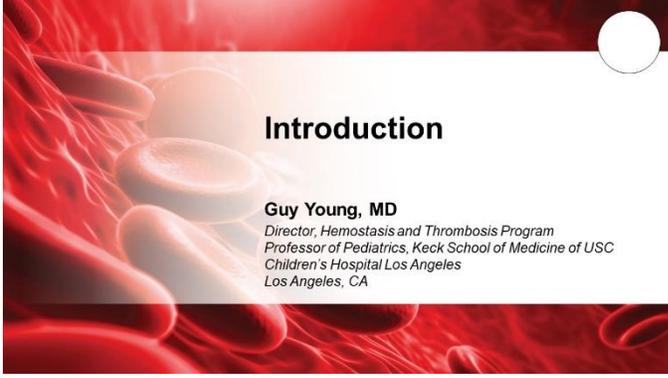
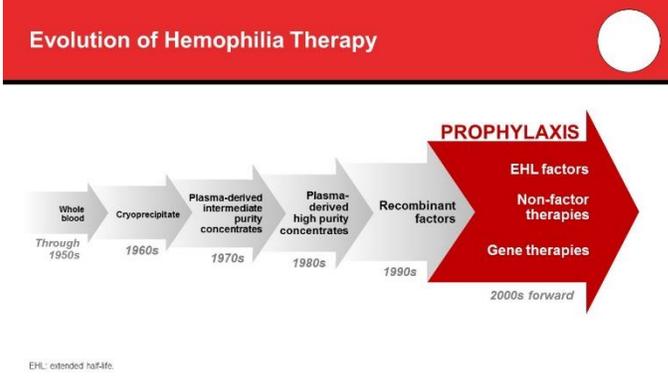


Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

1.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Bonjour ! Je m'appelle Guy Young, et je vais vous présenter les autres membres du panel dans un instant. Nous sommes ici pour discuter d'un sujet sur l'hémophilie A intitulé « Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement. »</p>
2.	 <p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">   <b>Guy Young, MD</b>  <small>(Course Director)</small>  <small>Director, Hemostasis and Thrombosis Program            Professor of Pediatrics            Keck School of Medicine of USC            Children's Hospital Los Angeles            Los Angeles, CA</small> </div> <div style="text-align: center;">   <b>Angela C. Weyand, MD</b>  <small>Clinical Associate Professor            Pediatric Hematology/Oncology, Pediatrics            Ann Arbor, MI</small> </div> <div style="text-align: center;">   <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> </div> </div>	<p>Je travaille au Children's Hospital Los Angeles, de l'Université de Southern California. Les autres membres sont Angela Weyand, MD, de l'Université du Michigan et Michiel Coppens, MD, PhD, de l'Université d'Amsterdam. Nous allons écouter et discuter de quelques cas tous les 3 dans un moment.</p>
3.	 <p><b>Introduction</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>Commençons par l'introduction.</p>
4.	 <p><b>Evolution of Hemophilia Therapy</b></p> <p>Timeline of treatments:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Through 1950s: Whole blood</li> <li>1960s: Cryoprecipitate</li> <li>1970s: Plasma-derived intermediate purity concentrates</li> <li>1980s: Plasma-derived high purity concentrates</li> <li>1990s: Recombinant factors</li> <li>2000s forward: <b>PROPHYLAXIS</b> (EHL factors, Non-factor therapies, Gene therapies)</li> </ul> <p><small>EHL: extended half-life</small></p>	<p>Nous savons qu'il y a eu une évolution des traitements de l'hémophilie. Je ne vais pas lire chaque élément, mais ceux d'entre vous qui sont là depuis assez longtemps savent certainement que nous avons connu une révolution dans les années 2000, en particulier au cours des 7 à 8 dernières années, avec l'introduction de facteurs à demi-vie prolongée, de thérapies sans facteurs et de thérapie génique.</p>

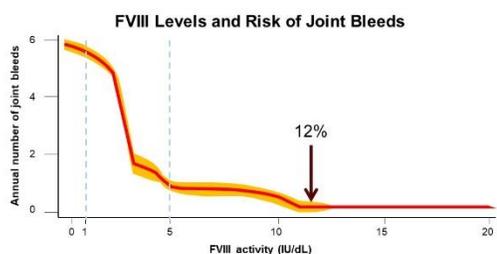
Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

<p>5.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Challenges With Factor Replacement</b></p> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Requires venous access</li> <li>▪ Time consuming</li> <li>▪ Factor levels in blood not maintained at steady state</li> <li>▪ Trough levels of factor not fully protective against bleeding</li> </ul>	<p>Les difficultés du remplacement du facteur, nous le savons tous, sont qu'il nécessite un accès veineux, et cela prend du temps. Les taux de facteur dans le sang ne sont pas maintenus à un état d'équilibre, de sorte que nous avons généralement des pics et des creux importants, et les taux minimaux ne protègent pas complètement contre les saignements. L'objectif de taux minimal a évolué au fur et à mesure que nous obtenons un meilleur traitement. Dans l'ensemble, les traitements de substitution des facteurs que nous avons depuis de nombreuses décennies maintenant imposent un fardeau thérapeutique élevé et ne nous fournissent pas en fin de compte une protection stable des facteurs.</p>
<p>6.</p>	<div style="background-color: #e91e63; color: white; padding: 5px;"> <p><b>Patients Continue to Experience Bleeds Regardless of Disease Severity</b></p> </div> <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> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Severe Hemophilia</b></p> <p>UKHCDO National Hemophilia Database<sup>4,5</sup></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>60% of adults (n=157)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>33% of children (n=80)</p> </div> </div> <p>are affected by hemarthrosis</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Mild Hemophilia</b></p> <p>PROBE Study<sup>2,6</sup></p> <div style="text-align: center;"> <p>53% of adults (n=102)</p> </div> <p>report &gt;2-3 bleeds per year</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>CBDS Registry<sup>6,7</sup></p> <p>People with hemophilia (n=315) had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16% greater arthropathy diagnosis</li> <li>9% higher arthropathy-related hospital admission</li> </ul> <p>compared to non-hemophilic counterparts (n=1529)</p> </div> </div> <p><small><sup>1</sup>Wardell A, et al. Hemophilia 2017;23:275-288. <sup>2</sup>Shetty J, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>3</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>4</sup>UKHCDO National Hemophilia Database. <sup>5</sup>UKHCDO National Hemophilia Database. <sup>6</sup>PROBE Study. <sup>7</sup>CBDS Registry. <sup>8</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>9</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>10</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>11</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288. <sup>12</sup>Wardell A, et al. Haemophilia 2017;23:275-288.</small></p>	<p>Par conséquent, les patients continuent de présenter des hémorragies, quelle que soit la sévérité de la maladie. Il existe plusieurs publications (vous pouvez en voir quelques-unes en bas, y compris celle de l'United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation sur l'hémophilie sévère) qui démontrent qu'une grande proportion d'adultes, plus de la moitié, sont atteints d'hémarthrose. Une proportion importante d'enfants sont également touchés par l'hémarthrose. Même chez les patients atteints d'hémophilie légère, différentes études et registres, notamment l'étude PROBE, rapportent que ceux-ci peuvent présenter des saignements jusqu'à 2 à 3 fois par an. Dans l'étude suédoise, les patients avaient un risque considérablement plus élevé de diagnostic d'arthropathie par rapport à leurs homologues non hémophiles et un risque 9 fois plus élevé d'hospitalisation liée à l'arthropathie. Ainsi, les patients atteints d'hémophilie légère peuvent, en particulier au fil des années, présenter des saignements, et ces saignements peuvent conduire à une arthropathie.</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

7.

### Joint Bleeding and Hemophilia Severity



Reproduced for educational purposes only from Den Uijl IEM, et al. Hemophilia 2011;17:849-853.

C'est une diapositive assez célèbre tirée d'une excellente étude des Pays-Bas. L'étude portait sur l'histoire naturelle de l'hémophilie. Elle examinait les patients présentant différents niveaux de facteur et évaluait le nombre annuel d'hémorragies articulaires. Vous pouvez voir plusieurs points d'inflexion, un à environ 3 %, où en dessous de 3 % vous obtenez une forte augmentation du nombre de taux annuels d'hémorragies. Un autre petit point d'inflexion à 5 %. Je pense que le message clé ici est que les patients dont le taux initial de facteur VIII est supérieur à 12 % semblent présenter un risque très faible de saignements articulaires. C'est une étude qui suggère que lorsque vous obtenez des taux de facteur VIII de plus en plus élevés, vous êtes de moins en moins susceptible d'avoir des saignements articulaires. En fait, il s'agit de se rapprocher de zéro saignement articulaire.

