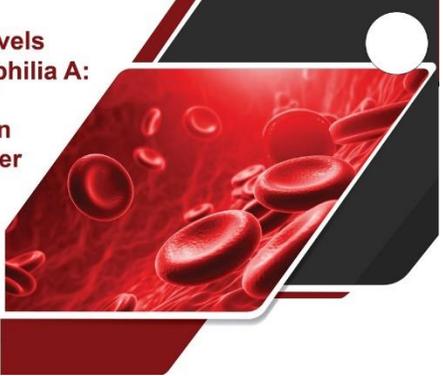
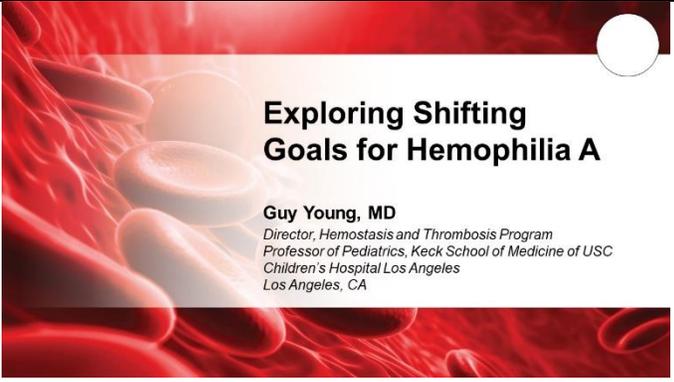


Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>1.</p>	<p><b>Reaching New Levels of Care for Hemophilia A: Exploring Novel Strategies to Attain and Maintain Higher Factor Levels</b></p> 	<p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Bonjour à tous, je m'appelle Guy Young. Nous avons un excellent programme pour vous intitulé « Atteindre de nouveaux niveaux de soin pour l'hémophilie A : explorer de nouvelles stratégies pour atteindre et maintenir des niveaux de facteurs plus élevés. »</p>
<p>2.</p>	<p><b>Achieving Freedom From Bleeding: Exploring the Evolving Evidence on New and Emerging Treatment Strategies to Maintain Higher FVIII Levels</b></p> 	<p>Le sous-titre de cette section s'intitule « Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés. »</p>
<p>3.</p>	<p><b>Faculty</b></p>  <p><b>Guy Young, MD (Course Director)</b>  <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program      Professor of Pediatrics      Keck School of Medicine of USC      Children's Hospital Los Angeles      Los Angeles, CA</small></p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b>  <small>Clinical Associate Professor      Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics      Ann Arbor, MI</small></p> <p><b>Michiel Coppens, MD, PhD</b>  <small>Internist, Vascular Medicine and Hemophilia      Amsterdam UMC      Acting Head, Haemophilia Treatment Center      Department of Vascular Medicine, Amsterdam      Cardiovascular Sciences      Amsterdam, The Netherlands</small></p>	<p>Je travaille au Children's Hospital de Los Angeles. Je suis le directeur du centre d'hémostase et de thrombose. Nous avons Angela Weyand, MD, professeure agrégée clinique à l'Université du Michigan à Ann Arbor, Michigan, et Michiel Coppens, MD, PhD, interniste, spécialiste de médecine vasculaire et spécialiste de l'hémophilie à l'Université d'Amsterdam.</p>
<p>4.</p>	<p><b>Exploring Shifting Goals for Hemophilia A</b></p> <p><b>Guy Young, MD</b>  <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program      Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC      Children's Hospital Los Angeles      Los Angeles, CA</small></p> 	<p>J'ouvrirai cette discussion, ou ce programme, en explorant les objectifs changeants pour l'hémophilie A.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

5.	<p><b>Prophylaxis With FVIII Replacement in Hemophilia A</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Factor prophylaxis entails the scheduled infusion of FVIII replacement therapy to prevent bleeding episodes and their associated complications</li><li>▪ Primary prophylaxis<ul style="list-style-type: none"><li>— Initiation of factor prior to any joint bleeding (or after 1-2 joint bleeds before any obvious joint disease)</li></ul></li><li>▪ Secondary prophylaxis<ul style="list-style-type: none"><li>— Initiation of factor replacement after the onset of joint disease to prevent further bleeding</li></ul></li></ul> <p>The original goal of prophylaxis was to maintain factor levels &gt;1%-2%</p>	<p>Prophylaxie avec remplacement du facteur VIII. C'est notre pilier depuis plusieurs décennies, en fait. En Europe, en remontant probablement à 50 ans en arrière, voire peut-être un peu plus. La prophylaxie par facteur implique la perfusion programmée d'un traitement de substitution du facteur VIII pour prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications associées. Elle est mal définie (il existe des définitions différentes), mais essentiellement la prophylaxie primaire signifie vraiment l'instauration d'un facteur avant toute hémorragie articulaire, ce qui serait préférable, ou après 1 à 2 hémorragies articulaires, mais avant toute maladie articulaire évidente. La prophylaxie secondaire consisterait à initier le remplacement du facteur après l'apparition de la maladie articulaire pour prévenir d'autres hémorragies et, à terme, espérons-le, améliorer la qualité de vie à long terme. L'objectif initial de la prophylaxie était de maintenir les taux de facteur au-dessus de 1 %.</p> <p>Cela est venu des données des années 60 et 70, en particulier de Suède, mais aussi des Pays-Bas, où cet objectif a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients par rapport au traitement épisodique. C'était vraiment la norme pendant de nombreuses décennies, jusque dans les années 90 et 2000.</p>
----	---	---

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

6.

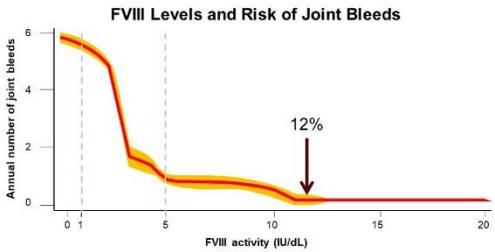
**SHL vs EHL (First-Generation) FVIII**

	SHL FVIII Replacement Therapy	EHL FVIII Replacement Therapy
Type	Traditional FVIII	FVIII attached to Fc, albumin, or PEG (single chain FVIII)
Half-life	Standard (12 hours)	Extended 1.5x, approximately 18 hours
Dosage frequency	Typically administered 3 times weekly (sometimes every other day)	Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels)
Trough levels	Maintained at approximately 1%-2%	Approximately 5% (variable)

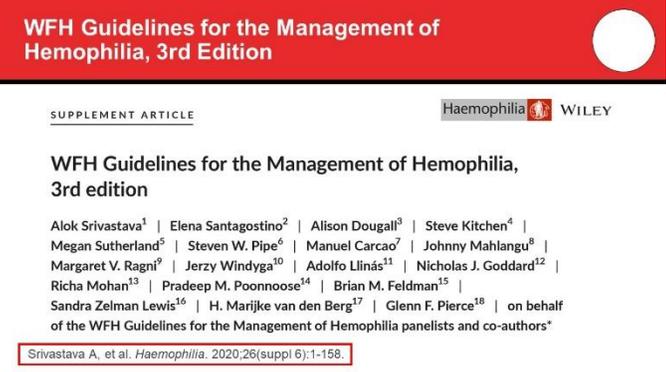
EHL, extended half-life; PEG, polyethylene glycol; SHL, standard half-life.

Nous avons différentes options de facteur VIII à ce stade. Nous avons le facteur VIII à demi-vie standard, et nous avons la demi-vie prolongée, que je qualifie ici de demi-vie prolongée de première génération. Vous allez entendre parler d'une molécule qui est assez différente de ce que les facteurs à demi-vie prolongée sont capables de faire, appelée efanesoctocog alfa, un peu plus tard, donc, jusqu'à ce que nous ayons un terme pour cette catégorie plus récente, si vous voulez, c'est pourquoi j'ai appelé cela la demi-vie prolongée de première génération, quelque chose qui n'est pas un terme typique que nous utilisons en ce moment. Si vous les regardez dans ce tableau, le mécanisme d'action du facteur VIII à demi-vie prolongée est soit la fusion du facteur VIII Fc, soit le polyéthylène glycol (PEG). L'extension de la demi-vie des produits à demi-vie prolongée est d'environ 1,5 fois. On passe de 12 heures à 18 heures. Nous n'avons pas été en mesure d'obtenir une demi-vie plus longue avec ces produits, que nous appelons des produits à demi-vie prolongée de première génération. Encore une fois, vous entendrez parler d'une nouvelle molécule qui peut faire mieux que ça un peu plus tard. La fréquence d'administration de ces traitements par facteur VIII à demi-vie prolongée est généralement tous les 3 à 5 jours ou deux fois par semaine. Cela correspond aux informations de prescription des 4 médicaments de cette catégorie actuellement disponibles. C'est mieux que le traitement de substitution du facteur VIII à demi-vie standard, qui est généralement administré 3 fois par

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>semaine ou un jour sur deux. Les taux minimaux avec le facteur VIII à demi-vie standard, comme je l'ai mentionné, sont généralement de 1 à 2 %. À moins que vous ne fassiez un dosage tous les jours, vous ne serez pas en mesure d'atteindre une baisse bien meilleure que cela. Le facteur VIII à demi-vie prolongée. Il y a une certaine variabilité. Certains d'entre eux sont en baisse, de l'ordre de 1 à 2 % également, mais avec des doses moins fréquentes. D'autres ont pu atteindre la fourchette de 3 à 5 %. C'est assez variable entre les produits et entre les études, selon qu'ils essayaient de minimiser les perfusions ou qu'ils essayaient de maintenir les taux de facteur VIII un peu plus élevés.</p>
7.	<p><b>Joint Bleeding and Hemophilia Severity</b></p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Del Uij EM, et al. Hemophilia. 2011;17:89-93.</small></p>	<p>C'est une diapositive assez célèbre que nous avons vue dans de nombreuses réunions. Elle vient des Pays-Bas, et c'est une étude d'histoire naturelle. En gros, il s'agit d'examiner les patients présentant tous les niveaux d'hémophilie A, légère, modérée et sévère, et en examinant le nombre de saignements articulaires par rapport au taux de facteur VIII à l'inclusion. Vous pouvez voir quelques points d'inflexion. Par exemple, en dessous de 3 %, vous constatez une forte augmentation du nombre de saignements annuels attendus. Un point d'inflexion plus petit à 5 %, passant de 5 à 3 %. Ensuite, la ligne est assez plate entre environ 5 % et 10 %. Mais vous avez un autre petit point d'inflexion une fois que vous obtenez plus de 10 %. Au-dessus de 12 %, vous voyez que la ligne est plate et à peu près à zéro saignement articulaire. Nous comprenons donc, tout d'abord, que votre taux de</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>facteur VIII initial dicte et est lié au nombre de saignements articulaires que vous pouvez vous attendre à avoir, mais aussi qu'une fois que vous obtenez plus de 12 % (certaines personnes disent environ 15 %), le nombre de saignements articulaires devrait être très, très faible et, en fait, proche de zéro.</p> <p>REMARQUE :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2. <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Au-delà de 5 UI dL<sup>-1</sup> de facteur VIII, l'âge au moment du diagnostic, le début du traitement et les saignements articulaires augmentaient régulièrement, tandis que le nombre de saignements articulaires diminuait jusqu'à devenir pratiquement nul chez les patients ayant plus de 12 UI dL<sup>-1</sup> de facteur VIII.</li> </ul> </li> <li>2. NHF MASAC Document 179 : Il est suggéré de maintenir des taux minimaux de facteur VIII ou de facteur IX supérieurs à 1 % entre les doses.</li> </ol>
8.	 <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>SUPPLEMENT ARTICLE</p> <p>Haemophilia WILEY</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition</p> <p>Alok Srivastava<sup>1</sup>   Elena Santagostino<sup>2</sup>   Alison Dougal<sup>3</sup>   Steve Kitchen<sup>4</sup>   Megan Sutherland<sup>5</sup>   Steven W. Pipe<sup>6</sup>   Manuel Carcao<sup>7</sup>   Johnny Mahlangu<sup>8</sup>   Margaret V. Ragni<sup>9</sup>   Jerzy Windyga<sup>10</sup>   Adolfo Llinás<sup>11</sup>   Nicholas J. Goddard<sup>12</sup>   Richa Mohan<sup>13</sup>   Pradeep M. Poonnoose<sup>14</sup>   Brian M. Feldman<sup>15</sup>   Sandra Zelman Lewis<sup>16</sup>   H. Marijke van den Berg<sup>17</sup>   Glenn F. Pierce<sup>18</sup>   on behalf of the WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors*</p> <p>Srivastava A. et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Il s'agit des directives de la Fédération mondiale de l'hémophilie (WFH) publiées en 2020. Vous voyez quelques-uns des auteurs de ce sujet. Il y a plusieurs chapitres. En fait, si vous voyez en bas, cet article ou ces directives comportent 158 pages. La bonne nouvelle pour vous, et encore meilleure pour moi, c'est que je ne vais pas passer en revue les 158 pages.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>9.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</b></p>  <p>SUPPLEMENT</p> <p>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition</p> <p>Alok Srivastava<sup>1</sup>, Megan Sutherland<sup>2</sup>, Margaret V. R. Richa Mohan<sup>1</sup>, Sandra Zelman<sup>3</sup>, et al. on behalf of the WFH Coauthors*</p> <p>Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</p>	<p>Ce serait assez difficile à suivre sur un webinaire Zoom. Je vais donc sélectionner quelques faits importants.</p>
<p>10.</p>	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ All patients with severe hemophilia A and B should be receiving prophylaxis that is sufficient to prevent bleeds at all times</li> <li>▪ In countries with less access to factor, WFH recommends prophylaxis to those patients as well though with less intensive regimens</li> <li>▪ When prophylaxis is not available, on-demand treatment must be available for early bleed treatment</li> </ul> <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia Srivastava A, et al. <i>Haemophilia</i>. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Par exemple, le chapitre sur la prophylaxie indique que tous les patients atteints d'hémophilie A et B sévère doivent recevoir une prophylaxie suffisante pour prévenir les hémorragies en tout temps. C'est une déclaration assez forte, mais je pense que c'est finalement l'objectif de la prophylaxie : prévenir les saignements à tout moment. Dans les pays qui ont moins accès aux facteurs, parce que dans WFH, bien sûr, le W c'est world, le monde, donc nous nous adressons au monde entier avec ces directives, ils recommandent également une prophylaxie pour ces patients, mais potentiellement avec des régimes moins intensifs à gérer pour en réduire le coût. Lorsque la prophylaxie n'est pas disponible (il est indiqué que tous les patients doivent être sous prophylaxie, mais nous savons que dans certains pays, elle n'est pas disponible), au minimum, ils doivent disposer d'un traitement à la demande pour le traitement précoce des hémorragies.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

