



Guide **des nouveaux** **facteurs** **de coagulation** **à demi-vie** **prolongée**



Association française
des hémophiles

Table des matières

Les traitements de l'hémophilie passés, présents et futurs	4
Les contraintes du traitement de l'hémophilie	8
Mécanismes de prolongation de la demi-vie	11
Etat des lieux des produits à demi-vie prolongée	23
Modes d'utilisation des produits à demi-vie prolongée	26
En résumé	31
Glossaire	32



Préambule

Pour tout médicament, la durée de vie, c'est-à-dire la durée d'action dans l'organisme après qu'il ait été administré, est cruciale pour déterminer la fréquence du traitement, qui influence directement la qualité de vie du patient. Dans le cas du traitement de l'hémophilie, jusqu'à une période très récente, les médicaments avaient une durée d'action très courte, rendant le traitement très contraignant.

Aujourd'hui, de nouveaux médicaments à durée de vie prolongée (durée d'action plus longue) sont déjà disponibles ou le seront prochainement pour les personnes vivant avec une hémophilie A ou B.

L'objectif de cette brochure est de faire un état des lieux des améliorations thérapeutiques qu'apportent ces produits à durée de vie prolongée, et de vous donner les éléments concrets pour en parler avec votre médecin.

Cette brochure doit se lire en complément du fascicule établi par l'AFH et un groupe de professionnels de santé sur la décision partagée pour les facteurs à durée d'action prolongée.

Il est téléchargeable sur le site de l'AFH : bit.ly/Outil_aide-au-choix



L'AFH, par ces guides, espère vous donner des clés de compréhension et de discussion pour vous familiariser au mieux avec les enjeux de ces nouveaux médicaments.

L'AFH et les Centres de Ressources et de Compétences (ex-CRTH) vous accompagnent pour répondre à la question « Ce nouveau traitement me concerne-t-il ? »



Nicolas Giraud
Président de l'AFH



Geneviève Piétu
Responsable du Groupe de travail
Recherche de l'AFH

Les traitements de l'hémophilie passés, présents et futurs

Le traitement de l'hémophilie repose sur **des injections intraveineuses de facteurs de coagulation** : Facteur VIII (FVIII), ou Facteur IX (FIX).

Son but est de compenser l'absence ou le déficit de ces facteurs dans la maladie, respectivement l'hémophilie A et l'hémophilie B, afin d'arrêter les saignements ou de les prévenir.

Dans les années 50, ces facteurs de coagulation étaient administrés par transfusion sanguine à partir de sang total mais leurs concentrations plasmatiques sont si faibles que ce mode de traitement avait peu d'effet pour traiter des épisodes hémorragiques. Dans les décennies suivantes, l'apparition de concentrés de FVIII ou FIX a permis de disposer de traitements plus efficaces.

Les facteurs de coagulation peuvent être **d'origine plasmatique** (extraits du sang) ou produits sous forme de **protéines recombinantes*** grâce à une lignée cellulaire, c'est-à-dire de synthèse. Ces facteurs recombinants sont disponibles depuis le début des années 90 et permettent d'éviter toute contamination virale.

La principale limite de ces médicaments est **leur durée d'action très courte** dans l'organisme. De ce fait, si l'on veut avoir un taux de facteur de coagulation suffisant pour prévenir les saignements, il est nécessaire de faire des injections fréquentes tous les 2 ou 3 jours, ce qui est extrêmement contraignant pour le malade.

Depuis peu, des facteurs de coagulation recombinants à durée d'action prolongée sont accessibles et renforcent la protection contre les saignements et/ou réduisent le nombre d'injections.

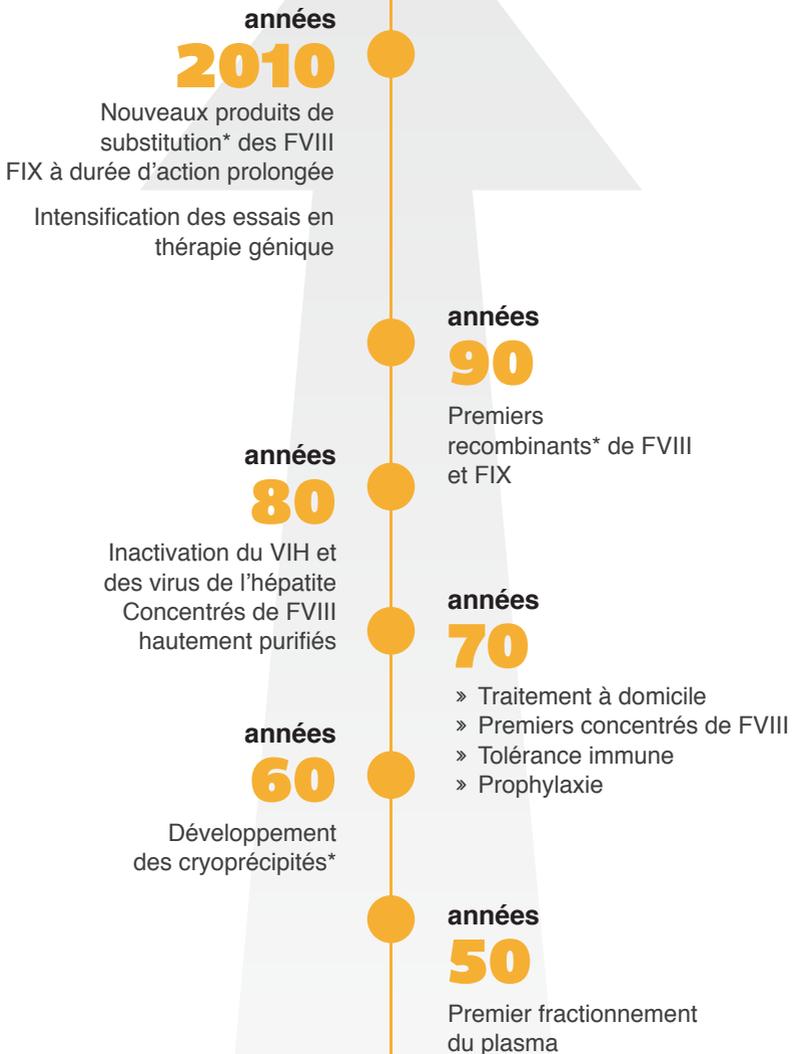
Ces nouveaux médicaments représentent la première avancée thérapeutique dans le traitement de l'hémophilie depuis près de 20 ans et font l'objet de cette brochure.

En parallèle, d'autres thérapies sont en cours de développement et permettront une administration des médicaments par **voie sous-cutanée***, avec une durée de vie encore plus longue.