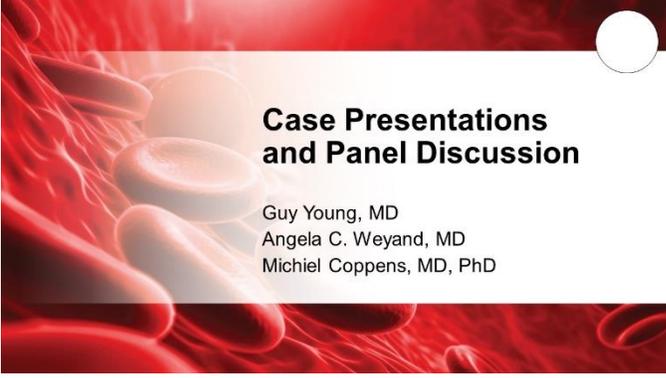
#### REMARQUE :

1. Clinical severity of hemophilia A...Den Uijl IE, et al. 2011, p850, col 2, Fig 2.
  - Au-dessus 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.
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.

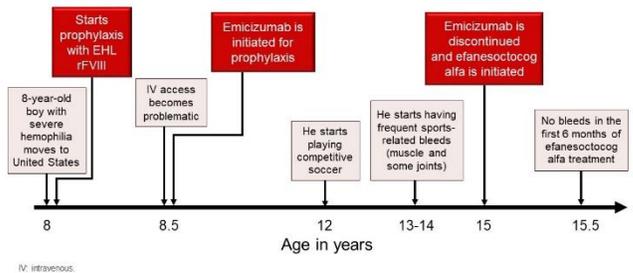
Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

<p>8.</p>	<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> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f08080;"> <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> </div> <div style="font-size: 2em; color: #000080;">➔</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #800000; color: white;"> <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> </div> </div> <p><small>WFH: World Federation of Hemophilia 1. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i> 2013;19:e1-47. 2. Srivastava A, et al. <i>Hemophilia</i> 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>Aujourd'hui aussi, les recommandations ont évolué. Il y avait des directives de la Fédération mondiale de l'hémophilie en 2012, qui suggéraient un taux minimal cible de 1 %. Mais les nouvelles directives, publiées il y a environ 4 ans, ont un niveau de facteur cible de 3 à 5 %. Cela s'est produit avant que d'autres nouveaux médicaments comme l'efanesoctocog alfa et la thérapie génique soient approuvés. Je pense que ce taux minimal cible de facteur VIII semble continuer de progresser vers des taux de plus en plus élevés, car nous avons des traitements qui peuvent y parvenir.</p>
<p>9.</p>	<p><b>Aiming for Higher Factor Activity Levels</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>RISK</b></p> <p>Higher factor levels have been shown to be associated with <b>lower risk of bleeding</b><sup>1-4</sup></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Higher FVIII levels associated with <b>better joint outcomes</b><sup>5</sup></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Higher FVIII levels are expected to <b>improve HRQOL</b><sup>6,7</sup></p> </div> </div> <p><small>HRQOL: health-related quality of life. 1. Gerrits F, et al. <i>J Thromb Haemost</i> 2022;20:1354-1371. 2. Tiede A, et al. <i>Haematologica</i> 2021;106:1932-1936. 3. Klamroth R, et al. <i>Blood</i> 2021;137:1918-1927. 4. Valentini LA, et al. <i>Hemophilia</i> 2016;22:516-529. 5. Gooding R, et al. <i>J Blood Med</i> 2021;12:209-220. 6. Skinner MW, et al. <i>Hemophilia</i> 2020;26:17-21. 7. Choudhary P, et al. <i>Thromb Haemost</i> 2020;120:728-736.</small></p>	<p>Nous savons que viser des niveaux d'activité des facteurs plus élevés est associé à un risque plus faible d'hémorragie. Je pense que c'est assez évident. Par conséquent, des taux plus élevés de facteur VIII entraîneront de meilleurs résultats articulaires. Nous savons que chez les patients atteints d'une forme très bénigne de l'hémophilie, au-dessus de 12 %, ou même, disons entre 15 et 40 %, on ne voit pas souvent de maladie articulaire. Cela permettra d'améliorer la qualité de vie liée à la santé.</p>
<p>10.</p>	<p><b>Transformative Therapies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FVIII modification: efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN)</li> <li>▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab</li> <li>▪ Re-balancers of hemostasis             <ul style="list-style-type: none"> <li>— siRNA                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• siRNA-AT for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> <li>— Inhibitors of inhibitors                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia</li> <li>• Anti-TFPI for all patients with hemophilia</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Cure or near-cure             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B</li> </ul> </li> </ul> <p><small>AT: antithrombin; rFVIII-VWF: recombinant factor VIII; Von Willebrand factor; siRNA: small-interfering RNA; TFPI: tissue factor pathway inhibitor.</small></p>	<p>Quels ont été certains de ces nouveaux traitements ? Nous avons une nouvelle molécule de facteur VIII. Ce traitement est disponible depuis environ un an aux États-Unis et est de plus en plus disponible dans d'autres pays. Il s'appelle l'efanesoctocog alfa. Nous avons des mimétiques du facteur VIII. Nous avons l'emicizumab, actuellement le seul de ce type. Mais il peut y en avoir d'autres, ou il y a en aura probablement d'autres à l'avenir. Ensuite, nous avons des agents qui ne sont pas encore disponibles sur le marché dans la plupart des pays, les agents de rééquilibrage, un traitement par petit ARN interférent (ARNsi) pour l'élimination de l'antithrombine, qui pourrait fonctionner pour tous les patients atteints d'hémophilie. En d'autres termes, l'hémophilie A et B,</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>avec et sans inhibiteurs, ainsi que les inhibiteurs d'autres inhibiteurs comme la protéine C activée et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. Puis nous avons ce remède, ou cette option de « guérison ». Nous pouvons discuter de ce que nous utiliserions pour définir le mot « guérison » dans l'hémophilie, ou de ce que nous aurions besoin de définir comme « guérison » dans l'hémophilie. Quoiqu'il en soit, les thérapies géniques pour l'hémophilie A et B qui sont approuvées dans divers pays à travers le monde sont destinées à être une dose unique. Elles ne peuvent être administrées qu'une seule fois, mais l'objectif est de les administrer une seule fois et d'atteindre des niveaux de facteur, soit du facteur VIII, soit du facteur IX, qui se situent dans, au moins, ce que j'appelle la « plage thérapeutique », ce qui signifie que votre nombre d'hémorragies est proche de zéro, que vous n'êtes pas susceptible de saigner, ou peut-être même pour les plus chanceux, que vous êtes dans la plage normale.</p>
11.	 <p><b>Case Presentations and Panel Discussion</b></p> <p>Guy Young, MD Angela C. Weyand, MD Michiel Coppens, MD, PhD</p>	<p>Je vais m'arrêter là. Nous allons maintenant passer à nos présentations de cas et à notre débat d'experts. Je vais présenter un cas, puis nous aurons une discussion avec le Dr Angela Weyand et le Dr et Professeur Michiel Coppens. Puis Michiel présentera ses propres cas, et nous aurons ces discussions après chaque cas.</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

