

Traitement de l'hémophile

Les facteurs et les nouveaux traitements

Lausanne, 30 septembre 2022

Association Francophone des Physiothérapeutes
spécialisés dans les maladie Hémorragiques

PD Dr. Mattia Rizzi, PhD

AFPH



Centre hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
Lausanne (VD)



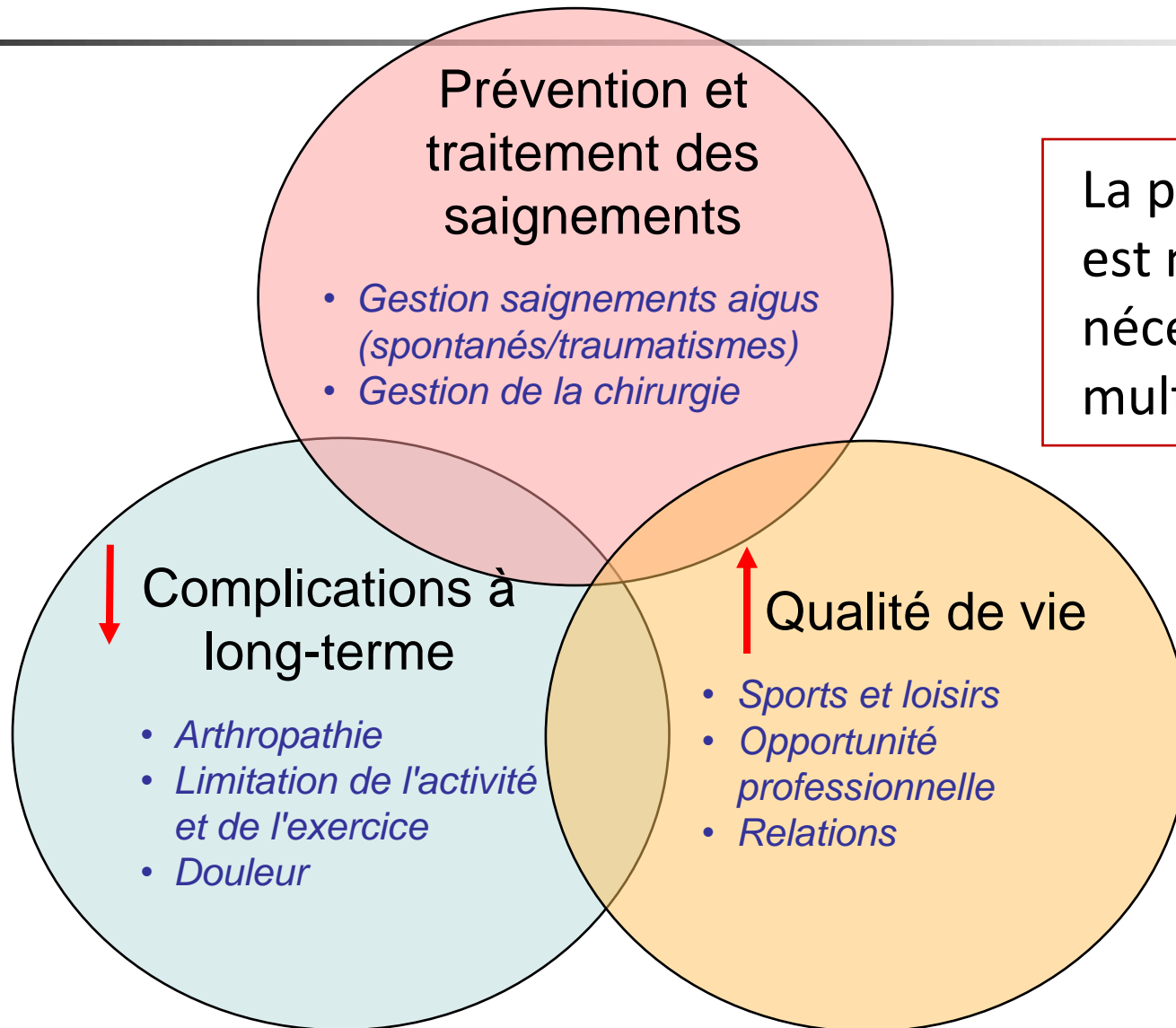
Istituto Pediatrico della Svizzera Italiana (IPSI)
Bellinzona (TI)



Contenu

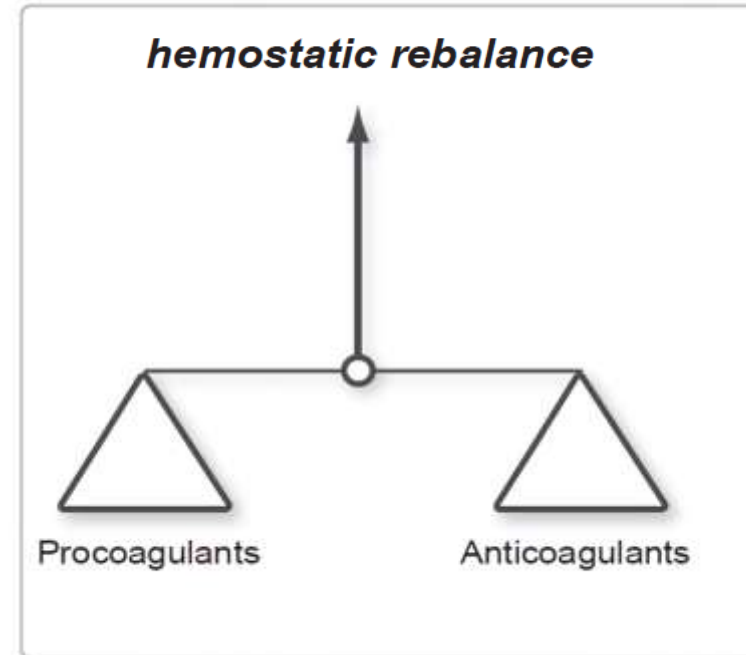
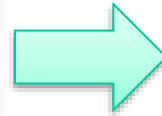
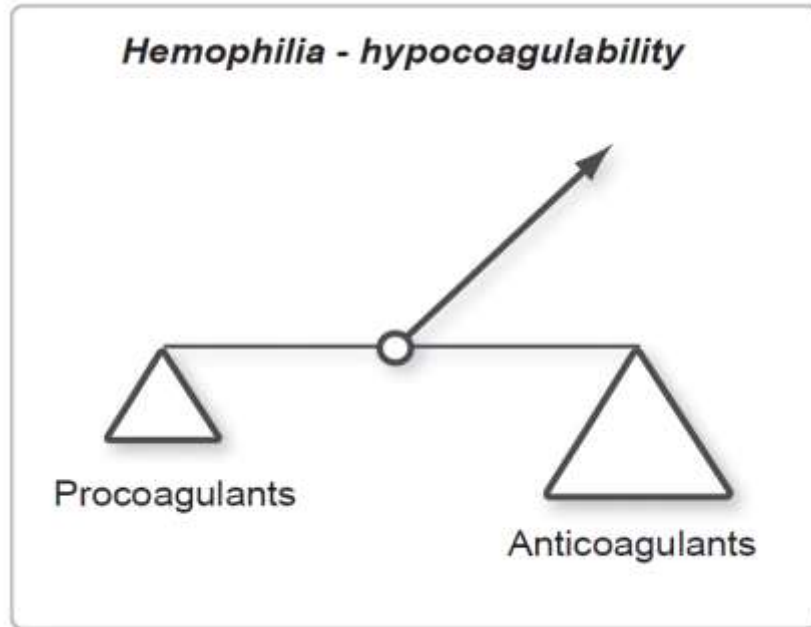
- ❖ Objectifs du traitement pour les patients avec Hémophilie
- ❖ La norme actuelle des soins des patients avec Hémophilie
 - Concept de la prophylaxie → traitement individualisé
- ❖ Nouvelles thérapies

Objectifs, besoins et déficit



La prise en charge optimisée est multidimensionnelle, nécessitent une implication multi-professionnelle

Approche thérapeutique – *Principes*

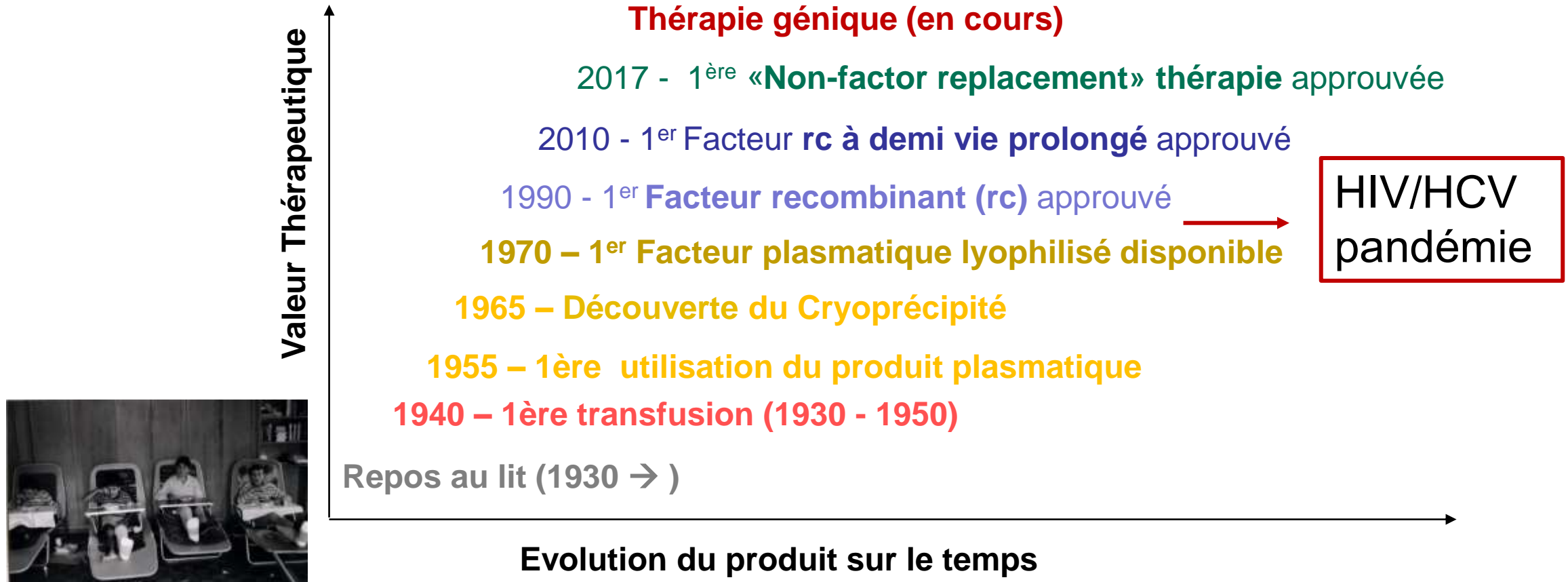


→ Risque hémorragique

J Hepatol 2010;53:362

Développement du traitement de l'hémophilie

«The changing landscape of treatment»

