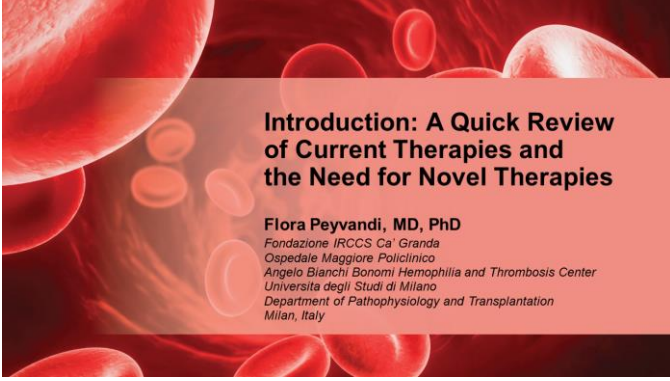



Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

1.		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Bonjour à tous. Je m'appelle Guy Young et je travaille au Children's Hospital Los Angeles, de l'Université de Californie du Sud. Je suis vraiment heureux que vous soyez ici avec nous pour examiner la « Redéfinition des stratégies pour la prise en charge de l'hémophilie ». Nous allons en particulier, comme l'indique le sous-titre, parler du potentiel clinique des traitements de rééquilibrage.</p>
2.		<p>On peut aussi penser cette question en termes de rétablissement d'un équilibre normal. Nous allons évaluer des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie. Cela sera l'objet de la première partie de cette présentation.</p>
3.	<p>Faculty</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Guy Young, MD (Course Director) Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Klick School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Flora Peyvandi, MD, PhD Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation Milan, Italy</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> </div>	<p>Nous pouvons compter sur d'excellents conférenciers. Je suis pour ma part le directeur du cursus. Je me suis déjà présenté. Nous sommes aussi en compagnie de l'excellente Flora Peyvandi. Flora est une médecin exceptionnellement expérimentée en hématologie adulte et une experte en hémophilie. Comme vous le voyez, elle travaille au centre hémophilie et thrombose Angelo Bianchi Bonomi de l'Université de Milan, en Italie. La Dr Allison Wheeler est également présente. Elle est professeure associée d'anatomopathologie, de microbiologie et d'immunologie et professeure associée de pédiatrie à l'université Vanderbilt. Nous allons ensemble mener cette discussion et ces présentations.</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>4.</p>	<p>Learning Objectives</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Explain the latest clinical understanding of the secondary hemostasis cascade under physiological conditions, hemophilic conditions, and thrombosis conditions ▪ Describe the mechanism of action and downstream clinical effects on hemostasis of non-factor rebalancing therapies under investigation for the management of hemophilia ▪ Evaluate clinical data on emerging rebalancing therapies targeting anti-thrombin and other coagulation inhibitors considering varying outcomes, including PK/PD, joint bleeding, spontaneous bleeding, annual bleeding, and safety/tolerability <p><small>PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic</small></p>	<p>Voici notre ordre du jour : tout d'abord, la Dr Peyvandi va nous présenter rapidement les traitements actuels et la nécessité de nouveaux traitements. Cela servira d'introduction à notre session. Je parlerai ensuite de l'exploration de nouveaux mécanismes pour restaurer l'hémostase, en rééquilibrant la coagulation. Ensuite, la Dr Wheeler va parler de la poursuite de nouveaux objectifs : une guérison fonctionnelle est-elle possible grâce aux traitements émergents de rééquilibrage de la coagulation ?</p>
<p>5.</p>	 <p>Introduction: A Quick Review of Current Therapies and the Need for Novel Therapies</p> <p>Flora Peyvandi, MD, PhD Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Università degli Studi di Milano Department of Pathophysiology and Transplantation Milan, Italy</p>	<p><i>[Flora Peyvandi, MD, PhD]</i></p> <p>Merci beaucoup, Dr Young, pour cette aimable présentation. Je vais me charger de la session sur l'éducation à l'hémophilie et les nouvelles stratégies de traitement de ce type de maladie rare.</p>
<p>6.</p>	<p>Overview of Hemophilia A and B</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="228 1213 462 1438"> <p>Hemophilia A</p> <p>Prevalence: 1:5000 males</p> <p>Mode of inheritance: X-linked recessive</p> <p>Clinical symptoms: Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p>Characteristics of missing clotting factor (FVIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Function: Cofactor • Molecular weight: 280 kDa • Normal plasma concentration: 0.1-0.25 µg/mL </div> <div data-bbox="488 1213 581 1465">  </div> <div data-bbox="613 1213 847 1438"> <p>Hemophilia B</p> <p>Prevalence: 1:25,000 males</p> <p>Mode of inheritance: X-linked recessive</p> <p>Clinical symptoms: Joint bleeding, muscle hematoma, soft tissue bleeding</p> <p>Characteristics of missing clotting factor (FIX):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Function: Enzyme • Molecular weight: 55 kDa • Normal plasma concentration: 3-5 µg/mL </div> </div> <p><small>FVIII: Factor VIII; Image adapted for educational purposes from Castaman G, Malin D. Haematologica. 2019;104:1702-1703.</small></p>	<p>Nous devons tout d'abord attirer votre attention sur le fait que ce type de trouble rare peut être dû à un déficit en facteur VIII, et on parle alors d'hémophilie A, ou à un déficit en facteur IX, et on parle alors d'hémophilie B. La prévalence de ces 2 types de troubles évolue. L'hémophilie A touche 1 homme sur 5 000, l'hémophilie B étant beaucoup plus rare. Les deux sont des maladies récessives liées à l'X. Très similaires, leurs manifestations cliniques prennent principalement la forme d'hémorragies articulaires, d'hématomes musculaires et de saignements des tissus mous. Certaines données de la littérature indiquent que les hémorragies pourraient être moins sévères lors d'hémophilie B que d'hémophilie A,</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>mais je dirais qu'il n'y a pas assez de données pour confirmer une telle affirmation. Penchons-nous sur les protéines. Vous voyez que le facteur VIII joue le rôle de cofacteur dans l'hémostase. Quant au facteur IX, c'est une enzyme. La taille moléculaire du facteur VIII est presque 5 fois plus élevée que celle du facteur IX, et il est donc beaucoup plus complexe. De plus, la concentration de cette protéine est également beaucoup plus faible, environ 0,1 à 0,25 µg/ml. Avec environ 3 à 5 µg/ml, la concentration du facteur IX est significativement plus élevée.</p>				
7.	<p>We've Come a Long Way...</p> <table border="1" data-bbox="264 863 826 1094"> <thead> <tr> <th data-bbox="264 863 521 905">1960</th> <th data-bbox="521 863 826 905">2024</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="264 905 521 1094"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Life expectancy 20-30 years ▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens ▪ A life defined by pain and limitation ▪ High risk of life-threatening bleeding </td> <td data-bbox="521 905 826 1094"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal life expectancy ▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding ▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor) ▪ Low risk of life-threatening bleeding </td> </tr> </tbody> </table>	1960	2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Life expectancy 20-30 years ▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens ▪ A life defined by pain and limitation ▪ High risk of life-threatening bleeding 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal life expectancy ▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding ▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor) ▪ Low risk of life-threatening bleeding 	<p>Nous voyons ici l'évolution de l'espérance de vie des patients ayant un déficit en facteur VIII et en facteur IX, c.-à-d. souffrant d'hémophilie A et B, au cours des 50 dernières années. L'espérance de vie dans les années 1960 était d'environ 20 à 30 ans. Cependant, les patients hémophiles ont désormais une espérance de vie normale. Dans les années 1960 à 1970, les patients présentaient des lésions articulaires sévères, des limitations physiques importantes et une mauvaise qualité de vie en raison de la douleur, ainsi qu'un risque élevé d'hémorragie engageant le pronostic vital. En 2024, nous disposons désormais de plusieurs nouveaux médicaments, qui améliorent la qualité de vie de nos patients grâce à un traitement prophylactique plus facile, à une amélioration clinique plus importante et à un risque faible d'hémorragie engageant le pronostic vital. Au cours des 5 dernières décennies, le diagnostic et le traitement ont énormément progressé.</p>
1960	2024					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Life expectancy 20-30 years ▪ Crippling joint disease and physical disabilities by early teens ▪ A life defined by pain and limitation ▪ High risk of life-threatening bleeding 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal life expectancy ▪ Widespread use of prophylactic therapies to prevent joint bleeding ▪ Greatly reduced joint disease (nearly nonexistent in young patients with no inhibitor) ▪ Low risk of life-threatening bleeding 					

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>8.</p>	<p>Evolution of Hemophilia Therapy</p> <p>Whole blood Through 1950s</p> <p>Cryoprecipitate 1960s</p> <p>Plasma-derived intermediate purity concentrates 1970s</p> <p>Plasma-derived high purity concentrates 1980s</p> <p>Recombinant factors 1990s</p> <p>PROPHYLAXIS 2000s forward</p> <p>EHL factors</p> <p>Non-factor therapies</p> <p>Gene therapies</p> <p><small>EHL, extended half-life.</small></p>	<p>Dans les années 1950, les patients étaient traités avec du sang total. Dans les années 1980, après le clonage du facteur VIII en 1984 et du facteur IX en 1989, des produits recombinants ont été développés. Plus récemment, au cours des 2 dernières décennies, nous avons vu apparaître des produits à demi-vie prolongée, des traitements sans facteur de remplacement et la thérapie génique. Je vais maintenant présenter brièvement ces réalisations et l'évolution du traitement des patients.</p>								
<p>9.</p>	<p>Currently Available Hemophilia Therapies</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="235 814 381 934"> <p>FVIII and FIX CFCs</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma-derived CFC SHL rFVIII and FIX EHL FVIII and FIX <p><small>Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</small></p> </td> <td data-bbox="381 814 544 934"> <p>Bypassing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> aPCC rFVIIa^a <p><small>Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</small></p> </td> <td data-bbox="544 814 706 934"> <p>Nonfactor Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> FVIII mimetic (emicizumab) <p><small>Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</small></p> </td> <td data-bbox="706 814 852 934"> <p>Gene Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> Valoctocogene roxaparvovec Etranacogene dezaparvovec Fidanacogene elaparvovec <p><small>Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</small></p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="235 982 544 1008"> <p>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</p> <p>Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="544 982 852 1008"> <p>Prophylaxis</p> <p>Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p>Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p> </td> </tr> </table> <p><small>^aIndicated for on-demand treatment and perioperative management. aPCC, activated prothrombin complex concentrate; CFC, clotting factor concentrate; FIX, factor IX; rFVIIa, activated recombinant factor VII; rFVIII, recombinant factor VIII; SHL, standard half-life. Shattuck A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-158.</small></p>	<p>FVIII and FIX CFCs</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma-derived CFC SHL rFVIII and FIX EHL FVIII and FIX <p><small>Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</small></p>	<p>Bypassing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> aPCC rFVIIa^a <p><small>Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</small></p>	<p>Nonfactor Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> FVIII mimetic (emicizumab) <p><small>Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</small></p>	<p>Gene Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> Valoctocogene roxaparvovec Etranacogene dezaparvovec Fidanacogene elaparvovec <p><small>Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</small></p>	<p>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</p> <p>Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p>		<p>Prophylaxis</p> <p>Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p>Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p>		<p>À l'heure actuelle, divers produits sont disponibles, en fonction de la région du monde. Nous avons le facteur VIII et le facteur IX, des produits dérivés du plasma, un standard. Nous avons, pour les produits recombinants, à la fois des produits à demi-vie standard et des produits à demi-vie prolongée. Pour les patients ayant des inhibiteurs, il existe des agents by-passants, par exemple le facteur VIIa recombinant ayant une demi-vie plus courte, et des concentrés de complexe prothrombinique activé, qui ont une demi-vie plus longue. Et ces deux options ont été très, très importantes dans le traitement des patients avec inhibiteurs, jusqu'à l'arrivée du mimétique du facteur VIII, l'emicizumab. Ce traitement sans facteur a été vraiment révolutionnaire et a changé la vie de nos patients atteints d'hémophilie, en particulier ceux ayant des inhibiteurs ou des anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII ou le facteur IX. Enfin, nous avons la thérapie génique. 3 produits de thérapie génique sont disponibles. Les thérapies géniques, tout comme les traitements sans facteur, sont utiles pour la prophylaxie. Le niveau d'expression</p>
<p>FVIII and FIX CFCs</p> <ul style="list-style-type: none"> Plasma-derived CFC SHL rFVIII and FIX EHL FVIII and FIX <p><small>Provide exogenous clotting factor to replace deficient factor</small></p>	<p>Bypassing Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> aPCC rFVIIa^a <p><small>Restore hemostasis by promoting thrombin generation or bypassing the intrinsic clotting pathway</small></p>	<p>Nonfactor Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> FVIII mimetic (emicizumab) <p><small>Acts as a bridge between activated FIX and FX to restore hemostasis</small></p>	<p>Gene Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> Valoctocogene roxaparvovec Etranacogene dezaparvovec Fidanacogene elaparvovec <p><small>Introduce functional copies of the deficient clotting factor gene into the patient's cells</small></p>							
<p>Prophylaxis, on-demand treatment, and surgery</p> <p>Individuals with hemophilia A or B without inhibitors</p>		<p>Prophylaxis</p> <p>Individuals with hemophilia A with or without inhibitors</p> <p>Individuals with severe hemophilia A or moderate-to-severe hemophilia B</p>								

