

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le jeudi 1 Octobre 2020  
Par Mme Grunewald Alizée**

---

**Nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'Hémophilie A**

---

**Membres du jury :**

**Président / Conseiller de thèse :**

Professeur DUPONT Annabelle, PU-PH, Laboratoire d'Hématologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

**Assesseur :**

Professeur SUSEN Sophie, PU-PH, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Médecine, Université de Lille

**Membre extérieur :**

Docteur PRUVOT Alexandra, Responsable Groupe Médical Hémophilie France, Unité Hématologie Maladies Rares et Produits Etablis, Roche SAS





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques

M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique



### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

---

Rédiger une thèse d'exercice est un travail de longue haleine mais c'est également l'occasion de remercier toutes les personnes qui ont compté dans sa réalisation ainsi que dans mon parcours professionnel. A vous tous, je souhaite exprimer dans les quelques lignes suivantes, toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Mes remerciements sont tout d'abord adressés à **Madame le Professeur Annabelle Dupont**, pour me faire l'honneur d'être ma présidente de jury et ma conseillère de thèse. Merci pour vos nombreux conseils, votre accompagnement et votre disponibilité. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous sur la rédaction de cette thèse.

Je remercie également **Madame le Professeur Sophie Susen** d'avoir accepté de participer à ce jury et d'y apporter son expérience de clinicien. C'est un honneur de pouvoir vous présenter ce travail.

Un grand merci à **Madame le Docteur Alexandra Pruvot**, qui m'épaula depuis bientôt deux ans chez Roche. C'est un plaisir de pouvoir travailler avec toi et je t'adresse tout mon respect.

Je tiens également à saluer et remercier tout particulièrement l'ensemble des équipes Roche Chugai avec qui j'ai eu le privilège de travailler. **Tomoji**, merci de m'avoir fait confiance dans ma prise de fonction, de m'épauler et de me guider. Merci à **Chloé** et **Ilan** pour votre accompagnement au quotidien et votre bonne humeur. C'est un plaisir de travailler avec vous. Une pensée pour tous les autres membres, que je ne peux malheureusement pas tous citer, pour leur soutien, leur motivation et leur gentillesse. Je suis heureuse d'être à vos côtés et de faire partie de l'aventure Hemlibra®.

J'adresse également tous mes remerciements à l'ensemble de mes amis de la faculté de Pharmacie de Lille qui se reconnaîtront. Merci à vous tous pour ces merveilleux moments passés à vos côtés. Ce fut un plaisir de vous côtoyer sur les bancs de la fac et en dehors. J'espère que cela n'était que le préambule d'histoires encore plus exceptionnelles parmi vous. Je vous souhaite de belles carrières et autant de bonheur que vous avez pu m'en apporter.

Je n'oublie pas d'adresser mes plus vifs remerciements à toutes les personnes que j'ai eu la chance de rencontrer dans le département Ophtalmologie de Bayer pour leur accueil chaleureux dans ma découverte du métier de marketeur. Je me suis nourrie de vos expériences et de vos conseils et ai apprécié chacun des moments passés en votre compagnie.

Je remercie aussi vivement toutes les petites mains ayant contribué à l'achèvement de cette thèse, je pense particulièrement à **Aurélié Gaude** et **Kirian Legendre** pour leur aide dans le rassemblement des dernières actualités scientifiques. Merci à **Constance Podda**, ma plus vieille amie, **Claire Clety**, ma marraine de cœur et **Claire Camerlynck**, ma binôme globetrotteuse, pour leurs relectures assidues et leur soutien permanent depuis de nombreuses années.

Pour finir, je tiens à remercier et adresser ma gratitude à l'ensemble de ma famille. **Maman, Papa**, être votre fille est ma plus grande fierté. Je vous remercie de tout cœur de m'avoir accompagnée à chaque étape de mon parcours, de m'avoir soutenue toutes ces années et pour votre amour inconditionnel. Vous m'avez donné la force et l'envie d'aller au bout de mes rêves et de ne jamais baisser les bras. **Olivier**, être ta petite sœur n'aurait pas pu me procurer plus de joie. Tu me donnes l'envie de me surpasser et l'ambition de découvrir de nouveaux horizons. Merci pour ton soutien permanent et je suis fière de rejoindre (enfin) le clan des Docteurs Grunewald.

# Table des matières

Remerciements.....	11
Table des matières .....	12
Abréviations .....	14
Introduction .....	15
<b>Partie I : L'Hémophilie A, retour sur les pratiques d'aujourd'hui.....</b>	<b>18</b>
Hémophilie A.....	19
I. Physiopathologie .....	19
II. Structure du gène du facteur VIII et mutations .....	20
III. Transmission à la descendance .....	21
1) Cas d'un père non atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice .....	22
2) Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère non conductrice .....	22
3) Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice .....	23
IV. Diagnostic.....	23
V. Manifestations cliniques .....	24
Prise en charge en pratique courante .....	28
I. Stratégie thérapeutique et prise en charge .....	28
II. Options Thérapeutiques.....	31
1) Desmopressine .....	31
2) Les concentrés de facteur VIII .....	31
3) Les FVIII à demi-vie prolongées .....	33
4) Les inhibiteurs.....	34
5) Les agents de contournement.....	35
6) Les autres traitements.....	36
<b>Partie II : Emicizumab, une nouvelle ère .....</b>	<b>37</b>
Le début des avancées thérapeutiques avec emicizumab .....	38
I. Présentation de la molécule.....	38
II. Mécanisme d'action .....	39
III. Etudes cliniques .....	41
IV. Emicizumab et Chirurgie.....	59
V. Statut réglementaire du produit .....	61
VI. Posologie .....	62
VII. Les points clés de la molécule à retenir .....	63
<b>Partie III : D'autres molécules en développement.....</b>	<b>64</b>
Fitusiran .....	65

I.	Présentation de la molécule.....	65
II.	Mécanisme d'action .....	65
III.	Etudes cliniques .....	66
1)	Etude de phase I .....	66
2)	Etude phase I-II.....	69
3)	Etudes de phase III.....	71
IV.	Les points clés de la molécule .....	72
	<b>Concizumab .....</b>	<b>73</b>
I.	Présentation de la molécule.....	73
II.	Mécanisme d'action .....	73
III.	Etudes cliniques .....	74
1)	Les études de phase I .....	74
2)	Les études de phase II .....	78
3)	Les études de phase III .....	81
IV.	Les points clés de la molécule .....	82
V.	Conclusion des 3 molécules en développement.....	82
	<b>Partie IV : Vers la voie de la guérison .....</b>	<b>83</b>
	<b>Avancées de la Thérapie Génique .....</b>	<b>84</b>
I.	Un espoir de guérison .....	84
1)	L'hémophilie, un bon candidat .....	84
2)	Historique .....	85
3)	Principe.....	85
II.	Des résultats encourageants .....	88
1)	De nombreuses études en cours .....	88
2)	Les principaux résultats .....	88
III.	Des questions encore sans réponse .....	93
1)	Quel critère principal d'efficacité ? .....	93
2)	Quelles valeurs cibles ?.....	93
3)	Quel critère de durabilité ?.....	93
4)	Immunisation de la population ?.....	94
5)	La sécurité à long terme ? .....	94
6)	Un traitement pour quelle population ? .....	94
7)	Le prix d'un tel traitement ? .....	94
	<b>Conclusion .....</b>	<b>96</b>
	<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>97</b>
	<b>Liste des figures.....</b>	<b>98</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>100</b>

## Abréviations

---

AAV : virus adénoassocié

ABR : annual bleeding rate

ADA : anti-drug antibodies

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

AT : antithrombine

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CRC-MHC : centre de références et de compétences en maladie hémorragique constitutionnelle

EMA : european medicines agency

FAH: facteur anti-hémophilique

FDA : food and drug administration

FVIII : facteur VIII

FVIIIa : facteur VIII activé

ITI : induction à la tolérance immune

MAT : microangiopathie thrombotique

PD : pharmacodynamique

PGR : plan de gestion de risques

PK : pharmacocinétique

TCA : temps de céphaline activé

TF : facteur tissulaire

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

TQ : temps de Quick

TSA : temps de saignement annualisé

TT : temps de thrombine

## Introduction

---

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle caractérisée par un dysfonctionnement ou un déficit isolé pour un facteur de coagulation parmi les facteurs VIII ou IX (1).

On distingue plusieurs types d'hémophilies :

- L'hémophilie A, qui se traduit par l'absence ou le déficit du facteur VIII de coagulation (FVIII)
- L'hémophilie B, qui se traduit par l'absence ou le déficit du facteur IX de coagulation (FIX)

Ces déficits en facteur de coagulation sont à l'origine de troubles de l'hémostase. En effet, l'hémophilie est la deuxième pathologie constitutionnelle de l'hémostase la plus répandue, la première étant la maladie de Willebrand qui se traduit par un dysfonctionnement ou un déficit en facteur de Willebrand (vWF).

On distingue 3 formes d'hémophilie en fonction de l'activité du facteur présent dans le plasma du patient. Elle est qualifiée de (2) :

- **Sévère** si l'activité du facteur est  $< 1\%$  (soit  $< 1$  UI/dL). Cela représente environ 30 % de la population hémophile.
- **Modérée** si l'activité du facteur est comprise entre 1 et 5% (soit de 1 à 5 UI/dL). Cela représente environ 13 % de la population hémophile.
- **Mineure** si l'activité du facteur est comprise entre 5 et 40% (soit de 5 à 40 UI/dL). Cela représente environ 57 % de la population hémophile.

La norme en terme d'activité plasmatique de ces facteurs se situe entre 50 et 150%.

A l'heure actuelle, on recense dans le monde environ 400 000 personnes atteintes d'hémophilie dont près de 7 700 en France. Dans 85% des cas, il s'agit d'une hémophilie A, ce qui représente selon les derniers recensements près de 6 400 personnes en France (2). Cette pathologie concerne 1 cas sur 5 000 nouveau-nés de sexe masculin, soit 1 naissance sur 10 000. En ce qui concerne l'hémophilie B, elle représente 15 % des

cas soit environ 1 500 personnes en France. Elle touche 1 nouveau-né de sexe masculin sur 25 000. L'hémophilie rentre donc dans le cadre des maladies rares.

Cette maladie se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X. Elle touche les hommes dès la naissance. Les femmes peuvent être porteuses de l'hémophilie et la transmettre à leur descendance, on dit alors qu'elles sont conductrices. Elles n'ont en général aucune manifestation clinique. Cependant, nous verrons que dans de très rares cas une femme pourra être atteinte d'hémophilie. Malgré le caractère héréditaire de cette pathologie, dans 30% des cas la maladie est dite « sporadique ». Cela signifie qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux connus, soit parce qu'ils sont méconnus soit parce qu'il s'agit de nouvelles mutations.

D'un point de vue historique, l'hémophilie est connue sous le nom de maladie royale. Elle a traversé les âges et les frontières à cause de sa conductrice la plus célèbre, la reine Victoria d'Angleterre, Impératrice des Indes (règne de 1837 – 1901). Elle donna naissance à 9 enfants, dont 5 filles et 4 garçons (Figure 1). Un de ses fils, Léopold était atteint d'hémophilie. Il est décédé d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 31 ans. Deux de ses filles, Alice et Béatrice étaient également porteuses de l'hémophilie et ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie, d'où l'appellation de « maladie royale ». Une des descendantes de la reine Victoria, Victoria Alice de Hesse épouse du tsar Nicolas II donna naissance en 1904 au tristement célèbre Tsarévitch Alexis Romanov (3). Très vite, les symptômes apparaissent chez cet enfant. Les multiples hémorragies et hématomes ne font que renforcer le sentiment de culpabilité de sa mère qui fera par la suite appeler à Grigori Lefimovitch Raspoutine, dit « Raspoutine », comme guérisseur personnel du petit Alexis. Le tsarévitch n'est finalement pas mort à la suite de sa maladie mais assassiné avec toute sa famille en Sibérie à Ekaterinbourg la nuit du 16 juillet 1918.



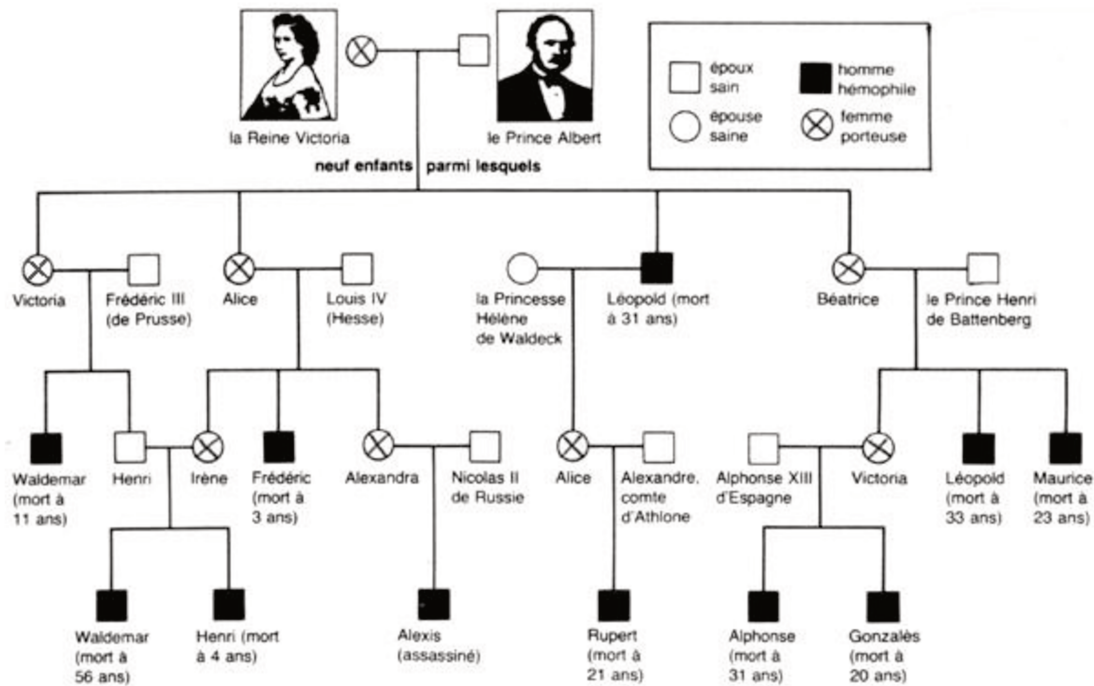


Figure 1 : Arbre généalogique des descendants de la reine Victoria

Pendant près de 90 ans, le mystère sur la « maladie royale » resta complet. Bien que le diagnostic ne fit aucun doute au vu des manifestations cliniques et héréditaires, le type d'hémophilie n'avait quant à lui jamais été déterminé. Ne restant à l'heure actuelle plus aucun descendant vivant de la reine Victoria porteur de la maladie, ce n'est qu'à la découverte des tombes des derniers Romanov que des analyses ont pu être réalisées. C'est ainsi qu'une mutation dans l'intron 3 du facteur IX dans l'ADN du tsarévitch Alexis a pu être mise en évidence, révélant ainsi une hémophilie B derrière la maladie royale (4).

A l'heure actuelle, les traitements disponibles ne permettent pas de guérir de l'hémophilie. La plupart permettent uniquement d'en diminuer les symptômes mais restent très contraignants pour les patients. Nous développerons dans cette thèse les nouvelles thérapies et perspectives thérapeutiques dans l'hémophilie A en décrivant notamment leurs avantages et inconvénients.

Partie I: L'Hémophilie A, retour sur les pratiques d'aujourd'hui

## I. Physiopathologie

L'hémostase est le processus physiologique qui permet d'assurer l'arrêt des hémorragies après une brèche vasculaire en formant un thrombus, et de maintenir le sang à l'état liquide dans les vaisseaux. Suite à une brèche vasculaire, le processus de l'hémostase s'active en 3 grandes étapes. La première est nommée l'**hémostase primaire**. Elle consiste en une vasoconstriction qui provoque la diminution mécanique du calibre des vaisseaux sanguins afin de ralentir le flux sanguin et de faciliter la liaison des plaquettes au niveau du sous endothélium exposé lors de la brèche vasculaire. Les plaquettes vont alors s'activer. Cette activation sera suivie de la formation du clou plaquettaire, on parle également de thrombus plaquettaire. Cette étape a pour but de fermer le plus rapidement possible la brèche vasculaire. Ensuite, nous avons l'étape de consolidation du thrombus par le processus de **coagulation**. Des protéines plasmatiques appelées facteurs de coagulation réagissent en cascade pour former des fibres de fibrine qui renforceront le clou plaquettaire, on parlera alors de thrombus fibrino-plaquettaire (Figure 2). Cette étape conduit à l'arrêt du saignement. L'ultime étape intervient après la réparation de la brèche vasculaire, elle se nomme la **fibrinolyse**. Elle permet la destruction des caillots préalablement formés.

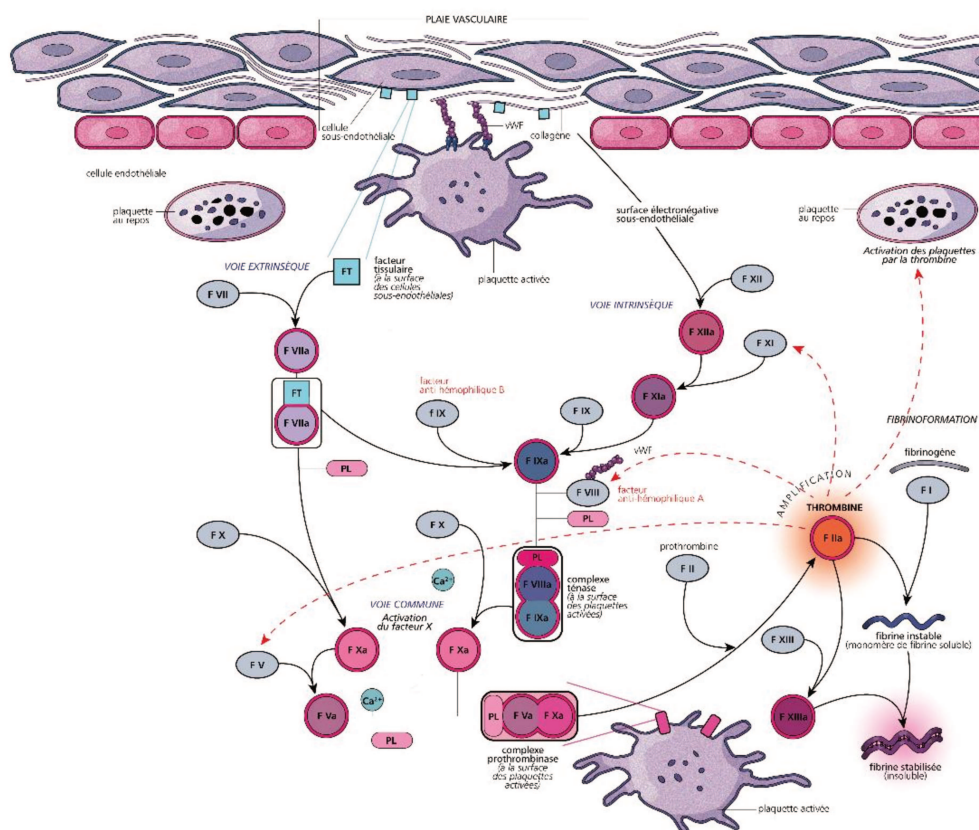


Figure 2 : Cascade de coagulation (5)

Chez les personnes atteintes d'hémophilie A, l'absence ou le déficit partiel du facteur VIII perturbe le processus de la coagulation. La quantité formée de facteur X activé est très insuffisante et la production de thrombine (facteur II activé) n'est pas assez importante à la surface des plaquettes. Ces faibles quantités de thrombine ne permettent pas une consolidation suffisante du clou plaquettaire et la formation du caillot sanguin fibrinoplaquettaire, entraînant ainsi un saignement prolongé chez les patients atteints par cette pathologie (Figure 3).

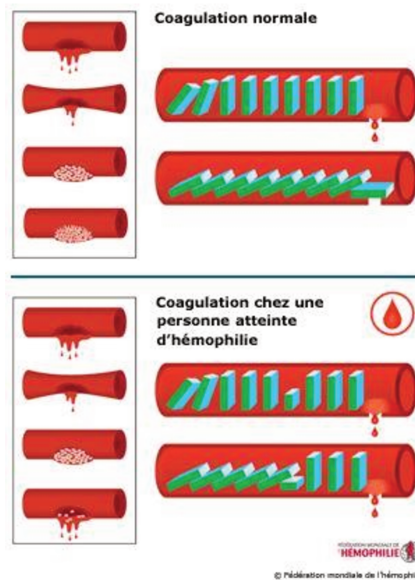


Figure 3 : Physiopathologie de l'hémophilie (6)

## II. Structure du gène du facteur VIII et mutations

Le gène du FVIII se situe dans le bras long du chromosome X (Xq28). Avec ses 186 000 paires de bases et 26 exons, il représente, en terme de taille, 1% de ce chromosome. Le FVIII est ainsi une protéine de 2 332 acides aminés comprenant (Figure 4) :

- 3 domaines A
- 1 domaine B central
- 2 domaines C

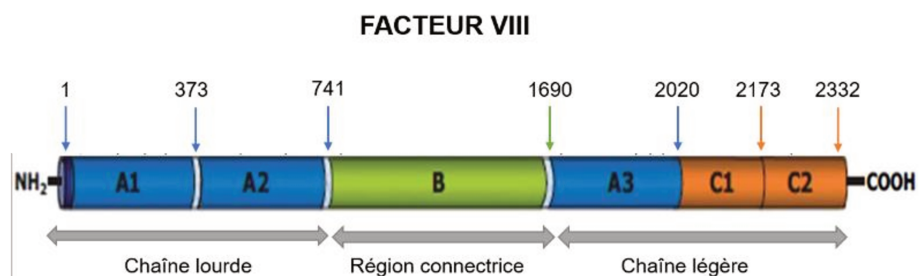


Figure 4 : Structure protéique du facteur VIII

Les anomalies affectant le gène du FVIII incluent des réarrangements de gènes (inversions), des mutations ponctuelles et des larges ou petites délétions de séquences (7).

Les mutations ponctuelles représentent 38% des cas d'hémophilie A. Elles incluent :

- Des **mutations faux sens**, dans 80% des cas, soit la substitution d'un nucléotide par un autre ce qui engendrera une hémophilie A de forme modérée ou mineure.
- Des **mutations non-sens**, dans 14% des cas, avec l'apparition d'un codon stop ne permettant pas une traduction complète de la protéine. Il en résultera les formes sévères de la maladie.
- Des **anomalies d'épissages**, dans 6% des cas.

Dans l'hémophilie A, on retrouve dans 40 à 45% des cas une inversion de l'intron 22. Elle représente la mutation la plus fréquemment observée dans cette pathologie avec un risque accru de développer un inhibiteur. Elle est liée à une recombinaison intrachromosomique entre 2 séquences homologues, l'une sur le gène du FVIII et l'autre en amont à proximité du télomère et se traduit par la synthèse d'une protéine tronquée, non fonctionnelle. Il est également possible d'observer une inversion de l'intron 1 dans 3% des cas ou une délétion de plus de 100 nucléotides dans 3 à 5% des cas.

### III. Transmission à la descendance

L'hémophilie A se transmet selon un mode récessif lié au chromosome X. Une fille recevant, par définition, 2 chromosomes X (1 venant de son père et 1 venant de sa mère), est dite conductrice si elle possède une version mutée du gène que nous appellerons X<sup>h</sup> et une version non mutée X. La transmission se faisant sur un mode récessif, si la personne possède au moins une version non mutée du gène dans son génome, alors elle n'aura pas de manifestations cliniques. En revanche un garçon ne possède qu'un seul chromosome X (lui venant de sa mère), si celui-ci est muté alors le patient sera atteint d'hémophilie et pourra présenter des manifestations cliniques. Ainsi, on peut observer 3 cas distincts sur la transmission génétique de l'hémophilie à sa descendance.

### 1) Cas d'un père non atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice

Le père transmettra son chromosome X à ses filles et son chromosome Y à ses garçons. La mère est porteuse du gène muté ( $X^h$ ) mais a dans son génome une autre version du gène normal ( $X$ ), elle n'est donc pas atteinte. Elle transmettra soit son gène muté ( $X^h$ ) soit son gène non muté  $X$  à ses enfants. Ainsi, une fille sur deux sera porteuse de la mutation et donc conductrice et un garçon sur deux sera atteint d'hémophilie (Figure 5).

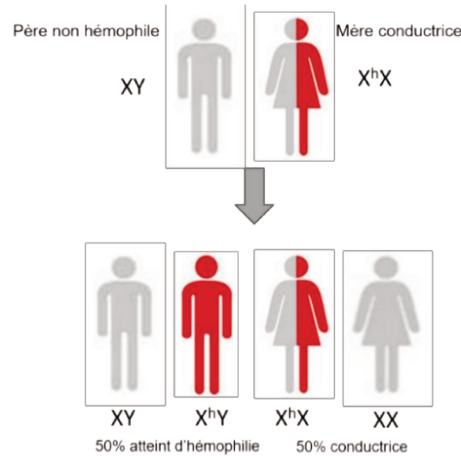


Figure 5 : Cas d'un père non atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice

### 2) Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère non conductrice

Le père atteint d'hémophilie transmettra à l'ensemble de ses filles son gène muté  $X^h$  et son gène Y à ses fils. La femme non conductrice, elle, transmettra à tous ses enfants une version non mutée du gène X. Ainsi, toutes les filles seront porteuses du gène muté  $X^h$ , elles seront donc conductrices de l'hémophilie et pourront à leur tour transmettre ce gène à leur descendance. En revanche, les garçons ne seront pas atteints (Figure 6).

