



HAL
open science

Étude rétrospective monocentrique dans un centre hospitalier universitaire : passage à un facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée chez l'hémophile A : avantages cliniques et économiques

Romain Giraud

► **To cite this version:**

Romain Giraud. Étude rétrospective monocentrique dans un centre hospitalier universitaire : passage à un facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée chez l'hémophile A : avantages cliniques et économiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02950493

HAL Id: dumas-02950493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02950493>

Submitted on 28 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE ARTICLE

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le jeudi 24 septembre 2020

Par Monsieur Romain GIRAUD

Né le 4 novembre 1991 à Marseille 8^{ème} arrondissement

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

DES PHARMACIE HOSPITALIÈRE

TITRE :

**Étude rétrospective monocentrique dans un centre
hospitalier universitaire : passage à un facteur VIII
recombinant à demi-vie prolongée chez l'hémophile
A : avantages cliniques et économiques**

JURY :

| | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Président</u> : | Monsieur le Professeur Patrice VANELLE |
| <u>Co-directeurs</u> : | Madame le Docteur Manon ROCHE Monsieur le Docteur Nicolas DELMOTTE |
| <u>Assesseurs</u> : | Monsieur le Professeur Hervé CHAMBOST Madame le Docteur Sophie GENSOLLEN Monsieur le Docteur Cyril BREUKER |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIOPHYSIQUE | M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO |
| GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE | M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL |
| PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE | M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI |
| NUTRITION ET DIETETIQUE | M. Léopold TCHIAKPE |

A.H.U.

| | |
|---------------------|-------------------|
| THERAPIE CELLULAIRE | M. Jérémy MAGALON |
|---------------------|-------------------|

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

| | |
|---------|-----------------------|
| ANGLAIS | Mme Angélique GOODWIN |
|---------|-----------------------|

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

| | |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | M. Philippe CHARPIOT |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | M. Jean-Paul BORG |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN |
| MICROBIOLOGIE | M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Nadine AZAS-KREDER |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE | Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN |
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE |
| MICROBIOLOGIE | Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE |
| PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE | Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN |
| BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne-Catherine LOUHMEAU |

A.H.U.

| | |
|----------------------------|------------------|
| HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE | M. Maxime LOYENS |
|----------------------------|------------------|

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Philippe GALLICE |
| CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | Mme Evelyne OLLIVIER |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE | M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN |

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Anne-Marie PENET-LOREC |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Cyril PUJOL |
| DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE | M. Marc LAMBERT |
| GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC | Mme Félicia FERRERA |

A.H.U.

| | |
|----------------------------------------------|-------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | M. Mathieu CERINO |
|----------------------------------------------|-------------------|

ATER

| | |
|----------------------|-------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE | M. Charles DESMACHELIER |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE | Mme Fanny MATHIAS |

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

| | |
|--------------------------------|-----------------------------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ |
| PHARMACODYNAMIE | M. Benjamin GUILLET |
| TOXICOLOGIE GENERALE | M. Bruno LACARELLE |
| TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT | Mme Frédérique GRIMALDI |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| PHARMACODYNAMIE | M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE |
| PHYSIOLOGIE | Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL |
| TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE | M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA |
| TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE | M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE |

A.H.U.

| | |
|--------------------|---------------------|
| PHARMACIE CLINIQUE | M. Florian CORREARD |
| PHARMACOCINETIQUE | Mme Nadège NEANT |

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

À mon président de Jury,
Monsieur le Professeur Patrice VANELLE
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements, votre accueil bienveillant lors de mon stage dans votre service et tous vos précieux conseils. J'ai eu la chance de collaborer avec vous sur la mise en place de la réforme des études du 3^e cycle. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération et mon profond respect.

À ma co-directrice de thèse,
Madame le Docteur ROCHE Manon
Maitre de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Je tiens sincèrement à te remercier pour tous tes conseils, ta patience et ton souci du détail qui m'ont grandement aidé dans la rédaction de ce manuscrit. Tu as été d'une grande rapidité dans tes réponses et d'une disponibilité sans faille malgré ton emploi du temps chargé. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

À mon co-directeur de thèse,
Madame le Docteur DELMOTTE Nicolas
Praticien Hospitalier

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir proposé ce travail. Pour ton aide sans faille, ton soutien et ta disponibilité à l'image de ton implication et ton professionnalisme. La confiance, la bonne humeur et l'autonomie ressentie m'ont permis de m'épanouir et de grandement apprendre à tes côtés. Pour tout ce que tu m'as apporté durant mon internat merci. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance.

À Madame le Docteur GENSOLLEN Sophie,
Praticien Hospitalier

Cela a été un plaisir de travailler sous votre responsabilité. J'y ai beaucoup appris sur mon futur métier, merci pour la confiance que vous m'avez accordée et pour votre bienveillance. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance.

À Mr le Professeur CHAMBOST Hervé,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise à la critique de ce travail. Sans votre implication, votre disponibilité et vos conseils ce travail n'aurait pu aboutir. Je vous prie de bien vouloir recevoir ma sincère gratitude.

À Monsieur le Docteur BREUKER Cyril,
Maitre de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, et je vous suis reconnaissant de l'avoir accepté sans hésitation et sans me connaître. Soyez assuré de mon profond respect.

À mes parents,

Je suis fier d'être votre fils et si j'en suis ici aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté même dans les moments de doutes. Je vous en suis éternellement reconnaissant.

À ma sœur,

Malgré nos chamailleries étant petits, tu restes un soutien indéfectible et je sais que tu seras toujours là pour moi.

À mes grands-parents,

Vous êtes à mes yeux un modèle de réussite, merci d'avoir rendu ma jeunesse remplie de merveilleux souvenirs.

À mes tantes, oncles, cousins et cousines,

Merci pour tous les bons souvenirs partagés

À Marina,

Pour ton soutien sans faille, ta compréhension et ton réconfort.

À Ilan,

Notre rencontre complètement folle il y a dix ans a abouti à une amitié sans pareille. Merci pour tout ce qu'on a partagé.

À Loulou,

Pour ces merveilleux moments qu'on a passés, des révisions de la P1 à aujourd'hui en passant par ce voyage complètement fou en Italie ...

À mes amis d'enfance (Anthony, Loïc et Mario),

Rencontrés à NDJ il y a maintenant plus de 20 ans, vous faite partie de ma famille. Merci pour tous les bons moments qu'on a partagés.

À mes amis de Sion (Flow, Mathieu, Audric, Pierrick, Flo, Marie).

À Julian, Laeti, Thomas, Arnaud, Mel, Loïck.

À Jean-Marc et Patricia,

C'est grâce à vous que tout a commencé. Vous avez accepté de m'accueillir à la dernière minute pour le stage d'initiation, alors que je venais de réussir le concours. J'ai beaucoup appris à vos côtés tant sur le plan humain que professionnel. Vous restez pour moi un exemple à suivre.

À Romain F.

À Nouredine.

À mes amis de la fac, Clara, Polo, Antoine, Edouard et Eléonore.

À la team Babe (Claudia, Marie et Thibault)

À L'équipe de la rétrocession (Clotilde, Eve, Stéphanie et Noura)

Merci pour ces 6 mois de pure folie. On a pu allier travail et fous rires, ces souvenirs resteront gravés dans ma mémoire. Je me rappellerai ce 28 février...

À toute l'équipe du Cerimed

Au Pr Benjamin Guillet,

C'est grâce à vous que j'ai découvert la radiopharmacie lors de mon stage d'externat. Merci de m'avoir fait confiance dès ma deuxième année d'internat en me confiant le projet de master 2 dans votre équipe, j'y ai grandement appris et ce fut pour moi très formateur. Pour vos précieux conseils et votre bienveillance je vous en suis éternellement reconnaissant.

Au Dr Philippe Garrigue,

Merci d'avoir accompagné cette année de master 2. Tu m'as énormément appris et malgré la difficulté de la recherche cela m'a grandement aidé durant tout mon internat.

À l'équipe du M2R (Popo, Fofie, Micka, Dara, Jean-Michel, Antho),

Merci pour tous les bons moments et les fous rires à vos côtés. Vous resterez un souvenir indélébile de mon internat.

Au service de Radiopharmacie de la Timone,

Fabienne, Anaïs, Aurélia et Kate, ces 6 mois passés avec vous ont été un réel plaisir.

À Carine,

Pour ces 6 mois à Aubagne en m'ayant fait partager ton amour des DM et en m'ayant confié ce beau projet au bloc. Merci pour tout ce que tu m'as apporté autant sur le plan humain que professionnel.

Au service de Pharmacie du CHIAP

Au Dr Marie-Madeleine Chaudoreille,

Merci de l'honneur que vous me faites en m'accueillant au sein de votre service.

À toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler,

Depuis mon début à Apt en passant par Nord, Cerimed, Conception, Aubagne et Aix.

À tous mes cointernes.

À toutes les personnes que j'ai oubliées.

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des principales abréviations

ADAMTS13 : A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13

ADP : Adénosine disphosphate

AMM : Autorisation de mise sur la marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATIII : l'antithrombine III

BPF Bonnes pratiques de fabrication

Ca²⁺ : Calcium

CCPa : Concentré de Complexe Prothrombinique activé

CRH : Centre de Référence de l'Hémophilie

CSP : Code de la Santé Publique

DDAVP : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine

FAH : Facteur anti-hémophilique

FSF : Facteur stabilisant de la fibrine

Ft : Facteur tissulaire

FVIII : Facteur VIII

FvW : Facteur de von Willebrand

GP : Glycoprotéine

IV : Intraveineuse

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

kDa : Kilodalton

MDS : Médicaments dérivés du sang

PGI₂ : Prostacycline

PUI : Pharmacie à usage intérieur

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopenique

rAAV : virus adeno-associé recombinant (recombinant AdenoAssociated Virus)

rFVIII : Facteur VIII recombinant

TCA : Temps de céphaline activée

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

tPA : Activateur tissulaire du plasminogène

TQ : Temps de Quick

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

vit K : Vitamine K

Table des illustrations

Tableau 1 : Dangerosité des hématomes profonds selon la localisation

Tableau 2 : Caractéristiques des spécialités de FVIII plasmatiques

Tableau 3 : Caractéristiques des spécialités de FVIII recombinants à demi-vie conventionnelle

Tableau 4 : Caractéristiques des spécialités de FVIII recombinants à demi-vie allongée

Tableau 5 : Caractéristiques des spécialités utilisables chez l'hémophile A avec inhibiteurs

Tableau 6 : Tableau récapitulatifs des études cliniques relatives à l'ELOCTA®

Tableau 7 : Essais cliniques de thérapie génique en cours pour l'hémophilie A

Figure 1 : Les étapes de l'hémostase primaire

Figure 2 : Les étapes de la coagulation

Figure 3 : Le chromosome X

Figure 4 : Transmission génétique de l'hémophilie

Figure 5 : Constitution des hémarthroses au niveau du genou

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS..... | 12 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | 13 |
| INTRODUCTION..... | 15 |
| PREMIERE PARTIE : GENERALITES | 17 |
| I. L'HEMOSTASE | 17 |
| A. HEMOSTASE PRIMAIRE | 17 |
| B. HEMOSTASE SECONDAIRE : LA COAGULATION | 22 |
| C. LA FIBRINOLYSE..... | 25 |
| II. L'HEMOPHILIE A | 27 |
| A. HISTORIQUE | 27 |
| B. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE..... | 30 |
| C. MANIFESTATIONS CLINIQUES | 32 |
| D. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE | 36 |
| E. DIAGNOSTIC PRENATAL | 37 |
| F. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : | 38 |
| DEUXIEME PARTIE : CONTEXTE DE L'ETUDE | 47 |
| I. GENERALITES..... | 47 |
| II. ETUDES CLINIQUES DE L'EFMOROCTOCOG ALPHA (ELOCTA®)..... | 50 |
| III. ÉTUDES EN CONDITIONS DE VIE REELLE ET QUALITE DE VIE | 52 |
| TROISIEME PARTIE : ARTICLE SCIENTIFIQUE | 56 |
| QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION..... | 75 |
| CINQUIEME PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES | 78 |
| I. LES RFVIII A DEMI-VIE ALLONGEE : LE RENOUVEAU DE LA THERAPIE DE SUBSTITUTION 78 | |
| II. NOUVELLE THERAPEUTIQUE PAR VOIE SOUS-CUTANEE : LA REVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE | 79 |
| III. CIBLER LES INHIBITEURS DE LA COAGULATION : LE FUTUR DE L'HEMOPHILIE ? | 81 |
| IV. LA THERAPIE GENIQUE : VERS UNE GUERISON DE LA MALADIE | 84 |
| RÉSUMÉ | 87 |
| ANNEXES | 89 |

Introduction

L'hémophilie est une maladie congénitale dont la transmission s'effectue sur mode récessif lié à X, ce qui implique que seuls les garçons peuvent être atteints. Elle est caractérisée par un déficit plus ou moins profond en un facteur de la coagulation, le facteur VIII dans le cas de l'hémophilie A ou en facteur IX dans l'hémophilie B. C'est une affection rare et grave qui touche près de 7 000 personnes en France.

La principale circonstance de diagnostic repose sur la découverte d'une symptomatologie hémorragique dans un contexte familial ou non. L'absence d'une histoire familiale ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'hémophilie puisque de nos jours la majorité des cas d'hémophilie A sévère sont des cas sporadique. De manière plus rare la découverte d'une hémophilie se fait au décours d'un bilan biologique de routine notamment avant un acte opératoire^{1,2}.

Le tableau clinique est principalement caractérisé par des événements hémorragiques plus ou moins marqués selon la profondeur du déficit, pouvant aller d'un simple saignement cutanéomuqueux à des hémorragies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le quotidien d'un hémophile peut considérablement s'alourdir quand les saignements, non contrôlés, pouvant persister des jours vont peu à peu avoir un effet néfaste sur sa qualité de vie. La survenue répétée d'évènements hémorragiques articulaires entraîne au fur et à mesure une détérioration de l'articulation cible avec un retentissement majeur sur l'état physique et social du patient.

La prise en charge reposait autre fois sur la transfusion de sang total puis de plasma afin d'apporter le facteur manquant mais leur faible efficacité à amener à développer des médicaments plus concentrés en facteurs. La disponibilité de concentrés de facteurs plasmatiques contenus dans un faible volume a permis de traiter rapidement et de manière efficace les accidents hémorragiques ou les situations à risques comme les actes opératoires.

¹ Chambost H, Meunier S. [Relevance of early paediatric care for boys with severe haemophilia]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2006; 13(11):1423–30.

² Chambost H, Gaboulaud V, Coatmélec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T, et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. J Pediatr. 2002 Oct;141(4):548–52.

Cela a permis au patient d'acquérir une meilleure protection contre les saignements et une meilleure autonomie. Il peut désormais pratiquer lui-même ses injections ou avec l'aide d'une infirmière au domicile. Ces concentrés de facteurs s'injectent par voie intraveineuse.

Nous disposons à ce jour, de deux modalités de traitements, soit le traitement est administré de manière régulière afin d'éviter la survenue d'un évènement hémorragique il s'agit alors d'un traitement prophylactique, soit le traitement est administré suite aux saignements dans le but d'arrêter ce dernier et on parle de traitement « à la demande ».

Au début des années 2000, la disponibilité des premiers facteurs recombinants tendent à remplacer l'utilisation des facteurs plasmatiques jusqu'alors très largement utilisés. L'administration de ces traitements qu'ils soient plasmatiques ou recombinants peuvent entraîner chez certains patients et notamment chez les hémophiles sévères la production d'allo-anticorps anti-facteur VIII ou IX qui vont neutraliser l'action de ce dernier. Il s'agit de la complication la plus redoutée car elle impose l'utilisation d'autres thérapeutiques afin que le traitement soit efficace contre les évènements hémorragiques.

Ces dernières années, la disponibilité de nouvelles molécules et notamment les facteurs VIII et IX à demi-vie prolongée et les premiers traitements par voie sous-cutanée ouvre la porte à une amélioration considérable de la prise en charge et de la qualité de vie des hémophiles. Le suivi de ces patients fait l'objet de recommandations et est assuré au sein d'un Centre de Référence de l'Hémophilie (CRH).

La suite de ce mémoire s'intéressera plus particulièrement à l'hémophilie A, qui est la plus fréquente et représente 85% des hémophilies. Elle touche en France environ 6 000 personnes dont 35% sont des formes sévères.

Dans une première partie, nous exposerons quelques généralités sur la maladie, de l'hémostase au travers de ses différentes phases, jusqu'à la prise en charge thérapeutique. Dans un second temps nous aborderons le contexte de notre étude et décrirons l'évolution de la prise en charge thérapeutique des patients ces dernières années. Enfin nous terminerons sur les résultats de notre étude et les perspectives à venir dans la prise en charge de cette maladie incurable.

Première partie : Généralités

I. L'hémostase

L'hémostase et la coagulation regroupent un ensemble de voies biochimiques dont le but est d'empêcher la sortie du sang du secteur vasculaire lorsque celui-ci présente une brèche. Cette brèche expose à des médiateurs chimiques qui vont activer l'hémostase et deux phénomènes apparaissent en même temps. D'une part les plaquettes se fixent à des substances sous-endothéliales permettant leur activation, c'est l'hémostase primaire et d'autre part, des réactions biochimiques complexes aboutissent à la formation d'un réseau de fibrine autour des plaquettes, c'est la coagulation plasmatique.

Ces deux phénomènes aboutissent à la formation d'un caillot qui obstrue la brèche vasculaire. Afin d'éviter que ce caillot ne s'étende inutilement, l'hémostase primaire et la coagulation sont inhibées par de nombreux facteurs. Enfin, après la cicatrisation de la brèche vasculaire par les fibroblastes et les cellules endothéliales, le caillot est détruit par la fibrinolyse³.

A. Hémostase primaire

Cette phase est initiée dès l'apparition d'une brèche vasculaire et met en jeu plusieurs acteurs (cellules et protéines plasmatiques) pour aboutir à la création d'un thrombus essentiellement constitué de plaquettes, c'est l'agrégation plaquettaire. Cette phase est suffisante pour arrêter de petits saignements (capillaires).

1. Les acteurs de l'hémostase primaire

a) Le vaisseau (la cellule endothéliale)

Le vaisseau et les constituants de la paroi vasculaire, essentiellement la couche immédiatement sous-jacente (le sous-endothélium) sont formés notamment de collagène⁴.

L'endothélium vasculaire est constitué de différentes couches et répond à un schéma commun.

³ Herbaux C. Hématologie - Onco-hématologie. Vernazobres-Grego (MEDECINE KB), 2013

⁴ Bernard J, Lévy J-P, Varet B. Hématologie. 7^e ed. MASSON (ABREGES), 1990

L'intima, couche monocellulaire la plus interne du vaisseau séparé du sous endothélium par une membrane basale, est majoritairement composée de molécules thrombogènes (collagène). Le sous-endothélium contient différents médiateurs importants comme le Facteur von Willebrand (FvW), la prostacycline (PGI₂), le Facteur tissulaire (Ft), la thrombomoduline, l'activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (Plasminogen Activator Inhibitor-1 = PAI-1). Le Ft est un acteur majeur dans l'initiation de l'hémostase et de par sa présence au niveau périvasculaire et du tissu épithélial de divers d'organes vitaux où il permet une protection hémostatique supplémentaire (cerveau, poumon, cœur)⁵. La média est la couche intermédiaire du vaisseau, composée essentiellement de fibres musculaires lisses permettant d'assurer et d'adapter le tonus vasculaire et d'un tissu conjonctif élastique. Enfin l'adventice constitue la couche la plus externe du vaisseau qui assure le soutien et est constituée de fibroblastes et de collagène.

b) Le sous-endothélium

Le sous-endothélium est très thrombogène, il permet l'adhésion des plaquettes, leur activation ainsi que celle des facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Au voisinage des vaisseaux, le tissu conjonctif héberge des mastocytes qui stockent de l'héparine afin d'inhiber la coagulation. Il renferme un composé relativement important, le facteur tissulaire.

c) Les thrombocytes

Les plaquettes sanguines sont un acteur majeur de l'hémostase primaire et peuvent se retrouver selon 3 états plus ou moins en équilibre, de manière circulantes, adhérentes à l'endothélium lésé ou sous forme agrégées. La glycoprotéine GPIb-V-IX de la membrane plaquettaire est le récepteur au FvW qui permet d'initier la fixation de la plaquette à l'endothélium notamment en cas de forces de cisaillement élevées mais aussi joue un rôle dans l'interaction plaquette/plaquette par activation de l'intégrine $\alpha_{2b}\beta_3$ ou GP IIb IIIa⁶. Quand elles sont sous forme circulante, elles se trouvent dans un état dit « non activé » mais peuvent en présence de médiateurs s'activer ce qui entraîne un changement de forme et un relargage de leur contenu.

⁵ Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vascular Biology* 2018; 38(4): 709–25.

⁶ David T, Ohlmann P, Eckly A, Moog S, Cazenave J-P, Gachet C, et al. Inhibition of adhesive and signaling functions of the platelet GPIb-V-IX complex by a cell penetrating GPIb α peptide. *Journal Thrombosis Haemostasis* 2006; 4(12): 2645–55.

On retrouve à leur surface plusieurs glycoprotéines récepteurs (intégrines et récepteurs à 7 domaines transmembranaires) :

- **GP Ia**, récepteur du collagène (intégrine $\alpha_2\beta_1$)
- **GP IV et GP VI**, récepteur du collagène
- **GPIb-V-IX**, récepteur du FvW et de la thrombine
- **Complexe GPIIb-IIIa**, récepteur pour le FvW mais surtout pour le fibrinogène
- **PAR-1**, récepteur de la thrombine

Les plaquettes peuvent se fixer au FvW et au fibrinogène et s'agréger entre elles. Elles présentent de plus un système canalaire ouvert, formé d'invaginations membranaires destinées à augmenter la surface de la plaquette pour favoriser les interactions et permettre l'émission de pseudopodes⁷. La plaquette est également pourvue d'un cytosquelette, d'un système tubulaire denses et de granules (α et denses)^{3,4,8}.

d) Des glycoprotéines plasmatiques

Nous pouvons retrouver parmi ces glycoprotéines (GP) plasmatiques le fibrinogène et le FvW, ces deux protéines plasmatiques jouent un rôle majeur dans l'hémostase primaire mais sont également synthétisées par les plaquettes et stockées à l'intérieur des granules α pour permettre l'adhésion des plaquettes entre elles. Le fibrinogène est une glycoprotéine hexamérique de 340 kilodalton (kDa), synthétisé par le foie.

Le FvW est une glycoprotéine constituée d'un assemblage de monomères formant des multimères de hauts poids moléculaires indispensable à l'activité biologique. Il est localisé dans le sous-endothélium et possède une conformation lui permettant de se fixer au récepteur GPIb des plaquettes. Il joue également un rôle clé dans la coagulation car il transporte le facteur VIII (FVIII) et le protège de l'inactivation en milieu plasmatique. Une métalloprotéase spécifique du FvW, l'ADAMTS13 (A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13) permet de réguler l'activité de ce dernier par dégradation des multimères de FvW afin d'empêcher les plaquettes de s'agréger entre elles.