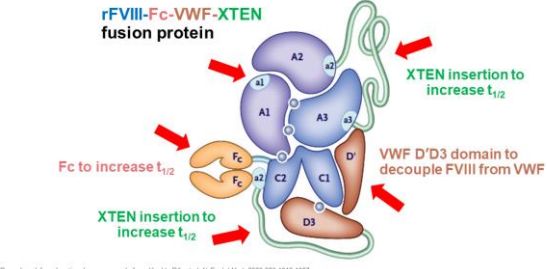
		<p>génique associé à la thérapie génique permet de l'utiliser non seulement pour la prophylaxie, mais aussi pour les chirurgies mineures, voire les chirurgies classiques. Je dirais donc qu'il ne fait aucun doute que tous ces produits pourraient nous aider à mieux traiter nos patients dans le cadre d'un traitement à la demande et de prophylaxie, ainsi qu'à l'occasion d'une chirurgie. Nous devons garder à l'esprit que les traitements sans facteur sont uniquement destinés à la prophylaxie et sont généralement administrés par voie sous-cutanée.</p>
10.	<p>Prophylaxis With Factor Replacement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Regular replacement of FVIII or FIX to prevent bleeding <ul style="list-style-type: none"> —Original goal of prophylaxis was to maintain factor levels >1%-2% ▪ Hemophilia A <ul style="list-style-type: none"> —FVIII $t_{1/2}$ 12 hours —FVIII 3 times weekly (sometimes every other day) ▪ Hemophilia B (FIX) <ul style="list-style-type: none"> —FIX $t_{1/2}$ 18-24 hours —FIX twice weekly <p><small>$t_{1/2}$ half-life</small></p>	<p>Commençons par la prophylaxie par facteur de remplacement. Il s'agissait conceptuellement du traitement initial du patient, consistant à remplacer régulièrement le facteur manquant, qu'il s'agisse du facteur VIII ou du facteur IX, afin de prévenir les hémorragies. Le traitement d'origine visait principalement à maintenir le taux de facteur au-dessus de 1 % ou 2 %, sachant que la demi-vie du produit pour le facteur VIII était d'environ 8 à 12 heures, ce qui nécessitait une perfusion intraveineuse 3 fois par semaine. Pour l'hémophilie B, la demi-vie était d'environ 18 à 24 heures, ce qui requérait deux administrations par semaine. Donc, cette courte demi-vie, ou demi-vie standard, ne nous permettait pas de maintenir un taux minimal supérieur à 1 % ou 2 %. Ainsi, la protection de nos patients était beaucoup plus élevée dans les premières 24 heures, avant de diminuer au cours des jours suivants.</p>

<p>11.</p>	<p>EHL Factor (First-Generation)</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="228 296 537 527"> <p>FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII) ▪ $t_{1/2}$ extended 1.5 times —~18 hours ▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels) ▪ Trough levels ~5% (variable) <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p> </td> <td data-bbox="553 296 846 485"> <p>FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG ▪ $t_{1/2}$ extended 4-5 times —~4-5 days ▪ Given once every 7-14 days ▪ Trough levels >10%-15% </td> </tr> </table>	<p>FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII) ▪ $t_{1/2}$ extended 1.5 times —~18 hours ▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels) ▪ Trough levels ~5% (variable) <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p>FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG ▪ $t_{1/2}$ extended 4-5 times —~4-5 days ▪ Given once every 7-14 days ▪ Trough levels >10%-15% 	<p>L'introduction de la première génération de produits à demi-vie prolongée utilisant différentes stratégies, principalement la fusion à un fragment Fc ou la pégylation, a entraîné un grand changement en termes de demi-vie, en particulier pour le facteur IX. Cela a permis une réduction substantielle du nombre de perfusions, qui sont passées de deux par semaine à une tous les 7 jours, voire tous les 14 jours. De plus, le taux minimal obtenu était beaucoup plus élevé, supérieur à 10 à 15 %, en raison de l'extension de la demi-vie du produit d'environ 4 à 5 fois. Avec le facteur VIII, le même résultat n'a pas été atteint, en raison de la demi-vie du facteur de von Willebrand. Comme vous le savez, le facteur VIII voyage avec le facteur de von Willebrand. Vous pouvez prolonger la demi-vie du facteur VIII, mais en raison de la limitation de la demi-vie du facteur de von Willebrand, la demi-vie du facteur VIII est en pratique limitée à environ 17 à 18 heures. C'est la raison pour laquelle, au maximum, vous pouvez porter l'intervalle de 2 à 3 jours à 4 à 5 jours. Quant au taux minimal, il a été amené à 5 %.</p>
<p>FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII attached to Fc or PEG (single-chain FVIII) ▪ $t_{1/2}$ extended 1.5 times —~18 hours ▪ Given twice weekly or every 4-5 days (more often to maintain higher trough levels) ▪ Trough levels ~5% (variable) <p><small>PEG: polyethylene glycol</small></p>	<p>FIX</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FIX attached to Fc, albumin, or PEG ▪ $t_{1/2}$ extended 4-5 times —~4-5 days ▪ Given once every 7-14 days ▪ Trough levels >10%-15% 			
<p>12.</p>	<p>Current Factor Therapy</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="228 1409 537 1598"> <p>Pros</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Replacing what is missing ▪ Long history of use ▪ Safe (except inhibitor risk) ▪ Peak levels are in normal range ▪ Can give extra doses ▪ Same product to treat bleeds <p><small>IV intravenous</small></p> </td> <td data-bbox="553 1409 846 1619"> <p>Cons</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Must be given as an IV ▪ 2-4 times/wk for FVIII ▪ 1 per week/2 weeks for FIX ▪ Difficult to adhere ▪ Many kids need ports ▪ Factor levels fluctuate ▪ Trough levels lead to bleed risk </td> </tr> </table>	<p>Pros</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Replacing what is missing ▪ Long history of use ▪ Safe (except inhibitor risk) ▪ Peak levels are in normal range ▪ Can give extra doses ▪ Same product to treat bleeds <p><small>IV intravenous</small></p>	<p>Cons</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Must be given as an IV ▪ 2-4 times/wk for FVIII ▪ 1 per week/2 weeks for FIX ▪ Difficult to adhere ▪ Many kids need ports ▪ Factor levels fluctuate ▪ Trough levels lead to bleed risk 	<p>Quels sont donc les avantages de ce traitement par facteur de remplacement ? Remplacer, c'est introduire ce qui manque. Avec ce type de stratégie, vous pouvez planifier le niveau de protection dont vous avez besoin et fixer un objectif pour l'atteindre. Comme je l'ai dit, ces médicaments sont utilisés depuis longtemps, presque 30 à 50 ans. Ils sont sûrs, à l'exception du développement d'anticorps neutralisants anti-facteur VIII et, dans une mesure nettement moindre, anti-facteur IX, au cours des 20 à 50 premiers jours d'exposition. Mais après cette période, le</p>
<p>Pros</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Replacing what is missing ▪ Long history of use ▪ Safe (except inhibitor risk) ▪ Peak levels are in normal range ▪ Can give extra doses ▪ Same product to treat bleeds <p><small>IV intravenous</small></p>	<p>Cons</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Must be given as an IV ▪ 2-4 times/wk for FVIII ▪ 1 per week/2 weeks for FIX ▪ Difficult to adhere ▪ Many kids need ports ▪ Factor levels fluctuate ▪ Trough levels lead to bleed risk 			

		<p>développement d'inhibiteurs est très, très rare. Le taux maximal est dans la plage normale. Au bout de 15 à 30 minutes, nous pouvons avoir un taux de facteur complètement normal et administrer des doses supplémentaires, si nécessaire en cas d'intervention chirurgicale ou d'une hémorragie aiguë. Le même produit peut être utilisé pour traiter les hémorragies. Cela signifie que vous pouvez avoir 1 seul produit, et que 1 seul produit pourrait chaque fois être mesuré avec le même dosage et géré, tant pour la prophylaxie que pour les hémorragies aiguës.</p> <p>Quels sont les inconvénients ? Les inconvénients sont la voie d'administration, qui est intraveineuse. Chez les enfants, l'administration 2 à 4 fois par semaine pour le facteur VIII et près de 2 fois par semaine pour le facteur IX constituait un gros problème. Des difficultés d'adhésion sont observées durant l'adolescence. De nombreux enfants ont besoin de ports à demeure pour maintenir un accès veineux aisé (pour l'administration intraveineuse). De plus, le taux de facteur fluctue et affecte la capacité physique. Cela signifie que le taux varie, à la fois dans le temps et entre individus, et que le taux minimal entraîne un risque de saignement : le niveau diminue et le risque de saignement augmente.</p>
--	--	---

<p>13.</p>	<p>Joint Scores Worsen Despite Intensive Prophylaxis</p> <p>GS: Gilbert score, PS: Pettefsson score. Reproduced for educational purposes only from Oldenburg J. Blood 2015;125:2038-2044.</p>	<p>Qu'en est-il de l'état et de la situation des articulations ? Nous savons que toutes les articulations peuvent être touchées. On voit cependant qu'à mesure que les patients vieillissent, certaines articulations sont plus affectées, notamment les chevilles, surtout après 20 ans. Cependant, on observe que la préservation des articulations au cours des 5 à 10 premières années est très, très importante. Il s'avère que chevilles, genoux et coudes sont les types d'articulations que nous devons préserver et essayer de protéger contre tout type de dommage grâce à la prophylaxie. Cependant, malgré l'utilisation de ces produits et une prophylaxie intensive, on constate une détérioration de ces articulations avec l'âge.</p>
<p>14.</p>	<p>Beyond Standard Factor Replacement</p>	<p>Quelles sont dès lors les aspirations actuelles en matière de traitement avancé ? Il y en a plusieurs. Pour les raisons que nous avons citées, ces produits sont plus pratiques, ont des modes d'administration moins invasifs, sont efficaces chez les patients ayant des inhibiteurs, sont moins immunogènes, assurent une protection stable, améliorent l'accès au traitement et évitent les périodes de taux minimal faible. Pour toutes ces raisons, disposer de produits à demi-vie prolongée a donc été un très grand avantage.</p>
<p>15.</p>	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) ▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab ▪ Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia – Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia ▪ Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> – Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B <p><small>AT: antithrombin, VWF: von Willebrand factor, siRNA: small interfering RNA, TFPI: tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Mais voyons la deuxième génération de produits à demi-vie prolongée, qui permettent presque de normaliser le taux de facteur. Le produit novateur appelé efa (efanesoctocog alfa) est un facteur VIII recombinant associé au domaine D'D3 du facteur de von Willebrand, à un fragment Fc et à deux polypeptides XTEN. La combinaison de tous ces composants augmente considérablement la demi-vie de ce produit. C'est ce que nous</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>allons voir. Ensuite, les mimétiques de facteur et les agents de rééquilibrage sont un concept très nouveau en hémostase. Nous verrons ce que cela signifie et comment ils fonctionnent. Et enfin, nous sommes sur la voie d'un quasi-rémède. Nous n'en sommes pas encore à la guérison, mais elle pourrait être envisageable dans le futur. Pour l'instant, nous ambitionnons des réponses à long terme avec la thérapie génique pour l'hémophilie A et B.</p>
16.	<p>FVIII Replacement Therapy: Efanesoctocog Alfa (BIVV001) Fusion Protein</p>  <p><small>Reproduced for educational purposes only from Konkle BA, et al. N Engl J Med. 2020;383:1016-1027.</small></p>	<p>Commençons par le premier composant, l'efanesoctocog alfa ou BIVV001. Comme je l'ai dit, ce produit recombinant est composé de facteur VIII recombinant, d'un fragment Fc, d'un domaine du facteur de von Willebrand et de XTEN. Ce médicament fascinant réduit significativement le nombre d'épisodes hémorragiques, grâce à l'augmentation de la demi-vie du facteur VIII et à une dégradation moindre du produit. Avec cette molécule, vous êtes en mesure d'obtenir une protection d'environ 40 % pendant les 3 premiers jours et d'environ 10 à 15 % après une semaine.</p>
17.	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) ▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab ▪ Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> – siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia – Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia ▪ Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> – Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B 	<p>Qu'en est-il des mimétiques du facteur VIII ?</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>18.</p>	<p>Emicizumab: FVIII Mimetic</p> <ul style="list-style-type: none"> Humanized bispecific antibody Exerts FVIII mimetic activity Not affected by FVIII inhibitors Good subcutaneous absorption Long $t_{1/2}$ (4-5 weeks) <p><small>Shima M, et al. N Engl J Med. 2016;374:2044-2053.</small></p>	<p>Par exemple, l'emicizumab. Comme je l'ai dit, cette molécule révolutionnaire a bouleversé l'histoire du traitement des patients. Il s'agit d'un anticorps bispécifique humanisé mimant l'activité du facteur VIII à l'aide de ses 2 bras d'anticorps. L'un se lie au facteur IX et l'autre au facteur X, ce qui convertit le facteur X en facteur Xa actif. Il n'est pas affecté par les inhibiteurs du facteur VIII. Cela signifie qu'il pourrait être utilisé dans l'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. Il est inefficace contre l'hémophilie B. La perfusion est sous-cutanée et la demi-vie est d'environ 4 à 5 semaines. Plusieurs essais cliniques ont été menés. De plus, nous disposons désormais d'un grand nombre de données en conditions réelles démontrant la très haute efficacité et la bonne sécurité de ce produit.</p>
<p>19.</p>	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) FVIII mimetics: eg, emicizumab Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> —siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia —Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> —Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B 	<p>Qu'en est-il des agents de rééquilibrage ? Il s'agit, encore une fois, d'un concept inédit pour le traitement de l'hémophilie. Comment fonctionnent-ils ?</p>
<p>20.</p>	<p>Rebalancing Hemostasis</p> <p><small>© activated</small></p>	<p>Vous voyez ici la cascade de coagulation, avec près de 12 protéines procoagulantes. Vous voyez aussi, en rouge, les 3 anticoagulants naturels : l'antithrombine, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et la protéine C. Le nouveau concept de cette approche thérapeutique consiste non pas à administrer chaque facteur pour en augmenter l'activité procoagulante, mais à</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		réduire l'activité de ces anticoagulants naturels.
21.	<p>Transformative Therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FVIII modification: Efanesoctocog alfa (rFVIII-VWF D'D3-XTEN) ▪ FVIII mimetics: eg, emicizumab ▪ Re-balancers of hemostasis <ul style="list-style-type: none"> –siRNA <ul style="list-style-type: none"> • siRNA-AT for all patients with hemophilia –Inhibitors of inhibitors <ul style="list-style-type: none"> • Activated protein C inhibitor for all patients with hemophilia • Anti-TFPI for all patients with hemophilia ▪ Cure or near-cure <ul style="list-style-type: none"> –Gene therapy for hemophilia A and hemophilia B 	<p>Avec cette approche, vous pouvez utiliser une stratégie thérapeutique différente, comme bloquer la transcription de l'ARN de l'antithrombine dans le foie. La réduction de l'antithrombine augmente le niveau d'activité procoagulante. Le taux d'antithrombine obtenu est de 15 à 35 %, ce qui s'avère très efficace pour diminuer le nombre d'épisodes hémorragiques. D'autres stratégies incluent un inhibiteur de la protéine C activée, qui pourrait être utilisé pour tous les patients atteints d'hémophilie A et B, avec et sans inhibiteurs. L'utilisation d'anti-TFPI pour tous les patients atteints d'hémophilie est une autre stratégie novatrice applicable à l'hémophilie tant A que B, avec et sans inhibiteurs.</p>
22.	<p>Emerging Rebalancing Therapies Mostly Target Natural Anticoagulants</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antithrombin <ul style="list-style-type: none"> –Fitusiran ▪ TFPI <ul style="list-style-type: none"> –Concizumab –Marstacimab –Befovacimab ▪ Protein C <ul style="list-style-type: none"> –Serpinc1 –SR604 <p style="font-size: small;">PK: pharmacokinetic</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subcutaneous administration ▪ Long half-lives, stable PK ▪ Hemophilia A and B ▪ Also patients with inhibitors <p>But:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ How to measure? ▪ Thrombosis risk ▪ Antidrug antibodies </div>	<p>Pour la première approche, la réduction de l'activité de l'antithrombine, la molécule s'appelle fitusiran. Pour les anti-TFPI, 3 molécules (concizumab, marstacimab et befovacimab) sont en cours d'essais cliniques. Le concizumab a été approuvé pour l'hémophilie B avec inhibiteurs au Canada. Quant au SerpinPC et au SR604, ils agissent sur la protéine C. Toutes ces molécules sont administrées par perfusion sous-cutanée. Ils ont une longue demi-vie et une pharmacocinétique stable. Ils pourraient être utilisés pour l'hémophilie A et B, avec ou sans inhibiteurs. La différence avec le traitement de remplacement tient à l'absence de pics et de creux, et à une protection stable dans le temps. Cette stabilité devrait offrir aux patients plus de sécurité et de continuité, et une plus grande productivité.</p>