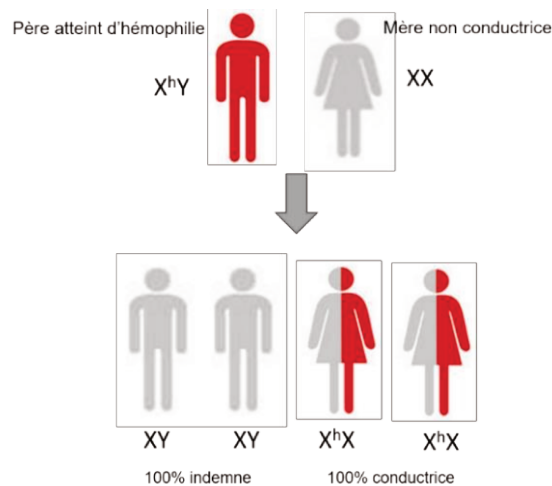


Figure 6 : Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère non conductrice

### 3) Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice

Il s'agit d'un cas rarissime. Les 2 parents possèdent dans leur génome une version du gène muté  $X^h$ . Dans ce cas, les filles présentent les gènes mutés ( $X^hX^h$ ) et seront donc atteintes d'hémophilie. Le père transmettra son gène muté à toutes ses filles et la mère transmettra son gène muté 1 fois sur 2. Ainsi, 50% des garçons seront atteints d'hémophilie, 100% des filles de ce couple seront conductrices dont 50% des filles seront atteintes de l'hémophilie (Figure 7).

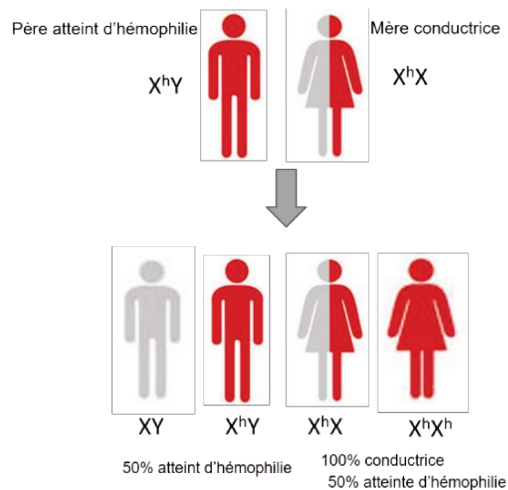


Figure 7 : Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice

## IV. Diagnostic

Les circonstances diagnostiques d'une hémophilie sont principalement une exploration d'un syndrome hémorragique, lors d'une enquête familiale où l'hémophilie est déjà connue ou de manière fortuite à la suite d'un bilan systématique.

Lors d'un bilan d'hémostase chez un patient atteint d'hémophilie, on observe un allongement isolé du Temps de Céphaline Activée (TCA). En revanche, les autres paramètres ne seront pas touchés. Ainsi, le Temps de Quick (TQ), le Temps de Thrombine (TT), la numération plaquettaire et le temps d'occlusion PFA 100® seront normaux.

Ensuite, afin de confirmer le diagnostic, on pratique des dosages spécifiques en facteur de coagulation par, en première intention, une mesure de l'activité coagulante (par dosage chromométrique). Un dosage de l'activité par dosage chromogénique et une mesure du taux antigénique (par ELISA, le plus souvent) sont réalisés dans un second temps pour typer le déficit. Dans le cas d'une hémophilie A, nous observerons une activité plasmatique

en FVIII inférieure aux valeurs normales. Ce taux définira le stade de gravité de la maladie : sévère, modérée ou mineure. Une analyse par biologie moléculaire du gène du FVIII viendra compléter ces analyses.

Il est possible de réaliser dans le cadre d'une grossesse un diagnostic prénatal afin de détecter une éventuelle hémophilie chez le fœtus et pouvoir proposer aux parents, dans le cas d'une forme sévère, une interruption thérapeutique de grossesse. Différentes méthodes diagnostiques peuvent être mises en œuvre selon le stade de la grossesse :

- Le prélèvement des trophoblastes ou biopsie des villosités choriales. Il s'agit de la méthode la plus fréquemment utilisée pour le diagnostic prénatal de l'hémophilie et d'autres troubles de coagulation héréditaires (effectué entre 11 et 14 semaines de gestation)
- L'amniocentèse (effectuée entre 15 et 20 semaines de gestation)
- Le prélèvement de sang fœtal (effectué après 20 semaines de gestation)

## V. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont en fonction de l'intensité du déficit en facteur. Elles sont principalement caractérisées par des **épisodes hémorragiques** qu'ils soient internalisés ou externalisés. Dans les formes sévères, les manifestations hémorragiques sont le plus souvent spontanées ou secondaires à des traumatismes minimes dans les articulations ou les muscles, apparaissant généralement vers l'âge de la marche. Seules 30% des hémorragies intra-articulaires (hémarthroses) sont liées à un traumatisme identifié. Pour les formes modérées, les saignements spontanés sont occasionnels. Les saignements sont prolongés lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale. Pour finir, dans les formes mineures, en général, les hémorragies n'apparaissent qu'après un traumatisme majeur ou une intervention chirurgicale parfois lors d'une intervention dentaire. Le saignement spontané est rare. Si les manifestations cliniques de l'hémophilie A ne sont pas présentes dès la naissance, il est fréquent que le diagnostic des formes modérées ou mineures d'hémophilie A soit posé plus tardivement dans l'enfance, voire à l'âge adulte, du fait de la rareté des manifestations hémorragiques et de l'absence d'histoire familiale. Les formes sévères sont diagnostiquées en général vers l'âge de 1 an lorsque l'enfant commence à marcher.



Parmi les sites de saignement, on retrouve en termes de fréquence tout d'abord les hémarthroses, avec une fréquence de 70 à 80%. Ensuite, avec une fréquence de 10 à 20%, on retrouve des saignements musculaires. Enfin les autres saignements majeurs représentent 5 à 10% des saignements (cou/gorge et gastro-intestinal). Et pour finir, les saignements du système nerveux central sont observés chez moins de 5% des patients.

Il est possible de classer les symptômes et complications hémorragiques en 2 grandes catégories selon leur localisation.

### 1) Localisations cutanées et musculaires

On y trouve principalement les ecchymoses, les hématomes et les saignements extériorisés tels que les saignements de nez (épistaxis), de gencives (gingivorragies), dans les urines (hématuries) et digestifs (hématémèses, rectorragies, mélaena).

Les hématomes peuvent être superficiels et localisés au niveau du tissu sous-cutané :

- Paroi thoracique
- Paroi abdominale
- Zone lombaire
- Face antérieure de la jambe
- Face externe du bras ...

Mais ils peuvent également être plus profonds et plus dangereux (Figure 8). Les hématomes profonds sont en général musculaires. Lorsqu'ils sont volumineux ils peuvent être associés à une anémie aigüe ou un œdème important. Certains hématomes peuvent alors mettre en danger le pronostic vital du patient en raison de leur localisation tels que les hématomes :

- compressifs vasculaires (hématome de la bouche ou du cou engendrant des troubles de la déglutition et une obstruction des voies respiratoires)
- neurologiques (hématome du psoas et paralysies crurales)

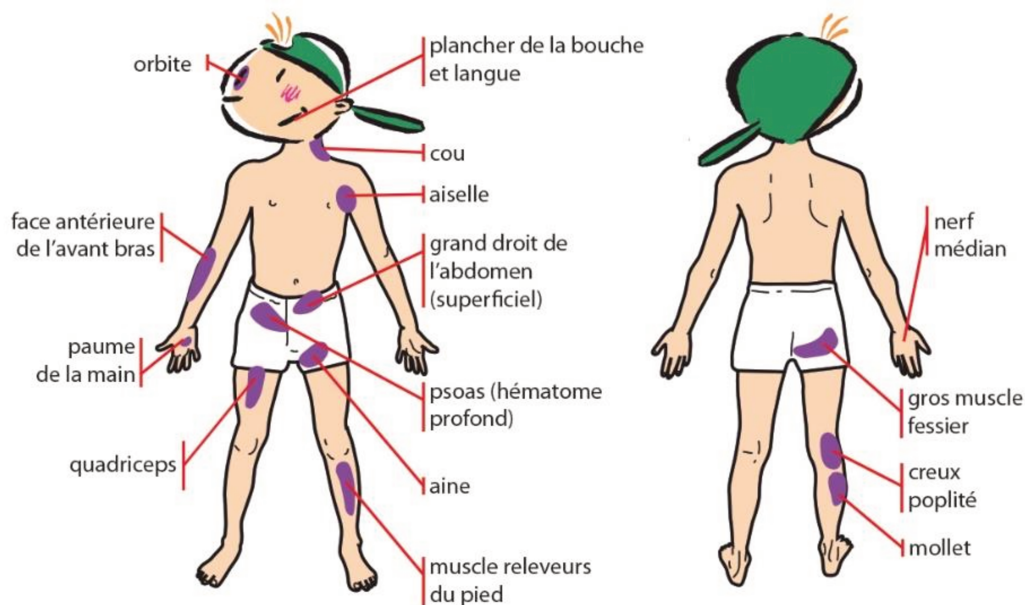


Figure 8 : Localisation des principaux hématomes

Lorsqu'ils sont insuffisamment traités, les hématomes peuvent se compliquer en pseudotumeurs hémophiliques avec érosion des structures osseuses sous-jacentes nécessitant parfois une exérèse chirurgicale. Dans de très rares cas, ces tumeurs peuvent se rompre et engendrer une hémorragie massive.

Les hémorragies digestives sont 5 à 10 fois plus fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie que dans la population générale non exposée à des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles peuvent révéler des lésions sous-jacentes du tube digestif : ulcère, gastrite, varice œsophagienne, etc.

## 2) Localisations ostéo-articulaires

Les principales complications ostéo-articulaires sont :

- Des hémarthroses (épanchements de sang dans l'articulation)
- Des hydarthroses (épanchements de liquide articulaire)
- Des arthrites (inflammations de l'articulation)
- Des arthroses (usures de l'articulation)
- Des arthrites septiques (infections de l'articulation)
- Des arthropathies chroniques (maladies constantes de l'articulation)

Les hémarthroses sont les hémorragies les plus fréquentes de l'hémophilie sévère. Elles apparaissent généralement chez l'enfant dès l'apprentissage de la marche. Elles peuvent toucher toutes les articulations mais surtout les genoux (45%), les coudes (30%) et les chevilles (15%). Elles se traduisent d'un point de vue clinique par une douleur d'intensité croissante, un gonflement articulaire et un épanchement sanguin à l'intérieur de la synoviale. La répétition d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut entraîner des lésions cartilagineuses puis osseuses destructrices et irréversibles. On parle alors d'arthropathie chronique aussi appelé arthropathie hémophilique pouvant entraîner un handicap sévère chez le patient. Des interventions chirurgicales sont possibles afin de ralentir l'évolution (synoviorthèse, synovectomie), de corriger les déformations (ostéotomies) ou de réparer les articulations (arthroplasties ou prothèses). Un des enjeux du traitement substitutif de l'hémophilie est de prévenir ou de ralentir l'apparition de cette arthropathie.

Pour finir, on peut observer dans de rares cas (<5%), des hémorragies du système nerveux central que l'on nomme également hémorragies intracrâniennes (8). Elles constituent l'accident hémorragique le plus grave chez une personne atteinte d'hémophilie et la principale cause de mortalité (en dehors des maladies infectieuses telles que le VIH ou le VHC transmises dans les années 1980-1990 par des transfusions contaminées). Le risque d'hémorragie intracrânienne est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale avec un risque important de séquelles observées dans près de 75% des cas. Dans 2 cas sur 3, les hémorragies intracrâniennes surviennent chez des patients ayant une forme sévère, dont la moitié d'entre eux ont moins de 15 ans et plus de 65% suivant un traumatisme. Chez les hémophiles sévères, elles peuvent être spontanées ou faire suite à un traumatisme mineur. C'est donc une raison suffisante pour considérer un traitement prophylactique.

### I. Stratégie thérapeutique et prise en charge

#### 1) Stratégie thérapeutique

Il existe différents types de traitements de l'hémophilie.

D'une part, il y a les **traitements épisodiques ou à la demande**. Ils sont utilisés lors d'un accident hémorragique. Ils doivent être débutés le plus tôt possible après la survenue des signes cliniques. Ils visent à stopper rapidement l'hémorragie et à prévenir des séquelles. Le nombre d'injections peut varier en fonction de l'importance du saignement. Les résultats en termes d'efficacité d'un traitement à la demande ou épisodique ont montré leurs limites sur la prévention des séquelles articulaires à moyen voire long terme ainsi que sur la qualité de vie des jeunes adultes hémophiles.

D'autre part, des **traitements préventifs ou prophylactiques** peuvent être mis en place. Ils ont pour objectif principal de maintenir un taux de facteur VIII de remplacement suffisant dans le sang du patient. Les injections se font sur un rythme régulier et systématique. La prophylaxie est définie comme standard de soin chez les enfants atteints d'hémophilie sévère (9).

Différents stades de prophylaxie sont définis :

- **Prophylaxie primaire**, traitement régulier et continu chez le jeune enfant hémophile A sévère avant l'âge de 2 ans et avant la survenue de la 2<sup>e</sup> hémarthrose.
- **Prophylaxie secondaire**, traitement régulier et continu chez l'enfant ou adulte mis en place après au moins 2 hémorragies de grosses articulations, mais avant l'apparition d'une maladie articulaire.
- **Prophylaxie tertiaire**, traitement régulier et continu débuté après l'apparition d'une maladie articulaire en vue de prévenir d'autres lésions.
- **Prophylaxie intermittente ou périodique**, traitement administré pendant de courtes périodes pour prévenir les saignements (par exemple en vue d'une intervention chirurgicale).

Selon les recommandations internationales et françaises, il est préconisé de mettre en place une prophylaxie primaire de longue durée initiée précocement afin de prévenir les hémarthroses spontanées, l'apparition d'articulation cible, l'apparition d'arthropathie à long terme et d'améliorer la qualité de vie (10). Chez les patients qui n'auraient pas bénéficié

d'une prophylaxie primaire, une prophylaxie secondaire sera initiée pour les mêmes raisons. Les recommandations françaises préconisent par ailleurs une intensification progressive par paliers afin d'éviter le sur-traitement des patients avec un phénotype atténué (Tableau I).

**Tableau I :** Recommandations de la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles) concernant les paliers d'un traitement prophylactique d'un sujet hémophile A

Posologie	
Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine
Palier 2	30 UI/kg 2 fois par semaine
Palier 3	30 UI/kg 3 fois par semaine à jours fixes ou 30 UI/kg toutes les 72 heures
Palier 4	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

## 2) Prise en charge

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante de la qualité de vie de la personne (11) :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements, en particulier les hémarthroses,
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie,
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie hémophilique,
- Prévenir, dépister et traiter la douleur,
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement,
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs,
- Proposer un accompagnement éducatif au patient et/ou aux parents,
- Proposer un accompagnement psychologique.

Les patients atteints d'hémophilie sont suivis dans les Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). On en compte actuellement 30 en France (Figure 9). Ces structures ont pour mission de prendre en charge les patients de manière globale (diagnostic, surveillance biologique, choix de la stratégie thérapeutique, suivi thérapeutique, accueil aux urgences) ainsi que d'informer et d'aider les autres structures de soins. Elles doivent assurer l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage (enseignement, information, conseils) (7).

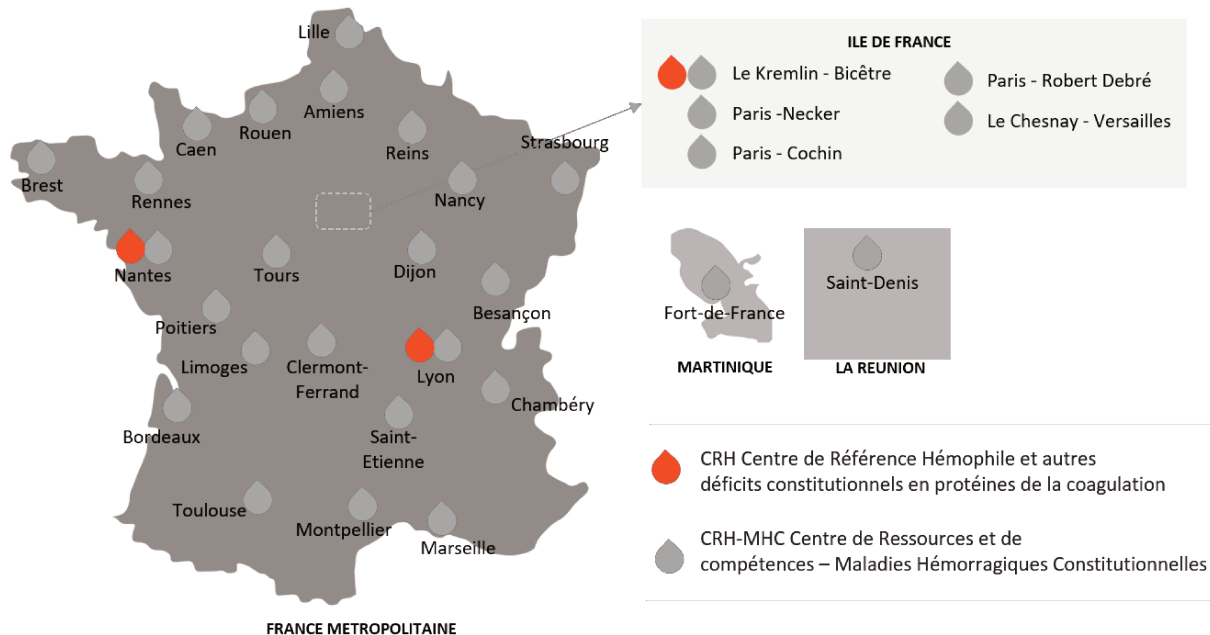


Figure 9 : Localisation en France des centres spécialisés dans le traitement de l'Hémophilie (12)

Les patients recevront dès l'annonce du diagnostic une carte identifiant le type et le degré de sévérité de l'hémophilie ainsi qu'un carnet de santé afin d'assurer un suivi optimal du patient dans l'ensemble du parcours de soins. Les patients atteints d'hémophilie sont amenés à voir beaucoup de professionnels de santé au cours de leur vie (médecins, infirmières, kinésithérapeutes, biologistes, pédiatres, dentistes, rhumatologues, psychologues...). Ces outils sont donc là pour améliorer la prise en charge et la communication entre toutes les parties.

Les patients hémophiles deviennent très rapidement acteurs dans leur maladie. Ils apprendront à reconnaître les signes évocateurs d'une hémorragie et à éviter les situations à risque telles que les sports de combat. De plus, ils doivent connaître ce qui est à proscrire dans leur condition. Par exemple, il faut proscrire l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires type aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et la prise de température rectale.

L'hémophilie est totalement prise en charge par la sécurité sociale. Elle est considérée comme une affection longue durée (ALD n°11).

## II. Options Thérapeutiques

Parmi les options thérapeutiques actuelles utilisées dans la prise en charge de l'hémophilie, on distingue, les Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH), FVIII, employés à visée substitutive de la protéine déficitaire, et les médicaments contournant ou mimant l'action de la protéine déficitaire, on parle alors d'agents « by- passant ». D'autres traitements hémostatiques sont utilisés de façon non spécifique à l'hémophilie A tels que l'acide tranexamique et la desmopressine (11).

### 1) Desmopressine

L'acétate de desmopressine ou DDAVP est le traitement principal dans les hémophilies A mineures à modérées pour traiter les saignements mineurs. Il s'agit d'un analogue synthétique d'une hormone hypophysaire antidiurétique naturelle nommée la vasopressine. La desmopressine stimule la libération de facteur Willebrand et de FVIII stockés par l'endothélium vasculaire ce qui augmente ainsi les taux circulants de FVIII dans le sang.

Il existe 2 spécialités pharmaceutiques composées de desmopressine :

- Minirin®, par Ferring Pharma administré en injection lente par voie intra-veineuse.
- Octim Spray®, par le laboratoire CSL Behring administré en pulvérisation nasale.

### 2) Les concentrés de facteur VIII

Les concentrés de facteur VIII sont les traitements de référence de l'hémophilie A. Il s'agit de traitements substitutifs. Ainsi, ils ont pour but d'apporter du FVIII aux patients afin de palier à leur déficit en ce facteur et de restaurer la coagulation. Il s'agit de traitements efficaces mais lourds pour le patient, d'une part, par leur voie d'administration en injection intraveineuse et d'autre part, par la fréquence des injections. La demi-vie moyenne des différents FVIII thérapeutiques est d'environ 8 à 12 heures. On distingue 2 catégories de concentrés de FVIII en fonction de leur origine.

#### a- Les FVIII plasmatiques

Les concentrés de facteur FVIII d'origine plasmatique sont fabriqués à partir de plasma humains issus des dons de sang. Ils appartiennent à la classe des médicaments dérivés du sang (MDS).

On compte actuellement 2 spécialités disponibles en France.

- Le Factane® produit par le laboratoire LFB
- L'Octane® produit par le laboratoire Octapharma

Il y a également l'Haemate P® de CSL Behring, en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Bien qu'il n'y ait aucune recommandation préférentielle sur l'utilisation d'un concentré de facteur FVIII recombinant plutôt que plasmatisque, l'histoire du sang contaminé entre les années 1980 et 1990 a fortement remis en question l'utilisation des produits plasmatisques. Aujourd'hui, la sélection des donneurs et les méthodes d'inactivation virales appliquées au FVIII ont pratiquement éliminé ce risque infectieux. Cependant cette histoire reste ancrée dans la mémoire des patients et peut avoir un impact sur leur choix thérapeutique. C'est pourquoi on remarque une utilisation bien plus fréquente des traitements recombinants face à ceux d'origine plasmatisque, de l'ordre de 84%.

#### b- Les FVIII recombinants

Ils sont produits par génie génétique. On les obtient en introduisant le gène du FVIII dans des cellules de hamster ou humaines. Les cellules souches ainsi obtenues sont ensuite cultivées sur des milieux de fermentation.

On trouve plusieurs spécialités en fonction de l'origine des cellules animales :

##### **Cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)**

- Advate® octocog  $\alpha$  par Shire en 2004
- Novoeight® turoctocog  $\alpha$  par Novonordisk en 2013
- Refacto® moroctocog  $\alpha$  par Pfizer en 1999

##### **Cellules de rein d'hamster nouveau-né (BHK)**

- Kogenate® octocog  $\alpha$  par Bayer en 2000
- Helixate® octocog  $\alpha$  par CSL Behring en 2000
- Kovaltry® : qui remplace Kogenate par Bayer en 2016
- Iblis® : qui vise à remplacer Helixate® par CSL Behring en 2016

##### **Cellules embryonnaires humaines de rein (HEK)**

- Nuwiq® simoctog  $\alpha$  par Octapharma en 2014



### 3) Les FVIII à demi-vie prolongées

Les FVIII à demi-vie prolongées ont été développés dans le but de réduire la fréquence des administrations. La répétition des injections peut être pour certains patients un frein dans l'adhésion au traitement. En diminuant la fréquence des injections, nous pouvons imaginer une meilleure adhésion du patient à son traitement et possiblement une meilleure observance.

Lorsque l'on modifie la structure du FVIII, il faut également faire attention à l'immunogénicité de la nouvelle formulation afin de minimiser le risque de formation d'inhibiteurs.

Les méthodes étudiées pour prolonger la demi-vie du facteur incluent :

#### a- La Fusion du Fc

Cette technique a été largement utilisée pour prolonger la demi-vie des protéines thérapeutiques. Le domaine Fc de l'immunoglobuline G (IgG) est fusionné génétiquement à la protéine thérapeutique. La liaison du domaine Fc au récepteur Fc néonatal, nommé FcRn, diminue la dégradation lysosomale et permet un recyclage dans la circulation. Le rFVIII-Fc est composé d'une seule molécule de FVIII fusionnée au domaine Fc de l'IgG humaine.

En France, la seule spécialité pharmaceutique disponible est l'Elocta® efmoroctocog  $\alpha$  du laboratoire Sobi. C'est le premier FVIII à demi-vie prolongée ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe en 2015. Ce produit a une demi-vie de 19 heures (13).

#### b- La PEGylation

La PEGylation est elle aussi très utilisée pour les protéines thérapeutiques pour de nombreuses raisons. Elle permet de prolonger la demi-vie de la protéine. Elle inhibe la digestion enzymatique. De plus, cette technique permet de bloquer l'interaction avec les récepteurs de la clairance.

Parmi les FVIII pegylés on trouve l'Adynovate® de Shire qui a été approuvé aux Etats Unis en novembre 2015 par la Food and Drug Administration (FDA). Cependant il n'est toujours pas commercialisé en France. Plus récemment, en Novembre 2018, Jivi® (BAY 94-9027) du laboratoire Bayer a également obtenu une AMM. Une autre molécule est actuellement à l'essai, le N8-GP de Novo Nordisk en phase III.

### c- FVIII à chaîne unique

Les molécules recombinantes à chaîne unique lient les chaînes lourdes et légères essentielles du rFVIII. Les molécules rFVIII comportent une chaîne lourde et une chaîne légère, qui peuvent être dissociées. Chez les patients atteints d'Hémophilie A sévère, le rFVIII à chaîne unique a démontré une affinité de liaison accrue pour le facteur Willebrand et une demi-vie améliorée.

En janvier 2017, l'Afstyla® Ionoctocog  $\alpha$  du laboratoire CSL Behring a obtenu une AMM.

### 4) Les inhibiteurs

Certains patients hémophiles A développent un inhibiteur, c'est-à-dire un anticorps neutralisant dirigé contre le FVIII. Il s'agit de la complication la plus grave du traitement de l'hémophilie. Ces anticorps anti-FVIII administrés inhibent l'activité pro-coagulante du FVIII thérapeutique et rendent inefficaces le traitement de substitution à la demande ou en prophylaxie avec de graves implications sur la morbi-mortalité des patients.

