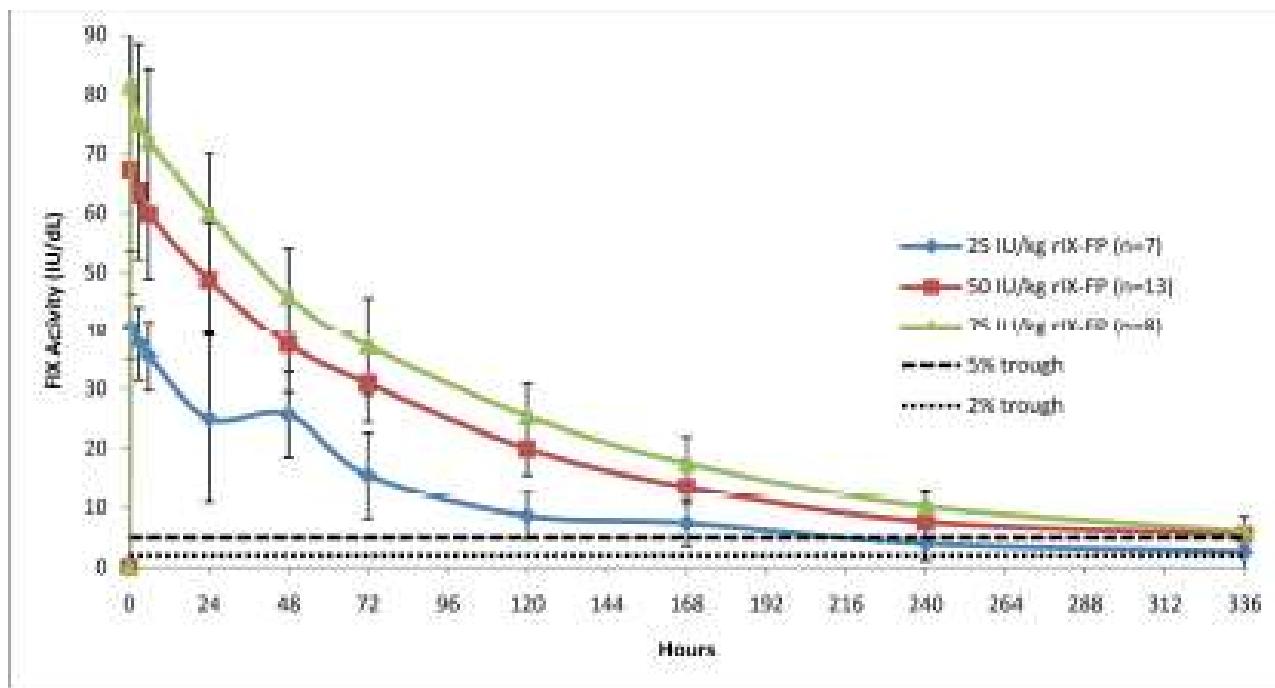
Santagostino *et al.* Blood 2012

Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Negrer, 2011) (Moyenne \pm écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (Moyenne \pm écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (Moyenne \pm écart type)
C_{max} (UI/dL)	70 ± 22	$69,28 \pm 13$	$47,5 \pm 12,9$
AUC (hxUI/mL)	$73,28 \pm 23,05$	$70,89 \pm 16,22$	$17 \pm 5,48$
Cl (ml/h/kg)	$0,74 \pm 0,21$	$0,75 \pm 0,19$	$3,44 \pm 0,83$
V_d (ml/kg)	$99,5 \pm 47,42$	$91,6 \pm 15$	$262 \pm 54,2$
$\frac{1}{2}$ vie (h)	$96,25 \pm 41,85$	$91,57 \pm 20,74$	$57,6 \pm 8,27$
Récupération (UI/dL par UI/kg)	$1,39 \pm 0,44$	$1,376 \pm 0,28$	$0,870 \pm 0,214$

