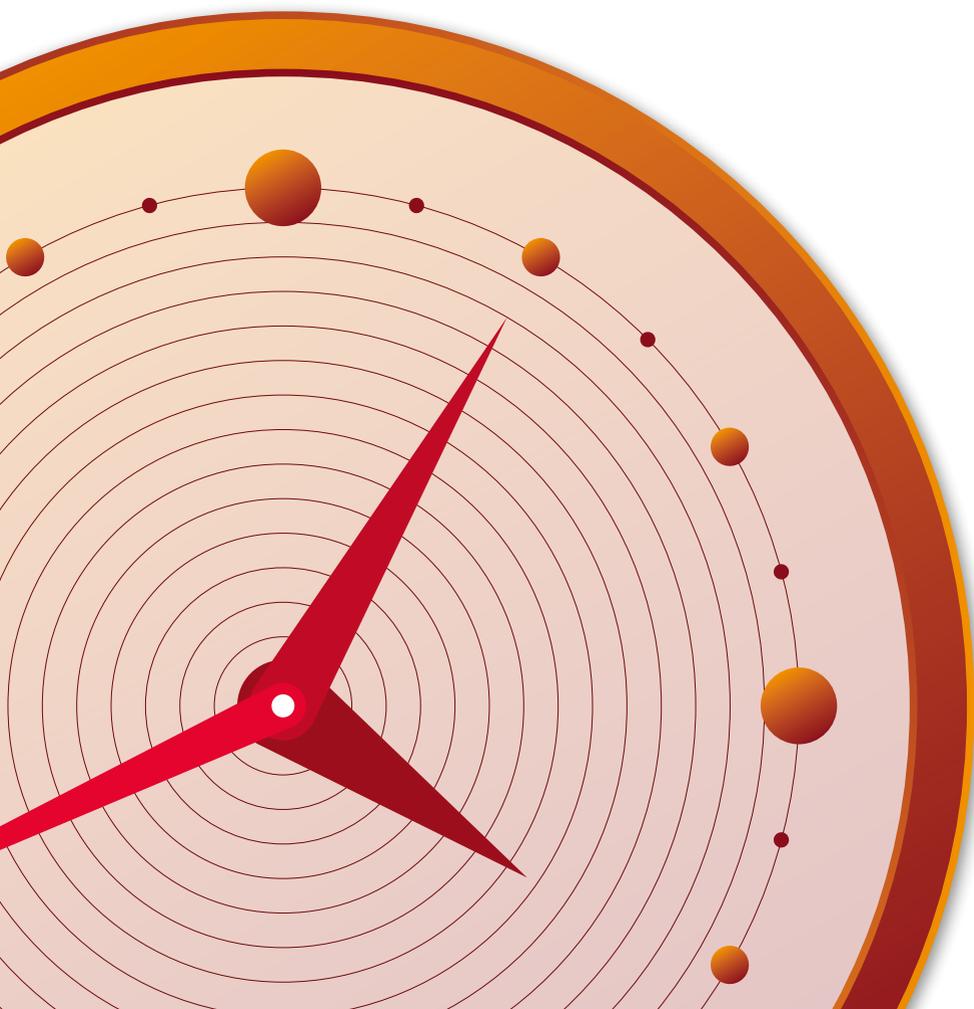




Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft
Association Suisse des Hémophiles
Società Svizzera Emofilia

Informations sur les produits de facteur à demi-vie prolongée

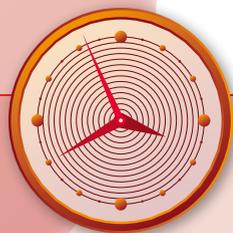




Sommaire

Histoire du traitement de l'hémophilie	5
Rapport entre taux de facteur, taux de saignement et maladies articulaires	6
Autres procédés et technologies visant à prolonger la demi-vie	8
Produits à demi-vie prolongée	10
Différents scénarios pour les produits à demi-vie prolongée	13
Résumé	18
Glossaire	19

Les notions définies dans le glossaire sont signalées par un astérisque (*).