11.	<p><b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Early initiation of prophylaxis is recommended with clotting factor concentrates or other agents prior to the onset of joint bleeding or by age 3 years<ul style="list-style-type: none"><li>— This is primary prophylaxis</li></ul></li><li>▪ All forms of prophylaxis are superior to episodic therapy<ul style="list-style-type: none"><li>— pdFVIII/FIX, rFVIII/FIX, SHL, EHL, and emicizumab</li></ul></li><li>▪ New therapeutic options:<ul style="list-style-type: none"><li>— Efanesoctocog alfa and valoctocogene roxaparvovec – approved after the publication of the guidelines</li></ul></li></ul> <p><small>pdFVIII: plasma-derived factor VIII; rFVIII: recombinant factor VIII; SHL: Simulect; EHL: Elyon; emicizumab: Hemlibra. A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-158.</small></p>	<p>En outre, l'instauration précoce d'une prophylaxie avec des concentrés de facteur de coagulation ou d'autres agents est recommandée avant l'apparition d'un saignement articulaire ou avant l'âge de 3 ans. En d'autres termes, personne ne doit commencer la prophylaxie après l'âge de 3 ans. En fait, dans l'hémophilie sévère et dans la plupart des cas d'hémophilie modérée qui sont suffisamment faibles, les saignements articulaires vont se manifester bien en dessous de ce marqueur de 3 ans, généralement autour de 1 ou 1,5 an. C'est ce qui est considéré comme une prophylaxie primaire. Enfin, toutes les formes de prophylaxie sont considérées comme supérieures au traitement épisodique. En d'autres termes, s'il y a un pays où le facteur VIII ou le facteur IX dérivé du plasma est disponible, c'est bon et cela fonctionne bien. S'il s'agit d'un facteur VIII ou IX recombinant à demi-vie standard, c'est bon. Si vous avez des produits à demi-vie prolongée et si vous avez de l'emicizumab, c'est encore mieux. Mais ce qui compte ici c'est que n'importe quel type de prophylaxie vaut mieux qu'aucune prophylaxie. De nouvelles options thérapeutiques sont désormais disponibles depuis la publication de ces recommandations. Attention, lorsque les directives sont publiées en 2020, cela signifie que celles-ci ont probablement été rédigées et élaborées principalement en 2018 et 2019, donc elles sont un peu plus anciennes que 2020. Plus récemment, l'efanesoctocog alfa et le valoctocogène roxaparvovec, l'un étant une sorte de nouvelle génération de traitement de substitution du facteur VIII et l'autre</p>
-----	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>une thérapie génique. Ces traitements ont été approuvés après la publication des lignes directrices, et ces lignes directrices ne traitent évidemment pas de ceux-ci.</p>
12.	<div data-bbox="282 365 948 453" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition: Prophylaxis (cont)</b> </div> <p><b>We can do better</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ It is recognized that troughs of 1%-3% are insufficient to prevent joint disease</li> <li>▪ Gradual onset of joint disease over the years</li> <li>▪ Trough levels should be aimed for 3%-5%             <ul style="list-style-type: none"> <li>—EHL allow us to reach this range</li> </ul> </li> <li>▪ Emicizumab allows for better bleed control</li> </ul> <p style="font-size: small; margin-top: 20px;">Shrestha A. et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-153</p>	<p>Mais les directives disent : « Nous pouvons faire mieux. » Il est reconnu que les baisses de 1 à 3 % sont insuffisantes pour prévenir les maladies articulaires. Encore une fois, c'est tiré directement des directives. Il y a une apparition progressive de la maladie articulaire au fil des ans. Ainsi, les directives 2020 de la WFH indiquent que les concentrations minimales devraient être fixées à 3 à 5 % et que les produits à demi-vie prolongée nous permettent d'atteindre cette plage. Encore une fois, comme vous le verrez plus tard avec l'efanesoctocog alfa, nous avons un facteur plus récent qui peut atteindre des taux minimaux considérablement plus élevés. Il est également indiqué que l'emicizumab permet un meilleur contrôle des saignements. Encore une fois, cela est basé sur le fait que ces directives ont été publiées avant que l'efanesoctocog alfa ne soit disponible. Et que l'étude HAVEN 3, qui était l'étude qui comparait l'emicizumab avec le facteur VIII à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée, ait démontré que l'emicizumab avait un meilleur contrôle. C'est de là que vient cette déclaration dans ces directives de 2020.</p>

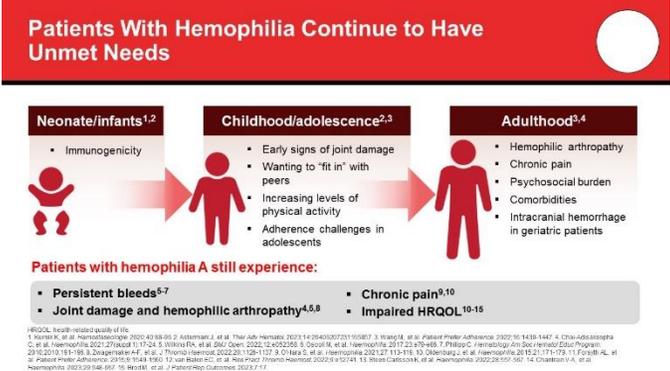
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>13.</p>	<p><b>Comparison of FVIII Replacement Therapies</b></p> <p>The left graph shows FVIII levels (0-100) over 7 days. SHL drops to 0 by day 3, EHL by day 5, and Efta-a by day 7. The right graph shows the annual number of joint bleeds (0-6) over 20 days of FVIII activity (0-20 IU/dL). A vertical dashed line at 10 IU/dL indicates a 12% reduction in bleeds for Efta-a compared to standard FVIII.</p>	<p>Nous comparons les traitements de substitution du facteur VIII. Avec le facteur VIII à demi-vie standard, nous avons des pics, puis des creux. Avec le facteur VIII à demi-vie prolongée, nous pouvons obtenir un peu plus de creux en obtenant un meilleur niveau à 3 jours. Et puis avec l'efanesoctocog alfa, comme vous le verrez un peu plus tard, les concentrations minimales sont plus proches de 15 à 20 %, contre 1 à 3 %.</p>
<p>14.</p>	<p><b>Comparison of FVIII Replacement Therapies</b></p>	<p>Si je prends le chiffre que j'ai montré plus tôt à partir de l'étude néerlandaise, et que je le pose juste ici, et puis je trace une ligne à environ 10 %, comme vous pouvez le voir ici, de 10 à 12 %. Vous remarquerez qu'avec l'efanesoctocog alfa, vous pouvez être au-dessus de ce marqueur pendant tout l'intervalle d'administration, l'intervalle d'administration étant d'une fois tous les 7 jours.</p>
<p>15.</p>	<p><b>Prophylaxis Is No Longer Just Factor Replacement Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>For patients with severe hemophilia A, emicizumab can prevent hemarthrosis, spontaneous bleeds, and breakthrough bleeding</li> <li>There are very little long-term data, and such data should be obtained</li> </ul> <p>The timeline shows: Whole blood (Through 1950s), Cryoprecipitate (1960s), Plasma-derived intermediate purity concentrates (1970s), Plasma-derived high purity concentrates (1980s), Recombinant factors (1990s), and a large red arrow labeled 'PROPHYLAXIS' containing EHL factors, Non-factor therapies, and Gene therapies (2000s forward).</p>	<p>L'autre partie des directives de la WFH, et j'y reviens maintenant, concerne le fait que la prophylaxie n'est plus seulement un traitement de substitution du facteur. Elle indique que pour les patients atteints d'hémophilie A sévère, l'emicizumab peut prévenir l'hémarthrose, les saignements spontanés et les saignements intercurrents. Elle dit qu'il y a très peu de données à long terme, et que ces données devraient être obtenues. Encore une fois, ces directives ont été rédigées et presque finalisées en 2019, date à laquelle l'emicizumab n'était disponible que depuis un an environ dans la plupart des pays, et dans de nombreux pays il n'était pas encore disponible. Ces données sont donc collectées. Comme vous le savez, il existe des études à long terme et des études en</p>

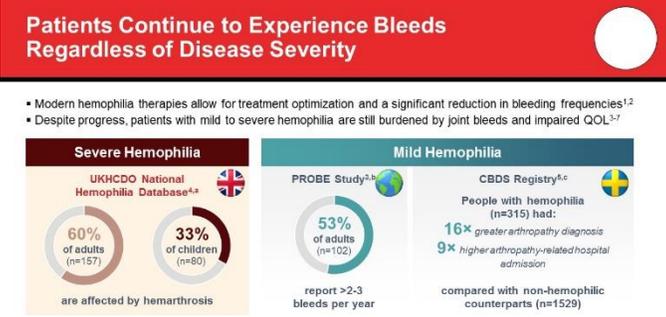
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>conditions réelles, et vous pouvez trouver celles sur l'emicizumab dans toute la littérature. Voici la chronologie des années 50 aux années 2000. Plus on avance, nous sommes maintenant dans une ère où nous avons des facteurs à demi-vie prolongée, y compris le plus récent, ou celui qui n'est probablement pas exactement dans cette catégorie, l'efanesoctocog alfa. Les thérapies sans facteur et les thérapies géniques, qui sont toutes disponibles, au moins dans certaines parties du monde.</p>
16.	<p><b>Factor Therapy vs Non-Factor Therapy vs Gene Therapy</b></p> <p>The graph plots FVIII levels/FVIII equivalence on the y-axis (0 to 100) against three therapy types on the x-axis. Factor therapy is represented by a red line that spikes to 100% and then drops to 0%. Non-factor therapy is shown as a shaded box with a red horizontal line at approximately 15-20%. Gene therapy is shown as a shaded box with a red horizontal line at approximately 60-70%.</p>	<p>Une autre façon de voir cela est du point de vue de la thérapie factorielle. Vous avez ces pics et ces creux aigus, le facteur VIII à demi-vie standard ou prolongée. Le traitement sans facteur. L'axe des Y, d'ailleurs, est l'équivalence du facteur VIII. Je sais que certaines personnes n'aiment pas ce terme, mais nous n'en avons pas de meilleur. Les traitements sans facteur, du moins actuellement avec l'emicizumab, semblent nous placer entre 10 et peut-être 30 %. La plupart des gens s'accordent à dire que c'est probablement autour de 15 %, c'est à cet endroit que j'ai tracé cette ligne. C'est peut-être un peu plus élevé que sur ce graphique, mais probablement autour de 15 à 20 %. Mais nous avons de nouveaux traitements sans facteur qui sont en cours de développement. Nous espérons qu'ils puissent réellement placer les patients dans la plage normale en termes d'équivalents du facteur VIII hémostatique, mais cela reste à voir. Les thérapies géniques sont également disponibles maintenant. Nous en avons une pour l'hémophilie A. Nous semblons avoir une gamme assez large de niveaux chez les patients. Cependant, nous</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>avons des patients qui sont dans la plage normale au moins pendant un certain temps. Vous en apprendrez plus sur les thérapies géniques plus tard, et sur les détails des niveaux de facteur.</p>
<p>17.</p>	 <p><b>Increasing Target FVIII Goals: Rationale, Evidence, Challenges, and Opportunities</b></p> <p><b>Angela C. Weyand, MD</b> Clinical Associate Professor Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics Ann Arbor, MI</p>	<p>Nous allons passer au Dr Weyand. Elle va vraiment s’intéresser plus en détail à l’augmentation des objectifs cibles du facteur VIII, en d’autres termes, à l’obtention des taux de facteur VIII supérieurs à ce que nous avons traditionnellement atteint et supérieurs à ce que suggèrent les directives de la WFH. Elle va examiner la justification, les preuves, les défis et les opportunités. Dr Weyand, vous pouvez commencer et nous faire passer à la section suivante.</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Merci, Dr Young. Je m’appelle Dr Angela Weyand, et je vais parler de l’« Augmentation des objectifs cibles du FVIII : justification, preuves, défis et opportunités. »</p>
<p>18.</p>	 <p><b>Patients With Hemophilia Continue to Have Unmet Needs</b></p> <p><b>Neonate/infants<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Immunogenicity</li> </ul> <p><b>Childhood/adolescence<sup>2,3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Early signs of joint damage</li> <li>Wanting to “fit in” with peers</li> <li>Increasing levels of physical activity</li> <li>Adherence challenges in adolescents</li> </ul> <p><b>Adulthood<sup>3,4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemophilic arthropathy</li> <li>Chronic pain</li> <li>Psychosocial burden</li> <li>Comorbidities</li> <li>Intracranial hemorrhage in geriatric patients</li> </ul> <p><b>Patients with hemophilia A still experience:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Persistent bleeds<sup>5-7</sup></li> <li>Joint damage and hemophilic arthropathy<sup>4,5,8</sup></li> <li>Chronic pain<sup>9,10</sup></li> <li>Impaired HRQOL<sup>10-15</sup></li> </ul> <p><small>HRQOL, health-related quality of life. 1. Kozlowski M, et al. Hematology 2020;43:18-26. 2. Aulic M, et al. Ther Adv Hematol 2021;12:204020721100007. 3. Weyand A, et al. Patient Prefer Adherence 2022;16:1439-1447. 4. Chui J, et al. Hematology 2022;27:100-117. 5. Hildebrandt M, et al. BMC Open 2022;12:e202282. 6. Gopalan A, et al. Hematology 2017;22:29-34. 7. Phillips C, Hematology: An Educational Program. 29.02.2019.18-19. 8. Zingalesini A, et al. J Inher Hematol 2022;20:1105-1107. 9. O’Neil S, et al. Hematology 2021;27:113-116. 10. Obermayer C, et al. Hematology 2018;23:171-173. 11. Foysh AL, et al. Patient Prefer Adherence 2019;13:164-166. 12. van Boven C, et al. Hematol Ther 2020;11:101-114. 13. O’Brien AD, et al. Hematology 2022;27:257-261. 14. Chantorn V, et al. Hematology 2022;27:446-457. 15. Roddick A, et al. J Patient Rep Outcomes 2022;7:17.</small></p>	<p>Nous savons que malgré les progrès incroyables que nous avons réalisés au cours de la dernière décennie dans le traitement de nos patients atteints d’hémophilie, ils continuent d’avoir des besoins non satisfaits, et ceux-ci varient. Lorsque le patient est jeune, nous savons que nos nouveau-nés et nourrissons sont confrontés à leur première exposition aux traitements par facteur VIII, ainsi qu’à l’immunogénicité de ces traitements et au développement d’inhibiteurs. Au fur et à mesure qu’ils vieillissent et entrent dans l’enfance, nous commençons à voir des signes précoces de lésions articulaires. Nous savons qu’ils commencent à</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>prendre davantage conscience de leur maladie et que cela les amène à se sentir différents de leurs amis et pairs. Ils aimeraient trouver leur place parmi leurs amis et pairs. Ils ont également des niveaux d'activité croissants, et à mesure qu'ils entrent dans l'adolescence, ils peuvent souvent avoir des problèmes d'observance. Plus tard, nous savons que les saignements qu'ils ont eus plus tôt dans leur vie et l'hémarthrose peuvent conduire à l'arthropathie hémophilique. Cette arthropathie s'accompagne souvent de douleurs chroniques. Il existe un fardeau psychosocial important ainsi que les complications liées aux comorbidités supplémentaires à traiter. Malgré les progrès que nous avons réalisés et les traitements incroyables dont nous disposons, nous savons que les patients atteints d'hémophilie A souffrent toujours d'hémorragies persistantes, de lésions articulaires et d'arthropathie, de douleurs chroniques et d'une détérioration de leur qualité de vie liée à la santé globale.</p>						
19.	 <p><b>Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modern hemophilia therapies allow for treatment optimization and a significant reduction in bleeding frequencies<sup>1,2</sup></li> <li>Despite progress, patients with mild to severe hemophilia are still burdened by joint bleeds and impaired QOL<sup>3-7</sup></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Severe Hemophilia</th> <th>Mild Hemophilia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157) and 33% of children (n=80) are affected by hemarthrosis</p> </td> <td> <p>PROBE Study<sup>6</sup></p> <p>53% of adults (n=102) report &gt;2-3 bleeds per year</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <p>CBDS Registry<sup>4,c</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16x greater arthropathy diagnosis</li> <li>9x higher arthropathy-related hospital admission</li> </ul> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Based on a cohort of 102 patients (adults aged &gt;18 years and 127 total patients aged &lt;18 years) with severe hemophilia A (FVIII &lt;0.1 IU/dL) in receipt of on-demand prophylaxis (factor concentrates). <sup>1</sup>Chen et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>2</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>3</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>4</sup>UKHCDO National Hemophilia Database. <sup>5</sup>UKHCDO National Hemophilia Database. <sup>6</sup>PROBE Study. <sup>7</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>c</sup>CBDS Registry. <sup>8</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>9</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>10</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>11</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>12</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>13</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>14</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>15</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>16</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>17</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>18</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>19</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>20</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>21</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>22</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>23</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>24</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>25</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>26</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>27</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>28</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>29</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>30</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>31</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>32</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>33</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>34</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>35</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>36</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>37</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>38</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>39</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>40</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>41</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>42</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>43</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>44</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>45</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>46</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>47</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>48</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>49</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>50</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>51</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>52</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>53</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>54</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>55</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>56</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>57</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>58</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>59</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>60</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>61</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>62</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>63</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>64</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>65</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>66</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>67</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>68</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>69</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>70</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>71</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>72</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>73</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>74</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>75</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>76</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>77</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>78</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>79</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>80</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>81</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>82</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>83</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>84</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>85</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>86</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>87</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>88</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>89</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>90</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>91</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>92</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>93</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>94</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>95</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>96</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>97</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>98</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>99</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116. <sup>100</sup>Wright et al. Blood 2018;131:1111-1116.</small></p>	Severe Hemophilia	Mild Hemophilia	<p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157) and 33% of children (n=80) are affected by hemarthrosis</p>	<p>PROBE Study<sup>6</sup></p> <p>53% of adults (n=102) report &gt;2-3 bleeds per year</p>		<p>CBDS Registry<sup>4,c</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16x greater arthropathy diagnosis</li> <li>9x higher arthropathy-related hospital admission</li> </ul> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p>	<p>Nous savons que les patients hémophiles continuent de présenter des hémorragies, quelle que soit la sévérité de leur maladie. Nous avons optimisé le traitement de nos patients à l'aide de traitements modernes de l'hémophilie, ce qui nous a permis d'obtenir une réduction considérable et significative de la fréquence des saignements. Mais malgré ces progrès, le fardeau des saignements articulaires et de la détérioration de la qualité de vie demeure. Voici des données provenant de patients atteints d'hémophilie sévère au Royaume-Uni montrant que plus de la moitié des patients adultes sont atteints</p>
Severe Hemophilia	Mild Hemophilia							
<p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <p>60% of adults (n=157) and 33% of children (n=80) are affected by hemarthrosis</p>	<p>PROBE Study<sup>6</sup></p> <p>53% of adults (n=102) report &gt;2-3 bleeds per year</p>							
	<p>CBDS Registry<sup>4,c</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16x greater arthropathy diagnosis</li> <li>9x higher arthropathy-related hospital admission</li> </ul> <p>compared with non-hemophilic counterparts (n=1529)</p>							