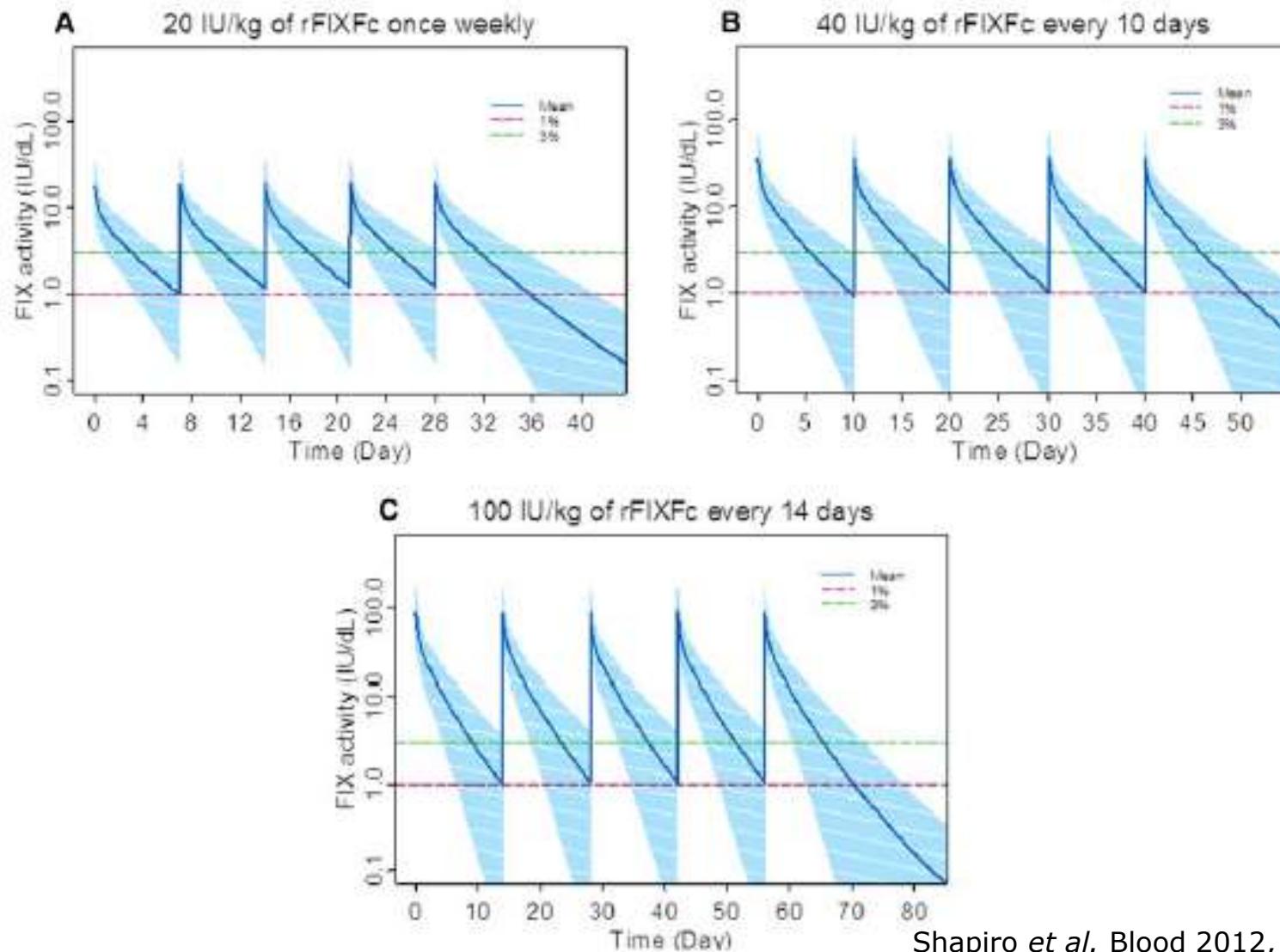
Pour une dose à 25 UI/kg :

Activité FIX résiduelle égale à **5%** obtenue en **168 heures**

Activité FIX résiduelle égale à **2%** obtenue en **336 heures**



Modélisation Monte Carlo (1000 patients)



Shapiro et al. Blood 2012, 111: 666-72.

Comment améliorer ?

1- *Treatment substitutif*

Amélioration des protéines recombinantes

2- *Autres approches « classique »*

3- *Autres approches innovantes*

Activation de la coagulation par voie alternative

Agents « by-passant », « shuntant », court-circuitant ...:

- Feiba® **complexe prothrombique activé** = II, IX et X, principalement sous forme non activée+ facteur VIIa