³ Herbaux C. Hématologie - Onco-hématologie. Vernazobres-Grego (MEDECINE KB), 2013

⁴ Bernard J, Lévy J-P, Varet B. Hématologie. 7^e ed. MASSON (ABREGES), 1990

⁷ Kohler C, CHEC. Les cellules sanguines. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2012. Consultable à l'adresse :http://campus.cerimes.fr/histologieembryologiemedicales/enseignement/histologie15/site/html/1_4.html, consulté le 20 juillet 2020.

⁸ Haley KM, Recht M, McCarty OJT. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. Pediatric Residency 2014; 76(3):230-7.

Un déficit en ADAMTS13 est responsable d'une microangiopathie thrombotique entraînant la formation de microthrombi, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)⁹.

2. Les grandes étapes de l'hémostase primaire

Lors d'une lésion vasculaire, ce sont d'abord les plaquettes qui vont colmater la brèche. Elles se lient au sous-endothélium par l'intermédiaire du FvW et des GPIb-V-IX, cette liaison active la plaquette, ce qui aura pour conséquence :

- la création du clou plaquettaire : les plaquettes se lient entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène et des GP IIb-IIIa
- la facilitation des réactions de la coagulation plasmatique (activation du facteur V), grâce aux phospholipides procoagulants qui sont exposés à l'extérieur de la plaquette.

L'hémostase primaire comprend plusieurs étapes, où nous retrouvons chronologiquement rétraction vasculaire, l'adhésion des plaquettes, l'activation, l'agrégation plaquettaire réversible et l'agrégation plaquettaire irréversible^{3,4,10,11}.

La première étape consiste en la rétraction du vaisseau lésé, élément de défense très important mais éphémère ; le vaisseau répond par une vasoconstriction pouvant atteindre 40% de sa taille initiale due à la libération de plusieurs médiateurs chimiques (adrénaline, noradrénaline et sérotonine).

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium est un phénomène très rapide. Le collagène sous forme fibrillaire du sous-endothélium permet l'adhésion aux plaquettes, grâce à une interaction avec la GPIa puis le FvW permet l'adhésion des plaquettes entre elles grâce à la GPIb-IX.

³ Herbaux C. Hématologie - Onco-hématologie. Vernazobres-Grego (MEDECINE KB), 2013

⁴ Bernard J, Lévy J-P, Varet B. Hématologie. 7^e ed. MASSON (ABREGES), 1990

⁹ Veyradier A, Coppo P. ADAMTS13, la protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand. Médecine/sciences 2011; 27(12): 1097-105

¹⁰ Haley KM, Recht M, McCarty OJT. Neonatal platelets: mediators of primary hemostasis in the developing hemostatic system. Pediatric Residency 2014; 76(3): 230-7

¹¹ Holinstat M. Normal platelet function. Cancer Metastasis Reviews 2017; 36(2): 195-8

L'activation plaquettaire fait suite à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et permet la sécrétion des granules présents à l'intérieur des plaquettes. Celles-ci perdent leur forme discoïdale et deviennent sphériques, des pseudopodes se forment en même temps que les microtubules et se disposent en couronne le long du sous-endothélium permettant d'augmenter la surface plaquettaire en contact avec ce dernier.

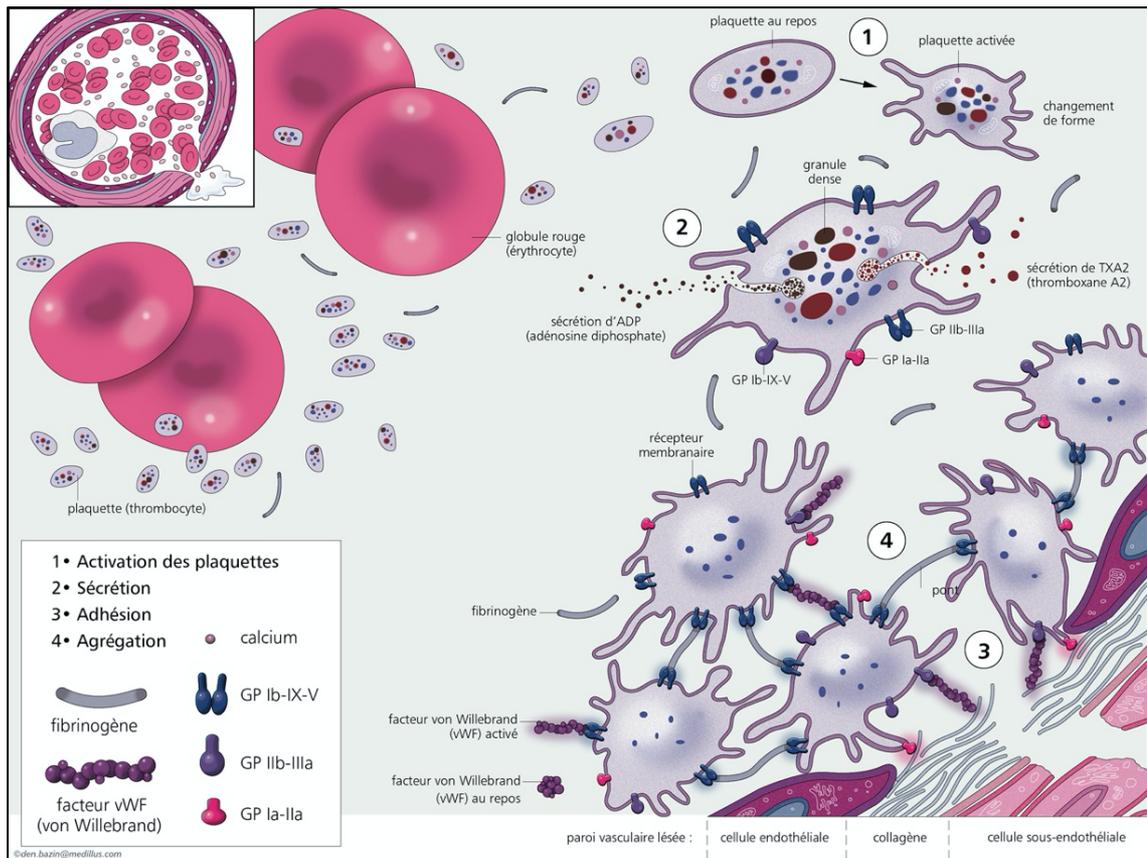
La sécrétion est un phénomène actif, liée à l'élévation brutale du taux de calcium (Ca^{2+}) dans la cellule suite à la synthèse de thromboxane A₂ (TxA₂) grâce aux phospholipides plaquettaires. Les granules libèrent leur contenu constitué de médiateurs chimiques et chimiotactiques vers l'extérieur. Certains de ces éléments sont pro-agrégants comme l'adénosine diphosphate (ADP), l'adrénaline et la noradrénaline. Ces effets ne sont pas limités à la plaquette qui a synthétisé le TxA₂ mais va s'étendre à toutes les plaquettes circulantes et permettre la sécrétion des autres plaquettes environnantes. Ce TxA₂ est un puissant activateur de l'agrégation plaquettaire. Cette voie biochimique est d'ailleurs impliquée dans l'effet antiagrégant plaquettaire qu'exerce l'aspirine par blocage de la synthèse du TxA₂.

L'agrégation plaquettaire réversible nécessite une faible concentration de Ca^{2+} et se fait sous l'influence de l'ADP et de divers autres facteurs en activant différentes voies biochimiques. L'agrégation des plaquettes est consécutive à l'interaction du fibrinogène qui se fixe sur son récepteur, la GPIIb/IIIa situé à la surface plaquettaire, plusieurs molécules de fibrinogènes lient les plaquettes entre elles.

La dernière étape constitue l'agrégation plaquettaire irréversible. Sous l'action de la thrombine, les plaquettes s'agrègent de façon irréversible avec apparition locale de fibrine consolidant le clou plaquettaire. (*Figure 1*)¹².

¹² MHEMO. L'hémophilie-Physiologie de l'hémostase. Consultable à l'adresse : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase> consulté le 20 juillet 2020.

Figure 1 : Les étapes de l'hémostase primaire



B. Hémostase secondaire : la coagulation

La coagulation du sang est le phénomène par lequel le sang fluide et circulant se transforme en une masse insoluble et immobile. Ce phénomène est lié à la transformation d'une protéine soluble à l'état normal, le fibrinogène (facteur I), en une masse insoluble : la fibrine (facteur Ia). Cette transformation a lieu à la suite d'une série de réactions enzymatiques faisant intervenir de nombreux facteurs tant plasmatiques que plaquettaires, c'est pourquoi il est impossible de dissocier l'hémostase primaire de l'hémostase secondaire. Plusieurs étapes de ces deux phases sont concomitantes et la plupart des étapes de la coagulation se produisent à la surface des plaquettes qui participent de façon active à la formation de la thrombine.

Schématiquement la coagulation se déroule en 2 étapes. La première étape consiste en la thrombinoformation, il s'agit de la formation de thrombine (facteur IIa) après activation de son précurseur inactif la prothrombine (facteur II) grâce à une enzyme le facteur X activé (FXa). Toute la coagulation est sous la dépendance de cette enzyme-clé : le FXa. Une molécule de FXa est capable de transformer 500 molécules de prothrombine en thrombine.

La deuxième étape permet la fibrinoformation, c'est l'ultime étape et la seule visible qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. L'enzyme responsable de cette étape est la thrombine (facteur IIa).

1. Les acteurs de la coagulation

a) *Les facteurs de la coagulation et autres molécules*

Ces facteurs sont des protéines dont la quasi-totalité sont de synthèse hépatique sous forme monocaténaire (sauf le facteur XI), les co-facteurs (le FV et le FVIII) ont également une synthèse endothéliale. Quatre de ces facteurs sont vitamine K (vit K) dépendant, les facteurs II, VII, IX et X. La coagulation réside en une succession d'activation enzymatique, l'activation de ces facteurs réside en un clivage protéolytique d'une proenzyme conduisant à la formation de protéases bicaténaires, le facteur activé qui va à son tour activé une autre proenzyme.

Les facteurs intervenant dans la fibrinoformation sont le fibrinogène, la thrombine, le facteur stabilisant de la fibrine (FSF) ou facteur XIII et l'antithrombine III (ATIII), un puissant inhibiteur de la thrombine.

Les facteurs intervenant dans la thrombinoformation sont la prothrombine, le facteur Xa, la proaccéléline (facteur V) ainsi que les phospholipides et le Ca^{2+} .

b) *Régulation de la coagulation et inhibiteurs*

Les facteurs de la coagulation sont présents en très grande quantité dans le compartiment sanguin. Les réactions de la coagulation possèdent la propriété d'autocatalyse ce qui amènerait à un état de procoagulabilité permanent en l'absence d'un système de régulation. L'inhibition de la coagulation repose principalement sur trois systèmes.

Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) synthétisé par les cellules endothéliales mais également présent dans les plaquettes et les monocytes agit par action inhibitrice sur le complexe Ft/FVII/FX. Il se fixe d'abord au facteur Xa qu'il inactive puis ce complexe se fixe sur le complexe FVII/Ft et empêche la formation de thrombine.

La protéine C et son cofacteur la protéine S (PC/PS) sont un système vit K dépendant. Une fois que la thrombine est générée, l'activation de la coagulation par une voie indépendante du Ft peut être initiée, elle passe par le FXI.

A ce niveau le TFPI ne peut plus inhiber le FIX et le FX, c'est le système PC/PS qui prend alors le relais et qui par des mécanismes assez complexes va pouvoir venir inhiber le FVIII et FVa, cofacteurs des FIXa et FXa.

L'ATIII est le principal inhibiteur de la coagulation, elle bloque la formation de thrombine et d'autres facteurs (IXa, VIIa et Xa) et voit l'activité inhibitrice de génération de la thrombine s'intensifier par l'action des héparines. Un déficit même mineur en anti-thrombine III entraîne un risque important de survenue de thrombose¹³.

2. Les étapes de la coagulation

L'activation de ce facteur X en facteur Xa peut se faire selon deux modalités.

La voie endogène (voie longue), médiée par les facteurs de la phase contact (prékalllicréine ou facteur Fletcher, kininogène de haut poids moléculaire [KHPM] ou facteur Flaageac) et d'autres facteurs comme le FX, le facteur anti-hémophilique A (facteur VIII), le facteur anti-hémophilique B activé (facteur IXa), des phospholipides, du calcium, le facteur Hageman (facteur XII), la prothromblastine (facteur XI).

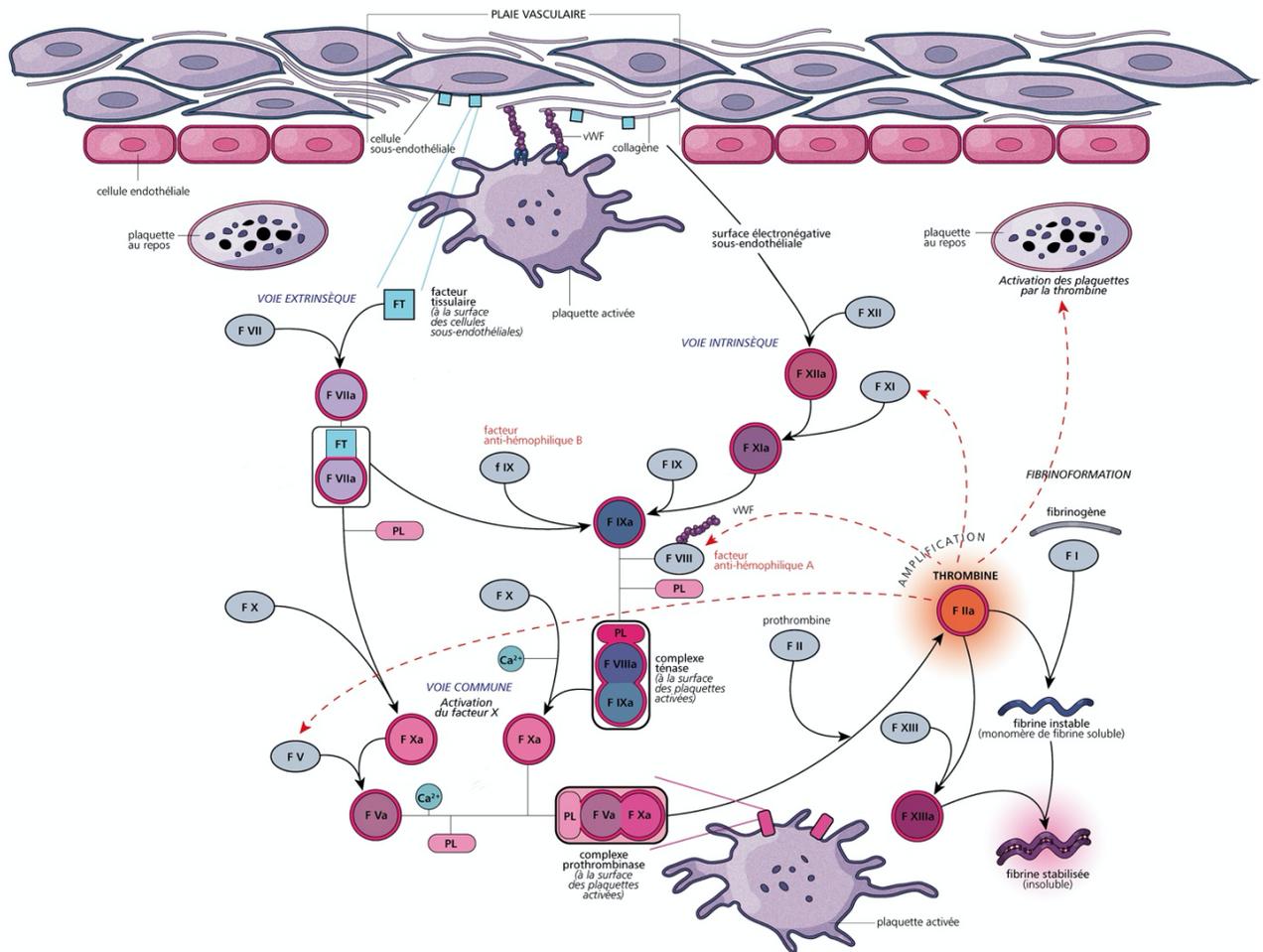
Dans cette voie, le facteur IX est activé en IXa par le facteur XIa qui est comme lui une sérine protéase issue du facteur précurseur inactif activé par la phase contact. En présence d'une surface chargée négativement tel le verre ou le kaolin, le FXII s'absorbant sur cette surface, change de conformation, ce qui fait apparaître un site enzymatique qui permet le clivage de la prékalllicréine. La kalllicréine agit en retour sur le XII pour couper les fragments qui sont alors capable d'activer très rapidement le XI en XIa. Un cofacteur est nécessaire à l'attachement du facteur XII sur les surfaces et au démarquage du site actif sur la prékalllicréine ; il s'agit du KHPM qui est indispensable à la rapidité de la réaction.

La voie exogène (voie d'urgence ou voie tissulaire) fait intervenir les facteurs X, le facteur tissulaire et le facteur VII (proconvertine). Le facteur tissulaire est formé de deux parties : une glycoprotéine, support de l'activité enzymatique responsable de l'activation du X et une partie phospholipidique synthétisée par tous les tissus. Pour réaliser le clivage du facteur X, le facteur tissulaire s'associe à un facteur plasmatique synthétisé par le foie et vitamine K dépendant : le facteur VII. Cet ensemble forme un complexe qui active très rapidement le

¹³ Sokol J, Timp JF, le Cessie S, van Hylckama-Vlieg A, Rosendaal FR, Kubisz P, et al. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost JTH* 2018, 16(4): 680–8

facteur X. Le pouvoir coagulant du facteur X lui est conféré à la sortie de l'hépatocyte par un système enzymatique (le système ténase) vitamine K dépendant. L'ensemble des étapes de ces deux voies biochimiques d'activation de la coagulation sont résumées dans la *Figure 2*¹².

Figure 2 : Les étapes de la coagulation



C. La fibrinolyse

La cicatrisation d'une plaie vasculaire passe par la formation initiale d'un caillot de bonne qualité. La cicatrisation terminée, le caillot va être dissout par un mécanisme enzymatique très semblable, quoique moins complexe, à celui de la coagulation : **la fibrinolyse**.

1. Les facteurs de la fibrinolyse

a) *Le plasminogène*

C'est une proenzyme synthétisée par le foie, présente à l'état inactif dans le plasma. Elle va être transformée en une enzyme protéolytique à activité sérine-protéases, **la plasmine**, appartenant à la famille des serpins par des activateurs de différentes origines.

b) Les activateurs de la fibrinolyse

(1) L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)

Le tPA synthétisé par la cellule endothéliale des veines et des artères est libéré en très petites quantités dans la circulation à l'état normal où il se retrouve complexé avec son inhibiteur spécifique le plasminogen activator inhibitor (PAI-1). Il peut être libéré en grande quantité après un traumatisme de l'endothélium (présence d'un caillot), lors d'un exercice physique, suite à une anoxie tissulaire (anesthésie mal contrôlée, pose d'un garrot) ou après synthèse de certaines hormones comme la vasopressine et son dérivé la desmopressine (DDAVP). Il peut être issue du génie génétique, on parle alors de tPA recombinant (rtPA) et est utilisé comme médicament thrombolytique sous différentes spécialités, l'altéplase (Actilyse[®]) et le ténecteplase (Metalyse[®]) dans différents états thrombotiques comme la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou la phase aiguë des infarctus du myocarde (IdM).

(2) Le facteur XII

Il est capable d'activer le plasminogène en présence d'un cofacteur, la PK, mais son action est relativement modeste. L'activation du plasminogène par les éléments de la phase contact est responsable de l'activité fibrinolytique spontanée du sang.

(3) La pro-urokinase et l'urokinase (UK)

La pro-urokinase est un précurseur circulant inactif, qui est activé en urokinase par l'action de la plasmine. L'UK est un puissant activateur du plasminogène présent dans les urines et est synthétisé par les cellules rénales. Cet activateur est d'action purement locale (dans les voies urinaires). Après isolement, à partir de très grandes quantités d'urine humaine, l'UK est un médicament (Actosolv[®]), utilisé dans le traitement thrombolytique.

c) Les inhibiteurs de la fibrinolyse

La plasmine est inhibée rapidement et spécifiquement par l'antiplasmine du plasma (α_2 -antiplasmine). Le tissu Platelet Activator (tPA) et l'UK sont inhibés spécifiquement par le plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Enfin de manière beaucoup moins importante, l' α_2 -macroglobuline est impliqué dans seulement 30% de l'effet anti-thrombinique.

2. Mécanisme de la fibrinolyse :

Au contact des cellules endothéliales qui fournissent l'activateur, le caillot formé, enserrant dans ses mailles le plasminogène, est lysé. La plasmine formée va découper le caillot insoluble en fragments (produits de dégradation de la fibrine) qui seront éliminés dans la circulation. Le mécanisme d'activation peut dépasser le stade de fibrinolyse locale en cas d'activation massive du plasminogène circulant (et non plus celui qui est à l'intérieur du caillot) par libération d'une grande quantité d'activateur dans le sang. On assiste alors à une fibrinolyse généralisée s'accompagnant d'une fibrinogénolyse qui toujours en lien avec un état pathologique (choc anaphylactique, embolie amniotique ou morsure de serpents)¹⁴.

II. L'hémophilie A

A. Historique

1. Antiquité

L'hémophilie est connue depuis le II^e siècle dans le Talmud (l'un des textes fondateurs de la loi juive) où il y a été relaté qu'on dispensait de la circoncision, le troisième fils d'une famille dont les deux frères aînés étaient morts d'hémorragies après la circoncision.

2. XIX^e siècle

La première description de cette maladie dans la littérature médicale est due à John Conrad Otto en 1803, un médecin de Philadelphie faisant état du contexte génétique et lui attribue le caractère héréditaire en affectant que les sujets masculins. Ce caractère génétique fut précisé par C. F. Nasse en 1820 et F. Hopff médecin allemand lui donna le nom d'hémophilie en 1828, ce terme est issu de la contraction de 2 mots grecs « *haïma* » signifiant sang et « *philia* » signifiant affection. C'est à König en 1892 qu'on a fait la relation entre hémophilie et atteintes articulaires^{15,16,17}.

¹⁴ Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. *Réanimation* 2002, 11(5): 341–8.

¹⁵ MHEMO. Historique de l'hémophilie consultable à l'adresse : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/> consulté le 28 juillet 2020

¹⁶ AHVH consultable à l'adresse : <http://www.ahvh.be/fr/informations/histoire/99-l-hemophilie-dans-l-histoire> consulté le 28 juillet 2020

¹⁷ L'Hémophilie, une histoire millénaire. *Hemophilia*. Consultable à l'adresse : <https://hemophilie-liberatelifr.fr/au-quotidien/histoire-et-hemophilie/lhemophilie-une-histoire-millenaire> consulté le 7 août 2020

a) *Hémophilie et familles royales*

L'hémophilie est surtout devenue célèbre vers 1853 à cause de la descendance de la reine Victoria d'Angleterre (1819-1901). Contrairement à une idée reçue, l'apparition de l'hémophilie dans les familles royales n'a rien à voir avec des questions de consanguinité. La reine Victoria était porteuse du gène déficient de l'hémophilie sur le chromosome X et l'a transmis à son fils Léopold qui était hémophile et à certaines de ces filles Alice et Béatrice qui étaient conductrices.