Cependant, la nouveauté de ces traitements entraîne certaines difficultés sur lesquelles nous devons travailler. Nous devons apprendre à les mesurer. La génération de thrombine est utilisée, mais elle n'est toujours pas standardisée. Les tests de génération de thrombine sont utilisés dans la recherche, mais pas dans l'activité clinique des centres [d'hémophilie], pour la prise en charge des patients. Il pourrait y avoir un risque de thrombose : si vous augmentez le niveau de protection chez ces patients, ils deviennent de plus en plus normaux, et très similaires à la population générale. Et la population générale peut être sujette à la thrombose. C'est la raison pour laquelle nous devons mieux comprendre chaque produit. De plus, les différentes catégories pourraient provoquer la production d'anticorps anti-médicament. Il est important de comprendre les anticorps neutralisants, dont la production semble heureusement faible avec ces agents.

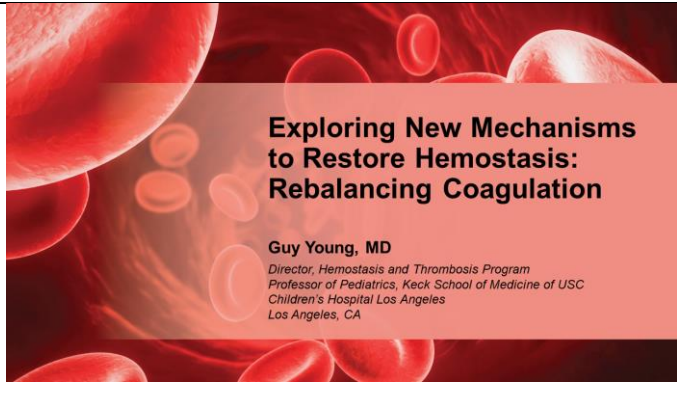
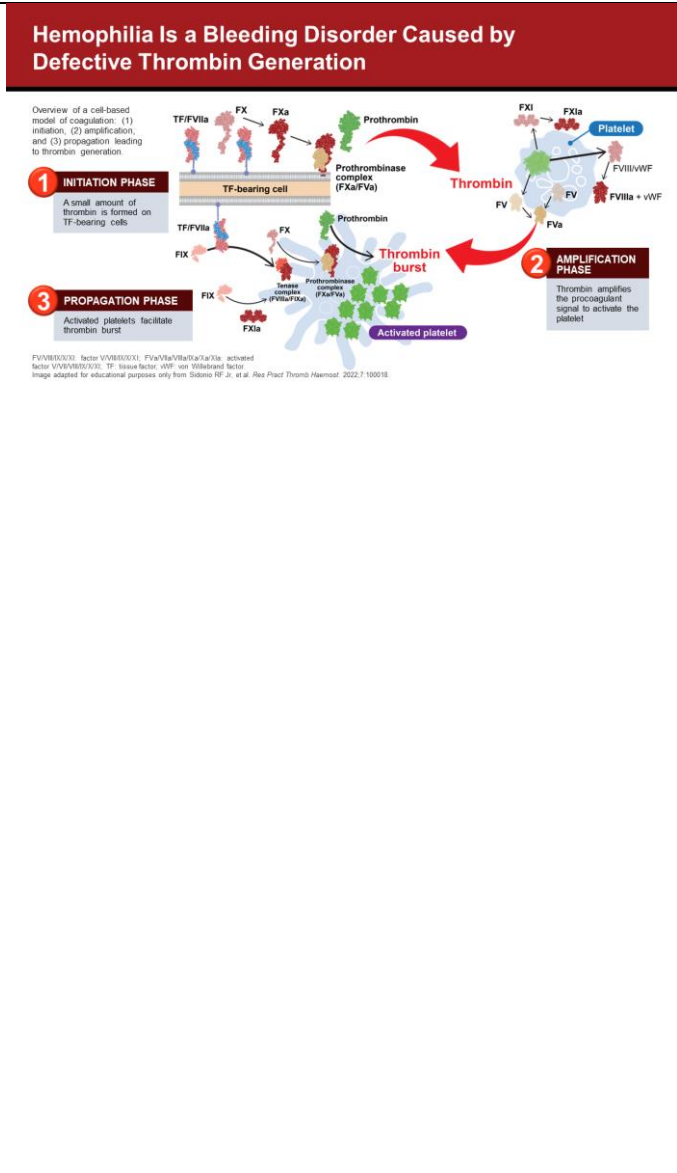
23. **Gene Therapies in Late-Stage Clinical Trials**

Hemophilia A	Hemophilia B
<p>Valoctocogene roxaparvovec^{1,2}</p> <p>APPROVED (EU) 2022³ APPROVED (FDA) 2023⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAV5 vector¹ • Codon-optimized 5-domain-deleted human FVIII^{1,2} • Hybrid liver-specific promoter¹ 	<p>Fidanacogene elaparvovec⁵</p> <p>APPROVED CANADA 2024⁶ APPROVED (FDA) 2024⁷</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAVh74 variant = AAV-Spark100 vector (bioengineered)^{5,8} • Liver-specific enhancer/promoter (ApoE/hAAT)⁹ • Codon-optimized Padua FIX (R338L) transgene⁹
	<p>Etranacogene dezaparvovec¹</p> <p>APPROVED (EU) 2022¹⁰ APPROVED (FDA) 2023¹¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAV5 vector¹¹ • Codon-optimized Padua FIX (R338L)¹¹ • Liver-specific promoter (LP1)¹¹

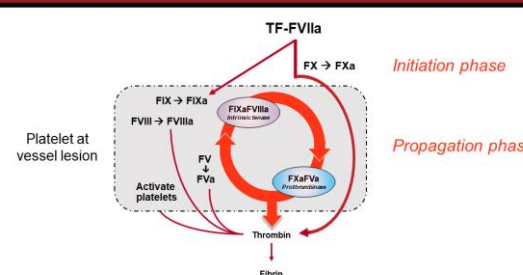
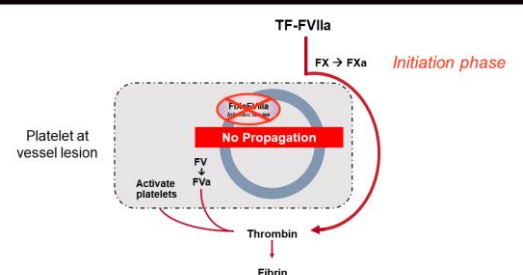
AAV: adeno-associated virus; ApoE: apolipoprotein E; EU: European Union; hAAT: human 5'-untranslated region
¹ Longtin, et al. *Nat Rev Ther* 2023;20:107-116. ² Valoctocogene roxaparvovec. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:1071-1076. ³ EMA press release. <https://www.ema.europa.eu/en/press/news/ema-approves-first-gene-therapy-for-haemophilia-a>
⁴ FDA news release. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-gene-therapy-adolescent-hemophilia-a>. ⁵ George, et al. *N Engl J Med* 2023;379:15-22.
⁶ Pfizer press release. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-2024-01-24>
⁷ Pfizer press release. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-2024-01-24>
⁸ Spant, et al. *Front Genet* 2023;14:1158383. ⁹ Spant, et al. *Front Genet* 2023;14:1158383. ¹⁰ EMA press release. <https://www.ema.europa.eu/en/press/news/ema-approves-first-gene-therapy-for-haemophilia-b>
¹¹ EMA press release. <https://www.ema.europa.eu/en/press/news/ema-approves-first-gene-therapy-for-haemophilia-b>

La dernière approche est la thérapie génique. Plusieurs essais cliniques de phase 3 ont exploité des vecteurs de type virus adéno-associé (adeno-associated virus, AAV). On voit ici que 2 d'entre eux ont été autorisés par la Food and Drug Administration des États-Unis et l'Agence européenne des médicaments, et qu'un autre a été autorisé en 2024 pour le déficit en facteur IX. Qu'est-ce qui a été utilisé ? La première thérapie génique (valoctocogene roxaparvovec) est autorisée pour l'hémophilie A et utilise un vecteur AAV par optimisation des codons et un facteur VIII dépourvu du domaine B. Le promoteur est un promoteur spécifique du foie. La deuxième thérapie génique, le fidanacogene elaparvovec, est un

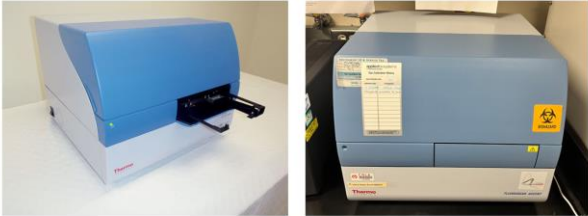
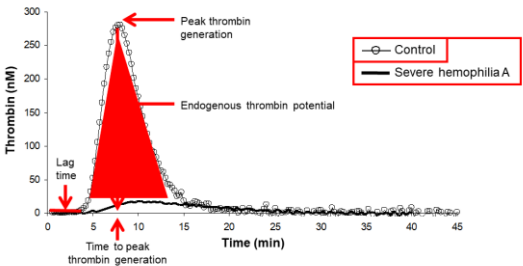
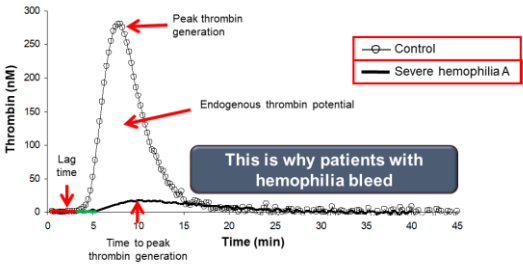
		<p>vecteur AAV recombinant exprimant la variante Padua du gène du facteur IX avec optimisation des codons et contenant un activateur/promoteur spécifique au foie. Il augmente significativement le niveau d'expression du facteur IX. La troisième thérapie génique, l'etranacogene dezaparvovec, est autorisée pour l'hémophilie B. Elle est basée sur un vecteur AAV5 contenant une variante Padua du gène du facteur IX avec optimisation des codons ainsi qu'un promoteur spécifique au foie.</p> <p>Plusieurs données issues des essais cliniques ont été publiées, montrant la sécurité et l'efficacité de chacun de ces produits. Maintenant, le travail pour nous tous, cliniciens, scientifiques et associations de patients, est d'explorer la sécurité et l'efficacité de chaque produit. Nous devons harmoniser la communication et les données pour les rendre disponibles et transparentes pour les cliniciens et les patients, afin que dans l'avenir, nous puissions comprendre le pouvoir, la puissance et les avantages de chaque produit et déterminer quel type de produit convient à quel type de patient. L'avenir semble donc à la personnalisation. Il n'y a pas de produit unique susceptible de convenir à tous les patients. Nous disposons heureusement de plusieurs produits convenant à divers types de patients.</p> <p>Merci beaucoup de votre attention.</p>
--	--	--