Enfin, les espoirs des 1^{ers} essais en **thérapie génique** font entrevoir une guérison des patients hémophiles A et B dans un futur proche.

*Le symbole * réfère aux éléments expliqués dans le glossaire.*

Histoire du traitement de l'hémophilie



Le long chemin vers la découverte de nouveaux médicaments

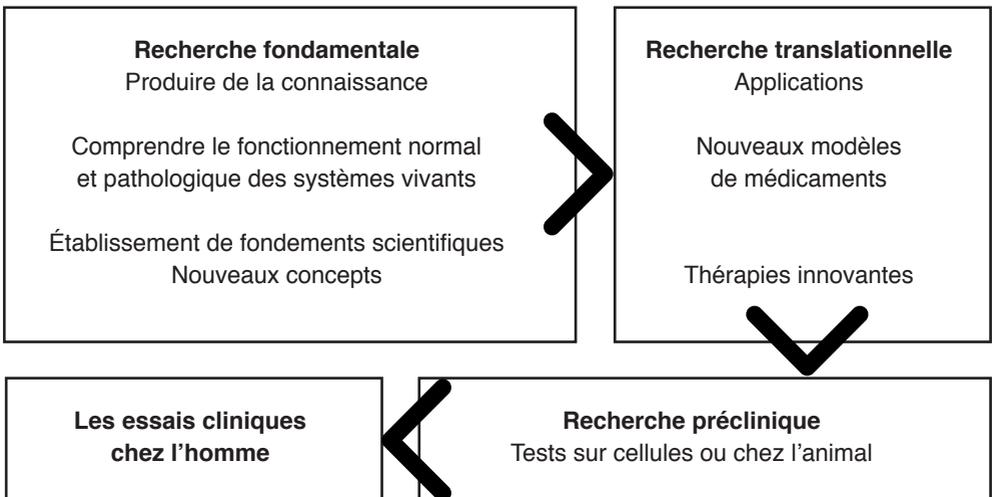
Comme cela est évoqué plus haut, il aura fallu près de 20 ans avant que de nouveaux médicaments pour traiter l'hémophilie arrivent sur le marché.

Mais pourquoi est-ce si long ?

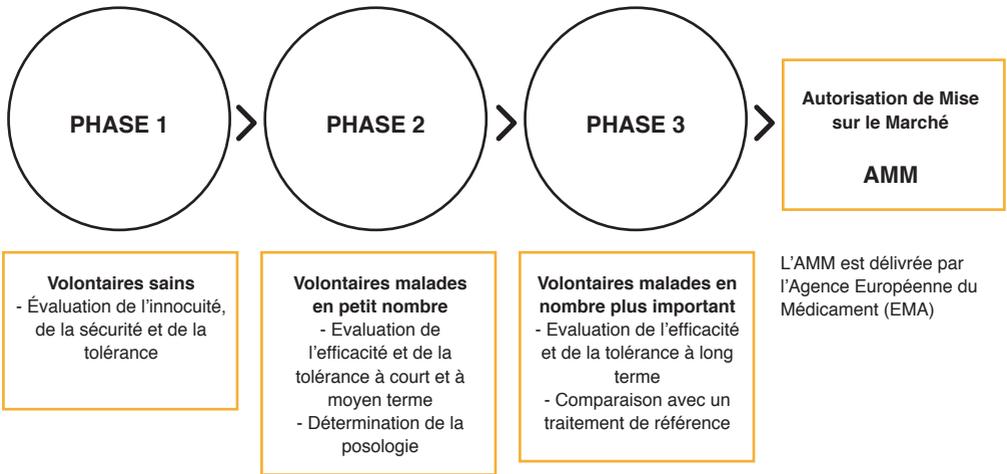
Le développement de nouveaux médicaments prend de nombreuses années parce qu'il comprend de multiples étapes.

A la base, il faut concevoir la nouvelle molécule grâce aux connaissances issues de la **recherche fondamentale**. Il faut ensuite tester son innocuité et son efficacité lors des essais, d'abord chez l'animal (essais précliniques) puis chez l'homme (**essais cliniques**) pour aboutir in fine à son **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**.

1- DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE AUX ESSAIS CLINIQUES

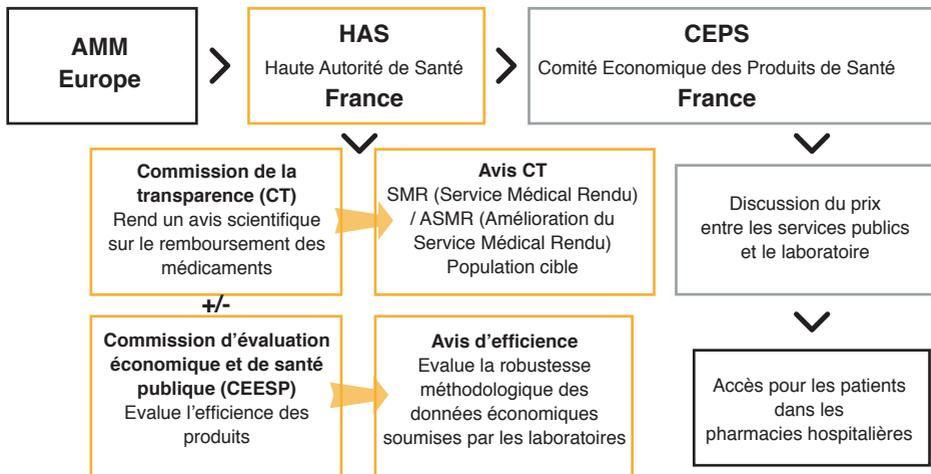


2- DES ESSAIS CLINIQUES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)



3- DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) À LA DISTRIBUTION

Une fois l'AMM obtenue, l'accès au médicament pour les patients ne pourra se faire qu'après examen par les autorités sanitaires françaises : la Haute Autorité de Santé (HAS), puis le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixera son prix.



En France, ces étapes prennent en moyenne 15 mois.

Les contraintes du traitement de l'hémophilie



L'hémophilie est une maladie chronique.

Le déficit en facteur de coagulation qui caractérise l'hémophilie a pour principale conséquence des **saignements prolongés** lors de petites blessures ou de chocs et aussi de **fréquentes hémorragies, le plus souvent spontanées, notamment dans les articulations**. Ces hémorragies vont dégrader les articulations et engendrer des douleurs.

L'objectif principal du traitement est de maintenir un niveau de facteur de coagulation suffisant pour prévenir les saignements et, ainsi, en réduire le nombre.