<p>12.</p>	<p><b>Patient Case 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>An 8-year-old boy with severe hemophilia A presents to our center after moving to the United States</li> <li>He did not have prophylaxis in his previous country             <ul style="list-style-type: none"> <li>He has had multiple joint bleeds for which he received factor on-demand</li> <li>He has no target joints</li> </ul> </li> <li>After his move to the United States, he starts prophylaxis with an EHL FVIII every 3 days without a port</li> </ul> 	<p>Mon cas est un enfant. Nous passerons à des cas d'adultes dans un instant. Il s'agit d'un garçon de 8 ans atteint d'hémophilie A sévère. Il s'est présenté à notre centre après avoir déménagé aux États-Unis. Il n'avait pas pu recevoir de prophylaxie dans son pays précédent. Il avait des antécédents de multiples hémorragies articulaires, et il recevait un facteur sur demande pour celles-ci. Heureusement, il n'avait pas d'articulations cibles. Une fois qu'il a déménagé aux États-Unis, nous avons décidé de le mettre sous prophylaxie, ce qui est notre norme de soins pour tout enfant atteint d'hémophilie sévère. Il a donc été mis sous facteur VIII à demi-vie prolongée tous les 3 jours, et nous avons réussi à le faire sans chambre implantable.</p>
<p>13.</p>	<p><b>Patient Case 1 (cont)</b></p>  <p>IV: intravenous.</p>	<p>Maintenant, voici une chronologie. Le cas commence quand il a 8 ans, mais vous pouvez voir qu'il se termine quand il a presque 16 ans. Donc, encore une fois, il a déménagé aux États-Unis. Nous avons commencé avec le facteur à demi-vie prolongée. Ensuite, l'accès intraveineux (IV) a commencé à devenir un problème, même au bout de 6 mois. Donc, nous avons essayé de le faire sans chambre implantable, mais c'était assez difficile. À l'époque, l'emicizumab était déjà disponible aux États-Unis. Nous avons pu le mettre sous emicizumab à ce moment-là pour une prophylaxie. Puis, 3 à 4 ans plus tard, il commence à jouer au football en compétition. Il commence à avoir des saignements fréquents liés au sport, des saignements musculaires et des saignements articulaires, bien que la plupart du temps ce soient des saignements musculaires. À l'âge de 15 ans, nous avons eu une longue discussion avec lui, et le football est devenu une part importante de sa vie. Il rejoignait l'équipe de football du lycée. Il n'était tout simplement pas acceptable d'avoir les saignements qu'il avait quand il était sous</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>emicizumab. Encore une fois, sous emicizumab, ses hémorragies étaient uniquement liées à l'activité et au sport. Il n'avait pas de saignements spontanés. Dans l'ensemble, l'emicizumab l'a bien aidé pendant plusieurs années. Mais lorsque nous en sommes arrivés à ce stade, nous avons décidé d'arrêter ce traitement et de commencer l'efanesoctocog alfa, qui était devenu disponible. Il a donc commencé ce traitement. Nous n'avons pas beaucoup d'antécédents avec ce traitement. Comme vous le savez, il n'est disponible aux États-Unis que depuis un an environ. Mais au moins au cours des 6 premiers mois, tout en continuant son football en compétition, il n'a pas eu d'autres saignements.</p> <p>Nous avons ici un cas où un patient assez jeune est passé d'un traitement à un autre, puis à un autre. Je pense que ce qui est intéressant ici, c'est qu'il était sous facteur, puis il est passé à un médicament sous-cutané parce que l'accès IV était devenu un problème. Cependant, le médicament sous-cutané, lorsqu'il est devenu beaucoup plus actif, est devenu un problème pour lui dans le sens où il ne protégeait pas autant des saignements que nous l'aurions voulu. Bien sûr, une fois plus âgé, son accès IV est devenu plus facile. Il était plus mature, plus grand, ses veines étaient plus faciles d'accès. De plus, l'efanesoctocog alfa n'était administré qu'une fois par semaine, et non tous les 3 jours comme c'était le cas pour l'autre facteur VIII à demi-vie prolongée qu'il prenait auparavant.</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

14.

Patient Case 1: Panel Discussion

- Shared decision-making is essential to tailor treatment according to patient goals and preferences
- Management plans should remain adaptable to evolving clinical needs and activity levels, at times necessitating switches in therapy
- High-sustained FVIII replacement therapy with efanesoctocog alfa warrants consideration for highly active patients to effectively prevent bleeds during sports and other physical activities



C'est le cas dont je voulais discuter. J'en ai déjà parlé avec le Dr Weyand, à propos de cette situation exactement. J'aimerais tout d'abord vous demander, quelle est votre expérience concernant l'efanesoctocog alfa maintenant qu'il est disponible, en plus de nos autres options ?

*[Angela Weyand, MD]*

Oui, donc, comme vous l'avez mentionné, cela fait environ un an. Je m'attendais à ce que beaucoup de patients s'y intéressent parce que nous avons participé à l'étude et que des personnes n'étaient pas en mesure d'y participer parce qu'il n'y avait plus de places. Nous avons eu des patients similaires à votre patient. Vous savez, ils font du sport de haut niveau. Je pense qu'il est toujours difficile pour moi d'évaluer à quel point l'activité sportive est de haut niveau. Et pourquoi certaines personnes ont tendance à s'en sortir plutôt bien avec un traitement sans facteur par rapport à d'autres. Mais nous avons effectivement eu des patients similaires qui sont passés de l'emicizumab à l'efanesoctocog alfa pour cette même raison. Je pense que cela souligne l'importance de cette prise de décision partagée. En effet, je pense que dans mon esprit, quand l'emicizumab est sorti, l'un de ses principaux atouts en pédiatrie était l'administration sous-cutanée. J'ai vraiment eu le sentiment que c'était la préférence de tous les patients. Mais j'ai aussi eu d'autres patients qui ont finalement préféré l'IV parce qu'ils y sont habitués. Et pour eux, je ne sais pas, même s'ils ont comme une petite cicatrice, c'est moins douloureux. Mais, vous savez, ce genre de conversations pour savoir à quel point vous êtes actif exactement. Est-ce une chose pour laquelle vous allez avoir besoin d'un traitement sans facteur ou d'un traitement par facteur plutôt qu'un traitement sans facteur ? Mais aussi

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>des choses comme l'administration, parce que, vous savez, je pense que nous avons nos propres idées préconçues de ce qui est le mieux. Et ce n'est pas toujours ce que pense le patient.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Merci à vous. Je pense que l'un des autres points que vous avez soulevés est que l'emicizumab a bien fonctionné pour de nombreux patients. Vous savez, tous mes patients enfants actifs n'ont pas dû changer de traitement. Mais en effet, certains ont dû changer parce que ce n'était pas assez protecteur. Je ne sais pas si ce garçon avait, vous savez, une maladie articulaire qui n'était pas forcément visible parce qu'il n'avait pas été sous prophylaxie avant l'âge de 8 ans et que cela s'est manifesté de cette façon. Ou quelque chose de différent dans ses muscles ou ses articulations, ou quelque chose à propos de sa façon de jouer, peut-être que c'est un joueur un peu plus incisif. Professeur Coppens, je pense que les Pays-Bas ont aussi une culture du football. Pouvez-vous nous dire comment vous gérez les jeunes adultes qui pratiquent un sport plus violent ? Vous avez d'autres sports, bien sûr, aux Pays-Bas aussi, lorsque vous pensez aux choix de la prophylaxie par facteur VIII ?</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Merci, Guy. Oui, absolument. Je suis un fan de football. Ce patient hémophile qui veut être un joueur de football actif, ça me touche. Ce sont des patients que j'aimerais accueillir en clinique autant que possible. Voici la discussion que nous avons régulièrement. Je pense que la majorité des patients atteints d'hémophilie A sévère sont passés à l'emicizumab il y a quelques années. La discussion permanente qui se poursuit est de savoir dans quelle mesure</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>vous pouvez faire de l'exercice lors de l'activité réalisée par l'emicizumab, et dans quelles circonstances vous auriez besoin de bolus supplémentaires, de pics supplémentaires pour les sports violents ? Je pense qu'en général, aux Pays-Bas, nous voyons qu'en pédiatrie, la plupart des stratégies que vous suivez avec l'emicizumab, la plupart des enfants sont capables de faire du sport avec l'emicizumab, mais à l'âge adulte, c'est là que le football devient beaucoup plus physique, beaucoup plus incisif. Malheureusement, je dois admettre que la plupart des patients adultes hémophiles abandonnent le football à un moment donné. Je suppose que, personnellement, si vous voulez une sorte d'approche idéale et personnalisée, vous voudrez peut-être quelque chose comme l'emicizumab, mais aussi le facteur VIII pour les activités sportives violentes.</p>
15.	<div data-bbox="235 1024 901 1108" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 1: Panel Discussion (cont)</b> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tailored therapy should prioritize flexible treatment schedules to align FVIII levels with periods of increased activity</li> <li>▪ Evaluation of sports and activities should be proactive, balancing patient desires with associated risks, guided by organizations such as the National Bleeding Disorder Foundation<sup>1</sup></li> </ul> <div data-bbox="665 1144 860 1354" style="text-align: center;">  </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">1. National Bleeding Disorder Foundation. Table of Activity Ratings. <a href="https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Playing-it-Safe.pdf">https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/Playing-it-Safe.pdf</a></p>	<p>Une question sur votre patient sous éfanesoctocog alfa. Généralement aux Pays-Bas, 2 fois par semaine vous avez un entraînement, puis 1 fois par semaine vous avez un match de football. Comment gérez-vous ce rythme avec un traitement d'une fois par semaine ? Parce que vous n'avez pas les pics pendant toute cette semaine.</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>C'est une très bonne question. Je pense que nous pouvons essayer de nous adapter au calendrier du patient. Aux États-Unis, le dimanche est généralement le jour où les enfants ne jouent pas. S'il a un entraînement le mardi et le jeudi, et un match le samedi, les options différentes seraient de lui administrer la dose le mardi et d'espérer que les choses se passeront assez bien le samedi, ou simplement de lui permettre de s'entraîner le mardi. Mais, vous savez, dire à son entraîneur que cela ne devrait pas être</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>trop incisif. Il peut faire l'entraînement physique et quelques exercices simples. Puis peut-être lui administrer le traitement le jeudi pour qu'il puisse avoir un entraînement et un jeu plus incisif le samedi. Mais vous soulevez un point important ici, qui est qu'après le jour 4 ou 5 environ, les niveaux sont maintenant plus bas que 30 %, 20 %. À ce stade, il n'a probablement pas beaucoup plus de bénéfice que l'emicizumab. Cela a également été évoqué, en fait, lors de certaines de nos réunions, et ce serait, bien sûr, une utilisation non homologuée et coûteuse. Mais j'ai également entendu des groupes de patients dire que nous devrions administrer l'efanesoctocog deux fois par semaine, afin que les patients ne soient jamais en dessous de 40 %. Angela, vous en avez entendu parler ? Qu'en pensez-vous ?</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Oui, j'en ai bien sûr entendu parler. Je pense, vous savez, j'y pense parce que je suis un peu plus nouvelle que certaines personnes avec qui je travaille. Je pense que lorsque nous ciblions plus de 1 %, nous le ciblions parce que c'était ce que nous pouvions atteindre. Maintenant, nous avons ces produits avec lesquels nous pourrions hypothétiquement rendre quelqu'un « normal » pour la semaine. Je pense que le plus gros problème aux États-Unis ce sont les coûts. Quelqu'un va-t-il payer pour cela ? Parce que je pense personnellement que oui, bien sûr, nous devrions rendre les gens normaux. Je veux dire, nous le faisons pour d'autres maladies et affections. Si quelqu'un arrive avec une tension artérielle de 220/180, nous ne disons pas, « Eh bien, nous allons vous amener à une tension de 210/170, et ce sera formidable », n'est-ce pas ? Nous voulons qu'ils soient à un niveau normal et qu'ils aient des résultats cliniques souhaités plutôt que simplement : « Vous</p>
--	--	---