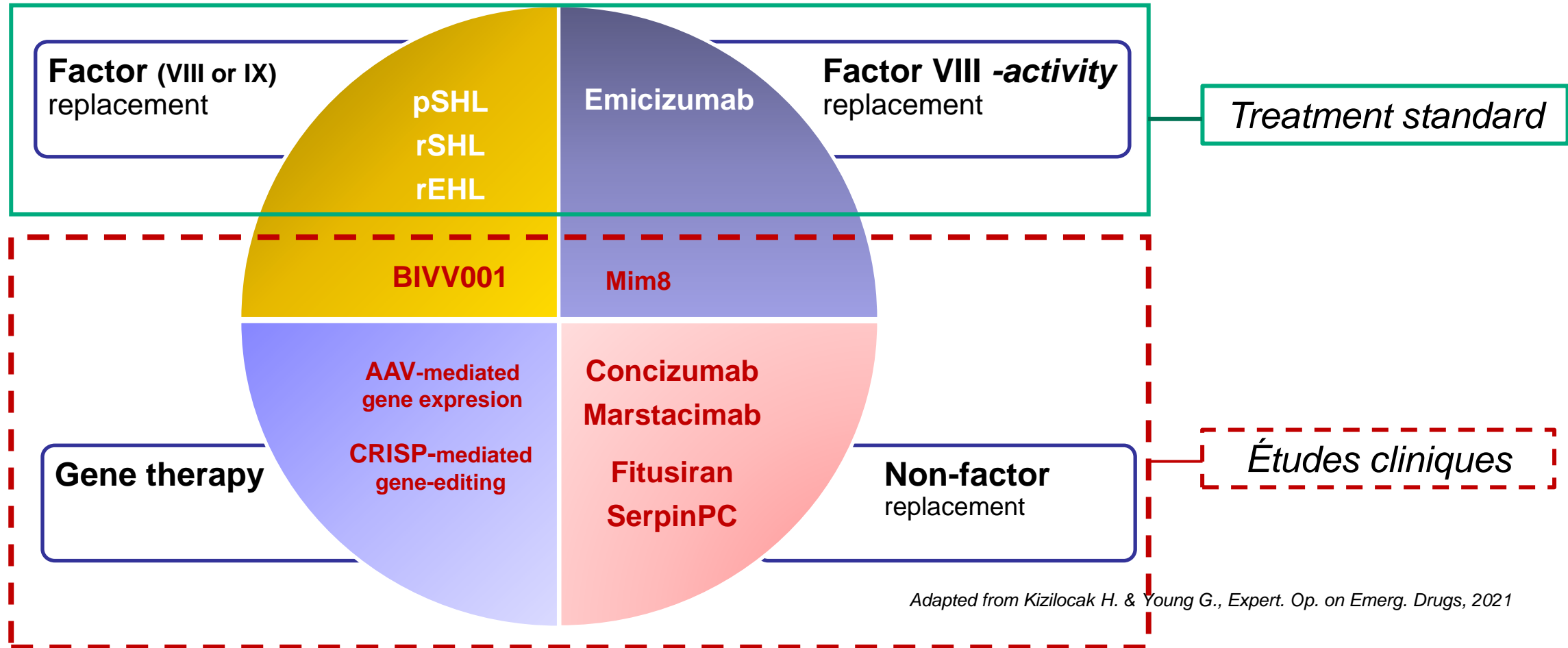


Mahlangu J., *Exp. Op.Pharmaco*, 23:1, 129-138. 2021

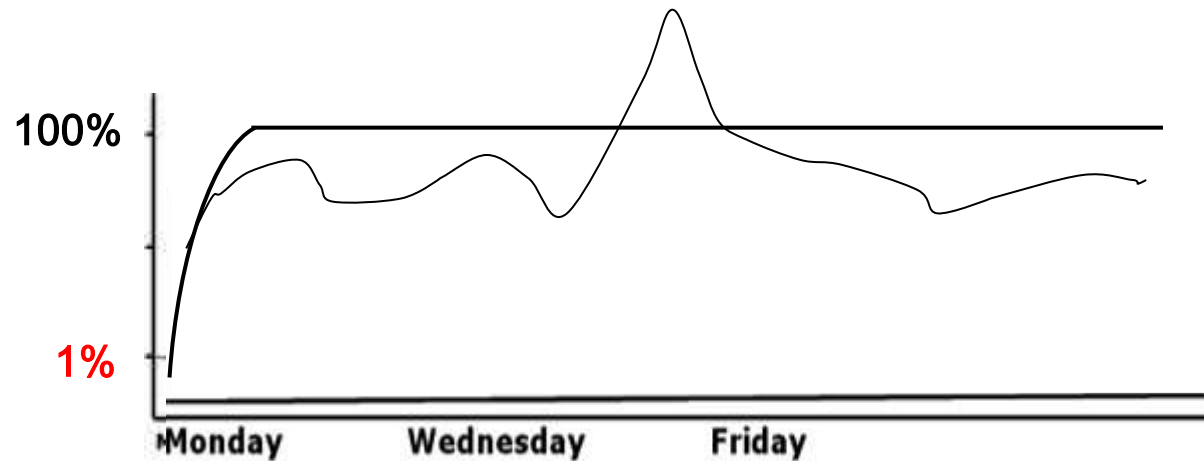
Approche thérapeutique - *Armamentarium*

“Factor replacement” therapies

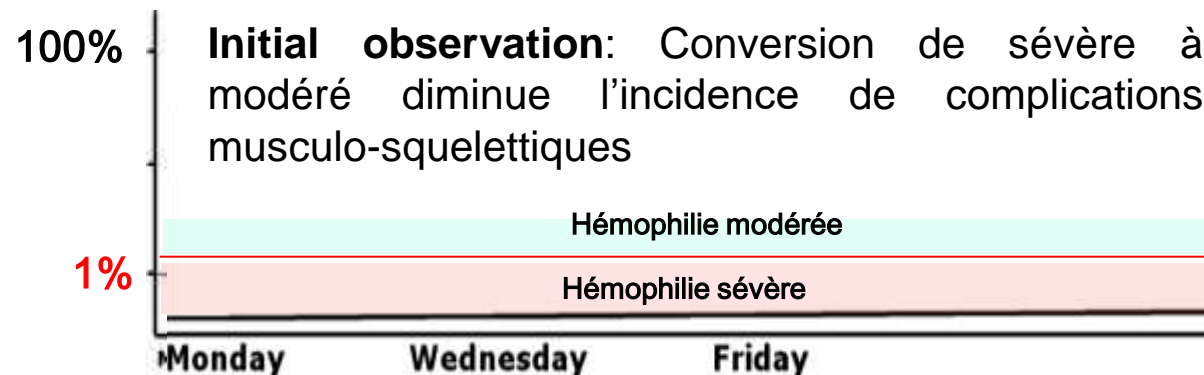
“Non- Factor replacement” therapies



Traitement standard (1) – « *Factor replacement* »



Hémophilie	Taux FVIII / FIX
• Légère	5-40%
• Modérée	1-5%
• sévère	<1%



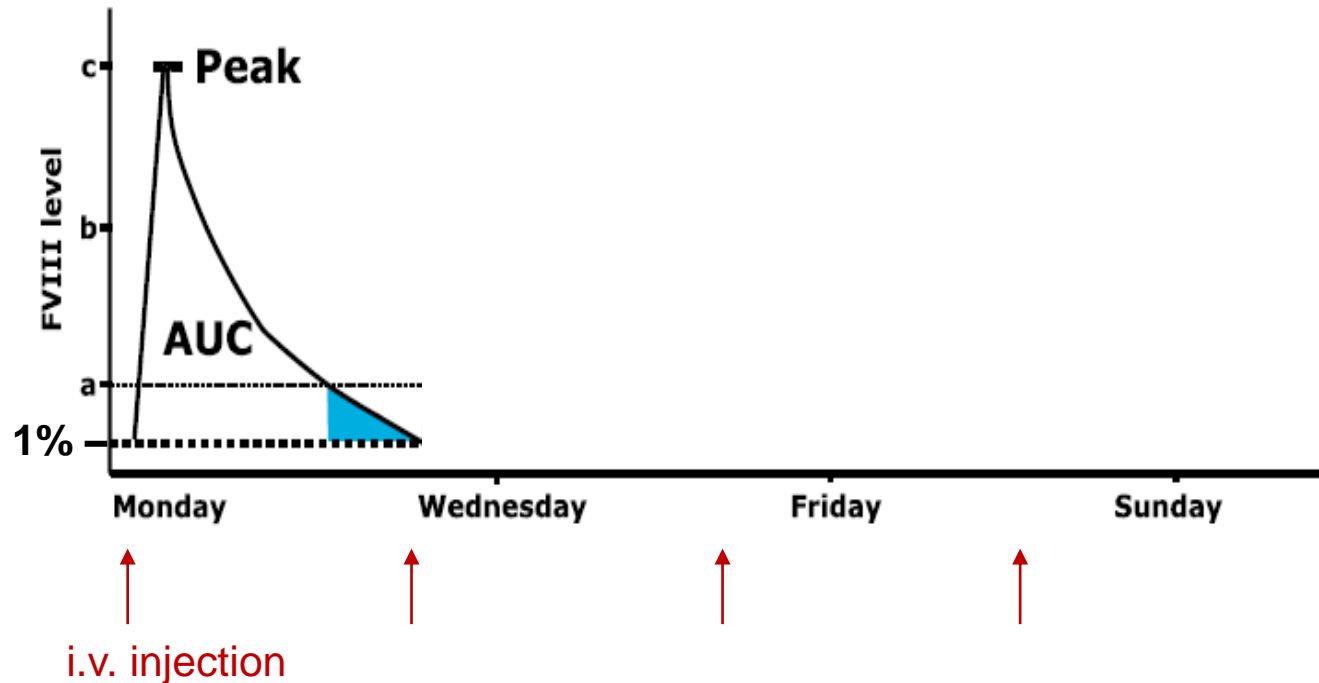
→ Concept de la prophylaxie

Ahlberg A. et al., *Acta Orthop Scand* 1965

Nilsson IM et al., *J Intern Med.* 1992

Factor replacement – *Principe de la prophylaxie*

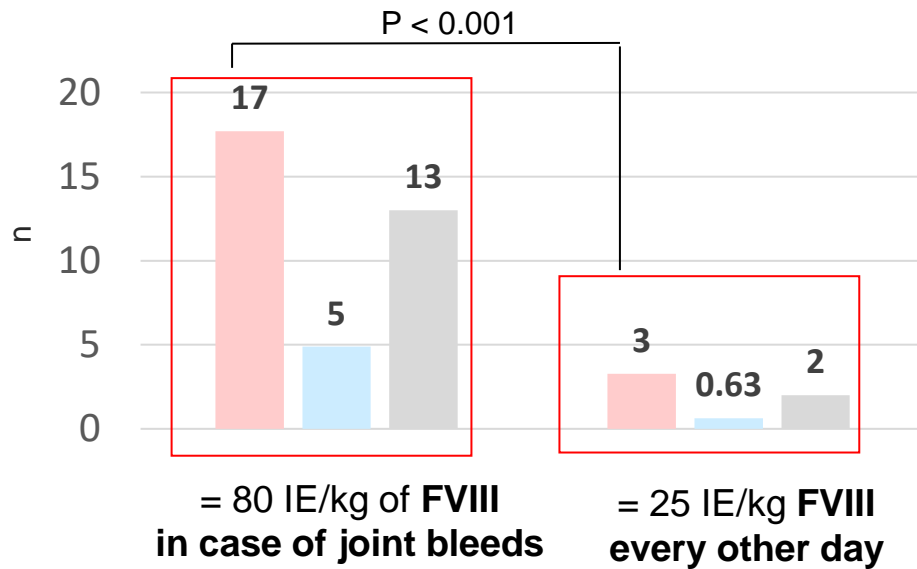
- **Factor VIII:** ~12 hours → i.v. administration every 2-3 days
- **Factor IX:** ~24 hours → i.v. administration every 3-4 days