L'incidence de la formation des inhibiteurs est 4 fois plus fréquente dans les formes sévères d'hémophilie que dans les formes modérées ou mineures. La formation d'inhibiteurs concerne 25-30% des patients atteints d'hémophilie A sévères et apparaît essentiellement au cours des 15 à 20 premiers jours d'exposition aux produits de substitution. Pour les formes non sévères, la fréquence est plutôt de 5 à 10% et l'apparition se fait dans les 50 premiers jours d'exposition. On distingue d'autres facteurs de risque dans le développement d'un inhibiteur : les facteurs génétiques regroupant ethnie et antécédents familiaux ainsi que les facteurs de risques liés aux traitements.

Afin de détecter la présence d'un inhibiteur chez un patient et le cas échéant de le quantifier, on réalise la méthode de Bethesda. C'est le test de référence qui permet de mesurer, à partir d'un prélèvement sanguin, la neutralisation de l'activité coagulante du FVIII d'un plasma de patient hémophile comparé à un plasma normal. L'unité Bethesda (UB) est l'unité employée pour titrer les anticorps anti-FVIII. Elle représente la quantité d'inhibiteur dans 1 mL de plasma capable de neutraliser, dans le cas de l'hémophilie A, 50% du FVIII rapportée à la concentration d'un plasma normal après 2h d'incubation. Un inhibiteur est présent si le titre est supérieur à 0.6 UB/mL.

On distingue 2 catégories d'inhibiteurs :

#### a- Les forts répondeurs

Dans ce cas, les patients ont un titre d'anticorps anti-FVIII supérieur ou égal à 5 UB/mL. Ce titre élevé baisse progressivement en l'absence de nouvelle stimulation antigénique mais réapparaît et peut augmenter très fortement en cas de nouvelle exposition. On appelle ce phénomène une réponse anamnésique. Donc, même si le taux d'inhibiteur redevient bas voire indétectable, la capacité à le produire reste intacte.

#### b- Les faibles répondeurs

Les patients ont un titre d'anticorps anti-FVIII inférieur à 5 UB/mL. Ils sont faiblement influencés par l'exposition au FVIII et une partie de l'inhibiteur peut disparaître spontanément. Ainsi, si le titre de l'inhibiteur est bas voire indétectable, une nouvelle exposition n'entraînera pas forcément de nouvelle stimulation.

Pour finir, chez les patients ayant développé un inhibiteur on préconise la mise en place d'un protocole d'induction à la tolérance immune (ITI). Le but est d'éradiquer l'inhibiteur par des injections répétées de FVIII avec ou sans immunosuppresseur. Cette technique n'est pas efficace à 100%. De plus, c'est un traitement extrêmement lourd avec des injections parfois quotidiennes pendant plusieurs mois voire années, la plupart du temps chez des jeunes enfants ce qui nécessite de mettre en place une chambre implantable. Il existe un risque de rechute de l'ordre de 12% à 1 an et de 32% à 5 ans. Mais à l'heure actuelle c'est le seul traitement permettant d'éradiquer un inhibiteur.

#### 5) Les agents de contournement

Il s'agit de traitements pour traiter et prévenir des hémorragies. Ils sont réservés aux patients qui ont développé un inhibiteur du FVIII. On les connaît aussi sous le nom d'agents by-passants. Ces produits court-circuitent le FVIII dans la cascade de coagulation.

En France, 2 spécialités pharmaceutiques sont actuellement disponibles.

#### a- Feiba® aPCC du laboratoire Shire

Il s'agit d'un concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé qui apporte les formes activées et non activées de facteurs de la coagulation de synthèse vitamine K dépendants, c'est-à-dire les facteurs II, VII, IX et X. Ce traitement est d'origine plasmatique. Sa demi-vie est de 8 à 10 heures mais le volume d'injection est très important, de l'ordre de 20 mL.

#### b- Novoseven® rFVIIa du laboratoire Novonordisk

La molécule est l'eptacog  $\alpha$ . C'est un traitement d'origine recombinant synthétisé par les cellules BHK. Il active directement le facteur VII à la surface des plaquettes et a une demi-vie d'environ 2h. Le volume d'injection est plus faible que le Feiba®, de l'ordre de 5 mL.

L'efficacité de ces 2 traitements est moins certaine qu'avec les concentrés de facteur VIII avec 10 à 20% de saignements non contrôlés. De plus, le risque de thromboses est rare mais régulièrement décrit avec l'utilisation de ces 2 types de concentrés. Pour finir, il n'existe aucun marqueur biologique corrélé à l'efficacité du traitement et les coûts sont très supérieurs aux coûts des concentrés de FVIII.

### 6) Les autres traitements

Dans la classe des antifibrinolytiques, on trouve l'acide tranexamique. Utilisé seul ou en association, il permet de contrôler les saignements muqueux en développant une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques. On l'utilise donc dans la prise en charge des accidents hémorragiques dus à une hyperfibrinolyse. Dans le cas de l'hémophilie, il est indiqué dans les extractions dentaires et hémorragies gingivales pour empêcher ou diminuer les hémorragies. En France il est commercialisé sous le nom d'Exacyl® ou Spotof®. Ce produit est disponible en comprimé, solution buvable et solution injectable.

## Partie II : Emicizumab, une nouvelle ère

## Le début des avancées thérapeutiques avec emicizumab

---

Afin de pallier aux inconvénients des traitements actuels jugés souvent trop lourds et trop contraignants pour le patient, de nouvelles perspectives thérapeutiques ont fait leur apparition. Les chercheurs se tournent vers de nouvelles classes d'agents thérapeutiques. Ces agents sont basés sur des technologies innovantes capables d'améliorer le potentiel hémostatique du patient indépendamment de l'administration de facteurs de remplacement. Ils visent à augmenter la coagulation, c'est le cas d'emicizumab, ou à inhiber les voies anticoagulantes comme pour fitusiran et concizumab (14).

Nous analyserons dans ce chapitre emicizumab, la seule molécule actuellement disponible sur le marché français qui annonce une nouvelle ère dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A. Les deux autres molécules seront développées dans le chapitre suivant.

### **I. Présentation de la molécule**

La première molécule entrant dans ces nouvelles thérapies de l'hémophilie A est l'emicizumab. Il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale humanisée modifiée d'isotype IgG 4 avec une structure bispécifique, issue de la recherche du laboratoire Chugai Pharmaceutical, membre du groupe Roche. L'emicizumab, aussi connu sous le nom d'ACE910, a été identifié parmi plus de 40 000 anticorps bispécifiques dans le cadre d'un programme de développement multidimensionnel complexe.

Il est administré par injection sous-cutanée une fois par semaine à une fois par mois, selon le schéma thérapeutique, et sa demi-vie est de 4 à 5 semaines.

L'emicizumab est commercialisé en France sous la forme d'une co-promotion par les entreprises Roche et Chugai sous le nom de Hemlibra®.

## II. Mécanisme d'action

L'emicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique qui rapproche les FIX et FX en l'absence de FVIII (Figure 10). Physiologiquement, dans la cascade de la coagulation, une fois activé par la thrombine, il se forme un complexe FIXa-FVIIIa colocalisé à la surface des plaquettes activées riche en phospholipides anioniques. Le FVIIIa pourra alors diriger ses domaines A2 face au domaine protéase du FIXa. Ce domaine A2 contribue non seulement à la stabilisation mais aussi à l'orientation optimale du site actif du FIXa. Cette position permettra au FVIIIa de jouer le rôle de cofacteur et de faire le lien entre le FIXa et le FX. Ainsi, la réaction entre l'enzyme et son substrat sera potentialisée et conduira à la formation de FXa nécessaire pour poursuivre la cascade de coagulation.

L'emicizumab mime le FVIIIa. Il se lie au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa nécessaire pour une hémostase efficace, c'est-à-dire qu'il rapproche les facteurs IXa et X pour faciliter l'activation du FX.

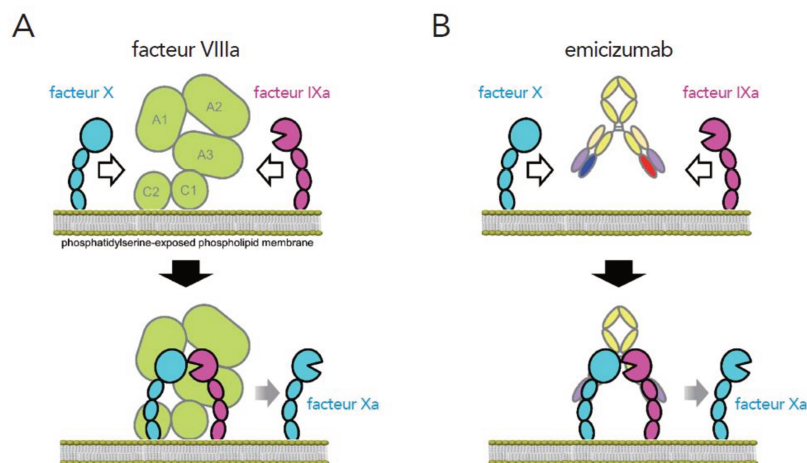


Figure 10 : Comparaison du mécanisme d'action physiologique du facteur VIIIa (A) et de celui d'Hemlibra®(B) (15)

L'emicizumab se lie au domaine EGF-like 1 sur le FIXa et au domaine EGF-like 2 sur le FX (Figure 11).

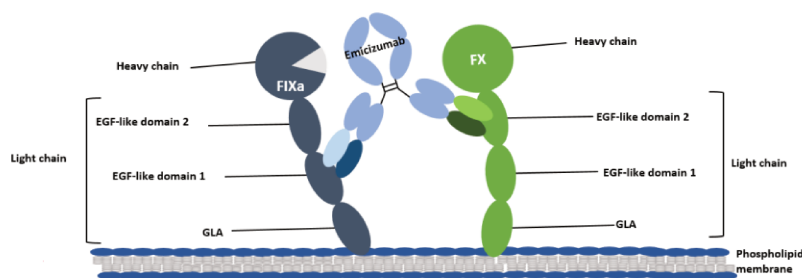


Figure 11 : Schéma des sites de liaison de l'emicizumab sur le facteur IXa et le facteur X (adapté de (16))

Bien que l'emicizumab mime l'action du facteur VIII, de nombreuses différences entre cette molécule et le facteur VIII activé existent (Figure 12). L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII. Par conséquent, il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.

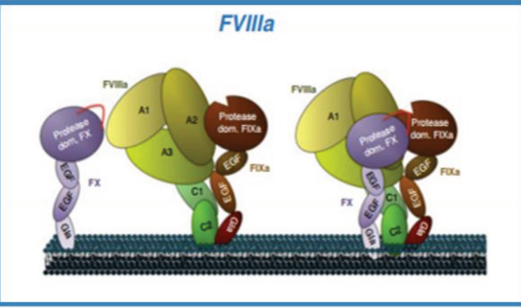
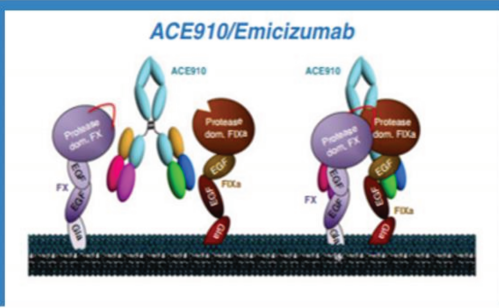
	
Plusieurs sites d'interaction	Site d'interaction unique
Haute affinité pour l'enzyme et le substrat (de l'ordre du nanomolaire)	Faible affinité pour l'enzyme et le substrat (de l'ordre du micromolaire)
Spécifique au FIXa et FX ( pas de liaison au FIX et FXa)	Pas de distinction entre zymogène et l'enzyme (FIX vs FIXa et FX vs FXa)
Activité cofacteur complète <ul style="list-style-type: none"> <li>• favorise la fixation aux phospholipides</li> <li>• stabilise le site actif du FIXa</li> <li>• relie FIXa à FX</li> </ul>	Activité cofacteur partielle <ul style="list-style-type: none"> <li>• relie FIXa à FX</li> </ul>
L'enzyme et le substrat sont en excès par rapport au cofacteur	l'anticorps est en excès par rapport à l'enzyme et au substrat
FVIIIa a un mécanisme on/off	L'emicizumab n'a pas de mécanisme on/off
Haut niveau d'autorégulation	Faible niveau d'autorégulation

Figure 12 : Comparaison entre le facteur VIIIa et l'emicizumab (adapté de (17))

Du fait de sa nature et son mécanisme d'action, l'emicizumab a un impact sur les résultats des examens biologiques de la coagulation (Tableau II). Contrairement au FVIII, l'emicizumab n'a pas besoin d'être activé par la thrombine pour acquérir son activité de cofacteur. Ainsi, il affecte les résultats des examens de la coagulation basés sur la voie intrinsèque de la coagulation dont principalement le TCA et les dosages de facteur basés sur le TCA (notamment la mesure d'activité de l'activité coagulante du FVIII en un temps par méthode chromométrique). De plus, l'emicizumab interfère dans les dosages chromogéniques du FVIII utilisant des réactifs d'origine humaine. Il faudra donc favoriser ceux d'origine bovine pour mesurer chez un patient le taux de FVIII à l'état basal ou pour titrer un inhibiteur anti-FVIII.



**Tableau II** : Interférences de l'emicizumab sur les tests de la coagulation (18)

Tests dont les résultats sont MODIFIÉS par HEMLIBRA®	Tests dont les résultats NE SONT PAS MODIFIÉS par HEMLIBRA®
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temps de céphaline avec activateur (TCA)</li> <li>- Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII:C en 1 temps)</li> <li>- Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA</li> <li>- Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA</li> <li>- Temps de coagulation activé (ACT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine</li> <li>- Temps de thrombine (TT)</li> <li>- Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine</li> <li>- Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII</li> <li>- Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques)</li> <li>- Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)</li> </ul>

### III. Etudes cliniques

#### a- Etude de phase III : HAVEN 1

##### **Objectif de l'étude**

Cette étude de phase III avait pour but d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'un traitement par emicizumab en prophylaxie au long cours administré par voie sous-cutanée par rapport à un traitement à la demande, chez des patients adultes et adolescents ( $\geq 12$  ans) atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-FVIII (19).

##### **Méthodes**

###### ➤ *Design de l'étude*

HAVEN 1 est une étude ouverte, multicentrique, randomisée qui a débuté le 2 décembre 2015 et dont l'analyse des données a pris fin le 25 octobre 2016. Cette étude a été menée dans 43 centres répartis dans 14 pays. Elle compte au total 109 patients atteints d'hémophilie A, en majorité de type sévère, avec un inhibiteur.

## Schéma de l'étude :

Les patients ont été divisés en 4 bras de traitement : A, B, C et D selon le traitement par agent by-passant précédemment reçu (prophylaxie ou à la demande) (Figure 13).

Les participants ayant reçu un traitement épisodique par agents by-passant ont été répartis aléatoirement selon un ratio 2 :1 pour recevoir emicizumab en prophylaxie (bras A) ou aucune prophylaxie (bras B). Les patients ayant reçu un traitement prophylactique par agents by-passant ont eu emicizumab en prophylaxie (bras C). Le bras D comprend les patients ayant participé à l'étude non interventionnelle BH29768 et inclus après la date limite fixée pour la randomisation. Ils ont reçu emicizumab en prophylaxie.

Pour les groupes ayant reçu emicizumab en prophylaxie, la dose a été fixée à 3 mg/kg pendant les 4 premières semaines puis 1,5 mg/kg à partir de la 5<sup>e</sup> semaine.

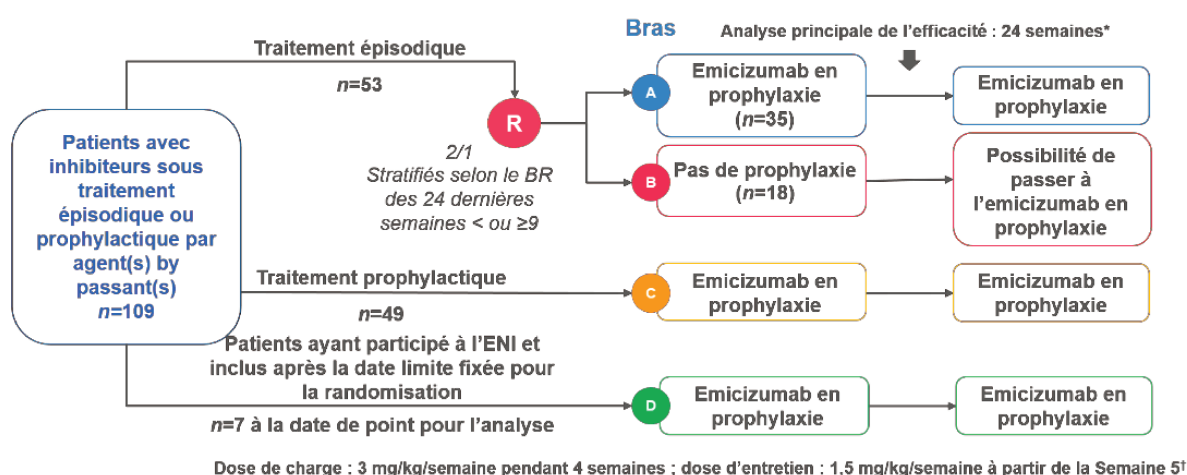


Figure 13 : Schéma de l'étude HAVEN 1

### ➤ Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de saignements annualisé (TSA) (ou ABR, Annual Bleeding Rate en anglais) évalué sur une période de traitement d'au moins 24 semaines entre les groupes A et B.

Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient :

- la comparaison randomisée entre les bras A et B de la réduction des saignements de tout type, des saignements spontanés traités, des saignements articulaires traités et des saignements des articulations cibles traitées.

- L'évaluation de la qualité de vie et de l'état de santé des participants, selon le questionnaire spécifique de la pathologie Haem-A-QoL (adultes) et Haemo-QoL-SF (12-17 ans) et le questionnaire générique EQ-5D-5L.

- Les échelles du Haem-A-QoL vont de 0 à 100, les scores les plus bas représentant une meilleure qualité de vie liée à la santé.
- Les scores obtenus selon l'EVA EQ-5D-5L vont de 0 à 100 et l'indicateur de l'état de santé de -0.4 à 1.0. Les scores les plus élevés indiquent un meilleur état de santé.

- L'évaluation de l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par emicizumab par rapport à un traitement antérieur épisodique ou prophylactique par des agents by-passants chez les patients ayant participé à l'étude non observationnelle avant inclusion (Bras A et C).

Les critères de sécurité étaient les évènements indésirables, les évènements indésirables graves, les réactions au site d'injection, les évènements thromboemboliques, des valeurs de laboratoire anormales et la présence d'anticorps anti-médicaments.

L'objectif pharmacocinétique de l'étude était de caractériser la concentration résiduelle d'emicizumab.

## **Résultats**

### ➤ *Efficacité*

Le TSA chez les patients sous emicizumab était significativement inférieur par rapport au groupe contrôle (Tableau III).

**Tableau III** : Critère d'évaluation principal de l'étude HAVEN 1

Critère évalué	TSA – Patients sous emicizumab (Bras A)	TSA – Groupe de Contrôle (Bras B)	% de réduction (p<0,0001)
<b>Saignements traités</b>	<b>2,9</b> événements (IC 95 % : [1,69-5,02])	<b>23,3</b> événements (IC 95 % : [12,33-43,89])	<b>87%</b>

Des différences significatives en faveur d'emicizumab en prophylaxie ont également été observées pour tous les critères secondaires d'évaluation du saignement (incluant les saignements de tout type, les saignements spontanés traités, les saignements articulaires traités et les saignements des articulations cibles traités) (Figure 14).

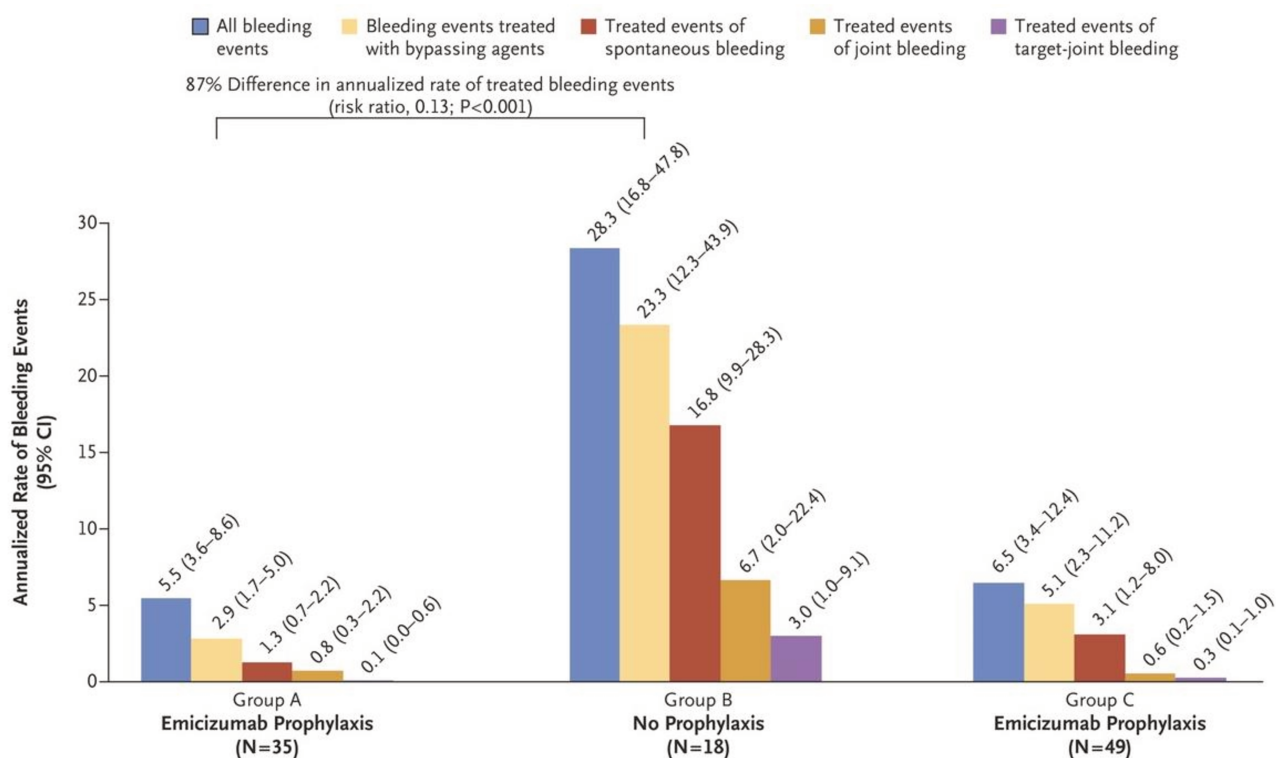


Figure 14 : Taux de saignement annualisé dans les groupes A, B et C (19)

Sur les 35 participants du groupe A, 22 (soit 63%) n'ont eu aucun évènement hémorragique sur l'ensemble de l'étude. En comparaison, cela n'a concerné qu'un seul des 18 participants du groupe B (soit 6%).

De plus, parmi les 24 participants à l'étude non interventionnelle du groupe C, les comparaisons intra-individuelles ont montré un taux de saignement inférieur avec emicizumab en prophylaxie qu'avec la prophylaxie antérieure par agents by-passant (Tableau IV). Les mêmes résultats ont été observés chez les participants de l'étude non interventionnelle du groupe A (Tableau V).

**Tableau IV** : Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe C

Comparaison intra-individuelle Bras C (n=24)	TSA - Patients sous emicizumab	TSA - Patients sous agents by-passant	% de réduction (p<0,0001)
<b>Saignements traités</b>	<b>3,3 événements</b> (IC 95 % : [1,36-8,1])	<b>15,7 événements</b> (IC 95 % : [11,1-22,3])	<b>79%</b>

**Tableau V** : Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe A

Comparaison intra-individuelle Bras A (n=24)	TSA – Patients sous emicizumab	TSA – Patients sous agents by-passant	% de réduction (p<0,0001)
<b>Saignements traités</b>	<b>1,7 événements</b> (IC 95 % : [0,7-4,1])	<b>21,6 événements</b> (IC 95 % : [15,4-30,2])	<b>92%</b>

On note également une amélioration statistiquement et cliniquement significatives de la qualité de vie liée à la santé et de l'état de santé avec l'emicizumab en prophylaxie vs l'absence de prophylaxie via les réponses aux questionnaires Haem-A-QoL et EQ-5D-5L.

➤ *Tolérance*

Dans l'ensemble, 198 événements indésirables ont été constatés chez 103 participants recevant emicizumab en prophylaxie. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection (28 événements chez 15 participants, soit 15%).

Deux participants ont présenté une microangiopathie thrombotique (MAT), un autre, une thrombose du sinus caverneux et encore un autre participant, une thrombose superficielle associée à une nécrose cutanée. Tous avaient reçu en amont plusieurs injections de concentrés de facteurs du complexe prothrombinique activé (Feiba®) pendant leur prophylaxie sous emicizumab.

L'ensemble des événements de MAT a été résolu après l'arrêt du traitement par Feiba® et aucun n'a nécessité l'administration d'anticoagulant. Il faut savoir que 2 de ces participants ont recommencé un traitement par emicizumab.

De plus, un participant a développé une MAT 5 jours après avoir reçu l'emicizumab et après 4 jours l'administration consécutive de Feiba® pour des hémorragies rectales. Ces hémorragies ont persisté et entraîné le décès du participant.

Les 5 participants ayant présenté une MAT ou une thrombose, l'ont développée suite au traitement par Feiba® à des doses supérieures à 100 U/kg/jour pendant plus d'un jour. De plus, aucun événement indésirable n'est survenu avec une utilisation de Feiba® pendant 1 jour, avec un traitement en facteur FVIIa recombinant (Novoseven®) seul (même à forte dose) ou une prophylaxie par emicizumab seule.

Aucun participant n'a présenté d'anticorps dirigé contre le médicament (anti-drug antibodies, ADA).