L'hémophilie s'est répandue dans la famille royale Espagnole et la famille impériale de Russie par les unions des descendants de la reine Victoria, ce qui constitue à promouvoir sa connaissance aussi bien dans le milieu scientifique que dans la culture populaire. Cette maladie sera par la suite qualifiée de « maladie des rois ». Alix, une arrière-petite fille de la reine Victoria (conductrice de la maladie) épousa le Tsar de Russie Nicolas II avec qui elle eut un fils atteint d'hémophilie, Alexis (1904-1918). L'histoire de son médecin, le moine Raspoutine, est bien connue. Raspoutine disait : « Je connais cette maladie. Elle est transmise par les femmes mais seuls les hommes sont atteints. Les hémorragies sont redoutables mais il y a un moyen de les stopper ». Après s'être rapproché de la famille royale, il est devenu célèbre car il a soigné le tsarévitch Alexis. Très opportuniste, Raspoutine demande l'arrêt de tous les traitements du jeune Alexis parmi lesquels figure une molécule antalgique l'aspirine aux propriétés antiagrégante inconnue à l'époque. Cet arrêt a permis l'amélioration rapide de la santé du tsarévitch et une diminution notable des épisodes hémorragiques, ce qui a valu une reconnaissance de la cour de Russie^{18,19}.

3. Le XX^e siècle :

Jusqu'au début des années 1900, on ne relate que les formes les plus graves de cette maladie puisqu'à l'époque l'âge médian de décès se situe autour d'une dizaine d'années. En 1937, 2 médecins, AH Jr Patek et FHL Taylor découvrent que l'hémophilie n'était pas liée à un anticoagulant présent dans le sang mais à l'absence d'un facteur qu'ils appellent la globuline anti-hémophilique¹³.

¹⁵ MHEMO. Historique de l'hémophilie consultable à l'adresse : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/> consulté le 28 juillet 2020

¹⁸ L'Hémophilie, Raspoutine. Hemophilia. Consultable à l'adresse : <https://hemophilie-liberatelife.fr/au-quotidien/histoire-et-hemophilie/raspoutine> consulté le 7 août 2020

¹⁹ Stevens RF. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *Br J Haematol* 1999; 105(1): 25–32

En 1947, Le Dr Pavlosky observe in vitro que le sang d'un patient hémophile corrige le défaut d'un autre patient hémophile. Il fait alors une découverte majeure à savoir qu'il existe 2 types d'hémophilie. Il faudra attendre 1952, pour que deux chercheurs, Rosemary Biggs et Robert Gwyn Mcfarlane, affirment l'existence de l'hémophilie A associée à un déficit en facteur VIII et l'hémophilie B associée à un déficit en facteur IX. L'hémophilie B est parfois appelé maladie de Christmas et le facteur IX, facteur Christmas du nom du patient chez qui pour la première fois a été découvert l'hémophilie B.

Il faut attendre les années 60 pour que les facteurs de coagulation soient identifiés, nommés et en 1964 un lien entre les différents facteurs est établi et prend le nom de cascade de la coagulation. Le Dr Pool décrit une nouvelle méthode de fractionnement, la cryoprécipitation permettant de séparer le cryoprécipité contenant le facteur VIII, le facteur Willebrand et le fibrinogène du cryosurnageant dans lequel se trouve entre autres le facteur IX. Aux alentours des années 60, les hémophiles sont traités grâce aux transfusions de sang entier ou de plasma frais, mais ces produits ne sont pas assez concentrés en facteurs et on est obligé d'injecter de très grande quantité de plasma ce qui entraîne une surcharge volumique importante. A cet époque un hémophile sévère décède pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte, l'espérance de vie y est encore réduite (25 ans environ).

Vers la fin des années 60 et le début des années 70, une avancée majeure fait son apparition, les 1^{ers} concentrés de facteur VIII et IX plasmatiques. Ils révolutionnent la prise en charge des patients hémophiles, le traitement est plus rapide et plus facile d'utilisation.

Entre les années 70 et 80, les concentrés de facteurs issus de pools de plasma de différents donneurs contenaient différents virus comme l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans les années 90, l'affaire du sang contaminé ébranle le monde. Aux États-Unis, un hémophile sur deux a été contaminé par le VIH et environ 80% d'entre eux par le VHC. En France, les dépistages effectués sur les premiers donneurs ont démontré un taux de séropositivité proche de 6 sur 10 000, traduisant une contamination de l'ensemble des produits. Plus de 30% des hémophiles français ont été contaminé par le VIH. Pendant cette période d'énormes progrès tant dans les techniques de purification, dans l'organisation et le fonctionnement de la collecte de sang sont effectués mais aussi sur l'inactivation virale ce qui permet de sécuriser la fabrication des traitements²⁰.

²⁰ Tailhefer H. Hémophilie B : Actualités et perspectives thérapeutiques. Université Claude Bernard - Lyon 1; 2013.

4. Le XXI^e siècle

Les années 2000 voient apparaître les facteurs VIII et IX dits « recombinants », issus du génie génétique, avec notamment le premier facteur VIII recombinant (rFVIII) l'octocog alpha (Advate[®]) en 2004. Avec ces nouveaux facteurs se développent l'apparition d'anticorps dit inhibiteurs contre le facteur administré, représentant la principale complication des traitements anti-hémophiliques. En 2015, apparaît une nouvelle classe d'agents thérapeutiques, les traitements à demi-vie allongée avec l'efmorocog alpha (Elocta[®]), premier représentant mis sur le marché. C'est aussi la période d'une nouvelle thérapeutique innovante très prometteuse, la thérapie génique. Les premiers essais sur l'homme datent de 2011, où la thérapie génique laisse entrevoir un espoir, mais il faut attendre 2017 pour voir les résultats très encourageants d'une étude menée sur quinze patients atteints l'hémophilie A.

B. Définition et épidémiologie

1. Définition

L'hémophilie A est une pathologie de la coagulation appartenant au groupe des déficits congénitaux en facteurs de la voie endogène d'activation du facteur X. Le facteur VIII est une protéine synthétisée par un gène du chromosome X.

2. Epidémiologie

La prévalence de l'hémophilie A dans la population générale varie de 1 sur 7 000 à 1 sur 18 000 personnes du sexe masculin selon les pays. L'incidence annuelle est quant à elle de 1 sur 5 000 naissances de garçons ce qui représente environ 85% des hémophiles^{21,22}.

3. Transmission génétique de la maladie

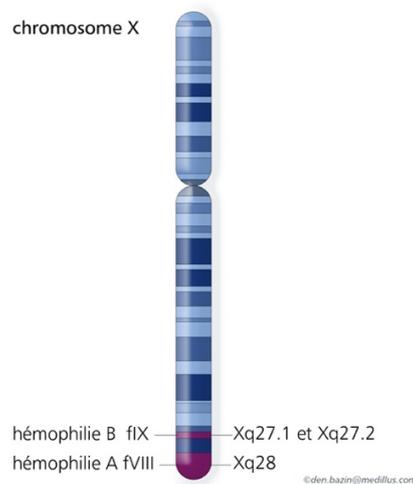
Il s'agit d'une maladie constitutionnelle héréditaire, dont la transmission génétique est récessive liée à l'X. Elle touche quasi exclusivement les garçons, les filles étant conductrices de la maladie.

²¹ Chambost H, Suzan F. Épidémiologie des maladies hémorragiques constitutionnelles : apport de la cohorte nationale. Archives de Pédiatrie 2010; 17(6):618–9.

²² Orphanet : Hémophilie A Consultable à :https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie- Consulté le 19 juillet 2020

Elle est la résultante d'une mutation du gène codant le facteur VIII de la coagulation situé sur le bras long du chromosome X (Xq28)²³ (Figure 3)¹².

Figure 3 : Le chromosome X



Les femmes sont conductrices et ont une égale chance de mettre au monde des garçons hémophiles ou sains et des filles conductrices ou saines⁴ (Figure 4)¹². Cependant certaines femmes peuvent présenter un taux anormalement bas de FVIII et présenter des signes hémorragiques. Dans environ un tiers des cas, on ne retrouve pas d'antécédents familiaux et elle est alors due à une mutation génétique *de novo*. Les lésions moléculaires retrouvées dans les différents cas d'hémophilie A sont très variées, il peut s'agir de modifications de la structure du gène (délétions partielles ou totales du gène et plus rarement des insertions), de réarrangements du gène voire de mutations (non-sens et faux sens)^{3,20,24}.

Toutes ces modifications vont alors entraîner une altération quantitative ou qualitative de la synthèse de FVIII.

³ Herbaux C. Hématologie - Onco-hématologie. Vernazobres-Gregg (MEDECINE KB), 2013

⁴ Bernard J, Lévy J-P, Varet B. Hématologie. 7^e ed. MASSON (ABREGES), 1990

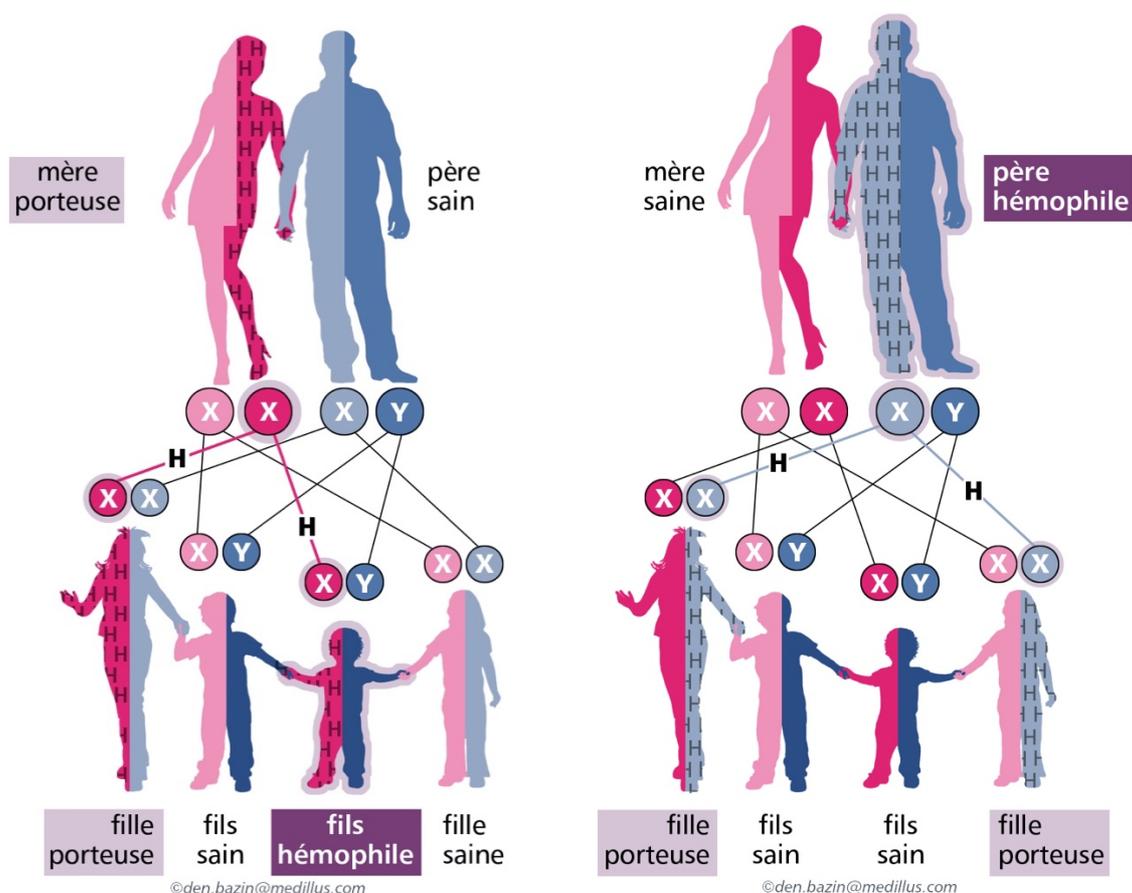
¹² MHEMO. L'hémophilie Consultable à l'adresse : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/> Consulté le 20 juillet 2020

²⁰ Orphanet : Hémophilie A Consultable à : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie- Consulté le 19 juillet 2020

²³ Stratégies d'études des gènes F8 et F9 impliqués dans les hémophilies A et B consultable à https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_080-v2-Hemophilie.pdf. Consulté le 19 juillet 2020

²⁴ Bachy E, Houot R. Hématologie, Hématologie adulte et pédiatrique, onco-hématologie. 4e ed. Ellipses (l'ECN en fiches).

Figure 4 : Transmission génétique de l'hémophilie



C. Manifestations cliniques

1. Formes cliniques de la maladie

Il existe différentes formes cliniques de la maladie où la sévérité des manifestations cliniques est corrélée avec la profondeur du déficit en facteur VIII. Les manifestations cliniques évoluent en fonction de l'âge et leurs apparition débutent avec l'apprentissage de la marche.

a) *Hémophilie A sévère*

Elle représente environ la moitié des cas d'hémophilie A et est définie par un taux de FVIII inférieure à 1% ($< 1\text{UI/dL}$)^{1,12,25}. Les manifestations cliniques se traduisent très tôt (dès les premiers mois de vie) par des hémorragies spontanées fréquentes et des saignements anormaux en rapport avec des blessures minimales qui peuvent être graves. Elle est caractérisée

³ Herbaux C. Hématologie - Onco-hématologie. Vernazobres-Gregg (MEDECINE KB), 2013

¹² Fourrier F. Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation. Réanimation 2002; 11(5):341-8.

²⁵ Hillman Robert S, Ault KA, Rinder HM. Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement. Flammarion; 2007. 472 p. (Médecines Sciences).

par des hémorragies spontanées au niveau articulaire appelées hémarthroses ou au niveau des tissus mous. Ces saignements peuvent être particulièrement douloureux et invalidants pour le patient. Les hématuries spontanées assez fréquentes sont très caractéristiques.

b) Hémophilie A modérée

Elle correspond à 15% des cas d'hémophilie A, le taux de FVIII plasmatique est alors compris entre 1 et 5%. Dans ce cas on parle d'hémophilie dite « modérée » avec des saignements anormaux suites à des blessures mineures ou lors de chirurgies minimales et il peut exister de rares hémorragies spontanées (hémarthroses ou hématomes). Une étude rétrospective de 2009 basée sur le recueil de 1066 questionnaires basés sur le déficit en facteur VIII, le type de traitement, les manifestations et la qualité de vie, montrait qu'un quart des patients atteints d'hémophilie modérée présentaient des manifestations cliniques proches du phénotype d'un hémophile sévère avec un recours à un traitement prophylactique²⁶.

c) Hémophilie A mineure

Cette dernière forme représente environ 35% de cas, le taux FVIII plasmatique est compris entre 5 et 40%, l'hémophilie est dite « mineure ». La symptomatologie est souvent peu marquée avec des saignements beaucoup plus rares, il n'existe pas d'hémorragies spontanées. Le diagnostic est souvent tardif et il n'est pas rare qu'il soit découvert à la suite d'une intervention. Dans la majorité des cas cette dernière se passe sans problématique sous-jacente, mais il peut arriver que le saignement apparaisse bien après la chirurgie et infiltre les tissus mous voisins pour aller constituer un hématome qui peut alors devenir une urgence vitale (ex : hématome diffus du pharynx).

2. Expression clinique de la maladie

Il est à noter que le saignement chez un hémophile va entraîner un saignement plus prolongé que chez un individu sain mais il ne sera pas plus rapide qu'un individu non atteint. Les conséquences directes d'un traumatisme même minime peuvent entraîner des saignements abondants chez l'hémophile alors que ce même traumatisme chez l'individu sain serait passé inaperçu.

²⁶ Den Uijl IEM, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2009; 15(1):83–90.

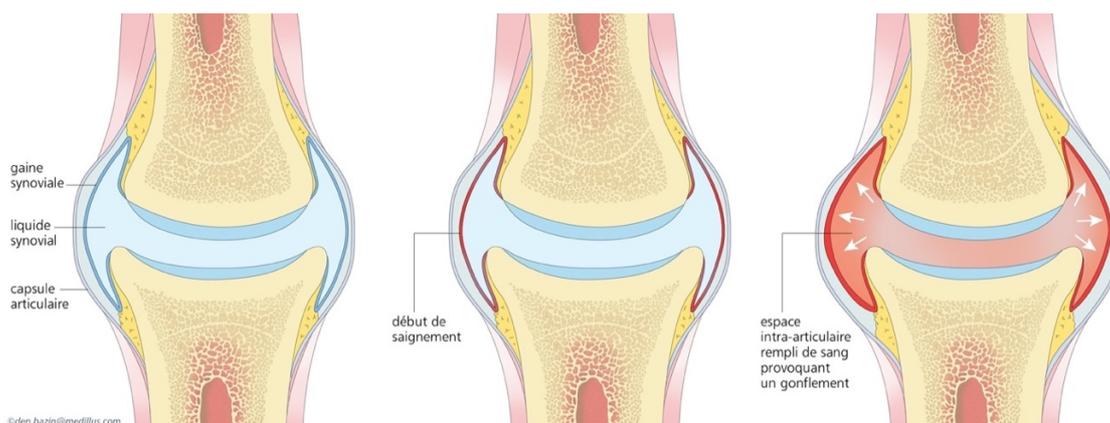
a) Les hémarthroses

Ce sont des épanchements hémorragiques intra-articulaires. N'importe quelles articulations peuvent en être le siège mais les localisations préférentielles sont les genoux, les chevilles et les coudes. Il s'agit là de l'évènement hémorragique le plus fréquent survenant chez l'hémophile. En règle générale, elles surviennent très tôt, dès l'apprentissage de la marche. Elles peuvent être spontanées (surtout chez l'hémophile sévère) ou traumatiques.

Lorsque les hémorragies sont répétées sur une même articulation, ceci entraîne l'accumulation de fer (présent dans le sang) au niveau de la membrane synoviale et une hyperpression due à l'accumulation de sang au sein de l'articulation (Figure 6)¹². L'inflammation réactionnelle conduit à la destruction du cartilage. Plus l'articulation est endommagée et plus les saignements se répètent.

Cette complication se traduit cliniquement par une diminution de l'amplitude de mouvement, la mise en place d'un handicap fonctionnel et la douleur lors de la mobilisation de l'articulation même au repos. La sensation ressentie est la compression avec gonflement de l'articulation, une douleur et une gêne lors de la mobilisation de l'articulation touchée. Un traitement précoce permet de résorber rapidement l'hémorragie et ainsi d'éviter les complications et l'évolution vers l'arthropathie hémophilique lorsque celles-ci sont répétées²⁷.

Figure 5 : Constitution des hémarthroses au niveau du genou



¹² MHEMO. L'hémophilie Consultable à l'adresse : <https://mhemofr.fr/les-pathologies/lhemophilie/> Consulté le 20 juillet 2020

²⁷ Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Berg HM van den, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal Thrombosis Haemostasis* 2014; 12(11): 1935–9

b) Les hématomes des tissus mous : ecchymoses ou « bleus »

Ils traduisent la présence de sang en petite quantité sous la peau, très fréquents chez les enfants mais sans gravité. Ils peuvent apparaître sans qu'aucun traumatisme n'en soit la cause. Le plus souvent il se présente sous la forme d'une bosse.

On distingue différents types d'ecchymoses : les ecchymoses sous-cutanées qui peuvent cacher un saignement plus profond et les ecchymoses superficielles qui elles sont sans gravité. Certaines localisations peuvent être à risque notamment du cou et des reins.

c) Les hématomes musculaires

Ce sont des saignements au niveau des muscles pouvant apparaître n'importe où au niveau du corps. Il s'agit d'une complication hémorragique peu fréquente survenant généralement suite à un mouvement vif, à un traumatisme ou une injection intramusculaire. Ils forment une boule et sont souvent très douloureux à cause de la compression vasculo-nerveuse, selon la localisation ils sont plus ou moins dangereux et peuvent engager le pronostic vital du patient. Le lien entre la localisation et les conséquences cliniques est repris dans le Tableau 1^{28,29}.

Tableau 1 : Dangerosité des hématomes profonds selon la localisation

| <i>Localisation anatomique</i> | <i>Conséquences clinique</i> |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bassin et Fessier | Compression nerveuse du nerf sciatique Hématomes entraînant un syndrome de Volkman. Hématome du psoas |
| Abdomen | Hématome rétro-péritonéal dangereux du fait de sa difficulté à être diagnostiquer |
| Jambe | Compression nerveuse au niveau poplité |
| Bras, avant-bras et main | Compression nerveuse de la loge de l'avant-bras (nerf médian ou cubital) |
| Tête et cou | Hématomes du plancher de la langue avec risque d'asphyxie ; Hématomes rétro-orbitaires avec risque de cécité |

²⁸ L'hémophilie (339a) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble Consultable à l'adresse : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemothromb/339a/lecon339a.html>. Consulté le 1^{er} août 2020

²⁹ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. Consultable à l'adresse : <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>. 2012. Consulté le 19 juillet août 2020.

d) Les hémorragies du système nerveux central

Elles sont relativement rares mais sont les plus dangereuses et engagent le pronostic vital du patient car vont entraîner la destruction des parties cérébrales touchées par ces saignements. On en distingue deux types : les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies intracérébrales.

Les hémorragies intracrâniennes sont la conséquence de la rupture des vaisseaux localisés en dessous de la dure mère et sont généralement provoquées après un traumatisme au niveau de la tête. La conséquence majeure est une compression cérébrale au sein de la boîte crânienne qui va se traduire par des troubles neurologiques apparaissant progressivement. Les symptômes vont des céphalées, photophobie jusqu'aux vomissements.

Les hémorragies intracérébrales relativement rares, font suite à des saignements au niveau des méninges. Elles sont particulièrement graves car sont imprévisibles et surtout entraîne très souvent le décès.

e) Les hémorragies extériorisées

Ce sont tous les saignements visibles et les traumatismes survenus au niveau de la peau ou des muqueuses. Ils sont en règle générale sans conséquence mais il faut tout de même ne pas négliger les épistaxis et les hématomes survenus au niveau de la zone de l'orbite de l'œil qu'il faut surveiller et traiter immédiatement.

D. Diagnostic biologique

Il est en général séparé en deux phases, la première s'appuie sur un bilan biologique dit d'orientation et la seconde repose sur un bilan qui permettra de confirmer ou non le diagnostic.

1. Diagnostic d'orientation

Comme proposé précédemment, il repose sur des tests dits « globaux » comportant différents paramètres.

La numération plaquettaire, qui est normale dans l'hémophilie. Le temps de saignement selon la méthode d'Ivy (explore l'hémostase primaire) se retrouve lui aussi sans anomalie. Il s'agit d'un test chronométrique qui évalue le temps de coagulation d'une incision standardisée faite au niveau de l'avant-bras. Ce test est normal dans l'hémophilie.

Le Temps de Quick (TQ) explorant les facteurs de la voie exogène, c'est le seul test à explorer le facteur VII. Il s'agit d'un test colorimétrique du temps de coagulation d'un plasma citraté pauvre en plaquette après ajout de thromboplastine mimant l'action du facteur tissulaire. Ce paramètre peut être transformé en taux de prothrombine (TP) ou en INR (International Normalized Ratio) respectivement exprimé en pourcentage ou sans unité. L'INR est réservé à la surveillance biologique des patients anticoagulés par médicament anti-vitamine K. Ce TQ est normal dans le cas d'un patient atteint d'hémophilie.