J Mahdi et al. Br. J Haematol 2015;169:768

Factor replacement – *à la demande vs. prophylaxie*

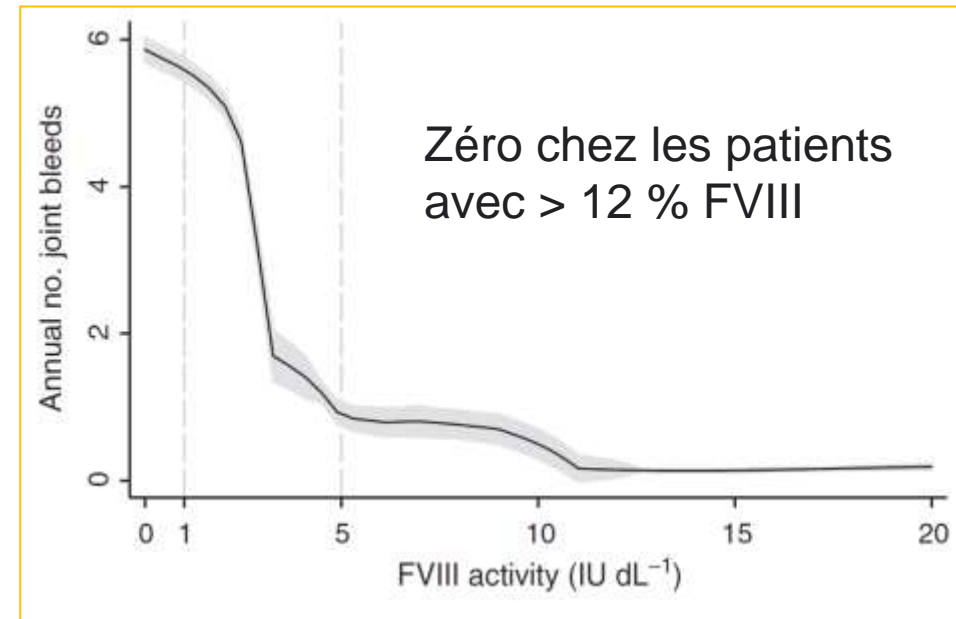
- On demand vs. Prophylaxis



■ Annual *bleeding* rate (ABR)
 ■ Annual *joint bleeding* rate (AJBR)
 ■ Joint score (MRI)

Manco-Johnson et al. N Engl J Med. 2007

- Taux FVIII ↔ risque saignement intra/articulaire



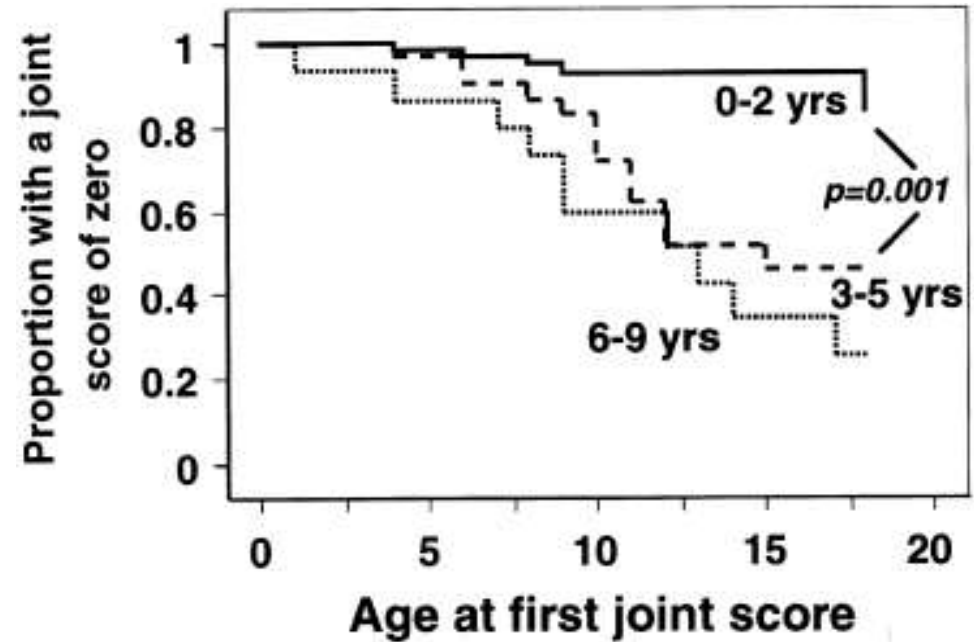
Den Uijl et al. Haemophilia. 2011

Factor replacement – *Début de la prophylaxie*

- A quel moment débiter la prophylaxie?

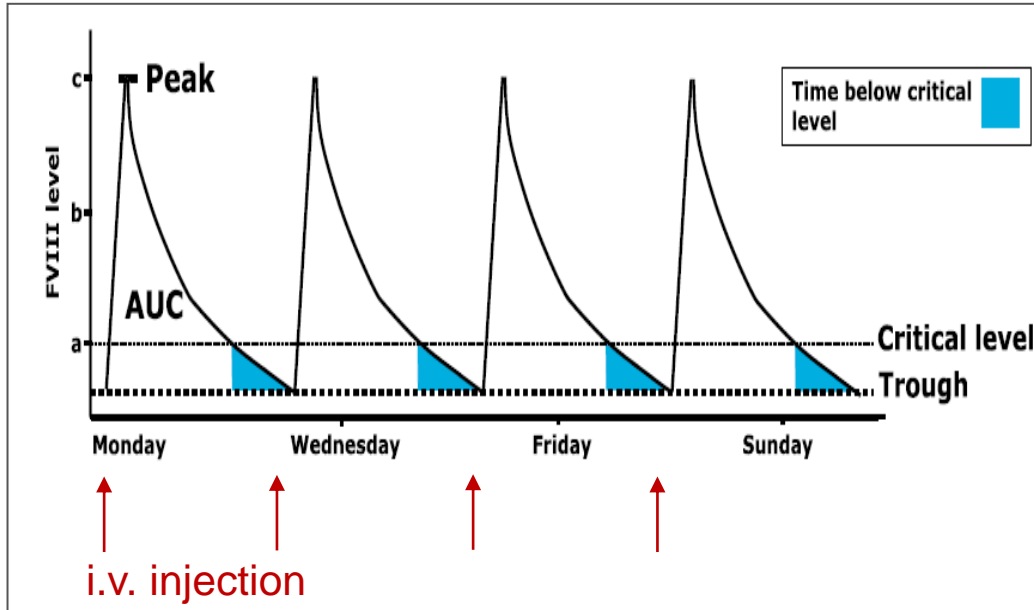
Severity	n	Age at first joint bleed <small>Median (IQR)</small>
• Severe	182 (48%)	1.9 (1.2–3.0) years
• Moderate	73 (20%)	6.7 (3.7–23.9) years
• Mild	122 (32%)	14.2 (7.3–28.2) years

Den Uijl et al. *Haemophilia*. 2011



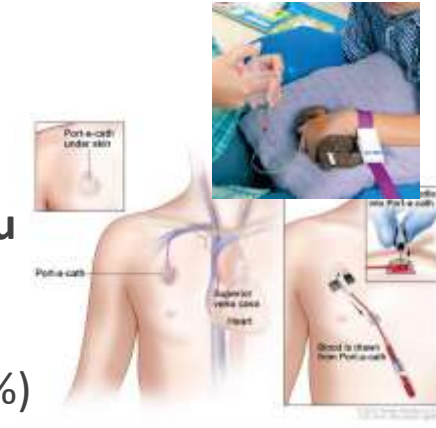
Astermark J, et al. *Br J Haematol* 1999

Factor replacement – *Limitations*



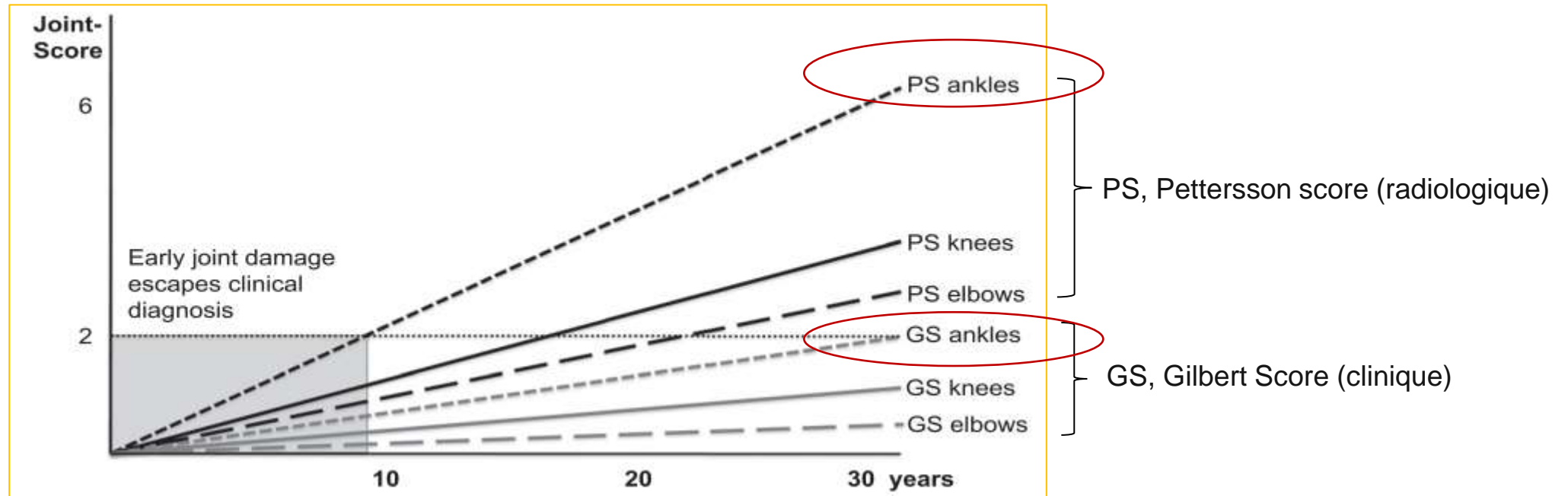
Br J Haematol 2015;169:768

- Ponctions veineuses fréquentes
- Problème d'accès veineu (cathéter à long terme)
- Immunogénicité (20-30%)
= Inhibiteur → immunotolerance



