

Switch vers un facteur VIII recombinant fusionné avec un fragment Fc

Expérience chez 30 patients hémophiles A

Switching toward the use of recombinant factor VIII Fc fusion protein
Study among 30 patients with severe hemophilia A

Laurent Sattler¹

Ahlem Raissi²

Damien Fornoff¹

Anne-Cécile Gêrout³

Olivier Feugeas⁴

Lélia Grunebaum¹

Dominique Desprez⁴

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU
Haute-pierre, Strasbourg, France

² Laboratoire d'hématologie, CHR
Mulhouse, Mulhouse, France

³ Service de pharmacie, CHU
Haute-pierre, Strasbourg, France

⁴ Centre de ressource et de
compétence, maladie hémorragique
constitutionnelle, CHU Haute-pierre,
Strasbourg, France

Résumé. À ce jour, il existe peu d'études cliniques sur les données « en vie réelle » colligeant les taux de saignement annualisés (ABR), la satisfaction des patients, les types de régime, la consommation en UI chez les patients hémophiles A sous facteur VIII recombinant fusionné avec un fragment Fc (rFVIII-Fc, efmoctocog alpha). Trente patients switchés récemment sous rFVIII-Fc suivis au centre de ressources et compétences des maladies hémorragiques constitutionnelles des hôpitaux universitaires de Strasbourg, ont été inclus dans une étude monocentrique prospective post-switch. Ils ont bénéficié d'une étude pharmacocinétique simplifiée qui a retrouvé une demi-vie moyenne de 15,8 heures avec des temps moyens passés au-dessus de 1 %, 2 % et 5 % respectivement de 5, 4 et 3 jours. Aucun inhibiteur du FVIII n'a été mis en évidence chez nos patients. La récupération sous rFVIII-Fc, corrélée avec le BMI des patients était de 2,8 % par UI.kg⁻¹, alors que leur demi-vie était corrélée avec les taux circulants d'antigène de Willebrand. Les taux résiduels de facteur VIII et le potentiel de thrombine endogène, paramètre du test de génération de thrombine s'apparentent à ceux des hémophiles modérés/mineurs. La majorité des patients ont été satisfaits de leur switch vers rFVIII-Fc avec une diminution des ABR, un seul patient étant en échec clinique. Par ailleurs, les auteurs rapportent une baisse de la consommation de facteur VIII. Le changement thérapeutique au sein de notre cohorte peut donc être considéré comme un succès thérapeutique tant clinique que biologique pour la majorité de nos patients.

Mots clés : hémophilie A, facteur VIII recombinant fusionné avec un fragment Fc, données en vie réelle

Abstract. Only a few studies on real-world clinical use of recombinant factor VIII –fusionned with Fc (rFVIII-Fc, efmoctocog alpha) have been performed to date, with data on the annual bleeding rate (ABR), the prophylaxis regimen, and FVIII consumption. The aim of our study was to report the real-world clinical application of rFVIII-Fc with additional elements, both biological and clinical. A prospective monocentric study has been conducted in the Haemophilia treatment center (HTC) of the Strasbourg university hospital among the severe haemophilia A patients. Thirty male patients were enrolled in the study. After injection of rFVIII-Fc, the average time spent above 5%, 2% and 1% of FVIII was respectively almost 3, 4 and 5 days. The average half-life was 15.8 hours. A strong linear correlation between incremental recovery of rFVIII-Fc and weight and between rFVIII-Fc half-life and basal VWF:Ag level was observed. FVIII activity measurement for rFVIII-Fc showed similar results than those previously published. In the follow-up, residual FVIII activity was on average the one of a mild haemophilia patient, corroborated by the results of

Article reçu le 14 juin 2019,
accepté le 19 janvier 2020

Correspondance : D. Desprez
<dominique.desprez@chru-strasbourg.fr>

endogenous thrombin potential of the thrombin generation assay. In clinical practice, rFVIII^{IFc} was well tolerated and patients were mostly satisfied or indifferent of the switch. A single failure was however noticed. No FVIII inhibitor has been detected. Decrease in FVIII consumption was observed, with reduced or unchanged ABR. The switch was an actual success for almost all of the 30 patients, corroborated by satisfactory clinical and biological results.

Key words: hemophilia, recombinant factor VIII – fusionned with Fc, real-world clinical application

L'hémophilie A est une maladie hémorragique constitutionnelle liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII de la coagulation (FVIII). La sévérité de la maladie est corrélée à l'activité coagulante du FVIII dans le plasma, la forme sévère étant définie par une activité inférieure à 1 % (1 UI.dL⁻¹) [1, 2]. Les manifestations cliniques de la forme sévère sont principalement représentées par des saignements spontanés, à la fois musculaires (hématomes) et articulaires (hémarthroses) dont la répétition peut conduire à l'arthropathie, cause majeure de morbidité chez le patient hémophile [3]. Le traitement standard actuel de l'hémophilie consiste à remplacer le FVIII déficient, par des administrations intraveineuses de concentrés en FVIII, qu'ils soient plasmatiques ou recombinants. L'administration peut se faire soit de manière préventive (prophylaxie) ou à la demande, sachant qu'une prophylaxie précoce est recommandée le plus tôt possible après le diagnostic, classiquement au moment de l'apprentissage de la marche, ceci afin de prévenir la survenue de l'arthropathie hémophilique [4, 5]. Depuis l'automne 2016, est disponible en France le premier facteur VIII à demi-vie prolongée, l'émorocetocog alfa. Il s'agit d'une protéine de fusion qui associe le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante, avec un FVIII recombinant à domaine B délété (rFVIII^{IFc}). Le fragment Fc permet de maintenir la molécule de manière prolongée dans la circulation, via la fixation sur le récepteur Fc néonatal exprimé dans les cellules endothéliales, induisant l'utilisation de la voie de recyclage endogène des IgG, et retardant ainsi la dégradation lysosomale [6-8]. Les deux principaux avantages attendus d'un FVIII à demi-vie prolongée sont d'augmenter le taux résiduel de facteur VIII entre deux injections et de diminuer le nombre d'unités à injecter en prophylaxie, en diminuant particulièrement la fréquence des injections [9, 10]. Dans l'étude de phase 3 A-LONG conduite sur des adultes/adolescents hémophiles sévères préalablement traités, le rFVIII^{IFc} a démontré une bonne efficacité et une tolérance satisfaisante pour la prévention et le traitement des manifestations hémorragiques, en comparaison à un facteur VIII recombinant conventionnel (rFVIII) [11]. Les résultats préliminaires de l'étude d'extension ASPIRE confirment la sécurité et le maintien de taux de saignement