#### ➤ Pharmacocinétique

Concernant les analyses en termes de pharmacocinétique et d'immunogénicité, des concentrations plasmatiques d'emicizumab de plus de 50 µg/mL ont été observées après 4 doses de charge (3 mg/kg/semaine) suivies de doses d'entretien (1,5 mg/kg/semaine) (Figure 15).

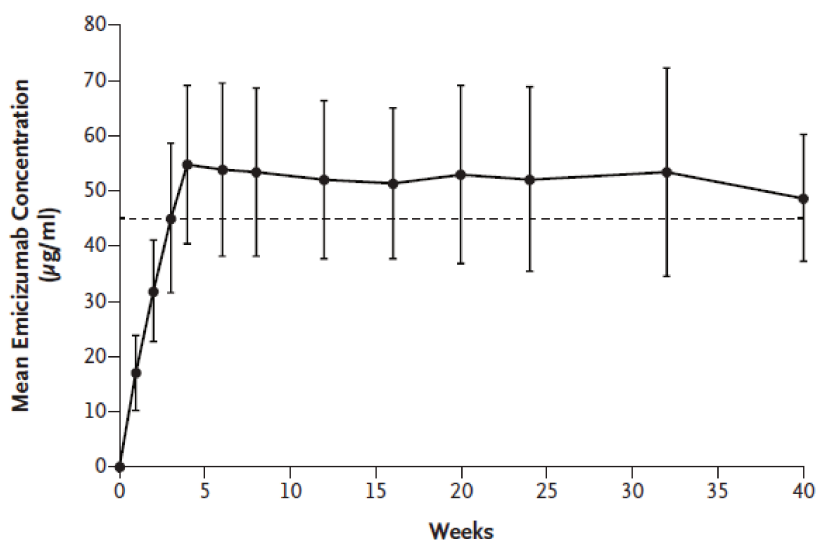


Figure 15 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 1

### **Conclusion**

Chez les patients ayant une hémophilie A avec inhibiteur, une prophylaxie par emicizumab montre une diminution significative du taux d'événements de type saignement en comparaison à ceux n'ayant pas reçu de prophylaxie.

#### b- Etude de phase III : HAVEN 2

### **Objectif de l'étude**

L'étude HAVEN 2 a pour but d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par emicizumab au long cours administré en voie sous-cutanée selon différents schémas posologiques (une fois par semaine, une fois toutes les 2 semaines ou une fois toutes les 4 semaines) chez les patients pédiatriques atteints d'hémophilie A sévère ayant développé un inhibiteur anti-FVIII, préalablement traités par agents by-passant à la demande ou en prophylaxie (20).

## Méthodes

### ➤ *Design de l'étude*

HAVEN 2 est une étude de phase III, ouverte, non randomisée, multicentrique, descriptive, menée chez 88 enfants de moins de 12 ans ou de 12 à 17 ans pesant moins de 40 kg atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur anti-FVIII, précédemment traités par agent by-passant à la demande ou en prophylaxie. Elle a débuté en Juillet 2016 et a été menée dans 27 centres répartis dans 10 pays.

### Schéma de l'étude :

Les participants ont tous reçu une prophylaxie par emicizumab en sous-cutanée pendant 52 semaines (Figure 16). Dans un premier temps, l'étude ne comportait qu'un groupe avec une prophylaxie par emicizumab injectée de façon hebdomadaire (Groupe A) à une dose de 1,5 mg/kg. De plus, pour permettre des comparaisons directes entre les résultats sous traitement antérieur par agent by-passant et emicizumab, les participants d'une étude interventionnelle (NCT02476942) ont pu, s'ils étaient éligibles, intégrer le groupe A pour une comparaison intra-patient. Puis, afin d'étudier la possibilité d'administrer emicizumab moins fréquemment, 2 bras ont été ajoutés à l'étude, les patients recevant une prophylaxie par emicizumab toutes les 2 semaines à 3 mg/kg (Groupe B) ou toutes les 4 semaines à 6 mg/kg (Groupe C).

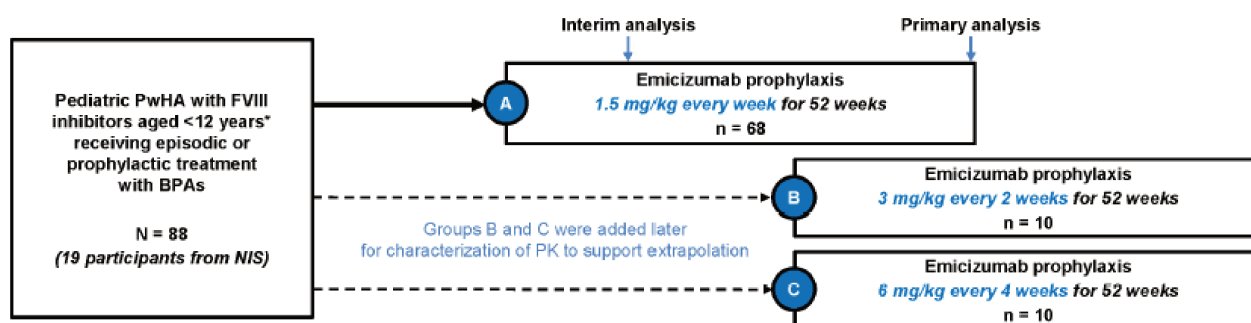


Figure 16 : Schéma de l'étude HAVEN 2

### ➤ *Critère d'évaluation*

HAVEN 2 est une étude descriptive. En conséquence, aucun critère primaire ou secondaire ne fut défini.

Parmi les critères d'efficacité, on compte :

- les saignements traités
- les saignements de tout type (traités ou non)
- les saignements spontanés traités
- les saignements articulaires traités
- les saignements des articulations cibles traités
- la qualité de vie, selon les questionnaires spécifiques de la pathologie Inhib-QoL-adapté (score total) et Haemo-QoL-SF (score de l'échelle de santé physique et score total)
- le nombre de jours de travail/école manqués et jours d'hospitalisation

Puis, on retrouve des critères de tolérance (événements indésirables, événements indésirables grave, événements thrombotiques, réactions au point d'injection, développement d'ADA) et, enfin, un critère pharmacocinétique pour s'assurer de la dose adéquate d'emicizumab à utiliser chez les patients pédiatriques.

## **Résultats**

### ➤ *Efficacité*

Comme dans l'étude HAVEN 1, nous constatons une efficacité significative d'une prophylaxie par emicizumab dans une population pédiatrique hémophile A avec inhibiteur et pour tous les schémas posologiques (Tableau VI). Le taux de saignement (ABR) plus élevé dans le groupe C s'explique par un participant ayant présenté 6 saignements des articulations cibles dans les 24 semaines avant l'inclusion dans l'étude et un autre participant ayant développé un ADA neutralisant les 8 premières semaines de traitement par emicizumab. Aucun participant n'a reporté plus de 3 saignements dans chacun des groupes.

**Tableau VI** : Principaux résultats d'efficacité d'HAVEN 2

	<b>Groupe A</b> <i>Emicizumab</i> toutes les semaines (n=65)	<b>Groupe B</b> <i>Emicizumab</i> toutes les 2 semaines (n=10)	<b>Groupe C</b> <i>Emicizumab</i> toutes les 4 semaines (n=10)
<b>ABR</b> (IC 95 %)	0,3 (0,17-0,5)	0,2 (0,03-1,72)	2,2 (0,69-6,81)
<b>Patients avec zéro saignement</b> % (IC 95%)	77	90	60
<b>Durée moyenne d'efficacité du traitement</b> (semaines)	57,6 (17,9-92,6)	21,3 (18,6-24,1)	19,9 (8,9-24,1)



La comparaison intra-patient met également en évidence une efficacité prononcée d'une prophylaxie par emicizumab en comparaison à des traitements antérieurs par agent by-passant (Tableau VII).

**Tableau VII** : Résultats de l'analyse intra-patient

	ABR sous emicizumab (IC 95%)	ABR antérieurs sous agents by-passant (IC 95%)	% de réduction (IC 95%)
Comparaison intra-patient (n=15)	0,3 (0,12-0,56)	21,1 (15,99-27,82)	99 (97,4-99,4)

De plus, l'ensemble des participants recevant une prophylaxie par emicizumab pendant au moins 52 semaines a eu une résolution de leur articulation cible.

➤ *Tolérance*

Au total, 712 événements indésirables ont été reportés chez 82 des 88 participants. Les événements indésirables les plus fréquemment reportés furent une infection des voies aériennes supérieures (37,5%) et une réaction au site d'injection (30,7%). Aucun patient n'a eu d'événement thrombotique ou de MAT. En revanche, 2 participants ont développé des ADA neutralisants, 1 seul a entraîné une baisse d'efficacité, pour le deuxième cas, l'anticorps a disparu spontanément.

Des améliorations presque maximales ont été observées et soutenues concernant la qualité de vie du patient via les questionnaires Haemo-QoL-SF et Inhib-QoL. L'absentéisme scolaire a également significativement diminué.

➤ *Pharmacocinétique*

Concernant les analyses pharmacocinétiques, les concentrations plasmatiques d'emicizumab étaient efficaces dans tous les schémas posologiques avec comme concentrations moyennes : respectivement, environ 50, 48 et 38 µg/mL dans les groupes A, B et C (Figure 17). Une concentration supérieure à 30 µg/mL permet de contrôler le saignement de façon cliniquement significative.

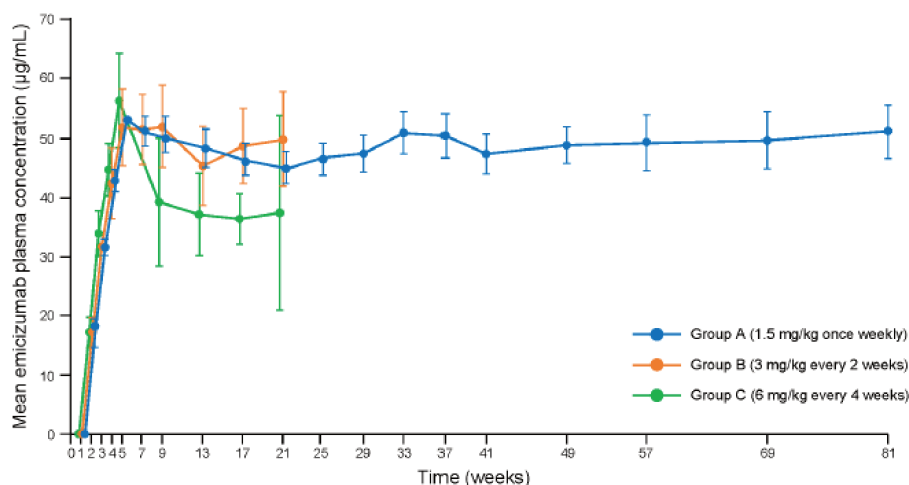


Figure 17 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 2

## **Conclusion**

L'étude HAVEN 2 a montré qu'une prophylaxie par emicizumab chez les patients pédiatriques hémophiles A avec inhibiteur peut prévenir ou réduire considérablement les saignements tout en étant bien tolérée. L'efficacité clinique et les résultats pharmacocinétiques ont été obtenus dans les 3 schémas posologiques évalués, suggérant la possibilité de réduire le fardeau thérapeutique.

### c- Etude de phase III : HAVEN 3

## **Objectif de l'étude**

L'étude HAVEN 3 a pour but d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par emicizumab chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur (21).

## **Méthodes**

### ➤ *Design de l'étude*

HAVEN 3 est une étude ouverte, multicentrique, randomisée qui a débuté en septembre 2016 et dont l'analyse des données a pris fin le 15 septembre 2017. Elle compte 152 participants de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A sévère n'ayant pas développé d'inhibiteurs.

### Schéma de l'étude :

Les participants ont été répartis dans 4 groupes distincts : A, B, C et D (Figure 18). La prophylaxie par emicizumab fut administrée en sous-cutanée. Deux régimes d'entretiens furent évalués pour enquêter sur la flexibilité de l'injection des doses. Ainsi, les groupes sous prophylaxie par emicizumab ont reçu 4 injections en dose de charge (3 mg/kg/semaine) suivies par soit une dose de 1,5 mg/kg/semaine soit 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les patients ayant reçu précédemment un traitement épisodique par FVIII ont été répartis aléatoirement selon un ratio 2:2:1 pour recevoir emicizumab une fois par semaine (Groupe A), une fois toutes les 2 semaines (Groupe B) ou pour ne pas recevoir de prophylaxie (Groupe C). Les participants ayant reçu une prophylaxie par FVIII ont reçu emicizumab une fois par semaine (Groupe D).

Après 24 semaines ou plus, les participants du groupe C ont pu recevoir emicizumab toutes les 2 semaines. Tous les participants ont pu continuer une thérapie par emicizumab après 24 semaines.

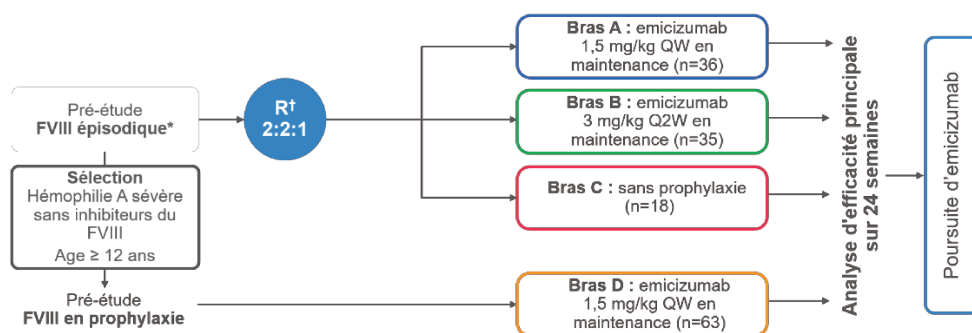


Figure 18 : Schéma de l'étude HAVEN 3

#### ➤ Critères d'évaluation

Le critère principal de l'étude est la différence du taux d'évènements de type saignement traité sur une période d'au moins 24 semaines entre les groupes A et C et les groupes B et C.

Dans les critères secondaires, on retrouve la comparaison des taux de tous les évènements de type saignement (traités ou non traités), saignements spontanés et saignements articulaires. De plus, la qualité de vie des participants fut évaluée par le score du questionnaire Haem-A-QoL. Dans le groupe D, une comparaison intra individuelle a également été menée sur le taux de saignement chez les participants de l'étude non interventionnelle ayant reçu une prophylaxie par FVIII.

Un critère exploratoire a également été établi pour déterminer la préférence des participants envers une prophylaxie par emicizumab ou d'autres traitements antérieurs, via une enquête nommée EmiPref.

Les critères de sécurité étaient les effets indésirables, les effets indésirables sévères, les événements thromboemboliques, les MAT, le développement d'anticorps anti-médicament et le développement d'un inhibiteur anti-FVIII.

L'objectif pharmacocinétique de l'étude était de caractériser la concentration plasmatique de l'emicizumab.

## **Résultats**

### ➤ *Efficacité*

Dans l'étude Haven 3, il est mis en évidence une efficacité thérapeutique significative pour une prophylaxie par emicizumab chez les patients hémophiles A sans inhibiteur (Tableau VIII) avec des taux de saignements bien inférieurs pour les 2 schémas posologiques proposés en comparaison à un traitement par FVIII à la demande.

**Tableau VIII** : Taux de saignement annualisé dans les groupes A, B et C

Critère évalué	TSA - Patients sous emicizumab 1,5mg/kg/semaine (Bras A)	TSA - Patients sous emicizumab 3mg/kg/2semaines (Bras B)	TSA Groupe de Contrôle (Bras C)	% de réduction A versus C (p<0,0001)	% de réduction B versus C (p<0,0001)
Saignements traités	<b>1,5</b> événements (IC 95 % : [0,9-2,5])	<b>1,3</b> événements (IC 95 % : [0,8-2,3])	<b>38,2</b> événements (IC 95 % : [22,9-63,8])	<b>96%</b>	<b>97%</b>

Aucun saignement n'a été constaté chez 56% des participants du groupe A et chez 60% des participants du groupe B en comparaison avec les participants du groupe C qui ont tous présenté des saignements.

En ce qui concerne les critères secondaires liés aux saignements (saignements spontanés, saignements articulaires et tous les autres événements de type saignement) leurs taux étaient plus faibles chez les participants ayant reçu emicizumab que ceux sans prophylaxie.

Sur les 63 participants du groupe D, le taux de saignement annuel était de 1.6 événements (IC à 95% : [1,1 ; 2,4]) et 56% des participants n'ont présenté aucun saignement. Des articulations cibles ont été observées dans 4% des patients des groupes A et B et 3% des patients du groupe D.

Les résultats de la comparaison intra-individuelle incluant les 48 participants du groupe D sont en faveur d'une prophylaxie par emicizumab (Tableau IX).

**Tableau IX :** Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe D

Comparaison intra-individuelle Bras D (n=48)	TSA – Patients sous emicizumab 1,5mg/kg/semaine	TSA -Patients sous agents by-passant	% de réduction (p<0,0001)
<b>Saignements traités</b>	<b>1,5 événements</b> (IC 95 % : [1,0-2,3])	<b>4,8 événements</b> (IC 95 % : [3,2-7,1])	<b>68%</b>

Concernant l'enquête EmiPref, elle a été complétée par 71% des participants éligibles, 94% ont préféré emicizumab et 98% (45/46) des participants du groupe D sont en faveur d'emicizumab comparé à une prophylaxie par facteur FVIII.

➤ *Tolérance*

Au total, 543 évènements indésirables ont été reportés chez 127 participants qui recevaient de l'emicizumab. Le plus commun était la réaction au site d'injection (25% des cas). Un des participants a arrêté le traitement à la suite de multiples évènements indésirables mineurs. Aucun évènement thrombotique ni de MAT ne fut signalé, ni aucun décès. Aucun participant sous emicizumab n'a développé d'inhibiteur.

➤ *Pharmacocinétique*

Concernant les analyses pharmacocinétiques, les concentrations plasmatiques d'emicizumab étaient comparables quelle que soit la posologie avec une demi-vie d'environ 30 jours (Figure 19).

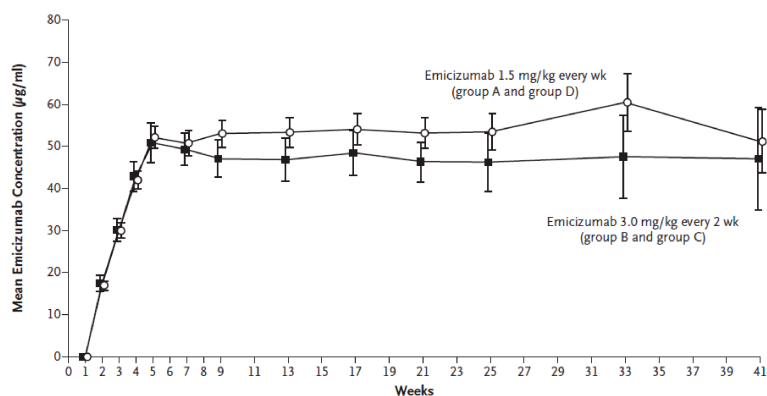


Figure 19 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 3

## **Conclusion**

Chez les patients ayant une hémophilie A sans inhibiteur, l'emicizumab en prophylaxie administré en sous-cutanée une fois par semaine (ou une fois toutes les 2 semaines) diminue significativement le taux de saignement comparé à ceux sans prophylaxie. Plus de la moitié des participants qui ont reçu une prophylaxie n'ont eu aucun saignement. Dans une comparaison intra-individuelle, une thérapie par emicizumab montre une diminution significative des saignements par rapport à une prophylaxie antérieure par facteur FVIII.

### d- Etude de phase III : HAVEN 4

## **Objectif de l'étude**

Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré en prophylaxie toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée, chez les patients adultes et adolescents ( $\geq 12$  ans) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII ou atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur (22).

## **Méthodes**

### ➤ *Design de l'étude*

HAVEN 4 est une étude ouverte, multicentrique, non randomisée et non comparative qui a débuté en janvier 2017 et dont la date d'extraction pour l'analyse des données intermédiaire fut le 15 décembre 2017. Elle fut conduite dans 17 centres dans 6 pays (aucun patient français). Elle compte 41 participants de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteur.

### Schéma de l'étude :

L'étude a été réalisée en 2 temps (Figure 20) :

- Une phase d'évaluation pharmacocinétique (PK) menée dans 3 sites basés au Japon et en Espagne chez 7 patients durant laquelle ils recevaient une injection d'emicizumab toutes les 4 semaines à 6 mg/kg durant 24 semaines.
- Une phase d'expansion menée dans 17 sites en Australie, Belgique, Pologne, Espagne et Etats-Unis durant laquelle les patients recevaient une dose de charge de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant au moins 24 semaines.

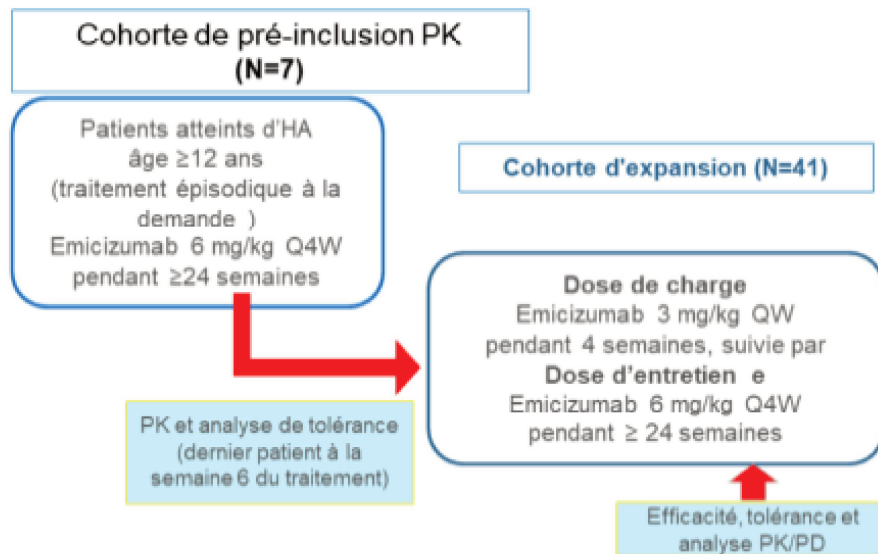


Figure 20 : Schéma de l'étude HAVEN 4

#### ➤ Critères d'évaluation

Dans la phase de pré-inclusion PK, les critères d'évaluation étaient :

- Observation du profil pharmacocinétique d'emicizumab après administration unique et multiple (toutes les 4 semaines).
- Evaluation de l'innocuité et la tolérance d'emicizumab.
- Analyse du taux de saignement chez les patients ayant reçu emicizumab en prophylaxie.
- Observation de l'effet d'emicizumab sur les marqueurs pharmacodynamiques (PD).

Dans la phase d'expansion, les critères d'évaluation portaient sur :

- L'efficacité évaluée sur le TSA, sur les saignements traités, les saignements de tout type, les saignements spontanés traités, les saignements articulaires traités et les saignements des articulations cibles traités.
- La tolérance évaluée sur l'incidence et la gravité des événements indésirables ainsi que sur la qualité de vie liée à la santé et l'état de santé du patient après 24 semaines.

## Résultats

### ➤ Efficacité

Dans la phase d'expansion, la période médiane d'efficacité était de 25,6 semaines. Nous observons dans cette étude que le TSA des saignements traités était de 2,4 (IC 95% : 1,4-4,3) et 56,1% des participants traités n'ont présenté aucun saignement qui a nécessité d'être traité (Tableau X).

**Tableau X** : Incidence des saignements signalés dans la phase d'expansion

Saignements N=41 patients	ABR* Modèle (IC 95 %)	ABR médian Calculé (IQ)	Patients avec zéro saignement, % (IC 95 %)	Patients avec 0–3 saignements, % (IC 95 %)
Saignements traités	2,4 (1,4–4,3)	0,0 (0,0–2,1)	56,1 (39,7–71,5)	90,2 (76,9–97,3)
Tous les saignements	4,5 (3,1–6,6)	2,1 (0,0–5,9)	29,3 (16,1–45,5)	80,5 (65,1–91,2)
Saignements spontanés traités	0,6 (0,3–1,5)	0,0 (0,0–0,0)	82,9 (67,9–92,8)	97,6 (87,1–99,9)
Saignements articulaires traités	1,7 (0,8–3,7)	0,0 (0,0–1,9)	70,7 (54,5–83,9)	95,1 (83,5–99,4)
Saignements articulaires cibles traités	1,0 (0,3–3,3)	0,0 (0,0–0,0)	85,4 (70,8–94,4)	97,6 (87,1–99,1)

### ➤ Tolérance

De façon générale, le traitement prophylactique par emicizumab toutes les 4 semaines a été bien toléré chez les participants de l'étude. L'événement indésirable relié à la molécule le plus fréquent était une réaction au site d'injection (22%). Un seul événement grave (grade  $\geq 3$ ) de rhabdomyolyse, non liée à l'emicizumab, a été signalé (Tableau XI). Aucun événement thrombotique ou MAT n'a été reporté, aucun ADA n'a été neutralisant sur les deux détectés dans l'étude et aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du FVIII de *novo*.

**Tableau XI** : Résumé des événements indésirables survenus dans la phase d'expansion

	Emicizumab 6 mg/kg Q4W N=41
Nombre total d'Effets Indésirables (EI)	148
Nombre total de patients ayant $\geq 1$ EI, n (%)	30 (73%)
EIs graves	1 (2%)
EIs de grade $\geq 3$	1 (2%)
EIs liés	12 (29%)
Réaction locale au site d'injection	9 (22%)
EIs d'intérêt particulier :	
Hypersensibilité	0
ET/MAT	0



Les participants ont exprimé une amélioration de leur santé physique via le questionnaire Haem-A-QoL. On note également pendant la période d'étude une diminution d'absentéisme à l'école ou au travail et aucune hospitalisation longue durée. De plus, 100% des participants ont répondu à l'enquête EmiPref en indiquant une préférence pour l'emicizumab comparé à leur traitement d'origine.