Le Temps de Céphaline Activée (TCA) explore les facteurs VIII, IX, XI, XII (facteurs de la voie endogène) ainsi que les facteurs X, V et II. Il s'agit d'un test colorimétrique du temps de coagulation d'un plasma recalcifié grâce à la céphaline et après ajout d'un activateur (Kaolin). Ce paramètre est allongé dans l'hémophilie.

Le dosage du fibrinogène, il s'agit d'un test chromométrique du temps de coagulation d'un plasma dilué avec un excès de thrombine, le temps de coagulation est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène.

Le signe biologique primaire devant faire penser à un déficit en facteur VIII ou IX est un allongement isolé du TCA avec un TQ, un taux de Fg et un taux de plaquettes normaux. Par la suite d'autres tests sont envisagés afin de confirmer le diagnostic.

2. Diagnostic de certitude

Il repose sur des tests analytiques et spécifiques avec dosage spécifique des facteurs de la coagulation. Le dosage spécifique du FVIII et IX permet de préciser le type d'hémophilie et la sévérité en fonction du taux plasmatique. Le dosage spécifique des facteurs XI et XII et un dosage du FvW (il protège le facteur VIII de la dégradation enzymatique) sont également pratiqués. Dans le cas où un antécédent familial d'hémophilie est connu, un diagnostic prénatal est possible.

E. Diagnostic prénatal

Dans un premier temps on réalisera le diagnostic du sexe par une prise de sang à partir de la 8^e semaine de grossesse. Si le fœtus s'avère être de sexe masculin et si les parents le souhaitent, on peut poursuivre les investigations par analyse moléculaire à partir des villosités

choriales sous amniocentèse ou par dosage du taux de FVIII sur sang veineux de cordon ombilical. Il faut savoir que si le fœtus est diagnostiqué hémophile sévère une interruption médicale de grossesse est possible. Le conseil génétique est important puisque qu'environ 70% des hémophilies ont une histoire familiale du fait de la transmission génétique^{21,30}.

F. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des épisodes hémorragiques chez l'hémophile repose sur l'injection par voie intraveineuse (IV) du facteur déficitaire par l'utilisation des dérivés plasmatiques ou de produits issus du génie génétique dits « recombinants ».

1. Règlementation relative aux facteurs anti-hémophiliques (FAH) :

Ces concentrés de facteurs VIII possèdent un statut particulier de « médicaments dérivés du sang » (MDS) et de ce fait sont soumis à une législation particulière régit en l'article L670-1 du code de la Santé Publique (CSP) et sous la responsabilité du pharmacien hospitalier³¹.

De plus le décret n° 95-566 du 6 mai 1995³², relatif à la pharmacovigilance exercée sur les MDS, régit notamment les modalités de traçabilité, de délivrance et de suivi des MDS permettant de vérifier l'utilisation et la bonne tolérance à posteriori de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Seul les facteurs anti-hémophiliques (FAH) issus du fractionnement plasmatique sont soumis la réglementation de traçabilité.

Ces FAH ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier et sont inscrits sur la liste de rétrocession. La délivrance se fait donc par une pharmacie à usage intérieur (PUI) et un bordereau de traçabilité comportant l'identité du patient, du prescripteur et des spécialités délivrés (dénomination, numéro de lot et date de péremption) est à conserver par la PUI pendant 40 ans.

²³ Stratégies d'études des gènes F8 et F9 impliqués dans les hémophilies A et B consultable à https://anpgm.fr/media/documents/ANPGM_080-v2-Hemophilie.pdf. Consulté le 19 juillet 2020

³⁰ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie consultable à l'adresse suivante : <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>. 2012. Consulté le 19 juillet 2020.

³¹ Article L 670-1. Code de la Santé Publique Jan 5, 1993.

³² Décret no 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique.

2. Techniques d'obtention des concentrés de facteurs VIII :

a) *Concentrés de facteurs plasmatiques*

Les MDS sont produits par l'industrie pharmaceutique et doivent respecter les règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF) des médicaments à usage humain³³. Leur fabrication est lourde et coûteuse mais permet de produire des composés purs, et exempts d'agents infectieux^{34,35}.

L'industrie pharmaceutique produit des FAH dits « plasmatiques » en plusieurs étapes : le fractionnement issu de pools de sang humain, la purification utilisant des techniques de chromatographie et enfin l'élimination/inactivation virale.

(1) Le fractionnement

Ce fractionnement a pour but d'obtenir des protéines purifiées (facteur VIII, albumine, fibrinogène etc) et dans le cas des FAH il permet d'obtenir la protéine coagulante. Pour cela on peut soit utiliser la cryoprécipitation soit la précipitation par l'éthanol à froid.

La cryoprécipitation consiste à congeler le plasma à -70°C afin d'obtenir 2 phases, une phase correspondant au précipité permettant d'obtenir après chromatographie du FvW, facteur VIII et du Fg et une phase avec le surnageant qui après traitement par l'éthanol permet d'obtenir immunoglobulines et albumine. La précipitation par l'éthanol à froid fait précipiter les protéines, qui sont ensuite isolées et purifiées.

(2) La purification

La purification repose sur plusieurs méthodes notamment des techniques chromatographiques et de filtration. Les techniques chromatographiques permettent une séparation et donc une purification des protéines en fonction des caractéristiques du type de chromatographie, des tampons d'élution. Les plus utilisées sont la chromatographie d'exclusion stérique, par échanges d'ions ou d'affinité. Elles permettent en plus de la purification de participer à la réduction voire l'élimination virale. L'ultrafiltration utilise des filtres de porosité

³³ Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Consultable à l'adresse : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/3). 2015. Consulté le 29 juillet 2020

³⁴ Peyrot S. Hémophilie - Facteurs antihémophiliques. Faculté de Pharmacie - Université de Limoges; 2001

³⁵ Lambert C. Médicaments dérivés du sang : traçabilité dans les dossiers de soins au CHU de Grenoble. 1999

0,22 μ m permettant d'éliminer tout constituant de petite taille et concentre la solution de protéines obtenue. Plus récemment la technique de nanofiltration, utilisant des membranes de porosité comprise entre 15 à 35nm permet d'éliminer les virus de toute petite taille.

(3) L'élimination et l'inactivation virale

Cette étape est indispensable pour assurer une libération sécuritaire du médicament. Le risque majeur est celui de transmission virale et même si la sécurité absolue n'est pas possible, il faut réduire le risque au maximum. Ces procédés d'élimination/inactivation virale se font à la fois pendant la production du médicament et sur la substance active une fois la fabrication terminée.

Les techniques utilisées aujourd'hui reposent en général sur plusieurs étapes d'élimination virale, les deux principales méthodes utilisées sont l'inactivation par la chaleur et le traitement « solvant-détergent ».

(a) L'inactivation par la chaleur

Le traitement par la chaleur peut se faire de trois manières différentes :

- La chaleur sèche appliquée sur le lyophilisat (T° : 60 à 100 $^{\circ}$ C) pendant plusieurs jours
- La pasteurisation qui consiste à chauffer en milieu liquide à 60 $^{\circ}$ C pendant 10h
- La vapeur chaude pressurisée correspondant à l'utilisation de la chaleur sous pression de vapeur (> 1000 bars) à température variable

(b) L'inactivation solvant-détergent

Il s'agit de laisser incuber notre solution de plasma dans un mélange de solvant organique et de détergent. Le solvant est ensuite éliminé. Cette technique est la plus utilisée aujourd'hui mais n'est efficace que sur les virus enveloppés. La succession des méthodes de purification et d'inactivation virale associées aux bons contrôles des donneurs assure une fabrication du produit sur.

b) Concentré de facteurs recombinants

Les facteurs VIII dits recombinants (rFVIII) sont issus du génie génétique. La technique utilisée permet d'agir directement sur l'ADN d'une cellule en modifiant son génome en introduisant un gène d'intérêt afin que la cellule produise la protéine d'intérêt³⁶. Les cellules animales utilisées à ces fins sont des cellules qui d'une part possèdent une machinerie enzymatique capable de réplication des gènes comme les cellules de reins de hamster nouveau-né (BHK) ou les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Plus récemment les cellules embryonnaires humaines de rein (HEK) ont été utilisées dans la production de nouveaux facteurs.

Les cellules animales sont très utilisées car elles ont beaucoup été étudiées et sont connues depuis plusieurs années. Elles ont déjà montré leur efficacité dans la production d'autres médicaments comme l'érythropoïétine. Elles se divisent rapidement et sans besoin d'un milieu riche notamment sans besoin d'ajout de sérum albumine bovine. Elles possèdent également l'avantage d'être très résistantes aux virus humains.

En ce qui concerne les étapes de fabrication, on commence par isoler le gène qui code pour la protéine d'intérêt. La deuxième phase a pour but la constitution de l'ADN recombinant grâce à l'utilisation d'un vecteur dans lequel on va insérer le gène. C'est grâce à ce vecteur que la protéosynthèse va pouvoir avoir lieu dans la cellule. La dernière étape repose en la transfection du gène, c'est-à-dire à introduire le vecteur contenant le gène dans la cellule hôte. Ceci permet de générer le clone cellulaire avec le gène transfecté afin de permettre une amplification des copies du gène. Les cellules sont alors mises en culture pour qu'elles se multiplient et produisent une grande quantité de protéine souhaitée, il restera alors à purifier ces produits par des techniques de chromatographies (échanges d'ions, exclusion de taille, affinité) ou par filtration (ultrafiltration, nanofiltration).

3. Spécialités disponibles

Les concentrés de FVIII produits à ce jour sont produits soit à partir de pool de plasma humain ce sont les facteurs VIII plasmatiques, soit grâce à différentes lignées cellulaires utilisant le génie génétique ce sont les facteurs VIII recombinants.

³⁶ Husson M-C. Dossier du CNIHM - Facteurs anti-hémophiliques : traitements substitutifs de l'hémophilie A et B. 2003. (Dossier du CNHIM).

a) *Concentrés de FVIII plasmatiques*

Les spécialités de concentrés de facteur VIII plasmatique commercialisées à ce jour en France sont résumées dans le *Tableau 2*^{37,38,39}.

Tableau 2 : Caractéristiques des spécialités de FVIII plasmatiques

| Spécialités (DCI) | Inactivation virale | Volume (mL) | Quantité/Flacon (UI) | Forme | Nécessaire de reconstitution fourni | Laboratoire |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|----------------------|--------|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| Factane [®] (Facteur VIII plasmatique) | Traitement Solvant Détergent | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguilles | LFB Biomédicaments |
| | | 5 | 500 | | | |
| | Nanofiltration 15-35 nm | 5 | 1 000 | | | |
| | | 10 | 2 000 | | | |
| Octanate [®] (Facteur VIII plasmatique) | Traitement Solvant Détergent | 5 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguilles | Octapharma |
| | | 10 | 500 | | | |
| | Chauffage à sec | 10 | 1 000 | | | |
| | | | | | | |

b) *Concentrés de facteur VIII recombinant à demi-vie conventionnelle*

Les spécialités de concentrés de facteur VIII recombinant à demi-vie classique commercialisées à ce jour en France sont résumées dans le *Tableau 3*^{35,36,37}.

Tableau 3 : Caractéristiques des spécialités de FVIII recombinants à demi-vie conventionnelle

| Spécialités (DCI) | Inactivation virale | Origine Fabrication | Volume (mL) | Quantité/Flacon (UI) | Forme | Nécessaire de reconstitution fourni | Laboratoire |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| NovoEight [®] (Turoctocog alpha) | Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm | Cellule CHO rFVIII tronqué | 4 | 250 | Poudre | EPPI + seringue pré-remplie de solvant + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Novo Nordisk |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | | 1 500 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| Advate [®] (Octocog alpha) | Traitement Solvant Détergent | Cellule CHO rFVIII | 2 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Takeda |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | 5 | 1 500 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| Nuwiq [®] (Simoctocog alpha) | Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm | Cellule HEK293 rFVIII tronqué | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Octapharma |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | | 1 500 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| 4 000 | | | | | | | |

³⁷ Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole national de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Hémophilie. 2019

³⁸ Chamouard V, Capin S, Larue V, Le Quellec S. Hémophilie : évolution de la prise en charge. 2020

³⁹ VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux. Consultable à l'adresse suivante : <https://www.vidal.fr/>.

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|-----|-------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Refacto AF[®] (Moroctocog alpha) | Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm | Cellule CHO rFVIII tronqué | 4 | 250 | Poudre | NaCl Solvant en seringue pré-remplie | Pfizer |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| Kovaltry[®] (Octocog alpha) | Filtration 20 nm | Cellule BHK rFVIII | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + seringue pré-remplie de solvant + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Bayer Healthcare |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | 5 | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| Afstyla[®] (Lonoctocog alpha) | Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm | Cellule CHO rFVIII simple chaîne | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguille | CSL Berhing |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | 5 | 1 500 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 2 500 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |

c) Concentré de facteur VIII à demi-vie allongée

Les spécialités de concentré de facteur VIII recombinant à demi-vie allongée commercialisées et non commercialisées en France à ce jour sont résumées dans le *Tableau 4*^{35,36,37}.

Tableau 4 : Caractéristiques des spécialités de FVIII recombinants à demi-vie allongée

| Spécialités (DCI) | Inactivation virale | Origine Fabrication | Volume (mL) | Quantité/Flacon (UI) | Forme | Nécessaire de reconstitution fourni | Laboratoire |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Elocta[®] (efmoroctocog alpha) | Traitement Solvant Détergent Filtration 15nm | Cellule HEK293 rFVIII fusionné au fragment Fc d'IgG ₁ | 3 | 250 | Poudre | EPPI + seringue pré-remplie de solvant + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Sobi |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 750 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | | 1 500 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |
| Adynovi[®] (Rurioctocog alpha pegol) <i>Non commercialisé en France</i> | Traitement Solvant Détergent | Cellule CHO rFVIII | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution | Takeda |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 750 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | 1 500 | | | | |
| 5 | 2000 | | | | | | |
| Jivi[®] (Damactocog alpha pégol) <i>Non commercialisé en France</i> | Traitement Solvant Détergent Nanofiltration 20 nm | Cellule BHK rFVIII délété du domaine B PEG ramifié 60kDa | 2,5 | 250 | Poudre | EPPI + Seringue pré-remplie de solvant | Bayer |
| | | | | 500 | | | |
| | | | | 1 000 | | | |
| | | | | 2 000 | | | |
| | | | | 3 000 | | | |

d) Agents by-passant et spécialités utilisables chez les patients avec inhibiteurs

Les hémophiles avec inhibiteurs sont confrontés à certaines difficultés, notamment pour leur traitement car les concentrés de FVIII deviennent inefficaces et empêche leur utilisation au-delà de 5UB/mL. Il faut alors se tourner vers d'autres stratégies notamment en utilisant les agents dit « *by-passant* » qui produisent une activité procoagulante en court-circuitant l'action du FVIII.

Seulement deux spécialités étaient disponibles jusqu'en 2019, le Complexe Prothrombinique Activé (CCPa) d'origine plasmatique (Feiba®) et l'éptacog alpha (Novoseven®) un facteur VII activé recombinant (rFVII). Mais depuis peu un nouvel agent est disponible, l'émicizumab (Hemlibra®), il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (IgG4) bi-spécifique dirigé contre les facteurs IXa et X. L'ensemble des caractéristiques de ces spécialités sont résumées dans le Tableau 5^{35,36,37}.

Tableau 5 : Caractéristiques des spécialités utilisables chez l'hémophile A avec inhibiteurs

| Spécialités (DCI) | Inactivation virale | Origine Fabrication | Volume (mL) | Quantité/Flacon (UI) | Forme | Nécessaire de reconstitution fourni | Laboratoire |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------|
| FEIBA® (CCPa) Voie IV | Pasteurisation Nanofiltration 35nm | Plasmatique | 20 | 500 | Poudre | EPPI + Dispositif de reconstitution sans aiguille | Shire |
| | | | | 1 000 | | | |
| Novoseven® (epatcog alpha) Voie IV | Traitement Solvant Détergent | Cellule CHO rFVII | 1 | 1 mg | Poudre | EPPI + adaptateur sans aiguille + kit | Novonordisk |
| | | | 2 | 2 mg | | | |
| | | | 5 | 5 mg | | | |
| | | | 8 | 8 mg | | | |
| Hemlibra® (Emicizumab) Voie SC | | Cellule CHO Anticorps monoclonal humanisé | 1 | 30 mg | Solution prête à l'emploi | Kit avec seringue et aiguille | Roche |
| | | | 0,4 | 60 mg | | | |
| | | | 0,7 | 105 mg | | | |
| | | | 1 | 150 mg | | | |

NB : L'émicizumab fait également partie de l'arsenal thérapeutique pour traiter les hémophiles A sévères sans inhibiteurs.

4. Autres thérapies

a) *La desmopressine ou DDAVP*

Il s'agit d'une forme synthétique de l'hormone naturelle vasopressine qui favorise la libération du facteur VIII afin d'éviter l'utilisation de facteur VIII. Il est utilisé soit en IV (Minirin®) soit en pulvérisation nasale (Octim®) lors des événements hémorragiques modérés. Il est à noter qu'une restriction hydrique est à effectuer en cas d'utilisation. Il est surtout utilisé chez les hémophiles mineurs lors d'évènements hémorragiques mineurs ou avant la réalisation d'un geste chirurgical bref.

b) *L'acide tranexamique (Exacyl®)*

Il s'agit d'un hémostatique qui contribue à stabiliser le caillot de fibrine par inhibition de la plasmine. Il est essentiellement utilisé lors de petits saignements, épistaxis, gingivorragies, extraction dentaire ou lors des saignements menstruels.

5. Modalités de traitement

Concernant la prise en charge des patients hémophiles il n'existe pas de conférences de consensus mais nous disposons des recommandations de la fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). L'édition de 2012, recommande d'utiliser les concentrés de facteurs recombinants ou plasmatiques plutôt que les cryoprécipités ou le plasma frais congelé. En revanche elle ne mentionne pas de préférence quant au choix entre les facteurs recombinants par rapport aux plasmatiques, ces choix se font selon les régions et l'expérience du praticien.

Il existe deux modalités de traitement, soit une injection faite à la suite d'une hémorragie, le traitement dit « à la demande », soit une injection à intervalle de temps régulier en prévention des saignements, c'est le traitement dit « prophylactique ».

Les patients atteints d'hémophilie modérée ou sévère qui sont traités par un traitement prophylactique subissent moins d'évènements hémorragiques et de ce fait préservent leur capital articulaire plus longtemps²⁷. Une étude prospective suédoise de 1992, s'intéressant à 60 hémophiles (A ou B) sévères âgés de 3 à 32 ans et évaluant l'impact du traitement prophylactique sur les conséquences cliniques, montrait l'intérêt majeur de la prophylaxie sur l'amélioration de la prise en charge des hémophiles⁴⁰.

a) Le schéma dit « prophylactique »

Il est préférentiellement utilisé chez l'hémophile sévère ou chez l'hémophile modéré présentant une forme clinique sévère. Il consiste à injecter le facteur en défaut de manière préventive par 1, 2 ou 3 injections hebdomadaires selon les cas. Ceci permet de limiter les accidents hémorragiques. Il est débuté très précocement dès l'enfance en prévention primaire avant l'âge de 2 ans au moment de l'acquisition de la marche avant ou dès le premier saignement ou en prévention secondaire, après 2 ans, à la suite de 2 accidents hémorragiques³⁰.

b) Le schéma dit « à la demande »

Il est préférentiellement utilisé pour les hémophiles modérés ou mineurs et pour le traitement des saignements de l'hémophile sévère. Il consiste en l'injection du facteur déficitaire le plus rapidement possible au moment du saignement pour prévenir au mieux la survenue des séquelles.

³⁰ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. Consultable à l'adresse : <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>. 2012

⁴⁰ Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992; 232(1):25-32.

6. Complication du traitement :

La complication la plus fréquente du traitement substitutif est l'apparition d'alloanticorps dirigés contre le facteur injecté, inhibant son action (appelés anticorps « inhibiteurs ») qui survient chez 20 à 30% des hémophiles A sévères non préalablement traités durant les 30 premiers jours suivant l'initiation du traitement^{41,42}. Le risque d'immunisation est maximal lors des premières injections mais tend à diminuer progressivement pour devenir très faible au-delà de 50 à 100 jours cumulés de traitement.

Les hémophiles A modérés ou mineurs peuvent également développer des anticorps inhibiteurs après une exposition de plusieurs jours pouvant même entraîner la neutralisation du FVIII endogène du patient et aggraver leur hémophilie.

Le type de facteur utilisé est le critère le plus important à prendre en compte dans le risque d'apparition d'un allo-anticorps anti-facteur VIII, il semblerait que l'immunogénicité soit plus importante avec les facteurs VIII recombinant qu'avec les facteurs VIII plasmatiques^{43,44}.

L'apparition d'un inhibiteur se traduit par une inefficacité du traitement substitutif et peut avoir de grandes conséquences sur le pronostic vital, fonctionnel et la qualité du patient⁴⁵. Afin de traiter les épisodes hémorragiques nous disposons de facteurs activés mais leur efficacité est plus aléatoire que celle des concentrés de facteurs. Afin d'éviter ces complications le patient peut bénéficier d'une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique.

⁴¹ Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99: Inhibitors and mortality in hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(7):1047-54.

⁴² VIDAL - Hémophilie - Prise en charge Consultable à l'adresse suivante https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/prise_en_charge/ Consulté le 29 juillet 2020

⁴³ Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4):418-35.

⁴⁴ Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2006; 107(1):46-51.

⁴⁵ Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol.* 2015; 90(5):400-5.

Deuxième partie : Contexte de l'étude

I. Généralités

L'hémophilie est caractérisée par des épisodes hémorragiques persistants survenant soit de manière spontanée soit suite à traumatisme ou une chirurgie⁴⁶. Comme évoqué précédemment, ces épisodes hémorragiques spontanés, lorsqu'ils sont répétés, vont avoir un retentissement sur les muscles et les articulations et vont conduire à un état d'arthropathie chronique qui se traduira par une diminution de l'amplitude des mouvements^{47,48}.

Deux modalités de traitements s'offrent à eux, soit un traitement prophylactique soit un traitement dit « à la demande ». Chez les hémophiles sévères on sait qu'il est préférable de s'orienter vers un schéma prophylactique plutôt qu'à la demande afin de diminuer le risque hémorragique et donc les complications articulaires⁴⁹. L'inconvénient de ce schéma de traitement surtout pour les enfants et adolescents est le nombre répété d'injections intraveineuses hebdomadaires (2 à 3 par semaine) de FAH du fait de leur courte demi-vie ce qui rend l'adhérence au traitement parfois difficile.

Les concentrés de facteur VIII qu'ils soient recombinants (rFVIII) ou plasmatiques ont prouvé leur efficacité et leur profil de tolérance mais ils ne permettent pas d'éradiquer les saignements. L'apparition d'alloanticorps anti-facteur VIII est une complication qui devient souvent difficile à gérer pour les hémophiles A, rendant l'injection de concentré de facteur VIII inefficace⁵⁰.

⁴⁶ Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2013; 19(1):e1-47.

⁴⁷ Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2001; 344(23):1773–9.

⁴⁸ Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet.* 2016; 388(10040):187–97.

⁴⁹ 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.* 2007; 357(6):535–44.