		<p>d'hémarthrose, et un tiers des enfants. Comme je l'ai mentionné, ceci est indépendant de la sévérité de la maladie. Si l'on considère les patients atteints d'hémophilie légère, plus de la moitié de ces patients rapportent plus de 2 à 3 hémorragies par an, soit bien plus que ce que nous pensons optimal. Les patients hémophiles sont beaucoup plus susceptibles d'avoir un diagnostic d'arthropathie et d'être hospitalisés en raison de l'arthropathie.</p>																				
<p>20.</p>	<div data-bbox="284 661 950 1039"> <p><b>Joint Outcome Study (JOS): Analysis of 65 Pediatric Patients With Severe Hemophilia A<sup>1,2</sup></b></p> <p>Joint damage evident despite zero joint bleeds</p> <p>MRI score for index joint according to the number of hemorrhages in that joint<sup>3</sup></p> <p>Number of clinically evident index-joint hemorrhages</p> <p><b>Joint Outcome Continuation Study (JOS-C): Average Joint MRI Scores for Patients on Early and Delayed Prophylaxis<sup>2,4</sup></b></p> <p>Mean Joint MRI Score</p> <p>Treatment group: Early prophylaxis, Delayed prophylaxis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Average Scores (Mean [SD])</th> <th>JOS Entry MRI</th> <th>JOS Exit eMRI</th> <th>JOS-C entry eMRI</th> <th>JOS-C Exit eMRI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean age (y)</td> <td>1.5</td> <td>6.1</td> <td>13.6</td> <td>18.0</td> </tr> <tr> <td>Early prophylaxis</td> <td>0</td> <td>0.4 (0.9) n=15</td> <td>1.9 (2.2) n=10</td> <td>2.3 (2.8) n=14</td> </tr> <tr> <td>Delayed prophylaxis</td> <td>0</td> <td>1.2 (1.5) n=18</td> <td>3.6 (4.1) n=11</td> <td>3.8 (3.7) n=18</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Based on a cohort of 65 patients aged &lt;math&gt;&lt; 10&lt;/math&gt; months with a factor activity level of &lt;math&gt;&lt; 2&lt;/math&gt; IU/dL, patients were randomly assigned to prophylaxis (EP) or on-demand treatment (ODT) in a joint structure and assessed by MRI at ages 1, 6, and 11 years. Total number of hemorrhages was compared with the MRI scores at each point. <sup>2</sup> Patients from the JOS were included in JOS-C. Ongoing follow-up in patients with a history of high-grade, extended hemarthrosis or high-grade hemarthrosis. <sup>3</sup> MRI score was calculated as follows: 0 = no hemorrhage; 1 = mild hemorrhage; 2 = moderate hemorrhage; 3 = severe hemorrhage. <sup>4</sup> Patients accepted for educational purposes from J. Mancini-Johnson et al. N Engl J Med. 2007;357:635-644; 2. Warren BB, et al. Blood Adv. 2020;4:2481-2489.</small></p> </div>	Average Scores (Mean [SD])	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI	Mean age (y)	1.5	6.1	13.6	18.0	Early prophylaxis	0	0.4 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14	Delayed prophylaxis	0	1.2 (1.5) n=18	3.6 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18	<p>Outre les hémorragies cliniquement évidentes, nous savons également que des lésions articulaires se produisent même chez les personnes qui n'ont pas eu connaissance d'une hémorragie cliniquement évidente. Il s'agit de données issues de l'étude Joint Outcome Study, une analyse de 65 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A sévère. Comme vous pouvez le voir, même chez les patients ne présentant aucune hémorragie articulaire cliniquement évidente, ils présentent toujours des scores IRM articulaires anormaux indiquant des lésions articulaires malgré l'absence d'antécédents ou de connaissances concernant des hémorragies articulaires. Cela se produit chez les patients sous prophylaxie avec une aggravation des scores IRM articulaires au fil du temps. Bien que les scores soient un peu meilleurs que ceux qui ont une initiation précoce de la prophylaxie, ils continuent de s'aggraver au fil du temps, et sont même pires chez ceux qui ont un retard dans le début de la prophylaxie.</p>
Average Scores (Mean [SD])	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C entry eMRI	JOS-C Exit eMRI																		
Mean age (y)	1.5	6.1	13.6	18.0																		
Early prophylaxis	0	0.4 (0.9) n=15	1.9 (2.2) n=10	2.3 (2.8) n=14																		
Delayed prophylaxis	0	1.2 (1.5) n=18	3.6 (4.1) n=11	3.8 (3.7) n=18																		

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>21.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; border-radius: 5px;"> <p><b>Joint Pain Is a Common Problem for People With Hemophilia</b></p> </div> <div style="margin-top: 10px;">  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Around half of people with hemophilia live with chronic pain<sup>1</sup></li> <li>▪ More than half report receiving pain management from the healthcare provider, with around 40% reporting their pain is not well treated<sup>2</sup></li> </ul> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Adults</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 46% of adults with hemophilia report living with chronic pain despite prophylaxis<sup>3,a</sup></li> </ul> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Children</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 70% of pediatric patients with hemophilia (aged 3-17 years) report some level of pain despite treatment<sup>4,b</sup></li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <small><sup>a</sup>166 patients received primary prophylaxis, 38% report mild pain, 6% moderate pain, 14% (71) 60% of patients in receipt of continuous prophylaxis, 13% intermittent prophylaxis, 22% on-demand  <sup>1</sup> Shankar AG, et al. J Pharm Med. 2002;22(1):14-19. <sup>2</sup> Wiskup M, et al. Hemophilia. 2012;16(4):e113-13. <sup>3</sup> Cifra S, et al. Hemophilia. 2001;27(1):13-19.  <sup>4</sup> Castro FA, et al. ISHT. 2019. Abstract P8320.</small> </p>	<p>Nous savons que non seulement les saignements articulaires et les lésions articulaires, comme l'indique le score IRM articulaire, sont fréquents chez les patients, mais que la douleur articulaire est également un problème fréquent chez les patients hémophiles. Cela est probablement secondaire aux lésions articulaires et aux saignements articulaires qui se produisent. Environ la moitié des hémophiles vivent avec une douleur chronique, et plus de la moitié des hémophiles déclarent recevoir une prise en charge de la douleur, bien qu'une proportion vraiment significative de ces patients déclarent effectivement que leur douleur n'est pas bien traitée. Ainsi, 46 % des adultes hémophiles déclarent vivre avec une douleur chronique, et 70 % des patients pédiatriques déclarent ressentir une certaine douleur malgré le traitement. Il est donc clair que nous ne parvenons pas à offrir à nos patients une qualité de vie comparable à celle des patients non hémophiles.</p>
<p>22.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; border-radius: 5px;"> <p><b>WFH Guidelines</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historically, prophylaxis recommendations aimed to keep factor trough &gt;1%</li> <li>▪ Given short half-life of factor products, this required multiple infusions per week             <ul style="list-style-type: none"> <li>—High burden of treatment</li> <li>—Required port placement in those with poor access</li> </ul> </li> <li>▪ Despite this high burden of treatment, patients continued to bleed and suffer downstream consequences of this bleeding</li> </ul> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;">Shrestha A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 5):1-153.</p>	<p>Les directives de la WFH recommandent historiquement d'instaurer une prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie sévère et visent à maintenir des taux minimaux de facteur supérieurs à 1 %. Je pense que c'est en grande partie un nombre qui a été atteint parce que nous avons vu qu'il y avait une différence en termes d'hémorragie entre les patients atteints d'hémophilie modérée et sévère. Mais, aussi en raison de la courte demi-vie des produits de facteur, même cet objectif faible de maintenir des taux minimaux de facteur supérieurs à 1 % nécessite</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

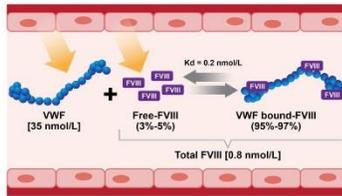
		<p>plusieurs perfusions par semaine. Un fardeau thérapeutique vraiment important et chez les patients, en particulier les patients pédiatriques, qui pourraient avoir un accès difficile, cela nécessite souvent la mise en place d'une chambre implantable, ce qui s'accompagne d'une multitude de problèmes. Malgré ce fardeau de traitement élevé, avec des perfusions plusieurs fois par semaine juste pour maintenir des taux de facteur supérieurs à 1 %, nous disposons de nombreuses données qui montrent que les patients continuent à saigner et subissent toutes les conséquences en aval de ces saignements.</p>
--	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

23.