<p>24.</p>		<p>[Guy Young, MD]</p> <p>Très bien. Merci, Dr Peyvandi, pour cette excellente introduction à cette session. Je vais maintenant prendre le relais et parler de l'exploration de ces nouveaux mécanismes de restauration de l'hémostase, qu'on peut qualifier de mécanismes de rééquilibrage.</p>
<p>25.</p>		<p>Examinons donc le rôle de la génération de thrombine dans la cascade de la coagulation. Le système de coagulation n'est en réalité pas une cascade. Il compte 3 étapes : initiation, amplification et propagation.</p> <p>Dans la phase d'initiation, de petites quantités de thrombine sont formées sur les cellules porteuses de facteurs tissulaires via la voie du facteur tissulaire. Cette petite quantité de thrombine ainsi formée remplit de multiples fonctions. Vous voyez ici que ses fonctions sont d'activer le facteur V en facteur Va, le facteur VIII en facteur VIIIa et le facteur XI en facteur XIa. Cela se produit à la surface des plaquettes. Avec le facteur VIII activé et le facteur V activé, et, si nécessaire, le facteur XI activé, nous passons alors à la libération rapide de thrombine (thrombin burst). La phase d'amplification laisse ainsi place à celle de propagation. Une libération rapide de thrombine (ainsi que du facteur XIII et de l'inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine, qui ne sont pas représentés sur la diapositive) est en effet nécessaire pour générer de la fibrine sous sa forme appropriée et obtenir finalement un caillot de fibrine stable.</p>

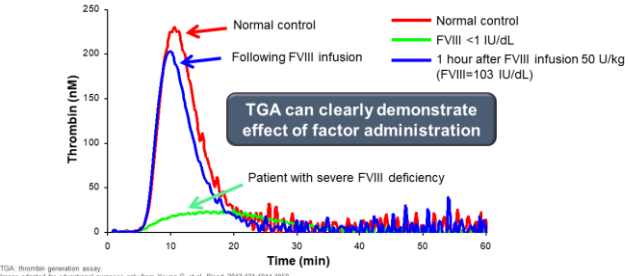
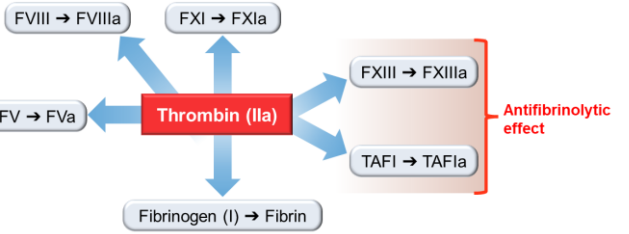
Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>26.</p>	<p>Healthy Hemostasis</p> 	<p>Voici une autre façon plus simple de présenter les choses. Encore une fois, la phase d'initiation est lancée par le facteur tissulaire. Lorsque le facteur tissulaire est exposé à la membrane basale de l'endothélium via les facteurs VIIa et Xa, une petite quantité de thrombine active les plaquettes, et, à la surface de ces plaquettes activées, le facteur VIII et le facteur V sont activés. Le facteur VIII, cofacteur du facteur IX, ainsi que le facteur V, cofacteur du facteur X, déclenchent alors la phase de propagation, où une grande quantité de thrombine est générée. Cette grande quantité de thrombine va alors générer une grande quantité de fibrine pour former un caillot.</p>
<p>27.</p>	<p>Hemostatic System Without FVIII or FIX</p> 	<p>À quoi ressemble le système hémostatique sans facteur VIII ou facteur IX ? C'est-à-dire, en cas d'hémophilie A ou d'hémophilie B. La phase d'initiation se déroule normalement. Une petite quantité de thrombine a été générée. Et c'est important, parce que lorsque nous parlons de certains de ces inhibiteurs de la coagulation et des inhibiteurs de ces inhibiteurs de la coagulation, en d'autres termes, des agents de rééquilibrage, il est essentiel de comprendre que les patients hémophiles sont capables de générer de petites quantités de thrombine. Le problème est qu'ils ne peuvent pas atteindre la phase de propagation ni générer des quantités importantes de thrombine. Et c'est là que tout médicament pour traiter l'hémophilie doit être en mesure de surmonter ce problème.</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

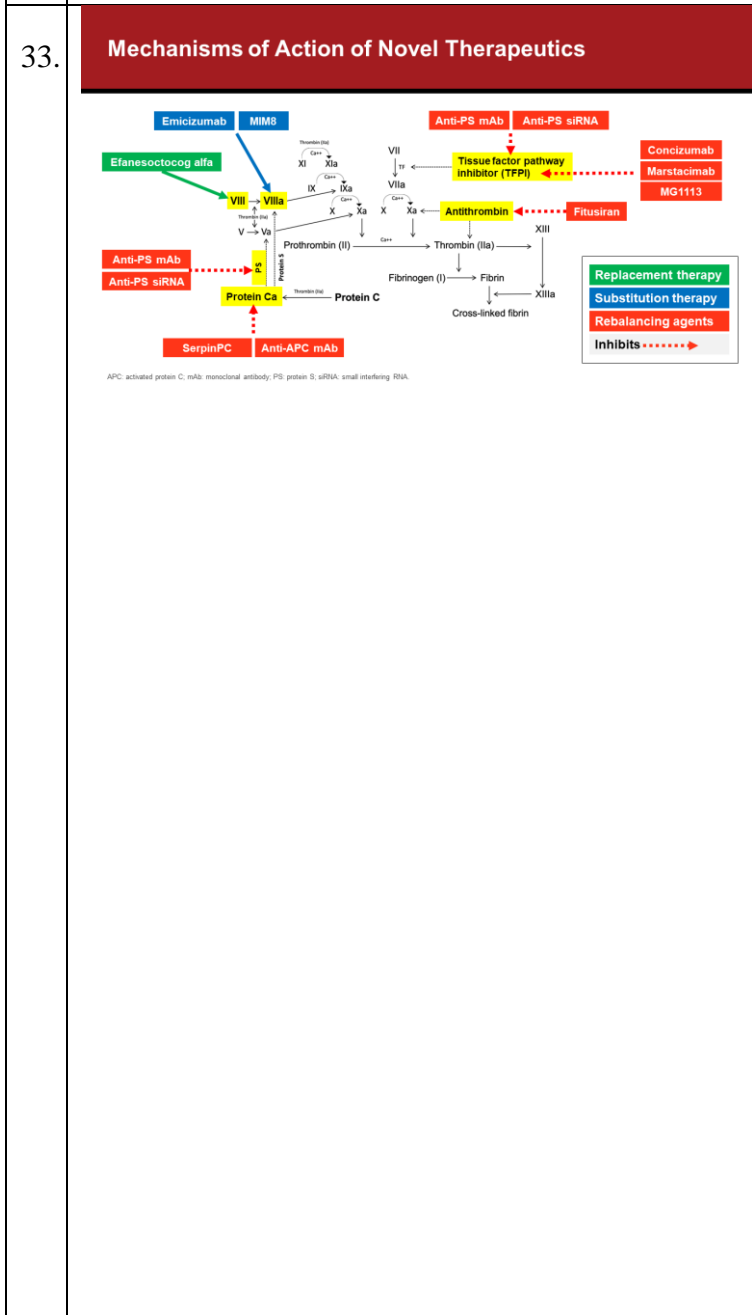
<p>28.</p>	<p>Thrombin Generation Device</p>  <p><small>Images used for educational purposes only from Riley P. Gawell Eng Biotechnol News 2012;32:52 (left) and courtesy of Guy Young, MD (right)</small></p>	<p>Une des manières d'évaluer la génération de thrombine consiste à utiliser un dispositif de génération de thrombine, qui est illustré ici. Le dispositif de droite est celui de mon laboratoire. Sur la gauche, une photo extraite d'un article de journal montre la chambre ouverte.</p>
<p>29.</p>	<p>Thrombin Generation Curve</p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Examinons maintenant une courbe de génération de thrombine normale ou contrôlée et une courbe correspondant à une hémophilie sévère. La quantité de thrombine formée est représentée sur l'axe des y, le temps sur l'axe des x. Au début, il y a un temps de latence. Ce temps de latence est normal, quelques minutes sont nécessaires pour que la thrombine commence à se former. Ensuite, nous avons le pic de génération de thrombine, le point le plus élevé atteint par la courbe. Nous avons le temps écoulé avant le pic. L'aire sous la courbe est un paramètre clé. Cette aire sous la courbe est appelée potentiel de thrombine endogène.</p>
<p>30.</p>	<p>Thrombin Generation Curve (cont)</p>  <p><small>Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950</small></p>	<p>Il s'agit donc de la courbe normale. Voici maintenant celle d'un patient atteint d'hémophilie sévère. La phase de latence est plus ou moins la même, encore qu'un peu plus longue. Mais voici la grande différence : bien que le temps écoulé avant le pic de thrombine soit similaire, la hauteur du pic est très différente : nous sommes bien au-dessus de 250 nm là, et à peine à 10 ou 20 nm ici. La différence est là. Les patients hémophiles ne peuvent pas générer de thrombine. Bien sûr, si l'on considère le potentiel de thrombine endogène, l'aire sous la courbe, le calcul différentiel n'est pas nécessaire pour réaliser</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>que cette aire est beaucoup plus grande que la petite aire sous cette courbe. C'est pour cela que les patients hémophiles ont des hémorragies. Ils ne peuvent pas générer de thrombine.</p>
<p>31.</p>	<p>Thrombin Generation Curve (cont)</p>  <p>TGA: thrombin generation assay. Image adapted for educational purposes only from Young G, et al. Blood 2013;121:1944-1950.</p>	<p>Que se passe-t-il si nous donnons, par exemple, du facteur VIII à un patient atteint d'hémophilie ? Voici la courbe normale. Et voilà la courbe en cas d'hémophilie due à un déficit sévère en facteur VIII. Et si nous donnons à un patient 50 unités/kg de facteur VIII (en ramenant son facteur VIII essentiellement à la normale), il montre une courbe de génération de thrombine normale. Cette expérience parlante montre que les traitements de l'hémophilie, en particulier ceux qui génèrent de la thrombine comme le facteur VIII, causent une différence visible.</p>
<p>32.</p>	<p>Procoagulant/Antifibrinolytic Effects of Thrombin on Coagulation Factors</p>  <p>TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. TAFIa: activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor.</p>	<p>La thrombine joue plusieurs rôles différents. J'ai commencé à vous les présenter sur une diapositive, mais je tiens à les exposer tous ici. Nous avons déjà mentionné l'activation des facteurs V et VIII, cofacteurs de la cascade de la coagulation. Elle active aussi le facteur XI. Le facteur XI n'est généralement nécessaire que dans des situations de chirurgie, de stress ou de stress hémostatique. C'est pourquoi les patients présentant un déficit en facteur XI ne saignent généralement qu'en cas de stress hémostatique. La thrombine, bien sûr, convertit le fibrinogène en fibrine. C'est une fonction clé pour la formation du caillot, dont la protéine qu'est la fibrine est une composante essentielle. Mais la thrombine active aussi 2 autres protéines. D'une part le facteur XIII en facteur XIIIa. Le facteur XIII réticule la fibrine, rendant le caillot beaucoup plus résistant. D'autre part, elle active le TAFI, ou inhibiteur de fibrinolyse activable</p>

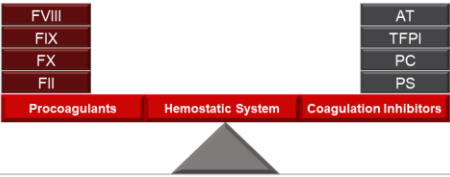
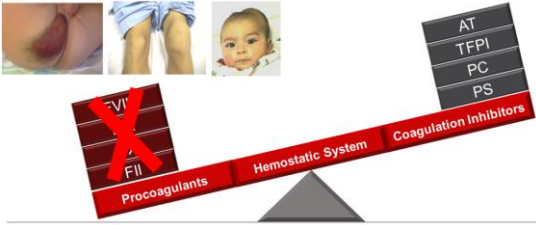

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

par la thrombine. Le nom dit tout. Il est activé par la thrombine et inhibe la fibrinolyse, c'est donc une autre protéine qui aide à fabriquer et à renforcer le caillot et sa résilience. Ainsi, ces 2 facteurs ensemble exercent l'effet antifibrinolytique de la thrombine, tandis que les autres sont à l'origine de son effet procoagulant.