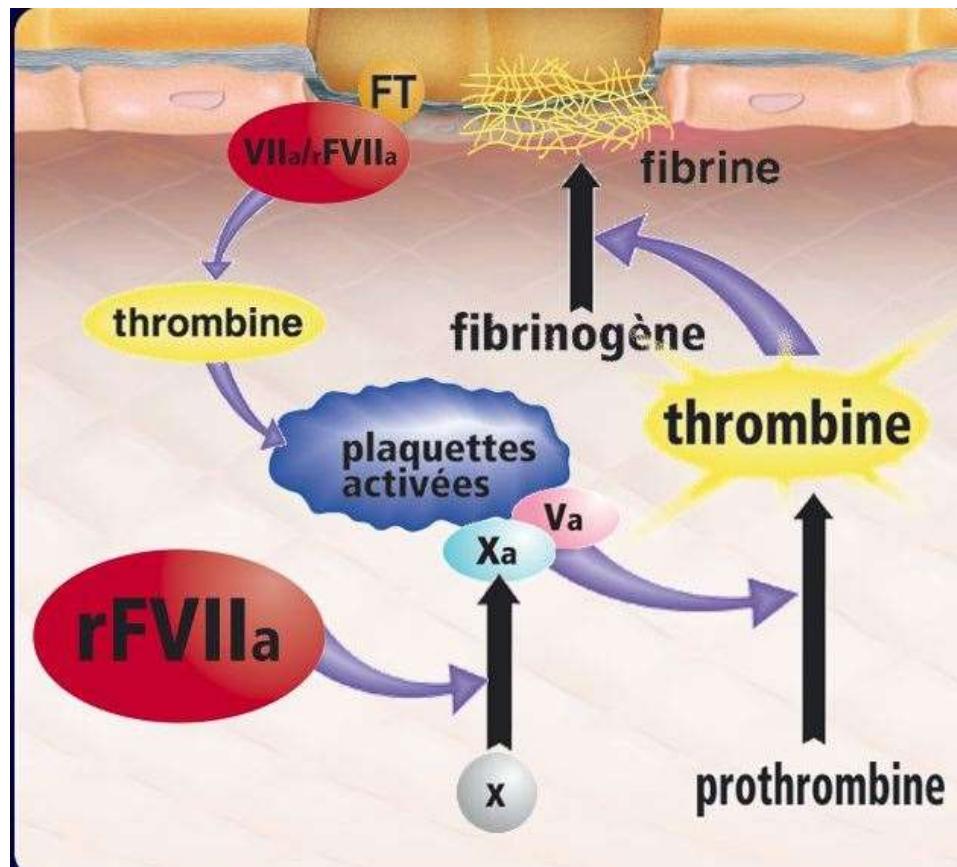


- Posologie = 80UI/kg/injection, 2-3 injections/j
- Posologie maximale: 240UI/kg/j; 100UI/kg/injection
- IV directe

Activation de la coagulation par voie alternative

Agents « by-passant », « shuntant », court-circuitant ...:

- Eptacog alfa (Novoseven[®]) = rFVIIa



Activation de la coagulation par voie alternative

- Eptacog alfa (Novoseven[®]) = **rFVIIa**
 - Posologie habituelle = 90µg/kg/injection
 - Toutes les 2 à 3h, puis espacement (4-6-8-12h)
 - Épisode hémorragique mineur à modéré
 - Posologie habituelle renouvelée 2 à 3 fois à 3h d'intervalle
 - Posologie unique de 270µg/kg
 - IV directe

Activation de la coagulation par voie alternative

- **Traitements réservés aux patients avec inhibiteurs**, car durée d'action courte (rFVIIa) et ou activation majeure de la coagulation

Comment améliorer ?

1- *Traitement substitutif*

Amélioration des protéines recombinantes

2- *Autres approches « classique »*

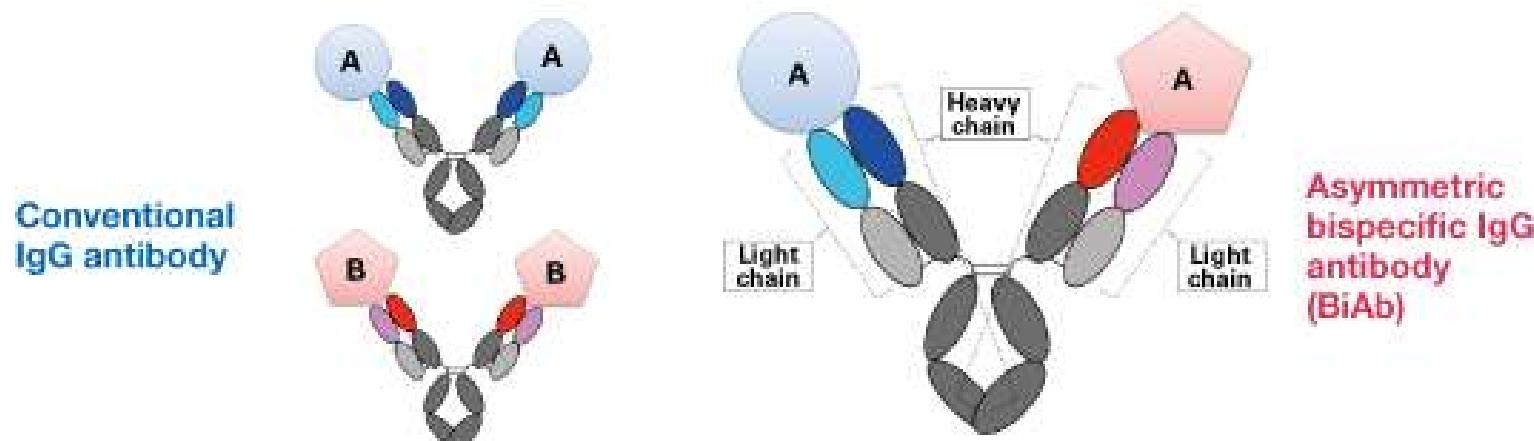
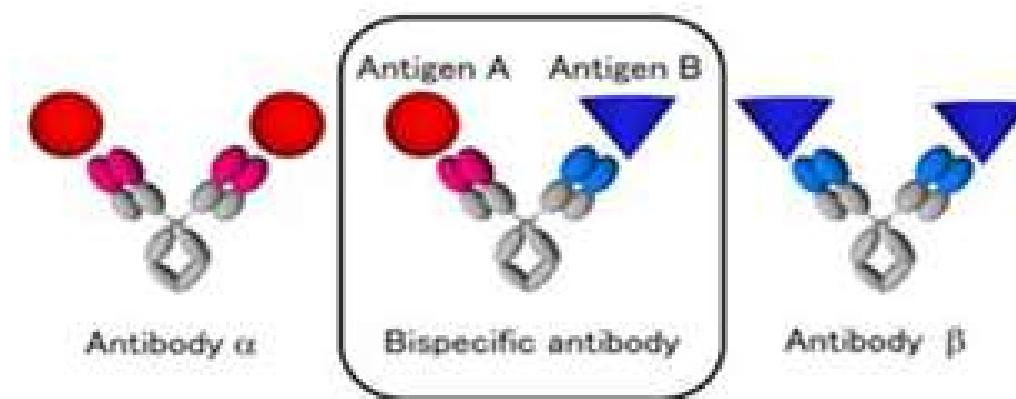
3- *Autres approches innovantes*