**Overcoming VWF-Imposed Limits on FVIII Half-Life**

- The majority of plasma FVIII (~95%-97%) circulates in complex with VWF and is cleared via VWF clearance mechanisms
- This interaction sets a half-life limit of 15-19 hours on FVIII replacement products, as VWF itself has a half-life of ~15 hours
- Novel FVIII replacement therapies such as efanesoctocog alfa have been designed to function independently of VWF, overcoming the imposed half-life limitation



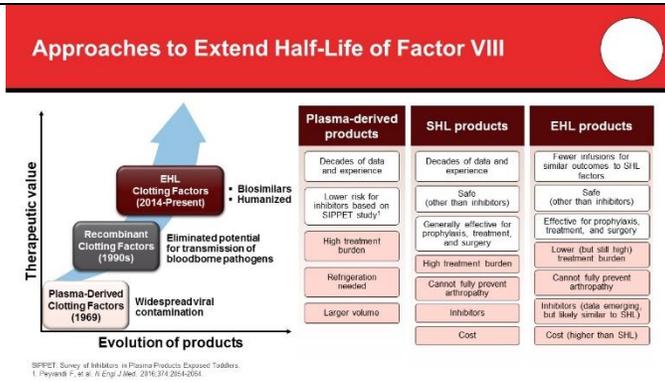
VWF: Von Willebrand factor  
Tasecki PL, et al. Haemophilia. 2020;26(5):5-203. Terasabe V, et al. Haemophilia. 2010;16:3-13. Pipe SW, et al. Blood. 2016;128:2007-2016.

Malheureusement, nous avons vraiment été mis au défi par l'incapacité, historiquement, à prolonger significativement la demi-vie des produits à base de facteur VIII. Nous avons appris par la suite que cela était dû aux limites imposées par le facteur von Willebrand (VWF) sur la demi-vie du facteur VIII. Ainsi, la majorité du facteur VIII plasmatique circule sous la forme d'un complexe avec le VWF et, par conséquent, est éliminée via les mécanismes de clairance du VWF. Étant donné que le VWF lui-même a une demi-vie d'environ 15 heures, cette interaction et le fait que les produits de facteur VIII perfusés sont éliminés avec le VWF, la demi-vie de ces produits a été limitée à 15 à 19 heures. Mais nous avons maintenant des produits qui essaient de prendre cela en compte, le premier étant l'efanesoctocog alfa, qui a été conçu spécifiquement pour fonctionner indépendamment du VWF afin de surmonter cette limite de demi-vie imposée.

**REMARQUE :** le VWF endogène stabilise et protège le facteur VIII de la dégradation et de la clairance, mais il soumet également le facteur VIII à un plafond de demi-vie d'environ 15 à 19 heures

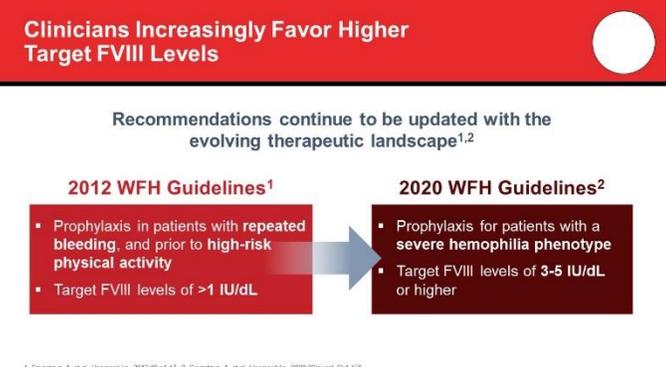
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

24.

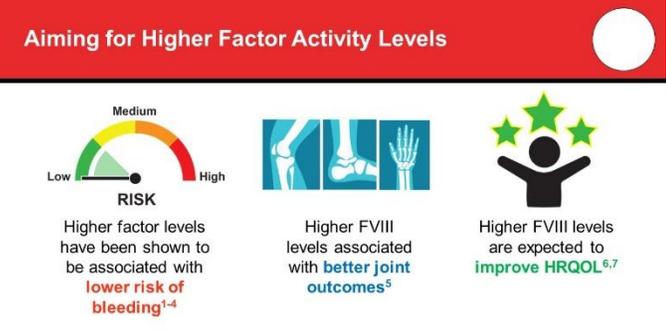


Au fil du temps, comme je l'ai mentionné, nous avons été mis au défi d'essayer de prolonger la demi-vie du facteur VIII afin de réduire le fardeau thérapeutique de nos patients et de leur fournir également une meilleure protection hémostatique. Nous avons commencé avec des produits dérivés du plasma. Les avantages des produits dérivés du plasma, nous le savons, sont que nous avons des décennies d'expérience et de données concernant leur utilisation. Nous savons qu'il existe un risque légèrement réduit d'inhibiteurs sur la base des données SIPPET, mais ils comportent un fardeau thérapeutique assez élevé et nécessitent un volume et une réfrigération plus importants, ce qui peut rendre la tâche difficile pour les patients. Ensuite, nous avons eu des produits recombinants à demi-vie standard, pour lesquels nous avons également des décennies de données et d'expérience en matière d'utilisation. Ils sont relativement sûrs, surtout parce qu'ils ne présentent pas de préoccupations de transmission virale, mais ils ont évidemment le risque associé aux inhibiteurs. Ils sont généralement efficaces, mais encore une fois, ils portent toujours un fardeau thérapeutique assez élevé et sont un peu plus coûteux que les produits dérivés du plasma. Puis les produits à demi-vie prolongée, qui étaient de nouveau limités par cette interaction VWF-facteur VIII en termes de demi-vie. Bien que nous les appelions produits à demi-vie prolongée, ils ne sont pas tous très étendus par rapport à la demi-vie standard. Parfois, nous sommes en mesure d'administrer moins de perfusions, bien que de

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>nombreux professionnels de santé gardent le même nombre de perfusions par semaine et visent simplement des taux minimaux légèrement plus élevés. Ils sont sûrs en dehors du risque des inhibiteurs et assez efficaces pour le traitement prophylactique et la chirurgie. Mais malgré tout, même si le fardeau thérapeutique est légèrement réduit, ils confèrent toujours un fardeau thérapeutique important avec de multiples perfusions intraveineuses (IV) par semaine. Nous savons que les patients continuent d’avoir des saignements, et ils ont également un coût élevé ainsi que le risque des inhibiteurs.</p>
25.	 <p><b>Clinicians Increasingly Favor Higher Target FVIII Levels</b></p> <p>Recommendations continue to be updated with the evolving therapeutic landscape<sup>1,2</sup></p> <p><b>2012 WFH Guidelines<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxis in patients with repeated bleeding, and prior to high-risk physical activity</li> <li>Target FVIII levels of &gt;1 IU/dL</li> </ul> <p><b>2020 WFH Guidelines<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxis for patients with a severe hemophilia phenotype</li> <li>Target FVIII levels of 3-5 IU/dL or higher</li> </ul> <p><small>1. Srivastava A, et al. Hemophilia. 2013;19:4-17. 2. Srivastava A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Au fur et à mesure que nous progressons dans nos produits disponibles pour traiter le déficit en facteur VIII de l’hémophilie A, les cliniciens et les organisations privilégient de plus en plus des taux cibles de facteur VIII plus élevés. Les recommandations sont mises à jour, en particulier en suivant l’évolution du paysage thérapeutique. Ainsi, les directives de 2012 de la WFH pour le traitement de l’hémophilie recommandent une prophylaxie chez les patients présentant des hémorragies répétées et avant une activité physique à haut risque. Ceux-ci ciblaient, encore une fois, les taux de facteur VIII supérieurs à 1 %. Le niveau minimal serait autour de cela, juste au-dessus de 1 %. Celles-ci ont été mises à jour en 2020 afin de recommander une prophylaxie pour les patients présentant un phénotype d’hémophilie sévère, et plutôt que de se limiter au-dessus de 1 %, ils suggèrent de cibler des taux de facteur VIII de 3 à 5 %, voire plus.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>Je pense qu'à mesure que nous avons de meilleurs produits, nous sommes plus à même d'atteindre ces objectifs plus élevés.</p>
<p>26.</p>	 <p><b>Aiming for Higher Factor Activity Levels</b></p> <p>Medium Low High RISK</p> <p>Higher factor levels have been shown to be associated with <b>lower risk of bleeding</b><sup>1-4</sup></p> <p>Higher FVIII levels associated with <b>better joint outcomes</b><sup>5</sup></p> <p>Higher FVIII levels are expected to <b>improve HRQOL</b><sup>6,7</sup></p> <p><small>1. Gammie F, et al. J Thromb Haemost. 2022;26:1364-1375. 2. Tiede A, et al. Haematologica. 2021;106:1903-1909. 3. Klamroth R, et al. Blood. 2021;137:1916-1927. 4. Valentin LA, et al. Haemophilia. 2019;23:514-520. 5. Goeding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220. 6. Skinner MV, et al. Haemophilia. 2020;26:17-24. 7. Chowdhry H, et al. Thromb Haemost. 2020;103:129-136.</small></p>	<p>Viser des niveaux d'activité de facteurs plus élevés : pourquoi devrions-nous faire cela ?</p> <p>Nous savons qu'il a été démontré que des taux de facteur plus élevés sont associés à un risque inférieur d'hémorragie, ce que nous voulons évidemment pour nos patients.</p> <p>Nous savons que des taux plus élevés de facteur VIII sont associés à de meilleurs résultats articulaires.</p> <p>Nous nous attendons à ce que des taux plus élevés de facteur VIII améliorent la qualité de vie liée à la santé, en raison du fait que les patients auront moins de saignements et de meilleurs résultats articulaires.</p>
<p>27.</p>	 <p><b>It Is Time for a New Therapeutic Goal for Hemophilia A</b></p> <p>Normalized factor levels may lead to absence of spontaneous bleeding, long-term preservation of joint function, and increased ability to enjoy an active life, contributing to the achievement of a new therapeutic goal—health equity</p> <p><b>Model of Milestones Toward Normal Hemostasis</b></p> <p>Optimized health and well-being "Normalized" hemostasis Clinical outcomes</p> <p>Health equity Functional cure Level of protection</p> <p>Prevent premature death Survival</p> <p>Health equity Functional cure Level of protection</p> <p>An updated treatment model (left) has been co-developed by a panel of hemophilia providers, patient advocates, and health economists</p> <p>In this model, people with hemophilia can progress toward attainment of a "functional cure" by achieving specific milestones in a stepwise fashion</p> <p><b>Key milestones include:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participation in work, career, and family life without restriction</li> <li>Attainment of "normal" mobility</li> <li>Freedom from spontaneous bleeds</li> </ul> <p><small>Adapted for educational purposes only from Skinner SP, et al. Haemophilia. 2020;26:17-24.</small></p>	<p>En y réfléchissant, je pense qu'il est temps de vraiment se demander si nous devrions penser à un nouvel objectif thérapeutique pour l'hémophilie A. Nous savons que lorsque les taux de facteur sont normaux, les patients ne devraient pas présenter de saignements spontanés, leur fonction articulaire devrait être préservée et ils devraient avoir une capacité croissante à profiter d'une vie active similaire à celle des patients sans hémophilie. Cette figure présente un modèle de traitement mis à jour qui a été co-développé non seulement par les professionnels de l'hémophilie, mais aussi par les défenseurs des patients et les économistes de la santé. Le modèle vise à ce que les personnes atteintes d'hémophilie puissent progresser vers l'obtention d'une « guérison fonctionnelle » en franchissant des étapes spécifiques de manière progressive. Avant, quand</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

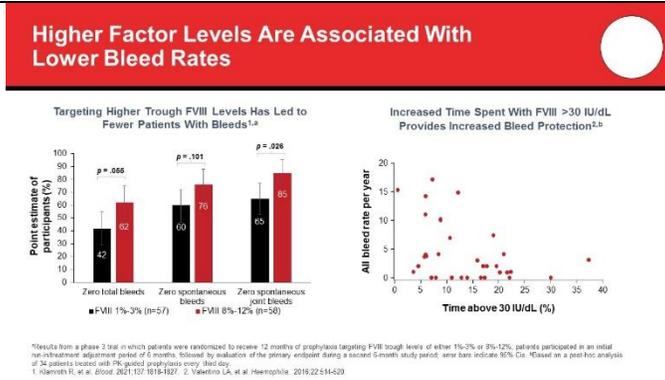
		<p>nous n'avions pas de bons produits, survivre était parfois l'objectif. Mais à mesure que nous améliorons nos traitements de l'hémophilie, nous devons vraiment viser l'équité en matière de santé et une hémostasie normalisée, non seulement meilleure, mais en fait normale, afin que nos patients vivent une vie similaire à celle des patients sans hémophilie.</p>
28.	<p><b>FVIII Levels of up to 40 IU/dL May Be Required to Achieve a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> <p><b>FVIII Activity Levels Associated With a Near-Zero Joint Bleed Rate</b></p> <p>100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0</p> <p>2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020</p> <p><b>den Uijl et al. Haemophilia. 2011<sup>1</sup></b> Based on a multivariate model to estimate joint bleeds in people with non-severe hemophilia A 15 IU/dL</p> <p><b>Soucie et al. Blood Adv. 2018<sup>2</sup></b> Based on a regression model to predict joint bleeds in people with non-severe hemophilia A 30 IU/dL</p> <p><b>Fischer et al. Blood. 2016<sup>3</sup></b> <b>Chowdhary et al. Thromb Haemost. 2020<sup>4</sup></b> Based on PK models used to predict FVIII levels associated with zero bleeds in people with severe hemophilia A 35-40 IU/dL</p> <p><small>1. den Uijl JE, et al. Hemophilia. 2011;17:41-44. 2. Soucie JF, et al. Blood Adv. 2018;2:2136-2144. 3. Fischer K, et al. Blood. 2016;128:2976. 4. Chowdhary P, et al. Thromb Haemost. 2020;120:728-738.</small></p>	<p>Nous savons que cela nécessitera probablement des taux de facteur VIII beaucoup plus élevés que ceux que nous avons historiquement ciblés. Nous disposons à présent de nombreuses données qui montrent qu'en fait, des taux de facteur VIII pouvant atteindre 40 % peuvent être nécessaires pour obtenir une hémorragie articulaire proche de zéro. Certaines de ces données ont commencé à être publiées en 2011. Un modèle multivarié a été créé pour estimer les hémorragies articulaires chez les personnes atteintes d'hémophilie A non sévère. Il s'agit évidemment d'une population quelque peu différente de celle de nos patients atteints d'hémophilie sévère qui reçoivent une prophylaxie, mais cette proportion de 15 % est beaucoup plus élevée que ce que nous avons toujours visé. Une autre publication en 2018 a utilisé un modèle de régression, encore une fois, pour prédire les hémorragies articulaires chez les personnes atteintes d'hémophilie A non sévère et a constaté que des niveaux de 30 % étaient probablement nécessaires pour atteindre un taux d'hémorragies articulaires proche de zéro. Une autre étude a utilisé un modèle pharmacocinétique (PK) pour prédire les taux de facteur VIII associés à zéro hémorragie, cette fois chez les</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>patients atteints d'hémophilie A sévère. Cette étude a révélé que des taux compris entre 35 % et 40 % étaient probablement nécessaires pour atteindre zéro hémorragie articulaire.</p> <p>REMARQUE :</p> <p>Remarques supplémentaires</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Une enquête menée auprès de 1 587 patients néerlandais atteints d'hémophilie a inclus des données provenant de 119 patients atteints d'hémophilie modérée et de 314 patients atteints d'hémophilie légère. Selon les estimations basées sur les données auto-déclarées sur les hémorragies articulaires, les patients présentant des taux de facteur inférieurs à 5 % présentaient le risque le plus élevé d'hémorragies articulaires. Un niveau de protection correspondant à l'absence d'hémorragie articulaire attendue a été atteint uniquement chez les patients avec un taux de facteur de 15 % et plus<sup>1</sup></li><li>• Selon un modèle de régression basé sur les données recueillies auprès de 4 771 patients masculins atteints d'hémophilie A ou B non sévère, 1,4 hémorragies articulaires par an ont été prévues pour les patients atteints d'hémophilie A avec un niveau d'activité du facteur de 15 %. Le nombre prévu d'hémorragies a atteint zéro pour tous les groupes d'âge à un niveau d'activité du facteur de 30 %<sup>2</sup></li></ul>
--	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

29.