⁵⁰ Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol.* 2013; 4(1):59–72.

On estime qu'environ un tiers des patients hémophiles sévères développent l'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-FVIII. La faible demi-vie des facteurs VIII conventionnel d'environ 12,4 h en moyenne disponibles sur le marché étaient un inconvénient puisqu'il fallait en moyenne entre 2 et 3 injections IV hebdomadaire pour protéger un hémophile A sévère du risque hémorragique⁵¹.

Si les hémarthroses sont insuffisamment contrôlées, les articulations touchées vont au fil du temps se détériorer et à terme des traitements orthopédiques peuvent être indiqués (prothèse, arthroèses voire synoviorthèse) à cause du handicap moteur parfois très invalidant (raideurs, déformations articulaires et paralysies). Ce handicap altère considérablement la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle notamment chez les personnes aux phénotypes sévères. Un suivi rigoureux en rhumatologie est indispensable dès l'apparition des premiers saignements. Prévenir l'apparition de ces saignements et retarder la survenue de l'arthropathie hémophilique est un enjeu important dans la prise en charge des hémophiles sévères et modérés.

Un enjeu majeur de ces dernières années a été de proposer des facteurs VIII à demi-vie prolongée ce qui permet, en théorie, de diminuer le nombre d'injections hebdomadaires et par conséquent de favoriser l'observance du traitement, parfois lourde au quotidien notamment pour les plus jeunes. Certains laboratoires pharmaceutiques se sont essayés à plusieurs stratégies de modification pharmaco-chimiques parmi lesquelles on retrouve l'utilisation des polymères de polyéthylène glycol (PEG), qui une fois attachés au FVIII (*Esperoct*[®], *Jivi*[®], *Adynovi*[®]) protéger ce dernier de la protéolyse, la fusion du FVIII au fragment cristallisable (Fc) d'une immunoglobuline G₁ (IgG₁), certaines variantes avec un FVIII à chaîne unique (*Afstyla*[®]) ou la fusion d'une FVIII à une protéine humaine comme l'albumine^{52,53}.

Malgré le fait qu'*Afstyla*[®] soit classé parmi les FVIII recombinants à demi-vie allongée, il présente des paramètres pharmacocinétiques proches des FVIII à demi-vie conventionnelle. Chez l'adulte la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 14h et chez l'enfant de moins de 12 ans proche de 10h.

⁵¹ Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft, Alstätten (SG). Informations sur les produits de facteur à demi-vie prolongée. Consultable à l'adresse : <https://shg.ch/fr/hemophilie/facteurs-coagulants/nouvelle-brochure-sur-les-produits-avec-demi-vie-prolongee>. 2020

⁵² Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(s1):84–98.

⁵³ Peyvandi F, Garagiola I. Treatment of Hemophilia in the Near Future. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 19;41(08):838–48.

Cependant grâce à ces avancées, la demi-vie de ces nouveaux FVIII recombinant a pu être allongée d'environ une fois et demie comparativement aux anciens facteurs passant d'environ 12h à 19h, permettant d'avoir un taux résiduel en facteur VIII plus élevé^{54,55,56,57,58,59}.

On constate qu'avec une posologie identique mais en diminuant le nombre d'injection (2 x 35UI/kg de rFVIII à demi-vie prolongée contre 3 x 35 UI/kg par semaine de rFVIII conventionnels) on obtient le même taux résiduel mais la consommation hebdomadaire est réduite. Toutefois la protection contre les saignements spontanés semble rester similaire. Dans le cas d'une posologie plus élevée avec diminution du nombre d'injection (rFVIII à demi-prolongée à la dose de 2 x 50UI/kg hebdomadaire contre 3 x 35 UI/kg de rFVIII conventionnels), il en ressort une consommation quasi identique mais une diminution du nombre d'injection, un taux résiduel plus élevé et une protection contre les saignements spontanés probablement accrue⁵¹.

L'objectif final est d'améliorer l'efficacité du traitement en obtenant des taux résiduels de FVIII plus élevé pour une meilleure protection contre les saignements spontanés notamment chez les hémophiles sévères afin de retarder la détérioration articulaire et de proposer des traitements de moins en moins lourds pour le patient et améliorer la qualité de vie du patient.

Parmi les nombreux rFVIII à demi-vie allongée qui ont été évalués dans plusieurs essais clinique, l'efmoroctocog alpha (Elocta[®]) a été le premier à recevoir l'AMM à la fois pour le traitement prophylactique mais aussi dans le traitement des saignements de patients atteints d'hémophilie A en France. Il s'agit du premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique apparu en octobre 2016 sur le marché français.

⁵¹ Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft, Alstätten (SG). Informations sur les produits de facteur à demi-vie prolongée. Consultable à l'adresse : <https://shg.ch/fr/hemophilie/facteurs-coagulants/nouvelle-brochure-sur-les-produits-avec-demi-vie-prolongee>. 2020

⁵⁴ Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015; 4(3):163–74.

⁵⁵ George LA, Camire RM. Profile of efralococog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A. *J Blood Med*. 2015; 6:131–41.

⁵⁶ Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(6):967–77.

⁵⁷ Powell JS. Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(S1):S167–75.

⁵⁸ Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42(5):518–25.

⁵⁹ Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 123(3):317–25.

II. Etudes cliniques de l'efmoroctocog alpha (Elocta®)

Une étude de phase III (Etude A-LONG⁶⁰) ouverte, multicentrique non contrôlée, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'efmoroctocog alpha dans le traitement des épisodes hémorragiques dans les deux modalités de traitements (à la demande et en prophylaxie individualisée) mais aussi la tolérance en prophylaxie hebdomadaire. Cette étude s'intéressait à 164 hémophiles A sévères de plus de 12 ans inclus dans 3 bras, un bras pour la prophylaxie individualisé, un bras pour la prophylaxie hebdomadaire et un bras pour le traitement à la demande. Cette étude a montré qu'aucun patient n'a développé d'inhibiteurs durant l'étude, qu'il existait une diminution significative du nombre d'évènements hémorragiques de 92% ($P < 0,001\%$) pour les patients traités avec une prophylaxie individualisée et de 76% ($P < 0,001\%$) pour les patients sous un régime prophylactique hebdomadaire comparativement à un traitement à la demande. Cependant les patients traités par prophylaxie individualisée ont reçu des doses médianes plus élevées comparativement à ceux traité par une prophylaxie hebdomadaire respectivement 77,9 UI/kg contre 65,6UI/kg.

Une deuxième étude s'est ensuite intéressée aux hémophiles A âgé de 2 à 11 (Etude Kids-A-LONG⁶¹), cette étude de phase III, ouverte, multicentrique, non contrôlée avait pour but d'évaluer la tolérance de l'Elocta® chez les patients hémophiles A sévères déjà traités par un concentré de FVIII chez les patients de moins de 12 ans. Deux cohortes ont été constituées, l'une pour les patients < 6 ans avec 35 patients inclus et l'autre pour ceux âgés de 6 à 12 ans avec un total de 34 patients inclus. Comme dans l'étude évoquée précédemment, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs, presque la moitié (46,4%) des patients de l'étude n'ont rapporté aucun saignement au cours de l'étude. La quasi-totalité des patients (90%) recevaient une injection deux fois par semaine. Parmi les patients précédemment traités par prophylaxie, environ 75% d'entre eux ont vu leur fréquence d'administration diminuer.

Ces deux études non comparatives ont permis d'évaluer l'efficacité clinique et la tolérance de l'Elocta® chez les hémophiles A sévères âgé de 1 à 65 ans. Tous les patients inclus étaient des hémophiles A sévères et n'étaient pas naïfs de traitement. Le profil de tolérance est

⁶⁰ Malhangu J, Powell JS, Ragni et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*.2014; 123(3):317-25.

⁶¹ Young G, Malhangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.2015; 13:1-11

comparable chez l'enfant et l'adulte. Cependant les résultats de ces études précédemment évoquées n'ont pas été comparés à celles des autres FVIII déjà commercialisés⁶².

L'étude ASPIRE⁶³ est une phase d'extension qui a inclus des patients ayant fait partie des études de phase III A-LONG et Kids-A-LONG. Cette étude avait pour but d'évaluer la tolérance de l'efmoroctocog alpha à long terme. Les résultats ont montré une efficacité et une bonne tolérance de l'efmoroctocog alpha chez les hémophiles A sévères de plus de 4 ans. Il est à noter qu'aucun inhibiteur ou effets indésirables n'ont été rapportés. Cette étude n'a pas mise en évidence d'apparition d'inhibiteurs pour l'ensemble des patients et les résultats observés allaient dans le même sens que les études A-LONG et Kids-A-LONG. Ce qui confirme la sécurité d'utilisation à long terme de ce rFVIII à demi-vie prolongée.

Le risque de développer des inhibiteurs étant plus élevé chez les patients naïfs de tout traitement (PUPs : previously untreated patients) par rapport à ceux ayant déjà été traité (PTPs : previously treated patients), une étude de phase III ouverte multicentrique à un seul bras avec pour objectif principal d'évaluer la tolérance de l'efmoroctocog alpha chez les patients hémophiles A sévères de moins de 6 ans et naïfs de tout traitement est en cours d'évaluation⁶⁴.

Une étude pharmacocinétique comparative de 2019, concernant deux facteurs VIII à demi-vie prolongée (Elocta[®] et Adynovi[®]) sur 25 hémophiles A âgés de 12 à 18 ans démontrait que les paramètres pharmacocinétiques avant et après changement de traitement étaient équivalents⁶⁵.

⁶² Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 17 février 2016 – Efmorococog alpha (Elocta[®]). 2016

⁶³ Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016; 22(1):72–80.

⁶⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence - Efmorococog alpha (Elocta[®]). 2016.

⁶⁵ Carcao MD, Chelle P, Clarke E, Kim L, Tiseo L, Morfini M, et al. Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference? *Journal Thrombosis Haemostasis.* 2019; 17(7):1085–96.

Tableau 6 : Tableau récapitulatifs des études cliniques relatives à l'ELOCTA®

| Étude | Phase | Objectifs | Type d'étude | Patients | Critères d'inclusions |
|-------|--------------|---------------------------|---------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------|
| [60] | III | Efficacité Tolérance | Ouverte Multicentrique Non randomisée | N = 164 | FVIII < 1% ≥12 ans Absence d'inhibiteurs |
| [61] | III | Tolérance | Ouverte Multicentrique Non randomisée | N = 75 | FVIII < 1% <12 ans ≥ 13 kg Absence d'inhibiteurs |
| [63] | III | Tolérance à long terme | Ouverte Multicentrique Non randomisée | N = 240 | FVIII < 1% Absence d'inhibiteurs |
| [64] | III | Efficacité tolérance | Ouverte Multicentrique | - | PUPs |
| [65] | Post- AMM | PK | Comparative | N = 25 | Hémophile A 12-18 ans |

III. Études en conditions de vie réelle et qualité de vie

L'étude de Peyvandi et al.⁶⁶ a fait suite au questionnaire envoyé par l'EAHAD (The European Association for Haemophilia and Allied Disorders) en janvier 2018 à 48 CTH européens. Dans ce questionnaire était demandé plusieurs informations notamment depuis combien de temps ils utilisaient chaque type de FVIII ou FIX à demi-vie allongée, le pourcentage de patients hémophiles A et B qui traitaient des FVIII ou FIX à demi-vie allongée, les conséquences de ces produits en termes de nombre d'injection, de taux résiduel plasmatique de FVIII ou IX et le pourcentage de réduction des saignements. Cette étude rapporte que 25 CTH ont répondu au questionnaire concernant l'efficacité. La majorité de ces CTH (18/25) n'ont vu que 10% ou moins de leurs hémophiles A passer sous FVIII à demi-vie allongée et seulement 2 CTH ont vu 60 à 80% de leurs hémophiles A changer de traitement pour un FVIII à demi-vie allongée. En ce qui concerne les conséquences de ce changement de traitement, 66% des CTH mettent en évidence une réduction de plus de 30% du nombre d'injections. Pour 60% d'entre eux la réduction du nombre de saignements était inférieure à 20% et pour 28% des CTH le nombre de saignements a été réduit de 20 à 50%. Dans cette étude peu de renseignements sont donnés concernant le pourcentage d'hémophiles en fonction de la sévérité de la maladie ou bien de l'âge.

⁶⁶ Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2019; 25(6):946–52.

L'étude de Carcao et al.⁶⁷ s'est intéressée à la qualité de vie des patients traités en prophylaxie par Elocta[®] en condition de vie réelle. Il s'agit d'une étude rétrospective d'un seul CTH qui a inclus 38 hémophiles A modérés ou sévères âgés de 4 à 18 ans sans antécédents d'inhibiteurs. La qualité de vie des patients a été appréciée grâce à un outil le CHO-KLAT⁶⁸. Il s'agit d'un questionnaire validé de 35 items évaluant la qualité de vie chez les hémophiles âgés de 7 à 18 ans. Le questionnaire est considéré valide dès lors que le $\frac{3}{4}$ des questions ont été retrouvés. Le questionnaire a été soumis aux patients le jour du changement de traitement vers Elocta[®] et 1 an après. Cette étude a également analysé les conséquences cliniques de ce changement de traitement. Concernant les saignements il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative avant et après le changement de traitement mais 18 patients n'ont présenté ni de saignement avant ni après le passage vers Elocta[®]. Ils rapportent une diminution significative (-17%) de la consommation hebdomadaire de facteur. Concernant la qualité de vie il n'y a pas eu de différence significative avant et après le passage sous Elocta[®]. Cette étude est intéressante mais n'a étudié que des enfants ou adolescents dont l'âge médian était de 11,5 ans. Le questionnaire choisi a été développé pour évaluer les patients sous FVIII standard.

D'autres modèles permettant d'évaluer la qualité de vie ont été mis au point grâce à des questionnaires comme le WHOQOL qui peut être utilisé dans sa version longue (WHOQOL-100) ou dans une version plus courte (WHOQOL-BREF) mais plus facile à mettre en place⁶⁹. Il s'agit de questionnaires permettant une auto-évaluation générale de la qualité de vie du patient. Des questionnaires plus spécifiques de certaines maladies ont aussi été développés. C'est le cas dans l'hémophilie où l'Haemo-QoL-A permet au travers de 41 items repartis en plusieurs catégories (retentissement physique, l'inquiétude, conséquences des saignements, impact émotionnel, problèmes liés au traitement) d'évaluer la qualité de vie des adultes atteints d'hémophilie ou des enfants et adolescents en utilisant une version dérivée l'Haemo-QoL. Un score élevé est synonyme d'une meilleure qualité de vie.

⁶⁷ Carcao M, Zunino L, Young NL, Dover S, Bouskill V, Hilliard P, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: Lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2020; 26(1):73–8.

⁶⁸ Young NL, Bradley CS, Wakefield CD, Barnard D, Blanchette VS, McCusker PJ. How well does the Canadian Hemophilia Outcomes – Kid's Life Assessment Tool (CHO-KLAT) measure the quality of life of boys with haemophilia. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 47(1):305-11

⁶⁹ WHO QOL. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998; 28(1):551-8

Une étude de 2019 qui évaluait la qualité de vie de patients hémophiles adultes à l'aide de deux questionnaires (WHOQOL et Haemo-QoL-A) a mis en évidence que l'hémophilie avait un retentissement important sur la qualité de vie du patient et notamment sur les caractéristiques physiques et l'accès à certains loisirs. Il semblerait que l'Haemo-QoL-A soit plus adapté pour évaluer la qualité de vie des hémophiles car les items abordés sont plus spécifiques⁷⁰. La qualité de vie des patients semble se détériorer avec l'âge en lien avec une probabilité accrue d'avoir subi des événements hémorragiques, qui ont un impact sur l'état physique des hémophiles avec le développement de maladies articulaires pouvant devenir très invalidantes⁷¹.

Manco-Johnson et al. ont montré que le traitement prophylactique semble améliorer la qualité de vie des patients hémophiles. Les patients traités par prophylaxie ont montré une amélioration d'environ 4 points sur le score Haemo-QoL-A alors que les patients traités à la demande ont vu leur score diminuer de 6 points. De plus quand on s'intéresse plus spécifiquement aux différents domaines explorés dans ce questionnaire, les patients traités par prophylaxie semblent avoir une amélioration de tous les domaines à l'exception de l'impact émotionnel⁷².

Sur le volet économique, une étude italienne de 2018⁷³ a évalué l'impact dans le système de santé italien que pourrait avoir l'utilisation de l'Elocta® dans l'arsenal thérapeutique de l'hémophilie A. L'étude s'est intéressée à l'évaluation de l'utilisation de l'efmoroctocog alpha sur 3 ans en utilisant un modèle d'impact budgétaire chez les hémophiles A sévères sans inhibiteurs dont la taille de l'échantillon était issue des données épidémiologiques nationales.

Ils se sont basés sur les posologies médianes et les fréquences de perfusion pratiquées pendant les études cliniques A-LONG et Kids-A-LONG. Les coûts globaux sur une période de 3 ans d'utilisation des anciens facteurs VIII disponibles s'élevaient à 555 277 691 € contre 541 897 466 € ce qui représente une économie de 13 380 225 € malgré un coût unitaire de l'Elocta® plus élevé.

⁷⁰ Trindade GC, Viggiano LG de L, Brant ER, Lopes CA de O, Faria ML de, Ribeiro PHN de S, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-QoL questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019; 41(4):335–41.

⁷¹ St-Louis J, Urajnik DJ, Ménard F, Cloutier S, Klaassen RJ, Ritchie B, et al. Generic and disease-specific quality of life among youth and young men with Hemophilia in Canada. *BMC Hematol.* 2016; 16:13.

⁷² 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.* 2007; 357(6):53-44

⁷³ Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective. *BMC Health Serv Res.* 2018; 18(1):596.

Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de l'efmorocog alpha (Elocta®) en conditions de vie réelle et en la comparant aux autres FVIII. La plupart des études disponibles ne s'appuient pas sur les relevés d'administration que le patient ou l'infirmière renseignent mais sur les prescriptions faites par le médecin ou par le suivi du nombre de délivrance de médicaments effectué. Le manque de données concernant l'utilisation clinique courante encourage l'évaluation de son utilisation mais aussi l'impact économique de ce nouveau traitement sur la prise en charge de l'hémophilie A.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'impact clinique (nombre d'injection, nombre de saignements, nombre de facteurs injecté) et économique (coût pour la collectivité), du passage sous efmorocog alpha chez 34 hémophiles A âgé de 4 à 77 ans préalablement traités par une prophylaxie de facteur VIII pendant 1 an avant et après le changement de traitement. Ce type d'étude comparative permettrait sans doute d'évaluer les nouveaux traitements actuellement sur le marché.

Troisième partie : article scientifique

Drugs

Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) in real life: one-year clinical and economic outcomes

--Manuscript Draft--

| | |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Manuscript Number: | |
| Full Title: | Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) in real life: one-year clinical and economic outcomes |
| Article Type: | Original Research Article |
| Funding Information: | |
| Abstract: | <p>Background Recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) is the first extended half-life (EHL) recombinant clotting factor with marketing authorization, available in France since October 2016. Data and literature in clinical practice are limited. We propose one-year clinical and economic outcomes evaluation in patient with haemophilia A considering adherence to treatment.</p> <p>Study design and method We reviewed diaries of all patients treated with rFVIII Fc at Marseille Haemophilia Centre for one year. No estimation on prescribed regimen have been realized. All data were related to patient's infusions (i.e. annual number of infusions, weekly dose/kg, and annual consumption) and bleeding reports. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Only clotting factor costs are taken into account. We neglected other costs (e.g. dispositive, nurse intervention...).</p> <p>Results 34 patients were concerned. The median age was 18 years (IQR = 18). Adherence occurred in 62% for FVIII and 66% for rFVIII Fc. The analysis reported a non-significant decrease of annual clotting factor consumption consecutive to the switch (-2%, $p = 0.7339$) with a total utilization of 7 001 500 IU (med = 185 000, IQR = 192 625) for FVIII and 6 892 500 IU (med = 202 000, IQR = 159 000) for rFVIII Fc. It is important to note that 8 patients were < 12 years old and for 11 patients, the switch appeared as an opportunity to adjust doses for weight evolution, clinical need or ease of use. These data were combined with a significant reduction of annual infusions number (-22.5%, med = 138.5, IQR = 65.8 for FVIII; med = 105, IQR = 24 for rFVIII Fc, $p < 0.0001$) and bleedings (-50%, med = 5, IQR = 7.5 for FVIII; med = 1, IQR = 4 for rFVIII Fc, $p < 0.0001$). Concerning the cost, we noted a trend for decrease (-8%, $p = 0.1300$) representing saving of 384 636 € for one year.</p> <p>Conclusion This analysis in a real-life setting reporting the input of switches towards rFVIII Fc in different patterns of treatment (age of patients, regimen) seems to corroborate previous studies. Recombinant factor VIII Fc fusion protein treatment may be efficient considering the slight cost saving per year. The results suggesting benefits of switches as regards efficacy, factor consumption and cost.</p> |
| Corresponding Author: | Manon ROCHE, Ph.D, P.D. Assistance Publique - Hopitaux de Marseille Marseille, FRANCE |
| Corresponding Author Secondary Information: | |
| Corresponding Author's Institution: | Assistance Publique - Hopitaux de Marseille |
| Corresponding Author's Secondary Institution: | |
| First Author: | Romain GIRAUD |
| First Author Secondary Information: | |
| Order of Authors: | Romain GIRAUD Nicolas DELMOTTE, P.D. |

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

| | |
|------------------------------------------------|---------------------------|
| | Sophie GENSOLLEN, P.D. |
| | Martine ROCHE |
| | Céline FALAISE, M.D. |
| | Hervé CHAMBOST, M.D, Ph.D |
| | Manon ROCHE, P.D, Ph.D |
| Order of Authors Secondary Information: | |
| Author Comments: | No additional comments |
| Suggested Reviewers: | |

Dr Manon ROCHE

AP-HM, Service Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Marseille, France;

manon.roche@ap-hm.fr,

phone +33(0) 491381950, fax +33 (0) 491381939

Professor Peters Dean

Subject: **SUBMISSION OF NEW MANUSCRIT FOR EVALUATION**

Dear Editor,

We submit a manuscript entitled “Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) in real life: one-year clinical and economic outcomes” co-authored by Romain GIRAUD, Nicolas DELMOTTE, Martine ROCHE, Sophie GENSOLLEN, Céline FALAISE, Hervé CHAMBOST, Manon ROCHE for evaluation and consideration as original paper in the journal.

Recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) is the first extended half-life (EHL) recombinant clotting factor with marketing authorization. The lack of data regarding routine clinical use encouraging evaluation in clinical practice. We propose one-year clinical and economic outcomes evaluation in patient with haemophilia A (HA) considering adherence to treatment. This is a monocentric retrospective study including 34 patients with HA in a real-life setting reporting the input of switches towards rFVIII Fc in different patterns of treatment (age of patients, regimen) seems to corroborate previous studies. We noted a significant reduction of annual infusions number (-22.5%) and bleedings (-50%), thus we observed a trend for decrease in cost of therapeutic (-8%) representing saving of 384 636 € for one year.

Recombinant factor VIII Fc fusion protein treatment may be efficient considering the slight cost saving per year. The results suggesting benefits of switches as regards efficacy, factor consumption and cost.