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>allez vous sentir un peu mieux que vous ne vous sentez actuellement. »</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Oui. Je pense qu'une autre chose à considérer est de regarder vers l'avenir et de voir s'il pourrait y avoir d'autres traitements disponibles dans le futur. En particulier pour les patients adultes, nous allons entendre un peu parler de la thérapie génique et voir quelles options la thérapie génique pourrait atteindre. Mais cela ne concernerait que les patients de 18 ans et plus. Je pense que c'est tout l'intérêt de vouloir que les patients soient aussi actifs que possible. Vous savez, aux États-Unis, nous avons aussi le football américain ou football de contact. C'est une chose à laquelle nous avons toujours dit « non » aux patients. J'ai brisé le cœur de papas pour qui, vous savez, c'est un sport qui est dans la culture de la famille. Pour des familles comme la mienne, où le football était dans la culture, c'était quelque chose qui liait les hommes de la famille. Je ne dis pas que les femmes ne peuvent pas jouer au football. Elles le peuvent et le font très bien. Mais, vous savez, j'ai grandi avec 2 frères et un père qui était joueur de football professionnel. C'est vraiment une part importante de notre éducation. Quand il s'agit du football américain, qui est un type de sport beaucoup plus violent, vous savez, nous avons toujours dit « Non ». Et ça a été difficile. J'espère qu'un jour, j'en arriverai à un point où, tout en comprenant les risques associés au football de contact auxquels tout le monde est confronté, le risque pour un patient hémophile ne sera pas plus élevé. Je ne pense pas que nous en soyons encore là, mais peut-être qu'avec, vous savez, l'efanesoctocog alfa deux fois par semaine, c'est quelque chose qui pourrait être possible. Je vais juste vous demander, Professeur Coppens, si vous avez d'autres</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>remarques à faire, et si ce n'est pas le cas, nous pouvons passer à nos autres cas.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Eh bien, j'étais plutôt intéressé. Y a-t-il des sports types ? Définiriez-vous les sports pour lesquels les patients ne peuvent pas rester sous emicizumab ? Parce que je suis sûr qu'il y aura des problèmes. Y a-t-il des sports pour lesquels vous dites que les patients hémophiles ne peuvent vraiment pas faire ça ? Je pense que vous en avez parlé avec le football américain, le football de contact. Comment évalueriez-vous le football ? L'évalueriez-vous normalement de manière plus réactive ou proactive, en faisant passer le patient à un autre composé, en atteignant des pics ?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>C'est une bonne question. Je pense qu'à ce stade, ça a été réactif. Mais peut-être que ça devrait être proactif. Je pense que c'est un point très intéressant que vous évoquez. Comme je l'ai dit, pour les premiers patients que nous avons fait passer de l'emicizumab à l'efanesoctocog alfa, il s'est avéré que l'emicizumab n'était pas efficace. Je pense que l'inconvénient c'est que nous avons un médicament qui protège probablement mieux. Sur la base des taux de facteur VIII et de ce que nous savons que l'emicizumab peut faire, mais plutôt que des injections sous-cutanées, disons toutes les 2 semaines, il s'agit maintenant d'injections IV toutes les semaines. Cela s'accompagne d'un certain fardeau et d'un coût de traitement. Mais je pense qu'être potentiellement proactif chez un patient dont nous savons qu'il va jouer à un niveau relativement élevé, quel que soit le sport... Le basket en est un autre exemple. Je pense que lorsque vous demandez quels sports... Vous savez, la National Bleeding Disorders Foundation</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>aux États-Unis a un système de notation des sports et des activités. Je pense que la plupart des notations sont plutôt bonnes, même si elle met le football et le basket-ball à un niveau de risque élevé. Pas le risque le plus élevé, mais un niveau de risque élevé. Pourtant, j'ai toujours pensé que c'était des sports que je permettrais aux patients de pratiquer. Je pense que comme question, vous pouvez vous demander si, « Pour pratiquer ce sport, devez-vous porter toutes sortes d'équipements sur votre corps pour vous protéger ? » Si la réponse est « Oui », alors peut-être devrions-nous y réfléchir à deux fois. Aux États-Unis, ces sports seraient le football de contact, le hockey sur glace et un sport qui est un sport très américain appelé la crosse. Je pense que oui, vous devez porter des protège-tibias pour jouer au football, mais c'est un ajout relativement mineur à l'équipement. Je pense que c'est là que j'ai placé la barre. Bon, merci pour cette discussion. Je pense que nous traitons de plus en plus de patients qui deviennent de plus en plus actifs. Je pense que comme nous avons ces différentes options, nous devons vraiment y réfléchir. Et y réfléchir de manière proactive. J'aime beaucoup le commentaire que vous avez fait, Professeur Coppens, sur la façon de penser de manière plus proactive plutôt que d'attendre que des saignements se produisent. Bon, je pense que nous allons conclure ce cas. Nous pouvons passer au cas suivant.</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