L'injection régulière de facteurs de coagulation, FVIII ou FIX, appelée **prophylaxie**, permet aux patients de mener une vie relativement normale en évitant au maximum les saignements.

Néanmoins, malgré ces traitements, les personnes vivant avec une hémophilie doivent souvent faire face à des difficultés, notamment une atteinte articulaire dès la fin de l'adolescence.

Les chevilles, les genoux et les coudes sont touchés même chez les patients ayant peu saigné.

Afin que la protection du facteur de coagulation injecté soit efficace pour prévenir ces saignements, deux paramètres sont à considérer :

1- LA DEMI-VIE DU PRODUIT INJECTÉ

Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour qu'après l'administration d'un médicament, sa concentration dans le sang diminue de moitié. Par exemple si le taux de facteur de coagulation monte à une valeur de 80 % après injection, sa demi-vie est le temps qu'il faudra pour atteindre 40 %. Après une autre demi-vie, il diminuera encore de moitié et sera donc à 20 %. On estime qu'il faut 7 demi-vies avant que le produit soit complètement éliminé.

Pour un médicament donné, sa demi-vie va varier d'un individu à l'autre.

2- LE TAUX RÉSIDUEL DU FACTEUR DE COAGULATION

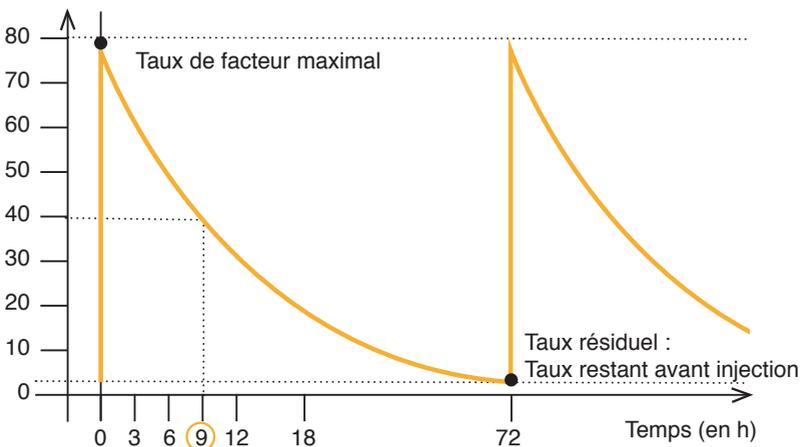
à savoir le taux de facteur présent chez le patient juste avant l'injection suivante.

Il n'y a pas de consensus sur le taux résiduel à rechercher.

Un taux résiduel de 1 % de facteur de coagulation semble insuffisant. Il paraît plutôt nécessaire de viser des taux résiduels de 3 %, 5 %, voire 10 %.

Cependant, certains patients avec un taux résiduel de 3 % doivent encore faire face à des accidents hémorragiques alors que d'autres avec un taux résiduel de 1 % n'en n'ont aucun. **Le traitement doit donc être individualisé.**

Taux de facteur (en %)



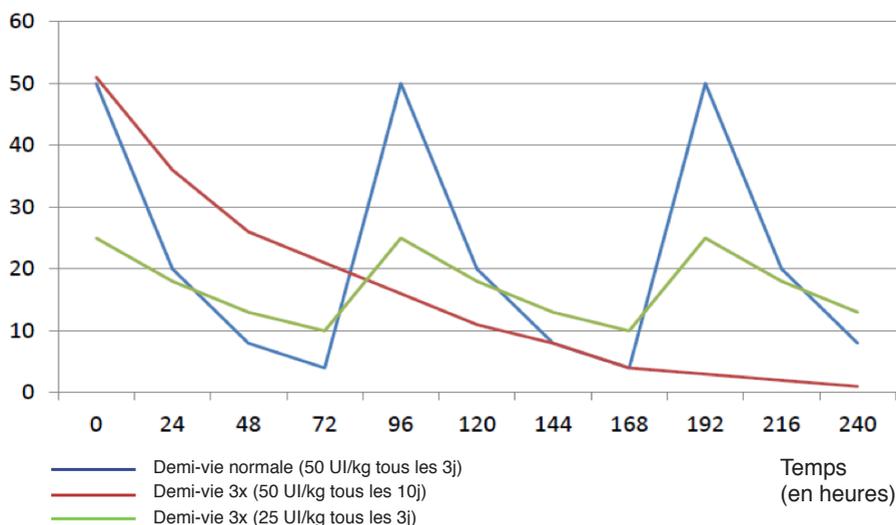
Demi-vie : Temps de disparition de la moitié du facteur injecté

Pour un facteur de coagulation, plus sa demi-vie est courte, plus les injections doivent être rapprochées pour atteindre le taux résiduel souhaité.

Évolution du taux de facteur de coagulation après injection

Dans le schéma ci-dessous qui montre des exemples d'injections de FIX, le taux de facteur diminue rapidement après injection d'un facteur conventionnel (courbe bleue) et il est très faible à 72 heures. A l'inverse, après injection d'une molécule à demi-vie prolongée (courbe rouge), la pente est beaucoup plus douce et à 72 heures, le taux de facteur est encore de 20 %. Ce n'est qu'après 168 heures que le niveau de facteur est identique à celui obtenu avec le facteur standard observé après 72 heures. Ceci va donc permettre d'espacer les injections si on vise le même taux résiduel. Par contre, à une même fréquence d'injection que le facteur conventionnel, la molécule à demi-vie prolongée **permet de réduire la dose injectée** (courbe verte) tout en protégeant mieux des saignements (taux à 10 % minimum maintenu).

Taux de facteur (en %)



Les nouveaux médicaments que sont les facteurs de coagulation à demi-vie prolongée vont permettre :

- soit de réduire le nombre d'injections si le patient n'a pas de complications (courbe rouge) ;
- soit d'obtenir un taux résiduel plus élevé qu'avec un facteur de coagulation standard (courbe bleue) à fréquence d'injection identique avec une dose injectée plus faible.

L'effet à long terme sur le capital articulaire des nouveaux facteurs à durée de vie allongée est pour le moment inconnu des professionnels de santé. Il faudra au moins 10 ans pour en avoir une idée précise.

Mécanismes de prolongation de la demi-vie

2

3 types de technologies différentes permettent de prolonger la demi-vie des molécules :

1 Modification chimique

Les Facteurs VIII et IX sont modifiés par un ajout d'une molécule chimique. Cet ajout protège le facteur d'une dégradation par les enzymes* de la cellule. Ainsi, le médicament reste dans l'organisme plus longtemps et son action est prolongée. La molécule la plus utilisée est le PEG* (polyéthylène glycol, prononcez « pègue »). Les PEG* ne sont pas dégradés par l'organisme mais éliminés dans les urines après filtration par les reins.