Histoire du traitement de l'hémophilie

Jusque dans les années 60, les saignements de patients hémophiles étaient arrêtés par l'administration de sang frais total ou de plasma frais. La proportion de facteur de coagulation* était alors si faible que l'effet de la transfusion était presque inexistant.

Le traitement standard actuel est la prophylaxie qui vise à prévenir les saignements par l'administration régulière du facteur de coagulation* correspondant (facteur VIII pour l'hémophilie A et facteur IX pour l'hémophilie B). Le patient peut ainsi mener une vie presque normale.

Certains produits recombinants* avec une demi-vie prolongée sont déjà disponibles en Suisse. Ils augmentent le niveau de protection ou rallongent les délais entre les piqûres. De nouvelles techniques devraient faire leur apparition : à moyen terme, une application sous-cutanée* (comme pour le diabète) et des intervalles bien plus importants entre les piqûres devraient être possibles, tandis qu'à long terme, la thérapie génique devrait apporter des solutions pour les hémophilies A et B.

L'objectif de cette brochure est de donner un aperçu simple et compréhensible de ces développements, et de présenter les produits à demi-vie prolongée qui sont déjà disponibles ou qui le seront prochainement. Par souci d'exhaustivité, les autres approches n'utilisant aucune technologie particulière et permettant d'obtenir malgré tout des demi-vies équivalentes seront également présentées.

Un petit film de l'ASH montre comment la demi-vie fonctionne. Vous pouvez le retrouver sur notre site Internet www.shg.ch.

Rapport entre taux de facteur, taux de saignement et maladies articulaires

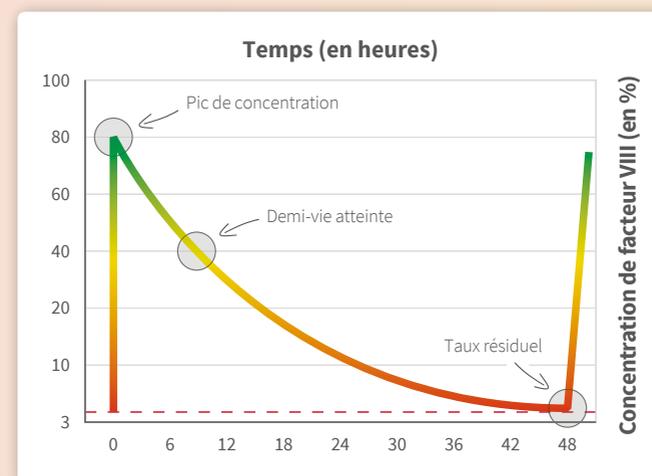
L'hémophilie est une maladie chronique incurable qui, en l'absence de traitement suffisant, peut causer des douleurs, des lésions articulaires irréversibles ou des saignements mortels. Les maladies articulaires à elles seules peuvent sévèrement diminuer la qualité de vie. La prévention des atteintes articulaires est donc l'un des objectifs essentiels du traitement. Par ailleurs, il doit permettre aux patients de mener une vie aussi normale que possible. Une recherche menée sur plus de 30 ans a montré que l'utilisation des produits coagulants habituels n'a pas encore permis d'atteindre cet objectif de façon idéale. Malgré une thérapie prophylactique apparemment optimale, les articulations des jeunes adultes concernés peuvent, dans certains cas, être déjà clairement endommagées. Pourquoi ? On pense aujourd'hui qu'un taux résiduel* de 1 % obtenu avec une administration prophylactique ne suffit clairement pas à prévenir les lésions articulaires. En raison des différences importantes entre les individus, il est difficile d'obtenir les mesures fiables pour déterminer le taux résiduel* nécessaire.



Détermination individuelle de la posologie

- Les réactions individuelles de chaque patient (demi-vie, processus de dégradation du facteur dans l'organisme) sont très différentes. On parle ici de la pharmacocinétique*.
- La posologie et le taux de facteur doivent être adaptés à chaque patient.
- Les concentrés de facteur ont leur propre demi-vie.

Évolution de la concentration du facteur après son administration



Immédiatement après l'administration du facteur, un pic de concentration de près de 80 % est atteint. Au bout de 9 heures environ, la concentration de facteur a diminué de moitié pour atteindre 40 %. L'organisme a donc dégradé la moitié du facteur VIII (demi-vie).