Factor replacement – *Limitations*

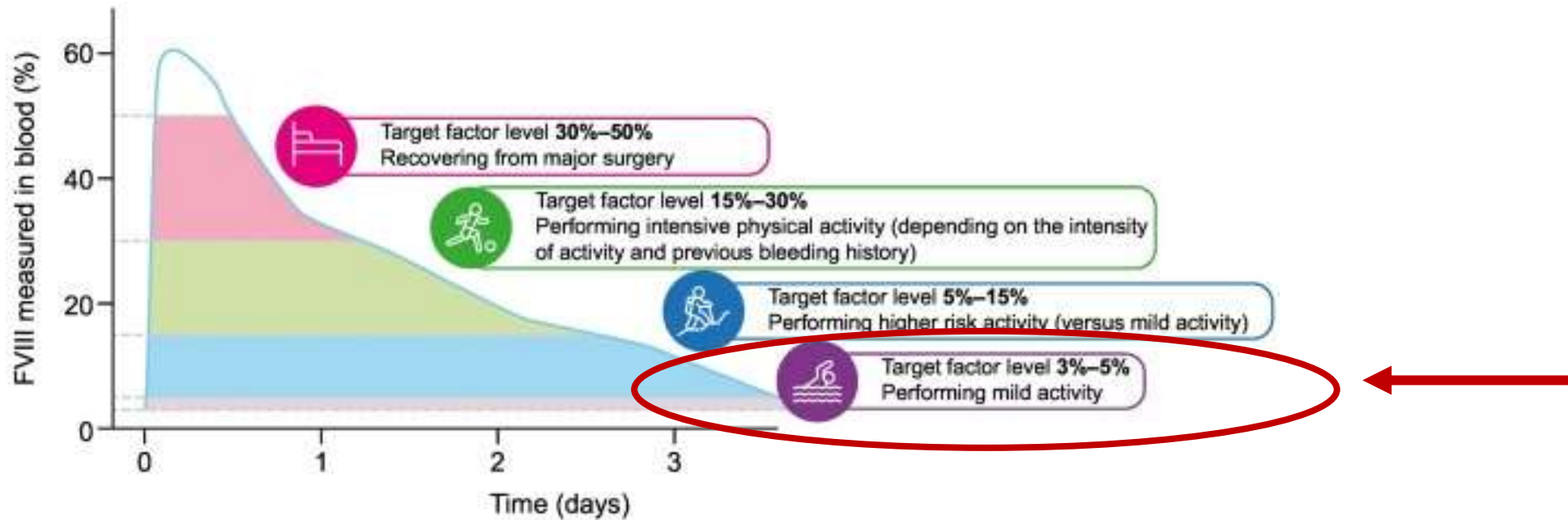
- Résultats à long terme (joint score)



- Développement lésions articulaires irréversibles malgré traitement
- L'arthropathie articulaire se développe tôt (surtout niveau cheville)
- La prophylaxie par substitution de facteur peut ne pas suffire

Oldenburg et al. blood. 2015

Factor replacement – *Limitations*



■ Autres variables du patient à prendre en compte:

- style de vie
- activité physique
- lésions articulaires pré-existantes

Berntorp E. Blood Reviews, 2021

Approche thérapeutique – *Options*

- **Solutions possibles:**

- ❖ Administration:

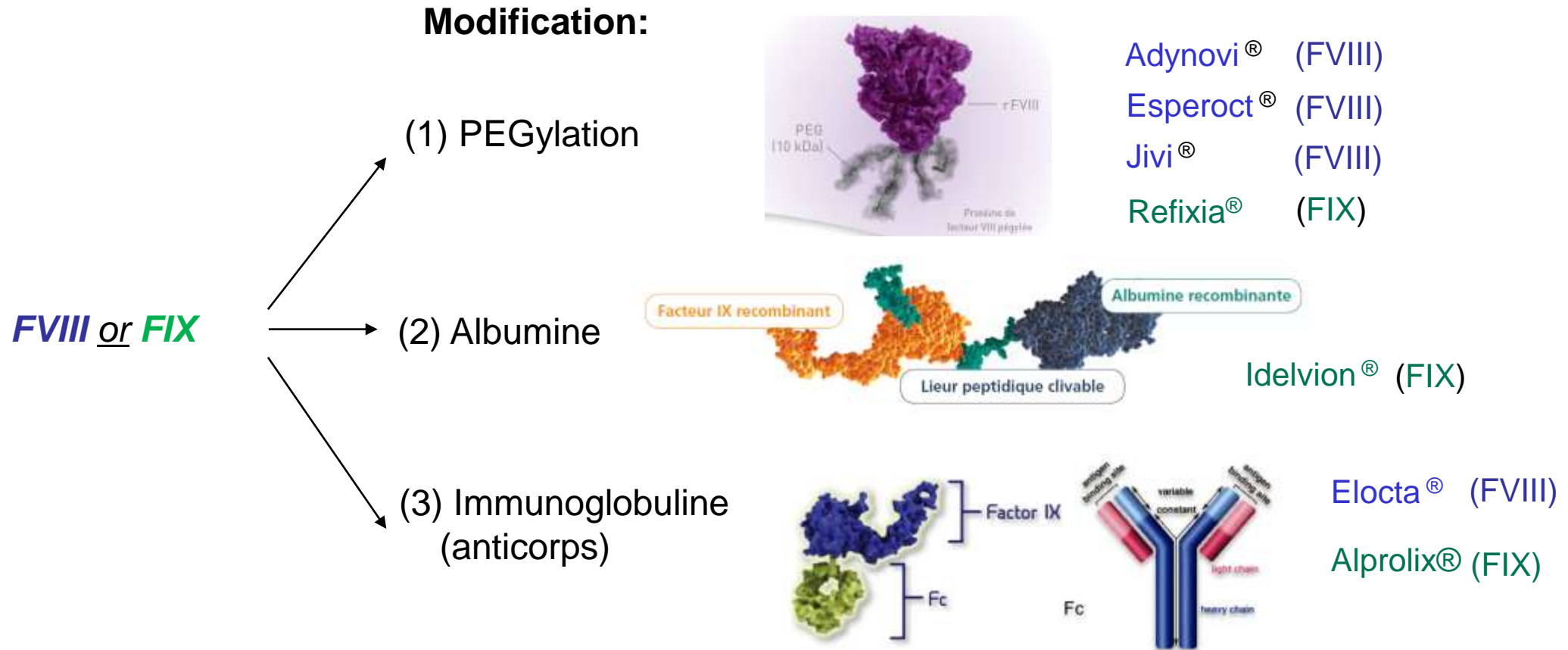
- Diminution de la fréquence d'injection tout en gardant un taux résiduelle minimale
 - Voie alternative d'administration en sous-cutanée

- ❖ Meilleure couverture:

- Assurer un temps le plus possible avec un taux de facteur VIII (> 12%, idéal)
 - Adaptation selon besoins (prophylaxie individualisée)

Facteurs à demi-vie prolongée (EHL) - *Mécanisme*

EHL, extended half-life



Nature 2010;467:1051

Facteurs à demi-vie prolongée - *Bénéfice*

Produit	Modification	Demi-vie	Prolongation	Producteur	Licence
Facteur VIII		(SHL ~12 h)	1		
• Elocta/Eloctate	Fc-fusion	19 h	~ 1.5 x	Biogen/Sobi	2014
• Adynovate	PEGylation	14.3 h		Takeda	2017
• Jivi	PEGylation	19 h		Bayer	2018
• Esperoct	PEGylation	18.4 h		Novo Nordisk	2019

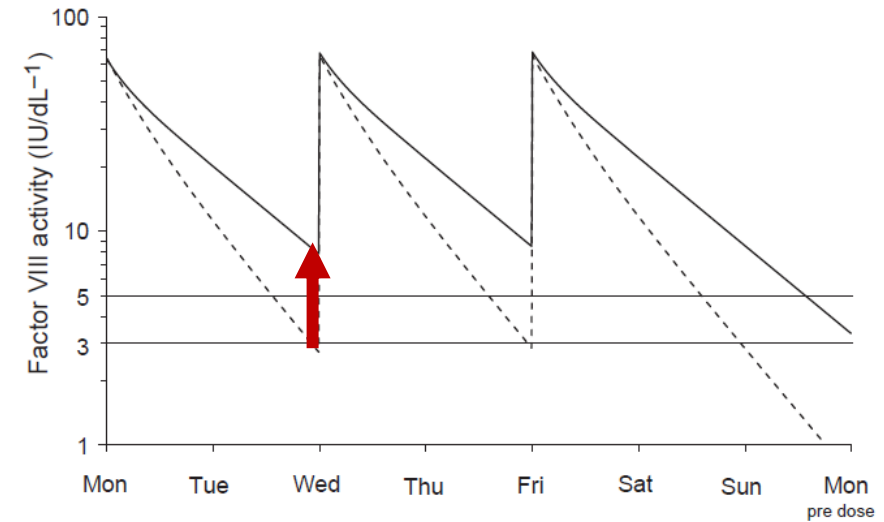
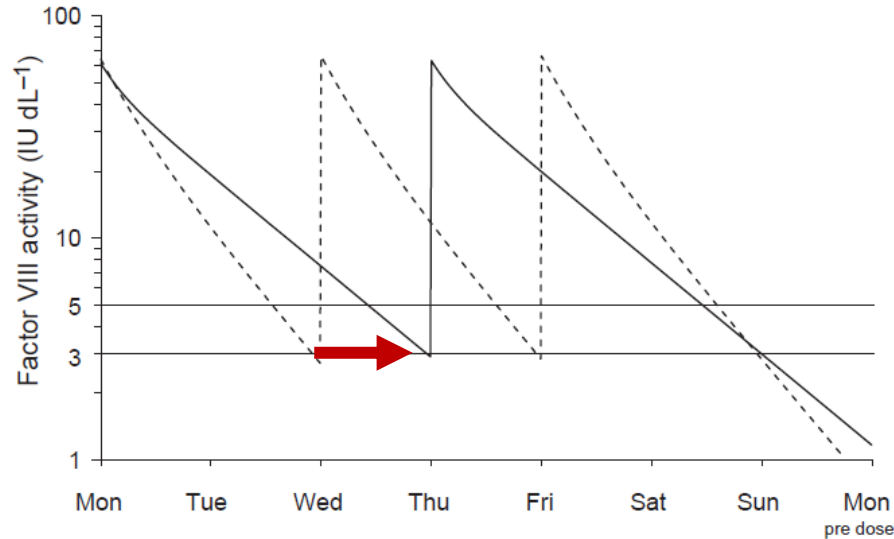
→ Intervalle d'injection: (2)-3 x/ semaine

Berntorp E. et al. Blood reviews 2021.