La vitesse de filtration des molécules de PEG* par les reins dépend de leur taille et n'est pas encore pleinement comprise.

Une étude sur les effets potentiels de l'accumulation de PEG* dans certaines parties du cerveau ainsi que dans d'autres organes est en cours.

2 Fusion de protéines

Une protéine est fusionnée soit au FVIII, soit au FIX, produisant une protéine de plus grande taille.

La protéine qui est fusionnée peut-être :

- soit une protéine entière (albumine* + FIX) ;
- soit une partie d'une protéine (fragment d'immunoglobuline + FVIII ou FIX).

Ces protéines fusionnées peuvent être dégradées dans leur intégralité et recyclées par l'organisme.

Certaines de ces protéines de fusion sont fabriquées dans une lignée cellulaire humaine et sont extrêmement comparables aux protéines existant dans l'organisme.

3 Modification de la séquence en acides aminés

Le FVIII est une protéine constituée d'acides aminés**.

Grâce au génie génétique, la chaîne d'acides aminés peut être modifiée. La modification à certains endroits précis de la protéine de FVIII empêche sa fragmentation et prolonge sa demi-vie.

***Pour comprendre comment se fabrique une protéine à partir d'un gène, se reporter au flyer publié par l'AFH en 2018 : « Les bases de la biologie. Cellules, gènes, protéines ? Qui fait quoi? » Ce document est téléchargeable sur le site Internet de l'AFH : bit.ly/Les-bases-de-la-biologie*

Modification chimique du facteur de coagulation

Concerne les FVIII et FIX

- 6 médicaments sont issus de cette technologie de modification des FVIII ou FIX par ajout, soit :**
- » **d'un polymère chimique, le PEG*, qui peut se présenter sous différentes tailles**
 - » **d'un polypeptide* appelé XTEN**
 - » **d'un acide polysialique***

Ces technologies modifiant le FVIII ou FIX créent des molécules de plus grosse taille que celle d'origine.

A l'état inactif, les facteurs de coagulation sont protégés de la dégradation.

Lorsqu'ils sont activés dans la coagulation, les facteurs agissent de la même façon que les facteurs de coagulation conventionnels.

FVIII PEGylé 60kDa



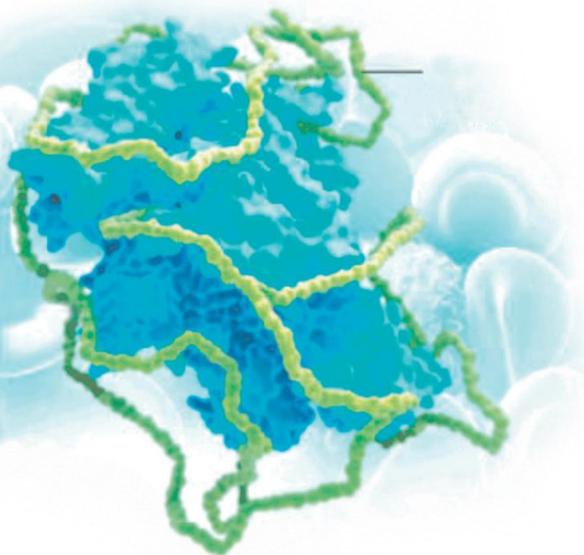
Nom du médicament : JIVI®

Nom de la molécule : BAY94-9027

Industriel : Bayer

Le médicament est en attente des autorisations administratives de la Haute Autorité de Santé.

Cette molécule est un FVIII recombinant auquel est ajouté un PEG* de 60 kilodaltons (kDa) (2x30kDa).



Le schéma montre le FVIII (bleu) entouré d'un polymère de PEG* (vert)

FVIII ou FIX glycoPEGylé



Nom de la molécule : N8-GP (FVIII)
et N9-GP (FIX)

Industriel : Novo Nordisk

Pour le FVIII, la molécule est en essai clinique de phase 3.

Pour le FIX, le médicament REFIXAVI a eu son AMM européenne début 2017. Par contre, il n'a pas reçu d'autorisation de la Haute Autorité de Santé, qui émet des réticences concernant la possibilité de l'élimination complète du PEG* dans l'organisme. Il ne sortira pas en France.

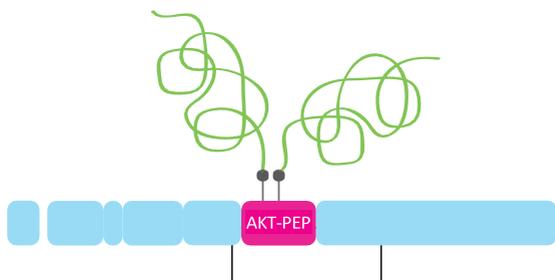
Pour ces molécules, un PEG* de 40 kilodaltons (kDa) est ajouté au FVIII ou au FIX recombinants.

Le schéma montre la glycoPEGylation* du FIX.

Les molécules de PEG* sont liées au facteur par un ancrage sur la partie activatrice du FIX (peptide activateur). Cette modification protège le facteur d'une dégradation prématurée.

Lors d'un saignement, le peptide d'activation est libéré avec les molécules de PEG*, ce qui

active le facteur de coagulation et lui permet de s'acquitter de sa mission visant à favoriser l'arrêt du saignement. La structure du FVIII est différente de celle du FIX, mais l'activation du FVIII fonctionne de façon similaire.



FVIII PEGylé 20kDa



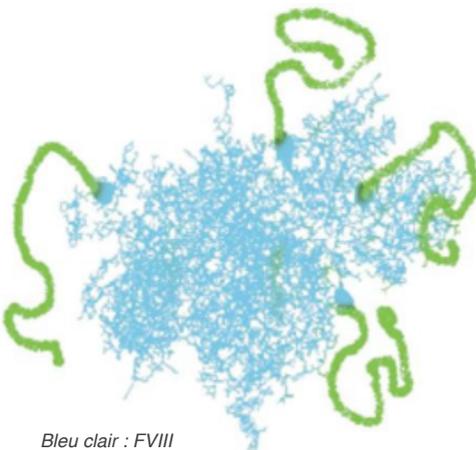
Nom du médicament : ADYNOVI

Nom de la molécule : BAX 855

Industriel : Baxalta / Shire / Takeda

Le médicament est en attente des autorisations administratives de la Haute Autorité de Santé

Cette molécule est un FVIII recombinant, auquel est ajouté un PEG* de 20 kilodaltons (kDa).