Après 48 heures, la dégradation du facteur VIII est quasi-totale. Le taux de facteur n'est plus que d'environ 3 % (taux résiduel*). C'est à ce moment qu'a lieu la nouvelle administration de facteur.

Autres procédés et technologies visant à prolonger la demi-vie

Dans les prochaines années, de nombreux autres procédés et technologies seront disponibles pour les patients atteints d'hémophilies A et B. Un aperçu en est présenté ci-dessous. Les concepts sont définis à la fin de cette brochure.

Déjà disponibles ou disponibles à court terme :

1. Modification chimique → Pégylation*

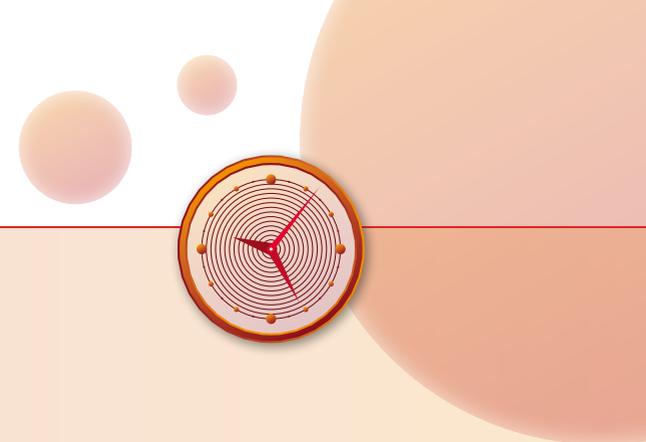
Les PEG sont des polymères, soit des chaînes de molécules qui protègent la surface du facteur de coagulation VIII ou IX contre les substances de dégradation en l'enveloppant d'une solution aqueuse. La structure ainsi augmentée du facteur de coagulation ralentit sa dégradation. Lors d'un saignement, les molécules de PEG sont séparées du facteur de coagulation et dégradées par l'organisme sans laisser de résidus. Aucune toxicité n'a été constatée à ce jour.

2. Protéines de fusion*

Le facteur de coagulation VIII ou IX* est fusionné avec une autre protéine recombinante (immunoglobuline* ou albumine*). L'immunoglobuline et l'albumine ont une demi-vie nettement supérieure à celle des facteurs de coagulation. Ainsi, cette fusion permet d'augmenter la demi-vie des facteurs de coagulation VIII et IX. Les protéines de fusion* sont entièrement dégradées par l'organisme.

3. Modification de la séquence protéique

Le facteur de coagulation VIII est modifié de manière à augmenter son affinité de liaison avec le facteur de von Willebrand*, et prolonger ainsi la demi-vie de la protéine de coagulation.



4. Anticorps bispécifiques

Après avoir été testé dans le cadre de plusieurs études pivots chez des patients atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteur du facteur VIII, l'anticorps emicizumab est autorisé en Suisse depuis 2019. Pour ce type de prophylaxie des saignements, on administre par voie sous-cutanée (sous la peau) un anticorps liant un facteur IXa et un facteur X. Par la liaison de ces deux facteurs, l'activation du facteur X est renforcée et la coagulation est accélérée. Emicizumab peut être administré par voie sous cutanée une fois par semaine ou toutes les 2 ou 4 semaines.

5. Autres approches

→ Blocage de l'anticoagulation (TFPI)

L'organisme dispose d'anticoagulants naturels, comme la protéine inhibitrice TFPI, qui évitent que le processus naturel de coagulation ne conduise à une thrombose*. Étant donné que la coagulation est de toute façon diminuée chez les personnes hémophiles, une anticoagulation n'est pas souhaitée, et il est possible d'améliorer la coagulation chez les personnes concernées en inhibant le TFPI.

→ Régulation de l'antithrombine* (AT)

L'AT a un effet similaire à celui du TFPI. Par un mécanisme naturel, on empêche la formation de l'AT. L'effet obtenu est le même qu'avec l'inhibition du TFPI : la coagulation est améliorée.