Examinons donc les mécanismes d'action des traitements innovants. Nous avons en vert les traitements de remplacement, en bleu les traitements substitutifs et en rouge les agents de rééquilibrage. L'efanesoctocog alfa est un traitement de remplacement relativement nouveau du facteur VIII. Il fonctionne au niveau du facteur VIII. Nous avons l'emicizumab, et disposerons dans le futur du Mim8. Il s'agit d'anticorps bispécifiques qui se substituent essentiellement à la fonction du facteur VIII activé, amenant les facteurs IX et X dans l'alignement approprié pour générer le facteur Xa. Nous avons ensuite les agents de rééquilibrage. La ligne en pointillé indique une inhibition. Le fitusiran inhibe l'antithrombine, qui, comme son nom l'indique, inhibe la thrombine. Elle inhibe également le facteur Xa et même d'autres protéines dans la cascade. Mais l'effet principal est l'inhibition de la thrombine, d'où son nom. Nous avons le SerpinPC et également un anticorps monoclonal anti-protéine C activée, tous deux en cours de développement clinique, qui inhibent la protéine C activée. Et puis nous avons des médicaments qui inhibent le TFPI, à savoir le concizumab et le marstacimab. Vous en avez probablement entendu parler ; les essais cliniques sont en cours depuis un bon moment. Citons aussi le MG1113, un produit


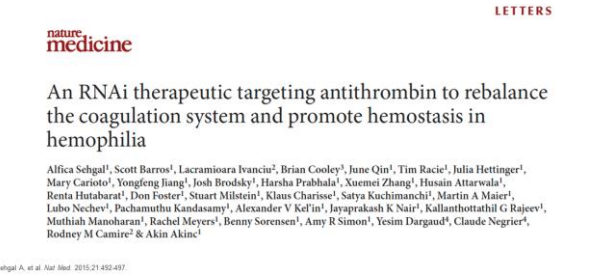
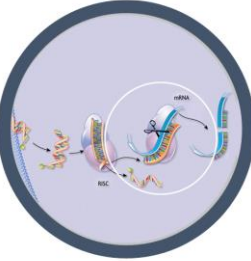
Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>coréen également en cours d'essais cliniques. Enfin, des entreprises travaillent sur des anticorps monoclonaux anti-protéine S et sur de petits ARN interférents (siRNA) anti-protéine S. Ils agissent, bien sûr, en inhibant la protéine S, le cofacteur de la protéine C. La protéine S sert également de cofacteur pour le TFPI.</p>
34.	<p>Rebalancing Agents</p>  <p><small>AT: antithrombin, PC: protein C</small></p>	<p>Alors, qu'entendons-nous par agents de rééquilibrage ? Le système de coagulation est normalement en équilibre hémostatique. Cet équilibre est ici représenté par une balançoire.</p>
35.	<p>Rebalancing Agents (cont)</p>  <p>Bleeding Disorder</p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>S'il manque une protéine du côté procoagulant, nous avons un trouble de la coagulation. Voici des photos de quelques-uns de mes patients présentant différents types de saignements.</p>
36.	<p>Rebalancing Agents (cont)</p>  <p>Thrombotic Disorder</p> <p><small>Images courtesy of Dr. Guy Young</small></p>	<p>S'il manque une protéine de l'autre côté, généralement l'antithrombine, la protéine C ou la protéine S, nous savons qu'il s'agit d'un trouble thrombotique. Le déficit en TFPI comporte des points d'interrogation, car nous ne sommes pas vraiment sûrs qu'un déficit en TFPI accroisse le risque de thrombose. Nous ne disposons pas de preuves solides en ce sens.</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>37.</p>	<p>Rebalancing Agents (cont)</p> 	<p>Néanmoins, en cas d'absence de facteur VIII, par exemple, comme illustré sur le côté gauche, nous pouvons rééquilibrer le système de coagulation en inhibant l'antithrombine, sans ajout de facteur VIII. C'est donc un moyen de rééquilibrer le système en intervenant de l'autre côté, le côté inhibiteur de la coagulation de la cascade. Nous pourrions procéder de même si nous avions une inhibition du facteur IX ou du TFPI, par exemple. L'équilibre est donc rétabli, l'objectif étant d'éviter les hémorragies et la coagulation.</p>
<p>38.</p>	<p>Rebalancing Agents (cont)</p> <p>But, can we get the balance right?</p> 	<p>Est-il possible de trouver le bon équilibre ?</p>
<p>39.</p>	<p>Rebalancing Agents (cont)</p> <p>Poor bleed control, no thrombosis</p> 	<p>Si l'équilibre n'est pas totalement rétabli, comme on le voit sur la figure, nous pouvons avoir un mauvais contrôle des hémorragies, mais il n'y a pas de risque de thrombose.</p>

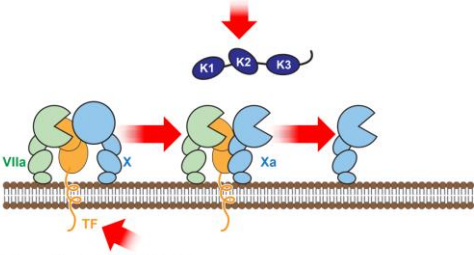
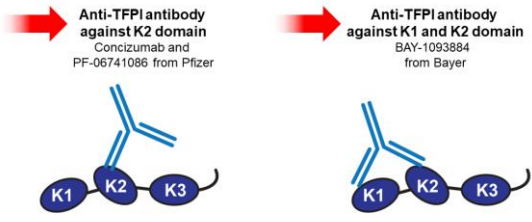
Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>40.</p>	<p>Rebalancing Agents (cont)</p> 	<p>Si nous inclinons la balançoire trop loin de l'autre côté, nous pouvons avoir un très bon contrôle des hémorragies, mais favoriser les événements thrombotiques. Il est donc essentiel de trouver l'équilibre parfait.</p>
<p>41.</p>	<p>Rebalancing Agents (cont)</p> 	<p>Je vais maintenant passer en revue certains des agents de rééquilibrage et leurs mécanismes d'action. Ceci est un article très complet publié dans <i>Nature Medicine</i>, qui présente le programme de développement préclinique du fitusiran, un traitement par petit ARN interférent, ou siRNA.</p>
<p>42.</p>	<p>RNAi Therapeutics</p> <p>A New Class of Innovative Medicines</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Harness natural pathway <ul style="list-style-type: none"> —Catalytic mechanism —Mediated by small interfering RNA or siRNA ▪ Therapeutic gene silencing <ul style="list-style-type: none"> —Any gene in genome —Distinct mechanism of action vs. other drug classes —Unique opportunities for innovative medicines ▪ Clinically validated platform <ul style="list-style-type: none"> —Human POC in multiple programs 	<p>Quel est son mécanisme d'action ? Les siRNA sont une nouvelle classe de médicaments innovants. Plusieurs de ces produits sont déjà commercialisés pour des utilisations en dehors de l'hémophilie. Ici, nous avons un siRNA qui agit contre l'antithrombine. Le mécanisme général des siRNA, comme vous le voyez ici, s'appuie essentiellement sur une séquence d'ARN exerçant un silénçage génique. Ainsi, la petite séquence de ce siRNA va se lier à son ARN messenger complémentaire, c.-à-d. l'ARN messenger de n'importe quelle protéine dont vous souhaitez réduire la quantité dans l'organisme. Il déclenche alors le mécanisme de silénçage et réduit la production de la protéine en question. Vous trouverez beaucoup plus de détails sur le mécanisme d'action dans cet article.</p>

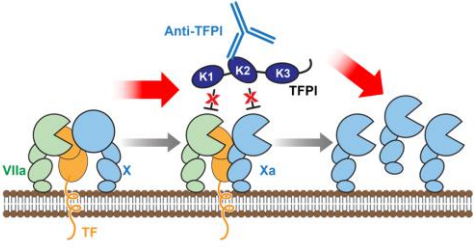


Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie


<p>43.</p>	<p>Fitusiran</p> <p>ASGPR: asialoglycoprotein receptor; GalNAc: N-acetylgalactosamine; PBS: phosphate-buffered saline; QW: every week; RISC: RNA-induced silencing complex; SC: subcutaneous. Image on right reproduced for educational purposes only from Seligal A, et al. Nat Med 2015;21:452-457.</p>	<p>Voici donc le fitusiran. Il s'agit d'un siRNA, comme je l'ai dit, qui bloque l'antithrombine. Il a un conjugué qui l'amène au foie. Le processus cellulaire est illustré dans un dessin légèrement différent à gauche, où il est incorporé dans le complexe de silençage induit par l'ARN (RISC), puis empêche l'ARN messenger d'être transcrit en protéine. Sur le côté droit sont présentées les expériences animales de cet article, qui montrent que cela prend un peu de temps. Mais vous pouvez réduire la production d'antithrombine en quelques semaines. Le taux relatif d'antithrombine est présenté sur l'axe des y. On peut le réduire pratiquement à 0, et ce, de manière dose-dépendante.</p>
<p>44.</p>	<p>Fitusiran Mechanism of Action</p>	<p>Regardons maintenant cette animation sur l'ARN.</p> <p>Le fitusiran est un traitement par siRNA, qui joue le rôle d'agent de rééquilibrage pour bloquer la production d'antithrombine et restaurer le taux de thrombine, de manière à rééquilibrer la procoagulation et l'anticoagulation.</p>
<p>45.</p>	<p>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab)</p>	<p>J'espère que cette animation sur la fonction ou le mécanisme d'action du fitusiran vous aura appris quelque chose. Nous allons maintenant parler des molécules anti-TFPI, en nous focalisant sur le concizumab et le marstacimab. Ce sont les deux molécules dont les essais cliniques sont les plus avancés.</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

<p>46.</p>	<p>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab)</p> <p>Drugs (2018) 78:881–890 https://doi.org/10.1007/s40265-018-0922-6</p> <p>LEADING ARTICLE</p> <p>Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab</p> <p>Pratima Chowdary¹</p> <p><small>Chowdary P. <i>Drugs</i> 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Cet article inclut une figure très pertinente, que je vais vous présenter. La légende indique « focus sur le concizumab », mais elle décrit essentiellement le mécanisme d'action du concizumab et du marstacimab.</p>
<p>47.</p>	<p>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdary P. <i>Drugs</i> 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Commençons par examiner le facteur tissulaire. Le facteur tissulaire est une protéine transmembranaire présente principalement dans la membrane basale de l'endothélium. Lorsque l'endothélium se rompt, ce facteur entre en action et contribue à l'activation du facteur VIIa qui, avec le facteur X, génère un facteur Xa, que vous pouvez voir ici. Le TFPI est un inhibiteur de protéine de type domaine de Kunitz. On voit ici K1, K2, K3, à savoir les différents domaines de Kunitz. Et son rôle, comme son nom l'indique, est d'inhiber la voie du facteur tissulaire.</p>
<p>48.</p>	<p>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdary P. <i>Drugs</i> 2018;78:881-890.</small></p>	<p>Il se positionne sur le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire/facteur Xa ou sur le complexe du facteur X, l'empêchant de générer le facteur Xa. En inhibant le TFPI, nous pouvons donc restaurer le facteur Xa. La production revient essentiellement à l'état précédent, où la voie du facteur tissulaire fonctionne correctement et génère le facteur Xa.</p> <p>Concizumab et marstacimab. Donc ce PF suivi de nombreux chiffres, de Pfizer, s'appelle maintenant [concizumab]. Ce sont des inhibiteurs de domaine unique. Ils inhibent le domaine K2 du TFPI. À droite se trouve un produit de Bayer, dont le</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>développement a été arrêté, qui inhibait 2 domaines, K1 et K2. Ce produit, le produit de Bayer, a entraîné quelques événements thrombotiques inhabituels et son développement a donc été interrompu.</p>
49.	<p>Anti-TFPI (Concizumab, Marstacimab) (cont)</p>  <p><small>Image used for educational purposes only from Chowdhry P. Diugs. 2019.78.881-890.</small></p>	<p>Donc, c'est essentiellement ainsi que ces produits fonctionnent. Si vous avez un anti-TFPI, vous inhibez le TFPI. Cela permet au complexe facteur tissulaire/facteur VIIa/facteur Xa de fonctionner et de libérer davantage de facteur Xa. Ensuite, le facteur Xa génère naturellement de la thrombine et le facteur Va. On voit ici où l'inhibition se produit, et là où se produit la génération supplémentaire de facteur Xa.</p>
50.	 <p>Anti-APC (SerpinPC)</p>	<p>Passons maintenant à une autre molécule qualifiée d'anti-protéine C activée, d'après son mécanisme. Cette molécule a été baptisée SerpinPC.</p>
51.	<p>Anti-APC (SerpinPC)</p> <p>But, can we get the balance right?</p> <p>SerpinPC was designed to restore thrombin generation without increasing the risk for thrombosis</p> 	<p>Pour cette molécule, des leçons ont été tirées des autres molécules, et en particulier des événements thrombotiques observés durant les premiers essais. Ce fut par exemple le cas de l'anti-TFPI de Bayer, dont le développement n'a pas été poursuivi en raison d'événements thrombotiques. Des événements thrombotiques ont été observés avec le concizumab. Des événements thrombotiques ont été observés avec le fitusiran. Pas encore avec le marstacimab, mais avec les autres médicaments, oui. Dans ce cas, la conception a été rationnelle. Le</p>