Facteur IX		(SHL ~24 h)	1		
• Alprolix	Fc IgG ¹	82 h	~ 4 x	Biogen/Sobi	2016
• Idelvion	Albumin	102 h		CSL Behring AG	2016
• Refixia	PEGylation	92 h		Novo Nordisk	2017

→ Intervalle d'injection: 1-2x/ semaine

Facteurs à demi-vie prolongée – *Avantages*



→ Diminution (~ 30%) la fréquence des injections

→ Augmenter le taux **résiduel** à 2-3%

!!! > 60% des cas saignement spontanée toujours présents

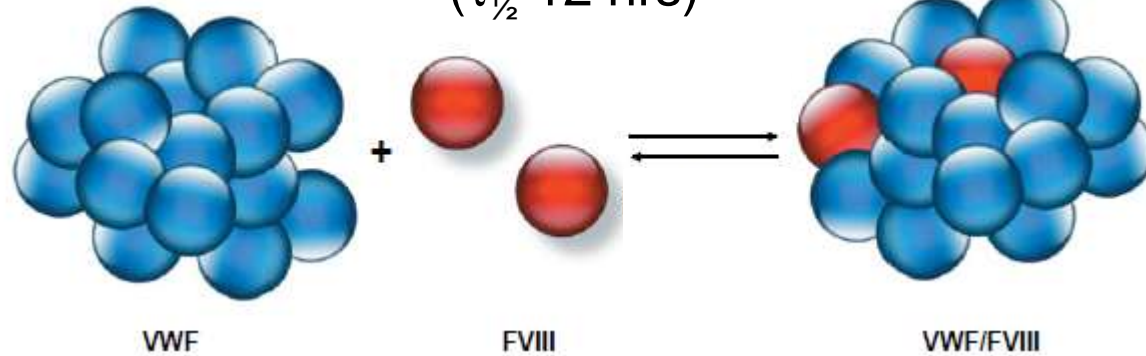
Facteurs à demi-vie prolongée – *En développement*

von Willebrand factor

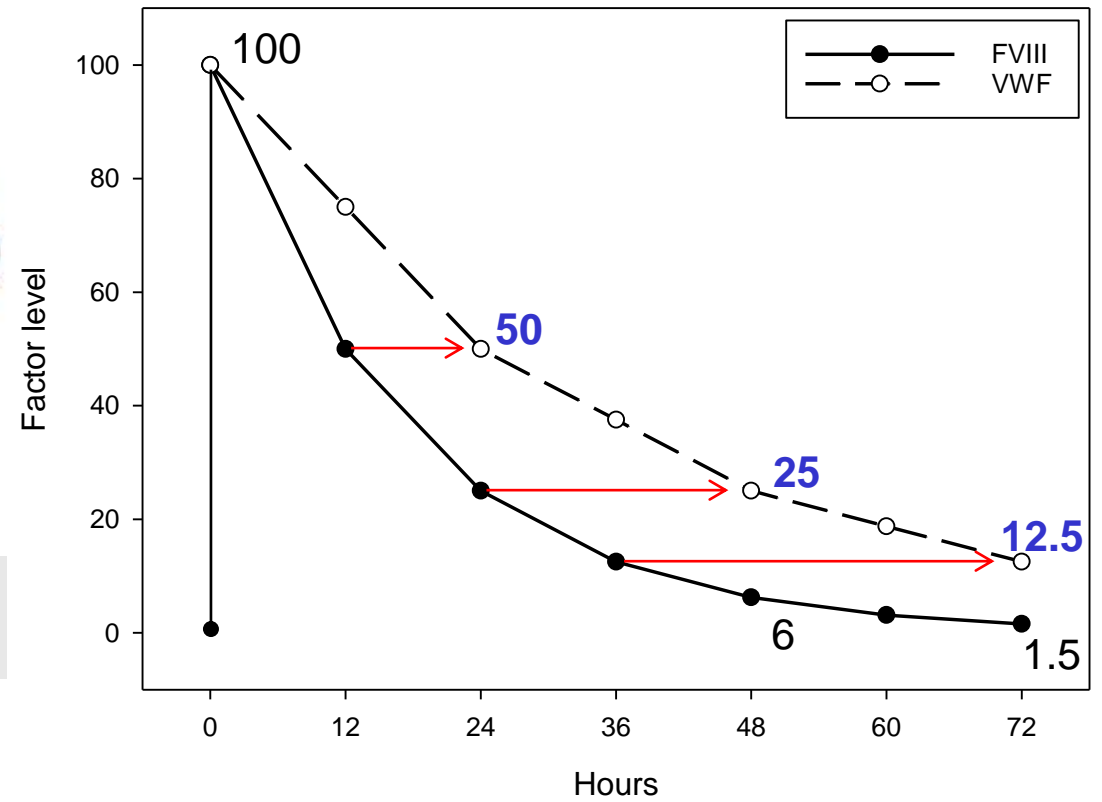
($\tau_{1/2}$ 24 hrs)

FVIII

($\tau_{1/2}$ 12 hrs)



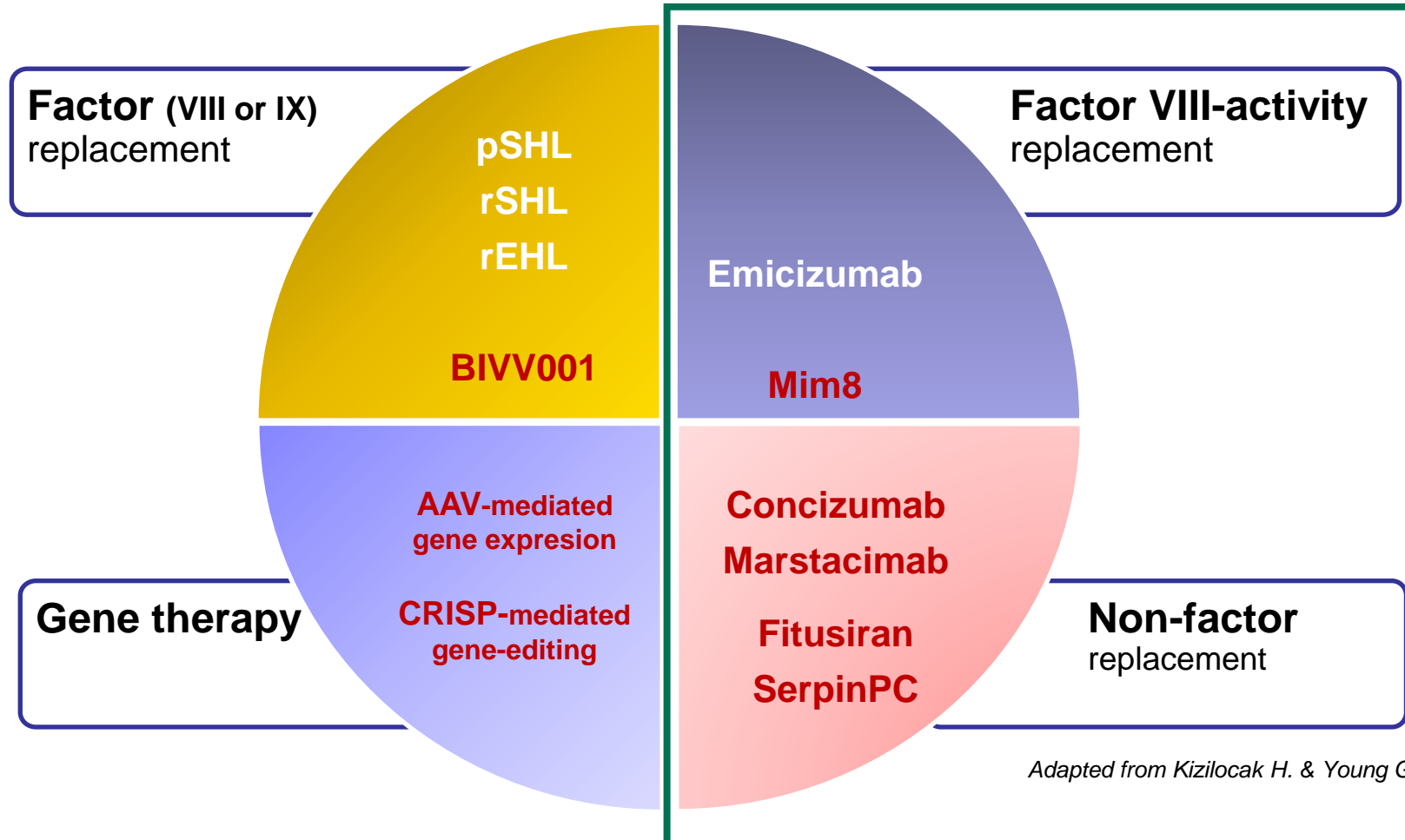
>95 % du FVIII est lié au facteur von Willebrand (VWF)



« Non-factor replacement (NFR) » thérapies

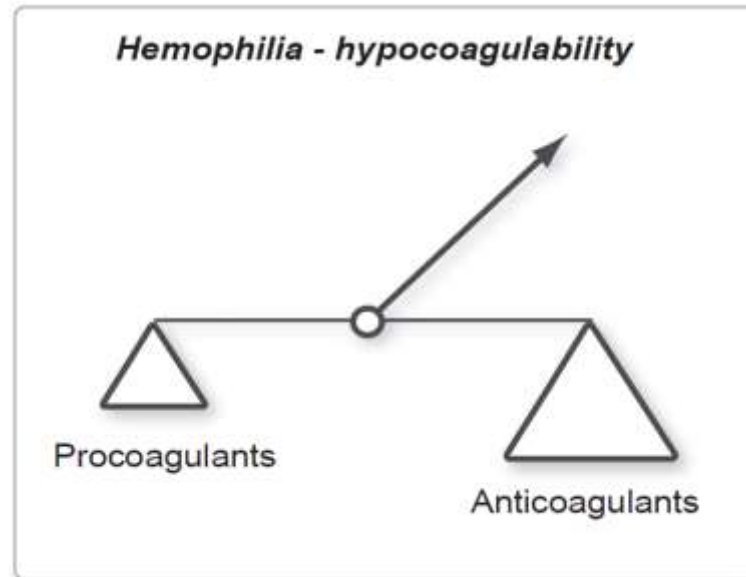
“Factor replacement” therapies

“Non- Factor replacement” therapies

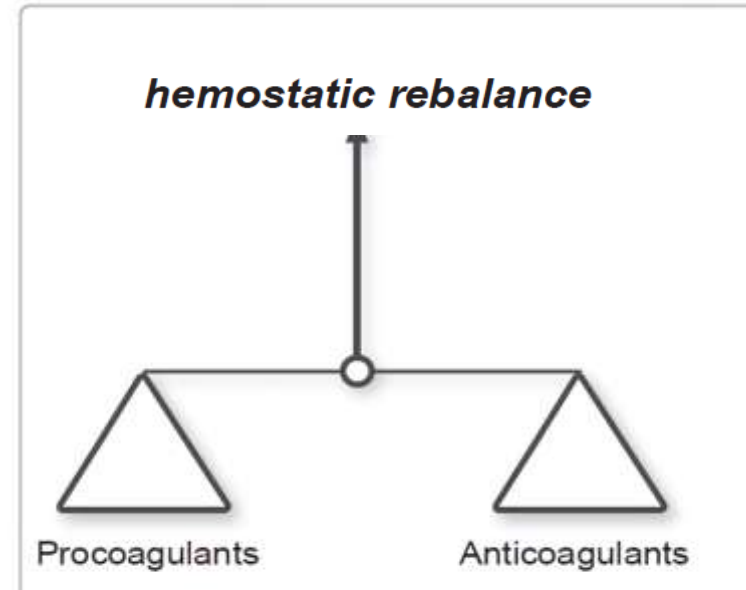
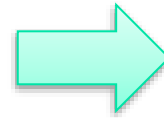


Adapted from Kizilocak H. & Young G., *Expert. Op. on Emerg. Drugs*, 2021

NFR thérapies – *Concept*



* Seul commercialisé pour le moment



Augmenter l'activité pro-coagulante

→ **Emicizumab***

→ Mim8

→ Autres (FXa, super FVa)