*« Ce n'est pas en améliorant
la bougie qu'on a inventé
l'électricité »*

Niels Bohr

Anticorps bi-spécifique



Emicizumab

Anticorps humanisé, bi spécifique

INN-INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAME OF
ACE910 IS APPROVED !

emicizumab

emi = eight-mimetic

ci = cardiovascular

zu = humanized

mab = monoclonal antibody

means **SMILE** in Japanese



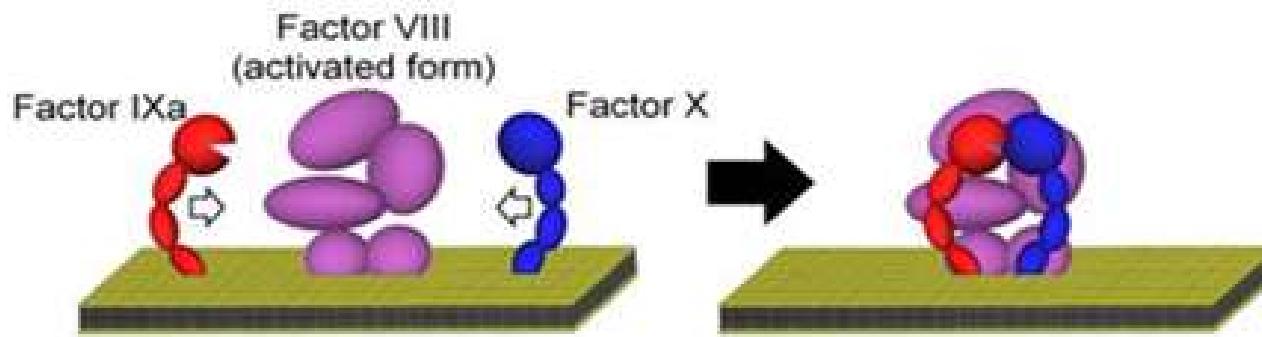
Zenjiro Sampei,
Chugai Pharma,
originator of the name