		<p>SerpinPC a été conçu pour restaurer la génération de thrombine sans accentuer le risque de thrombose. Il brise en quelque sorte la balançoire, de sorte que l'on obtient une bonne maîtrise des hémorragies sans augmentation de la probabilité de thrombose.</p>
52.	<p>Anti-APC (SerpinPC) (cont)</p>  <p><small>Polderdijk SGJ, et al. Blood 2017;129:105-113</small></p>	<p>Cet article présente le développement préclinique de cette molécule, que ses inventeurs ont appelée SerpinPC.</p>
53.	<p>Primary APC Is the Target of SerpinPC</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ APC shuts down prothrombinase ▪ Primary APC refers to the APC that is circulating ▪ Secondary APC is generated only after thrombin generation ▪ Inhibition of primary APC allows early prothrombinase (initiation stage) more time to make thrombin ▪ Efficacy is achieved from inhibition of primary APC ▪ No further bleeding reduction by inhibiting secondary APC ▪ Secondary APC is important in preventing thrombosis <p><small>NHP: nonhuman primates Polderdijk SGJ, et al. Blood 2017;129:105-113</small></p>	<p>La cible principale est la protéine C activée primaire, qui est différente de la protéine C elle-même. C'est la forme activée de la protéine C, et la protéine C activée inhibe le complexe prothrombinase, formé des facteurs Va et X. Elle inhibe d'ailleurs également le facteur VIII de la tenase intrinsèque. Elle inhibe donc essentiellement le facteur Va et le facteur VIIIa. Le terme de protéine C activée primaire désigne la protéine C activée circulante. La protéine C activée secondaire, ou la formation secondaire, ne se produit qu'après la génération de thrombine, dans le but d'empêcher une coagulation excessive et d'empêcher la thrombine environnant le caillot de provoquer une thrombose intravasculaire. L'inhibition de la protéine C activée primaire donne à la phase d'initiation de la prothrombinase précoce plus de temps pour fabriquer la thrombine, ce qui lui permet d'en générer davantage. Mais comme nous inhibons uniquement la protéine C activée et</p>

		<p>non la protéine C, le pool secondaire de protéine C activée, qui est ensuite générée par la thrombine, reste disponible pour prévenir la thrombose. C'est donc l'idée derrière cette molécule, qui est essentiellement d'améliorer la génération de thrombine, mais sans augmenter le risque de thrombose, dans ce cas en préservant le pool secondaire de protéine C activée.</p>
54.	<p>Primary APC Is the Target of SerpinPC (cont)</p>  <p>The diagram illustrates the following process: Prothrombin is converted to Thrombin by the Prothrombinase complex (Xa + Va). Thrombin then converts Protein C (PC) to Active Protein C (APC). APC inhibits the Prothrombinase complex. Thrombin also binds to Thrombomodulin (TM) to form a secondary APC pool, which is noted as being formed after excessive thrombin generation and serving as a signaling and antithrombotic pool. The primary APC concentration is noted as 40 pM.</p>	<p>Voici un schéma du processus. La prothrombinase, un complexe constitué du facteur Xa et du facteur Va, convertit la prothrombine en thrombine. Une fois que de la thrombine a été formée, la thrombomoduline se lie à la thrombine et convertit la protéine C en protéine C activée, ce qui inhibe alors le complexe prothrombinase. Le SerpinPC est donc là pour bloquer le pool primaire de protéine C activée qui circule déjà. Mais le pool secondaire généré après la production de thrombine est préservé.</p>
55.	 <p>Attaining New Goals: Is a Functional Cure Possible With Emerging Therapies That Rebalance Coagulation?</p> <p>Allison P. Wheeler, MD, MSCI Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>Je vais m'arrêter là et passer le relais à la Dr Wheeler, qui va passer en revue certaines de ces molécules et aborder la question suivante : une guérison fonctionnelle est-elle possible grâce aux traitements émergents de rééquilibrage de la coagulation ? Allison, je vous laisse donc la parole.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, MD, MSCI]</i></p> <p>Merci, Dr Young. Je m'appelle Allison Wheeler, et nous allons envisager la poursuite de nouveaux objectifs. Une guérison fonctionnelle est-elle possible grâce aux traitements émergents de rééquilibrage de la coagulation ?</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

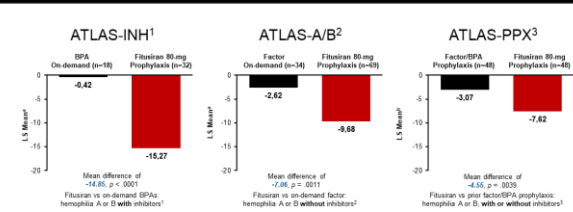
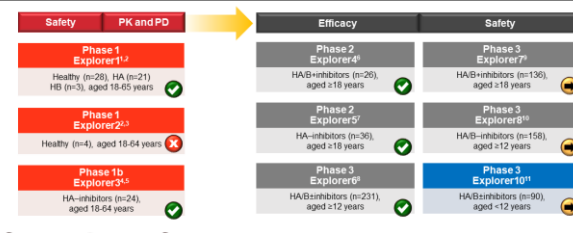
<p>56.</p>	<p>Outline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical trial data of rebalancing therapies: Efficacy considering varying endpoints, including joint bleeds, and safety; regulatory status discussion <ul style="list-style-type: none"> – Fitusiran – TFPI inhibitors – Introduction to early phase/preclinical data on other rebalancing therapies ▪ Focus on thrombotic events with rebalancing therapy ▪ Clinical practice implications of rebalancing therapies <ul style="list-style-type: none"> – Shifting goals to a functional cure: What that means for patients in terms of physical activity, invasive procedures, QOL, and ADL – Considerations for potential AEs: Thrombosis, liver enzyme elevations, etc. <p><small>ADL, activities of daily living; AE, adverse event; QOL, quality of life; TFPI, tissue factor pathway inhibitor</small></p>	<p>Cette partie du programme va donc présenter les données d'essais cliniques des traitements de rééquilibrage. Nous allons parler de l'efficacité en considérant un certain nombre de critères d'évaluation différents, dont les hémorragies articulaires et la sécurité. Nous le ferons dans le contexte du fitusiran, une molécule anti-antithrombine, ainsi que de 2 TFPI. Ensuite, je présenterai brièvement les données de phase précoce et précliniques sur d'autres traitements de rééquilibrage. Nous allons parler des événements indésirables, et tout particulièrement des événements thrombotiques. Ensuite, nous allons aborder les implications pour la pratique clinique et la façon de penser aux traitements de rééquilibrage pour nos patients.</p>
<p>57.</p>	<p>Overview of Fitusiran Clinical Program¹</p> <p>The flowchart illustrates the clinical program for fitusiran. It starts with Phase 1 (ALN-AT3SC-001²) for safety and PK/PD, and Phase 1/2 OLE (ALN-AT3SC-002²) for tolerability and dosage setting. Both are complete. Phase 3 includes ALN-AT3SC-004³, ALN-AT3SC-004⁴, ALN-AT3SC-009², and NEO⁵. Phase 3 OLE (ALN-AT3SC-005⁶) is also complete. Pediatric Studies⁷ and an Extension Study⁸ are ongoing. A legend indicates trial status: green check for complete, yellow arrow for ongoing.</p> <p><small>HAB, moderate or severe hemophilia A or B; OLE, open-label extension; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic. ¹ Rapin R, et al. Presented at the 2023 2. ClinicalTrials.gov: NCT02019468; ² ClinicalTrials.gov: NCT02044712; ³ ClinicalTrials.gov: NCT02417102; ⁴ Young G, et al. Lancet 2023;401:1427-1437; ⁵ ClinicalTrials.gov: NCT03417245; ⁶ ClinicalTrials.gov: NCT03549871; ⁷ ClinicalTrials.gov: NCT05662119; ⁸ ClinicalTrials.gov: NCT03974113; ⁹ ClinicalTrials.gov: NCT03745470</small></p>	<p>Je vais tout d'abord passer en revue très rapidement le programme d'essais cliniques sur le fitusiran. Nous allons vraiment nous centrer sur les essais d'efficacité, les trois essais pivots de phase 3 réalisés pour ce médicament : l'essai ATLAS-inhibitor portant sur des patients de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs ; l'essai ATLAS-A/B portant sur la même population, mais sans inhibiteurs ; et l'essai ATLAS-prophylaxis comparant une prophylaxie par facteur standard ou par agent by-passant à une prophylaxie par fitusiran, chez des patients de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteurs. Avant ces essais de phase 3, un programme de phase 1 a été mené pour évaluer la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, et déterminer la dose pour les essais de phase 3. Mais nous n'allons pas examiner ces données aujourd'hui. Il convient de noter que des</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>études pédiatriques sont en cours pour ce médicament, tout comme des essais de sécurité et d'efficacité à long terme pour les 3 études cliniques de phase 3 que j'ai mentionnées il y a un instant.</p>																		
<p>58.</p>	<div style="background-color: #c00000; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> Fitusiran Phase 3 Efficacy Data </div> <p>ATLAS-INH¹ Fitusiran vs on-demand BPAs: hemophilia A or B with inhibitors Estimated mean^a ABR reduction: 90.8% (95% CI: 80.8-95.6) (p < .0001)</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>BPA On-demand (n=19)</td><td>18.1 (10.0-30.8)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)</td><td>1.7 (1.0-2.7)</td></tr> </table> <p>ATLAS-A/B² Fitusiran vs on-demand factor: hemophilia A or B without inhibitors Estimated mean^a ABR reduction: 89.9% (95% CI: 84.1-93.6) (p < .0001)</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Factor On-demand (n=40)</td><td>33.5 (28.5-38.5)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)</td><td>4.4 (3.3-5.9)</td></tr> </table> <p>ATLAS-PPX³ Fitusiran vs prior factor/BPA prophylaxis with or without inhibitors Estimated mean^a ABR reduction: 61.1% (95% CI: 32.5-77.6) (p = .0008)</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Factor/BPA Prophylaxis (n=65)</td><td>7.5 (5.5-10.1)</td></tr> <tr><td>Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)</td><td>2.9 (1.7-4.3)</td></tr> </table> <p><small>^aMean ABR estimated using a negative binomial model. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. ABR: annualized bleeding rate; BPA: bypassing agent. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Simstova A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kari G, et al. Blood. 2022; Abstract LB 01.1</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	BPA On-demand (n=19)	18.1 (10.0-30.8)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)	1.7 (1.0-2.7)	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Factor On-demand (n=40)	33.5 (28.5-38.5)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)	4.4 (3.3-5.9)	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Factor/BPA Prophylaxis (n=65)	7.5 (5.5-10.1)	Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)	2.9 (1.7-4.3)	<p>Nous allons donc étudier à nouveau les données d'efficacité : essai ATLAS-inhibitor, essai ATLAS-A/B et essai ATLAS-prophylaxis. Ici, nous voyons le taux annualisé d'hémorragie (annualized bleeding rate, ABR) moyen estimé pour chacune de ces populations de la comparaison. Vous pouvez voir ici que la prophylaxie par fitusiran a entraîné une diminution statistiquement significative de cet ABR moyen tout au long de l'étude. Et dans cette population de patients (présence d'inhibiteurs, comparaison du traitement à la demande et de la prophylaxie par fitusiran), on a observé une réduction de 90,8 % de l'ABR moyen estimé. Pour l'essai ATLAS-A/B (patients sans inhibiteurs), cette réduction a été de 89,9 %. Ces deux essais ont montré des différences statistiquement assez significatives entre ces 2 groupes. Pour l'essai ATLAS-prophylaxis, nous constatons une différence plus faible entre les 2 groupes. Les patients prenant une prophylaxie par facteur ou agent by-passant avaient un ABR de 7,5, et ceux recevant une prophylaxie par fitusiran un ABR de 2,9. Cette réduction de 61,1 % est statistiquement significative. Mais pour rappel, il s'agit ici de la comparaison de 2 groupes de prophylaxie, par opposition aux 2 autres études comparant la prophylaxie à un traitement à la demande.</p>
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
BPA On-demand (n=19)	18.1 (10.0-30.8)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=38)	1.7 (1.0-2.7)																			
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
Factor On-demand (n=40)	33.5 (28.5-38.5)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=79)	4.4 (3.3-5.9)																			
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																			
Factor/BPA Prophylaxis (n=65)	7.5 (5.5-10.1)																			
Fitusiran 80-mg Prophylaxis (n=65)	2.9 (1.7-4.3)																			

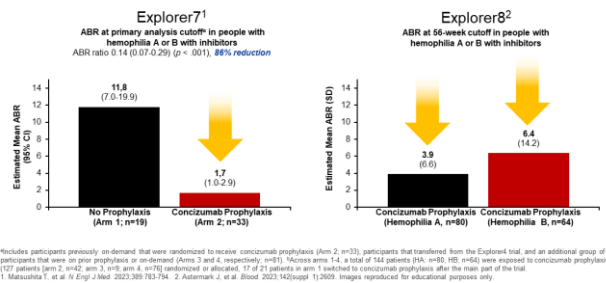
<p>59.</p>	<p>Fitusiran: Percentage of Participants With Zero Bleeds in the Efficacy Period</p> <p>Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Shivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kenet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1.</p>	<p>Une autre façon d'évaluer l'efficacité consiste à examiner le pourcentage de participants ayant présenté 0 hémorragie au cours de la période d'évaluation de l'efficacité. Vous voyez ici les pourcentages de patients recevant une prophylaxie par fitusiran dans ce programme d'essais cliniques qui ont eu 0 hémorragie : 65,8 % dans l'essai inhibiteur, 50,6 % dans l'essai A/B et 63,1 % dans l'essai prophylaxis. Les taux ont été beaucoup plus faibles chez les patients qui ne recevaient pas de prophylaxie : 5,3 % chez les patients recevant des agents by-passants à la demande, 5 % chez les patients recevant un facteur à la demande et 16,9 % chez les patients recevant une prophylaxie par facteur.</p>
<p>60.</p>	<p>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQOL as Measured by Haem-A-QoL Physical Health Domain</p> <p>NAICOVA model includes treatment arm and randomization status of number of bleeds in the 6 months prior to study (≤10, >10) as fixed effects, baseline score as a covariate. *An MMRM model includes change from baseline in each study period (change from month -6 to day 1 and change from month -6 to month 7) as response variable, study period (factor/BPA prophylaxis period and Factor treatment period) and baseline score at month 0 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies. ANCOVA, analysis of covariance; Haem-A-QoL, Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; HRQOL, health-related quality of life; MMRM, mixed model for repeated measures. 1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Shivastava A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kenet G, et al. ISTH 2022. Abstract LB 01.1.</p>	<p>Une autre façon d'évaluer l'efficacité des nouveaux médicaments consiste à examiner la qualité de vie. Pour le programme sur le fitusiran, le questionnaire Haem-A-QoL (Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire for Adults) spécifique à l'hémophilie a été utilisé. Je précise que des scores plus faibles à ce questionnaire sur la qualité de vie, ou des scores plus négatifs, correspondent à un bénéfice. Ces tableaux présentent le domaine de la santé physique du questionnaire Haem-A-QoL. Dans les essais ATLAS-inhibiteur et ATLAS-A/B, on constate une différence statistiquement significative entre les patients recevant un traitement à la demande (agent by-passant ou facteur) et les patients recevant une prophylaxie par fitusiran, avec une amélioration de la qualité de vie chez ces derniers. L'essai ATLAS-prophylaxis indique une tendance vers un score plus faible dans le groupe de prophylaxie par fitusiran, sans que ce résultat soit statistiquement significatif. Par</p>