Nous savons que ces taux de facteur plus élevés sont associés à des taux de saignement plus faibles. Cette figure à gauche montre les hémorragies chez les patients qui avaient été randomisés. Il s'agissait d'une étude de phase 3 dans laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir soit des taux minimaux de facteur VIII compris entre 1 et 3 %, soit des taux minimaux de facteur VIII compris entre 8 et 12 %. Le noir représente l'objectif de niveau minimal inférieur, et le rouge l'objectif de niveau minimal supérieur. Comme vous pouvez le voir, l'objectif de taux minimal plus élevé de 8 à 12 % a entraîné des proportions beaucoup plus élevées de patients avec zéro hémorragie totale, zéro hémorragie spontanée et zéro hémorragie articulaire spontanée. Il convient de noter que cette étude a montré qu'il était difficile pour les patients d'atteindre cet objectif de taux minimal plus élevé entre 8 et 12 %, car c'était avant l'efanesoctocog alfa et d'autres options qui nous ont permis d'augmenter ces taux minimaux. Pour atteindre ces taux de 8 à 12 %, ces patients ont eu besoin de perfusions très fréquentes, ce qui représentait un fardeau de traitement élevé. Puis ici, à droite, la figure montre que l'augmentation du temps que les patients passent au-dessus des taux de facteur VIII supérieurs à 30 % offre une protection accrue contre les saignements, ce qui montre qu'il ne s'agit pas seulement de la valeur de nos taux minimaux, mais plutôt de l'aire totale sous la courbe et de la durée totale pendant la semaine passée à des taux plus élevés.

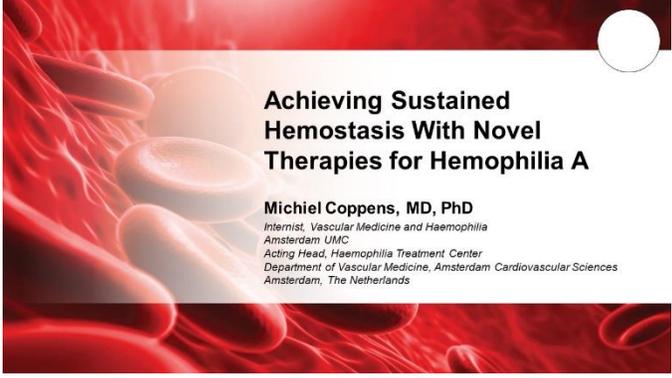
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>30.</p>	<p><b>Modelling Study Suggests FVIII Activity Levels of 35-40 IU/dL Are Required to Prevent All Bleeds</b></p> <p>Proportion of Patients That Experience No Spontaneous Joint Bleeds Above Predicted FVIII Levels<sup>1,2,a</sup></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Predicted FVIII Activity Level, IU/dL</th> <th>Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %</th> <th>(95% CI), %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>63.49</td> <td>(51.15-74.24)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>68.25</td> <td>(56.00-78.41)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>71.43</td> <td>(59.30-81.10)</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>79.37</td> <td>(67.83-87.52)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>85.71</td> <td>(75.03-92.30)</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>88.89</td> <td>(78.80-94.51)</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>98.41</td> <td>(91.54-99.72)</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>100.00</td> <td>(94.25-100.00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Proportion of Patients Expected to Experience Zero Bleeds for a Given Minimum FVIII Trough Level<sup>2</sup></p> <p><small><sup>a</sup>Post-hoc analysis conducted on a cohort of adult patients with severe hemophilia A (n=67) in receipt of prophylactic therapy; individual patient PK models were used to predict the FVIII activity level at the time of bleed on the assumption of linear PK and no interoccasion variability.  <sup>1</sup> Fischer K, et al. Blood. 2016;128:2576. <sup>2</sup> Chowdhry P, et al. Thromb Haemost. 2020;120:728-736. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %	1	63.49	(51.15-74.24)	3	68.25	(56.00-78.41)	5	71.43	(59.30-81.10)	10	79.37	(67.83-87.52)	15	85.71	(75.03-92.30)	20	88.89	(78.80-94.51)	30	98.41	(91.54-99.72)	40	100.00	(94.25-100.00)	<p>Il s'agit d'une étude de modélisation, examinant quels niveaux de facteur VIII sont nécessaires pour prévenir tous les saignements. Les résultats ont montré que les niveaux de facteur compris entre 35 et 40 % étaient les valeurs où aucun saignement ne devrait se produire, soulignant que dans une situation optimale, c'était peut-être ce que nous devrions viser.</p>
Predicted FVIII Activity Level, IU/dL	Spontaneous Joint Bleeds Estimate, %	(95% CI), %																											
1	63.49	(51.15-74.24)																											
3	68.25	(56.00-78.41)																											
5	71.43	(59.30-81.10)																											
10	79.37	(67.83-87.52)																											
15	85.71	(75.03-92.30)																											
20	88.89	(78.80-94.51)																											
30	98.41	(91.54-99.72)																											
40	100.00	(94.25-100.00)																											
<p>31.</p>	<p><b>Emicizumab: FVIII Mimetic</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Humanized BsAb</li> <li><b>Exerts FVIII mimetic activity<sup>1</sup></b></li> <li>Not affected by FVIII inhibitors</li> <li>Good subcutaneous absorption</li> <li>Long half-life (4-5 weeks)</li> <li>Emerging anti-FIXa/anti-FX BsAbs Mim8, NXT007 may surpass emicizumab potency<sup>2,3</sup></li> </ul> <p><small>BsAb: Bispecific antibody.  <sup>1</sup> Shima M, et al. N Engl J Med. 2016;374:234-245. <sup>2</sup> Persson P, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7:102191. <sup>3</sup> Terashima-Kawa Y, et al. J Thromb Haemost. 2024;22:135-148.</small></p>	<p>Nous disposons actuellement de nouveaux traitements qui devraient nous permettre d'offrir une meilleure protection hémostatique à nos patients. L'un d'entre eux est l'emicizumab, un mimétique du facteur VIII approuvé pour l'hémophilie A, avec et sans inhibiteurs. Il exerce une activité mimétique du facteur VIII. Ce n'est donc pas spécifiquement le facteur VIII et il n'est donc pas affecté par les inhibiteurs du facteur VIII. Il a une bonne absorption sous-cutanée et une demi-vie assez longue, ce qui contribue vraiment à réduire considérablement le fardeau thérapeutique pour les patients qui sont capables de prendre une dose hebdomadaire, toutes les 2 semaines ou tous les mois avec une administration sous-cutanée, ce qui permet un accès vraiment excellent à la protection hémostatique à nos patients qui ont un accès IV médiocre. Outre l'emicizumab, il existe de nombreux traitements mimétiques bispécifiques du facteur VIII, notamment le Mim8 et le NXT007. On pense que ces 2 molécules pourraient en fait dépasser la puissance de l'emicizumab et offrir des niveaux de protection plus élevés, toujours avec cette même administration</p>																											

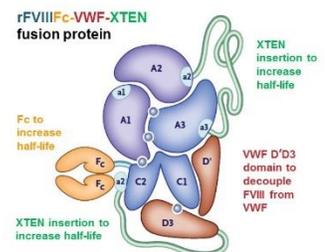
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>sous-cutanée et une demi-vie plus longue, permettant des traitements moins fréquents.</p>
<p>32.</p>	<div data-bbox="282 296 948 373" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Optimizing Prophylaxis in Hemophilia A: Efficacy and Equity With Novel Therapies</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII mimetics achieve steady hemostasis without the peaks and troughs of factor replacement</li> <li>▪ Efanesoctocog alfa enables weekly dosing, keeping factor concentrations near non-hemophilic levels throughout the week, with troughs at 15%</li> <li>▪ With such products now available to patients, prophylaxis recommendations can now shift from what is feasible to what is optimal</li> </ul> <div data-bbox="581 401 932 625" style="text-align: center;"> <p>The graph plots Factor VIII concentration (y-axis, 1 to 100) against Time since administration in days (x-axis, 1 to 7). It features four data series: 'Mild hemophilia' (black line) starts at 100 and drops to 15 by day 7; 'Range of factor VIII equivalence' (light blue shaded area) is between 15 and 40; 'Eficizumab' (red line) is a constant horizontal line at 15; and 'Efanesoctocog alfa' (black line) starts at 100 and drops to 15 by day 7. Annotations on the right indicate: 'Remaining health equity gap awaiting further innovations' (top), 'Likely to benefit from prophylaxis with innovative therapies' (middle), and 'Currently benefit from prophylaxis' (bottom).</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Weyand AC, et al. Lancet Haematol. 2021;11:e96-97.</p>	<p>À mesure que nous disposons de ces nouveaux traitements, comme l'emicizumab et l'efanesoctocog alfa, nous devons vraiment réfléchir à qui reçoit la prophylaxie, qui bénéficie de ces grands progrès que nous faisons dans le traitement de l'hémophilie, et qui nous laissons peut-être de côté. Nous savons que les mimétiques du facteur VIII permettent d'obtenir une hémostase stable sans les pics et les creux du traitement par facteur. Ce qu'apporte exactement l'emicizumab, l'équivalent du facteur VIII, est un peu controversé, mais c'est certainement beaucoup plus élevé que ce 1 % que nous avons visé avec nos creux précédemment. Nous savons que l'efanesoctocog alfa permet une administration hebdomadaire et maintient les concentrations de facteur proches des taux non hémophiles pendant plus de la moitié de la semaine, avec des creux atteignant environ 15 %. De plus, comme ces traitements sont maintenant disponibles, nous devons tenir compte du fait que nous ne recommandons vraiment la prophylaxie que chez les patients atteints d'hémophilie sévère et d'hémophilie généralement modérée, ou ceux présentant un phénotype d'hémophilie sévère. Maintenant que nous sommes en mesure d'atteindre ces équivalences hémostatiques quasi normales, nous devons nous demander si certains de nos patients atteints d'hémophilie légère sont peut-être laissés de côté dans notre paradigme de traitement actuel et si ces patients peuvent également bénéficier ou non de certains des</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		traitements les plus récents disponibles.
33.	 <p><b>Achieving Sustained Hemostasis With Novel Therapies for Hemophilia A</b></p> <p><b>Michiel Coppens, MD, PhD</b>  <small>Internist, Vascular Medicine and Haemophilia          Amsterdam UMC          Acting Head, Haemophilia Treatment Center          Department of Vascular Medicine, Amsterdam Cardiovascular Sciences          Amsterdam, The Netherlands</small></p>	<p>Merci. Je suis heureuse de passer la parole à mon collègue, le Dr Coppens. Merci à vous !</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Merci, Dr Weyand. Passons maintenant à ma partie. En tant que médecin traitant l'hémophilie ces dernières années, je ne peux m'empêcher d'être absolument stupéfait et ravi de l'énorme quantité de nouvelles molécules et de nouvelles approches thérapeutiques qui font l'objet de recherches et qui sont sur le point d'arriver sur le marché ou l'ont déjà fait. Je pense que c'est une période fascinante et spectaculaire pour devenir un médecin traitant l'hémophilie. Je suis convaincu que nos patients bénéficient également de ces nouveaux traitements, mais nous n'en sommes pas encore [totalement] là.</p>
34.	 <p><b>High-Sustained FVIII Replacement Factor Therapy</b></p>	<p>Dans la première partie de cette présentation, je vais mettre la barre plus haut pour le facteur VIII, pas par mimétiques du facteur VIII, comme vient de le présenter le Dr Weyand, mais mettre la barre plus haut avec le facteur VIII réel. Commençons par là.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

<p>35.</p>	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Efanesoctocog Alfa</span> </div>  <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <p><small>THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</small></p> <p><b>ORIGINAL ARTICLE</b></p> <p><b>Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A</b></p> <p><small>Annette von Diggeloh, M.D., Pharm.D., S.M.Sc., Pratima Choudhary, M.D., Roshni Kulkarni, M.D., Sophie Susen, M.D., Ph.D., Barbara A. Konkle, M.D., Johannes Oldenburg, M.D., Davide Martino, M.D., Robert Klamroth, M.D., Ph.D., Angela C. Weyand, M.D., Victor Jimenez-Yuste, M.D., Ph.D., Kenji Nogami, M.D., Stacy Poloskey, M.D., Bert Windig, M.D., Anemieke Willemze, M.D., Ph.D., and Karin Knobe, M.D., Ph.D., for the XTEND-1 Trial Group*</small></p> </div> <p><small>Konkle BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027. von Diggeloh A, et al. N Engl J Med. 2023;388:318-318.</small></p>	<p>La première molécule à laquelle on a déjà fait allusion est l'efanesoctocog alfa. Je pense que le Dr Weyand en a déjà abordé les raisons. Le problème technologique intrinsèque lié à l'augmentation de la demi-vie d'élimination du facteur VIII est le VWF. Le facteur VIII est verrouillé par le VWF et, par conséquent, la clairance du VWF détermine dans une large mesure la clairance des molécules du facteur VIII. C'est là que l'efanesoctocog alfa arrive avec quelque chose de nouveau et de spectaculaire parce qu'en gros, il a cette molécule qui est devenue complètement indépendante de la liaison au VWF. Puis couplé à d'autre, eh bien, modifications moléculaires, il aboutit à quelque chose que nous pouvons peut-être appeler la demi-vie prolongée de deuxième génération, prolongeant la demi-vie bien au-delà de ce que nous avons appris grâce aux produits à demi-vie prolongée qui sont actuellement disponibles.</p>
<p>36.</p>	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Efanesoctocog Alfa (BIVV001)</span> </div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%; margin-top: 10px;"></div>	<p>L'efanesoctocog alfa est un traitement de substitution amélioré du facteur VIII avec 3 améliorations principales pour augmenter la demi-vie et réduire la fréquence d'administration. L'ajout du domaine VWF D'D3 empêche la liaison et dissocie le facteur recombinant de la clairance endogène du VWF. Deux polypeptides XTEN assurent une protection stérique pour augmenter la demi-vie en plus d'un domaine Fc dimère.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

37.