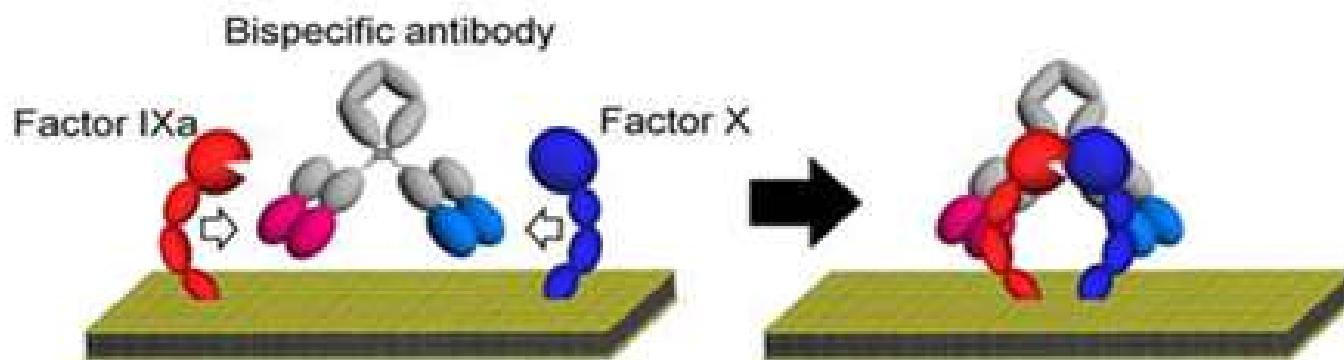
ACE910

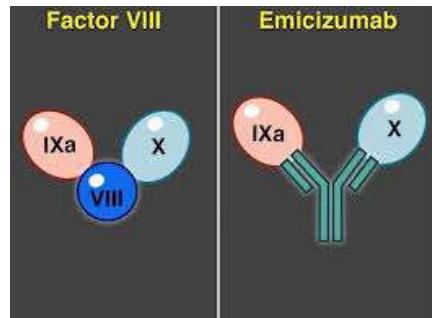
Principe du mode d'action d'Emicizumab

En situation normale, le Facteur VIII sous sa forme activée se lie simultanément au FIXa et au FX pour initier la coagulation.



Chez l'hémophile en l'absence de FVIII, l'Ac bi spécifique reconnaît et lie le FIXa et le FX en mimant l'activité du FVIII activé.





Emicizumab

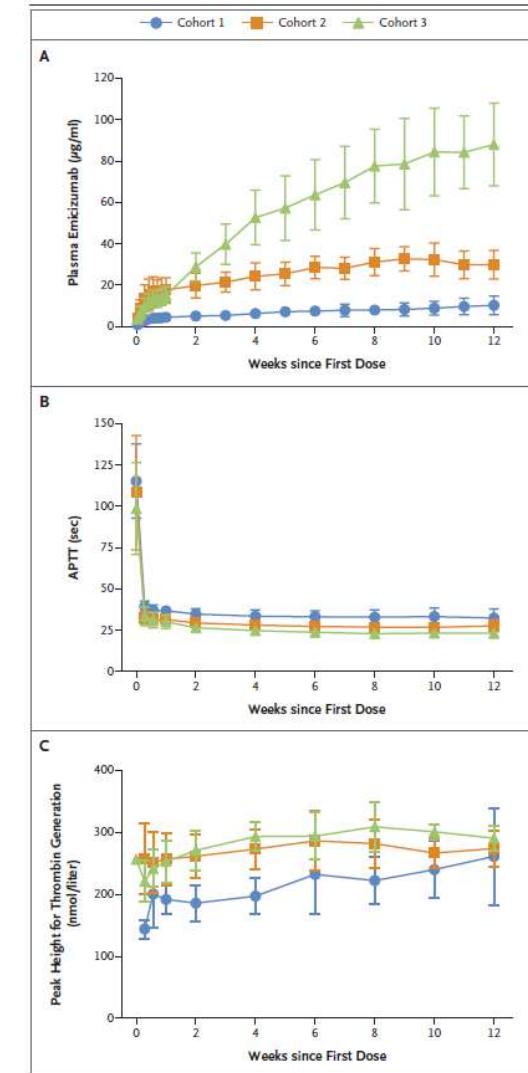
Injection hebdomadaire par **voie sous cutanée**

Essai de phase 3 en cours chez le patient avec inhibiteur :

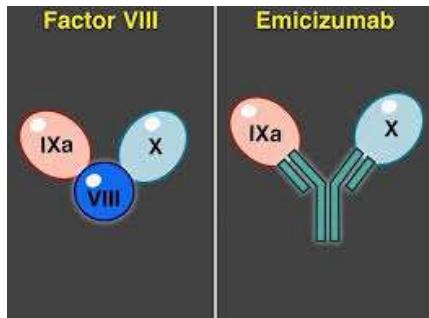
- Cohorte 1 : 1mg/kg (semaine 0) puis 0,3 mg/kg de la semaine 1 à 12
- Cohorte 2 : 3 mg/kg (semaine 0) puis 1 mg/kg de la semaine 1 à 12
- Cohorte 3 : 3 mg/kg (semaine 0) puis 3 mg/kg de la semaine 1 à 12