Produits à demi-vie prolongée

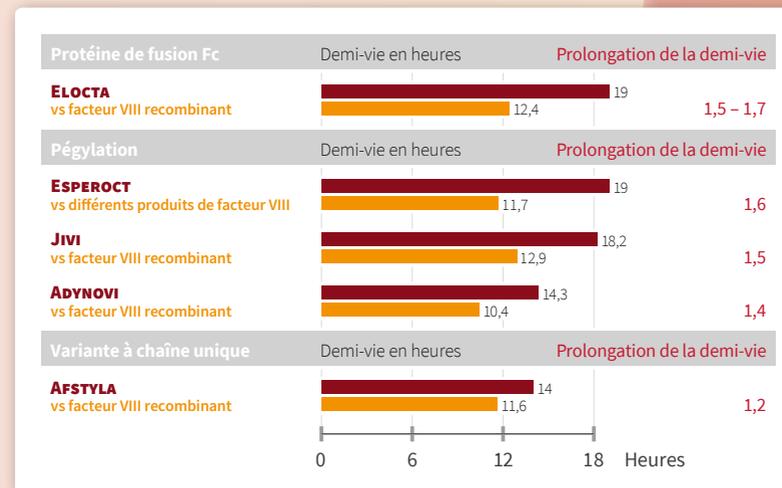
Les pages suivantes présentent un aperçu des produits à demi-vie prolongée déjà autorisés et en développement. On constate que les produits de facteur VIII présentent en moyenne une demi-vie dont la durée est égale à 1,5 fois la valeur précédente d'environ 12 heures. Il n'y a pas de grande différence de demi-vie entre les différentes technologies.

Il en va autrement pour les produits de facteur IX. Ici, pour tous les produits, la durée de la demi-vie est multipliée par 5 environ. On peut alors parler d'une avancée thérapeutique notable.

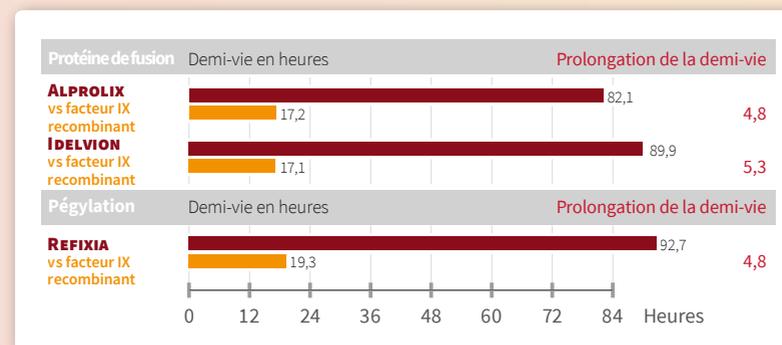
Étant donné que l'état des patients et la conception des études ne sont pas les mêmes aussi bien pour le facteur VIII recombinaut que pour le facteur IX, une comparaison directe des produits n'a aucun sens. Comme les patients réagissent différemment aux différents produits, il est préférable d'essayer diverses préparations afin de trouver celle qui convient le mieux.



Produits de facteur VIII



Produits de facteur IX



Les barres rouges représentent la demi-vie prolongée moyenne.

Avec le facteur VIII, la durée de la demi-vie est prolongée de 4 à 6 heures. Avec le facteur IX, cette prolongation peut atteindre 70 heures!

Autre approche



Avantages et inconvénients des nouvelles technologies :

Avantages

- Réduction possible de l'intervalle entre les injections
- Protection accrue contre les saignements
- Meilleure acceptation de la prophylaxie
- Amélioration de la santé articulaire à long terme

Inconvénient

- Réactions allergiques possibles

Différents scénarios pour les produits à demi-vie prolongée

Trois scénarios sont présentés ci-dessous avec de possibles prophylaxies utilisant des facteurs VIII recombinants* à demi-vie prolongée, ainsi qu'un exemple de facteur IX recombinant. Au final, le concept de traitement est surtout déterminé par l'état clinique du patient, en étroite collaboration avec le médecin.

En cas d'hémophilie A, il est possible de réduire la fréquence des injections ou d'adapter la posologie. Même pour les patients qui avaient jusqu'alors un traitement à la demande, les produits à demi-vie prolongée peuvent offrir de nouvelles options et éventuellement permettre de passer à un traitement prophylactique.