Bleu clair : FVIII
Vert : PEG*

Le schéma montre le FVII (bleu) couplé à 4 polymères (vert), représentant les PEG*. Les polymères de PEG* ralentissent l'élimination du facteur de coagulation.

Polysialylation du FVIII

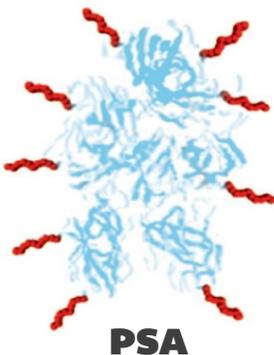
(couplage avec un acide polysialique*)



Nom de la molécule : PSA rFVIII-SHP656

Industriel : Shire / Takeda

- » L'acide polysialique* (PSA) est un polymère naturel biocompatible et biodégradable*.
- » L'acide polysialique* pourrait prolonger de façon significative la demi-vie des facteurs de coagulation.
- » Un essai clinique portant sur un FVIII-PSA a néanmoins été interrompu suite aux résultats décevants obtenus. Cette technologie pourrait toutefois être utilisée avec d'autres facteurs de coagulation.



Le schéma montre le facteur de coagulation (en bleu) couplé à 9 polymères de forme sinueuse (acide polysialique*) (en rouge). Les polymères rouges protègent le facteur de coagulation d'une dégradation rapide et ralentissent l'élimination par voie rénale.

L'acide polysialique* est un hydrate de carbone complexe, produit et éliminé naturellement par l'organisme.

Le mécanisme d'action est identique à la PEGylation*.

XTENylation du FVIII



Nom de la molécule : BIVV001

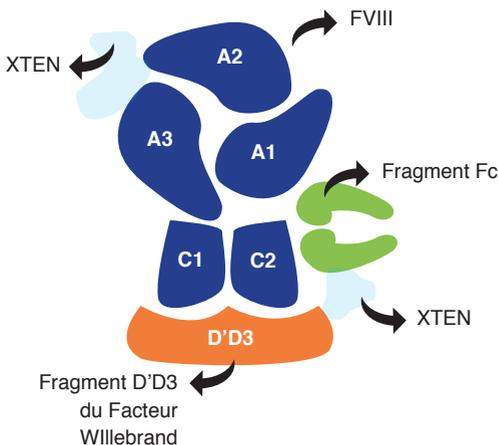
(rFVIII-Fc-VWF-XTEN)

Industriel : SOBI / Bioverativ / Sanofi

Le médicament est en essai clinique de phase 1.

Le facteur de coagulation est modifié par fusion avec un XTEN, un polypeptide* inerte physiologiquement, biodégradable* et biocompatible.

Il en résulte une grosse molécule complexe comprenant le FVIII fusionné au fragment Fc des immunoglobulines (voir page 18) auquel sont ajoutés 2 XTEN* et un fragment du Facteur Willebrand, le domaine D'D3. Ce dernier correspond à la partie de la molécule de Facteur Willebrand sur laquelle se lie le FVIII.



Les premiers résultats de l'essai clinique montrent une demi-vie* moyenne de **40 heures**. Cela devrait permettre une prophylaxie dans l'hémophilie A avec une injection intraveineuse par semaine.

Fusion du facteur de coagulation avec une autre protéine

Concerne les FVIII et FIX

Ces technologies visent à fusionner un facteur de coagulation à une autre protéine pour n'en former qu'une seule.

L'intérêt de cette approche réside dans le fait que le facteur de coagulation recombinant* est fusionné à une protéine – immunoglobuline* ou albumine* – qui a une demi-vie beaucoup plus longue (plusieurs semaines) que les FVIII et FIX (plusieurs heures).

Les protéines utilisées pour la fusion sont présentes normalement dans l'organisme.

Elles sont totalement éliminées et recyclées* naturellement.

Cette technologie est utilisée pour 3 médicaments :

- » **FVIII fusionné à un fragment Fc d'une immunoglobuline* ;**
- » **FIX fusionné à un fragment Fc d'une immunoglobuline* ;**
- » **FIX fusionné à une autre protéine présente dans le sang, l'albumine*.**

Fusion du FVIII ou FIX à un fragment d'immunoglobuline*

i

Industriel : SOBI / Bioverativ / Sanofi

Ces 2 médicaments sont accessibles en France sous les noms d'ELOCTA® pour le FVIII, et d'ALPROLIX® pour le FIX

- » Le FVIII ou le FIX recombinants sont fusionnés à une portion d'immunoglobuline G (IgG): le fragment Fc
- » On parle de rFVIII-Fc, ou de rFIX-Fc

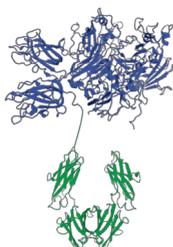


Illustration du rFVIII-Fc

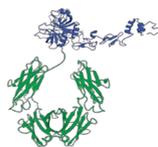


Illustration du rFIX-Fc

En bleu : le facteur de coagulation

En vert : le fragment Fc d'immunoglobuline

Une molécule unique de FIX (bleu) ou de FVIII (bleu) est fusionnée à un dimère (double) du fragment Fc de l'IgG1 humaine (vert).

Fusion du FIX à l'albumine



Nom du médicament : IDELVION

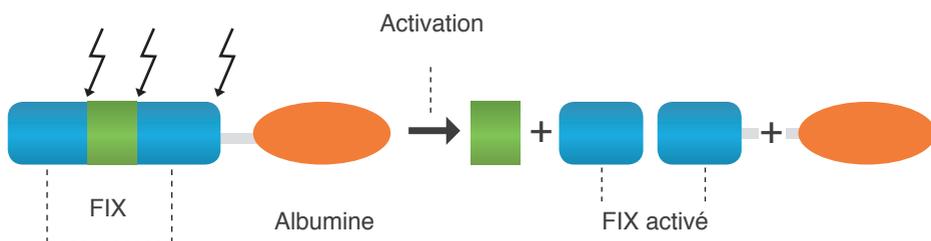
Nom de la molécule : CSL654

Industriel : CSL Behring

En janvier 2019, l'étape de négociation de prix auprès du CEPS (voir page 7) est en cours.

- » L'albumine* est une protéine à demi-vie* longue, produite en grande quantité par l'organisme.
- » Le FIX est lié à l'albumine* par l'intermédiaire d'un élément qui peut être coupé.

Fusion d'albumine* et de rFIX



Le schéma montre le FIX (bleu) fusionné à l'albumine* (orange). L'albumine* protège le FIX d'une dégradation rapide.