AMM d'abord pour hémophiles A avec inhibiteurs

Maintenant pour tous les hémophiles A



Shima et al. 2016



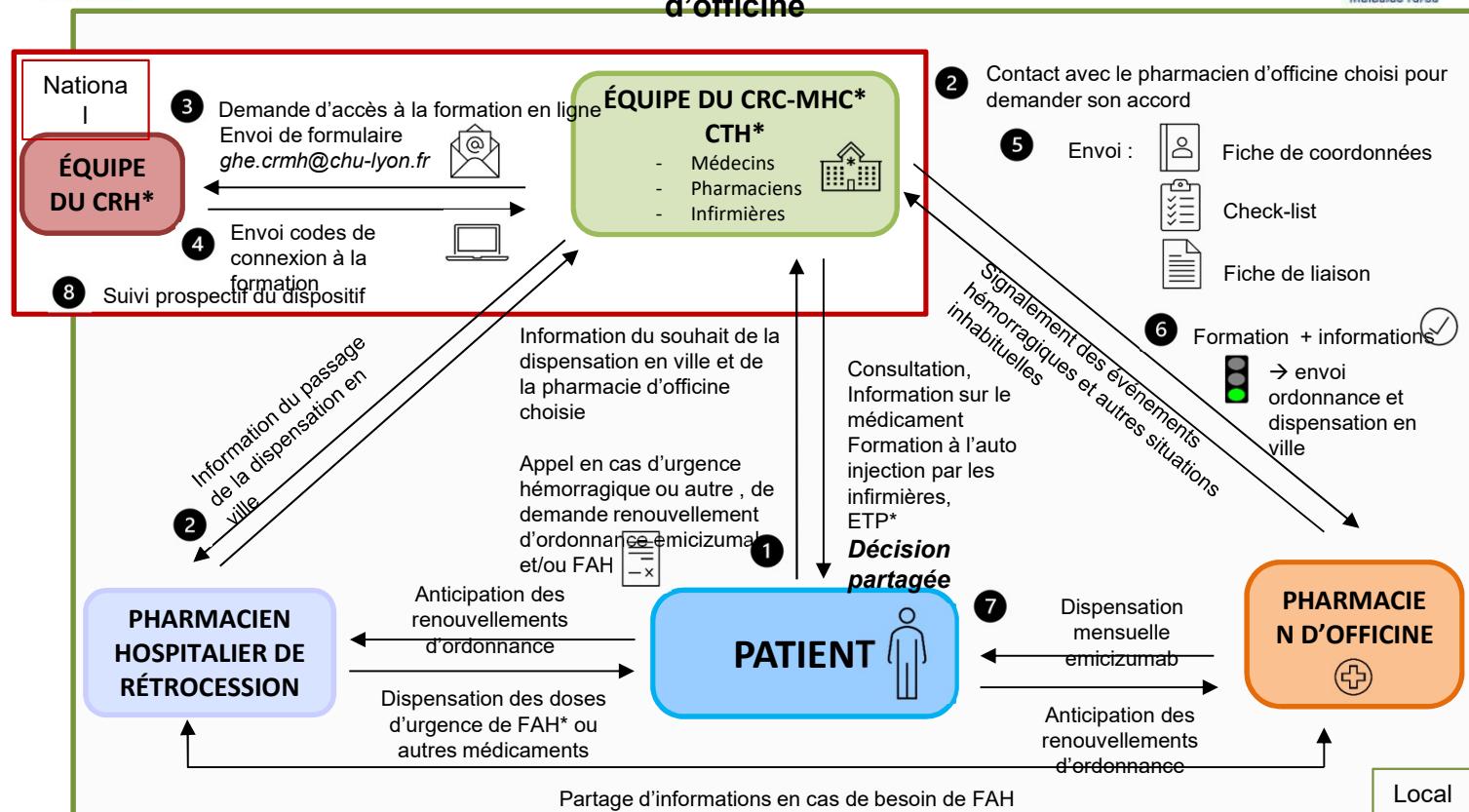
Emicizumab

AMM : d'abord pour hémophiles A avec inhibiteurs
Maintenant pour tous les hémophiles A

Délivrance:

- Rétrocession / pharmacies hospitalières
- Officine de façon coordonnée avec les Centre de référence de traitement de l'hémophilie + formation des officinaux

Schéma de coordination entre les intervenants pour l'accompagnement de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine



* CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation

CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

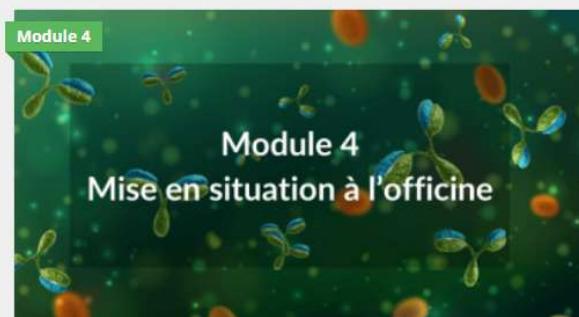
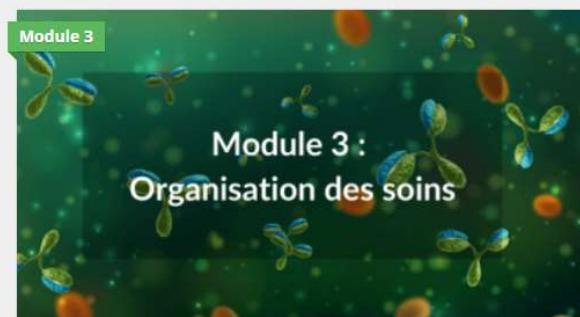
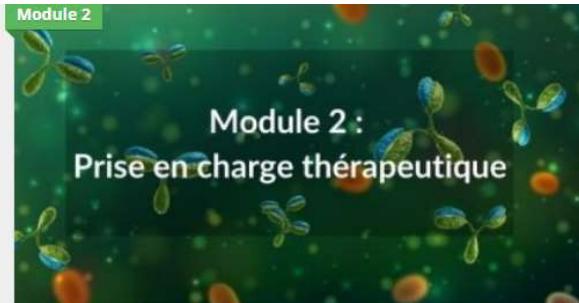
CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient / FAH : Facteurs Anti-Hémophiliques