<p>16.</p>	<p><b>Patient Case 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 52-year-old man, high school physics teacher</li> <li>▪ Severe hemophilia A, brother also has it</li> <li>▪ HIV positive, well-controlled by ART</li> <li>▪ Successfully treated for HCV in 1990s; no chronic liver damage on ultrasound</li> </ul>  <p><small>ART: antiretroviral therapy; HCV: hepatitis C virus.</small></p>	<p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>D'accord. Alors le deuxième cas. C'est celui que j'ai apporté d'Amsterdam. Voici un cas, un patient, de ma clinique ambulatoire. C'est maintenant un homme de 52 ans. Il est professeur de physique au lycée. C'est un homme assez intelligent. Il est né avec une hémophilie A sévère, tout comme son frère. Il faisait partie des patients qui sont devenus séropositifs. Également une hépatite C contractée par des produits contaminés, dérivés du plasma, dans les années 80. Il est bien contrôlé sous traitement antirétroviral. Son hépatite C a été traitée dans les années 90 et, par la suite, à l'échographie. Pas de FibroScan encore à cet âge, pas de signe d'atteinte hépatique chronique.</p>
<p>17.</p>	<p><b>Patient Case 2 (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A lifelong episodic/on-demand treatment with SHL FVIII</li> <li>▪ Never wanted regular prophylaxis             <ul style="list-style-type: none"> <li>—<i>"3 times a week is just too much"</i></li> <li>—<i>"My bleeds are usually easy managed with 1 or 2 shots of FVIII"</i></li> <li>—<i>[Psychological factors must also play a role]</i></li> </ul> </li> <li>▪ Has serious arthropathy in ankles and knees, clear muscle atrophy in lower extremities             <ul style="list-style-type: none"> <li>—<i>"Due to being too wild when I was younger. Don't have big joint bleeds anymore."</i></li> </ul> </li> <li>▪ Regularly does not show up for outpatient clinic appointment; does not really see the need             <ul style="list-style-type: none"> <li>—<i>"Experienced enough to manage his disease the way he wants"</i></li> </ul> </li> </ul> <p><small>SHL: standard half-life.</small></p>	<p>Son traitement a toujours été un cycle continu de traitements épisodiques, à la demande, avec des produits de facteur VIII à demi-vie standard. Nous avons eu de nombreuses discussions au fil des ans au sein de la clinique ambulatoire. Il n'a jamais été prêt pour une prophylaxie régulière. Les arguments étaient par exemple, « trois fois par semaine, c'est trop pour moi. » De plus, il était très catégorique à ce sujet. Ses hémorragies sont généralement assez facilement prises en charge avec seulement 1, voire parfois 2 injections de facteur VIII. Le fardeau des hémorragies dans mon cas n'est pas, potentiellement, aussi lourd que dans d'autres cas. Mais je suppose, et c'est la raison pour laquelle je le mentionne ici, je pense qu'il y a probablement beaucoup de facteurs psychologiques qui doivent également entrer en ligne de compte avec son ressenti envers le traitement et le concentré de facteur en raison de ses antécédents spécifiques. En conséquence d'un traitement continu à la demande, parce qu'aux Pays-Bas, bien sûr, la prophylaxie et la prophylaxie presque primaire sont considérées comme le traitement standard, il</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>souffre d'une arthropathie sévère des chevilles et des genoux. Il souffre généralement d'atrophie musculaire dans les membres inférieurs. Mais malgré tout, même si vous le confrontez à cela au sein de la clinique ambulatoire, il dit : « Oui, mais pas maintenant. C'était quand j'ai eu ces saignements, quand j'étais trop sauvage, quand j'étais plus jeune. Ces dernières années, je n'ai pas eu de gros saignements articulaires. Donc, même si j'ai tous les signes des dommages causés par les saignements, je n'ai pas de problème de saignement en ce moment. » C'est quelque chose qu'on voit régulièrement. Il ne se présente pas non plus régulièrement aux consultations externes. Il n'est pas réticent, mais il n'en voit pas la nécessité. Il n'y pense pas. Il oublie son rendez-vous. Dans une certaine mesure, il trouve, et quelque part il a raison, qu'il a assez d'expérience pour gérer ses saignements comme il le veut.</p>
18.	<p><b>Patient Case 2 (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2021 admission for melena and anemia</li> <li>▪ Gastro-duodenoscopy: Small amounts of older blood in duodenum, no lesions/origin</li> <li>▪ Started prophylaxis with emicizumab every 2 weeks             <ul style="list-style-type: none"> <li>—Has not had a bleed since</li> <li>—Has been reasonably adherent</li> <li>—Says it changed his life, he can do more now</li> <li>—Yet still has significant joint limitations</li> </ul> </li> </ul>	<p>Tout cela a changé en 2021. Puis il a été admis pour méléna et anémie subséquente. Il a subi, comme tous les patients atteints de méléna, une gastro-duodénoscopie. Ils ont trouvé de plus petites quantités de sang ancien dans le duodénum, mais aucune lésion claire ou indication d'où venait le sang. C'est une chose que l'on appelle parfois la lésion de Dieulafoy. Ils ont tendance à resaigner. Peut-être, bien sûr, que son hémophilie est probablement aussi en train de percer le seuil à partir duquel de telles hémorragies peuvent devenir de véritables hémorragies cliniques. Mais c'était vraiment le moment où il s'est senti, et avec le potentiel d'hémorragies gastro-intestinales récurrentes, où il a senti, « Eh bien, c'est peut-être le moment où mon ancienne stratégie échoue en quelque sorte. » À ce moment-là, il était peut-être le candidat idéal pour l'emicizumab. Il a commencé une prophylaxie toutes les 2 semaines. Et depuis, il n'a plus eu</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>d'hémorragie. Son observance thérapeutique a été correcte. On ne peut pas parler de non observance ici. C'est un gars actif. Il essaie vraiment de prolonger légèrement l'intervalle. Ce n'est pas parce qu'il ne veut pas s'auto-injecter. Il dit : « Je veux réduire les coûts pour la société, donc je vais en quelque sorte l'étirer sur une limite de 3 semaines. » Puis, il dit : « Eh bien, 3 c'est assez, et puis je n'ai pas ces petites douleurs articulaires. »</p> <p>Mais il affirme très clairement que ce traitement a complètement changé sa vie. Il a remarqué que l'état général de ses articulations s'est amélioré. Aujourd'hui, il nage au quotidien. Il peut faire beaucoup de choses sur son vélo, aller plus ou moins où il veut. En Hollande, du moins à Amsterdam, c'est le mode de transport préféré, se déplacer à vélo. Par le passé, il ne pouvait vraiment pas nager. Il ne pouvait pas faire du vélo sans avoir au moins une hémorragie articulaire une fois toutes les 2 ou 3 sorties à vélo. Mais malgré tout, il a des limitations articulaires importantes. Dans une certaine mesure, il voyage aussi, et parfois cela implique des activités à haut risque. Nous nous demandons parfois si l'emicizumab fonctionnerait aussi dans ces cas-là.</p> <p>La raison pour laquelle j'ai présenté ce cas, c'est que nous avons parfois des patients qui ne se conforment pas au traitement. Voici mes premières questions pour mes collègues ici présents, à savoir s'ils reconnaîtraient ce patient dans leurs cliniques ambulatoires particulières et comment ils le traiteraient.</p> <p>En général, lorsque l'emicizumab est arrivé sur le marché, il y avait, bien sûr, des inquiétudes concernant le prix. Il a été clairement indiqué que les patients non adhérents aux traitements par facteur VIII ne sont peut-être pas vos meilleurs candidats à l'emicizumab, car ils peuvent également ne pas se conformer à celui-ci. Je pense qu'il s'agit d'un cas typique où le fardeau du</p>
--	--	---