**XTEND-1**

- N=159, severe hemophilia A
- Previously treated patients
- Aged ≥12 years
- Efanesoctocog alfa 50 IU/kg, once weekly
- PK in subset of 17 patients

Peaks of ~150 IU/dL

Non-hemophilic range 4/7 days

Trough levels 13%-15% at day 7, 47-hour half-life

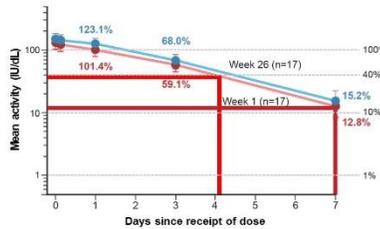


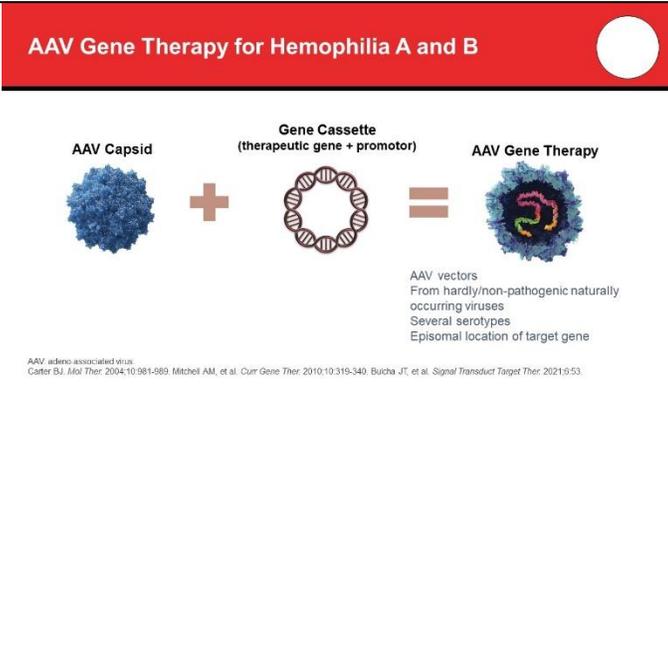
Image reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. // Engl J Med. 2023;388:310-318.

Examinons maintenant les résultats. L'efanesoctocog alfa a été évalué chez des adultes dans l'essai XTEND-1. Cet essai a inclus 159 patients, tous atteints d'hémophilie A sévère. Ils devaient être des patients préalablement traités âgés d'au moins 12 ans ou plus, et ils ont reçu 50 UI/kg d'efanesoctocog alfa une fois par semaine. Dans un sous-ensemble de 17 patients, une PK étendue a été réalisée, et c'est essentiellement le graphique que vous voyez sur la droite, donc, en termes de taux de facteur VIII, c'est plus ou moins ce que vous pouvez attendre de l'efanesoctocog alfa. Il y a donc deux choses à souligner. Tout d'abord, nous allons au-delà de 100 % dans les pics. On va à 150 %, ce qui est toujours dans l'intervalle de référence ou dans les valeurs normales de la population générale, mais c'est tout en haut de cet intervalle de référence. Dans une certaine mesure, les gens peuvent se demander si 50 % au dessus de 100 % peut entraîner un risque de thrombose aux niveaux les plus élevés. Cependant, plus important encore, ou de manière plus spectaculaire, je dirais presque que si vous prenez cette dose 4 jours sur 7, c'est en fait la majorité du temps, le patient a un taux de facteur VIII de 40 % ou plus. C'est vraiment dans la plage des non-hémophiles. Avec les injections IV une fois par semaine, vous êtes hors de la plage hémophilique 4 jours sur 7. Enfin, qu'est-ce que cela signifie à un niveau minimal ? Une semaine après l'administration, les taux minimaux atteints sont de 13 à 15 % au jour 7. Dans l'ensemble, cela signifie que la demi-vie de l'efanesoctocog alfa a vraiment évolué vers 47 heures. C'est

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

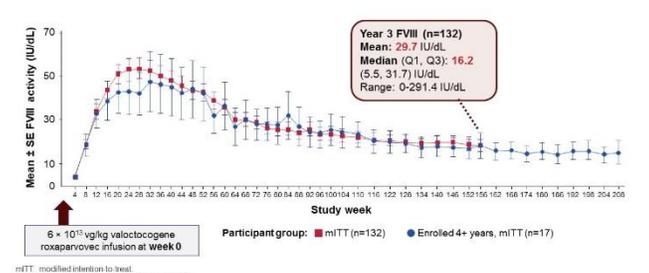
		quelque chose de complètement nouveau dans le domaine de l'hémophilie A.																							
38.	<div data-bbox="284 294 950 378" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>XTEND-1 vs XTEND-Kids</b> </div> <p style="font-size: small;">OSC, 1-stage clotting. Image on left reproduced for educational purposes only from von Drygalski A, et al. <i>Br Eng J Med</i>. 2023;388:318-318.</p>	<p>En comparant cela avec les enfants, en général, les enfants éliminent les produits de facteur plus rapidement que les adultes. Il y a eu une étude XTEND-Kids. Dans ces 2 graphiques PK, vous pouvez voir les différences. En effet, il est vrai que chez l'enfant, l'efanesoctocog alfa a disparu un peu plus rapidement que chez l'adulte, tout en présentant un taux minimal de 6 à 7 % au total. Et cela juste après la première dose dans cette étude spécifique. Lorsque vous passez à l'état d'équilibre, lorsque vous avez des injections hebdomadaires, ce nombre augmente en fait à environ 10 %, ce qui est encore légèrement inférieur à celui des adultes, mais cela monte la barre du niveau minimal à environ 10 %.</p>																							
39.	<div data-bbox="284 1022 950 1106" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Efficacy and Safety XTEND-1</b> </div> <p><b>ABRs</b></p> <table border="1" data-bbox="300 1144 771 1354"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpoint</th> <th colspan="2">Group A (N=133)</th> </tr> <tr> <th>Prestudy Prophylaxis</th> <th>Efanesoctocog Alfa Prophylaxis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Inpatient ABR comparison</td> </tr> <tr> <td>No. of patients evaluated</td> <td>78</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Median (IQR)</td> <td>1.06 (0-3.74)</td> <td>0 (0-1.04)</td> </tr> <tr> <td>Mean ABR (95% CI), model based</td> <td>2.96 (2.00-4.37)</td> <td>0.69 (0.43-1.11)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)</td> <td>–</td> <td>0.23 (0.13-0.42)</td> </tr> <tr> <td>p value for superiority</td> <td>–</td> <td>p &lt; .001</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15% antidrug antibodies</li> <li>• 7% pre-existing</li> <li>• 3% during study</li> </ul> <p>No effect on FVIII PK</p> <p style="font-size: x-small;">ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range. von Drygalski A, et al. <i>Br Eng J Med</i>. 2023;388:318-318.</p>	Endpoint	Group A (N=133)		Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis	Inpatient ABR comparison			No. of patients evaluated	78	78	Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)	Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)	Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)	p value for superiority	–	p < .001	<p>Alors, à quoi pouvez-vous vous attendre lorsque vous augmentez le facteur VIII à ce niveau ? Voici les résultats de l'étude XTEND-1, l'étude chez l'adulte. Il y a eu une comparaison avant et après avec la prophylaxie pré-étude chez 78 patients. Ce que vous pouvez voir, c'est que le taux annualisé d'hémorragies passe d'environ 3 dans un taux annualisé d'hémorragies basé sur un modèle dans la prophylaxie pré-étude, à bien en dessous de 1. Cela représente une réduction des hémorragies de près de 70 à 80 %. Oui, c'est statistiquement significatif. En ce qui concerne la sécurité, bien sûr, nous constatons que 15 % avaient des anticorps anti-médicament. C'est intéressant. Je dois vraiment poser la question aux auteurs à un moment donné. Ils disent que 7 % avaient des anticorps anti-médicament</p>
Endpoint	Group A (N=133)																								
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis																							
Inpatient ABR comparison																									
No. of patients evaluated	78	78																							
Median (IQR)	1.06 (0-3.74)	0 (0-1.04)																							
Mean ABR (95% CI), model based	2.96 (2.00-4.37)	0.69 (0.43-1.11)																							
Rate ratio vs prestudy prophylaxis (95% CI)	–	0.23 (0.13-0.42)																							
p value for superiority	–	p < .001																							

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

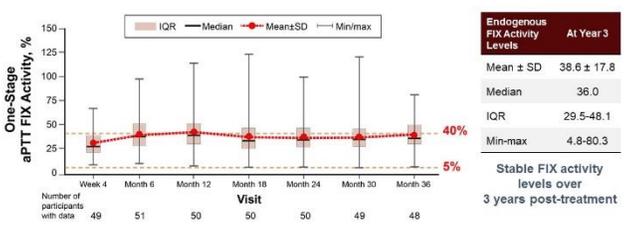
		<p>préexistants, donc, en fait, avant l'exposition à l'efanesoctocog alfa, et 3 ont développé de tels anticorps anti-médicament pendant l'étude. Mais il a également été bien affirmé dans l'étude que ces anticorps anti-médicament n'avaient aucun effet sur la PK du facteur VIII. Je pense qu'il reste encore beaucoup de points à éclaircir pour répondre à la question de savoir s'il s'agit ou non d'anticorps anti-médicament et quels pourraient être la prévalence et l'impact clinique de ces anticorps une fois que nous commencerons à utiliser cette molécule sur une base quotidienne.</p>
40.		<p>Passons à, je dirais presque, la partie « science-fiction » de cette présentation, ou du moins la partie la plus alléchante. Elle fait le buzz depuis quelques années déjà, et elle est toujours appelée le remède potentiel de l'hémophilie A et B. Passons à la thérapie génique.</p>
41.	 <p>AAV Gene Therapy for Hemophilia A and B</p> <p>AAV Capsid + Gene Cassette (therapeutic gene + promoter) = AAV Gene Therapy</p> <p>AAV vectors From hardly/non-pathogenic naturally occurring viruses Several serotypes Episomal location of target gene</p> <p><small>AAV, adeno-associated virus Carter BJ. Mol Ther 2004;10:981-869. Mitchell AM, et al. Curr Gene Ther 2010;10:319-340. Buicha JT, et al. Signal Transduct Target Ther 2021;10:53.</small></p>	<p>Tout d'abord, qu'est-ce que la thérapie génique ? Les 2 thérapies géniques qui sont approuvées pour l'hémophilie sont des thérapies géniques médiées par des virus adéno-associés (AAV). C'est essentiellement ce à quoi ressemble la thérapie génique. La thérapie génique utilise l'extérieur (la capsid) des AAV. Elle le fait pour se déplacer dans la cellule sans vraiment la détruire. Elle a la spécificité de se déplacer dans des tissus spécifiques. L'objectif de la thérapie génique est d'amener la cassette de gènes dans le foie. La cassette de gènes, bien sûr, contient le gène thérapeutique, mais aussi, ce qui est assez important, elle</p>



Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

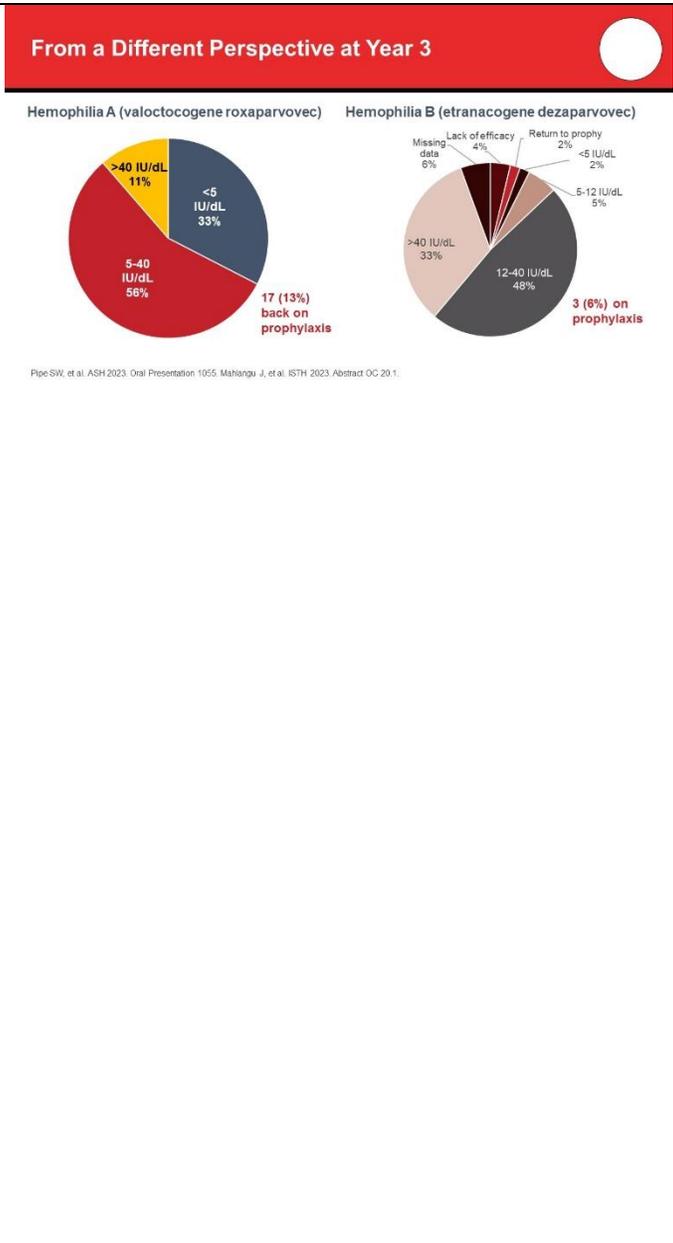
		<p>désormais 2 thérapies géniques : fidanacogene elaparvovec (elle est approuvée à partir de 2024). C’est aussi une thérapie génique AAV. Elle utilise le gène Padua, qui est un gène du facteur IX très efficace. L’autre thérapie qui a été approuvée est l’etranacogene dezaparvovec, également appelée AAV5, utilisant également le gène du facteur IX Padua dans la cassette de gènes.</p>
43.	<p><b>Hemophilia A: Valoctocogene Roxaparvovec</b></p>  <p>Year 3 FVIII (n=132)  Mean: 29.7 IU/dL  Median (Q1, Q3): 16.2 (5.5, 31.7) IU/dL  Range: 0-291.4 IU/dL</p> <p>6 × 10<sup>13</sup> vg/kg valoctocogene roxaparvovec infusion at week 0</p> <p>Participant group: ■ mITT (n=132) ● Enrolled 4+ years, mITT (n=17)</p> <p>mITT, modified intention to treat.  Manshary, et al. ISTH 2023 Abstract OC 201.</p>	<p>Passons maintenant aux résultats dans l’hémophilie A : le valoctocogène roxaparvovec. Il s’agit maintenant de la diapositive de suivi sur 3 à 4 ans de l’étude de phase 3. Ce que vous pouvez observer ici : sur l’axe des Y, vous voyez l’activité du facteur VIII, mais les barres d’erreur que vous voyez ici sont des erreurs types de la moyenne. Ce ne sont pas des écarts-types. La propagation réelle des taux de facteur VIII est beaucoup plus élevée que les barres d’erreur que vous voyez ici. Mais ici, 133 patients ont reçu le traitement et ont terminé le suivi de 3 ans. Le taux moyen de facteur VIII est d’environ 13 %, et la médiane est de 16 %, ce qui montre que c’est en quelque sorte biaisé. Mais il y a encore une fourchette assez large pour les patients qui ont perdu l’expression à presque encore 300 %. Nous avons parlé du risque de thrombose avec l’efanesoctocog alfa tout à l’heure. Cependant, les patients qui se situent dans la fourchette des 300 et y restent pendant des années présentent probablement un risque accru de thrombose. De nombreuses études épidémiologiques dans le domaine de la thrombose montrent qu’il existe un risque accru de thrombose dans l’obtention de ces niveaux. Ce que vous pouvez également voir</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>clairement dans la figure, c'est le pic quelque part autour de cette barre de 6 mois, puis le niveau diminue. La discussion est vraiment sur la queue. Est-ce quelque chose qui diminue et finira par atteindre zéro chez tous les patients, ou y a-t-il un sous-ensemble de patients chez qui l'expression reste stable pendant des années, et peut-être même de nombreuses années ? La question est encore en suspens.</p>
44.	<div data-bbox="284 625 950 703" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Hemophilia B: Etranacogene Dezaparvovec</b> </div>  <p><small>aPTT: activated partial thromboplastin time. Pipe SW, et al. ASH 2023. Oral Presentation 1055; Pipe SW, et al. ASH 2022. Poster 2141.</small></p>	

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

45.



Changeons de perspective. À quoi pouvez-vous vous attendre 3 ans après la thérapie génique ? En partant de la gauche en premier, le domaine de l'hémophilie A. Je pense que c'est important. Nous avons dit que la thérapie génique a le potentiel de ramener les patients dans la normalité. Eh bien, en réalité, 3 ans après la thérapie génique, seulement 11 % des patients ont encore plus de 40 %. La grande majorité se situe entre 5 % et 40 %. J'ai vu des chiffres qui suggèrent qu'un groupe de ces patients se situe au bas de cette plage. Environ 33 % (1 patient sur 3) est désormais inférieur à 5 %. Selon la dernière mise à jour, 17 patients, soit 13 %, ont dû reprendre la prophylaxie après ces 3 ans. Passons à l'hémophilie B. Encore une fois, nous avons une image différente. Ici, un tiers des patients se trouvent dans la plage de normalité, plus de 40 %. Environ la moitié de la cohorte, quelque part entre 12 % et 40 %. Il y avait 2 patients qui n'avaient pas atteint l'expression initiale. Puis un troisième patient au cours de l'étude avait perdu l'expression et repris la prophylaxie. Le nombre total de patients à nouveau sous prophylaxie est de 3 patients, soit 6 % de la cohorte.

46.

**Safety: ALT Increase**  
*What Is It? How to Manage?*

- Typically within 3 months
- Presumed to be immune response to virus vector parts
  - Can lead to expression loss
  - Corticosteroid regimens effective
- More often with valoctocogene roxaparvovec (86%) than with etranacogene dezaparvovec (20%)

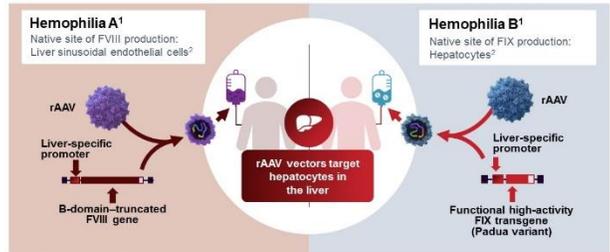
ALT, alanine aminotransferase; CTL, cytotoxic T cell; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T cell receptor. Image reproduced for educational purposes only from: Chugh SB, et al. Stem Cells. 2012;22(5):646.

Bien sûr, il y a ce que nous appelons les « inconnus connus ». Ces choses dont nous ne sommes vraiment pas sûrs et qui sont concrètement très importantes pour les patients lorsqu'ils envisagent ce traitement. Tout d'abord, il y a l'augmentation de l'alanine transaminase (ALAT). La question est vraiment de savoir ce que c'est. Et comment devons-nous le gérer ? En général, ces augmentations de l'ALAT commencent dans les

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>3 premiers mois suivant la thérapie génique. Après un cas très élégamment suivi dans l'une des premières études de référence sur la thérapie génique de l'hémophilie B, il y avait une forte présomption que ces augmentations de l'ALAT devaient être une réponse immunitaire à des parties probablement vectorielles du virus, essentiellement, sur le côté droit [de la diapositive].</p> <p>Cela coïncide plus ou moins avec cette plage de 12 semaines, où les cellules présentatrices d'antigènes offrent en fait des parties de ce vecteur viral à notre système immunitaire, conduisant à la destruction sélective des cellules transfectées. Ainsi, la crainte a toujours été qu'elle puisse conduire à la destruction sélective des cellules transfectées et, par conséquent, à la perte d'expression. Mais dans cette première étude, il a été démontré que les schémas de corticoïdes sont en fait efficaces pour normaliser l'ALAT. Si vous le faites assez rapidement, vous êtes probablement en mesure de prévenir la perte d'expression. À partir de ce premier cas, tous les essais ultérieurs de thérapie génique de l'hémophilie, plus ou moins, ont un suivi très strict, un suivi hebdomadaire dans les 12 premières semaines après la thérapie génique, en veillant à ce que ces augmentations d'ALAT et les schémas de corticoïdes soient mis en place immédiatement lorsque les taux d'ALAT augmentent. Avec le recul, je pense que les résultats montrent que cela fonctionne. Il n'y a pratiquement pas de patients qui perdent l'expression après une augmentation des ALAT, bien que le coût du traitement soit assez élevé, et</p>
--	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>aussi des dosages assez élevés de corticoïdes. Dans l'essai sur l'hémophilie A, la durée médiane d'utilisation des corticoïdes était de 6 mois. Il est donc réaliste de s'attendre à des effets secondaires. Quelque chose d'étrange que nous ne comprenons pas vraiment à ce jour, c'est que cette augmentation des ALAT avec le valoctocogène roxaparvovec est beaucoup plus fréquente, 86 %, par rapport à celle de l'étranacogène dezaparvovec, qui n'est que de 20 %. Gardez à l'esprit que ces thérapies géniques utilisent le même vecteur viral AAV5. S'il s'agit vraiment d'une réponse au vecteur viral, pourquoi constatons-nous une telle différence entre les 2 traitements ?</p>
47.	 <p><b>Differences Between Hemophilia A vs B Gene Therapies</b></p> <p><b>Hemophilia A<sup>1</sup></b> Native site of FVIII production: Liver sinusoidal endothelial cells?</p> <p><b>Hemophilia B<sup>1</sup></b> Native site of FIX production: Hepatocytes?</p> <p>rAAV vectors target hepatocytes in the liver</p> <p>B-domain-truncated FVIII gene</p> <p>Functional high-activity FIX transgene (Padua variant)</p> <p><small>rAAV recombinant, adenoviral-associated virus. 1. Anaba VL, Doshi BS. <i>Haemophilic Infect Dis</i>. 2020;12:e2020069. 2. George LA. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i>. 2012;2012:226-233.</small></p>	<p>L'hypothèse courante est probablement que cela pourrait avoir à voir avec le site ou les cellules cibles de la thérapie génique. Les thérapies géniques ciblent les hépatocytes, et en gros l'ADN pénètre dans l'hépatocyte et utilise les mécanismes de fabrication de la protéine hépatocytaire pour produire le facteur VIII ou le facteur IX. Dans l'hémophilie B, c'est essentiellement la reproduction de la nature parce que les hépatocytes sont le site naturel de production du facteur IX. En fait, vous transfectez vers le site normal et naturel de production. Mais bien que le facteur VIII provienne du foie, il ne provient pas des hépatocytes. Il provient en fait des cellules endothéliales sinusoidales du foie. Et maintenant, en thérapie génique, nous ciblons en fait les hépatocytes. Se pourrait-il donc que le ciblage de tissus non naturels entraîne d'autres types de problèmes par la suite ? Est-ce que</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

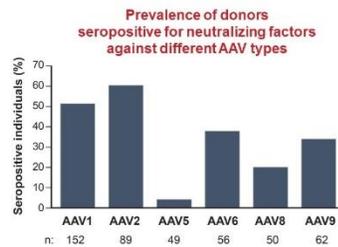
		<p>cela pourrait expliquer la différence que nous observons dans l'augmentation de l'ALAT ? Est-ce que cela peut expliquer les différentes courbes que nous observons dans le temps avec des taux de facteur VIII en baisse, mais des taux de facteur IX qui restent stables ? Je pense que c'est la meilleure hypothèse. Mais nous sommes loin, très loin encore de la prouver. Ce sera certainement quelque chose à examiner à l'avenir.</p>
--	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

48.

**Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies**  
*How Relevant Are They?*

- Typically excluded from trials
- Fear of non-expression
- Until a fluke accident in the phase 1-2 trial of etranacogene dezaparavec

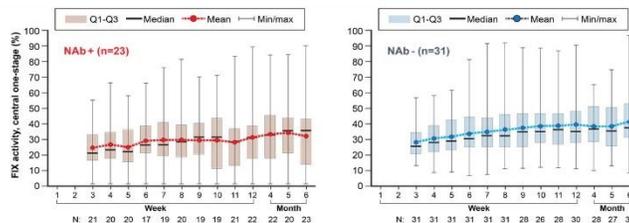


Bodin S, et al. Hum Gen Ther. 2010;21:764-72.

Autre chose importante, les anticorps neutralisants préexistants. Si vous avez été en contact avec un variant naturel d'un AAV spécifique, vous aurez des anticorps anti-AAV. La crainte a toujours été que si vous traitez un patient avec une thérapie génique, avant que le foie ne soit réellement transfecté, avant que les hépatocytes ne soient infectés par la thérapie génique et que l'ADN ne soit délivré, ces particules de thérapie génique seront déjà éliminées. En règle générale, ces patients ont été exclus des essais. Il y avait une crainte de non-expression jusqu'à ce que, par chance, quelque chose se produise dans l'essai de phase 1/2 de l'étranacogene dezaparavec. Seuls 10 patients ont participé à cet essai. Tous ces patients devaient être négatifs pour l'anticorps AAV5, mais pendant l'essai, ils sont passés à un meilleur dosage d'AAV5. Puis, il s'est avéré que 3 des patients avaient déjà des anticorps et avaient quand même reçu le traitement. En fait, celui dont le titre d'anticorps était le plus élevé avait également l'expression la plus élevée. Dans une sorte d'initiative audacieuse dans l'étude de phase 3, ils ont complètement supprimé le critère d'exclusion des anticorps neutralisants préexistants.

49.

**Pre-existing Neutralizing AAV Antibodies**  
*How Relevant Are They? (cont)*



- 1 patient with a high titer of antibodies (>1:3212) did not respond to treatment
- Remaining 23 patients had titers <1:700

NAb, neutralizing antibody. Lieberkin FHO, et al. ISHT 2021: Abstract OC 67.3.