29/03/2022 Version 1

Mise en forme : M CABON, M PAPUS

Rédaction: V CHAMOURED Validation :C NEGRIER



HEMOPHAR



Rédaction :

Pharmaciens hospitaliers :

- Isabelle Lopez
- Véronique Cahoreau
- Valérie Chamouard
- Julien Jouglen

Pharmaciens d'officine :

- Béatrice Clairaz
- Mehdi Djilani

Médecins hospitaliers :

- Thierry Lambert
- Claude Négrier

Validation:

Pharmaciens hospitaliers :

- Sonia Pro Labarthe
- Isabelle Vincent
- Florence Danieau

Pharmaciens d'officine :

- Sylvain Charles
- Amandine Cambon

Médecins hospitaliers :

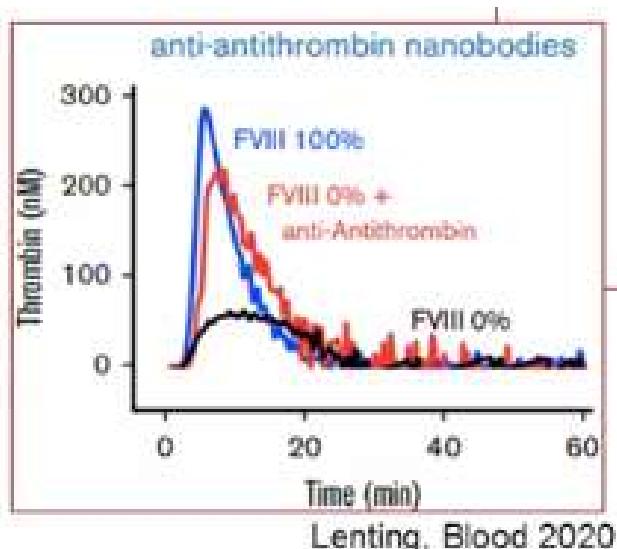
- Audrey Hochart
- Pierre Chamouni
- Dominique Desprez

ARN inhibiteur de l'antithrombine (Fitusiran)

- ARN inhibiteur (siRNA) de l'AT administré par voie sous cutanée

AT= inhibiteur de la coagulation.

Séquence bloquant dans les cellules hépatiques la production d'AT avec restauration de la coagulation



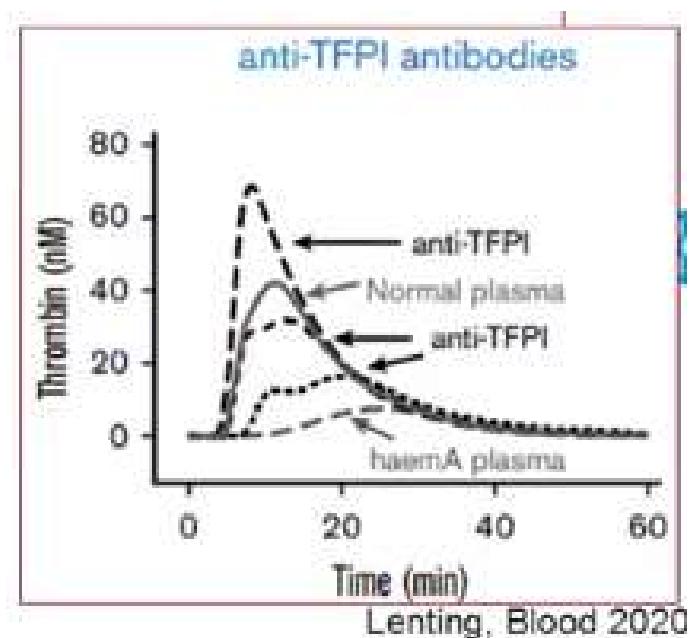
Voie sous-cutanée

Traitement des patients hémophiles A et B avec ou sans inhibiteurs

Anticorps anti-TFPI (Concizumab)

TFPI: inhibiteur de la phase d'initiation de la coagulation
Par facteur tissulaire et FVII (voie exogène)

Ac anti-TFPI: bloque l'inhibition de la coagulation avec restauration de la génération de thrombine