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>traitement... le passage d'une perfusion IV 3 fois par semaine à une prophylaxie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines... C'était un tel changement dans le fardeau de la maladie que ce patient est passé d'un patient non adhérent à un patient assez adhérent. Il voit enfin, je pense, les avantages de la prophylaxie.</p>
19.	<div data-bbox="235 514 906 598" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 2: Panel Discussion</b> </div> <div data-bbox="259 609 609 787" style="margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients may initially benefit from switching to emicizumab from traditional FVIII replacement therapy, but may later encounter adherence challenges as they adapt to their revised treatment schedule</li> <li>▪ The long half-life of emicizumab may mask immediate consequences of non-adherence, making it challenging to recognize adherence issues solely based on bleeding patterns</li> </ul> </div> <div data-bbox="633 619 876 850" style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>	<p>Même si, personnellement, je pense qu'il y a déjà eu beaucoup de dégâts et beaucoup de sang a coulé sous le pont, si je peux le dire ainsi. Nous allons conclure sur ce cas. Comme je l'ai dit, en commençant par la question que j'avais, qu'en pensez-vous ? S'agit-il d'un cas typique de votre clinique ? Comment l'auriez-vous géré ?</p> <p><i>[Angela Weyand, MD]</i></p> <p>Oui, je veux dire, je pense que nous avons en effet des patients qui ont du mal à adhérer au traitement. Je pense qu'avec l'emicizumab, il a été intéressant de le voir parce qu'il y a eu des patients qui sont passés de perfusions 3 fois par semaine à l'emicizumab toutes les 2 ou 4 semaines. Puis, ils commencent à avoir des problèmes d'observance, n'est-ce pas ? Vous pensez, « C'est tellement mieux ». Mais je pense que vous vous adaptez à cela comme votre nouvelle normalité et ensuite, vous savez, pour quelque raison que ce soit, vous commencez à glisser dans ces problèmes d'observance. Je pense également que nous avons vu beaucoup de choses parce que l'emicizumab a une demi-vie tellement longue, que nous avons des patients qui sont très peu adhérents, mais qui, d'une manière ou d'une autre, s'en sortent bien malgré tout parce que le médicament reste si longtemps. Je pense qu'il n'y a pas nécessairement tant de retours d'information. J'ai l'impression que certains de nos patients, lorsqu'ils étaient sous facteur VIII, s'ils avaient oublié des doses, ils saignaient assez rapidement</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>après ces doses manquées. Ils se disaient : « Oh, j'ai besoin d'avoir ma dose à temps. » Je ne pense pas que nous ayons autant vu cela chez nos patients pédiatriques sous emicizumab. Vous savez, ils peuvent manquer des doses ou être en retard avec les doses, mais ils n'ont pas cette hémorragie immédiate.</p>
20.	<div data-bbox="235 514 901 598" style="background-color: red; color: white; padding: 5px;"> <b>Patient Case 2: Panel Discussion (cont)</b> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adherence issues may arise from various factors beyond mode of administration, including lifestyle considerations, perceived importance of treatment, and forgetfulness</li> <li>▪ Switching to emicizumab may not resolve all adherence issues, particularly those related to attitudes towards treatment or hemophilia management</li> <li>▪ The shift to emicizumab may introduce cost and reimbursement considerations that can impact treatment decisions and adherence, varying across countries</li> </ul> 	<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Oui, je pense que la question de l'observance est importante. La question est toujours de savoir pourquoi un patient n'adhère pas. Si c'est simplement parce qu'on ne peut pas le perfuser par voie intraveineuse. Si ce sont des enfants dont les parents ne veulent pas installer de chambre implantable. Si c'est un adulte qui ne trouve pas très bien ses veines. Vous savez, ils se sont piqués si souvent. Ou peut-être qu'en vieillissant, ils ont moins de dextérité, moins de capacité à accéder aux veines. Si c'est vraiment le cas, uniquement en raison du caractère IV des concentrés de facteur, je pense que le passage à l'emicizumab, qui est sous-cutané, aide le patient. Je pense que dans ces cas-là, l'observance est généralement assez bonne. Si un patient n'adhère pas parce que, vous savez, il a des considérations sur son mode de vie ou qu'il ne pense pas qu'il est si important de prendre ses médicaments, qu'il ne saigne pas souvent. Ou s'il s'agit plutôt d'un oubli, il ne considère tout simplement pas l'hémophilie comme une priorité pour sa santé médicale. Le passage du patient à l'emicizumab, vous savez, aide parfois au début, mais ensuite n'aide pas plus tard. J'ai un nombre assez surprenant de patients qui n'observent pas le traitement par l'emicizumab. Soit ils oublient d'apporter leurs ordonnances, soit ils le font, comme ils le souhaitent, tous les mois, tous les 2 mois. Oui, si la question de l'observance ne concerne vraiment que les perfusions IV,</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>alors bien sûr l'emicizumab aidera ces patients à adhérer. Mais nous savons que l'observance est plus compliquée que cela. Dans de nombreux cas, la question de l'accès IV est en cause. Mais d'autres éléments entrent en jeu dans la non-observance, auquel cas ces questions doivent être abordées séparément. Elles sont beaucoup plus difficiles à traiter. Vous savez, les problèmes liés au mode de vie, l'hémophilie n'est pas si importante. Ou « J'ai géré comme ça toute ma vie. » Ce type d'attitude n'entraînera souvent pas une amélioration de l'observance lorsque vous passez à l'emicizumab. Ce sont des patients avec lesquels nous pouvons discuter, peut-être dans le cas suivant, de la thérapie génique, parce que là, vous n'avez pas vraiment besoin d'adhérer à un médicament. Bien qu'il y ait quelques problèmes d'observance en ce qui concerne les tests de laboratoire, mais cela peut se poser un peu plus tard.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Oui, merci beaucoup. Peut-être juste pour finir ce cas au niveau national, est-ce qu'à un moment donné, le coût et le remboursement entrent en jeu ? Parce qu'aux Pays-Bas, lorsque l'emicizumab a été évalué et qu'il a finalement été approuvé pour le remboursement, il y avait ce sentiment que le coût total de l'hémophilie dans le pays ne peut pas être supérieur à ce qu'il est actuellement. Mais si vous prenez ce point de vue, ce sont des patients qui sont particulièrement difficiles. En effet, le traitement à la demande tel qu'il l'a reçu, et je pense que, médicalement, ce n'est pas un bon traitement pour lui, était à peu près le moins cher qu'il y ait. En le mettant sous emicizumab, il est soudainement devenu un patient prophylactique avec beaucoup de coûts de traitement. Ces problèmes font-ils</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>partie du processus de remboursement aux États-Unis ?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>C'est intéressant, vous savez, quand vous pensez aux problèmes de coûts. Ils sont tellement différents d'un pays à l'autre. Je dirai simplement qu'aux États-Unis, le coût de l'emicizumab pour la prophylaxie n'est pas différent du coût du facteur VIII pour la prophylaxie. Le traitement auquel nous faisons passer le patient n'a pas d'importance. À peu près n'importe quelle marque pour le facteur VIII. Je veux dire, certaines marques sont devenues plutôt bon marché à cause de la concurrence. Mais lorsque l'emicizumab a été autorisé pour la première fois, le coût du changement était vraiment neutre. Maintenant, bien sûr, si vous prenez un patient avec un traitement à la demande et que vous le faites passer à la prophylaxie, quel que soit le produit, le coût augmentera. Mais nous n'avons pas vraiment eu ce problème de coût avec l'emicizumab qui passe d'une prophylaxie à une prophylaxie. En effet, d'une manière générale, il s'agit d'un changement de coût neutre ou d'aucun changement de coût.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Merci beaucoup. Je pense que c'est une belle conclusion pour le cas numéro 2. Passons au troisième patient.</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

21.	<p><b>Patient Case 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 26-year-old man from Bulgaria, came to the Netherlands at age 19 years</li><li>▪ Lifelong on-demand (or no) therapy</li><li>▪ Horrible arthropathy in left knee; realistically needs an arthroplasty</li><li>▪ Started SHL FVIII prophylaxis; seemed effective, though he has chronic undulating pain in the knee</li><li>▪ Starts to not show up at the clinic, does not re-order SHL FVIII, and does not respond to calls<ul style="list-style-type: none"><li>—Sits at home all day on the couch playing video games; says he does not need prophylaxis because he doesn't do anything</li></ul></li><li>▪ 2 years later he shows up in the clinic with his stepfather<ul style="list-style-type: none"><li>—<i>"I want a knee arthroplasty, and I want gene therapy for my hemophilia A"</i></li></ul></li></ul> 	<p>Le cas numéro 3 est un homme de 26 ans né en Bulgarie et arrivé aux Pays-Bas à l'âge de 19 ans. En Bulgarie, il a eu un cycle continu de traitement à la demande ou, assez souvent, pas du tout de traitement. Quand nous l'avons vu pour la première fois, il avait une horrible arthropathie au genou gauche. Cela formait vraiment un mauvais angle. En gros, on pouvait voir qu'il avait vraiment besoin d'une arthroplastie, même à cet âge-là. Une fois aux Pays-Bas, il a commencé une prophylaxie par facteur VIII à demi-vie standard, qui semblait efficace. Mais il souffrait de douleurs chroniques au genou. Nous l'avons examiné avec nos chirurgiens orthopédistes pour voir si nous pouvions améliorer sa mobilité. Mais finalement, nous avons senti que nous allions vraiment vers une arthroplastie totale du genou à un moment donné. Mais ensuite, il a commencé à ne pas se présenter à la clinique. En fait, nous pouvons voir quand les patients ne suivent pas leur prophylaxie parce qu'ils ne commandent pas leur concentré de facteur à temps pour avoir une prophylaxie normale et adaptée. Quand nous avons commencé à l'appeler, c'était difficile de le contacter. La plupart du temps nous n'y parvenions pas. C'est plus tard que sa mère, qui était porteuse et devait subir elle-même une chirurgie du genou, une chirurgie traumatologique du genou, nous a dit : « Il est assis sur le canapé toute la journée, à la maison, à jouer aux jeux vidéo. Il dit qu'il n'a plus besoin de prophylaxie parce qu'il ne fait rien d'autre que de rester assis sur le canapé. » C'était triste. Nous avons encouragé sa mère à essayer de nous l'envoyer parce que cela n'allait nulle part. Mais 2 ans plus tard, il se présente soudainement à la clinique avec son beau-père. Ils ont un plan bien clair et le patient dit : « Je veux une arthroplastie du genou, et je veux une thérapie génique pour mon hémophilie A. »</p>
-----	---	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