Au cours du processus de coagulation, une protéolyse (ou une coupure) (flèche) a lieu également entre le FIX (bleu) et l'albumine (orange) qui va séparer le FIX activé néoformé de l'albumine*.

Facteur de coagulation à demi-vie allongée par modification de la séquence des acides aminés**

Une protéine est composée d'un enchaînement d'acides aminés ; on parle de « séquence » d'acides aminés. Cette séquence est spécifique à chaque protéine et lui confère une activité biologique qui lui est propre.

Une ou des modifications de la séquence d'une protéine vont soit entraîner une perte de son activité, soit lui permettre d'acquérir des propriétés biologiques différentes.

Dans le cas des facteurs de coagulation :

- » Cette technologie ne concerne que le FVIII
- » A ce jour, un seul médicament est développé par cette méthode

***Pour comprendre comment se fabrique une protéine à partir d'un gène, se reporter au flyer publié par l'AFH en 2018 : « Les bases de la biologie. Cellules, gènes, protéines ? Qui fait quoi? bit.ly/Les-bases-de-la-biologie*

Molécule de FVIII à chaîne unique

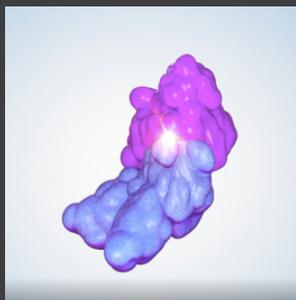


Nom du médicament : AFSTYLA

Nom de la molécule : CSL627

Industriel : CSL Behring

Le médicament a obtenu l'AMM européenne en 2017 et est accessible en France



Le FVIII est une protéine composée des 2 chaînes (une chaîne lourde et une chaîne légère) formées par l'enchaînement d'acides aminés**, la chaîne lourde contenant plus d'acides aminés que la chaîne légère. Enroulées, ces deux chaînes reliées par une liaison peu solide et facilement dégradable forment un amas, comme une pelote de laine.

La modification de la chaîne d'acides aminés crée un FVIII dit « à chaîne unique ». Les 2 chaînes viennent se lier plus fortement par une liaison covalente*, protégeant le FVIII d'une dégradation rapide.

3

Etat des lieux des produits à demi-vie prolongée

Facteurs VIII

La demi-vie des FVIII est prolongée **1,5 fois en moyenne**, au mieux 1,7 fois. Aucune des technologies présentées ici ne permet une augmentation importante de la demi-vie du FVIII.

Dans l'hémophilie A, **la fréquence des injections peut passer de 3 à 2 par semaine ; ou de tous les 2 jours à tous les 3 jours.**

Facteurs IX

La demi-vie du FIX est multipliée **en moyenne par 5.**

Pour l'hémophilie B, la fréquence des injections peut être réduite de **2 à 1 fois par semaine.** Certains patients peuvent espacer leurs injections de 10 à 14 jours.

Compte tenu de la variété des populations ayant testé les différents produits et des études cliniques, il n'est pas pertinent de comparer entre eux les différents produits présentés dans cette brochure.

Les avantages constatés grâce à une lignée de production cellulaire (animale ou humaine) ou dans la technologie utilisée pour modifier la demi-vie du facteur peuvent tout à fait varier d'un patient à l'autre.

Accès aux molécules à demi-vie prolongée en France

AU 1^{ER} JANVIER 2019

Facteurs VIII à demi-vie allongée

Modification chimique	Molécule	Laboratoire	Nom commercial	Phase clinique ou AMM	Disponibilité en France
PEGylation PEG 60 kDa	BAY 94-9027	Bayer	JIVI	AMM nov. 2018	En attente HAS
PEGylation PEG 20kDa	BAX 855	Shire/ Takeda	ADYNOVI	AMM janv. 2018	En attente HAS
PEGylation PEG 40 kDa	N8-GP	Novo Nordisk		Phase 3	
XTENylation XTEN+ vWF D'D3	BIVV001	SOBI / Bioverativ / Sanofi		Phase 1	
Polysialylation PSA	PSA rFVII-SHP656	Shire/ Takeda		Arrêt Phase 1	

Protéines de fusion	Molécule	Laboratoire	Nom commercial	Phase clinique ou AMM	Disponibilité en France
Fusion avec le Fragment Fc d'immunoglobuline (IgG-Fc)	efmoroctocog	SOBI / Bioverativ / Sanofi	ELOCTA	AMM mars 2016	Disponible depuis 2016

Modification de séquences	Molécule	Laboratoire	Nom commercial	Phase clinique ou AMM	Disponibilité en France
Chaîne unique	CSL627	CSL Behring	AFSTYLA	AMM janv. 2017	Disponible en France depuis 2018

Facteurs IX à demi-vie allongée

Modification chimique	Molécule	Laboratoire	Nom commercial	Phase clinique ou AMM	Disponibilité en France
PEGylation PEG 40 kDa	N9-GP	Novo Nordisk	REFIXAVI	AMM janv. 2017	Non autorisé en France

Protéines de fusion	Molécule	Laboratoire	Nom commercial	Phase clinique ou AMM	Disponibilité en France
Fusion avec de l'albumine*	CSL 654	CSL Behring	IDELVION	AMM mars 2016	Non accessible en France en date de janvier 2019, pour une question de prix
Fusion avec le fragment Fc d'immunoglobuline (IgG-Fc)	Efrtrénona-cog alfa	SOBI / Bioverativ / Sanofi	ALPROLIX	AMM mai 2016	Disponible depuis 2018

4

Modes d'utilisation des produits à demi-vie prolongée

Lors du passage de l'utilisation d'un facteur de coagulation conventionnel vers celui à demi-vie allongée, l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences (ex-CRTH) peut vous proposer différentes stratégies.

C'est à vous qu'incombe le choix de l'approche la plus adaptée, en collaboration avec votre médecin. Nous vous conseillons d'en discuter aussi avec vos proches.

Dans l'hémophilie A, 3 approches sont à discuter car l'augmentation de demi-vie du facteur injecté est à mettre en balance avec le niveau résiduel du taux de coagulation envisagé.

Le choix du schéma est une balance entre une prophylaxie aux injections les plus espacées possibles, et le maintien d'un même niveau de protection que par le passé.

En hémophilie B, une approche se dégage des autres du fait de la longue durée de vie* de ces nouveaux facteurs, permettant un niveau résiduel élevé. Il est possible d'espacer les injections de 7, 10 à 14 jours, selon la dose.