This study is particularly interesting because no calculation or estimation on prescribed regimen have been realized. All data were related to patient's infusions (i.e. annual number of infusions, weekly dose/kg, and annual consumption for prophylaxis or curative treatment and treated bleedings reports (i.e. number of joint spontaneous, joint trauma bleeds, Annualized Joint Bleeding Rate; AJBR)

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. All authors have no conflict of interest that are directly relevant to the content of this article.

Thank you for consideration

Sincerely

[Click here to view linked References](#)

1 **Recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) in real life: one-year clinical and economic outcomes**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

2
3 Romain GIRAUD¹, Nicolas DELMOTTE¹, Sophie GENSOLLEN¹, Martine ROCHE², Céline FALAISE², Hervé
4 CHAMBOST^{2,3}, Manon ROCHE^{4,5}

6 ¹AP-HM, Pharmacie de la Conception, Marseille, France; ²AP-HM, Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH),
7 Marseille, France; ³Aix Marseille Univ, INSERM 1263, INRA 1260, C2VN, Marseille France ; ⁴ AP-HM, Service
8 Central des Opérations Pharmaceutiques (SCOP), Marseille, France; ⁵Aix Marseille Univ, UMR CNRS 7273,
9 Marseille France.

10 **Corresponding author**

11 Manon ROCHE, manon.roche@ap-hm.fr, phone +33(0) 491381950, fax +33 (0) 491381939,
12 <https://orcid.org/0000-0001-9892-9173>

14 **Abstract**

15 *Background*

16 Recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) is the first extended half-life (EHL) recombinant clotting
17 factor with marketing authorization, available in France since October 2016. Data and literature in clinical practice
18 are limited. We propose one-year clinical and economic outcomes evaluation in patient with haemophilia A
19 considering adherence to treatment.

20 *Study design and method*

21 We reviewed diaries of all patients treated with rFVIII Fc at Marseille Haemophilia Centre for one year. No
22 estimation on prescribed regimen have been realized. All data were related to patient's infusions (*i.e.* annual
23 number of infusions, weekly dose/kg, and annual consumption) and bleeding reports. Statistical significance was
24 set at $p < 0.05$. Only clotting factor costs are taken into account. We neglected other costs (e.g. dispositive, nurse
25 intervention...).

26 *Results*

27 34 patients were concerned. The median age was 18 years (IQR = 18). Adherence occurred in 62% for FVIII and
28 66% for rFVIII Fc. The analysis reported a non-significant decrease of annual clotting factor consumption
29 consecutive to the switch (-2%, $p = 0.7339$) with a total utilization of 7 001 500 IU (med = 185 000, IQR = 192
30 625) for FVIII and 6 892 500 IU (med = 202 000, IQR = 159 000) for rFVIII Fc. It is important to note that 8

1 31 patients were < 12 years old and for 11 patients, the switch appeared as an opportunity to adjust doses for weight
2 32 evolution, clinical need or ease of use. These data were combined with a significant reduction of annual infusions
3 33 number (-22.5%, med = 138.5, IQR = 65.8 for FVIII; med = 105, IQR = 24 for rFVIII-Fc, $p < 0.0001$) and bleedings
4 34 (-50%, med = 5, IQR = 7.5 for FVIII; med = 1, IQR = 4 for rFVIII-Fc, $p < 0.0001$). Concerning the cost, we noted
5 35 a trend for decrease (-8%, $p = 0.1300$) representing saving of 384 636 € for one year.
6
7
8
9

10 36 *Conclusion*

11 37 This analysis in a real-life setting reporting the input of switches towards rFVIII-Fc in different patterns of treatment
12 38 (age of patients, regimen) seems to corroborate previous studies. Recombinant factor VIII Fc fusion protein
13 39 treatment may be efficient considering the slight cost saving per year. The results suggesting benefits of switches
14 40 as regards efficacy, factor consumption and cost.
15
16
17
18
19
20
21

22 42 **Funding**

23 43 The authors have no relevant affiliations or financial involvements with any organization or entity with a financial
24 44 interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. No assistance was
25 45 utilized in the writing of this manuscript.
26
27
28
29

30 46 **Conflict of interest**

31 47 Manon ROCHE, Sophie GENSOLLEN, Martine ROCHE, Nicolas DELMOTTE and Romain GIRAUD declare
32 48 that they have no conflicts of interest. Céline FALAISE has received speaker honorarium from Novonordisk®, and
33 49 fees for participation in review activities by Roche®, CSL Berhing®, Pfizer® and Swedish Orphan Biovitrum®.
34 50 Hervé CHAMBOST received consulting fees or honorarium and payment for lectures including service on speaker
35 51 bureaus.
36
37
38
39
40
41

42 52 All authors have no conflict of interest that are directly relevant to the content of this article.
43
44
45

46 54 **Ethical approval**

47 55 This study was approved by the institutional research ethics board, AP-HM, (n°2019_12).
48
49
50
51

52 57 *Keywords:*

- 53 58 • Haemophilia A
 - 54 59 • Prophylaxis
 - 55 60 • Extended half-life (EHL) recombinant factor VIII
- 56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

| | |
|----|----------------------------------|
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |
| 13 | |
| 14 | |
| 15 | |
| 16 | |
| 17 | |
| 18 | |
| 19 | |
| 20 | |
| 21 | |
| 22 | |
| 23 | |
| 24 | |
| 25 | |
| 26 | |
| 27 | |
| 28 | |
| 29 | |
| 30 | |
| 31 | |
| 32 | |
| 33 | |
| 34 | |
| 35 | |
| 36 | |
| 37 | |
| 38 | |
| 39 | |
| 40 | |
| 41 | |
| 42 | |
| 43 | |
| 44 | |
| 45 | |
| 46 | |
| 47 | |
| 48 | |
| 49 | |
| 50 | |
| 51 | |
| 52 | |
| 53 | |
| 54 | |
| 55 | |
| 56 | |
| 57 | |
| 58 | |
| 59 | |
| 60 | |
| 61 | • Clinical and economic outcomes |
| 62 | • Clinical practice |
| 63 | • Efmoroctocog alpha, Eloctate® |
| 64 | |
| 65 | |

64
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. INTRODUCTION

Hæmophilia A (HA) is a congenital X-linked bleeding disease related to a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII). In severe forms of HA (FVIII < 1%), patients develop complications such as chronic arthropathy due to repeated joint and muscle bleedings with subsequent pain and handicap.

Nowadays, HA treatment consists in replacement with plasma derivatives (pd-) or recombinant (r-) FVIII concentrates. A preventive regimen of regularly repeated infusions of FVIII, so called prophylaxis, is the gold-standard regimen for patients with severe hæmophilia [1].

A large-scale production of FVIII concentrates led us a choice to treat patients. In the last years, extended half-life (EHL) recombinant clotting factors have been approved for the treatment of patients with hæmophilia. Different technologies were explored to improve the pharmacokinetic characteristics of these drugs in order to reduce the burden of infusions and musculoskeletal complications.

Among many EHL rFVIII that were evaluated in clinical trial, rFVIII-Fc (Efmoroctocog alpha, Eloctate®) has been the first one licensed for the treatment of HA patients, both in prophylaxis and treatment of bleeding and surgical episodes [2-19]. This drug is the first representative of new pharmacological class (EHL rFVIII) and pharmacokinetic studies in adults have shown a mean 1.5-fold increase in half-life compared to full-length rFVIII [20-23]. FVIII binding Fc-domain of immunoglobulin G (i.e. recombinant fusion of B-domain deleted FVIII and the dimeric constant region of Ig1), presents very favourable pharmacokinetics. In fact, his extended half-life due to recycling by the neonatal Fc receptor (FcRn), a substantial contribution by renal excretion to total clearance and, for certain peptibodies, target-mediated drug disposition [16, 24-27].

According to clinical studies, this drug may improve treatment strategy, drive down unit consumption and thus, the cots related to this use [25, 26, 28, and 29]. Few studies in real life conditions [30, 31], based on administration diaries have been developed since the beginning of switches [31]. The lack of data regarding routine clinical use encouraging evaluation in clinical practice.

The aim of this study is to analyse switches towards rFVIII-Fc fusion protein according to clinical and economic outcomes for a 12 months period.

2. STUDY DESIGN AND METHOD

93 All patients treated with rFVIIIc treatment at Marseille centre with data available for the considered period
1 94 were eligible for this evaluation. Medical records of all patients who started Efmoroctocog alpha treatment between
2
3
4 95 November 2016 and January 2018 were analysed. Patients on prophylaxis and on demand pre-switching were
5
6 96 considered.
7
8 97

9
10 98 **2.1 Data collection**
11
12 99

13
14 100 The inclusion's criteria of patients in this study were: any severe or moderate HA patient by FVIII; treated for
15
16 101 at least 1 year before the switch by rFVIIIc and 1 year later. Data were collected by AXIGATE® (university
17
18 102 centre data base) and were supplemented with medical records and paper diaries. Full history of FVIII treatment
19
20 103 (e.g. prophylactic regimen, type of clotting factor...) was collected for the 12 months pre-switching and 12 months
21
22 104 subsequent to the switch. No calculation or estimation on prescribed regimen have been realized. All data were
23
24 105 related to patient's infusions (i.e. annual number of infusions, weekly dose/kg, and annual consumption for
25
26 106 prophylaxis or curative treatment and treated bleedings reports (i.e. number of joint spontaneous, joint trauma
27
28 107 bleeds, Annualized Joint Bleeding Rate; AJBR). All information related to infusions for prophylaxis and treatment
29
30 108 of bleeding episodes were distinguished both by the reports on patients' diaries: infusion before the prescribed
31
32 109 regimen and characterized bleeding or high risk of bleeding (i.e. trauma for children's).
33

34 110 The definition of adherence categories was adapted from LieSbeth H.et al criterion: adherent = missing
35
36 111 < 15 % and dose change < 10%; sub-optimally adherent= missing 15-25 % infusions and <25% doses changes;
37
38 112 non-adherent = missing> 25 % infusions or > 25% dose changes [32]. All reasons related to the switch were also
39
40 113 noted in order to enhance analysis.
41
42 114

43
44 115 **2.2 Statistical analysis**
45
46 116

47
48 117 The analysis for this report was conducted using descriptive statistical methods (i.e. mean, medians noted
49
50 118 med, percentages and inter quartile ranges noted IQR). The statistical analysis was conducted using GraphPad
51
52 119 Prism 7.0 software (i.e. average, medians noted med, percentages and inter quartile ranges noted IQR, Student t-
53
54 120 test and Wilcoxon signed-rank test). Statistical significance was set at $p < 0.005$. Only clotting factor costs are
55
56 121 taken into account. We neglected other costs (e.g. dispositive, nurse intervention...).

57
58 122 **3. RESULTS**
59
60
61
62
63
64
65

123

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

124 **3.1 Patient's characteristics**

125
126 52 patients, were concerned by this study, 15 patients were excluded for an insufficient period subsequent to
127 the switch. Two patients were excluded because of clinical trial inclusion before the switch and one patient was
128 excluded because his regimen profile was on demand. None of these previously treated patients had developed an
129 inhibitor. Their median age was 18 years (IQR=18).

130 Finally, 34 patients were included and classified into three groups: patients < 12 years old (n=8), patients
131 between 12 and 18 years old (n=10), patients > 18 years of age (n=16). In a second time, patients were pooled into
132 three other groups to facilitate analysis patients related to an increase of weekly dose due to reevaluation of regimen
133 at the moment of the switch (n=11) ; patients with a similar regimen before and after the switch (n=14) ; patients
134 associated with a decrease of weekly dose after the switch (n=9). All patients presented a severe haemophilia A
135 except one patient who were a moderate form but with a basal level of VIII factor of 1%. All data related to patient
136 characteristics are described in the **Table 1**.

137 **Insert Table 1**

138 Considering numerous marketed clotting factors, teams have already analysed reasons for the switch between
139 these clotting factors [33]. The reasons for the switches were improving bleed control; adherence to treatment;
140 reducing infusion frequency. The most noted reason was to reduce the frequency of injections. Patients could have
141 one or more reasons for switch: 2 patients (6%) for 3 reasons; 10 patients (29%) for 2 reasons and 22 patients
142 (65%) for 1 reason. All these elements are presented in the **Table 2**.

143 **Insert Table 2**

145 **3.2 Adherence to treatment**

146
147 Adherence was observed in 21 patients (62%) for FVIII before switch and 22 patients (65%) for rFVIIIc
148 after switch. Non-adherence was more characterized by dose change. Non-adherence occurred, in 5 patients (15%)
149 for FVIII versus 3 patients (9%) for rFVIIIc. Distribution across adherent, sub-adherent and non-adherent patient
150 categories seems to be sensibly the same. 4 patients (12%) presented worsening adherence with rFVIIIc, whereas
151 7 (21%) patients became adherent or sub-adherent after the switch. Adherence data achieved high level in patients

152 < 12 years of age and patients between 12 and 18 years old where only 3 and 2 patients respectively presented
1 153 sub-optimally adherence for FVIII and rFVIII Fc. Patients > 18 years old had lower rate of adherence.

3
4 154

5
6 155 **3.3 Treatment data**

7
8 156

9
10 157 The analysis reported a slight decrease of clotting factor consumption consecutive to the switch (-2%, p
11 = NS 0.7339) with a total utilization of 7 001 500 IU (med = 185 000, IQR = 192 625) for FVIII and 6 892 500
12 158 IU (med = 202 000, IQR = 159 000) for rFVIII Fc. This represents an annualized rFVIII Fc consumption of 2417
13 159 IU.kg⁻¹ (med = 67, IQR = 24).

14
15
16 160
17 161 Clotting factor annual consumption decrease none significantly by 2% ($p = 0.6191$) for prophylaxis regimen but
18 162 significantly by 50% ($p < 0.0001$) for bleeding episodes.

19
20 163 Considering each pool of patients, 12-18 years old patients presented the highest decrease of clotting factor
21 164 consumption (-9 %, $p = 0.0967$). Significant results were noted only for patients who decreased their weekly dose
22 165 (-21%, $p = 0.0177$) and patients who increased their weekly dose (+36%, $p = 0.0014$) where medical reevaluation
23 166 allowed significant evolution. It is important to note that 24% of patients were < 12 years of age and 59% of
24 167 patients were related to adjustment of doses for weight evolution, clinical need or ease of use.

25
26 168

27
28 169 These data were combined with a significant reduction of annual infusion number (-23%, med = 139,
29 170 IQR = 66 for FVIII; med = 105, IQR = 24 for rFVIII Fc, $p < 0.0001$). These results led us a more important decrease
30 171 of infusion for episodic bleeding than prophylaxis prescribed regimen. In fact, patients reduced the annual
31 172 infusions with rFVIII Fc from 4492 to 3470 (-23%, $p < 0.0001$ for prophylaxis and -50%, $p < 0.0001$ for bleedings).
32 173 We described this downward trend for each group of patients.

33
34 174 In both increased regimen patient's and those < 12 years old, we observed a decrease of infusions for bleeding
35 175 respectively of (-71%, $p = 0.0039$ and -46%, $p = 0.0625$).

36
37 176 Median number of weekly infusions was of 3 (IQR =1) and 2 (IQR=0) respectively for FVIII and rFVIII Fc. 19
38 177 patients (56%) were concerned by a dose frequency reduction. The dose frequency was decreased to 1 time a week
39 178 for five patients.

40
41 179

42
43 180 Concerning dose, we described median weekly dose of pre-switch of and post-switch respectively of
44 181 73.02 IU kg⁻¹ (IQR = 52.74) and 68.87 IU kg⁻¹ (IQR = 31.40) for FVIII and rFVIII Fc; (-5 %, $p = 0.2678$). If we

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

182 consider only prophylaxis infusions, we noted a very stable median weekly dose of pre-switch of and post-switch
183 respectively of 68.50 IU kg⁻¹ (IQR = 40.84) and 67.47 IU kg⁻¹ (IQR = 24.34) for FVIII and rFVIII Fc; (-3%, $p =$
184 0.6980). Dose evolution depended on the pool concerned. In fact, patients who did remain on the similar regimen
185 and those who were switched towards lower weekly dose, are related to a decrease of median dose (-18%, $p =$
186 0.0203; -21%, $p = 0.5469$) whereas patients with increased regimen presented an increase of this dose (+31%, $p =$
187 0.0010). No significant variation for pools classed by age is noted. It is important to note that initial FVIII dose is
188 different for each pool (from 46.75 IU kg⁻¹ for adults, to 92 IU kg⁻¹ for teenagers). Evolution is related to this initial
189 median dose.

190 All general data of weekly dose are presented in **Table 3** and data concerning pools in the **Table 4**.

191 **Insert Table 3**

192 **Insert Table 4**

193

194 **3.4 Clinical outcomes**

195

196 In the efficacy assessment, 105 bleeds occurred for the considered period with rFVIII Fc. Among them, 32
197 bleeding episodes occurred in < 12 years old patients; 49 in the 12 – 18 years old patients and 24 in patients > 18
198 years old. Median annualized joint bleeding rate is respectively of 5 (IQR = 7.5) for FVIII and 1 (IQR = 4) for
199 rFVIII Fc (-50 %, $p < 0.0001$), result are presented in **Figure 1**. rFVIII Fc may enhance treatment for considered
200 patients. Median R results are presented in the **Table 5**. Adult patients presented the most important decrease of
201 AJBR after the switch. Bleed evolution after the switch are illustrated in the **Figure 2**.

202 **Insert Table 5**

203 **Insert Figure 1**

204 **Insert Figure 2**

205 One patient presented an increase number of bleeds for the considered period and we noted a worsening adherence
206 with rFVIII Fc (i.e. 78% to 71%). The number of patients who did not bleed for the period of evaluation increased
207 from 7 to 13 (i.e. 21% to 38%).

208

209 **3.5 Cost of care analysis**

210 Globally, non-significant reduction of costs is described in this study (-8%, $p = 0.1300$). We noted a median
211 cost per patient per year of 132 876 €, IQR = 138 690 € for FVIII and 141 228 €, IQR = 115 595 € for rFVIII Fc.

60
61
62
63
64
65

212 Considering patient with similar regimen (related to maintain of treatment regimen), the results show a significant
1 213 reduction of costs (-12%, FVIII med cost = 192 240 €, IQR = 137 367 €; rFVIII-Fc median cost = 176 040 €, IQR
2
3 214 = 140 123 €, $p = 0.0001$). Significant decrease of cost of care have been highlighted in the 12 – 18 years old
4
5 215 patients (-15%, $p = 0.0059$). It is important to consider each pool of patient in order to analysis savings.
6

7
8 216 All results are presented in **Table 6**.

9
10 217 **Insert Table 6**

11
12 218

13 219 **4. DISCUSSION AND CONCLUSION**

14
15
16 220

17 221 This study has permitted to evaluate in real life conditions the treatment of previously treated patients with
18
19 222 severe haemophilia during the first year after switch form standard FVIII towards EHL FVIII (rFVIII-Fc). We
20
21 223 explored clinical and economic issues, and also adherence criteria in order to complete our analysis. There is a
22
23 224 deterioration of adherence to treatment in patients with haemophilia A related to age and in particular in adults.
24
25 225 This can lead increase bleeding's episodes and therefore clotting factor. This justifies taking an interest in adults
26
27 226 patients with haemophilia A. Adherence stands for a major issue considering evaluation of clinical outcomes and
28
29 227 treatment efficacy. EHL replacement therapy may influence adherence and prophylaxis regimen strategy [34]. Our
30
31 228 results show that age may influence the modifications of adherence rate before and after the switch. These results
32
33 229 may be discussed with an evaluation of persistence in these data [35-36]. The incidence of acquiring new FVIII
34
35 230 inhibitors in patients with severe HA is around 30% [37], in our study no patients acquired alloantibody against
36
37 231 exogenous FVIII before and after the switch during the reporting period.

38
39 232 Given the reasons of switches, our results indicate that goals were met for patients. No patient did not remain on
40
41 233 Efmoroctocog alpha, Eloctate® in our study (no switch-back). No evaluation of reason for the switch is reported
42
43 234 in literature concerning Efmoroctocog alpha but our data were consistent with a real-life experience with pegylated
44
45 235 FVIII. [38].

46
47 236 Treatment data are related with a non-significant decrease between pre-and post-switch weekly median
48
49 237 dose. It may be stressed that in our population, decrease of the weekly median dose is less important than it was
50
51 238 in previous report [29]. We could explain this point by the fact of our data were collected on paper diaries for one
52
53 239 year and were not a projection based on their initial prescribed dose over a period of 6 months.

54
55 240 Physician choice of the initial switch dose could be reevaluated later in function of adherence and clinical efficacy
56
57 241 / number of bleeding episodes. In fact, patients who were switched to increased initial dose presented numerous
58
59

60
61
62
63
64
65

242 bleedings before the switch, this increase led a significant decrease of bleeding (-75% $p = 0.0020$). This increase
1 243 is related to a weight gain due to the young age of patients.
2
3
4 244 One special interest of this real-life study is that clinical studies directed towards Efmorotocog alpha,
5
6 245 Eloctate® safety and efficacy evaluation did not fit with usual prophylaxis regimen as regards dose [39]. In clinical
7
8 246 studies, rFVIII Fc median weekly dose kg^{-1} ranging from 65.4 IU.kg^{-1} (A-LONG with modified prophylaxis group)
9
10 247 to 99.9 IU.kg^{-1} (Kids-A-LONG, subjects with individualized prophylaxis and < 6 years old). Here, we described
11
12 248 median weekly dose of 68.87 IU.kg^{-1} (IQR = 31.40) and if we consider only prophylaxis regimen infusions, we
13
14 249 noted median weekly dose of 67.47 IU.kg^{-1} (IQR = 24.34). Median weekly dose data are respectively of 81.2 IU.kg^{-1}
15
16 250 ¹ (IQR = 13.3) for patients < 12 years old, 76 IU.kg^{-1} (IQR = 30.8) for teenagers and 57.1 IU.kg^{-1} (IQR = 16.0) for
17
18 251 adults' patients. Clinical evaluation and adjustment of doses related to each patient could be discussed. In fact,
19
20 252 medical reevaluation and efficacy analysis for the switch didn't require the increase of weekly dose as we expected
21
22 253 considering bleeding episode number before the switch.
23
24 254 Consistent with clinical studies, most of patients presented lower weekly infusion frequency (19 patients, 56%).
25
26 255 The dose frequency was decreased to 1 time a week for five patients. This point needs to be related to adherence
27
28 256 and prophylaxis regimen conduction changes. One patient in weekly prophylaxis presented worse adherence, other
29
30 257 enhanced this point (2 patients) or not changed it (1 patient). For these patients the mean dose was 45.71 IU.kg^{-1}
31
32 258 (range 30.84; 62.13). It is important to note that these values are lower than ASPIRE study for A-LONG subjects
33
34 259 (65.4 IU.kg^{-1}) [21].
35
36 260 Our findings corroborate clinical studies and describe significant reduction of bleeds (-50%, $p < 0.0001$). AJBR
37
38 261 results are surprising different than ABR ASPIRE extension [21, 24] if we consider age of patient or treatment
39
40 262 regimen (**Table 6**).
41
42 263 Concerning the costs due to FVIII consumption, savings of 384 638 € (7.6%) per year are noted. Savings are more
43
44 264 important than budget impact analysis already discussed [25, 26].
45
46 265 But these savings will be less important in the future considering unit cost modification of FVIII price in regards
47
48 266 with other innovative treatment.
49
50 267 All clinical results highlighted that rFVIII Fc may improve the treatment of patients. The decrease of infusions
51
52 268 numbers and bleeding numbers could be related to improvement of quality of life. This study is a new real life
53
54 269 evaluation of rFVIII Fc switch products but should be completed since the switch impacted quality of life of these
55
56 270 patients. This evaluation is currently under analysis. Recombinant factor VIII Fc fusion protein treatment seems
57
58 271 to be efficient considering the slight cost saving per year.
59
60
61
62
63
64
65

272

1
2 273

3
4 274

5
6 275

BIBLIOGRAPHY

7
8
9 276

10
11 277

12
13 278

14
15 279

16
17 280

18
19 281

20
21 282

22
23 283

24
25 284

26
27 285

28
29 286

30
31 287

32
33 288

34
35 289

36
37 290

38
39 291

40
41 292

42
43 293

44
45 294

46
47 295

48
49 296

50
51 297

52
53 298

54
55 299

56
57 300

1. Fischer K, Astermark J, Van Der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Gnobbée DE, van den Berg HM. Prophylaxis treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia*. 2002; 38:753-760.
2. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, Morfini M, Zupančić-Šalek S, Santagostino E. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9(9):295-308.
3. Ljung RCR. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Children with Hemophilia. *Paediatr Drugs*. 2018; 20(5):455-464.
4. Morfini M, Gherardini S. Pharmacokinetic-based prediction of real-life dosing of extended half-life clotting factor concentrates on hemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9(6):149-162.
5. Pipe SW. Bioengineered molecules for the management of haemophilia: Promise and remaining challenges. *Haemophilia*. 2018; Suppl 6:68-75.
6. Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today (Barc)*. 2018; 54(4):269-281.
7. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40 Suppl 1:21-29.
8. Hermans C, Mahlangu J, Booth J, Schütz H, Santagostino E, Young G, Lee HY, Steinitz-Trost KN, Blanchette V, Berntorp E. Pharmacokinetic modelling and validation of the half-life extension needed to reduce the burden of infusions compared with standard factor VIII. *Haemophilia*. 2018; 24(3):376-384.
9. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life FVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018; 24(3):348-358.
10. a) Morfini M Innovative approach for improved FVIII concentrate. *Eur J Haematol*. 2014;93:361-368.
b) Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, Liu T, Zhang X, Severs J, Newgren J, Chen J, Gu JM, Subramanyam B, Fournel MA, Pierce GF, Murphy JE. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010; 116:270-279.