Dans le cas de l'hémophilie B, les patients seront vraisemblablement amenés à passer de deux injections par semaine à une seule injection. Le taux résiduel* devrait rester à peu près similaire.



Une injection en moins par semaine avec la même posologie (hémophilie A)

→ Fréquence des injections

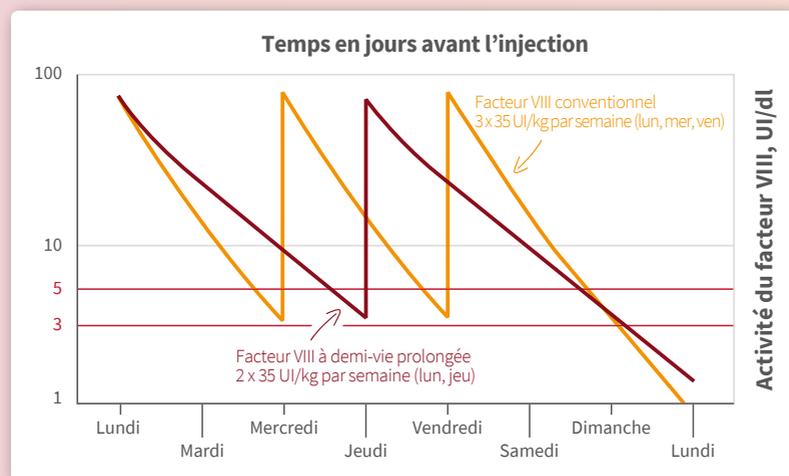
- 3 x par semaine / 2 x par semaine

→ Posologie

- Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée : 2 x 35 UI/kg par semaine (p. ex. lundi et jeudi)
- Facteur VIII conventionnel : 3 x 35 UI/kg par semaine (p. ex. lundi, mercredi et vendredi)
- Consommation par semaine réduite

→ Même taux résiduel et moins d'injections

(protection contre les saignements spontanés probablement similaire)



Une injection en moins par semaine avec une posologie plus élevée (hémophilie A)

→ Fréquence des injections

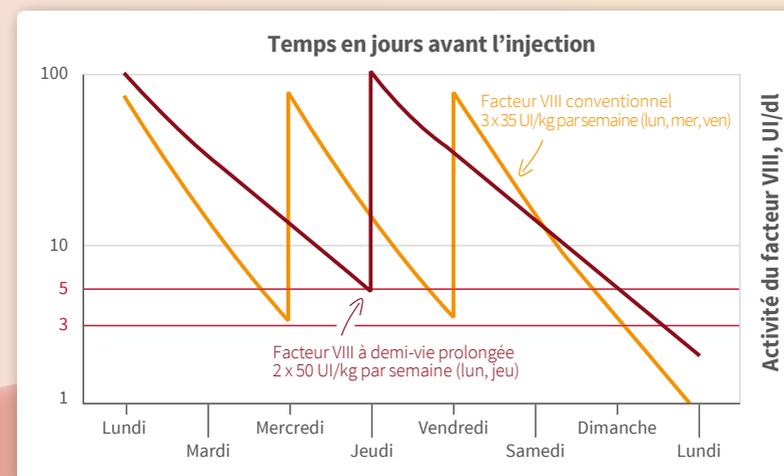
- 3 x par semaine / 2 x par semaine

→ Posologie

- Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée : 2 x 50 UI/kg par semaine (p. ex. lundi et jeudi)
- Facteur VIII conventionnel : 3 x 35 UI/kg par semaine (p. ex. lundi, mercredi et vendredi)
- Consommation hebdomadaire plus ou moins similaire

→ Taux résiduel plus élevé et moins d'injections

(protection contre les saignements spontanés probablement accrue)



Même schéma thérapeutique avec une posologie identique (hémophilie A)