➤ *Pharmacocinétique*

Dans la première phase de l'étude, les participants n'ont pas reçu de dose de charge et sont directement passés à une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 24 semaines. Nous pouvons voir ici qu'à la différence des autres études HAVEN, nous avons l'apparition de pics et non d'un plateau de concentration d'emicizumab (Figure 21). Ce schéma nous montre l'importance de faire la dose de charge à 3 mg/kg/semaine pendant les 4 premières semaines afin d'atteindre le plus rapidement possible les concentrations thérapeutiques.

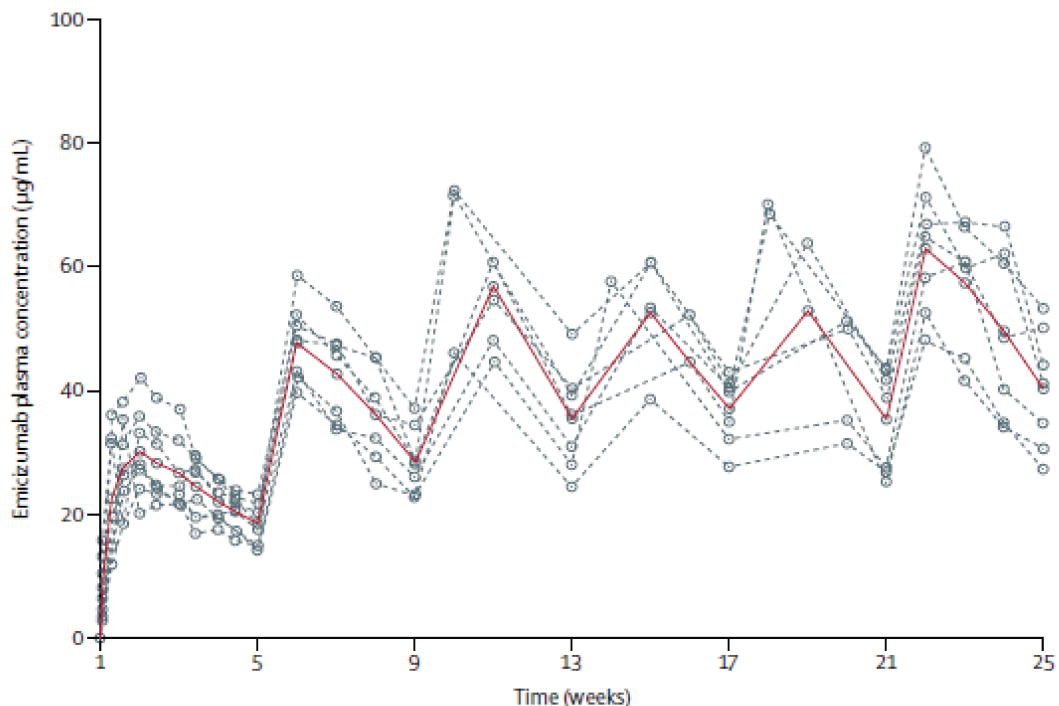


Figure 21 : Profil de concentration plasmatique individuelle et moyenne de l'emicizumab dans la première cohorte de l'étude HAVEN 4

Une comparaison du profil pharmacocinétique d'emicizumab selon les différents schémas posologiques : 1 fois toutes les 4 semaines (HAVEN 4), 1 fois toutes les 2 semaines (HAVEN 3) ou 1 fois par semaine (HAVEN 1, 2 et 3) a été réalisée montrant des concentrations cliniquement efficaces obtenues avec les 3 schémas posologiques (Figure 22).

Dans l'étude HAVEN 4, les concentrations minimales moyennes d'emicizumab ont été maintenues à environ 41 µg/mL, de la semaine 13 à la semaine 25.

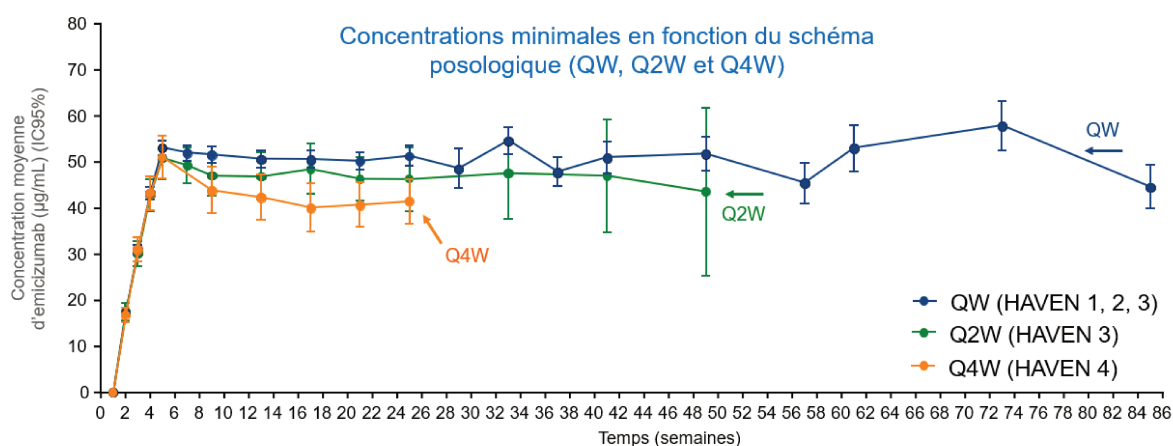


Figure 22 : Comparaison des profils pharmacocinétiques d'emicizumab en fonction des schémas posologiques

## **Conclusion**

L'étude HAVEN 4 confirme qu'un traitement en prophylaxie par emicizumab administré toutes les 4 semaines permet un contrôle efficace des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteur. Ce nouveau schéma thérapeutique est bien toléré et fournit des concentrations plasmatiques assurant une protection soutenue des saignements avec une amélioration de la santé physique des patients. Ce schéma thérapeutique pourrait améliorer la prise en charge des patients en réduisant le fardeau thérapeutique et en améliorant l'adhésion à une prophylaxie efficace. Cependant, une étude à plus grande échelle serait souhaitable pour confirmer ces résultats.

#### **IV. Emicizumab et Chirurgie**

Par son mécanisme d'action innovant, la mise à disposition d'emicizumab nécessite d'adapter les modalités de prise en charge dans différents domaines, notamment en cas de saignement, de suspicion de saignement et lors de gestes invasifs réalisés en urgence ou de façon programmée. Afin de guider cette prise en charge, des propositions de gestion de ces situations chez les patients avec inhibiteur traités par emicizumab ont été faites de manière multidisciplinaire par la filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), le CRH (centre français de référence en hémophilie) et en collaboration avec le GIHP (groupe d'intérêt en hémostase périopératoire) (23).

Dans cette proposition, deux situations se distinguent :

- La prise en charge d'un accident hémorragique
- La prise en charge d'une chirurgie/procédure invasive en urgence ou programmée

Dans un contexte hémorragique, un patient traité par emicizumab peut avoir besoin d'un traitement hémostatique complémentaire. Selon la sévérité et le lieu du saignement, 3 niveaux de traitements peuvent être proposés (Figure 23).

En premier lieu, si l'hémorragie est mineure (type hémorragie des muqueuses isolées), on privilégiera l'utilisation de l'acide tranexamique seul aux posologies habituelles. Dans le cas d'une hémorragie plus importante mettant en jeu le pronostic vital ou touchant un organe critique, ou entraînant une chute du taux d'hémoglobine de 20 g/L, ou encore entraînant la transfusion d'au minimum deux concentrés de globules rouges, un traitement par rFVIIa (Novoseven®) à une posologie de 90 µg/kg doit être proposé. En cas d'inefficacité, nous passons à la seconde ligne de traitement qui est composée de perfusion de FVIII humain. Puis si nous sommes toujours en échec thérapeutique, nous pouvons envisager la troisième ligne de traitement avec le Feiba® sous stricte surveillance médicale clinique et biologique à l'hôpital, du fait de son interaction médicamenteuse avec l'emicizumab.

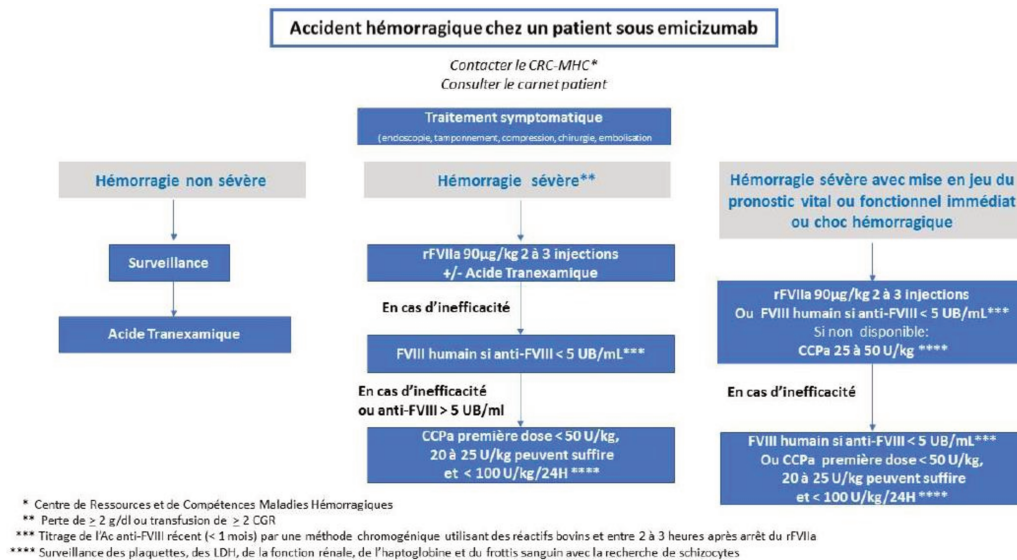


Figure 23 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte d'hémorragie

Dans un contexte de chirurgie, 2 niveaux de traitements sont proposés en fonction du risque hémorragique de la chirurgie (Figure 24).

- Si celui-ci est faible (chirurgie à risque hémorragique mineur), il est préconisé de ne pas prescrire de médicament hémostatique supplémentaire ou de prescrire de l'acide tranexamique en cas de procédures dentaires. Si le saignement post-opératoire est jugé anormal, un traitement par rFVIIa peut être envisagé.
- Si celui-ci est important (chirurgie à risque hémorragique majeur), les étapes de traitements sont similaires à celles des accidents hémorragiques précédemment énoncées.

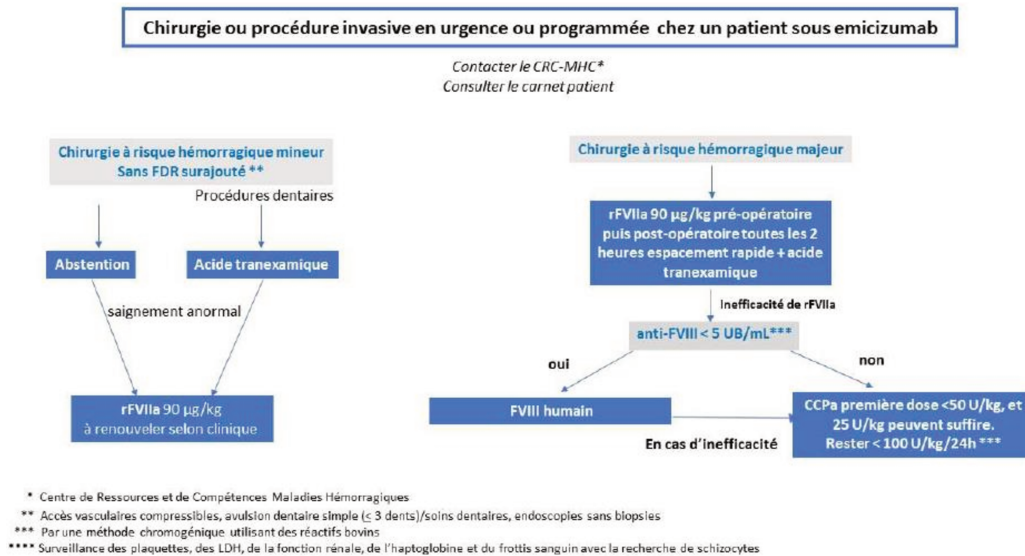


Figure 24 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte de chirurgie

## V. Statut réglementaire du produit

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a octroyé au laboratoire Roche le 19 février 2018 une **ATU de cohorte** dans l'indication suivante :

- Emicizumab est indiqué en prophylaxie chez les patients âgés de plus de 1 an, atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur FVIII) présentant un inhibiteur anti-facteur FVIII, requérant un protocole d'ITI ou une prophylaxie par agents by passants
  - chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque par le biais d'un avis médical collégial, il apparaît que le traitement par emicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à la prophylaxie par agents by-passants et
  - qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par emicizumab.

Elle débuta le 12 mars 2018. Le recrutement de cette ATU de cohorte se clôtura fin mai.

Une **ATU nominative** a été préalablement octroyée par l'ANSM pour 4 patients entre juillet 2017 et février 2018 (24).

Hemlibra® s'est également vu attribuer le 23 février 2018 une AMM européenne par décision de la Commission européenne dans le cadre d'une procédure centralisée accélérée. L'AMM s'accompagne d'un PGR (Plan de Gestion des Risques). Ainsi, Hemlibra® est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Une deuxième AMM fut octroyée plus récemment, le 11 mars 2019, afin d'étendre la population éligible au traitement. Hemlibra® est à présent indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques :

- chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.
- chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.

Pour finir, la Commission de Transparence a attribué 2 avis favorables consécutifs à l'utilisation d'Hemlibra® dans ces 2 indications (Tableau XII) (24,25).

**Tableau XII :** Récapitulatif des avis de la Commission de Transparence obtenu pour emicizumab

Avis de la Commission de Transparence	Hémophile A avec inhibiteur	Hémophile A sévère sans inhibiteur
<b>Date</b>	11 juillet 2018	2 octobre 2019
<b>SMR</b>	Important	Important
<b>ASMR</b>	II	IV
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	1 <sup>ère</sup> intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur de type <b>fort répondeur</b> (alternative aux agents by-passant notamment en cas d'échec de l'ITI)  Potentiellement alternative à l'ITI.	1 <sup>er</sup> intention chez les patients atteint d'hémophilie A congénitale sévère sans inhibiteur ayant l'indication d'une prophylaxie. (alternative aux concentrés de FVIII)

Le remboursement n'est aujourd'hui possible que dans la première indication, soit chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteur anti-FVIII.

## VI. Posologie

La posologie recommandée est de 3 mg/kg du poids corporel du patient une fois par semaine les 4 premières semaines de traitement, c'est ce que l'on appelle la dose de charge, suivie de la dose d'entretien à partir de la 5<sup>e</sup> semaine de traitement, soit :

- 1,5 mg/kg une fois par semaine
- 3 mg/kg une fois toutes les 2 semaines
- 6 mg/kg une fois toutes les 4 semaines

Hemlibra® est présenté en flacons à usage unique. Il existe 2 concentrations (30 mg/mL et 150 mg/mL) pour 4 présentations (Figure 25) :

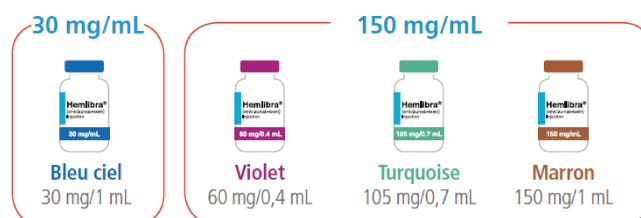


Figure 25 : Les différentes présentations d'Hemlibra®

## VII. Les points clés de la molécule à retenir

Emicizumab offre de nombreux avantages sur les thérapies substitutives. Cette molécule est une nouvelle option thérapeutique dont l'efficacité est prouvée par les essais cliniques. Elle est également moins contraignante pour la population hémophile A grâce à ces injections plus espacées et sa voie sous-cutanée. Cela pourrait permettre une meilleure adhésion du patient à son traitement ainsi qu'une diminution des saignements, améliorant de ce fait sa qualité de vie.

Emicizumab est le premier traitement d'une nouvelle ère. La prise en charge actuelle de l'hémophilie est amenée à évoluer. Il sera nécessaire de s'adapter à ces innovations thérapeutiques notamment dans le cadre du suivi biologique, de la chirurgie ou même des pratiques courantes des professionnels de santé. Cependant, de nombreuses questions sont encore en cours de discussion par les professionnels de santé sur le suivi biologique de la molécule, son utilisation chez certaines populations, notamment chez les patients âgés de moins de 1 an ou les PUP's (Previously Untreated Patient), chez les patients en concomitance sous ITI ou les patients avec un phénotype modéré à mineur. De plus, le système de reconstitution pourrait être optimisé afin de faciliter l'injection du traitement. Pour finir, il ne faut pas négliger l'interaction médicamenteuse identifiée dans les études avec le Feiba® et quelques très rares cas d'ADA, ainsi que le manque de recul sur les effets à long terme.

Partie III : D'autres molécules en développement



## I. Présentation de la molécule

Il s'agit d'une autre approche thérapeutique intéressante dans l'hémophilie. Elle implique l'inhibition de l'antithrombine (AT), anticoagulant naturel qui agit en inactivant notamment le FXa et la thrombine.

Fitusiran, aussi connu sous le nom ALN-AT3, est un agent thérapeutique expérimental fondé sur l'interférence ARN (ou ARNi) qui cible l'AT pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A ou B.

Cette molécule a été développée par le laboratoire Alnylam Pharmaceuticals qui céda les droits mondiaux sur le développement et la commercialisation à Sanofi Genzyme en 2017.

## II. Mécanisme d'action

Le fitusiran est conçu pour abaisser les concentrations d'AT et promouvoir une production suffisante de thrombine grâce à l'activation de la cascade de coagulation afin de restaurer l'hémostase et d'empêcher les hémorragies.

La molécule cible l'ARN messager (ARNm) de l'AT codé par *SERPINC1* dans le foie (26) et interfère avec sa traduction en se liant et le dégradant pour prévenir la synthèse de l'AT et ainsi favoriser l'hémostase (Figure 26).

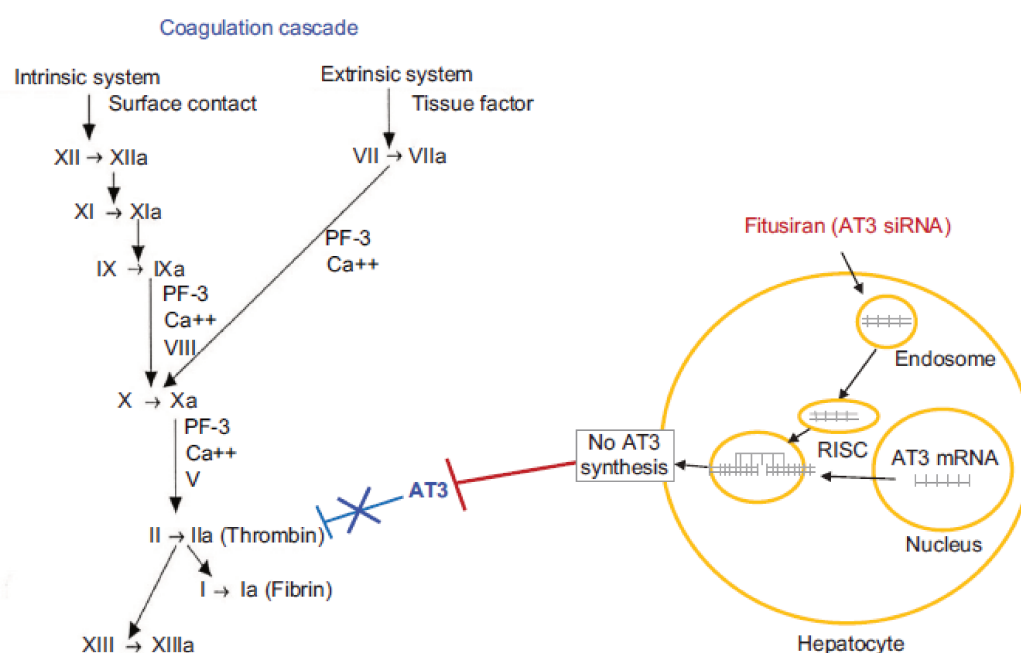


Figure 26 : Site d'action du fitusiran dans la cascade de coagulation (27)

### III. Etudes cliniques

#### 1) Etude de phase I

##### **Objectif de l'étude**

Le but de cette étude était d'évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de fitusiran ainsi que sa tolérance chez des volontaires sains et des personnes atteintes d'hémophilie A ou B sans inhibiteur (28). De plus, une analyse exploratoire post hoc fut réalisée pour évaluer l'effet d'une injection mensuelle de fitusiran sur la fréquence des saignements.

##### **Méthodes**

###### ➤ *Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude multicentrique, internationale qui débuta en Janvier 2014. Cette étude impliqua 4 volontaires sains et 25 participants atteints d'hémophilie A ou B modérée à sévère n'ayant pas développé d'anticorps.

##### **Schéma de l'étude :**

L'étude fut conduite en 3 phases distinctes.

Part A : réalisée chez 4 volontaires sains. Ils ont reçu une injection unique de fitusiran dont la dose était fixée à 0.03 mg/kg ou un placebo selon une randomisation 3 :1.

Part B : conduites chez 12 personnes atteints d'hémophilie. Trois cohortes de participants ont reçu 3 injections hebdomadaires de fitusiran à des doses de 0.015, 0.045 ou 0.075 mg/kg.

Part C : également conduites chez 18 patients atteints d'hémophilie divisés en 4 cohortes de 3 injections mensuelles de fitisiran de 0.225, 0.45, 0.9, 1.8 mg/kg et une 5<sup>e</sup> cohorte avec une dose fixe de 80 mg. Cinq participants qui ont complété la partie B ont également intégré la partie C par la suite.

Puis les participants (hors volontaires sains) de cette étude ont ensuite participé à « l'open-label extension (OLE) » que nous détaillerons ultérieurement.

## Résultats

### ➤ PK/PD

Après l'administration de fitusiran à des doses variant de 0,015 à 1,8 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales moyennes du médicament ont généralement été observées après 2 à 6 heures. Les concentrations de fitusiran diminuaient rapidement dans le plasma, avec une demi-vie d'élimination moyenne variant de 2,6 à 5,3 heures. Les concentrations plasmatiques de fitusiran ont augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose (Figure 27). De plus, il n'y a pas d'accumulation de fitusiran dans le plasma malgré les administrations répétées.

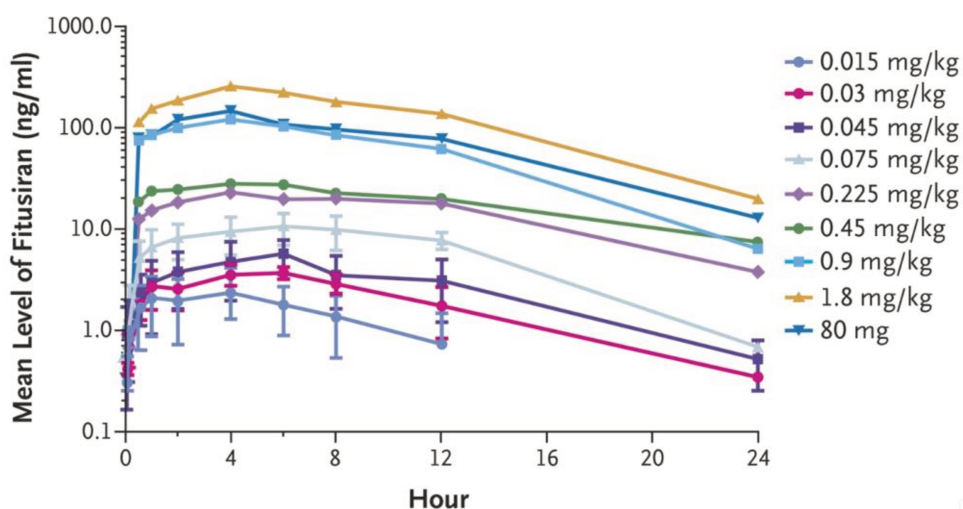


Figure 27 : Caractéristiques pharmacocinétiques de fitusiran dans le plasma

Chez les volontaires sains, une seule injection de fitusiran a entraîné une diminution des concentrations d'AT de 19% au 21<sup>e</sup> jour, puis un retour aux valeurs de référence vers le 56<sup>ème</sup> jour (Figure 28A). Pour les participants atteints d'hémophilie A ou B, différents schémas posologiques ont été évalués. Chez les participants qui ont reçu trois injections sous-cutanées de fitusiran une fois par semaine, on a observé une diminution de la concentration d'AT, avec une réduction maximale moyenne de 61% à la dose la plus élevée de 0,075 mg/kg (Figure 28B). De même, trois injections sous-cutanées de fitusiran, une fois par mois, ont entraîné une réduction maximale moyenne de la concentration d'AT allant de 70% à 0,225 mg/kg à 89% à 1,8 mg/kg (Figure 28C). Les 6 participants ayant reçu une dose fixe de 80 mg de fitusiran ont eu une diminution des concentrations plasmatiques de l'AT de 87% (Figure 28C).