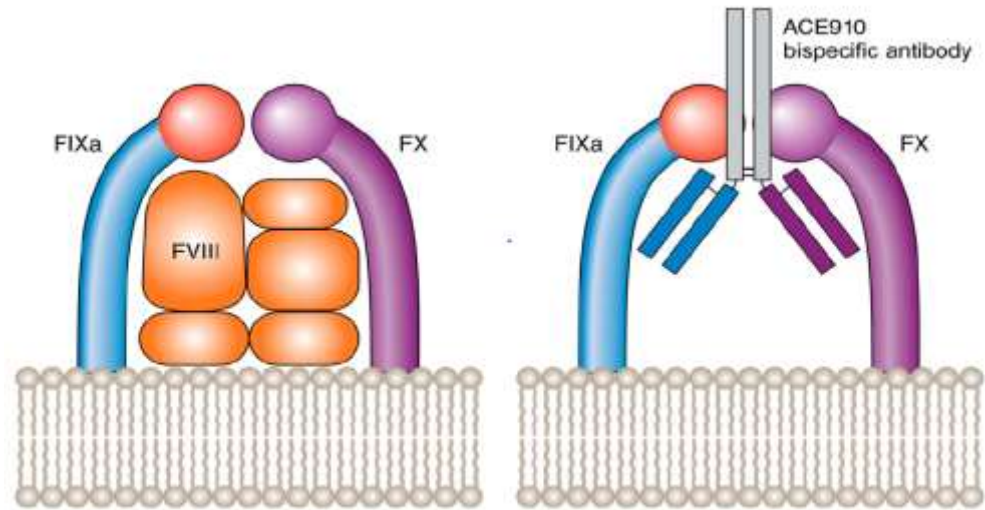
Diminuer l'activité des anti-coagulants naturels

→ TFPI (anticorps)

→ AT (siRNA)

→ APC inhibiteur (serpin)

NFR thérapie: Emicizumab – *Modalité d'action*

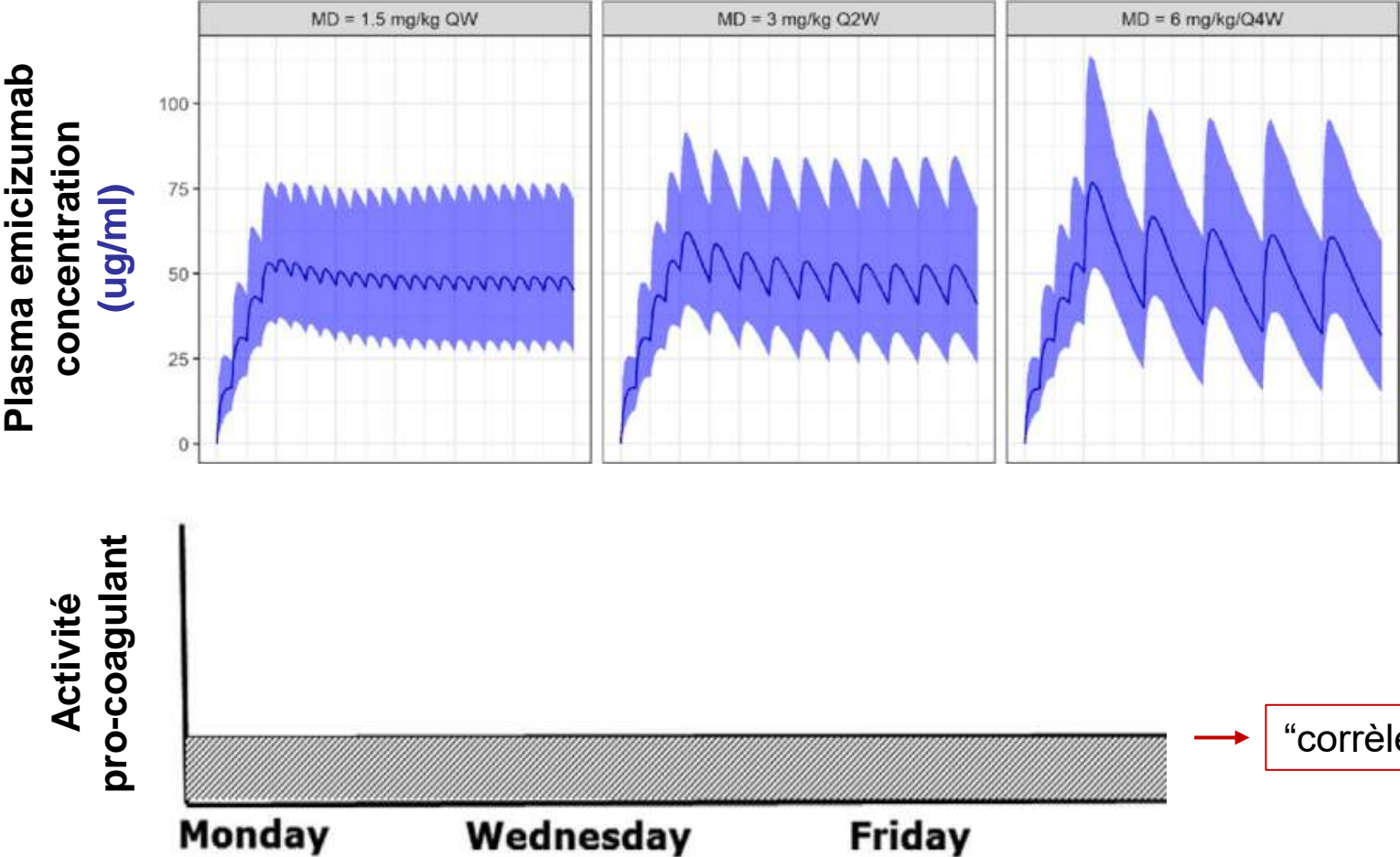


FVIII brings together FIXa and FX, allowing FXa and, ultimately, thrombin generation to proceed. The ACE910 bispecific antibody (against FIXa and FX) achieves the same action in the absence of FVIII. Professional illustration by Patrick Lane, ScEYence Studios.

- Anticorps bi-spécifique dirigé contre le facteur IXa **et** le facteur X.
- Permet l'assemblage du facteur IXa et du facteur X, et donc activation de la coagulation **indépendamment** de la présence du FVIII

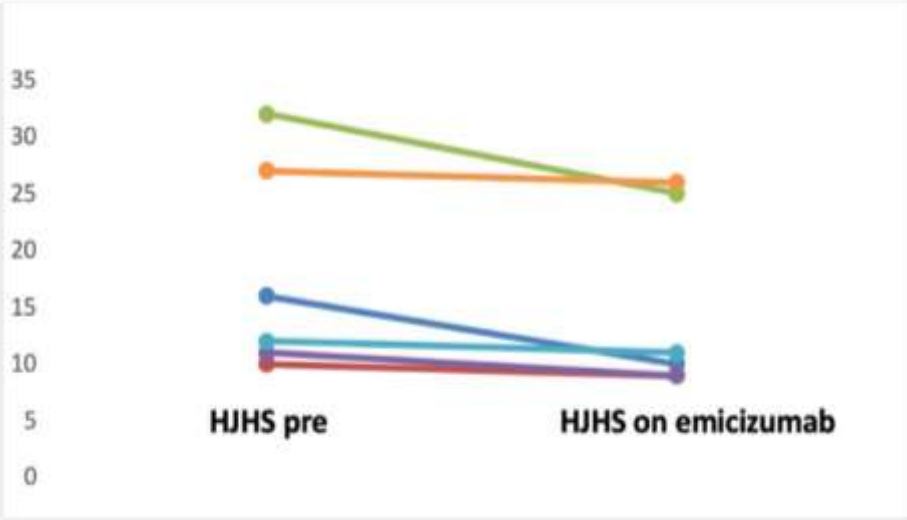
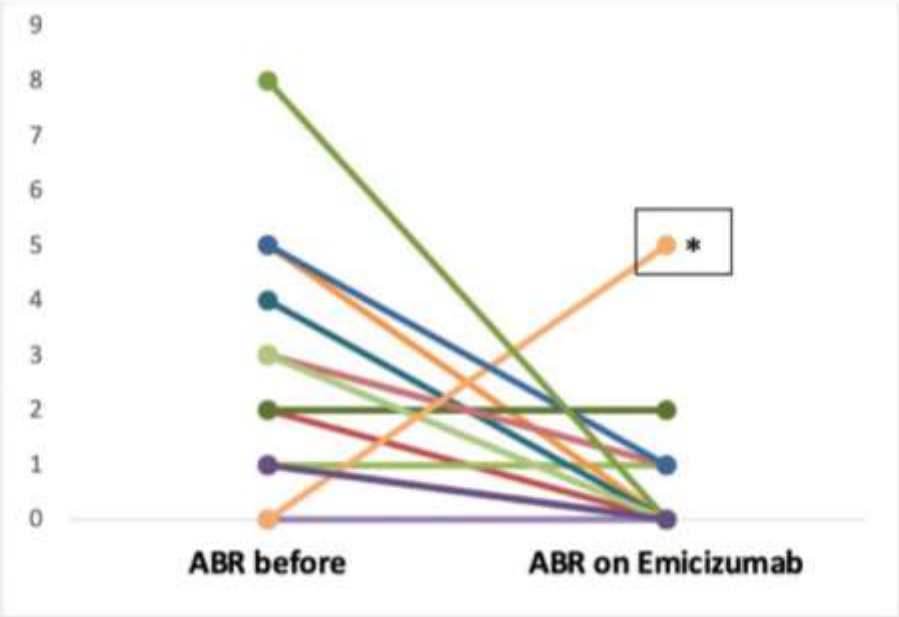
→ Etudes (HAVEN): Emicizumab (Hemlibra®) réduit le taux d'événements hémorragiques chez les patients hémophiles A **avec** ou **sans inhibiteurs**. (Commercialisé en CH depuis 11/2018)

Emicizumab – *Effet sur la coagulation*



Emicizumab – *Efficacité*

- Taux saignement par année (ABR) avant vs après
- HJHS (après 12 mois de traitement)



Asterisk (*) identifies a patient who developed neutralizing anti-drug antibodies.

Real-World Experience with Emicizumab Prophylaxis in the Milan Cohort: A Single-Center Experience
Acrudi S. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 1038.