→ Fréquence des injections

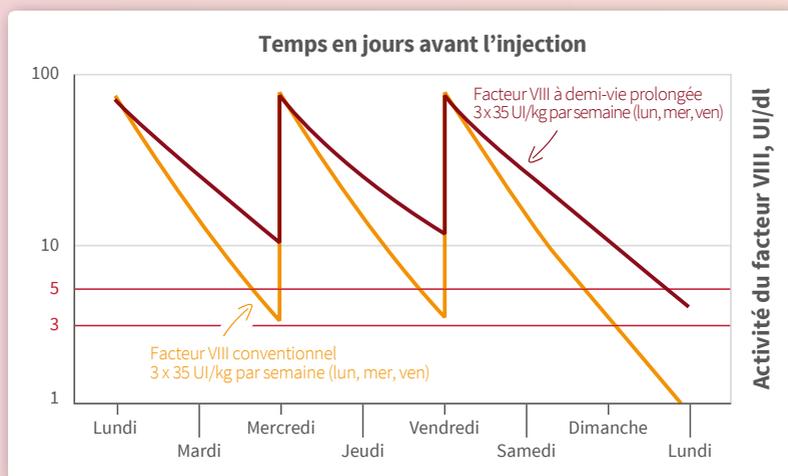
- 3 x par semaine

→ Posologie

- Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée : 3 x 35 UI/kg par semaine (p. ex. lundi, mercredi et vendredi)
- Facteur VIII conventionnel : 3 x 35 UI/kg par semaine (p. ex. lundi, mercredi et vendredi)
- Consommation hebdomadaire similaire

→ Taux résiduel bien plus élevé avec le même nombre d'injections

(protection contre les saignements spontanés probablement sensiblement accrue)



Une injection en moins par semaine avec la même posologie (hémophilie B)

→ Fréquence des injections

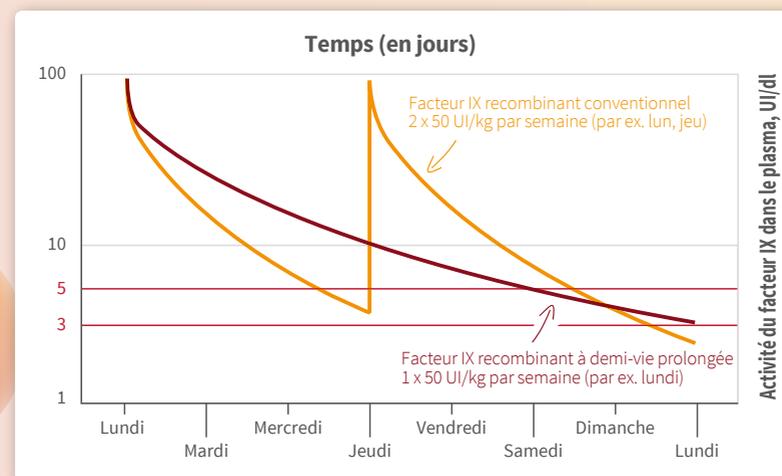
- 2 x par semaine / 1 x par semaine

→ Posologie

- Facteur IX recombinant à demi-vie prolongée : 1 x 50 UI/kg par semaine (p. ex. lundi)
- Facteur IX recombinant conventionnel : 2 x 50 UI/kg par semaine (p. ex. lundi et jeudi)
- Consommation par semaine réduite

→ Même taux résiduel et moins d'injections

(protection contre les saignements spontanés probablement similaire)