Dans les pages suivantes, les chiffres sont donnés à titre d'exemple et varient d'un patient à l'autre.

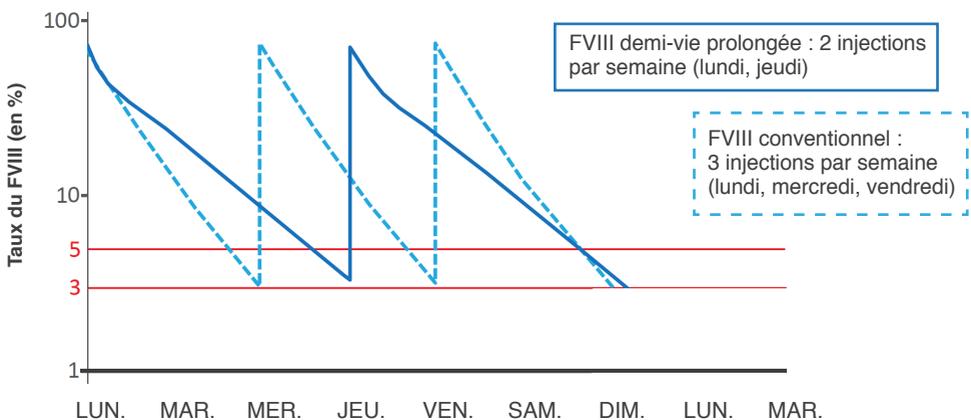
APPROCHE 1

Hémophilie A

Injections par semaine moindres
Nombre d'unités par injection identique
Taux résiduel visé identique

- » **Nombre d'injections par semaine**
 - FVIII conventionnel : 3
 - FVIII à demi-vie prolongée : 2
- » **Nombre d'unités**
 - FVIII conventionnel : 2 000 UI (soit 40 unités/kg pour une personne de 50 kg)
 - FVIII à demi-vie prolongée : 2 000 UI

Avec ce schéma, le nombre d'injections diminue et le taux résiduel reste le même (3 %). La protection contre les saignements est théoriquement la même.



Ce schéma est intéressant pour les personnes ayant peu d'accidents hémorragiques avec des FVIII conventionnels.

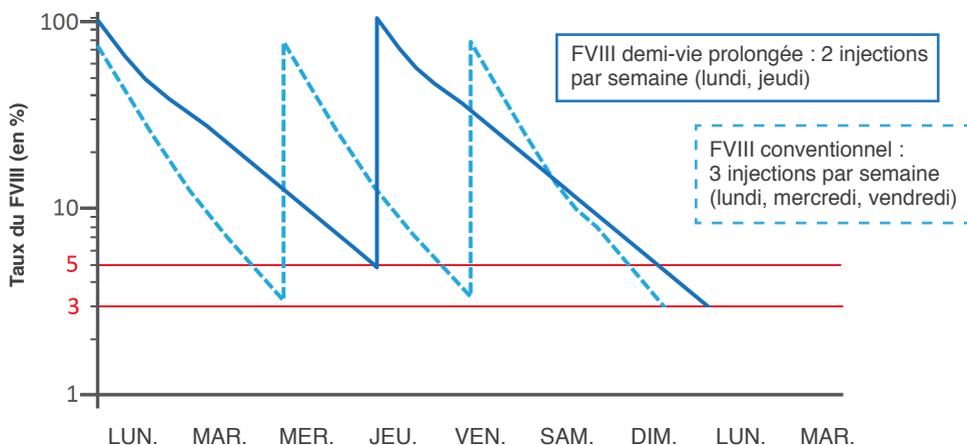
APPROCHE 2

Hémophilie A

Injections par semaine moindres
Nombre d'unités par injection augmenté
Taux résiduel augmenté

- » **Nombre d'injections par semaine**
 - FVIII conventionnel : 3
 - FVIII à demi-vie prolongée : 2
- » **Nombre d'Unités**
 - FVIII conventionnel : 2 000 UI (soit 40 unités / kg pour une personne de 50 kg)
 - FVIII à demi-vie prolongée : 2 500 UI (soit 50 unités / kg pour une personne de 50 kg)

Avec ce schéma, le nombre d'injections diminue et le taux résiduel augmente de 3 % à 5 %. La protection contre les saignements est théoriquement meilleure.



Ce schéma est intéressant pour les personnes ayant des accidents hémorragiques fréquents avec des FVIII conventionnels mais désirant espacer le nombre d'injections, tout en ayant un taux résiduel élevé.

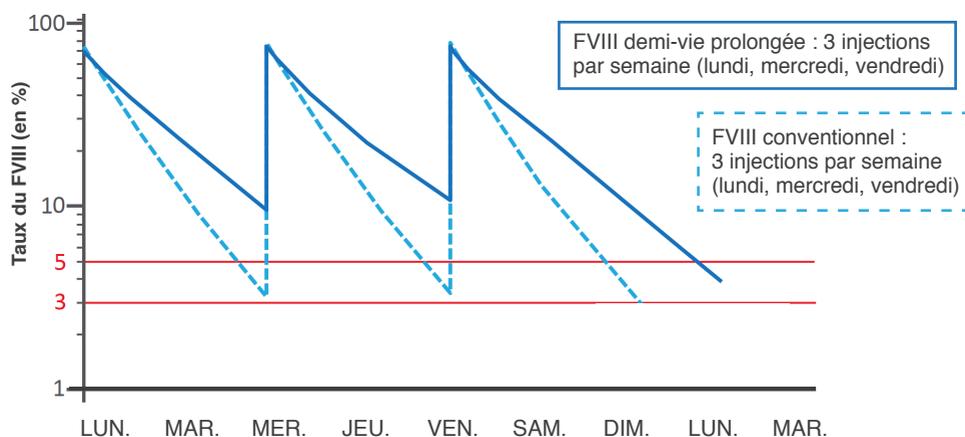
APPROCHE 3

Hémophilie A

Injections par semaine égales
Nombre d'unités par injection identique
Taux résiduel augmenté

- » **Nombre d'injections par semaine**
 - FVIII conventionnel : 3
 - FVIII à demi-vie prolongée : 3
- » **Nombre d'Unités**
 - FVIII conventionnel : 2 000 UI (soit 40 unités / kg pour une personne de 50 kg)
 - FVIII à demi-vie prolongée : 2 000 UI

Avec ce schéma, le nombre d'injections reste le même mais le taux résiduel augmente de 3 % à 10 %. La protection contre les saignements est encore meilleure que dans le schéma précédent.



Ce schéma est intéressant pour les personnes ayant des accidents hémorragiques fréquents avec des FVIII conventionnels et acceptant bien les injections répétées.