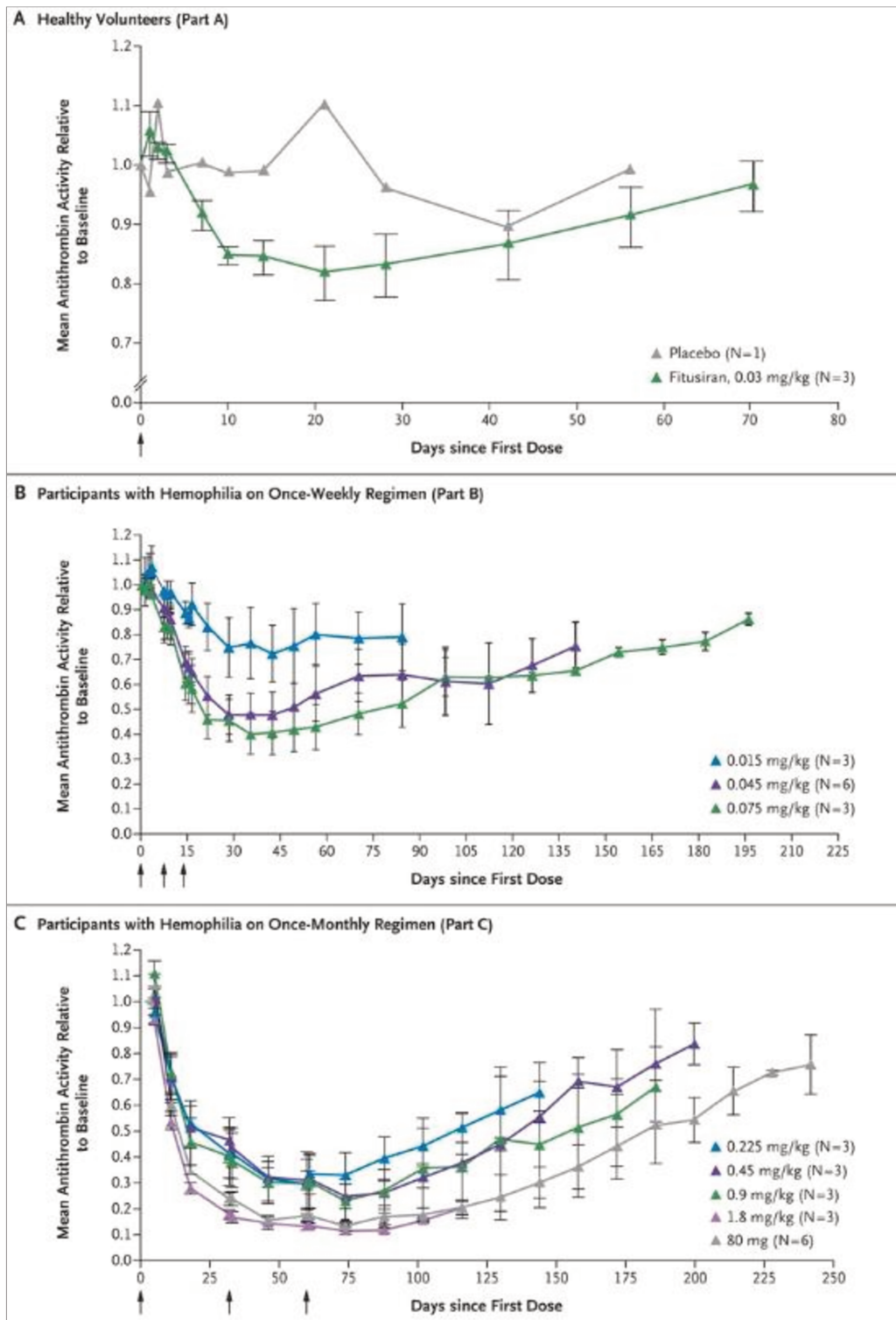


Figure 28 : Caractéristiques pharmacodynamiques de fitusiran

L'association entre l'AT et la génération de thrombine ont montré qu'une diminution du taux d'AT engendre une augmentation de la génération de thrombine chez les participants atteints d'hémophilie A ou B de façon similaire.

## ➤ Tolérance

Fitusiran est une molécule bien tolérée avec principalement des réactions mineures au site d'injection. Chez les volontaires sains, aucun évènement indésirable grave ou arrêt du traitement n'a été rapporté. Chez les 25 participants atteints d'hémophilie, 76% (soit 19 participants) ont reporté un évènement indésirable. Pour 9 participants sur les 25 (soit 36%), ces évènements indésirables sont potentiellement reliés à la molécule mais aucune conclusion ne peut être faite à ce stade : douleur au site d'injection (6 participants, soit 24%), érythème au site d'injection (4 participants, soit 16%) et élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) (2 participants, soit 8%).

Trois participants ont eu des évènements de grade sévère incluant une pneumonie virale, une fracture de dent et une douleur à la poitrine non-cardiaque. Ce dernier a également eu une élévation des taux plasmatiques de protéine C, d'ALAT, d'aspartate aminotransférase et des D-dimères, ce qui a mené à un arrêt du traitement.

## **Conclusion**

Les injections répétées de façon hebdomadaire ou mensuelle de fitusiran ont montré une diminution du taux d'AT et une augmentation de la génération de thrombine chez les participants hémophiles A ou B sans inhibiteur.

## 2) Etude phase I-II

### a- OLE : an Open label extension study

Afin de confirmer les suppositions émises lors de la phase I, une phase I-II nommée « Open label extension study » a vu le jour. Les caractéristiques principales sont reprises dans le tableau XIII. Elle fut réalisée chez des patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteur. La plupart de ces participants ont préalablement réalisé la phase I.

**Tableau XIII** : Tableau récapitulatif de l'étude OLE de phase I-II

Nom de l'étude	OLE : An Open-label Extension Study
N° Clinical.gov	NCT02554773
Objectif	Evaluer la sécurité à long terme et la tolérance d'un traitement par fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B modéré à sévère
Nb sujets	37 mâles ≥ 18 ans
Caractéristiques	Injection mensuelle de fitusiran en sous-cutanée pendant toute la durée de l'étude (6 ans)
Critères d'évaluation	<u>Objectif principal</u> : nombre de patients présentant un évènement indésirable lié au traitement <u>Secondaires</u> : taux de saignements annualisé, le temps entre les épisodes hémorragiques et la qualité de vie (questionnaire Haem-A-QOL)

## **Résultats intermédiaires :**

### ➤ *Efficacité*

Avant traitement par fitusiran, les hémophiles sans inhibiteur traités en prophylaxie avaient un TSA à 2 (27). Après 13 mois de traitement, il diminue à 1,7. Chez les participants traités antérieurement à la demande, sur la durée, nous passons d'un TSA de 12 à 1,7. Ces résultats sont encore plus impressionnants dans la population avec inhibiteur qui passe d'un TSA de 38 à 0 en à peine 6 mois.

D'un point de vue général, on observe une diminution des taux circulants d'AT de 80%, un TSA moyen d'1 pour tous les participants, 48% d'entre eux n'ont pas eu de saignement et 67% n'ont présenté aucun saignement spontané.

Les données actuelles sur l'efficacité du fitusiran semblent encourageantes, en particulier pour les patients présentant un inhibiteur. Des essais de phase III seraient nécessaires pour obtenir des données supplémentaires sur les paramètres cliniques, y compris le TSA, le TSA articulaire, le TSA spontané et la qualité de vie.

### ➤ *Tolérance*

D'un point de vue sécurité, fitusiran est toujours bien toléré chez les participants bien qu'on note une élévation des enzymes du foie chez 11 participants, dans tous les cas, asymptomatique. Aucun développement d'ADA à fitusiran ne fut reporté.

Cependant, on relève 1 décès dans cette étude d'un patient par thrombose du sinus cérébral suite à la co-administration de fitusiran et de FVIII à des doses quotidiennes fortes, ce qui était contre les recommandations de l'étude. À la suite de cet événement, la FDA a mis en arrêt provisoire les essais de phase II, qui ont ensuite été levés après la mise en œuvre de mesures d'atténuation des risques visant à réduire les risques de saignement, de thrombose et d'hépatopathie et à normaliser la gestion de ces risques potentiels. Ces mesures comprenaient des mesures de sécurité pour l'utilisation concomitante du facteur de coagulation avec le fitusiran.

## Conclusion :

En conclusion, fitusiran est une molécule avec un potentiel hémostatique pouvant résoudre les troubles hémorragiques en diminuant de façon significative le TSA des patients hémophiles A ou B, avec ou sans inhibiteur. En revanche, la sécurité sera un point de suivi critique pour cette molécule lorsque le patient nécessitera la co-administration d'un autre agent homéostatique.

### 3) Etudes de phase III

Il y a actuellement 5 études de phase III visant à confirmer l'efficacité et la tolérance de fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteur, chez l'adulte ou l'enfant. Le tableau XIV rassemble les principales caractéristiques de chaque étude avec leur objectif, le nombre de participants et les critères d'évaluation.

**Tableau XIV :** Tableau récapitulatif des principaux résultats des études de phase III

Nom de l'étude	ATLAS – A/B	ATLAS - INH	ATLAS -PPX	ATLAS - PEDS	ATLAS - OLE
N° Clinical.gov	NCT03417245	NCT03417102	NCT03549871	NCT03974113	NCT03754790
<b>Objectif</b>	Evaluer l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie, la pharmacodynamie et pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère <b>sans inhibiteur</b>	Evaluer l'efficacité, la tolérance, la qualité de vie, la pharmacodynamie et pharmacocinétique d'un traitement prophylactique par fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère <b>avec inhibiteur</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère recevant antérieurement un traitement prophylactique par facteurs ou agents by-passant	Confirmer les doses appropriées de fitusiran chez des patients pédiatriques atteints d'hémophilie A ou B sévère	Evaluer la sécurité à long terme de fitusiran chez les patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteur
<b>Nb sujets</b>	120 mâles ≥ 12 ans	54 mâles ≥ 12 ans	70 mâles ≥ 12 ans	12 mâles < à 12 ans	244 mâles ≥ 12 ans
<b>Caractéristiques</b>	Deux bras distincts : - prophylaxie par fitusiran - traitements habituels (FVIII ou FIX à la demande)	Deux bras distincts : - prophylaxie par fitusiran - traitement par agents by-passant à la demande	Bras unique: - M0-M6 : prophylaxie par agents by-passant + ttt prophylactiques habituels - M7-M14 : fitusiran 80 mg une fois par mois	Bras unique: injection d'une dose sélectionnée de fitusiran à intervalles réguliers	Bras unique: dose fixe de fitusiran sur 48 mois
<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Objectif principal:</b> taux de saignements annualisé <b>Secondaires :</b> taux de saignements spontanés, le taux de saignements articulaires et la qualité de vie (questionnaire Haem-A-QOL)	<b>Objectif principal:</b> taux de saignements annualisé <b>Secondaires :</b> taux de saignements spontanés, le taux de saignements articulaires et la qualité de vie (questionnaire Haem-A-QOL)	<b>Objectif principal:</b> taux de saignements annualisé <b>Secondaires :</b> taux de saignements spontanés, le taux de saignements articulaires et la qualité de vie (questionnaire Haem-A-QOL)	<b>Objectif principal:</b> diminution de l'activité plasmatique de l'antithrombine <b>Secondaires:</b> la pharmacocinétique	<b>Objectif principal:</b> Nbre effets indésirables <b>Secondaires:</b> taux de saignement annualisé, taux de saignements spontanés, le taux de saignements articulaires et la qualité de vie (questionnaire Haem-A-QOL)

#### **IV. Les points clés de la molécule**

Fitusiran offre une nouvelle opportunité thérapeutique non seulement chez tous les patients atteints d'hémophilie (A ou B, avec ou sans inhibiteur) mais également pourrait avoir un effet sur les autres pathologies liées aux troubles de la coagulation tels qu'un déficit en facteurs V, VII et X répondant ainsi à un plus grand besoin thérapeutique. De plus, la fréquence d'injection mensuelle et l'injection sous-cutanée répondraient à l'allègement du fardeau thérapeutique identifié par les patients et pourraient permettre une meilleure adhésion favorisant ainsi l'observance et l'efficacité du traitement.

Néanmoins, on note que ce traitement peut présenter des risques de thromboses lorsqu'il est associé à d'autres thérapies et, comme emicizumab, nécessite la mise en place d'autres méthodes de suivi biologique. Ces nouveaux modes de traitements vont devoir faire évoluer les pratiques actuelles et les réflexes liés à la prise en charge de l'hémophilie A.



### I. Présentation de la molécule

Un autre traitement hémostatique attrayant qui vise à rééquilibrer le système de coagulation dans l'hémophilie vise à inhiber l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), principal régulateur négatif de la coagulation induite par le facteur tissulaire (TF35). C'est dans ce but que Novo Nordisk a développé un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le TFPI, le concizumab aussi appelé NNC 0172-2021.

Le laboratoire Novo Nordisk est impliqué dans l'hémophilie depuis déjà plusieurs décennies à la différence de deux autres nouvelles molécules portées par des nouveaux entrants.

Ce traitement sera également administré en injection sous-cutanée mais quotidiennement sous la forme d'un stylo injecteur. Il sera à destination des patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteur.

### II. Mécanisme d'action

Le concizumab est un anticorps monoclonal qui a une forte affinité pour le domaine Kunitz-type protéase inhibiteur (KPI)-2 du TFPI. Le TFPI est un puissant inhibiteur de la phase de lancement de la coagulation, plus précisément de l'activation du facteur X (FX) en facteur X activé (FXa) par le complexe facteur tissulaire (TF)/FVIIa. Tout d'abord, le TFPI se lie et inhibe le FXa, puis il se lie au complexe FT/FVIIa et l'inhibe, formant alors un complexe FT/FVIIa/FXa/TFPI.

Par conséquent, le concizumab prévient à la fois l'inhibition du FXa et l'inhibition du complexe FT/FVIIa par le TFPI, permettant ainsi de générer des quantités suffisantes de FXa pour assurer la génération de thrombine au niveau de la voie extrinsèque et donc une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie (Figure 29).

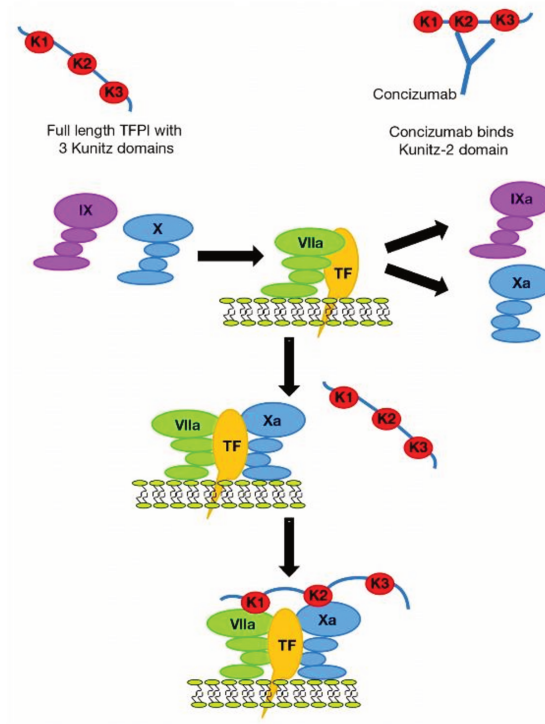


Figure 29 : Mode d'action du concizumab et du TFPI (29)

### III. Etudes cliniques

#### 1) Les études de phase I

##### a- EXPLORER 1

#### Objectif de l'étude

L'étude EXPLORER 1 avait comme objectifs d'évaluer la tolérance et de décrire la pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une administration de concizumab chez des volontaires sains et des personnes atteintes d'hémophilie A ou B (29).

#### Méthodes

##### ➤ *Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude de phase 1, multicentrique, randomisée en double aveugle, versus placebo menée dans 13 sites regroupant 9 pays. Elle a été réalisée du 25 octobre 2010 au 10 septembre 2012. Elle fut conduite chez 52 sujets dont 28 volontaires sains et 24 patients atteints d'hémophilie (21 hémophilies A et 3 hémophilies B).

## Schéma de l'étude :

Dans chaque cohorte de doses, les participants ont été répartis selon une randomisation 3:1 pour recevoir une dose unique de concizumab (n=3) ou le placebo (n=1). L'administration des doses a débuté chez les volontaires sains puis a continué chez les patients atteints d'hémophilie selon le planning d'augmentation des doses décrit figure 30.

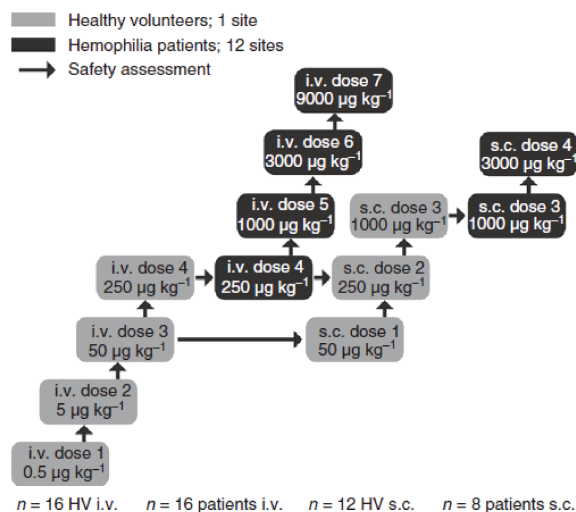


Figure 30 : Planning d'administration des doses de l'étude EXPLORER 1

## Résultats

### ➤ Sécurité

Aucun événement indésirable grave ne fut rapporté durant cette étude dans les 43 jours après l'administration de la molécule aussi bien chez les volontaires sains que chez les patients atteints d'hémophilie.

Sur les 76 événements indésirables rapportés, 57 furent mineurs, 17 modérés et 2 graves mais reconnus comme non reliés au traitement (concizumab ou placebo).

### ➤ Pharmacocinétique et pharmacodynamie

La présence de concizumab a été détectée dans le plasma 43 jours après l'administration. Ces concentrations plasmatiques suggèrent la présence d'une pharmacocinétique non linéaire.

Les concentrations plasmatiques en TFPI libre ont diminué en accord avec la dose injectée autant chez les volontaires sains que chez les patients atteints d'hémophilie.

## **Conclusion**

Concizumab peut être une nouvelle voie thérapeutique pour les patients atteints d'hémophilie. Les résultats sont prometteurs mais demandent des études complémentaires sur l'efficacité de cette molécule.

### b- EXPLORER 3

#### **Objectif de l'étude**

EXPLORER 3 est une étude réalisée chez des patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de cette molécule (30). Les objectifs secondaires étaient quant à eux d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité de concizumab en injection sous-cutanée.

#### **Méthodes**

##### ➤ *Design de l'étude*

EXPLORER 3 est une étude multicentrique de phase 1b, randomisée, versus placebo en double aveugle d'escalade de doses conduite dans 18 sites répartis dans 13 pays menée du 10 septembre 2015 au 14 octobre 2016. Elle fut réalisée chez 24 patients recevant soit 12 doses de concizumab soit du placebo par une randomisation 3 : 1 sur une période de 42 jours.

Les patients furent répartis dans 3 groupes selon la dose de concizumab administrée (0.25 mg/kg ; 0.5 mg/kg ou 0.8 mg/kg) constituant ainsi 3 cohortes. Dans chaque groupe, 6 patients recevaient un traitement par concizumab et 2 patients étaient sous placebo. Les deux premières doses étaient administrées 2 jours consécutifs puis on espaçait les injections tous les 4 jours (Figure 31).

## Schéma de l'étude :

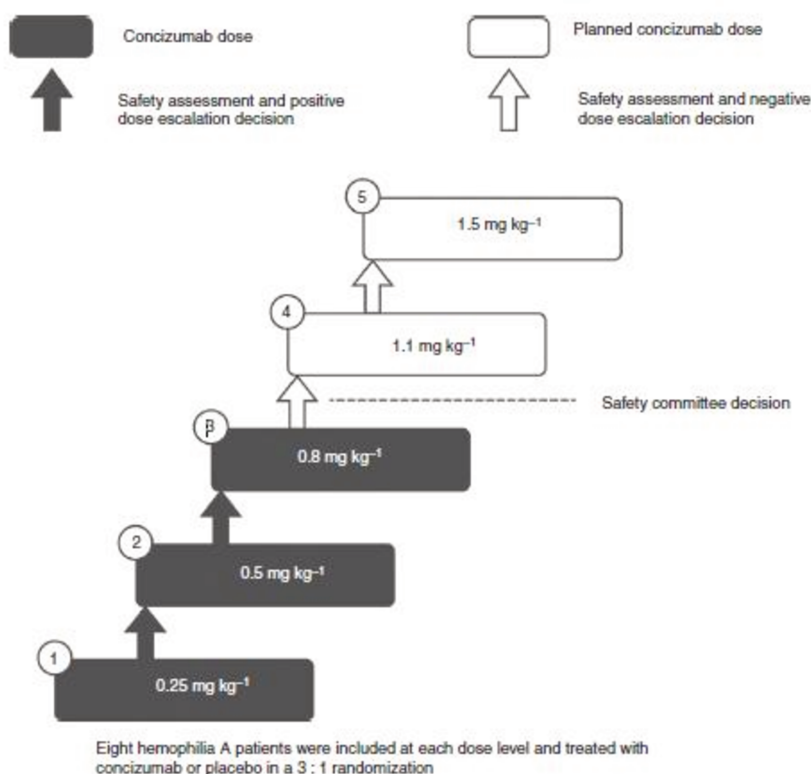


Figure 31 : Escalade de dose de l'étude EXPLORER 3

## Résultats

### ➤ Sécurité

Au total, 56 évènements indésirables furent reportés chez 19 des 24 participants de l'étude. Aucun de ces évènements ne fut qualifié de sérieux et l'augmentation de l'administration de concizumab ne fut pas liée à une augmentation du nombre d'évènements indésirables. On note également l'absence de décès, d'évènement thrombo-embolique ou d'apparition d'ADA. Les évènements les plus fréquemment reportés ont été des maux de tête, une rhinopharyngite ou un érythème au site d'injection. Le nombre d'évènements indésirables était similaire dans les différents groupes (0.25 mg/kg et 0.5 mg/kg puis 0.8 mg/kg et placebo). L'investigateur a relevé 13 cas d'évènement indésirable « potentiellement » ou « probablement » reliés à la molécule.

### ➤ Pharmacocinétique et Pharmacodynamie

On observe que l'aire sous la courbe des concentrations augmente de manière proportionnelle avec la dose reçue de concizumab (Figure 32A). Le taux de TFPI libre décroît lorsque les doses de concizumab augmentent montrant ainsi une relation forte pharmacocinétique et pharmacodynamique entre ces deux composés.

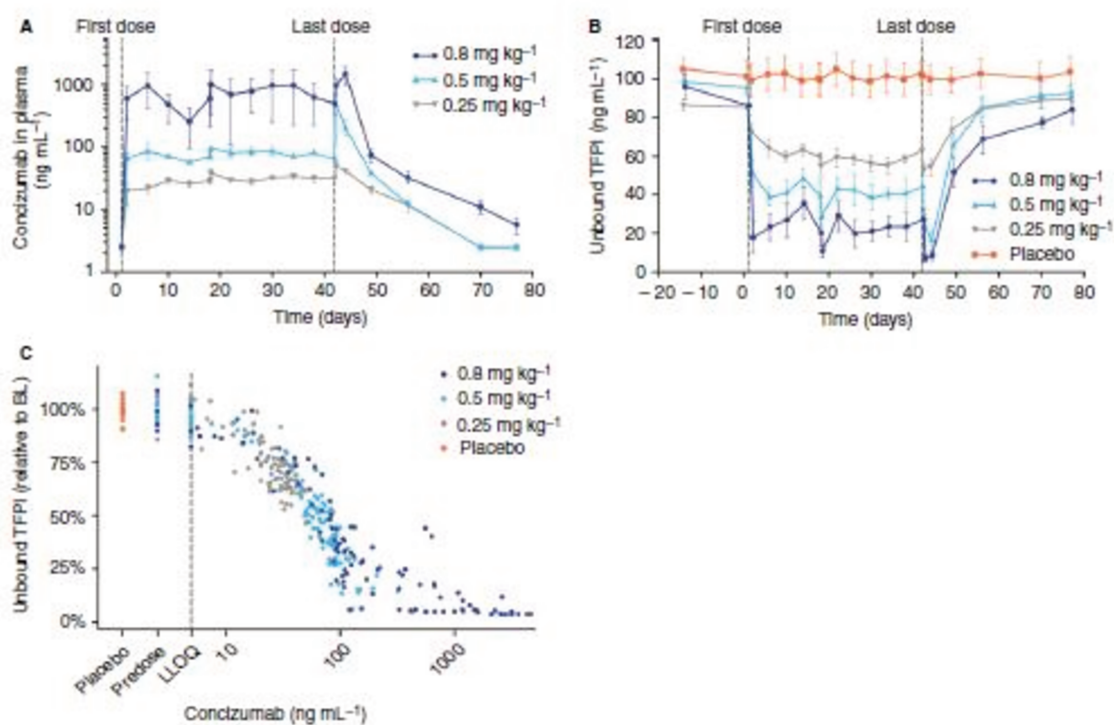


Figure 32 : Principaux résultats montrant la relation entre les doses reçues de concizumab et les concentrations circulantes de TFPI libre

## Conclusion

Les données de l'étude EXPLORER 3 confirment l'intérêt de poursuivre le développement clinique de concizumab pour une utilisation chez les patients hémophiles présentant ou non des inhibiteurs.

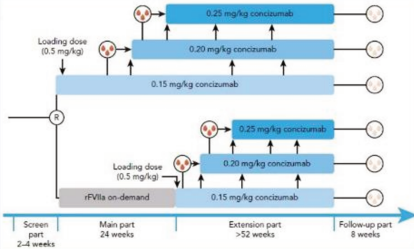
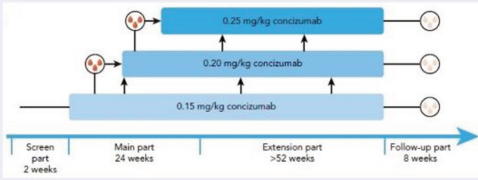
### 2) Les études de phase II

Deux études de phases II furent menées en parallèle : EXPLORER 4 et EXPLORER 5 (31). Ces études sont suffisamment similaires dans leurs caractéristiques et critères d'évaluations pour que nous puissions les analyser ensemble.

#### a- Description des études

Le tableau XV synthétise les designs respectifs des deux études EXPLORER 4 et EXPLORER 5 mettant en parallèle : l'objectif, le nombre de patients, les caractéristiques, le schéma et les critères d'évaluation.