- 301 11. Ostergaard H, Bjelke JR, Hansen L, Petersen LC Pedersen AA, Elm T, Moller F, Hermit MB, Holm
1 302 PK, Krogh TN, Petersen JM, Ezban Mirella, Sorensen BB, Andersen MD, Agerso H, Ahmadian H,
2 303 Balling KW, Christiansen MLS, Knobe K, Nichols TC, Bjorn SE, Tranholm M. Prolonged half-life and
3
4 304 preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation
5
6 305 peptide. *Blood*. 2011; 118:2333-2341.
7
8 306 12. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita, Rea C, Knobe K, Viuff D. Enhancing
9
10 307 the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-man trial of glycoPEGylated
11
12 308 recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013; 11:670-678.
13
14 309 13. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a
15
16 310 PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with
17
18 311 hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2014; 12:488-496.
19
20 312 14. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gürsel T, Mahlangu J,
21
22 313 Matsushita T, Mauser-Bunschoten E, Oldenburg J, Walsh CE, Negrier C, paradigm 2 Investigators.
23
24 314 Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase
25
26 315 3 trial. *Blood*. 2014; 124:3880-3886.
27
28 316 15. Collins PW Moss J Knobe K Groth A Colberg T Watson E Population pharmacokinetic modeling for
29
30 317 dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb*
31
32 318 *Haemost*. 2012; 10:2305-2312.
33
34 319 16. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N,
35
36 320 Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S,
37
38 321 Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A,
39
40 322 Pierce GF, A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe
41
42 323 hemophilia A. *Blood*. 2014; 123:317-325.
43
44 324 17. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry
45
46 325 D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan G, Novitzki N, Wong R, Krassova S, Allen G, Jiang H,
47
48 326 Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk
49
50 327 A, Pierce GF, B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in
51
52 328 hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013; 369:2313-2323.
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 329 18. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs Iris, Morfini M.
1 330 Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with
2
3 331 albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*. 2012; 120:2405-2411.
4
5 332 19. Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman, Voigt C, Jacobs I, WUERFEL
6
7 333 T, Santagostino E. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX
8
9 334 (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia*. 2015; 21:784-790.
10
11 335 20. Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of
12
13 336 recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015; 4(3):163-74.
14
15 337 21. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H,
16
17 338 Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, Allen G. Long-term safety and efficacy
18
19 339 of recombinant factor VIII Fc fusion protein (FVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*.
20
21 340 2016; 22(1):72-80.
22
23 341 22. George LA, Camire RM. Profile of efmoroctocog alfa and its potential in the treatment of hemophilia A.
24
25 342 *J Blood Med*. 2015;6:131-41.
26
27 343 23. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G,
28
29 344 Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and
30
31 345 treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(6):967-77.
32
33 346 24. a) Frampton JE. Efmoroctocog alpha Alfa: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2016; 76(13):1281-1291.
34
35 347 b) Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;
36
37 348 13 Suppl 1:S176-9.
38
39 349 25. Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G. Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant
40
41 350 factor VIII (efmoroctocog alpha alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National
42
43 351 Health System perspective. *BMC Health Serv Res*. 2018; 18(1):596.
44
45 352 26. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Efmoroctocog alpha Alfa -- Benefit Assessment
46
47 353 According to § 35a Social Code Book V [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and
48
49 354 Efficiency in Health Care (IQWiG); 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458421/>. Accessed
50
51 355 20. Fev 2020
52
53 356 27. Meißner T. [Extended protection with Efmoroctocog alpha alfa]. *MMW Fortschr Med*. 2016;
54
55 357 158(12):74.
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

358 28. Henry N, Jovanović J, Schlueter M, Kritikou P, Wilson K, Myrén KJ. Cost-utility analysis of life-long
1 359 rophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe
2 360 hemophilia A in Sweden. *J Med Econ.* 2018; 21(4):318-325.
3
4 361 29. Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S(6); Association of Hemophilia
5 362 Centre Directors of Canada (AHCDC). Switching to extended half-life products in Canada - preliminary
6 363 data. *Haemophilia.* 2017;23(4):365-367.
7
8 364 30. a) Carcao M, Zunino L, Young NL, Dover S, Bouskill V, Hilliard P, Price VE, Blanchette VS. Measuring
9 365 the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on
10 366 health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: Lessons learned
11 367 with the CHO-KLAT tool. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2020; 26(1):73-8.
12 368 b) Croteau SE, Cheng D, Cohen AJ, Holmes CE, Malec LM, Silvey M, Thornburg CD, Wheeler AP,
13 369 Kouides PA, Raffini LJ, Neufeld EJ. Regional variation and cost implications of prescribed extended
14 370 half-life factor concentrates among U.S. Haemophilia Treatment Centres for patients with moderate and
15 371 severe haemophilia. *Haemophilia.* 2019; 25:668–675.
16 372 31. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M, Ryan A, Hermans C, Makris M. Real-life experience in switching
17 373 to new extended half-life products at European haemophilia centres. *Haemophilia.* 2019;00:1-7
18 374 32. LieSbeth H, Schrijvers, Marlene Beijlevelt - van der Zande, Marjolein Peters, Janske Lock, Marjon H.
19 375 Cnossen, Marieke J, Schuurmans and Kathelijin Fischer. Adherence to prophylaxis and bleeding outcome
20 376 in haemophilia: a multicentre study. *British Journal of Haematology.* 2016;174:454-460
21 377 33. Fischer K, Konkle B, Broderick C, Kessler CM. Prophylaxis in real life scenarios. *Haemophilia.*
22 378 2014;20(4):106-113
23 379 34. a) Bosworth H. *Treatment Adherence: Concepts, Interventions, and Measurement.* 1st edition.
24 380 Psychology Press. 2006.
25 381 b) Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett DW, Roberts RS, Johnson AL. Improvement
26 382 of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet.* 1976; 1(7972):1265–1268.
27 383 c) Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart
28 384 disease associated with recently stopping these of beta-blockers. *JAMA.* 1990; 263(12):1653–1657.23.
29 385 d) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):487-497.
30 386 35. Resseguier N, Rosso-Delsemme N, Beltran Anzola A, et al. Determinants of adherence and consequences
31 387 of the transition from adolescence to adulthood among young people with severe haemophilia
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

388 (TRANSHEMO): study protocol for a multicentric French national observational crosssectional study.
1 389 BMJ Open. 2018; 8:022409.
2
3
4 390 36. Young, G From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. Haemophilia
5
6 391 2012; 18, 5:27-32.
7
8 392 37. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of
9
10 393 previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors.
11
12 394 Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. N Engl J Med. 1993; 328(7):453–9.
13
14 395 38. Dunn, AL, Ahuja, SP, Mullins, ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor
15
16 396 (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. Haemophilia. 2018; 24:84-92.
17
18 397 39. Transparency committee opinion available on <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->
19
20 398 14817_ELOCTA_PIC_INS_Avis2_CT14817.pdf 2016. Consulted 20-02-2020.
21
22 399
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Quatrième partie : Discussion

Cette étude a permis d'évaluer en condition de vie réelle les avantages cliniques et économiques du passage à un facteur VIII à demi-vie allongée chez les patients atteints d'hémophilie A déjà traités par un concentré de facteur VIII conventionnel sur une période d'un an. Pour cela nous avons exploré les différents paramètres cliniques (saignements, nombres d'injection ...), l'adhésion du patient au traitement ainsi que l'aspect économique de l'administration de ce dernier.

L'analyse de l'observance chez les patients a montré une dégradation de l'observance qui semble liée à l'âge, et notamment chez les adultes jeunes (< 40 ans). Plusieurs hypothèses à cela, un suivi médical plus espacé que lorsqu'ils étaient enfants ou adolescents (malgré la disponibilité des équipes médicales), la diminution de l'investissement parental dans le quotidien du patient devenu adulte.

Ces résultats justifient de s'intéresser plus particulièrement à cette catégorie de patients. Cette dégradation de l'observance à l'âge adulte tend à être moindre sous éfmoroctocog alpha et n'a pas entraîné d'augmentation significative du nombre d'évènements hémorragiques certainement dû à une meilleure protection avec un facteur VIII à demi-vie allongée. Cependant une détérioration de l'observance expose à un risque accru de survenue des complications hémorragiques impliquant un surcoût économique par augmentation du nombre d'injection de FAH à visée curative.

L'observance au traitement est un enjeu majeur pour le patient particulièrement dans le cadre d'une maladie chronique où les complications sont nombreuses. Le passage à un concentré de facteur VIII à demi-vie prolongée semble influencer l'observance au traitement, notamment grâce à un nombre d'injection diminué et permet un choix plus aisé dans la stratégie de traitement prophylactique. Ces résultats doivent être discutés avec une évaluation plus durable dans le temps (supérieure à un an) et à distance des consultations médicales afin d'apprécier l'adhésion au nouveau traitement à plus long terme.

Il existe un risque non négligeable de développer des anticorps inhibiteurs anti-FVIII dans la population d'hémophile A traitée par concentré de FVIII, néanmoins dans l'étude réalisée aucun patient n'a développé d'anticorps inhibiteur anti-FVIII exogène après le passage sous FVIII à demi-vie prolongée. Il est à noter que pendant l'étude aucun patient n'a arrêté son traitement pour reprendre son ancien traitement.

Il n'existe pas à notre connaissance un travail évaluant les motifs d'un changement de traitement vers l'efmorotocog alpha, cependant nos résultats semblent concorder avec les résultats d'une étude concernant un facteur VIII pégylé.

Notre étude rapporte une diminution non significative de la dose médiane hebdomadaire après passage vers l'efmorotocog alpha qui est moins importante que ce qui a été rapporté dans la littérature⁷⁴. Concernant les patients qui ont vu leur dose initiale augmentée (en lien avec une prise de poids notamment chez jeunes enfants et adolescents) après le passage à l'efmorotocog alpha, nos résultats rapportent une diminution significative des épisodes hémorragiques (-75% p = 0,002), ce qui corrobore les résultats des études cliniques où 50% des patients ne présentaient plus de saignement sous efmorotocog alpha.

Dans l'étude ASPIRE, la dose médiane hebdomadaire de facteur VIII à demi-vie prolongée variait de 65,4 UI/kg pour la cohorte A-LONG (groupe de patients avec prophylaxie modifiée) à 99,9 UI/kg pour la cohorte Kids-A-LONG (patients âgés de moins de 6 ans avec une prophylaxie personnalisée). Dans notre étude nous montrons que la dose totale médiane hebdomadaire (comprenant les injections prophylactiques et curatives) est de 68,87 UI/kg et reste sensiblement identique avec une dose médiane hebdomadaire de 67,47 UI/kg s'il l'on ne retient que les injections prophylactiques (ce qui suggère un nombre de saignement très faible).

La réévaluation médicale de l'efficacité du traitement après le passage vers efmorotocog alpha (Elocta®) n'a pas entraîné d'augmentation des doses comme on aurait pu s'y attendre étant donné la fréquence des événements hémorragiques avant le changement de molécule.

⁷⁴ Keepanasseril A, Stoffman J, Bouskill V, Carcao M, Iorio A, Jackson S, et al. Switching to extended half-life products in Canada - preliminary data. *Haemophilia*. 2017; 23(4):e365

Conformément aux résultats issus des études cliniques nous rapportons que 56% des patients ont présenté une diminution de leur fréquence d'injection hebdomadaire et pour cinq d'entre eux la fréquence d'injection a été réduite à une unique injection hebdomadaire, ce résultat semble lié à une meilleure observance et à un changement de régime prophylactique. Nos résultats sur la réduction significative du nombre d'évènements hémorragiques (-50%, $p < 0,0001$) corroborent avec les études cliniques.

En ce qui concerne le coût lié à la consommation du rFVIII à demi-vie prolongée, une diminution non significative a été observée mais cela représente une économie non négligeable de 384 638 € pour 34 patients. Ces économies devraient être moins importantes à l'avenir au vu de la baisse du prix unitaire de l'Elocta® comparativement aux facteurs VIII à demi-vie conventionnelle.

Nos résultats ont mis en évidence que l'efmoroctocog alpha peut améliorer la prise en charge thérapeutique des patients par la diminution du nombre d'injections et du nombre d'évènements hémorragiques participant à l'amélioration de l'observance ainsi qu'à la qualité de vie du patient. L'efmoroctocog alpha (Elocta®) semble donc améliorer grandement la prise en charge de l'hémophilie A sur le plan clinique et économique.

Hormis l'appréciation qu'une diminution du nombre de saignement soit bénéfique pour le patient, nous n'avons pas évalué l'impact de ce changement de traitement sur la qualité de vie. Cette étude préliminaire menée sur des hémophiles A âgés de 4 à 77 ans mériterait d'être complétée par une étude de qualité de vie bien que cela ait déjà été fait par ailleurs (Carcaco et al. 2019). Depuis la mise sur le marché d'Elocta® de nouveaux traitements ont eu l'AMM ou ont fait l'objet d'essais cliniques. Ce type d'étude comparative de vraie vie pourrait être envisagée pour l'émicizumab (Hemlibra®) qui présente l'avantage de ne s'administrer qu'en une seule fois par semaine.

Cinquième partie : Conclusions et perspectives

En conclusion, cette nouvelle classe thérapeutique a vu le jour grâce à des modifications chimiques notamment par augmentation de la taille de la molécule ou par l'accrochage de protéines possédants une demi-vie allongée ce qui tend à rendre son élimination plus difficile. Les demi-vie de ces nouveaux FVIII ont été multiplié par 1,5 comparativement au anciens FVIII, ce qui a permis un espacement des injections chez les hémophiles A traités en prophylaxie.

Les nouveaux facteurs VIII à demi-vie prolongée ont pris une place majeure dans la prise en charge actuelle de l'hémophilie, il semblerait qu'ils facilitent grandement le traitement des hémophiles A en réduisant la fréquence d'injection et permettant une protection plus durable dans le temps. Ceci confère aux patients une plus grande facilité d'utilisation et par conséquent une meilleure observance. La diminution du nombre de saignements voire pour certains patients leur disparition tend à améliorer grandement leur qualité de vie au quotidien, quand on sait que les hémarthroses répétées sont sources de douleurs et peuvent être très invalidantes. De plus, les résultats font états d'un risque mineur de développer des allo-anticorps anti-FVIII, complication redoutée de tout hémophile.

De plus les résultats des études cliniques ont montré que l'utilisation de cette nouvelle famille de facteur VIII recombinant en prophylaxie permettait de diminuer de manière significative le nombre de saignement comparativement à un traitement à la demande.

Cependant nous ne disposons que d'un seul représentant de cette famille actuellement en France, l'émorocog alpha (Elocta®), parmi les 3 molécules développées et disponibles dans d'autres pays européens.

I. Les rFVIII à demi-vie allongée : le renouveau de la thérapie de substitution

Une autre approche est à l'étude, il s'agit de protéger la dégradation plasmatique du facteur VIII par ajout de FvW. Le développement du BIVV001 (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) qui fusionne 4 protéines différents, à savoir le rFVIII, une protéine de fusion couplé au fragment Fc d'une Ig, le polypeptide XTEN et une région du FvW, permettrait allonger la demi-vie du facteur VIII.

En 2018, Sanofi (Ex Bioverativ) a présenté les premiers résultats de l'essai clinique de Phase I/II qui évaluait la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique d'une seule injection de ce rFVIII-Fc-VWF-XTEN chez des adultes atteints d'hémophilie A sévères préalablement traités. Des résultats préliminaires semblent montrer une demi-vie d'environ 37h avec un taux de facteur VIII de 13% et 5,6% après 5 et 7 jours d'une injection de 50UI/kg.

Aucun inhibiteur contre le FVIII n'a été développé chez les patients et aucune réactions anaphylactiques n'a été rapportée. Il semblerait que l'injection de BIVV001 au doses élevées entraîne un taux de FVIII $\geq 51\%$ pendant 4 jours et soit proche de 17% après une semaine, ce suggère la possibilité d'une seule injection hebdomadaire⁷⁵.

II. Nouvelle thérapeutique par voie sous-cutanée : la révolution de la prise en charge

Par ailleurs, la prise en charge de l'hémophilie pourrait être bouleversée par la récente apparition d'une nouvelle molécule. La mise sur le marché de l'émicizumab (Hemlibra[®]), nouvel agent by-passant ne possédant aucune parenté structurale ni d'homologie dans la séquence d'acides-amino du FVIII, présente l'avantage majeur de ne pas être complexé par les inhibiteurs anti-FVIII⁷⁶.

⁷⁵ Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, Staber JM, Kulkarni R, Ragni MV, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020; 383(11):1018–27.

⁷⁶ VIDAL - Hémophilie - Prise en charge. Consultable à l'adresse : https://www.vidal.fr/recommandations/4046/hemophilie/prise_en_charge/ Consulté le 12 juillet 2020

Aussi, il représente une grande avancée quant à sa facilité d'utilisation, puisqu'il est le premier traitement à s'administrer par voie sous-cutanée (Sc), un réel avantage contrairement aux autres traitements actuellement disponibles s'administrant par voie IV.

Le traitement débute par une dose de charge de 3mg/kg/semaine durant le premier mois puis est suivi d'une dose d'entretien à la posologie 1,5mg/kg/semaine. Au niveau pharmacocinétique la demi-vie d'élimination est allongée en affichant une durée de 30 jours (environ 2 fois celle des facteurs VIII sur le marché). Plusieurs essais cliniques ont permis d'évaluer l'efficacité de l'émicizumab chez l'hémophile A (les études HAVEN 1 à 4).

L'étude HAVEN 1⁷⁷ a intéressé 109 hémophiles A avec inhibiteurs âgé de 12 ans et plus. Le nombre de saignements était de 2,9 par an chez les patients traités par prophylaxie d'émicizumab contre 23,3 chez les patients n'ayant pas reçu la prophylaxie, entraînant une diminution significative de 87% ($p < 0,001$). Il est à noter que parmi le groupe ayant reçu la prophylaxie d'émicizumab environ 60% des patients n'ont présenté aucun saignement.

L'étude HAVEN 2⁷⁸ a évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'émicizumab chez 88 enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. Plusieurs groupes en fonction de la dose injectée d'émicizumab (1,5mg/kg/semaine ; 3mg/kg/2semaines et 6mg/kg/4semaines) ont été constitués. Deux des 88 participants ont développé des anticorps anti-émicizumab ce qui a entraîné une inefficacité de l'Hemlibra®.

Il est aussi utilisable depuis peu en prophylaxie chez les hémophiles A sans inhibiteurs. Les résultats de l'étude HAVEN 4 qui évalue le traitement prophylactique mensuel chez l'hémophile A sévère avec ou sans inhibiteurs de plus de 12 ans suggère que l'émicizumab à la dose de 6 mg/kg une fois par mois soit significativement comparable en termes de protection vis-à-vis des saignements qu'à la dose de 3mg/kg/semaine⁷⁹.

Ces résultats sont très encourageants si l'on fait le lien entre le nombre d'injections et la qualité de vie du patient.

⁷⁷ 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.* 2017; 377(9):809–18.

⁷⁸ 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.* 2019; 134(24):2127–38.

⁷⁹ 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.* 2019; 6(6):e295–305.

Dans l'avis du 11 juillet 2018 de la commission de l'HAS, l'émicizumab apporte une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) par rapport aux agents by-passants Feiba® et Novoseven® dans la prise en charge des patients atteints d'hémophiles A congénitales ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur⁸⁰.

Afin de surmonter certaines limites qu'imposent la prophylaxie par administration de facteurs de substitution et notamment la complication redoutée de l'acquisition d'inhibiteurs, d'autres pistes de traitement sont actuellement à l'étude. L'une d'entre elles, porte sur un inhibiteur de la régulation de la coagulation.

III. Cibler les inhibiteurs de la coagulation : le futur de l'hémophilie ?

Une étude sur l'animal avait déjà montré l'intérêt du blocage de l'inhibiteur qui agissait sur le complexe facteur VII/Ft et donc inhibait la formation de FX. Ce blocage permet une génération de thrombine par régénération de FX⁸¹.

Le TFPI, une sérine protéase multimérique inhibe le complexe facteur tissulaire-FVII, ce dernier activant le FX en FXa. En bloquant l'action de cet inhibiteur on restaure la formation de thrombine. C'est ce qu'a fait Pfizer®, en développant le Concizumab, un nouvel anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le domaine K2 du TFPI.

Au début des années 2000, une étude sur un modèle d'hémophilie chez le lapin avait montré que l'administration d'une seule dose d'un anticorps monoclonal (le mAb 2021) ayant une grande affinité de liaison au TFPI, réduisait de manière significative le nombre de saignements et dont l'effet perdurait pendant au moins 7 jours. Les résultats étaient similaires à ceux produits par l'administration de facteur VII recombinant⁸².

Toutes ces expériences convergent dans une direction commune en désignant l'inhibition du TFPI comme une cible thérapeutique d'intérêt dans la prise en charge de l'hémophilie.