Résumé

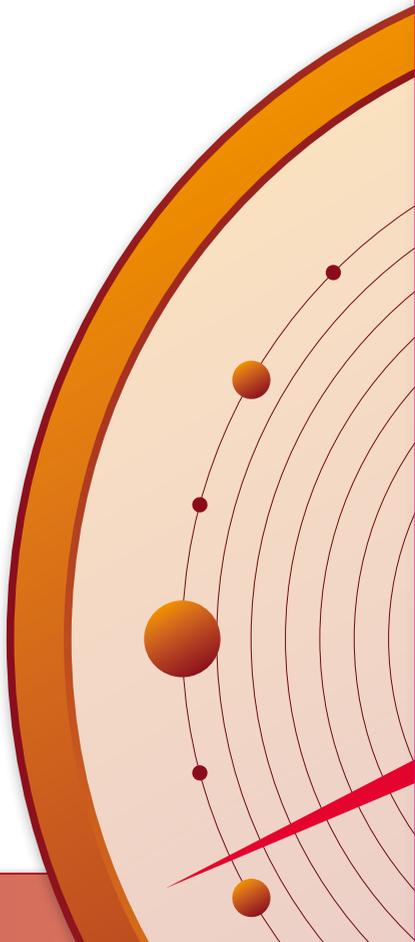
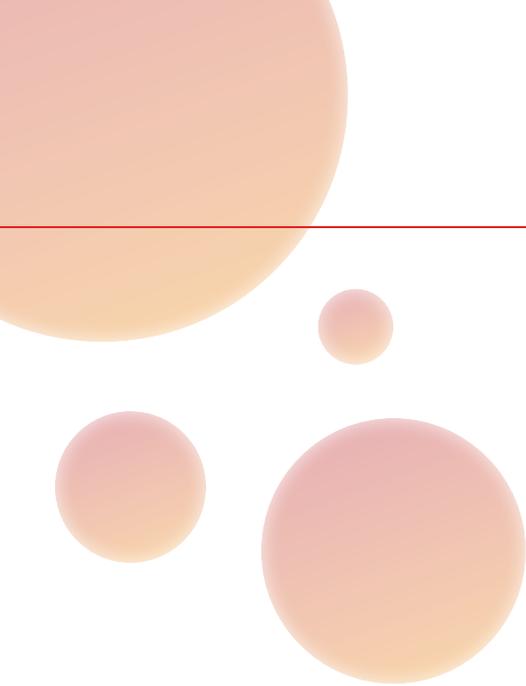
En résumé, on peut retenir ce qui suit :

- Différentes technologies ont déjà été mises au point ou sont en cours de développement pour prolonger la demi-vie.
- Depuis 2016, des produits avec une demi-vie prolongée sont déjà autorisés sur le marché suisse.
- En ce qui concerne le facteur VIII, il est possible de multiplier la demi-vie par environ 1,5 et, pour ce qui est du facteur IX, la demi-vie peut être multipliée par 5 environ.
- L'objectif principal est d'améliorer les résultats du traitement.
 - Taux résiduel* plus élevé = meilleure protection
 - Moins de saignements spontanés (surtout pour les hémophilies sévères)
 - Traitement moins lourd
- À moyen terme, d'autres modes d'utilisation seront également disponibles.



Glossaire

Acide aminé	Liaison organique, élément de base des protéines
Administration sous-cutanée	Dans l'hypoderme ou tissu sous-cutané
Albumine	Protéine produite par le foie, soluble dans l'eau, qui constitue environ 50 à 60 % de l'ensemble des protéines présentes dans le plasma
Anticorps	Protéines produites par le corps en réaction contre des substances étrangères (voir également immunoglobuline)
Antithrombine (AT)	Protéine produite par le foie, un des plus importants inhibiteurs naturels de la coagulation. L'opposé de la thrombine
Demi-vie	Durée pendant laquelle la moitié du facteur de coagulation administré est dégradée par l'organisme
Facteur de von Willebrand	Protéine de transport et de protection de la protéine du facteur VIII
Facteurs de coagulation	Enzymes ou substrats qui forment des complexes à activité coagulante
Immunoglobuline	Protéine propre à un organisme qui sert à le défendre contre les infections
PEG	Polymère non toxique et soluble dans l'eau qui se dégrade sans laisser de résidus
Pharmacocinétique	Décrit l'ensemble des processus auxquels un médicament est soumis dans le corps (absorption, distribution, transformation, dégradation et élimination)
Polymère	Chaîne de molécules composée d'unités adjacentes semblables
Protéine	Molécule organique
Protéine de fusion	Fusion entre deux protéines, apparaît comme un gène unique
Recombinant	Produit par génie génétique, par exemple à partir de lignées cellulaires humaines ou de cellules de hamster
Taux résiduel	Taux de facteur le plus bas
Thrombine	Facteur de coagulation associé à d'autres facteurs, entre autres le facteur VIII
Thrombose	Caillot de sang dans un vaisseau sanguin
Virus	Particule infectieuse qui peut transmettre des maladies



Brochure d'information

Informations sur les produits de facteur à demi-vie prolongée

Version 5 | Août 2020 | JK

© Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft, Altstätten (SG)