**Tableau XV :** Description des études de phase II de concizumab : EXPLORER 4 et EXPLORER 5

Nom de l'étude	EXPLORER 4	EXPLORER 5
<b>Objectif</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A et B <b>avec inhibiteurs</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A sévère <b>sans inhibiteurs</b>
<b>Nb sujets</b>	26 mâles âgés de 18 ans ou plus	36 mâles âgés de 18 ans ou plus
<b>Caractéristiques</b>	Étude multicentrique menée sur 17 sites dans 12 pays, ouverte, randomisée et contrôlée	Étude multicentrique menée sur 26 sites dans 11 pays, simple bras, ouverte
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Randomisation 2:1 des patients pour recevoir une prophylaxie par concizumab ou un traitement à la demande par rFVIIa (NovoSeven)</p> <p>Bras recevant concizumab : une dose d'attaque de 0,5 mg/kg, suivie d'une semaine à 0,15 mg/kg (avec une possible augmentation progressive de la dose par paliers jusqu'à 0,25 mg/kg si plus de 3 saignements dans les 12 semaines précédent le traitement) administrée quotidiennement par voie sous-cutanée</p> <p>Durée du traitement à 24 semaines dans l'essai principal et jusqu'à 52 semaines dans la phase d'extension</p> 	<p>Bras unique avec une dose quotidienne de concizumab par injection sous-cutanée de 0.15mg/kg (pouvant aller progressivement jusque 0.25mg/kg si plus de 3 saignements dans les 12 semaines précédent le traitement)</p> <p>Durée du traitement à 24 semaines dans l'essai principal et jusqu'à 52 semaines dans la phase d'extension</p> 
<b>Critères d'évaluation</b>	<p><u>Objectif principal</u> : l'évaluation du nombre de saignements.</p> <p><u>Secondaires</u>: nombre de saignements spontanés, événements indésirables, présence d'anticorps anti-concizumab et la co-exposition concizumab-rFVIIa (NovoSeven)</p>	<p><u>Objectif principal</u> : l'évaluation du nombre de saignements.</p> <p><u>Secondaires</u>: nombre de saignements spontanés, événements indésirables et présence d'anticorps anti-concizumab.</p>

L'étude EXPLORER 5 n'a pas inclus de patients hémophiles B afin de ne pas retarder le recrutement, la prévalence de cette pathologie étant plus faible. Cependant l'effet prédit chez les patients hémophiles B est similaire à celui obtenu chez les patients atteints d'hémophilie A et les résultats devraient donc être transposables entre les 2 types d'hémophilie. De plus, à la différence de l'étude EXPLORER 4, il n'y a pas eu de dose de charge à la première injection. Nous observerons plus tard que cette omission de la dose de charge sera considérée comme une faiblesse dans le design de cette étude.

### b- Analyse des résultats à 24 semaines

#### ➤ Efficacité

Les résultats synthétisés dans le tableau XVI valident l'intérêt clinique de la molécule puisqu'ils indiquent que concizumab permet de réduire les saignements quel que soit le type d'hémophilie. Cependant, le taux de patients ne présentant pas de saignement est très faible (13%) et suggère une efficacité sous-optimale de la molécule aux doses administrées.

**Tableau XVI** : Tableau récapitulatif des principaux résultats des études de phase II

(ABR : annual bleeding rate)

Nom de l'étude	EXPLORER 4		EXPLORER 5
<b>Escalade de doses</b>	15/17 patients recevant concizumab (soit 88,2%) sont restés à 0,15mg/kg/dose 2/17 patients (soit 11,8%) ont augmenté jusqu'à 0,20 mg/kg/dose		21 patients (soit 58,3%) sont restés à la dose initial de 0,15mg/kg/dose 7 patients (soit 19,4%) ont augmenté jusqu'à 0,20 mg/kg/dose 8 patients (soit 22,2%) ont augmenté jusqu'à 0,25 mg/kg/dose
<b>Nombre de saignements</b>	47 saignements traités chez 15 patients (soit 88%)		70 saignements traités chez 23 patients (soit 63,9%)
<b>ABR tout saignement IC 95%</b>	<u>concizumab</u> 4,5 (3,6 - 6,4)	<u>rFVIIa</u> 20,4 (14,4 - 29,1)	<u>concizumab</u> 7,0 (4,6 - 10,7)
<b>ABR saignement spontané IC 95%</b>	<u>concizumab</u> 2,3 (1,4 - 3,6)	<u>rFVIIa</u> 18,5 (12,4 - 27,6)	<u>concizumab</u> 2,5 (1,5 - 4,3)
<b>ABR saignement artériel IC 95%</b>	<u>concizumab</u> 3,2 (2,2 - 4,7)	<u>rFVIIa</u> 15,0 (10,4 - 21,6)	<u>concizumab</u> 4,9 (2,8 - 8,5)

➤ *Tolérance*

Globalement, concizumab est une molécule bien tolérée pour l'ensemble des doses présentes dans ces études. Il y a eu peu d'événements indésirables et aucun de grade sévère relié à la molécule. Parmi les événements indésirables fréquents chez les patients, on observe la rhinopharyngite, des réactions au site d'injection (ecchymoses, hémorragies) et une infection des voies respiratoires supérieures. On ne note pas d'évènement thrombo-embolique dans ces études, ni d'évènement lié à une co-exposition concizumab/rFVIIa ou concizumab/FVIII, ni de décès. En revanche, on observe 6 ADA dont 3 neutralisants, cependant aucune perte d'efficacité ne fut constatée chez ces patients.

c- *Conclusion*

Ces études de phase II ont montré que concizumab est un traitement bien toléré lorsqu'il est administré en prophylaxie et cela pour tous les types d'hémophilie (A ou B, avec ou sans inhibiteur). Elles démontrent l'intérêt du concept en termes de résultats cliniques. En revanche, une dose de 0,15 mg/kg se révèle sous-optimale pour certains patients (seulement 13% n'ont présenté aucun saignement). Une dose plus élevée pourrait donc être plus optimale sans compromettre la tolérance.



Ainsi, ces études de phase II ont contribué à confirmer le design des études de phase III qui incluront une dose de charge le premier jour, suivie d'une dose d'entretien plus forte (0,25 mg/kg) que celle majoritairement utilisée lors de ces études.

### 3) Les études de phase III

Deux études de phases III sont en cours visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de cette molécule avec des doses plus élevées chez les patients hémophiles A ou B, avec ou sans inhibiteur. Leur design est directement inspiré des observations des études précédentes qui ont montré la nécessité d'une dose de charge et de dose d'entretien plus forte afin d'obtenir une efficacité clinique plus optimale. Les points clés de ces études sont décrits dans le tableau XVII.

**Tableau XVII** : Récapitulatif des études de phase III de concizumab - EXPLORER 7 et 8

Nom de l'étude	EXPLORER 7	EXPLORER 8
N° Clinical.gov	NCT04083781	NCT04082429
<b>Objectif</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère <b>avec inhibiteur</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par concizumab chez les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère <b>sans inhibiteur</b>
<b>Nb sujets</b>	152 mâles ≥ 12 ans	150 mâles ≥ 12 ans
<b>Caractéristiques</b>	Deux bras distincts : <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie par concizumab à 0,25mg/kg avec une dose de charge au préalable de 1mg/kg à la première injection</li> <li>- traitement par agents by-passant à la demande (possibilité d'avoir le traitement après 24 semaines)</li> </ul>	Deux bras distincts : <ul style="list-style-type: none"> <li>- prophylaxie par concizumab à 0,25mg/kg avec une dose de charge au préalable de 1mg/kg à la première injection</li> <li>- traitement par agents by-passant à la demande (possibilité d'avoir le traitement après 24 semaines)</li> </ul>
<b>Critères d'évaluation</b>	<u>Objectif principal</u> : nombre de saignements (spontanés ou traumatiques)  <u>Secondaires</u> : nombre de saignements articulaires traités, nombre de saignements des articulations cibles traités, la qualité de vie (questionnaire SF36v2), évènements thrombo-embolique, développement d'anticorps anti-concizumab	<u>Objectif principal</u> : nombre de saignements (spontanés ou traumatiques)  <u>Secondaires</u> : taux de saignements annualisé, nombre de saignements articulaires traités, nombre de saignements des articulations cibles traités, évènements thrombo-embolique, développement d'anticorps anti-concizumab

#### **IV. Les points clés de la molécule**

Concizumab fait encore partie des thérapeutiques en perspective pour l'hémophilie. Son mécanisme d'action innovant est applicable pour traiter tout type d'hémophilie A ou B, chez les patients avec ou sans inhibiteurs, ce qui constitue (comme pour fitusiran) un avantage pour l'ensemble de la population hémophile. La forme sous-cutanée et le stylo injecteur sont également des points très enviables dans l'administration de ce traitement, ils pourront aider à favoriser l'observance et réduire le fardeau thérapeutique actuel.

En revanche, la fréquence d'injection quotidienne peut être un frein à l'adhésion de ce nouveau traitement, même si la voie d'administration est facilitée. De plus, l'efficacité démontrée par les essais cliniques actuels reste sous-optimale. Des essais complémentaires seront nécessaires pour mettre en évidence l'apport thérapeutique de cette nouvelle molécule face à ses concurrents.

#### **V. Conclusion des 3 molécules en développement.**

Au travers de ces différentes molécules, nous pouvons apercevoir un avenir totalement différent dans la prise en charge de l'hémophilie. D'une part, par des modes d'administration plus adaptés ainsi que des fréquences d'administration pouvant être moins soutenues, allégeant ainsi le fardeau thérapeutique actuel qui représente l'un des freins à l'adhésion au traitement et donc à l'observance du patient.

Mais aussi, ces nouvelles thérapies vont nécessiter un apprentissage de nouveaux réflexes de la part du patient vis-à-vis de la maladie (les gestes pour s'injecter, l'identification des douleurs, la gestion des auto-traitements en cas de chute, ...) mais également des professionnels de santé notamment dans les situations d'urgence, de chirurgies ou simplement dans le suivi de leurs patients.

## Partie IV : Vers la voie de la guérison

### I. Un espoir de guérison

Dès les années 1950, les scientifiques ont émis l'hypothèse de modifier le patrimoine génétique des cellules humaines afin de corriger certaines pathologies. Cependant, les connaissances à l'époque sur le génome étaient encore trop limitées pour pouvoir mettre en œuvre ce projet. Il a fallu attendre plusieurs décennies pour voir apparaître le développement des biotechnologies, la compréhension du rôle des gènes dans les maladies constitutionnelles et la découverte de vecteurs permettant le transfert de gènes. Ces éléments ont permis un premier essai de thérapie génique chez l'Homme au début des années 1990.

#### 1) L'hémophilie, un bon candidat

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'hémophilie A est une maladie monogénique qui se traduit par un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur VIII de la coagulation. Les facteurs de coagulation sont normalement produits dans plusieurs tissus accessibles, majoritairement le foie, puis libérés dans la circulation. Des augmentations même faibles du taux plasmatique de FVIII permettent d'améliorer considérablement le phénotype hémorragique du patient. Ainsi, chaque augmentation de 1% du taux de FVIII entraîne une diminution de 18% du risque d'hémarthrose (32). Un taux de 5-10% du niveau normal suffit à atténuer très fortement les symptômes de l'hémophilie, qui disparaissent presque complètement dès l'atteinte de 30% du niveau normal (33). Nous savons quantifier l'activité du FVIII circulant de façon précise, ce qui permet d'évaluer objectivement le résultat d'une thérapie génique. De plus, bien que la taille de l'ADNc du FVIII (8 000 nucléotides) soit plus importante que le FIX (1 400 nucléotides), le transport par vecteur du matériel génétique codant pour le FVIII a été rendu possible. Cette différence de tailles explique pourquoi la plupart des premières tentatives de thérapie génique ont porté principalement sur l'hémophilie B, mais nous verrons ultérieurement que des essais dans hémophilie A, dont les résultats sont encourageants, ont été réalisés. Pour remédier à ce problème, le gène du FVIII inséré dans le vecteur est délété de sa partie centrale, le domaine B, ce qui permet de réduire sa taille sans perdre son activité coagulante. L'ensemble des conditions sont désormais réunies pour que l'hémophilie A devienne une pathologie parfaitement adaptée pour un traitement par transfert de gènes.

## 2) Historique

Le premier essai clinique de thérapie génique chez l'Homme a été réalisé au début des années 1990. Il a fallu attendre les années 2000 pour voir le premier essai clinique de thérapie génique en France. Il fut réalisé par l'équipe du Pr A.Fisher pour les enfants atteints d'immunodéficiences combinées sévères.

Le développement de la thérapie génique pour l'hémophilie n'a pu démarrer qu'après le clonage des gènes *F8* et *F9* dans les années 1980. Le premier essai fut mené en Chine en 1996 en utilisant un transfert génique d'ADNc de FIX dans des fibroblastes humains autologues greffés sur la peau des patients atteints d'hémophilie B sévère (34).

## 3) Principe

Toutes les approches de thérapie génique sont basées sur la notion de transfert de gènes, qui consiste à introduire du matériel génétique dans les cellules afin de traiter la maladie. Un acide nucléique exogène est transféré dans une cellule porteuse d'une anomalie génétique. Ce transfert de gènes a pour objectif de corriger cette anomalie génétique au niveau de la cellule et ainsi de rétablir une fonction cellulaire normale. Ce matériel génétique peut être inséré selon deux techniques distinctes : la thérapie génique *ex vivo* et la thérapie génique *in vivo* (Figure 33).

### LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

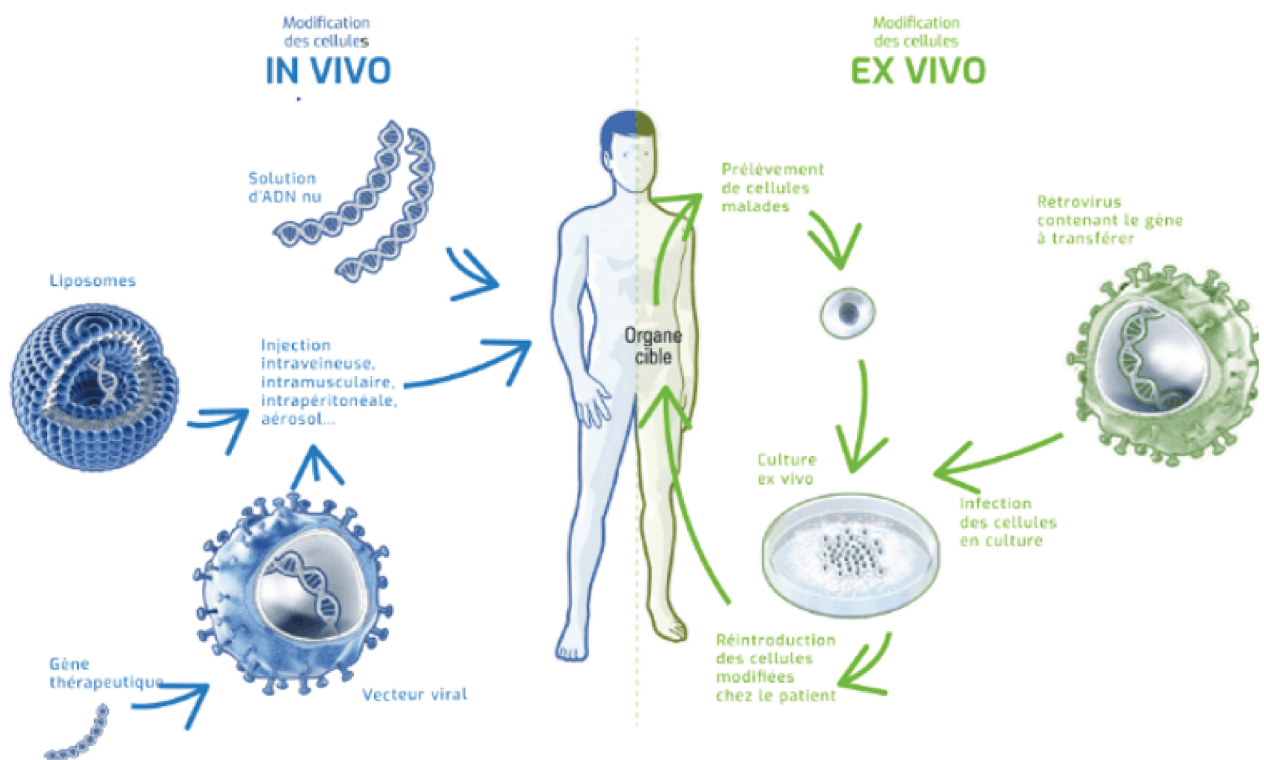


Figure 33 : Les deux techniques de la thérapie génique (35)

#### a- La thérapie génique *ex vivo*

Cette technique consiste à modifier génétiquement des cellules au laboratoire avant de les réinjecter au patient. Tout d'abord, les cellules sont prélevées chez un individu (qui peut être celui à traiter dans le cadre d'une thérapie génique autologue), puis mises en culture pour effectuer par la suite le transfert de gènes. Enfin, les cellules modifiées par le transfert de gènes sont réimplantées au patient.

Cette approche de thérapie génique *ex vivo* est développée actuellement essentiellement pour le transfert de gènes dans des cellules souches adultes.

#### b- La thérapie génique *in vivo*

Cette technique consiste à administrer directement le matériel génétique dans l'organisme du patient, via une injection intraveineuse périphérique, afin d'atteindre l'organe cible qui est en général le foie.

C'est cette technique qui est utilisée en hémophilie. Le matériel génétique délivré est appelé « gène thérapeutique ». Il s'agit d'une séquence d'ADN codant pour une protéine fonctionnelle de facteur VIII. Ces gènes thérapeutiques sont délivrés grâce à un transport jusqu'aux cellules du foie, organe responsable de la synthèse des facteurs de coagulation. Ce transport est assuré par des vecteurs.

#### c- Les vecteurs de la thérapie génique

Il existe deux types de vecteurs dans la thérapie génique : les vecteurs viraux et non viraux.

Les vecteurs viraux sont majoritairement utilisés en thérapie génique grâce à leur capacité à livrer leur matériel génétique. De nombreux types différents de vecteurs viraux ont été développés au cours des dernières années. Chaque type ayant ses propres avantages et inconvénients : dont, la spécificité du vecteur pour le transfert de gène dans un type cellulaire, la taille de la séquence pouvant être transférée, la stabilité du transfert de gène en fonction de l'intégration du vecteur dans le génome de la cellule hôte, le risque de perte du vecteur au cours de la réplication cellulaire ou encore la toxicité spécifique du vecteur utilisé.

Parmi ces vecteurs viraux, nous comptons (36) :

- les vecteurs viraux « intégratifs », ils insèrent leur ADN (dont le gène thérapeutique) dans l'ADN de la cellule hôte (par exemple, les rétrovirus et les lentivirus).
- les vecteurs viraux « non intégratifs », ils délivrent leur ADN dans les cellules hôtes sans qu'ils ne soient pour autant intégrés dans le génome de celui-ci. Il persiste sous forme d'épisome (par exemple, les adénovirus et les virus adénoassociés (AAV)).

Les AAV sont particulièrement utilisés dans la thérapie génique en hémophilie puisqu'ils sont non pathogènes chez l'Homme, ils sont efficaces et ils sont généralement bien tolérés. Il s'agit de virus à ADN simple brin appartenant à la famille des parvovirus. Plusieurs sérotypes d'AAV sauvages existent, définis en fonction des propriétés de leur capsid (Figure 34). Cela leur confère un tropisme préférentiel d'organe ainsi que des capacités variables de transduction cellulaire, c'est-à-dire l'aptitude à entrer de manière naturelle dans la cellule. Par exemple, l'AAV8 a un tropisme pour les tissus hépatiques et constitue donc un bon candidat dans le traitement de l'hémophilie. Malheureusement, il ne permet le transfert que de petites séquences génétiques (<4.8 kilobases) contrairement aux rétrovirus et aux adénovirus qui peuvent transférer des séquences plus conséquentes allant jusqu'à 7 kilobases (37). Ces AAV sauvages sont transformés au laboratoire afin de réduire leur toxicité, leur capacité de réplication et les diriger plus spécifiquement vers un organe cible. On parle alors de vecteurs AAV recombinants (rAAV).

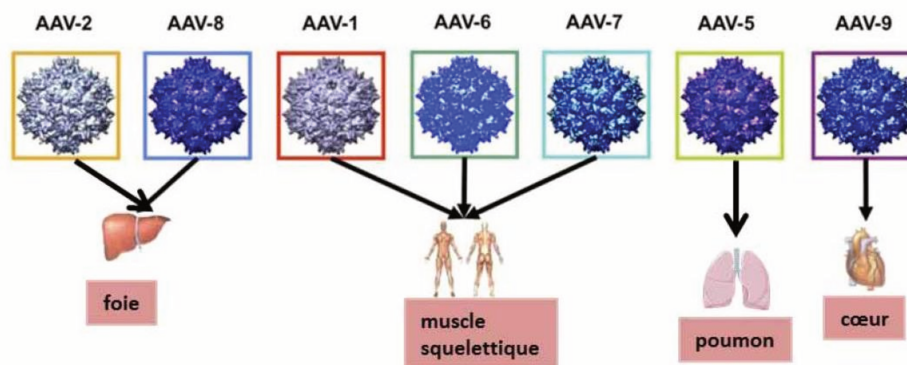


Figure 34 : Présentation des sérotypes d'AAV et de leur tropisme préférentiel

En revanche, l'utilisation d'AAV peut être limitée à cause de la présence d'un anticorps neutralisant préexistant. Ce cas de figure est observable chez les personnes ayant été exposées naturellement aux virus AAV sauvages. Il faut noter que la plus faible prévalence d'individus séropositifs est observée pour l'AAV5 et l'AAV8.

## II. Des résultats encourageants

### 1) De nombreuses études en cours

Ces dernières années, la thérapie génique en hémophilie a fait de grandes avancées. Plusieurs études sont en cours et les premières analyses montrent des résultats encourageant dans le traitement à long terme de l'hémophilie A (Tableau XVIII). Ces premiers résultats laissent entrevoir un espoir de guérison pour les patients hémophiles.

**Tableau XVIII :** Tableau non exhaustif des principales études en cours de thérapie génique en hémophilie A par des vecteurs AAV

Essais cliniques de thérapie génique en Hémophilie A			
N° clinicaltrials.gov	Statut	Vecteur utilisé	Sponsors
NCT03370172	Phase I/II	« BAX-888 », ssAAV2/8-hFVIIIco-BDD-SQ	Shire
NCT02576795	Phase I/II	« BMN-270 », ssAAV2/5-hFVIIIco-BDD-SQ	BioMarin Pharmaceuticals
NCT03370913	Phase III	« BMN-270 », ssAAV2/5-hFVIIIco-BDD-SQ	BioMarin Pharmaceuticals
NCT03392974	Phase III	« BMN-270 », ssAAV2/5-hFVIIIco-BDD-SQ	BioMarin Pharmaceuticals
NCT03520712	Phase I/II	« BMN-270 », ssAAV2/5-hFVIIIco-BDD-SQ	BioMarin Pharmaceuticals
NCT03061201	Phase I/II	« SB-525 », ssAAV2/6-hFVIIIco-BDD-SQ	Sangamo Therapeutics
NCT03003533	Phase I/II	« SPK-8011 », ssLKO3-hFVIIIco-BDD-SQ	Sparks Therapeutics
NCT03432520	-	« SPK-8011 », ssLKO3-hFVIIIco-BDD-SQ	Sparks Therapeutics
NCT03001830	Phase I	ssAAV2/8-HLP-hFVIII-BDD-V3	Freeline Therapeutics

### 2) Les principaux résultats

Nous allons à présent nous concentrer sur l'analyse des deux principales études de thérapie génique dans l'hémophilie A pour évaluer les perspectives de cette approche et son efficacité.



### a- L'étude BMN-270 de BioMarin Pharmaceuticals

Le laboratoire BioMarin est un des pionniers dans le domaine de la thérapie génique. Dans ses essais sur l'hémophilie A sévère, le valoctocogène roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) est utilisé. Il s'agit d'un AAV de sérotype 5 qui exprime le facteur VIII humain délété de son domaine B (forme SQ), sous le contrôle d'un promoteur hybride spécifique pour le foie humain (38).

En Juillet 2019, lors du congrès de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) à Melbourne, le laboratoire BioMarin Pharmaceutical a annoncé de nouveaux résultats pour son étude ouverte de phase I/II d'escalade de doses réalisée chez 14 patients avec le vecteur AAV5-hFVIII-SQ.

Voici un résumé des résultats présentés (39) :

- Bras A : 7 patients ont reçu une dose de vecteur de  $6 \times 10^{13}$  vecteur génome (vg)/kg
- Bras B : 6 patients ont reçu une dose de vecteur de  $4 \times 10^{13}$  vg/kg

Chez les patients inclus dans le bras A, les résultats ont montré une diminution importante et soutenue des saignements nécessitant une injection de FVIII. Dans l'année précédant l'inclusion, le TSA moyen est de 16,3 avec une médiane à 16,5. Après 3 ans, le TSA moyen est de 0,7 avec une médiane à 0, ce qui représente une diminution du TSA de 96% avec une absence de saignements aux articulations cibles. De plus, après 3 ans, plus de 86% des patients de la cohorte A n'ont présenté aucun saignement avec résolution de toutes les articulations cibles (Tableau XIX).