⁸⁰ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de transparence du 11 juillet 2018 – Emicizumab (Hemlibra®). 2018

⁸¹ Broze GJ, Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood*. 1988; 71(2):335-43

⁸² Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood*. 2012; 14;119(24):5871-8.

Les résultats des études de phase I du concizumab (Explorer 1 et 3) portant sur des hémophiles A et B ainsi que sur des volontaires sains démontraient la sécurité d'emploi, la bonne tolérance de cette molécule et qu'il existait une certaine tendance à la diminution des saignements avec des doses élevées⁸³.

De plus, les études de phase II (explorer 4 et 5) ont montré que le concizumab avait un effet dans la prévention des épisodes hémorragiques chez l'hémophile A et B sévère avec ou sans inhibiteurs et ont mis en évidence qu'il existe certainement un niveau d'inhibition du TFPI à atteindre pour diminuer les saignements⁸⁴. Ces études n'ont intéressé que des patients âgés de plus de 18 ans, et dont les critères d'inclusions étaient assez hétérogènes.

Plusieurs études ont montré que le déficit en inhibiteurs de la voie de la coagulation médiée par le facteur tissulaire (Protéine C/protéine S ; antithrombine III) associé à l'hémophilie permet une meilleure régénération de thrombine⁸⁵. Un case report intéressant datant de 1993 démontre qu'un déficit en protéine C chez un hémophile B sévère âgé d'un an est associé à une activation de la coagulation⁸⁶.

Une autre approche intéressante a donc été de cibler un autre inhibiteur de la coagulation, l'antithrombine III. C'est à Sanofi® que l'on doit le développement d'une nouvelle molécule, le Fitusiran utilisant la technique innovante de l'ARN interférant (ARNi) qui consiste en un petit ARN simple ou double brin reconnaissant spécifiquement un ARN messager (ARNm) cible et entraînant sa dégradation.

Le Fitusiran est un ARNi ciblant l'ARNm codant l'antithrombine et possédant un tropisme hépatique⁸⁷. Le Fitusiran a été évalué dans plusieurs essais de phase I/II chez les hémophiles A et B avec ou sans inhibiteurs, où une diminution de 70 à 90% de la synthèse de

⁸³ Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 2018; 78(9):881–90.

⁸⁴ 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*. 2019; 134(22):1973–82.

⁸⁵ Shetty S, Vora S, Kulkarni B, Mota L, Vijapurkar M, Quadros L, et al. Contribution of natural anticoagulant and fibrinolytic factors in modulating the clinical severity of haemophilia patients. *Br J Haematol*. 2007; 138(4):541–4

⁸⁶ Negrier C, Berruyer M, Durin A, Philippe N, Dechavanne M. Increased thrombin generation in a child with a combined factor IX and protein C deficiency. *Blood*. 1993; 81(3):690–5.

⁸⁷ Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med*. 2018; 9:135–40.

l'antithrombine a été observé en fonction de la dose administrée. Concernant la tolérance, les études de phases I/II ont notamment montré qu'il existait des réactions au sites d'injection (érythème, douleurs), des élévations des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traités et des thromboses du sinus caverneux fatales lorsque le Fitusiran était associé à des agents by-passant ce qui pourrait limiter voire contre-indiquer son utilisation chez les patients avec inhibiteurs^{83,84}.

Deux essais cliniques de phase III sont en cours, un chez les hémophiles sous prophylaxie et un chez les patients à la demande. L'administration d'une dose hebdomadaire montre une diminution nette de l'activité de l'antithrombine et certainement qu'une injection espacée d'environ 10 jours pourrait être efficace⁸⁸. La diminution des taux d'antithrombine s'est avérée être non linéaire mais dose dépendante et une dose médiane de 80mg de Fitusiran offre une bonne efficacité persistante dans le temps et reproductible.

Une relation entre diminution de l'antithrombine et régénération de thrombine a été mise en évidence quelle que soit la sévérité de la maladie et il semblerait que la plus forte baisse des taux d'antithrombine soit équivalente à celle présente chez les hémophiles mineurs et de ce fait que le Fitusiran soit capable d'améliorer grandement les manifestations cliniques⁷¹.

L'amélioration des connaissances sur les mécanismes de l'hémostase et le besoin de proposer de nouvelles thérapeutiques efficaces pour les hémophiles avec inhibiteurs a permis de développer 3 nouveaux agents thérapeutiques. Ces 3 molécules ont pour avantage, d'avoir une demi-vie considérablement accrue, de s'administrer par voie sous-cutanée et n'ont pas de risque de développer d'inhibiteurs⁸⁹.

Ces deux autres stratégies semblent présenter un fort potentiel pour venir renforcer l'arsenal thérapeutique de l'hémophilie avec et sans inhibiteurs et ainsi améliorer la prise en charge.

⁸³ Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs*. 2018; 78(9):881–90.

⁸⁴ 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*. 2019; 134(22):1973–82.

⁸⁸ 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*. 2017; 377(9):819–28.

⁸⁹ Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus Trasfus Sangue*. 2018;16(5):457–61

IV. La thérapie génique : vers une guérison de la maladie

La thérapie génique semble être la stratégie thérapeutique la plus prometteuse vers la guérison partielle ou totale de l'hémophilie. La thérapie génique vectorisée par des virus adéno-associé recombinants (rAAV) est à l'étude comme alternative thérapeutique chez les hémophiles A. Plusieurs essais cliniques de phase I et II et un essai de phase III sont en cours afin d'évaluer différents vecteurs rAAV. Ces études sont résumées dans le *Tableau 7*⁹⁰.

Tableau 7 : Essais cliniques de thérapie génique en cours pour l'hémophilie A

| Nom | Laboratoire | Type de vecteurs | Cellules | Phase |
|----------|---------------------------------------------|------------------|-----------------|-------|
| BMN 270 | Biomarin Pharmaceutical [®] | AAV5 | Baculovirus-Sf9 | III |
| GO-8 | UCL/St Jude | AAV8 | HEK293T | I/II |
| SPK-8011 | Parks Therapeutics (Roche [®]) | AAV-LK03 | HEK293 | I/II |
| SB-525 | Sangamo Therapeutics [®] | AAV6 | Baculovirus-Sf9 | I/II |
| DTX-201 | Bayer [®] | AAVhu37 | HEK293T | I/II |
| BAX-888 | Shire/Takeda [®] | AAV8 | HEK293T | I/II |

Rangarajan et al.⁹¹ rapportent une efficacité durable et une innocuité à long terme avec des résultats cliniques et biologiques compatibles chez 15 adultes hémophiles A sévères ayant reçu une seule injection d'AAV5-hFVIII-SQ avec diverses doses. Les résultats préliminaires semblent montrer une réduction significative des événements hémorragiques et des taux résiduels de FVIII satisfaisants. De plus, aucun épisode de développement d'inhibiteurs et aucun événement thrombotique, de dysfonction hépatique ou de décès n'ont été constatés. Ces résultats préliminaires semblent être très encourageant pour la suite mais plusieurs questions restent en suspens comme la période durant laquelle le patient reste protégé avec une expression du vecteur permettant une synthèse de FVIII protégeant des manifestations hémorragiques, ou même l'immunité acquise contre le virus qui semble être présente dès la 8^e semaine post-injection.

⁹⁰ Dossier du CNIHM – Hémophilie : prise en charge et perspectives, 2020, XLI.

⁹¹ 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.* 2017; 377(26):2519–30.

L'étude de Pasi et al.⁹² menée sur 15 adultes atteints d'hémophilie A sévère semble montrer que la dose injectée d'AAV5-hFVIII-SQ a un impact sur le taux résiduel de facteur VIII et donc sur le succès de cette stratégie. Pour deux patients (Cohorte n°1) ayant reçu les doses les plus faibles de vecteur à savoir 6×10^{12} copies par kg de poids corporel (c/kg) pour l'un et 2×10^{13} c/kg pour l'autre, le taux résiduel de FVIII était inférieur à 1% au bout de trois ans. En revanche pour sept patients (Cohorte n°3) ayant reçu une dose de vecteur de 6×10^{13} copies par kg de poids corporel, le taux résiduel de FVIII était proche de 20% (60% à la fin de la première année) après trois ans donc quasiment protecteur contre les hémorragies spontanées. Pour la cohorte n°3 le nombre d'évènements hémorragiques par an a été considérablement diminué (-96%), il est passé de 16,5 en moyenne avant la thérapie génique à 0 à la fin de la première année après l'injection et est resté nul tout au long de l'étude. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur anti-facteur VIII ni n'est décédé. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, mais onze patients ont présenté une élévation mineure à modérée et transitoire des enzymes hépatiques.

La question quant au taux cible de FVIII à atteindre reste floue même si on sait qu'au-delà de 20% de FVIII le risque de voir survenir un saignement spontané est quasiment nul. La thérapie génique pourrait permettre aux hémophiles A sévères de voir leur phénotype clinique devenir identique à une personne non atteinte de la maladie.

L'étude de cout-efficacité menée par Machin et al. en 2018 s'est basée sur un modèle de probabilités de Markov afin d'évaluer le cout-efficacité de la thérapie génique par rapport à un traitement prophylactique dans une population fictive d'hémophiles A sévères sans comorbidité (sans inhibiteurs, VIH et VHC) âgé de 30 à 40 ans⁹³. Sur une projection de 10 ans, le cout total par personne d'une thérapie génique s'élèverait à 1 million de dollars contre 1,7 millions de dollars avec une prophylaxie. Ces probabilités mettent logiquement en évidence une amélioration de la qualité de vie avec la thérapie génique comparativement au traitement prophylactique actuel. Ces résultats intéressants ne sont le produit que de probabilités mais semble être en accord avec les résultats préliminaires des essais cliniques effectués chez l'homme.

⁹² Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020 02;382(1):29–40.

⁹³ Machin N, Ragni MV, Smith KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv.* 2018; 2(14):1792–8.

D'autres stratégies innovantes agissant sur le matériel génétique comme les nucléases à doigts de zinc ou encore la célèbre technique de CRISPR-Cas9 pourraient être de nouvelles méthodes à envisager dans les maladies génétiques monogénique comme l'hémophilie A. Quoiqu'il en soit cette nouvelle stratégie à l'essai utilisant la thérapie génique ouvre la porte à une guérison de l'hémophilie, maladie jusqu'alors est incurable.

Résumé

Background

Recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) is the first extended half-life (EHL) recombinant clotting factor with marketing authorization, available in France since October 2016. Data and literature in clinical practice are limited. We propose one-year clinical and economic outcomes evaluation in patient with haemophilia considering adherence to treatment.

Study design and method

We reviewed diaries of all patients treated with rFVIII Fc at Marseille Haemophilia Center for one year. No estimation on prescribed regimen have been realized. All data were related to patient's infusions (*i.e.* annual number of infusions, weekly dose/kg, and annual consumption) and bleeding reports. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Only clotting factor costs are taken into account. We neglected other costs (e.g. dispositive, nurse intervention...).

Results

34 patients were concerned. The median age was 18 years (IQR = 18). Adherence occurred in 62% for FVIII and 66% for rFVIII Fc. The analysis reported a slight decrease of annual clotting factor consumption consecutive to the switch (-2%, $p = 0.7339$) with a total utilization of 7 001 500 IU (med = 185 000, IQR = 192 625) for FVIII and 6 892 500 IU (med = 202 000, IQR = 159 000) for rFVIII Fc. It is important to note that 23% of patients were < 12 years of age and 31% of patients were related to adjustment of doses for weight evolution, clinical need or ease of use. These data were combined with a significant reduction of annual infusions number (-22.5%, med = 138.5, IQR = 65.8 for FVIII; med = 105, IQR = 24 for rFVIII Fc, $p < 0.0001$) and bleedings (-50%, med = 5, IQR = 7.5 for FVIII; med = 1, IQR = 4 for rFVIII Fc, $p < 0.0001$).

Concerning the cost, we noted a non-significant decrease (-8%, $p = 0.1300$) representing saving of 384 636 € for one year.

Conclusion

All results suggest that rFVIII Fc may improve the treatment and this analysis seems to corroborate predictive studies already described if we consider each type of patients (age, regimen). This work is a real-life evaluation of rFVIII Fc product switches but should be completed since the switch impacted factor consumption and cost but also quality of life of these patients. Recombinant factor VIII Fc fusion protein treatment may be efficient considering the slight cost saving per year.

ANNEXES

Table 1: Baseline characteristics of patients

| Characteristics | |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Age (years) | Median = 18 (IQR 18; range 4-77) |
| <12 years old (yo) | N = 8 (24%) |
| 12-18 yo | N = 10 (29%) |
| > 18 yo | N= 16 (47%) |
| Severity level | |
| Severe | 33 (97%) |
| Moderate | 1 (3%) |
| Weight | Median = 66 (IQR 46.5; range 15-101) |
| History of inhibitor | N = 0 (0%) |
| Previous treatment data^a | |
| Recombinant factor as previous treatment | N = 30 (88%) |
| Plasma-derived factor concentrate as previous treatment | N = 6 (17%) |
| Consumption evolution | |
| Increase of regimen | N = 11 (32,5%) |
| Decrease of regimen | N = 9 (26,5%) |
| Similar regimen | N = 14 (41%) |
| Regimen | |
| Prophylaxis treatment | N = 34 (100%) |

^a : 3 patients were treated by 2 different VIII factor before switch.

Table 2: Reasons for switching clotting factor therapy

| Reasons for the switches ^a | N (%) |
|---------------------------------------|----------|
| Reducing infusion frequency | 23 (68%) |
| Improving bleed control | 18 (53%) |
| Adherence to treatment | 7 (21%) |

^aPatients could have one or more reasons for switch.

2 patients (6%) were switched for 3 reasons; 10 patients (29%) were switched for 2 reasons; 22 patients (65%) were switched for 1 reason.

Table 3: Evolution of annual clotting factor consumption

| N=34 | FVIII | rFVIIIc | P |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Treatment | | | |
| Annual consumption – IU. year⁻¹ (median ± IQR) | (185 000 ± 192 625) | (202 000 ± 159 000) | NS |
| Annual consumption - prophylaxis IU. year⁻¹ (median ± IQR) | (179 000 ± 133 125) | (193 750 ± 141 000) | NS |
| Annual consumption – bleeding episode IU. year⁻¹ (median ± IQR) | (9 500 ± 18 000) | (3 000 ± 7 188) | 0,0002 |
| Annual number of infusions - prophylaxis n per patient per year, (median ± IQR) | (127 ± 66) | (101 ± 22) | <0,0001 |
| Annual number of infusions - episodic n per patient per year (median ± IQR) | (8 ± 11) | (1 ± 7) | <0,0001 |
| Weekly dose IU kg⁻¹ (median ± IQR) | (76 ± 51) | (69 ± 28) | NS |

NS : non-significant difference

Table 4. Clinical criteria evolution – FVIII/rFVIIIFc

| <i>Treatment</i> | Global | | < 12 years old | | 12-18 years old | | > 18 years old | | Increased regimen | | Similar regimen | | Decreased regimen | |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|
| | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> | Evolution (%) | <i>P</i> |
| Annual consumption – global | -2 | NS | +6 | NS | -9 | NS | +2 | NS | +36 | 0.0014 | -5 | NS | -21 | 0.0117 |
| Annual consumption – prophylaxis (%) | +2 | NS | +10 | NS | -7 | NS | +7 | NS | +44 | 0.0001 | -1 | NS | -19 | 0.0391 |
| Annual consumption – bleeding episode (%) | -50 | 0.0008 | -39 | NS | -32 | NS | -67 | 0.0146 | -61 | 0.0273 | -41 | NS | -65 | NS |
| Number of infusions - Global | -23 | <0.0001 | -21 | 0.0391 | -28 | 0.002 | -18 | 0.003 | -14 | NS | -23 | 0.0002 | -29 | <0.0001 |
| Number of infusions – prophylaxis (%) | -20 | <0.0001 | -22 | NS | -27 | 0.002 | -15 | 0.0115 | -10 | NS | -22 | 0.0004 | -28 | 0.0039 |
| Number of infusions – episodic (%) | -52 | <0.0001 | -46 | NS | -41 | 0.0391 | -71 | 0.0176 | -71 | 0.0039 | -30 | NS | -65 | NS |
| Weekly dose (%) | -5 | NS | -6 | NS | -12 | NS | +3 | NS | +39 | 0.0098 | -14 | 0.0203 | -13 | NS |

^a Paired Student's t-test

^b Wilcoxon Signed Rank Test

NS = non-significant difference

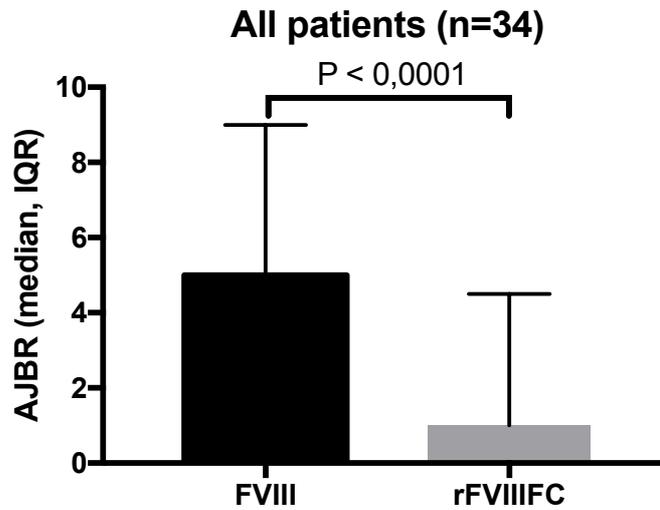
Table 5. Clinical outcomes: Annualized joint bleeding rates (AJBR)

| N=34 | FVIII | rFVIIIFc | P |
|---------------------------------------------------------|-------------|--------------|----------|
| General | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (5 ± 8) | (1 ± 4) | < 0.0001 |
| Subjects with no bleeding episodes, N (%) | 7 (20.6) | 13 (38.2) | |
| < 12 years old | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (7.5 ± 4.5) | (3 ± 6) | 0.0312 |
| 12 – 18 years old | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (6 ± 7.5) | (2 ± 6) | 0.043 |
| > 18 years old | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (1 ± 5.5) | (0 ± 1) | 0.002 |
| Increased regimen | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (4 ± 6) | (1 ± 1.5) | 0.002 |
| Similar regimen | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (6 ± 8.5) | (4.5 ± 6.75) | 0.0439 |
| Decreased regimen | | | |
| Joint bleeds, n year⁻¹ (median ± IQR) | (1 ± 6) | (0 ± 1) | NS |

Table 6. Cost of care analysis

| N=34 | FVIII | rFVIIIc | Evolution (%) | P |
|------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|--------|
| General | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (132 876 ± 138 690) | (141 228 ± 115 595) | - 8 | NS |
| < 12 years old | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (74 160 ± 25 920) | (60 543 ± 14 275) | - 8 | NS |
| 12-18 years old | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (196 560 ± 95 796) | (148 914 ± 110 446) | - 15 | 0.0059 |
| > 18 years old | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (149 616 ± 110 992) | (172 902 ± 69 264) | - 3 | NS |
| Increase regimen | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (106 560 ± 61 920) | (110 160 ± 102 621) | + 32 | 0.002 |
| Similar regimen | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (192 240 ± 137 367) | (176 040 ± 140 123) | - 12 | 0.0001 |
| Decrease regimen | | | | |
| Cost of care, € per year for all patients, (median ± IQR) | (168 840 ± 128 160) | (139 096 ± 45 720) | - 27 | NS |

Figure 1. Evolution of Annualized Joint Bleeding Rate (AJBR)



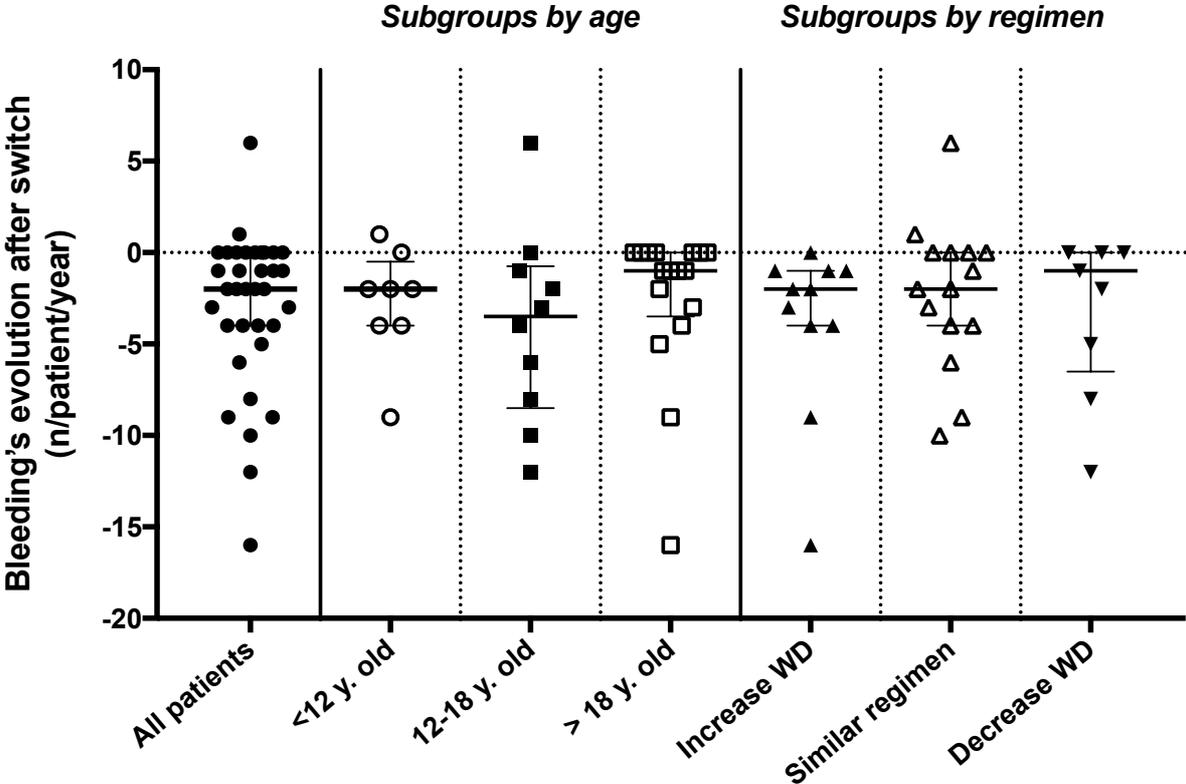
Significant decrease of bleedings in all subgroups formed by age

- -41% $p = 0.0312$ (<12 years old; n = 8)
- -45% $p = 0.043$ (12-18 years old; n = 10)
- -64% $p = 0.0020$ (> 18 years old; n = 16)

Significant decrease of bleedings in 2 subgroups formed by regimen

- -75 % $p = 0.0020$ (Increased regimen; n = 11)
- -30 % $p = 0.0439$ (Similar regimen; n = 14)
- -68 % $p = \text{NS}$ (Decreased regimen; n = 9)

Figure 2. Bleeding's evolution after switch according to patients' profile



Each icon (point, squared or triangle) represent one patient. The first column represents all patients, then the 3 next columns concern patient according to their age and finally the last 3 according to their regimen.

WD = Weekly dose; y. old = years old

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.