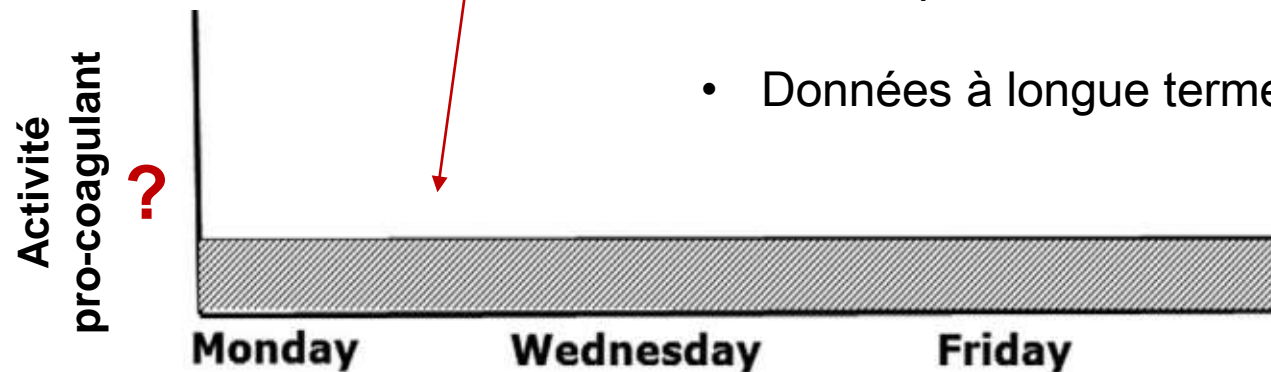
Emicizumab - *Considérations*

Avantages:

- Administration: s.c (et pas i.v.) toutes les 1, 2 ou 4 semaines
- Indication: Patient HA avec et sans inhibiteur

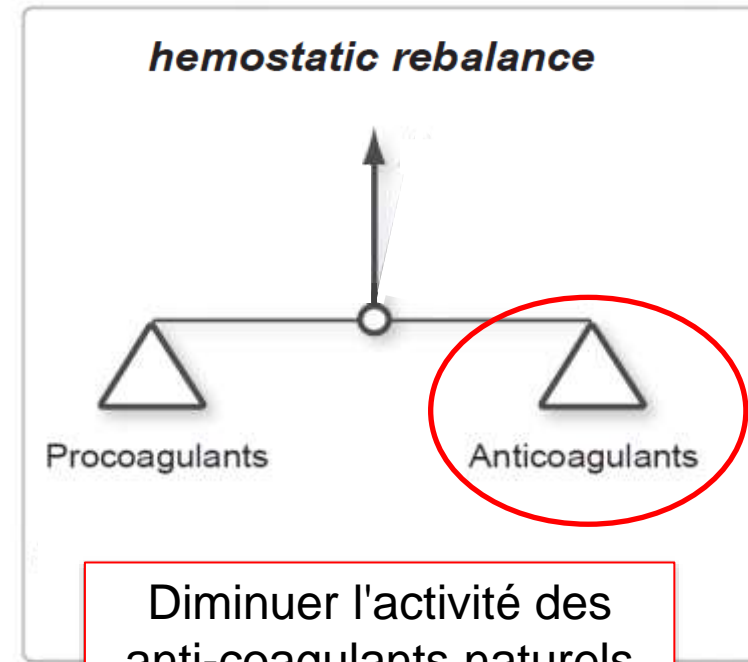
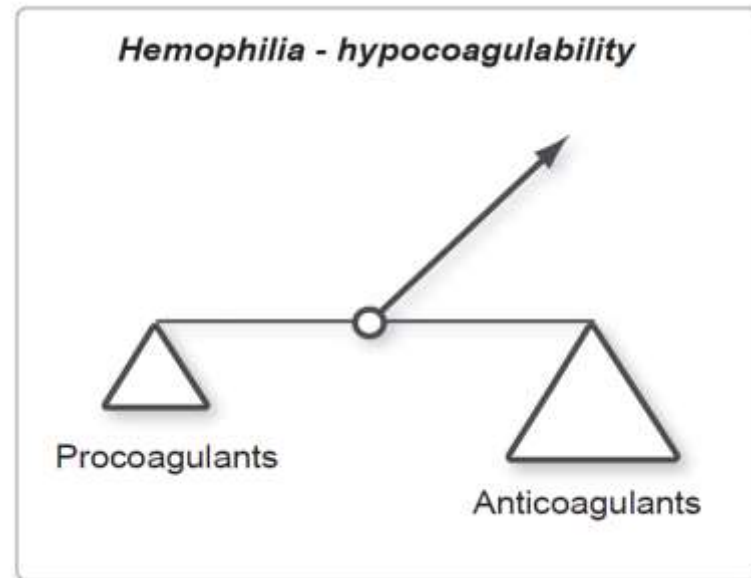
Limitations:

- Spécifique pour HA
- Fixe degré d'activation de la coagulation?
 - Pas pour le traitement d'urgence
 - Absence de la possibilité d'adaptation
- Faible niveau d'(auto)régulation
 - Risque de thrombose
- Données à long terme



NFR thérapie – *Inhibition des anticoagulants naturels*

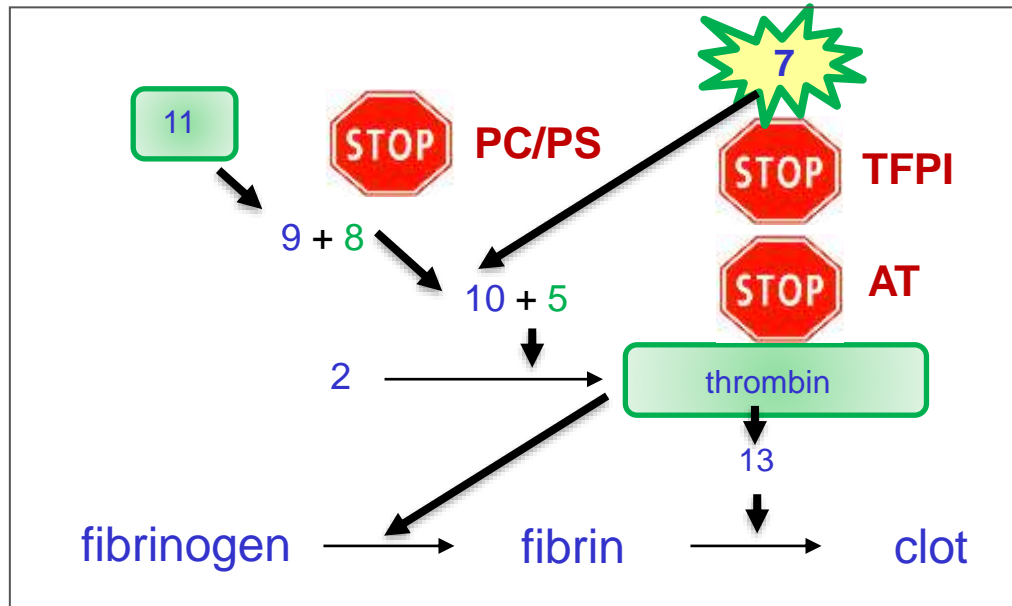
En phase d'étude:



Diminuer l'activité des anti-coagulants naturels

- TFPI (anticorps)
- AT (siRNA)
- APC inhibiteur (serpin)

NFR – *Inhibition des anticoagulants naturels* → action



Kindly supported by Pr Alberipo

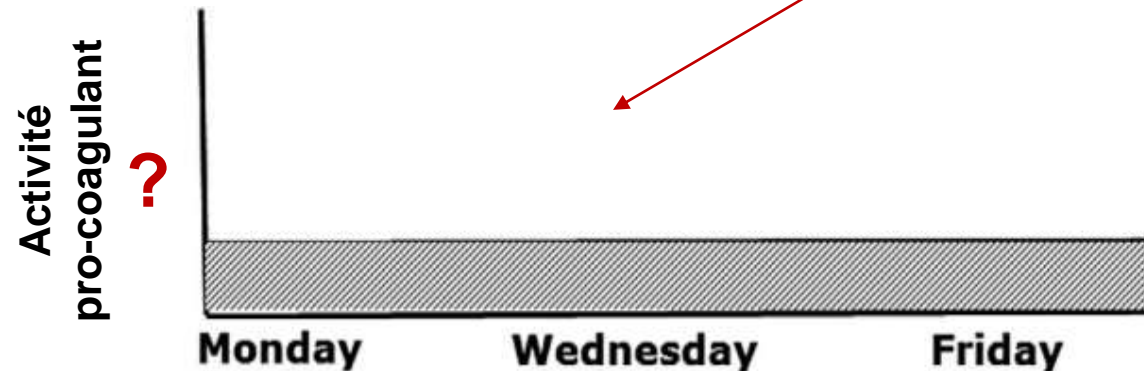
Cible	Méthode	Produit	Adm.
• TFPI	Anticorps	Concizumab	S.C
		Marstacimab	S.C
		Bay-1093884	S.C
• Antithrombine	siRNA	Fitusiran	S.C
• Activated PC	APC-specific serpin	<i>KRK</i> α_1AT	S.C

TFPI, tissue factor pathway inhibitor (inhibit TF/VIIa); ; **AT**, Antithrombin (inhibits IIa, Xa, IXa, and Xia); ; **PC/PS**, Protein C / S (inhibit Va and VIIIa) siRNA , Small interferrin RNA

NFR – *Considérations*

Avantages:

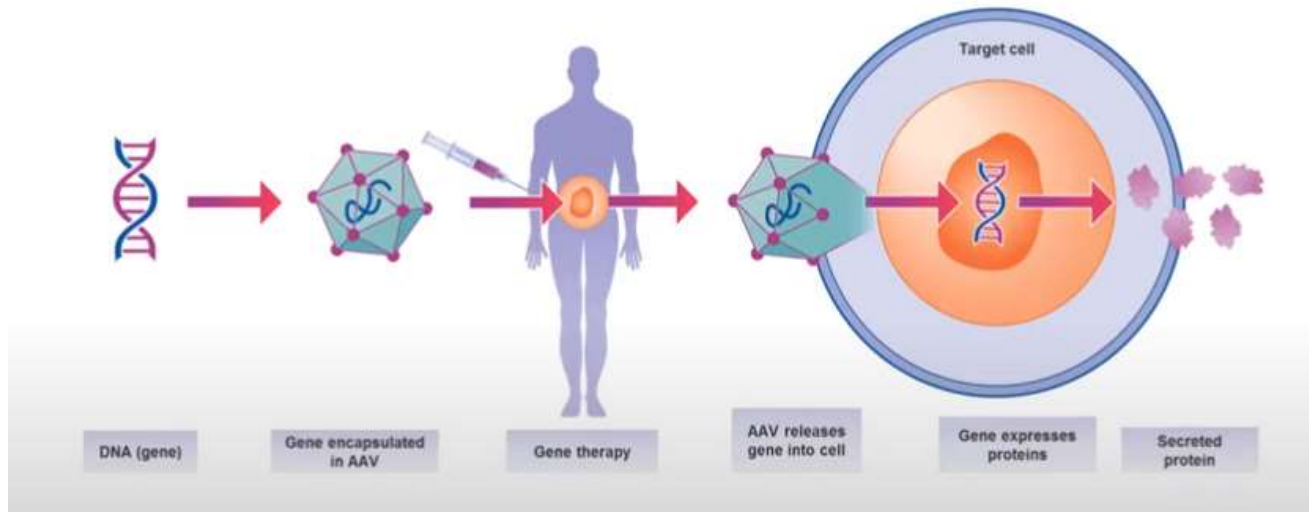
- Administration: s.c. (1x/jour à 1x /mois)
- Indication: déficit en facteur VIII et IX ainsi que inhibiteur



Limitations:

- Fixe degré d'activation de la coagulation?
 - Pas pour traitement d'urgence
 - Absence de possible adaptation selon besoin
- Faible niveau d'(auto)régulation
 - Risque de thrombose