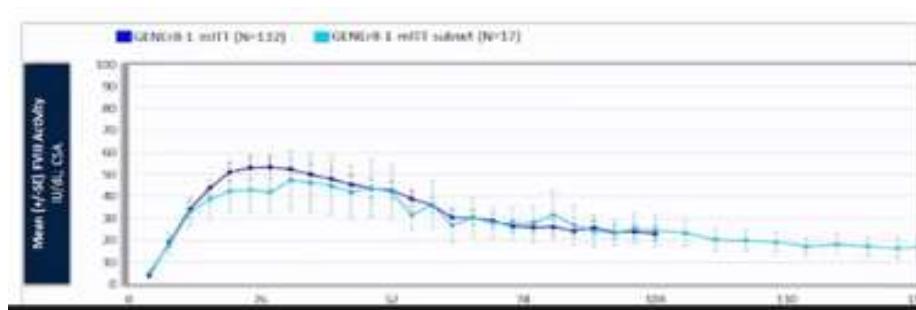
Voie sous-cutanée

Traitement des patients hémophiles A et B avec ou sans inhibiteurs

THERAPIE GENIQUE

Hémophilie = excellent modèle pour la thérapie génique

- **Maladie mono-génique**
- **Pas de rétrocontrôle** de la concentration plasmatique
- Une **augmentation même modeste** du taux de FAH = conséquences cliniques positives



THERAPIE GENIQUE

Comment ?

- **Transgène** = gène codant pour la protéine introduit dans un virus
- **Injection du transgène au patient**
- Le virus va dans l'organe cible (foie pour l'hémophilie) et ce dernier synthétise la protéine concernée

THERAPIE GENIQUE

- **Etude Gener-1**

- 134 hémophiles A adultes
- 104 semaines (2 ans)
- 1 injection du transgène (AAV) rétablissant la synthèse hépatique du FVIII
- Taux annuel de saignement réduit de 85%
- 84% des patients n'ont eu aucun saignement
- Quantité de FVIII injecté = réduit de 93%
- Augmentation modérée des enzymes hépatiques (couverte par corticoïdes)
- Coût ??? Annoncé par la firme = entre 2,5 et 3 M€

CONCLUSIONS

- **Thérapeutiques en pleine évolution**
- **Problème du suivi biologique:**
 - Protéines recombinantes modifiées ou nouveaux produits = comportement différent sur les tests classiques de coagulation
 - Tests biologiques ???? Développement de tests globaux pour apprécier les répercussions sur l'ensemble de la coagulation (test génération thrombine)
- **Problème de la tolérance (anticorps ???)**
- **Thérapie génétique et apparition d'inhibiteurs ?**

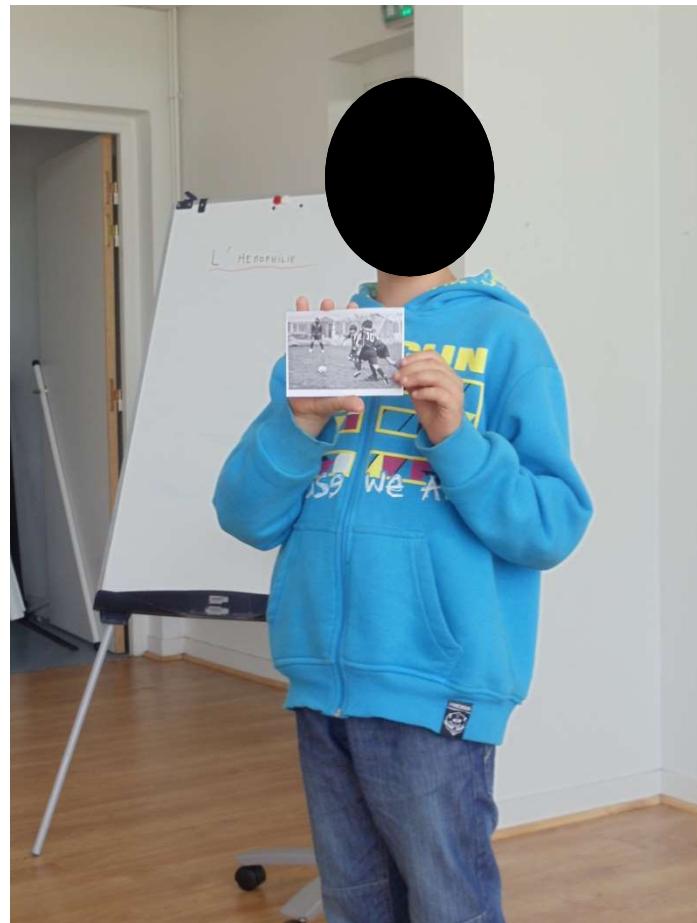
CONCLUSIONS

- **Dans tous les cas:**
 - **Attention aux associations = risque de thrombose dans certains cas**
 - **Prise en charge globale du patient et de sa famille**
 - **Importance de l'éducation thérapeutique du patient**

Apprentissage de l'auto-injection chez les adolescents



Photo-langage: représentation de l'hémophilie



Les accidents hémorragiques: hémarthrose