22.	<p><b>Patient Case 3 (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Switched to emicizumab<ul style="list-style-type: none"><li>—Hard to distinguish <i>arthropathy pain</i> from <i>bleed in arthropathic joint</i></li><li>—Most patients do not want to come in for evaluation</li><li>—Cost aspects of regular FVIII infusion next to emicizumab prophylaxis</li></ul></li><li>▪ Re-building trust in relationship</li><li>▪ Trying to get in better shape/preparing for knee arthroplasty<ul style="list-style-type: none"><li>—Working hard in rehabilitation is crucial for good functional results after arthroplasty</li></ul></li><li>▪ How suitable would he be for gene therapy (when/if reimbursed in the Netherlands)?</li></ul>	<p>C'était une sorte de premier contact assez étrange. Étrange premier contact, encore une fois. Et ce que nous avons fait, nous l'avons récemment fait passer à l'emicizumab. L'une des choses difficiles et constantes du fait d'avoir quelqu'un sous emicizumab avec une arthropathie est : comment un patient fait-il la distinction entre une douleur liée à l'arthropathie et un saignement dans une articulation arthropathique ? Sachez que la plupart des patients atteints d'hémophilie A sévère ne veulent pas venir pour une évaluation objective plus appropriée, pour savoir s'il s'agit ou non d'un saignement articulaire ou d'une douleur arthropathique. S'ils commencent à administrer des doses bolus pour traiter les saignements intercurrents, alors les coûts en général, en plus de la prophylaxie par emicizumab déjà assez coûteuse, commencent à augmenter. En tant que médecin vous avez l'impression que vous perdez le contrôle. Je pense que l'objectif à ce moment-là est de rétablir la confiance dans la relation patient. Je pense qu'au cours des deux dernières années, elle a été en partie endommagée. Je pense qu'il ne venait pas à la clinique parce qu'il avait en quelque sorte abandonné le traitement et nous en tant qu'hôpital. Nous essayons de le préparer pour qu'il soit en meilleure forme pour subir une arthroplastie du genou. Nous sommes sûrs qu'il devrait le faire. Nous voulons le voir faire des efforts parce que nous savons que le résultat fonctionnel d'une arthroplastie du genou dépend du travail et de la façon dont vous travaillez lors de la rééducation juste après l'arthroplastie. Parfois, nous utilisons la phase préopératoire comme une sorte de cas test pour voir si un patient va suivre la rééducation après l'opération. Une dernière question. Elle est tombée du ciel pour moi, plus ou moins. Mais dans quelle mesure la thérapie génique serait-elle adaptée à son cas, lorsque et si celle-ci était remboursée</p>
-----	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>aux Pays-Bas ? Quelles seraient les étapes que nous devrions envisager avant de considérer qu'il est prêt pour la thérapie génique, si nous pouvons le dire ainsi ?</p>
23.	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span><b>Patient Case 3: Panel Discussion</b></span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trust building is crucial before considering gene therapy, ensuring patient understanding of potential outcomes and commitment to necessary post-treatment monitoring</li> <li>▪ Valoctocogene roxaparvovec shows promise in patients with hemophilia A, with around 90% experiencing sustained prophylaxis-free periods and minimal bleeding at three years</li> <li>▪ Nevertheless, a subset of around 10% to 12% of patients eventually resume prophylaxis, with this proportion potentially increasing over time</li> </ul> 	<p>Je suppose, qu'[il y a] beaucoup d'aspects à aborder dans cette question. Mais peut-être, Guy, en commençant par le dernier point. Quelles seraient, selon vous, les étapes à suivre s'il s'agissait d'un candidat à la thérapie génique et que la thérapie génique aux Pays-Bas était remboursée ? Quel serait votre conseil pour moi sur la façon de conseiller ce patient ? Et à quel moment auriez-vous l'impression qu'il sait ce qu'il choisit ?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Oui, je pense que vous l'avez bien mis dans votre diapositive. L'établissement de la confiance. Je pense que lorsqu'il s'agit de thérapie génique, nous n'avons pas d'autre traitement pour l'hémophilie, auquel cas je pense que la confiance est vraiment essentielle. La raison pour laquelle je dis cela est que nous devons nous assurer que le patient, après la thérapie génique, suivra la procédure requise, c'est-à-dire avec les tests de laboratoire hebdomadaires et la possibilité de prendre des stéroïdes. L'autre partie de la confiance, cependant, est qu'ils comprennent quels sont les résultats potentiels. En effet, nous savons que si la plupart des patients ont répondu, et, vous savez, les données de la thérapie génique pour l'hémophilie du valoctocogène roxaparvovec montrent qu'à 3 ans, environ 90 % des patients n'ont pas suivi de prophylaxie. La plupart d'entre eux ne saignent pas et n'ont évidemment pas besoin de faire de perfusions. Mais en même temps, cela signifie qu'environ 10 à 12 % des patients sont revenus à la prophylaxie. Ce nombre semble augmenter chaque année. Il y en a d'autres qui finissent par avoir besoin</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>de reprendre la prophylaxie. L'autre partie de la confiance est que nous devons nous assurer qu'ils comprennent tous les résultats possibles afin que, plus tard, ils n'aient pas ce que nous appelons le remords de l'acheteur. Ils vous disent, « Si j'avais su que cela ne marcherait pas » ou « Si j'avais su que je devrais reprendre la prophylaxie, je ne l'aurais pas fait ». Je pense donc que oui, c'est une situation où nous devons vraiment tout expliquer en détail. Nous devons nous assurer que le patient comprend quels sont les résultats possibles, ce qui est requis après la thérapie génique. Le fait que la plupart des patients de l'essai aient eu besoin de prendre des stéroïdes, et ces derniers ont leurs propres effets secondaires.</p> <p>Chez un patient comme celui-ci, je pense que je prendrais probablement plusieurs mois pour le conseiller, lui parler, apprendre à le connaître, le comprendre, et ensuite pour qu'il apprenne aussi à me connaître (cela fait évidemment partie de la relation de confiance) avant de procéder à la thérapie génique. Contrairement à un patient qui était un patient modèle, que je connais depuis peut-être 10 ou 15 ans, pour lequel je pense que nous avons déjà ce type de relation.</p> <p>Mais après avoir dit tout cela, je pense que tout patient adulte potentiellement éligible à la thérapie génique devrait avoir la possibilité d'avoir cette discussion. S'il veut la thérapie génique, et qu'il répond à tous les autres critères, alors il devrait avoir la possibilité de la recevoir. Mais nous devons nous assurer qu'ils connaissent toutes les choses que j'ai mentionnées précédemment, en termes de résultats et de suivi.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Oui, je suppose que le traitement a des aspects idéaux. Dans le sens où si cela fonctionne vraiment, cela élève l'activité du facteur à un niveau... même au niveau non</p>
--	--	--