Dans la diapositive suivante, vous verrez quelle était la différence entre les patients avec anticorps sur le côté gauche et les patients sans anticorps sur le côté droit. Presque idéalement, environ 40 % de la cohorte avaient en fait des anticorps neutralisants préexistants. Ce que vous pouvez voir ici, c'est que l'expression est vraiment au même stade chez les patients avec anticorps neutralisants

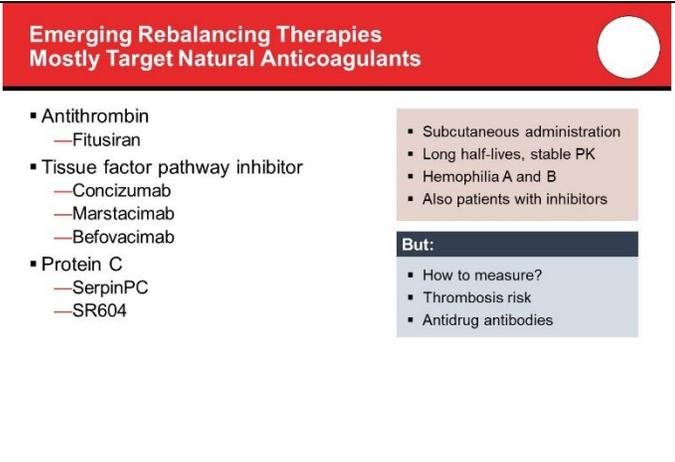
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>et les patients sans. Cependant, le titre peut être important. Il y avait 1 patient avec un titre trop élevé de ces anticorps, 1 sur 3 212, et ce patient n'a pas répondu au traitement. L'hypothèse est qu'il n'a pas répondu au traitement en raison de ces anticorps. Les 23 restants, ceux du graphique, avaient des titres inférieurs à 700, ce qui est maintenant considéré comme plus ou moins le nombre acceptable, où vous pouvez toujours doser la thérapie génique malgré ces anticorps.</p>
50.	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span><b>Future Directions</b></span> </div> <div style="display: flex; flex-wrap: wrap; gap: 10px; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 10px; padding: 5px; width: 30%; background-color: #f0f0f0;"> <p><b>Patients with inhibitors</b> "Gene therapy as ITI"<sup>1</sup></p> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 10px; padding: 5px; width: 30%; background-color: #f0f0f0;"> <p><b>Integrating gene therapy</b> Lentiviral CRISPR-Cas9</p> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 10px; padding: 5px; width: 30%; background-color: #f0f0f0;"> <p><b>Immunosuppression for ALT increase</b> "Alternatives to steroids" "Prophylactic probably not"<sup>2</sup></p> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 10px; padding: 5px; width: 30%; background-color: #f0f0f0;"> <p><b>Non-viral vectors</b></p> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; border-radius: 10px; padding: 5px; width: 30%; background-color: #f0f0f0;"> <p><b>Re-dosing</b> Other AAV serotype? Immunomodulation?</p> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">1. Young G, et al. EAHAD 2024. Abstract OR10. 2. Ozelo MC, et al. EAHAD 2024. Abstract OR92.</p>	<p>Où allons-nous ensuite ? Je pense que nous en sommes au stade où nous ne pouvons pas encore parler de remède ou de guérison de l'hémophilie. Il y a des développements en cours qui peuvent y conduire, mais aussi d'autres parties intéressantes. L'une des idées fascinantes est de cibler les patients avec inhibiteurs. Peut-être qu'un foie qui produit des molécules de facteur VIII chaque minute est la meilleure induction de tolérance immunitaire à laquelle vous puissiez penser. En fait, le Dr Young a présenté en février 2024 au congrès de l'Association européenne pour l'hémophilie et les troubles associés les premiers résultats des 2 premiers patients avec inhibiteurs qui ont été traités dans le cadre d'un essai. C'est quelque chose que nous avons hâte de suivre. Je pense que nous pouvons faire mieux avec l'immunosuppression pour l'augmentation des ALAT. Je pense que les corticoïdes sont efficaces mais qu'ils provoquent des effets secondaires. Il existe probablement de meilleurs immunosuppresseurs avec moins d'effets secondaires qui devraient faire le même travail immunologique que les corticoïdes.</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>Je pense que les stéroïdes prophylactiques ne deviendront probablement pas la norme de soins. Il existe, en effet, des preuves que si vous mettez réellement en place des corticostéroïdes en prophylaxie, cela entravera également votre expression initiale du facteur VIII ou du facteur IX. Peut-on redoser, en particulier dans l'hémophilie A, là où il peut y avoir une perte d'expression, là où après 3 ans, 13 % des patients sont de nouveau sous prophylaxie ?</p> <p>Pouvons-nous faire une forme de redosage ? Si une autre thérapie génique utilisant un autre sérotype est approuvée, pouvez-vous simplement l'utiliser ? Auriez-vous besoin d'une forme d'immunomodulation pour pouvoir doser en dessous des anticorps ? Parce qu'en conséquence de l'administration de la thérapie génique de l'hémophilie, vos anticorps augmenteront et ils augmenteront considérablement, vraiment dans la plage de ce patient avec un titre de 1 sur 3 000, ce qui rend peut-être improbable que le redosage de la même thérapie génique soit efficace sans aucune action préalable. Enfin, je pense que nous devrions vraiment aussi envisager peut-être d'intégrer la thérapie génique. Ça a toujours été la partie effrayante parce que si vous ouvrez les chromosomes, vous pouvez les ouvrir au mauvais endroit. Il y a toujours la peur de l'oncogenèse en faisant ça.</p> <p>Des approches lentivirales ont été suggérées par le passé. Mais surtout avec des approches lentivirales où l'intégration est plus ou moins aléatoire. Il s'agit d'un risque potentiellement grave. Mais je pense que pour l'avenir, nous étudions</p>
--	--	--

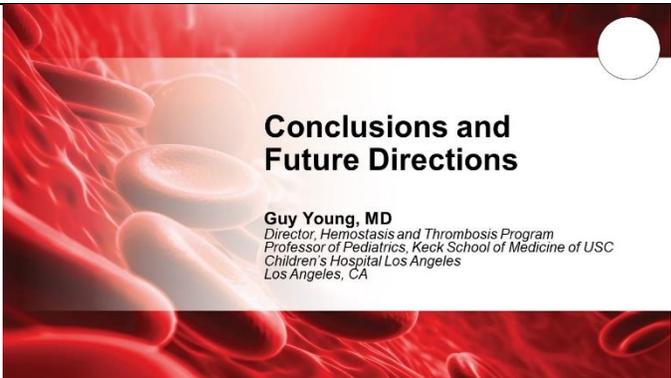
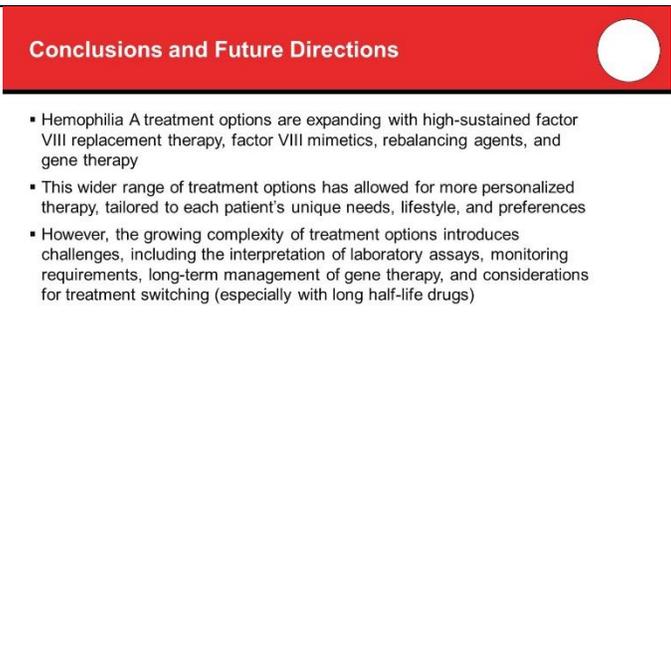
Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>principalement CRISPR-Cas, ce qui n'est pas si aléatoire. En fin de compte, pourquoi l'intégration est-elle importante ? Si à un moment donné la thérapie génique est appliquée aux enfants, en pédiatrie, peut-être en essayant de les guérir à un jeune âge, vous aurez besoin d'une forme intégratrice de thérapie génique qui est, en fait, donnée à la cellule fille lorsque le foie prolifère et grandit avec le temps. Le tout dernier point est que nous devrions également nous intéresser aux vecteurs non viraux. Il y a eu d'autres maladies qui ont utilisé des vecteurs non viraux. Vous pouvez également ajouter une certaine spécificité pour le foie, même si vous n'utilisez pas cette spécificité des virus AAV. Donc c'est quelque chose d'assez intéressant à examiner.</p>
51.	 <p><b>Emerging Rebalancing Therapies and Other Strategies to Sustain Higher FVIII levels</b></p> <p>A time of marvelous new molecules</p>	<p>Dans les toutes dernières minutes, je prendrai quelques minutes pour parler des thérapies de rééquilibrage. Encore une fois, comme je l'ai dit, et comme j'ai commencé, nous sommes vraiment à une époque de nouvelles molécules merveilleuses.</p>
52.	 <p><b>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antithrombin             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Fitusiran</li> </ul> </li> <li>▪ Tissue factor pathway inhibitor             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Concizumab</li> <li>—Marstacimab</li> <li>—Befovacimab</li> </ul> </li> <li>▪ Protein C             <ul style="list-style-type: none"> <li>—SerpinPC</li> <li>—SR604</li> </ul> </li> </ul> <p><b>But:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Subcutaneous administration</li> <li>▪ Long half-lives, stable PK</li> <li>▪ Hemophilia A and B</li> <li>▪ Also patients with inhibitors</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How to measure?</li> <li>▪ Thrombosis risk</li> <li>▪ Antidrug antibodies</li> </ul>	<p>Essentiellement, le traitement de rééquilibrage cible les anticoagulants naturels. C'est vraiment le cas. Ce sont les cibles que nous avons appris à connaître dans le domaine de la thrombose plutôt que dans le domaine de l'hémophilie. Le fitusiran est un petit ARN interférent bloquant la production d'antithrombine. En fait, il crée une carence en antithrombine assez sévère : réduction de 50 à 75 % de l'activité de l'antithrombine. Mais un déficit</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>sévère en antithrombine pour contrer l'hémophilie. L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire a été la cible de quelques molécules. Le concizumab fait déjà son entrée dans les cliniques de certains pays. Il termine son évaluation et ses essais.</p> <p>Le marstacimab en est à ses essais de phase 3. Il est un peu en retard. Mais le béfovacimab est celui qui a été lancé. Mais le développement a été interrompu par le passé en raison de l'apparition de complications thrombotiques chez les patients de ces essais. C'est là un signe d'inquiétude. D'autres cibles qui proviennent également du domaine de la thrombose : créant une déficience ou une résistance en protéine C. Il y a 2 composés pour cela, SerpinPC et, au stade préclinique, SR604.</p> <p>En général, ils sont sous-cutanés, la plupart d'entre eux. Ils ont vraiment une longue demi-vie, ont une pharmacocinétique stable, peuvent être utilisés à la fois pour l'hémophilie A et l'hémophilie B. Et surtout ils peuvent également être utilisés chez les patients avec inhibiteurs. Je pense qu'il est probablement pertinent de mentionner l'hémophilie B avec inhibiteurs, ce qui est vraiment le cas horrible à traiter pour la plupart des médecins traitant l'hémophilie, pour lequel nous n'avons pratiquement pas d'autre traitement. C'est donc vraiment le premier traitement pour ce genre de patients.</p> <p>Comment mesurons-nous ces produits ? Quel est l'équivalent en termes de facteur VIII ou de facteur IX ? Je vous ai parlé du risque de thrombose. Mais pas seulement dans les essais sur le béfovacimab, mais aussi sur le concizumab, des épisodes</p>
--	--	---

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>thrombotiques ont été observés. Dans les essais sur le fitusiran, des épisodes thrombotiques ont également été observés. En réaction, les essais ont établi des plans d'atténuation des risques, qui ont beaucoup de sens et ont probablement amélioré le produit. Mais malgré tout, une légère inquiétude par rapport à la thrombose tourne autour de ces produits. Enfin, les anticorps anti-médicament avec toute nouvelle molécule pourraient être un problème qui rendrait tout traitement inefficace.</p>
53.		<p>Je vais m'arrêter là. Enfin, pour la conclusion et les orientations futures, je suis heureux de passer la main au Dr Young. Merci beaucoup.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Merci. C'était une présentation très détaillée.</p>
54.		<p>En conclusion, je dirais que nous avons de plus en plus d'options pour traiter les patients. Pas mal d'options différentes provenant des nouveaux traitements factoriels. Nous avons des mimétiques du facteur VIII, et nous en aurons au moins 1 ou 2 de plus. Nous aurons les agents de rééquilibrage que vous venez de passer brièvement en revue pour nous. Et il y a évidemment plusieurs mécanismes d'action différents. Puis, bien sûr, la thérapie génique. Le menu s'agrandit, et l'avantage d'un menu qui s'agrandit est que nous pouvons vraiment offrir aux patients des choix très individualisés qui s'adapteront à leur mode de vie, qui</p>

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>s'adapteront à leur statut actuel d'hémophilie, qui s'adapteront au fardeau thérapeutique qu'ils préfèrent, ou qui s'adapteront au niveau d'activité qu'ils souhaitent atteindre. Avec de plus en plus d'options apparaît aussi de plus en plus de complexité. Comprendre les dosages en laboratoire, comme vous l'avez mentionné, en particulier pour les agents de rééquilibrage, dont certains nécessiteront un suivi thérapeutique des médicaments. Comprendre comment prendre en charge les patients de thérapie génique à long terme. Que se passe-t-il si leur taux de facteur VIII chute à un certain point, ou de facteur IX d'ailleurs ? Nous n'en voyons pas autant pour le facteur IX. Comment intervenir ensuite ? Quelle prophylaxie a le plus de sens dans ces scénarios ? Il y a beaucoup à apprendre, et il y a beaucoup à comprendre sur ces futurs traitements. Enfin, passer d'un traitement à un autre sera compliqué lorsque les médicaments ont une longue demi-vie. L'emicizumab reste dans le sang pendant 4 mois, 6 mois, jusqu'à ce qu'il soit complètement éliminé du sang. Comment cela fonctionne-t-il si vous souhaitez faire passer un patient de l'emicizumab à un autre traitement ? Il y a des essais qui visent à y remédier. Je pense que l'avenir de l'hémophilie s'améliore de plus en plus. Mais pour nous, en tant que médecins, cela devient de plus en plus compliqué. Nous devons vraiment continuer à comprendre tous ces nouveaux agents, leurs mécanismes d'action, les ramifications de laboratoire et les problèmes de changement de traitement. Mais c'est à cela que</p>
--	--	--

Se libérer des saignements : exploration des données probantes en évolution sur les stratégies de traitement nouvelles et émergentes pour maintenir des taux de FVIII plus élevés

		<p>servent ces programmes éducatifs, à donner au moins quelques informations à ceux qui écoutent ici. Je vous encourage à continuer à poser des questions, à continuer à écouter ces programmes éducatifs. Au bout du compte, vous serez en mesure de donner à vos patients les meilleurs traitements possibles et de prendre les meilleures décisions possibles.</p>
55.	 <p>Thank You!</p>	<p>Merci à tous pour votre écoute, et nous terminerons ici. Au revoir.</p>