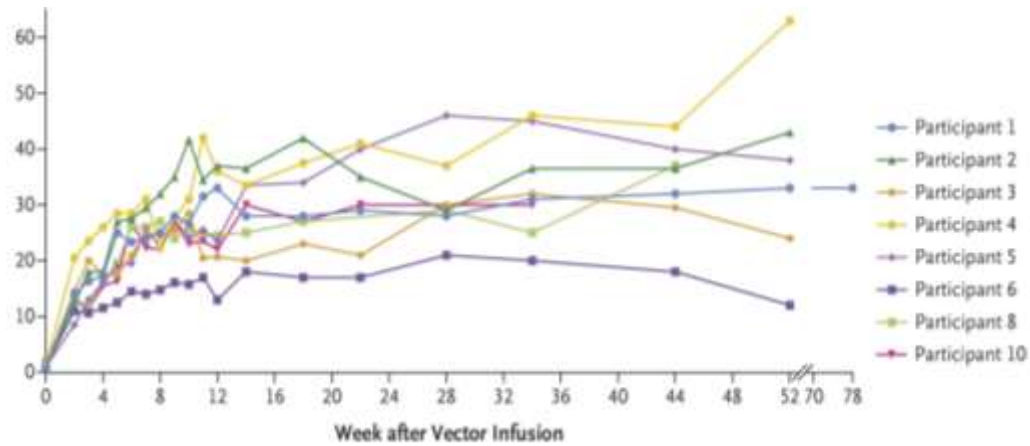
Thérapie génique – *Méthode*



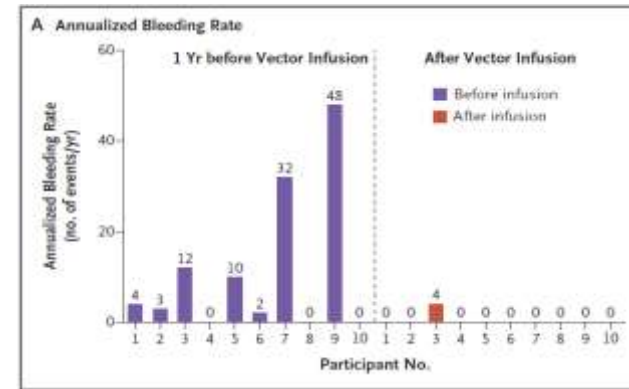
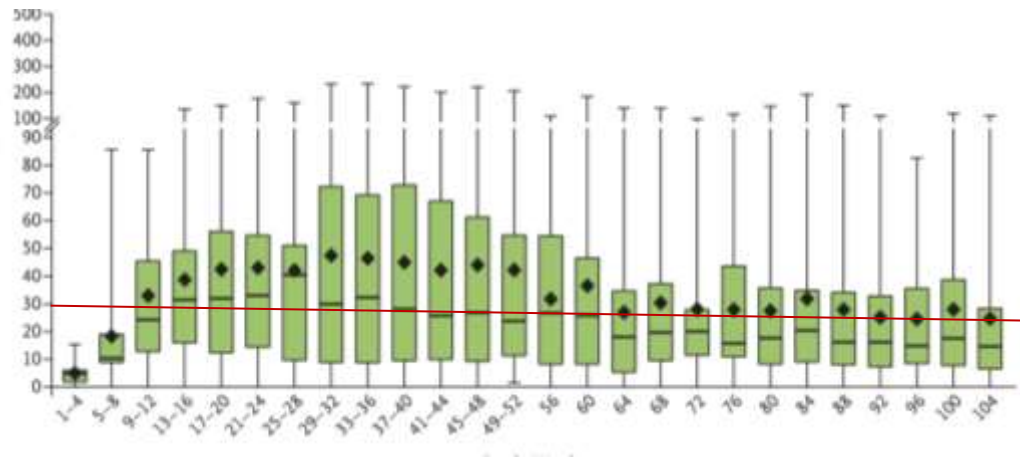
- Expression persistante de facteur
- Reduction de taux de saignement
- Reduction du besoin de substitution par facteur

Thérapie génique – *Résultats*

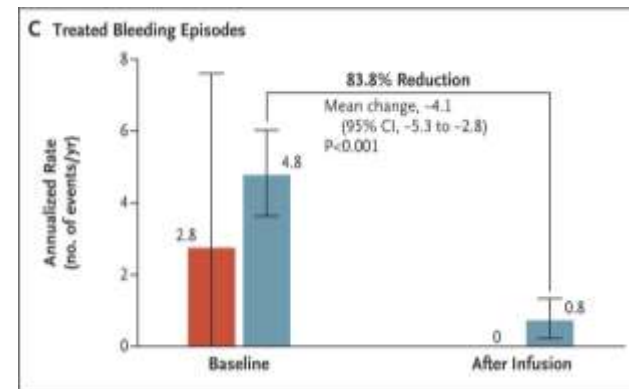
Activité FIX (%)



Activité FVIII (%)



George LA et al. *N Engl J Med* ;377:2215-2227



Ozelo MC et al. *N Engl J Med* 2022;381:11

Thérapie génique – *Considérations*

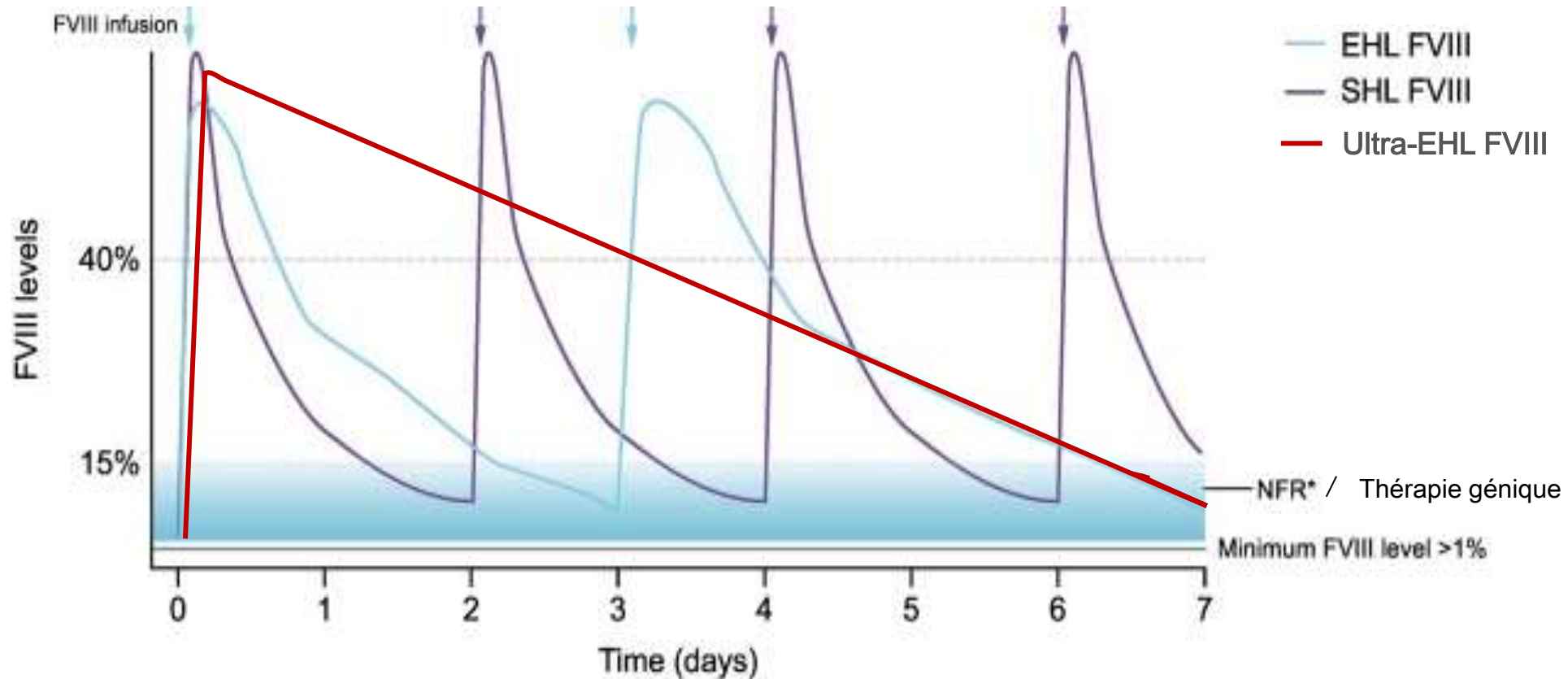
Advantages:

- Potentiel de guérison
- Indication: en phase d'étude pour adultes avec déficit en facteur VIII et IX (sans inhibiteur)

Limitations:

- Anticorps préexistants contre les vecteurs AAV ou contre le facteur (inhibiteurs)
- Toxicité hépatique → traitement d'immunosuppression
- Risque de génotoxicité
- Durabilité de l'expression (surtout pour le FVIII)
- Eligibilité (enfants et patients avec inhibiteurs exclus)
- Abordable (en terme de couts)

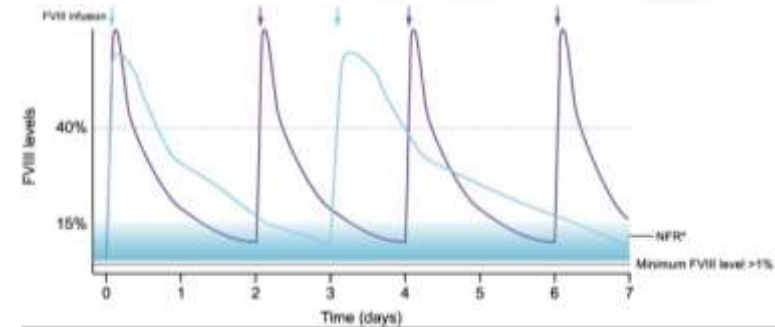
Approche thérapeutique – *Facteur vs. NFR thérapies*



Adapted from Berntorp E. Blood Reviews, 2021

Conclusions

- Patient et son vécu / possibilité Limitation ?



- Quel est le traitement (en cours) ?

! facteur substitution ou non-facteur substitution

→ Degré de protection, à quel moment

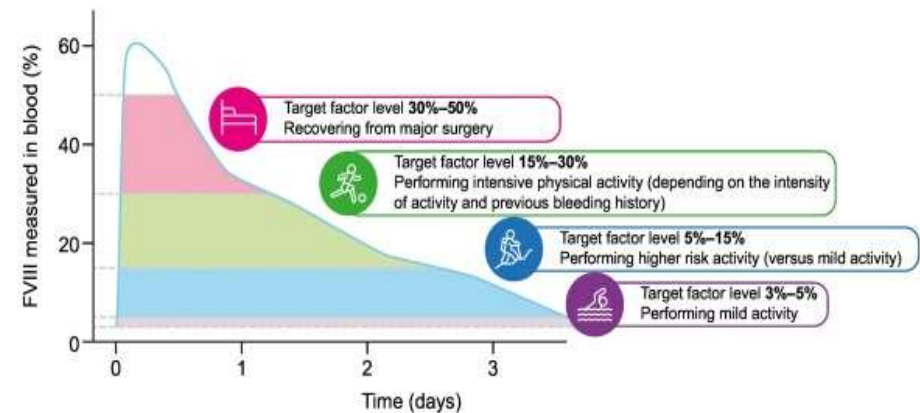
→ Anticipation

- Degré d'activité/exercice/charge prévu ?

! risque hémorragique potentiel estimé

! possibilité d'adaptation / modulation

→ Anticipation



Merci pour votre attention