**Tableau XIX:** Principaux résultats de l'étude BMN-270 de BioMarin Pharmaceuticals chez les patients ayant reçu une dose de vecteur de  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (39)

<b><u>6e13 vg/kg Dose</u></b>	<b>Before valoctocogene roxaparvovec Infusion***</b>	<b>After valoctocogene roxaparvovec Infusion**** during Year 1</b>	<b>After valoctocogene roxaparvovec Infusion**** during Year 2</b>	<b>After valoctocogene roxaparvovec Infusion**** during Year 3</b>
	<b>Median (mean, SD)</b>	<b>Median (mean, SD)</b>	<b>Median (mean, SD)</b>	<b>Median (mean, SD)</b>
<b>Annualized Bleeding** Rate (bleeding episodes per year per subject)</b>	16.5 (16.3, 15.7)	0.0 (0.9, 2.2)	0.0 (0.2, 0.4)	0.0 (0.7, 1.6)
<b>Annualized FVIII Infusions** (infusions per year per subject)</b>	138.5 (136.7, 22.4)	0.0 (2.1, 5.3)	0.0 (8.8, 21.0)	0.0 (5.5, 9.4)

Les résultats obtenus sont similaires chez les patients inclus dans le bras B. Dans l'année précédant l'inclusion, le TSA moyen est de 12,2 avec une médiane à 8. Après 2 ans, le TSA moyen est de 1,2 avec une médiane à 0, soit une diminution de 92%. De plus, 67% des patients de la cohorte B n'ont présenté aucun saignement (Tableau XX).

**Tableau XX** : Principaux résultats de l'étude BMN-270 de BioMarin Pharmaceuticals pour les patients ayant reçu une dose de vecteur de  $4 \times 10^{13}$  vg/kg (39)

4e13 vg/kg Dose	Before valoctocogene roxaparvovec Infusion	After valoctocogene roxaparvovec Infusion during Year 1	After valoctocogene roxaparvovec Infusion during Year 2
	Median (mean, SD)	Median (mean, SD)	Median (mean, SD)
<b>Annualized Bleeding Rate*</b> (bleeding episodes per year per subject)	8.0 (12.2, 15.4)	0.0 (0.9, 2.2)	0.0 (1.2, 2.4)
<b>Annualized FVIII Use Rate*</b> (infusions per year per subject)	155.5 (146.5, 41.6)	0.0 (2.0, 4.3)	0.5 (6.8, 15.6)

Si nous observons à présent l'activité du FVIII, nous constatons une persistance à 3 ans de cette activité autour de 50% qui a tendance à diminuer progressivement chez les patients du bras A, alors que cette activité est plutôt autour de 20% chez les patients ayant reçu des doses plus faibles (Tableaux XXI et XXII).

**Tableau XXI** : Evolution de l'activité chromogénique et coagulante de facteur VIII circulant chez les patients ayant reçu une dose de vecteur de  $6 \times 10^{13}$  vg/kg (39)

	Year 1**	Year 2**	Year 3**
<b>Mean (Median) Factor VIII Activity Levels (IU/dL)</b> as Measured using Chromogenic Substrate Assay	64.3 (60.3)	36.4 (26.2)	32.7 (19.9)
<b>Mean (Median) Factor VIII Activity Levels (IU/dL)</b> as Measured using One-Stage Assay	103.8 (88.6)	59.0 (45.7)	52.3 (29.8)

**Tableau XXII** : Evolution de l'activité chromogénique et coagulante de facteur VIII circulant chez les patients ayant reçu une dose de vecteur de  $4 \times 10^{13}$  vg/kg (39)

	<b>Year 1**</b>	<b>Year 2**</b>
<b>Mean (Median) Factor VIII Activity Levels (IU/dL) as Measured using Chromogenic Substrate Assay</b>	21.0 (22.9)	14.7 (13.1)
<b>Mean (Median) Factor VIII Activity Levels (IU/dL)</b>	31.4 (31.7)	23.2 (23.5)

Concernant le profil de tolérance des patients vis-à-vis du produit de thérapie génique, dans l'ensemble, le valoctocogene roxaparvovec est bien toléré chez les participants quel que soit la dose utilisée. Aucun effet secondaire, type thrombotique ou inhibiteur anti-FVIII, n'a été rapporté et à 1 an, plus aucun patient ne présente d'augmentation des ALAT.

Les événements indésirables les plus courants sont :

- Elévation de l'ALAT (73%),
- Arthralgie (67%),
- Elévation de l'aspartate aminotransférase (53%),
- Maux de tête (47%),
- Mal de dos, fatigue et infection des voies respiratoires (40%),
- Insomnie (33%),
- Douleur aux extrémités (27%).

Un traitement par corticoïdes a été proposé pour les patients recevant les plus fortes doses en prévention du risque de cytolysse hépatique.

Pour confirmer ces résultats encourageants, deux études de phase III sont en cours d'inclusion :

- GENE8-1 : dose de  $6 \times 10^{13}$  vg/kg pour environ 130 participants (40)
- GENE8-2 : dose de  $4 \times 10^{13}$  vg/kg pour 40 participants (39)

## b- L'étude SPK-8011 de Sparks Therapeutics

Le SPK-8011 expérimental est un adénovirus dont la capside a été modifiée et qui contient le gène humain de facteur VIII mis sous le contrôle d'un promoteur qui permet son expression exclusivement dans les cellules hépatiques.

Lors du 60<sup>e</sup> congrès de l'ASH (American Society of Hematology) à San Diego en Décembre 2018, Sparks Therapeutics est revenu sur son étude de phase I/II d'escalade de doses effectuée chez 12 patients avec une seule administration de SPK-8011 (41). Les doses de vecteur SPK-8011 administrées ont été les suivantes :

- $5 \times 10^{11}$  vg/kg chez 2 patients
- $1 \times 10^{12}$  vg/kg chez 3 patients
- $2 \times 10^{12}$  vg/kg chez 7 patients

Quel que soit les doses administrées, 28 semaines après l'injection, nous observons une réduction de 94% des événements hémorragiques et de 95% des transfusions de concentrés de FVIII, associée à une expression prolongée de FVIII. Aucun de ces patients n'a développé d'inhibiteur ou présenté d'évènement thrombotique. Quatre patients sur 12 ont présenté une augmentation significative des ALAT (6 à 28 semaines après l'injection). Un traitement par prednisone a été nécessaire chez 3 patients avec une efficacité rapide. De plus, 2 patients du groupe traité avec la dose la plus importante ont développé une réponse immunitaire anti-capside entraînant une perte d'expression du FVIII.

Lors de l'ISTH en Juillet 2019 à Melbourne, de nouveaux résultats de cette étude ont été communiqués. Cinq nouveaux patients ont reçu les doses suivantes du vecteur SPK-8011 :

- $55 \times 10^{11}$  vg/kg pour 2 patients
- $15 \times 10^{12}$  vg/kg pour 2 patients
- $25 \times 10^{12}$  vg/kg pour 1 patient

Pour les 4 patients recevant les doses les plus faibles, le taux circulant de FVIII est entre 8 et 13% avec un très bon profil de tolérance. Pour le patient recevant une dose plus importante, son taux de FVIII avoisine 30% avec quelques signes de toxicité. Ces résultats devront être confirmés ultérieurement.

### III. Des questions encore sans réponse

Les premiers essais cliniques réalisés ont montré que la thérapie génique peut être une stratégie thérapeutique efficace pour les patients atteints d'hémophilie A avec un bon profil de tolérance. Malgré ces résultats prometteurs, de nombreuses questions ont pu émerger, en voici quelques-unes :

#### 1) Quel critère principal d'efficacité ?

Les autorités de santé (FDA et European Medicine Agency (EMA)) doivent statuer sur l'utilisation d'un nouveau critère principal d'efficacité permettant de mieux comparer entre eux les résultats des essais de thérapie génique. La thérapie substitutive, elle, fait intervenir comme critère de jugement principal, le TSA. Or la thérapie génique vise à corriger de façon durable le profil hémorragique du patient. Ce paramètre paraît donc inapproprié. En revanche, des discussions sont en cours pour que ce critère principal soit le taux de FVIII circulant qui reflète mieux le phénotype hémorragique du patient et sa qualité de vie (42).

#### 2) Quelles valeurs cibles ?

Même si la question du critère principal d'efficacité semble résolue, il sera nécessaire de définir des valeurs cibles optimales. La définition d'un taux minimal de FVIII permettra de juger de l'efficacité du traitement (en prenant en compte la qualité de vie et le phénotype hémorragique attendu) et celle d'un taux maximal permettra de s'assurer que le risque d'effet indésirable n'est pas trop augmenté (avec notamment le risque de thrombose).

#### 3) Quel critère de durabilité ?

De plus, il serait nécessaire de définir un critère de durabilité minimale d'un traitement par thérapie génique. Les essais de phase I nous ont montré que la durée d'efficacité des traitements par thérapie génique pouvait être variable. Un algorithme prédit une efficacité à 8 ans pour le vecteur AAV5-hFVIII-SQ. Mais que ce passe-t-il après cette période ? Sera-t-il possible d'allonger cette durée d'efficacité ?

#### 4) Immunisation de la population ?

Cette question est en rapport avec la précédente. La notion de durée d'efficacité est d'autant plus importante que l'injection d'un vecteur rAAV augmente le risque de réponse immunitaire dirigée contre le sérotype injecté mais possiblement d'autres sérotypes d'AAV du fait d'un phénomène de réaction croisée. Ceci empêche, à l'heure actuelle, de retraiter un patient une seconde fois (43).

De plus, dans certains cas, les personnes ont été naturellement exposées aux virus AAV sauvages et sont donc préalablement immunisées, ce qui rend l'accès au traitement encore plus restreint.

#### 5) La sécurité à long terme ?

La sécurité à long terme est une des questions majeures de la thérapie génique. Les essais cliniques étant encore trop récents, nous n'avons aucune donnée au-delà de quelques années. Malgré un profil de tolérance plutôt positif à court terme, la sécurité à long terme d'un traitement par thérapie génique sera un élément incontournable à suivre notamment en termes de toxicité hépatique ou d'intégration (même rare) dans le génome.

#### 6) Un traitement pour quelle population ?

Pour le moment, l'administration de gènes par vecteurs de type AAV est réservée à la population adulte. En effet, le foie se développe trop rapidement chez le nourrisson ou l'enfant pour permettre un traitement durable. De là se pose également la question pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### 7) Le prix d'un tel traitement ?

Nous pouvons déjà se demander à quel prix ce type de thérapie sera commercialisé. Nous pouvons s'attendre à des coûts très élevés, atteignant les sept chiffres. D'une part cela peut s'expliquer par des coûts de production non compressibles qui sont plus élevés que ceux des traitements conventionnels. D'autre part, cela se traduit par l'économie qui sera réalisée grâce à l'arrêt de l'utilisation des concentrés de FVIII (estimé en France à 187 000€ par an et par hémophile) (44), une baisse des hospitalisations, une amélioration considérable de la qualité de vie et une rentabilisation pour des dizaines d'années de recherche.

En conclusion, la thérapie génique a évolué rapidement ces 10 dernières années. A l'heure actuelle, la plupart des patients inclus dans les essais cliniques présentent des résultats encourageants avec une expression stable de FVIII. Cependant, de nombreux défis restent à surmonter avant de pouvoir utiliser largement cette stratégie thérapeutique. De nombreuses questions sont encore sans réponse dont principalement la sécurité à long terme. En plus de définir une durée d'efficacité du traitement, la sécurité à long terme restera une priorité dans le suivi de ces patients. Enfin, cette utilisation de la thérapie génique comme alternative thérapeutique de l'hémophilie en pratique courante devra faire l'objet de réflexions éthiques et médico-économiques.

## Conclusion

---

Pour conclure, nous avons pu voir au travers de cette thèse que la prise en charge de l'hémophilie A va considérablement changer dans les années à venir. Le premier axe réside en l'apparition des traitements non substitutifs, dont les mécanismes d'action innovants permettent de restaurer une hémostase efficace soit en augmentant la coagulation, c'est le cas d'emicizumab, soit en inhibant les voies anticoagulantes comme pour fitusiran et concizumab. Les fréquences et modalités d'injections sont simplifiées, allégeant ainsi le fardeau thérapeutique actuel de cette pathologie et assurant une protection plus optimale vis-à-vis des saignements. Le second axe réside dans l'espoir d'une guérison de cette maladie grâce à la thérapie génique. Bien que de nombreuses questions restent en suspens sur l'éligibilité du traitement, la sécurité à long terme et l'immunisation de la population, cela représente une avancée thérapeutique majeure. L'efficacité de ces nouveaux traitements laisse espérer un avenir où les patients atteints d'hémophilie A ne souffriraient plus de saignements articulaires et bénéficieraient d'une qualité de vie améliorée.

Ces nouvelles perspectives thérapeutiques vont considérablement changer le quotidien des patients. Il faudra apprendre de nouveaux gestes pour s'injecter le traitement (auto-injection), acquérir de nouveaux réflexes face à sa maladie (identification des saignements ou des douleurs, cas de chute...) et réadapter son quotidien vers une nouvelle vie. De plus, elles impacteront également celles des professionnels de santé dans leurs pratiques quotidiennes. Ils devront trouver de nouvelles méthodes de suivi, s'adapter dans les situations d'urgence ou de chirurgie et accompagner leurs patients ainsi que leur entourage dans ce changement de traitements et de vie.



## Liste des tableaux

---

Tableau I : Recommandations de la CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles) concernant les paliers d'un traitement prophylactique d'un sujet hémophile A .....	29
Tableau II : Interférences de l'emicizumab sur les tests de la coagulation .....	41
Tableau III : Critère d'évaluation principal de l'étude HAVEN 1 .....	43
Tableau IV : Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe C .....	44
Tableau V : Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe A .....	45
Tableau VI : Principaux résultats d'efficacité d'HAVEN 2 .....	48
Tableau VII : Résultats de l'analyse intra-patient .....	49
Tableau VIII : Taux de saignement annualisé dans les groupes A, B et C .....	52
Tableau IX : Comparaison intra-individuelle chez les participants du groupe D .....	53
Tableau X : Incidence des saignements signalés dans la phase d'expansion .....	56
Tableau XI : Résumé des événements indésirables survenus dans la phase d'expansion .....	56
Tableau XII : Récapitulatif des avis de la Commission de Transparence obtenu pour emicizumab ...	62
Tableau XIII : Tableau récapitulatif de l'étude OLE de phase I-II .....	69
Tableau XIV : Tableau récapitulatif des principaux résultats des études de phase III .....	71
Tableau XV : Description des études de phase II de concizumab : EXPLORER 4 et EXPLORER 5 .	79
Tableau XVI : Tableau récapitulatif des principaux résultats des études de phase II .....	80
Tableau XVII : Récapitulatif des études de phase III de concizumab - EXPLORER 7 et 8.....	81
Tableau XVIII : Tableau non exhaustif des principales études en cours de thérapie génique en hémophilie A par des vecteurs AAV .....	88
Tableau XX : Principaux résultats de l'étude BMN-270 de BioMarin Pharmaceuticals pour les patients ayant reçu une dose de vecteur de $4 \times 10^{13}$ vg/kg .....	90
Tableau XXI : Evolution de l'activité chromogénique et coagulante de facteur VIII circulant chez les patients ayant reçu une dose de vecteur de $6 \times 10^{13}$ vg/kg .....	90
Tableau XXII : Evolution de l'activité chromogénique et coagulante de facteur VIII circulant chez les patients ayant reçu une dose de vecteur de $4 \times 10^{13}$ vg/kg .....	91

## Liste des figures

---

Figure 1 : Arbre généalogique des descendants de la reine Victoria .....	17
Figure 2 : Cascade de coagulation.....	19
Figure 3 : Physiopathologie de l'hémophilie .....	20
Figure 4 : Structure protéique du facteur VIII .....	20
Figure 5 : Cas d'un père non atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice.....	22
Figure 6 : Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère non conductrice.....	22
Figure 7 : Cas d'un père atteint d'hémophilie et d'une mère conductrice.....	23
Figure 8 : Localisation des principaux hématomes.....	26
Figure 9 : Localisation en France des centres spécialisés dans le traitement de l'Hémophilie.....	30
Figure 10 : Comparaison du mécanisme d'action physiologique du facteur VIIIa (A) et de celui d'Hemlibra® (B).....	39
Figure 11 : Schéma des sites de liaison de l'emicizumab sur le facteur IXa et le facteur X.....	39
Figure 12 : Comparaison entre le facteur VIIIa et l'emicizumab .....	40
Figure 13 : Schéma de l'étude HAVEN 1 .....	42
Figure 14 : Taux de saignement annualisé dans les groupes A, B et C .....	44
Figure 15 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 1 .....	46
Figure 16 : Schéma de l'étude HAVEN 2 .....	47
Figure 17 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 2.....	50
Figure 18 : Schéma de l'étude HAVEN 3 .....	51
Figure 19 : Concentration plasmatique d'emicizumab au cours du temps dans l'étude HAVEN 3.....	53
Figure 20 : Schéma de l'étude HAVEN 4 .....	55
Figure 21 : Profil de concentration plasmatique individuelle et moyenne de l'emicizumab dans la première cohorte de l'étude HAVEN 4.....	57
Figure 22 : Comparaison des profils pharmacocinétiques d'emicizumab en fonction des schémas posologiques .....	58
Figure 23 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte d'hémorragie .....	60
Figure 24 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte de chirurgie.....	60

Figure 25 : Les différentes présentations d’Hemlibra® .....	62
Figure 26 : Site d’action du fitusiran dans la cascade de coagulation .....	65
Figure 27 : Caractéristiques pharmacocinétique de fitusiran dans le plasma .....	67
Figure 28 : Caractéristiques pharmacodynamiques de fitusiran.....	68
Figure 29 : Mode d’action du concizumab et du TFPI .....	74
Figure 30 : Planning d’administration des doses de l’étude EXPLORER 1 .....	75
Figure 31 : Escalade de dose de l’étude EXPLORER 3 .....	77
Figure 32 : Principaux résultats montrant la relation entre les doses reçues de concizumab et les concentrations circulantes de TFPI libre .....	78
Figure 33 : Les deux techniques de la thérapie génique .....	85
Figure 34 : Présentation des sérotypes d’AAV et de leur tropisme préférentiel .....	87

## Références bibliographiques

---

1. Orphanet-HemophilieA.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646v01.pdf>
2. Réseau Francecoag - Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat2=on](https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on)
3. Libre.be L. La « maladie royale » était une hémophilie B [Internet]. 2010 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.lalibre.be/debats/opinions/la-maladie-royale-etait-une-hemophilie-b-51b8bfb5e4b0de6db9bc48af>
4. La « maladie royale » était une hémophilie B [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2009/10/12/la-maladie-royale-etait-une-hemophilie-b\\_78561](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2009/10/12/la-maladie-royale-etait-une-hemophilie-b_78561)
5. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
6. WFH eLearning Platform - L'hémophilie en images [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://elearning.wfh.org/resource/lhemophilie-en-images/>
7. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. Doss CNHIM. juill 2003;XXIV(3-4).
8. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. 2009;20.
9. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 9 août 2007;357(6):535-44.
10. Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles a et b sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. *Arch Pédiatrie*. déc 2009;16(12):1571-8.
11. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_483032/fr/hemophilie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie)
12. MHEMO - Filière de santé maladies hémorragiques rares [Internet]. MHEMO. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/>
13. ELOCTA (efmorotocog alfa), facteur VIII [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2617853/fr/elocta-efmorotocog-alfa-facteur-viii](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2617853/fr/elocta-efmorotocog-alfa-facteur-viii)
14. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for hemophilia: a current update. *Blood Transfus* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 16 févr 2020]; Disponible sur: <http://doi.org/10.2450/2018.0272-17>
15. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 26 mai 2016;374(21):2044-53.
16. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost*. juill 2017;117(07):1348-57.
17. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 7 déc 2017;130(23):2463-8.

18. Guide Biologie destiné aux médecins prescripteurs, aux pharmaciens et aux biologistes - Hemlibra(emicizumab) [Internet]. Laboratoire Roche; 2019 [cité 22 nov 2019]. Disponible sur: [https://professionnels.roche.fr/plan-de-gestion-des-risques.html?\\_ga=2.27213053.1594491505.1582905818-1838444177.1552573229](https://professionnels.roche.fr/plan-de-gestion-des-risques.html?_ga=2.27213053.1594491505.1582905818-1838444177.1552573229)
19. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):809-18.
20. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 12 déc 2019;134(24):2127-38.
21. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 30 août 2018;379(9):811-22.
22. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. juin 2019;6(6):e295-305.
23. Recommandation sur la prise en charge d'une personne HA avec inhibiteur traitée par emicizumab dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie [Internet]. MHEMO. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: <https://mhemo.fr/actualites/recommandations-prise-charge-dune-personne-atteinte-dhemophile-a-inhibiteur-traitee-emicizumab-hemlibra-contexte-de-chirurgie-dhemorrag/>
24. Avis-CT-HEMLIBRA-11juillet2018.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921\\_HEMLIBRA\\_PIC\\_Ins\\_Avis2\\_CT16921.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf)
25. Avis-CT-HEMLIBRA-2octobre2019.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765\\_HEMLIBRA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17765\\_EPI653.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765_HEMLIBRA_PIC_EI_Avis2_CT17765_EPI653.pdf)
26. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med*. mai 2015;21(5):492-7.
27. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med*. août 2018;Volume 9:135-40.
28. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*. 31 août 2017;377(9):819-28.
29. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. mai 2015;13(5):743-54.
30. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. nov 2018;16(11):2184-95.
31. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 28 nov 2019;134(22):1973-82.
32. Gupta S, Shapiro AD. Optimizing bleed prevention throughout the lifespan: Womb to Tomb. *Haemophilia*. mai 2018;24:76-86.
33. Murphy SL, High KA. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol*. mars 2008;140(5):479-87.

34. Qiu X, Lu D, Zhou J, Wang J, Yang J, Meng P, et al. Implantation of autologous skin fibroblast genetically modified to secrete clotting factor IX partially corrects the hemorrhagic tendencies in two hemophilia B patients. *Chin Med J (Engl)*. nov 1996;109(11):832-9.
35. La thérapie génique [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-therapie-genique>
36. Jordan B. Hémophilie : la thérapie génique, enfin... - *Chroniques Génomiques. médecine/sciences*. 1 mars 2018;34(3):267-74.
37. Nathalie Lannoy, Cédric Hermans. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. *Louvain Med*. 2017;(136):1-8.
38. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med*. 28 déc 2017;377(26):2519-30.
39. Inc BP. BioMarin Provides 3 Years of Clinical Data from Ongoing Phase 1/2 Study of Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Severe Hemophilia A [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/biomarin-provides-3-years-of-clinical-data-from-ongoing-phase-1-2-study-of-valoctocogene-roxaparvovec-gene-therapy-for-severe-hemophilia-a-300857187.html>
40. BioMarin Announces that Phase 3 Cohort of Valoctocogene Roxaparvovec, Gene Therapy Study in Severe Hemophilia A Met Pre-Specified Criteria for Regulatory Submissions in the U.S. and Europe - May 28, 2019 [Internet]. BioMarin InvestorRoom. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://investors.biomarin.com/2019-05-28-BioMarin-Announces-that-Phase-3-Cohort-of-Valoctocogene-Roxaparvovec-Gene-Therapy-Study-in-Severe-Hemophilia-A-Met-Pre-Specified-Criteria-for-Regulatory-Submissions-in-the-U-S-and-Europe>
41. High KA, George LA, Eyster ME, Sullivan SK, Ragni MV, Croteau SE, et al. A Phase 1/2 Trial of Investigational Spk-8011 in Hemophilia a Demonstrates Durable Expression and Prevention of Bleeds. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):487-487.
42. Pierce GF, Ragni MV, van den Berg HM, Weill A, O'Mahony B, Skinner MW, et al. Establishing the appropriate primary endpoint in haemophilia gene therapy pivotal studies. *Haemophilia*. sept 2017;23(5):643-4.
43. Gao G, Vandenberghe LH, Alvira MR, Lu Y, Calcedo R, Zhou X, et al. Clades of Adeno-associated viruses are widely disseminated in human tissues. *J Virol*. juin 2004;78(12):6381-8.
44. Earnshaw SR, Graham CN, McDade CL, Spears JB, Kessler CM. Factor VIII alloantibody inhibitors: cost analysis of immune tolerance induction vs. prophylaxis and on-demand with bypass treatment. *Haemophilia*. mai 2015;21(3):310-9.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom** : Grunewald  
**Prénom** : Alizée

**Titre de la thèse** : Nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'Hémophilie A

**Mots-clés** :

Hémophilie, hémophilie A, maladie hémorragique, prise en charge, facteur VIII, innovation thérapeutique, emicizumab, fitusiran, concizumab, thérapie génique, essais cliniques.

---

**Résumé** :

L'hémophilie A est une pathologie résultant d'une absence ou d'un déficit en facteur VIII de la coagulation conduisant à des épisodes hémorragiques qui à répétition peuvent entraîner une arthropathie et donc potentiellement un handicap pour les patients. Selon la sévérité de la maladie, les traitements substitutifs actuels peuvent par leurs fréquences et leurs modalités d'injection représenter un fardeau thérapeutique important pour les patients atteints d'hémophilie A et donc avoir un impact sur leur observance. Ces dernières années, la recherche a fait de grandes avancées permettant ainsi d'apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques dans cette maladie hémorragique avec des mécanismes d'action innovants pour potentiellement alléger ce fardeau et assurer une protection plus optimale vis-à-vis des saignements. Deux molécules prometteuses sont en cours de développement (fitusiran et concizumab) et une est déjà disponible sur le marché (emicizumab). La thérapie génique, quant à elle, offre un espoir de guérison bien que de nombreuses questions restent encore à élucider. Nous sommes à l'aube d'une nouvelle prise en charge de l'hémophilie A avec des innovations thérapeutiques qui changeront le quotidien des patients et également des professionnels de santé.

---

**Membres du jury** :

**Président / Conseiller de thèse** : Professeur DUPONT Annabelle, PU-PH, Laboratoire d'Hématologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

**Assesseur** :

Professeur SUSEN Sophie, PU-PH, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Médecine, Université de Lille

**Membre extérieur** :

Docteur PRUVOT Alexandra, Responsable Groupe Médical Hémophilie France, Unité Hématologie Maladies Rares et Produits Etablis, Roche SAS