Rétablir un équilibre normal : évaluation des traitements de rééquilibrage visant à restaurer l'hémostase lors d'hémophilie

		<p>conséquent, la comparaison des différents types de prophylaxie met en évidence un impact moindre que celui du traitement à la demande et de la prophylaxie par fitusiran.</p>
<p>61.</p>	<p>Fitusiran Prophylaxis Improved HRQoL as Measured by Haem-A-QoL Total Score</p>  <p>MINCOVA model includes treatment arm and randomization strata of number of bleeds in the 6 months prior to study (10, >10) as fixed effects, baseline score as a covariate. *An MMRM model includes change from baseline in each study period (change from month 0 to day 1 and change from month 0 to month 7) as response variable, study period (Factor/EPA prophylaxis period and Fitusiran treatment period) and baseline score at month 0 as fixed effects, and a robust sandwich covariance matrix is constructed to account for the within-subject dependence. Information presented here is intended as a summary of these studies only; direct comparisons cannot be made between the studies.</p> <p>1. Young G, et al. <i>Lancet</i>. 2023;401:1407-1437. 2. Srinivasa A, et al. <i>Lancet Haematol</i>. 2023;16:e224-e232. 3. Kozel G, et al. <i>ISTH</i> 2022. Abstract LB 01.1.</p>	<p>Le score total Haem-A-QoL de ce même questionnaire sur la qualité de vie montre des tendances similaires, avec des améliorations plus spectaculaires de la qualité de vie pour la prophylaxie par fitusiran que pour le traitement à la demande par agent by-passant ou par facteur. Mais dans cette mesure, vous voyez qu'il y avait une différence statistiquement significative entre les 2 types de prophylaxie dans l'étude ATLAS-prophylaxis.</p>
<p>62.</p>	<p>Overview of the Concizumab Clinical Trial Program</p>  <p>1. ClinicalTrials.gov: NCT02020669. 2. Price S, <i>J Blood Med</i>. 2022;13:191-199. 3. ClinicalTrials.gov: NCT01931842. 4. ClinicalTrials.gov: NCT02480787. 5. Eckler H, et al. <i>J Thromb Haemost</i>. 2018;18:2184-2195. 6. ClinicalTrials.gov: NCT03196284. 7. ClinicalTrials.gov: NCT03196297. 8. ClinicalTrials.gov: NCT03141881. 9. ClinicalTrials.gov: NCT04067811. 10. ClinicalTrials.gov: NCT04062429. 11. ClinicalTrials.gov: NCT03195559.</p>	<p>Passons maintenant au programme d'essais cliniques sur le concizumab. Le schéma est similaire à celui observé dans le programme d'études sur le fitusiran. Les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs ont été étudiés dans l'essai Explorateur4 de phase 2 puis dans cet essai Explorateur7 de phase 3. Les patients sans inhibiteurs ont été étudiés dans l'essai de phase 2 Explorateur5 puis dans l'essai de phase 3 Explorateur8. Comme vous le voyez, un essai pédiatrique de phase 3 est également en cours pour les patients avec ou sans inhibiteurs. Encore une fois, ce programme d'essais cliniques de phases 2 et 3 a été précédé d'études de phase 1 portant sur la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Et encore une fois, il existe des essais d'extension à long terme pour tous ces programmes de phase 3.</p>

63.

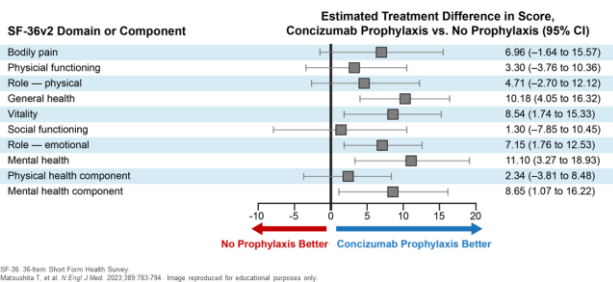
**Explorer7 and Explorer8:
Phase 3 Efficacy Data for Concizumab**



Examinons donc les données d'efficacité (encore une fois, l'ABR moyen estimé) pour les programmes Explorer. L'essai Explorer7 a comparé des patients sans prophylaxie recevant un traitement à la demande à des patients sous prophylaxie par concizumab. On remarque une diminution significative de l'ABR moyen estimé dans cette population de patients, de 86 %. Examinons les données de l'essai clinique Explorer8. Nous voyons ici uniquement les patients sous prophylaxie par concizumab atteints d'hémophilie A, qui avaient un ABR moyen estimé de 3,9, et ceux atteints d'hémophilie B, dont l'ABR moyen estimé était de 6,4, sans le groupe de comparaison vu précédemment.

64.

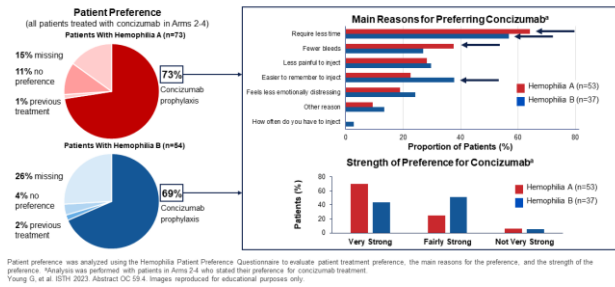
Explorer7: HRQOL Was Improved With Concizumab



Dans les études sur la qualité de vie liée à la santé réalisées dans le cadre du programme sur le concizumab, c'est la version 2 du formulaire abrégé en 36 items (SF-36) qui a été choisie. Il s'agit d'un questionnaire très général sur la qualité de vie, qui examine divers domaines ou aspects de la vie, sans se focaliser sur une entité pathologique particulière. Ce graphique en forêt révèle une tendance vers de meilleurs résultats avec la prophylaxie par concizumab pour la plupart, voire la totalité, de ces domaines ou composantes. Mais pour un certain nombre d'entre eux, il y avait aussi des différences et des améliorations statistiquement significatives dans le groupe de prophylaxie par concizumab (état de santé général, vitalité, santé mentale, amélioration émotionnelle).

65.

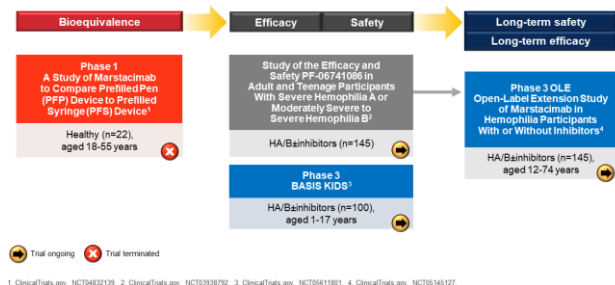
Explorer8: Majority of Respondents Preferred Concizumab Over Their Previous Treatment



Pour l'essai Explorer8, un questionnaire visait à déterminer si les patients préféraient leur traitement antérieur ou le traitement prophylactique par concizumab. Comme vous le voyez, la majorité des patients atteints d'hémophilie A, en rouge, et d'hémophilie B, en bleu, a dit préférer la prophylaxie par concizumab au schéma prophylactique précédent. On a ensuite demandé à ces patients pourquoi ils préféraient la prophylaxie par concizumab. Un certain nombre de raisons est présenté ici. Les principales raisons de cette préférence chez les patients atteints d'hémophilie A ou B étaient que l'administration de la prophylaxie par concizumab était plus rapide et que les hémorragies étaient moins nombreuses. C'était vrai pour l'hémophilie A comme pour l'hémophilie B. Mais les patients atteints d'hémophilie B ont également estimé qu'il était plus facile de ne pas oublier l'injection qu'avec leur programme prophylactique précédent. Concernant l'ampleur de la préférence pour le concizumab par rapport au schéma prophylactique précédent, elle était très forte ou assez forte pour la plupart des patients.

66.

Overview of the Marstacimab Clinical Trial Program



Passons enfin au programme d'essais cliniques sur le marstacimab. L'essai BASIS a combiné tous les patients des essais individuels (ceux atteints d'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs) dans son essai de phase 3 portant à la fois sur des patients adultes et pédiatriques. Ces essais de phase 3 sont toujours en cours, de même que l'essai d'extension à long terme. Encore une fois, un essai de phase 1 a précédemment évalué la pharmacocinétique du médicament.

<p>67.</p>	<p>Marstacimab: Phase 3 Efficacy Data</p> <p>Basis (On-demand) On-demand vs ATP: Marstacimab Prophylaxis (ATP)[†] Rate estimate (95% CI): 0.084 (0.059, 0.119) (p < .0001), 92% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (On-demand Factor) n=33</td> <td>38.00 (31.03-46.54)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=33</td> <td>3.18 (2.09-4.85)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=29</td> <td>3.86 (2.02-7.37)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basis (RP) RP vs Marstacimab Prophylaxis (ATP)[†] Difference estimate (95% CI): -2.77 (-5.37, -0.16) (p = .0376), 35% reduction</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Estimated Mean ABR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Control (Factor Prophylaxis) n=83</td> <td>7.88 (5.98-10.81)</td> </tr> <tr> <td>ATP n=83</td> <td>5.08 (3.40-6.77)</td> </tr> <tr> <td>LTE n=58</td> <td>2.27 (1.40-3.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Mean (range) duration of marstacimab treatment: 12.1 (11.5-13.1) months. *Mean (range) duration of marstacimab treatment: 11.6 (9.3-12.8) months. ATP: active treatment phase; LTE: long-term extension; RP: routine prophylaxis. Maitino D, et al. Blood. 2023;142(suppl 1):285.</small></p>	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)	ATP n=33	3.18 (2.09-4.85)	LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)	Group	Estimated Mean ABR (95% CI)	Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.98-10.81)	ATP n=83	5.08 (3.40-6.77)	LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)	<p>Pour le programme d'essais cliniques sur le marstacimab, nous n'avons reçu que les données d'efficacité sur l'ABR moyen estimé. Mais on voit ici sur le tableau de gauche que, pour les patients recevant seulement le facteur à la demande, il y avait une différence statistiquement significative correspondant à une réduction de 92 % entre le groupe à la demande et le groupe de la phase de traitement actif de l'essai de phase 3. En outre, les résultats de la phase de traitement actif se sont maintenus dans le groupe d'extension à long terme. Le côté droit est une comparaison des patients qui recevaient une prophylaxie par facteur et des patients de la phase de traitement actif recevant une prophylaxie par marstacimab. On constate une réduction de 36 % de l'ABR moyen estimé, qui se maintient encore une fois dans cette phase d'extension à long terme.</p>
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (On-demand Factor) n=33	38.00 (31.03-46.54)																	
ATP n=33	3.18 (2.09-4.85)																	
LTE n=29	3.86 (2.02-7.37)																	
Group	Estimated Mean ABR (95% CI)																	
Control (Factor Prophylaxis) n=83	7.88 (5.98-10.81)																	
ATP n=83	5.08 (3.40-6.77)																	
LTE n=58	2.27 (1.40-3.67)																	
<p>68.</p>	<p>Overall Efficacy: Key Takeaways</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bleeding rates in phase 3 clinical trials were higher than ideal (ABR 1.3-6.4). ▪ QOL is comparable to on-demand in most instances; however, demonstrates improvement/benefit toward rebalancing agents 	<p>Quelle est la conclusion générale de toutes ces données d'efficacité ? Nous constatons que les taux d'hémorragies dans ces programmes d'essais cliniques de phase 3 ont montré des améliorations comparativement à la stratégie à la demande et à la prophylaxie par facteur, dans les études qui évaluaient ce paramètre. Mais les ABR ont été un peu plus élevés que ce à quoi nous nous attendions, le chiffre le plus élevé étant un ABR de 6,4 hémorragies par an. Il faut en tenir compte lorsque ces médicaments sont envisagés pour nos patients. Nous constatons également que, bien que la qualité de vie soit comparable à celle obtenue avec d'autres schémas prophylactiques, il semble y avoir eu une amélioration ou un bénéfice significatifs pour les agents de rééquilibrage, en particulier comparativement au traitement à la demande.</p>																

69.

Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks

Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events

Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events
Fitusiran	ATLAS-INH ¹	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (0%) patients: • DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious) • AT activity before onset: 11.9%, 7.8%-11.6%
	ATLAS-A/B ²	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX ³	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients • Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye) • After treatment restart, no thromboembolic events were reported
Concizumab	Explorer7 ⁴	During "on-treatment" period: • Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal) During "on-treatment, without data on initial regimen" period ⁵ : 0 events
	Explorer8 ⁵	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients • DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient; acute myocardial infarction in 1 patient; all non-fatal

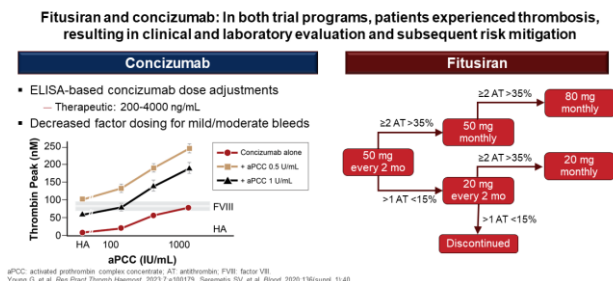
¹The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment. ²The period during which patients were exposed to CO treatment with BIPAs or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen. ³DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism. ⁴Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1617-1627. ⁵Shattuck A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e323-e332. ⁶Kamel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB911.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:783-794. ⁷Asternark J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2609.

Mais qu'en est-il des risques ou des événements indésirables associés à ces médicaments ? Le programme d'essais cliniques sur le marstacimab n'a identifié aucun risque thromboembolique ni aucun cas de thrombose. En revanche, des patients ont présenté une thrombose pendant les études de phase 3 des programmes d'essais cliniques tant sur le fitusiran que sur le concizumab. Voici les différentes études au cours desquelles des événements thromboemboliques se sont produits.

L'étude ATLAS-inhibitor : il y a eu 4 événements indésirables associés au traitement présentant un intérêt particulier, spécifiquement une thromboembolie veineuse suspectée ou confirmée, chez 2 patients. L'essai ATLAS-A/B : aucun événement thromboembolique n'a été noté, mais 2 événements thromboemboliques suspectés ou confirmés ont été relevés chez 2 patients dans l'essai ATLAS-prophylaxis. En outre, dans le programme d'essais cliniques sur le concizumab, 1 patient a présenté un événement thromboembolique durant Explorer7 et 2 patients ont présenté ce type d'événement durant Explorer8.

70.

Fitusiran and Concizumab: Safety and Risk Mitigation



Comment expliquer ces événements thromboemboliques ? Ils ont entraîné la suspension des programmes d'essais cliniques et poussé les entreprises évaluant ces médicaments à étudier la cause de ces thromboses et à envisager des mesures d'atténuation des risques pour les prévenir. Pour l'essai sur le concizumab, suite à la mise en œuvre de la stratégie d'atténuation des risques, les patients bénéficient d'un ajustement de la dose de concizumab basé sur un dosage immunoenzymatique (ELISA). Le

taux de concizumab des patients est mesuré après 4 semaines de traitement, puis la dose est ajustée pour atteindre une plage thérapeutique de 200 à 4 000 ng/ml. En outre, d'après les études sur la génération de thrombine, il y a eu une diminution des recommandations d'administration de facteur chez les patients présentant des hémorragies légères et modérées. Dans le programme d'essais cliniques sur le fitusiran, un ajustement posologique plus spécifique a été recommandé en fonction de l'activité de l'antithrombine. Et comme vous pouvez le voir sur la figure à droite de cette diapositive, il existe plusieurs options d'ajustement posologique pour ces patients en fonction de leur activité d'antithrombine. Si l'antithrombine est supérieure à 35 %, il est recommandé d'augmenter la dose, et si l'antithrombine est inférieure à 15 %, il est recommandé de diminuer la dose, voire d'arrêter le traitement si le taux d'antithrombine ne peut pas atteindre cette plage. De plus, et cela n'est pas noté sur cette diapositive, une diminution de la dose de facteur est recommandée en cas d'hémorragies légères à modérées, à prendre en même temps que le fitusiran.

71. **Fitusiran, Concizumab, and Marstacimab: Overall Favorable Safety Profiles in Phase 3 Trials**

Fitusiran (ATLAS-INH, ¹ ATLAS-A/B, ² ATLAS-PPX ³)	Concizumab (Explorer7 ⁴ and Explorer8 ⁵)	Marstacimab (Basis ⁶)
<ul style="list-style-type: none"> Common AEs across trials: Liver enzyme elevations, URTI, headache, nasopharyngitis, and abdominal pain Special AEs of interest: Elevated liver enzymes (>3x ULN), cholecystitis, cholelithiasis, and thromboembolic events (rare) Reported TEAEs leading to discontinuation: Spinal vascular disorder and suspected spinal vessel thrombosis in 1 patient (ATLAS-INH), cholecystitis in 1 patient, increased alanine aminotransferase concentrations in 1 patient (ATLAS-A/B) No treatment-related deaths reported 	<ul style="list-style-type: none"> Common AEs: Arthralgia, injection-site erythema, URTI, and elevation of prothrombin fragments 1 and 2 Special AEs of interest: Thromboembolic events (rare) Explorer7: 1 death related to COVID-19 respiratory complications; patient had ceased concizumab treatment 10 days prior and had additional risk factors (obesity and hypertension) Explorer8: 1 serious AE resulting in fatal intra-abdominal hemorrhage; 6 patients withdrew due to AEs 	<ul style="list-style-type: none"> Most common AEs (reported in phase 2): Hemarthrosis, injection-site reactions, arthralgia, and hematomas Special AEs of interest: COVID-19, hemorrhages, hypersensitivity, hypertension, injection-site reactions, gastrointestinal varices, and hepatic disorders No discontinuations due to AEs, no deaths or thromboembolic events reported

ULN, upper limit of normal; URTI, upper respiratory tract infection.
¹ Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1607-1617. ² Hasegawa A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. ³ Kivel G, et al. *HOPE*. 2022. Abstract 1.9.01.1.4. ⁴ Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;389:763-774. ⁵ Astermark J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2659. ⁶ Marino D, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):265. ⁷ Mallangu J, et al. *Br J Haematol*. 2023;200:245-248.

Les problèmes de sécurité supplémentaires associés à chacun de ces programmes d'essais cliniques brossent en réalité un tableau très rassurant, et ces agents ont globalement un profil de sécurité très favorable. Dans l'essai sur le fitusiran, une chose à noter en termes d'événements indésirables a été l'augmentation des enzymes hépatiques. Chez certains patients, ces augmentations des enzymes hépatiques ont été supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale. Il

faut en tenir en compte lorsque vous envisagez de prescrire ce médicament. Dans l'essai sur le concizumab, des modifications biologiques, en particulier des augmentations du D-dimère et des fragments de prothrombine 1 et 2, ont également été notées. Dans l'essai sur le marstacimab, on observe qu'aucun événement indésirable particulier n'a été attribué au médicament lui-même. Mais dans l'ensemble des 3 essais, on constate des augmentations des réactions au point d'injection et des événements indésirables attendus dans la population générale (p. ex. infections des voies respiratoires supérieures, maux de tête, douleurs abdominales) et spécifiques à la population hémophile (hémarthrose ou arthralgies), qui sont associés à une hémophilie au long cours.

72.

Other Hemostatic Rebalancing Agents

MOA	Agent	Development Stage	Clinical Trial Progress
Anti-TFPI	MG1113	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> Animal models show restoration of thrombin generation and reduction in bleeds Preclinical and phase 1 data show non-linear PK similar to concizumab NCT05493631: Ascending weekly doses in patients with severe hemophilia; recruiting
	BAX 499	Phase 1	<ul style="list-style-type: none"> Phase 1 trial terminated due to increased bleeding and increased full-length TFPI
	Befovacimab	Phase 2	<ul style="list-style-type: none"> Terminated because of 3 CNS VTEs in phase 2 without concurrent factor (n=24); not targeted to Kunitz domain 1 and 2
Anti-APC	SerpinPC	Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> First in-human study demonstrated safety and preliminary efficacy (reduced ABR) <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 (NCT05789524; PRESent-2); 3 years of extension data with low ABR (n=20); all bleed ABR reported as 1.0 (96% reduction from baseline) Phase 3 trial (NCT05789537; PRESent-3): Open to recruiting for HB-inhibitors in 07/2023
	HAPC1573 → SR604	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> Proof of concept was successful; animal studies showed high bioavailability of SC injected SR604 No ClinicalTrials.gov study identified
Anti-PS	PS siRNA	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown
	Anti-PS mAb	Preclinical	Proof of concept was successful; current status unknown

APC: activated protein C; CNS: central nervous system; mAb: monoclonal antibody; MOA: mechanism of action; PS: protein S; TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Quattrone R, et al. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15:1163. Baghi T, et al. *ASB* 2022. Aboon 188. Mahaling JN. *Fibrin Med (Lausanne)* 2021;9:67626. Jiang M, et al. *Blood Adv* 2022;6:3364-3374. Zhou X-Y, et al. *Nat Commun* 2020;11:2920. Ponce-R, et al. *Blood* 2018;131:1366-1371. Jiang M, et al. *Blood* 2023;142:1671-1681.

Un certain nombre d'autres agents de rééquilibrage sont entrés dans le pipeline d'essais cliniques. Trois agents anti-TFPI sont à l'étude. Pour l'agent MG1113, un essai clinique de phase 1 est terminé et le recrutement est en cours pour la phase suivante. Ses données précliniques et de phase 1 sont similaires à celles d'autres molécules anti-TFPI. Cependant, l'étude de 2 molécules anti-TFPI antérieures a été interrompue en raison d'une augmentation soit des hémorragies, soit des événements thromboemboliques veineux. En ce qui concerne les molécules anti-protéine C activée, c'est le programme d'essais cliniques sur le SerpinPC, actuellement en phase 3, qui est le plus avancé. Les essais cliniques PRESent-3 sont d'ores et déjà ouverts au recrutement. Un certain nombre d'études précliniques est par ailleurs en cours, une

		<p>molécule anti-protéine C activée et 2 molécules anti-protéine S sont ainsi à l'étude.</p>			
73.	<div data-bbox="207 338 878 422" style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px;"> Clinical Practice Implications of Rebalancing Therapies: A Functional Cure? </div> <table border="1" data-bbox="233 436 850 684" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px;">Advantages</th> <th style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px;">Potential Drawbacks/Complications</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding <ul style="list-style-type: none"> – ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia – Allowance of increased physical activity and minor procedures <ul style="list-style-type: none"> • How much is too much? When do we still say "no"? ▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand" ▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs </td> <td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombotic concerns <ul style="list-style-type: none"> – Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers ▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products <ul style="list-style-type: none"> – Best to discontinue prophylaxis product or co-treat ▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns <ul style="list-style-type: none"> – Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants) – Concizumab: Elevated D-dimer </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="233 695 305 709" style="font-size: small; margin-top: 5px;">LFT: liver function test.</p>	Advantages	Potential Drawbacks/Complications	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding <ul style="list-style-type: none"> – ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia – Allowance of increased physical activity and minor procedures <ul style="list-style-type: none"> • How much is too much? When do we still say "no"? ▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand" ▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombotic concerns <ul style="list-style-type: none"> – Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers ▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products <ul style="list-style-type: none"> – Best to discontinue prophylaxis product or co-treat ▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns <ul style="list-style-type: none"> – Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants) – Concizumab: Elevated D-dimer
Advantages	Potential Drawbacks/Complications				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Significant ABR improvement, including joint and traumatic bleeding <ul style="list-style-type: none"> – ADL is no longer the goal for patients, especially younger patients, with hemophilia – Allowance of increased physical activity and minor procedures <ul style="list-style-type: none"> • How much is too much? When do we still say "no"? ▪ QOL reported as improved, however for most trial comparison is "on-demand" ▪ Rebalancing agents with improved/steady-state hemostasis and ease of administration allows for more normalization of activities and ADLs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombotic concerns <ul style="list-style-type: none"> – Adjustment of factor dosing = huge educational change for patients and providers ▪ Major surgical procedures and combination of rebalancing agents and factor products <ul style="list-style-type: none"> – Best to discontinue prophylaxis product or co-treat ▪ AEs/laboratory tests: Expected abnormalities that could affect medical evaluation for other concerns <ul style="list-style-type: none"> – Fitusiran: Elevated LFTs (10 [24%] of 41 participants) – Concizumab: Elevated D-dimer 				

		<p>ignorées ni négligées. Et même les stratégies d'atténuation des risques consistant à recommander des doses de facteur plus faibles pour les hémorragies légères et modérées nécessiteront beaucoup d'efforts de sensibilisation, tant de nos patients que des autres prestataires amenés à examiner nos patients dans des situations d'urgence. Il est nécessaire de commencer à réfléchir davantage aux interventions chirurgicales lourdes et à la façon dont nous allons traiter nos patients dans ces circonstances. Aurons-nous le temps d'arrêter ces traitements prophylactiques de rééquilibrage, ou allons-nous devoir traiter simultanément par agent de rééquilibrage et par facteur ? Encore une fois, ces ajustements du traitement doivent être envisagés à la lumière des circonstances de la procédure chirurgicale. Les anomalies biologiques attendues avec ces médicaments devront elles aussi être surveillées. Nous devons sensibiliser nos patients à l'élévation des paramètres de la fonction hépatique que nous observons avec le fitusiran et à l'élévation des D-dimères observée avec le concizumab, et prendre en compte ces effets dans le contexte de leur santé globale. Ces autres problèmes de santé ou des complications d'autres problèmes de santé devront en outre être considérés lors du choix de l'un ou l'autre médicament pour chaque patient.</p>
--	--	--