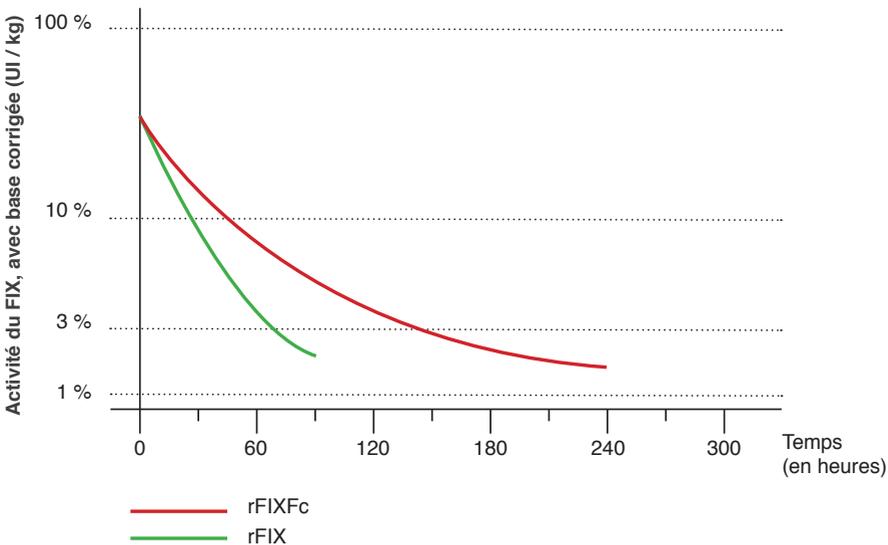
APPROCHE

Hémophilie B

- Injections par semaine moindres
- Nombre d'unités par injection identique
- Taux résiduel visé identique

- » Nombre d'injections par semaine
 - FIX conventionnel : 2
 - FIX à demi-vie prolongée : 1
- » Nombre d'Unités
 - FIX conventionnel : 2 000 UI (soit 40 unités / kg pour une personne de 50 kg)
 - FIX à demi-vie prolongée : 2 000 UI

Avec ce schéma, le nombre d'injections diminue et le taux résiduel reste le même.



En résumé

5

- » **Différentes technologies ont été développées pour prolonger la demi-vie des facteurs de coagulation**
- » **La demi-vie peut être multipliée approximativement :**
 - par 5 (soit 1 injection toutes les 1 à 2 semaines) pour le FIX ;
 - par 1,5 (soit 2 injections par semaine) pour le FVIII.
- » **2 FVIII à demi-vie prolongée et un seul FIX à demi-vie prolongée sont disponibles en France au 1^{er} janvier 2019.**
- » **D'autres produits devraient être autorisés courant 2019.**
- » **L'objectif principal est d'améliorer les résultats thérapeutiques chez les patients :**
 - Augmentation des taux résiduels / Meilleure protection
 - Réduction des saignements spontanés
 - Meilleure adhésion au traitement / Traitement moins contraignant

Glossaire

ALBUMINE

Protéine soluble synthétisée dans le foie, qui compose entre 52 et 62 % de l'ensemble des protéines du plasma.

BIODEGRADABLE

Susceptible d'être décomposé par des organismes vivants.

CRYOPRÉCIPITÉ

En congelant et décongelant du plasma, il se forme un précipité, un « cryoprécipité », qui peut être séparé du reste du plasma par centrifugation. Les protéines essentielles pour la coagulation, à savoir le FVIII, le Facteur Willebrand et le fibrinogène, sont concentrés dans le cryoprécipité.

ENZYME

Substance organique produite par des cellules vivantes, qui agit comme catalyseur dans les changements chimiques

IMMUNOGLOBULINE /

Immunoglobuline G / IgG1

Les immunoglobulines (aussi appelées anticorps) sont des substances fabriquées par l'organisme destinées à se défendre contre les infections. Elles sont divisées en différents groupes. L'un deux est constitué d'immunoglobuline G comprenant un sous-groupe, les immunoglobulines IgG1.

INNOCUITÉ

Qualité de ne produire aucun effet néfaste sur l'organisme.

LIAISON COVALENTE

Liaison chimique solide entre 2 molécules.

PEGYLATION / POLYETHYLENE GLYCOL (PEG)

Le PEG est un polymère non toxique, soluble dans l'eau, sous forme liquide ou solide, chimiquement inerte. Le processus de PEGylation consiste à associer chimiquement des substances pharmaceutiques actives à du PEG.

POLYPEPTIDE

Enchaînement d'acides aminés de courte taille.

ACIDE POLYSIALIQUE

« Sucre acide » qui est responsable de la charge négative de toute cellule animale.

RECYCLAGE

Réorientation des protéines de fusion vers la circulation sanguine après absorption par les tissus.

RECOMBINANT

Une protéine recombinante est une protéine produite par une cellule dont le matériel génétique a été modifié par recombinaison génétique. Par exemple : le FVIII recombinant est produit avec des lignées cellulaires humaines ou animales (hamster par exemple) cultivées dans un milieu propice à leur croissance, puis est ensuite purifié grâce à des méthodes élaborées.

SUBSTITUTION

Administration d'un médicament pour compenser une déficience.

SOUS-CUTANÉ

Injecté sous la peau.

XTEN

Polypeptide inerte pouvant être dégradé par l'organisme. En introduisant des XTEN dans les protéines, par exemple dans les facteurs de coagulation, il est possible de prolonger leur demi-vie.



Cette brochure s'inspire d'une production initiale des Associations autrichienne, allemande et suisse des hémophiles, traduite en anglais puis en français.



Support scientifique de la version en allemand :

Dr Robert Klamroth

PD Dr Karin Kurnik

Pr Wolfgang Miesbach

Pr Johannes Oldenburg

Pr Andreas Tiede

Traduction anglais-français : Olivier Romero-Lux (AFH)

Écriture : Gaetan Duport (AFH), Geneviève Piétu (AFH)

Relecture : Olivier Christophe (Inserm U1176), Jean-Michel Alcindor (AFH), Thomas Sannié (AFH), Nicolas Giraud (AFH), Jeannine Klein (AFH), Chantal Lafaurie (AFH), Thierry Klajman

Graphisme : Bérengère Blaize

Brochure réalisée avec le soutien institutionnel de :





La reproduction de ce document est libre de droits mais sans qu'il soit fait de retrait ou d'ajout et en indiquant la mention suivante : « Guide des nouveaux facteurs de coagulation à demi-vie prolongée, Association française des hémophiles (AFH), Avril 2019 »