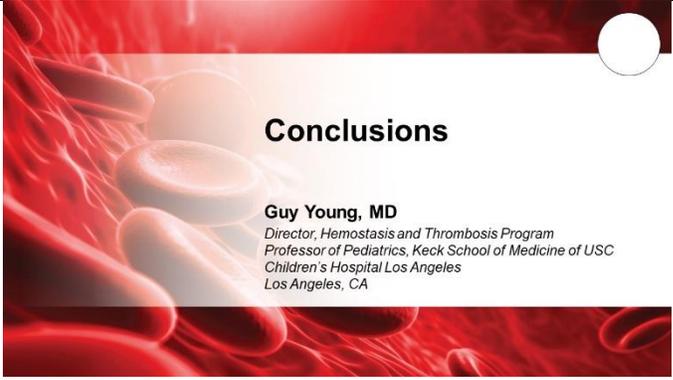
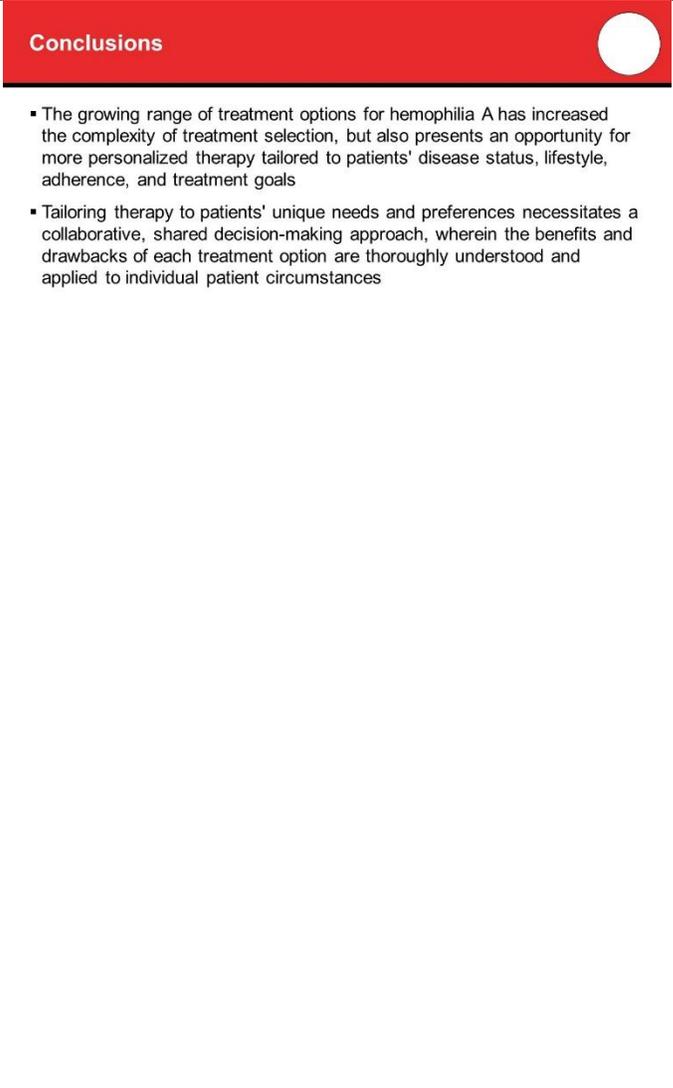
Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>hémophilique. Mais encore une fois, je pense que nous avons constaté une certaine diminution de l'effet au fil du temps. En particulier dans la thérapie génique enregistrée pour l'hémophilie A en ce moment.</p>
24.	<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span><b>Patient Case 3: Panel Discussion (cont)</b></span>  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ For patients with significant arthropathy, optimizing prophylactic therapy and targeting higher trough levels to reduce bleeding can aid in distinguishing between bleeds and arthropathic pain</li> <li>▪ Selective COX2 inhibitors offer effective management of arthropathic pain while preserving platelet function</li> <li>▪ Long-term management of hemophilic arthropathy requires careful consideration of the timing and frequency of arthroplasty, balancing pain relief with the potential need for multiple surgeries, and prioritizing the patient's QOL through shared decision-making discussions</li> </ul> 	<p>Si nous examinons à nouveau l'autre aspect de ce cas. C'est difficile pour moi au quotidien avec certains patients qui ont déjà une arthropathie prononcée. Comment prenez-vous en charge les patients qui signalent ou ont beaucoup de saignements articulaires et dont on sait qu'ils ont une arthropathie importante ? Qui ne veulent pas vraiment venir, qui veulent juste injecter du facteur VIII et s'en sortir comme ils l'ont fait par le passé ? À un moment donné, vous recevez une prophylaxie par facteur VIII et emicizumab plus ou moins en parallèle. Puis il y a, bien sûr, le coût. Cela ne peut pas continuer perpétuellement. Alors, comment travaillez-vous avec ces patients atteints d'arthropathie grave, où la distinction entre les saignements et la douleur arthropathique est presque impossible ?</p> <p><i>[Guy Young, MD]</i></p> <p>Oui, ce sont des cas très difficiles. Je pense d'abord maximiser la prophylaxie dans la mesure du possible. Quelle que soit cette option. Que ce soit un facteur VIII à demi-vie standard ou prolongée ou l'efanesoctocog alfa, comme nous en avons discuté pour un autre cas, ou l'emicizumab. Je pense que la prophylaxie pourrait être maximisée pour tous ces traitements. Je pense qu'il s'agit vraiment d'avoir cette conversation et de faire ce que nous devons faire, ou de faire ce que nous pouvons pour convaincre un patient d'être assidu quant à sa prophylaxie. Peut-être en visant des taux minimaux encore un peu plus élevés, que ce soit avec un facteur VIII à demi-vie prolongée ou l'efanesoctocog alfa. Je pense</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>que c'est tout ce que nous pouvons faire d'un point de vue médical pour traiter l'hémophilie. Pour essayer de minimiser les saignements, ou pour nous savoir que lorsque les douleurs apparaissent, il ne s'agit probablement pas d'un saignement. Ensuite, il s'agit de gérer l'arthropathie elle-même. Vous savez, nous utilisons des anti-inflammatoires. Ceux qui n'affectent pas la fonction plaquettaire. C'est-à-dire les coxibs ou inhibiteurs COX-2 sélectifs. Nous apprécions le méloxicam. Il semble bien fonctionner. Nous avons, par le passé, utilisé le célécoxib. Bien que nous ayons trouvé que le méloxicam semble mieux fonctionner pour les patients. Du moins c'est ce qu'ils nous disent. Puis, à long terme, il va probablement avoir besoin d'une arthroplastie du genou. Pour un jeune homme comme celui-ci, je suppose que l'équilibre est, vous savez, dans combien de temps le faites-vous pour le soulager de la douleur qu'il ressent ? Par rapport à la question, de combien d'arthroplasties du genou pourrait-il avoir besoin si vous en faites une quand il a 30 ans ? Combien de temps dureront-elles ? C'est une discussion à avoir avec les chirurgiens orthopédistes. Je comprends que la technologie, bien sûr, comme dans l'hémophilie, continue également à s'améliorer pour ces prothèses. Peut-être, historiquement, on s'est dit qu'elles duraient 10 ou 15 ans. Je veux dire, peut-être qu'elles peuvent durer plus longtemps, mais c'est un délicat équilibre. Je pense que, en pensant à la qualité de vie du patient, nous devons prendre cela en considération. Puis ensuite prendre une décision partagée comme nous le faisons avec tout le reste.</p> <p><i>[Michiel Coppens, MD, PhD]</i></p> <p>Merci beaucoup. C'est très utile parce que demain, je vais avoir une consultation vidéo</p>
--	--	--

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		<p>avec lui pour discuter de certains de ces aspects. Je vous remercie donc de votre avis. Je pense que c'est une belle synthèse de nos cas, et de ce cas en particulier.</p>
25.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Cela résume nos 3 cas. Vous avez vu un cas pédiatrique, un cas d'adulte plus âgé et un cas de jeune adulte. Ce sont tous des cas réels. Ce sont toutes des situations réelles qui se présentent dans notre cabinet au quotidien.</p>
26.		<p>Je pense qu'à mesure que nous avons de plus en plus d'options pour l'hémophilie A, des facteurs VIII à demi-vie standard, des facteurs VIII à demi-vie prolongée, maintenant l'efanesoctocog alfa, la thérapie génique par emicizumab, et dans un avenir pas trop lointain nous aurons également des options supplémentaires, dont certaines ont de véritables mécanismes d'action. Je pense qu'il va devenir beaucoup plus compliqué de décider quel patient doit recevoir quel traitement. Mais cela nous permet aussi de vraiment individualiser les choses. Vous avez vu 3 cas très, très différents. Je pense que l'opportunité de fournir à chaque patient un type de traitement personnalisé et adapté en fonction de son état actuel de la maladie, en fonction de ses activités, de ses objectifs de vie, en fonction même de son observance et de son approche mentale de son hémophilie nous permettra, espérons-le, de choisir le meilleur traitement pour chaque patient. Sous réserve de leur disponibilité dans tous les différents pays du monde. Espérons que nous aurons ces options. Encore une fois, cela va nous permettre de vraiment personnaliser les choses en fonction des désirs des patients. Prendre des décisions ensemble nécessite une prise de décision partagée, en comprenant les</p>

Atteindre et maintenir des taux de FVIII plus élevés dans l'hémophilie A : Explorer les stratégies réelles de traitement et de surveillance des concentrations minimales en envisageant de nouvelles options de traitement

		avantages et les inconvénients de chaque traitement et la manière dont ils seraient appliqués à chaque patient. Alors, merci. J'espère que vous avez appris quelque chose de tous ces cas.
--	--	--