annualisés (annual bleeding rates, ABR) bas en prophylaxie avec des intervalles d'injection prolongés [12]. Enfin, comme pour tout autre concentré en FVIII, il est important de pouvoir doser correctement l'activité coagulante du rFVIII^{IFc} injecté in vivo, notamment lors des chirurgies ou lors de la détermination du taux résiduel en prophylaxie. Concernant les méthodes de dosage, il est aujourd'hui largement reconnu qu'il existe pour l'ensemble des rFVIII, des discordances entre les valeurs d'activité FVIII mesurées par méthode chromométrique, d'une part, et par méthode chromogénique d'autre part [13-15]. Pour le rFVIII^{IFc}, les études ont montré que les performances (précision, justesse) de ces deux techniques étaient tout à fait acceptables, et que les valeurs en chromogénie étaient de l'ordre de 20 à 30 % supérieures à celles mesurées en chromométrie, ces différences étant cliniquement acceptables [16, 17]. Il est donc possible pour le rFVIII^{IFc}, d'utiliser indifféremment l'une des deux méthodes. Le but de cette étude prospective monocentrique, approuvée par le comité d'éthique des hôpitaux universitaires de Strasbourg, est de rapporter les données de vie réelle, à la fois biologiques et cliniques, d'un an d'utilisation du rFVIII^{IFc} chez 30 patients hémophiles A sévères. Ces patients ont bénéficié initialement d'une étude de pharmacocinétique réalisée avec le rFVIII^{IFc}, puis ont été suivis après le switch, ce qui a permis de recueillir et d'analyser un certain nombre de données, exposées dans le présent travail.

Matériels et méthodes

Sélection de la population et critères d'inclusion

Au CRC des maladies hémorragiques constitutionnelles des hôpitaux universitaires de Strasbourg, 51 hémophiles A sévères sont suivis, ces patients bénéficiant soit d'un traitement prophylactique, soit d'un traitement à la demande. Parmi cette population, un switch vers rFVIII^{IFc} a été réalisé dans quatre situations bien précises : les patients traités par FVIII plasmatique (pdFVIII), les patients traités par un FVIII recombinant conventionnel (rFVIII) produit à partir de cellules BHK et amené à ne plus être commercialisé, les patients ayant en moyenne plus d'un saignement par

Tableau 1. Design de l'étude avec les évaluations biologiques et cliniques.

Evaluations	Analyse pharmacocinétique (temps après injection de rFVIII _{IFc})					Suivi	
	T0 (0)	T1 (30 min)	T2 (4 h)	T3 (24 h)	T4 (48 h)	J30 (résiduel)	J90 (résiduel)
Activité FVIII	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteur du FVIII	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vWF:Ag	<input type="checkbox"/>						
TGT	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacité et tolérance clinique						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

mois (ABR > 12) malgré une prophylaxie bien conduite, les patients émettant le souhait de passer au rFVIII_{IFc}. Les résultats sont exprimés en médiane avec valeur minimale et maximale.

Design de l'étude

Le switch du traitement habituel vers le rFVIII_{IFc} a été réalisé après discussion du médecin responsable du CRC-MHC, au cours d'une consultation médicale. Avant son inclusion, chaque sujet potentiellement éligible a reçu des explications très complètes sur les modalités du switch. Le patient a été libre de refuser ou d'accepter le changement thérapeutique. Pour chaque patient, le switch thérapeutique a été précédé par une étude de pharmacocinétique du rFVIII_{IFc}, consistant en pratique, en une injection à une dose identique à celle utilisée lors de la prophylaxie habituelle (32 à 57 UI/kg) après un wash-out de 48h des traitements anti-hémophiliques habituels. Cette étude de pharmacocinétique simplifiée a permis de déterminer le régime de prophylaxie (dose et rythme d'injection). Les patients ont été revus juste avant une nouvelle injection, à 30 et 90 jours après le début du switch (J30 et J90) afin d'évaluer cliniquement l'efficacité, la tolérance de rFVIII_{IFc} et la survenue éventuelle d'effets indésirables imputables au nouveau traitement, et d'ajuster si besoin le régime de prophylaxie. Le design de l'étude est résumé dans le *tableau 1*.

Prélèvements sanguins et plasma pauvre en plaquettes

Les prélèvements sanguins utilisés pour l'ensemble des dosages ont été faits sur tubes Vacutainer® (Becton Dickinson) contenant 0,129 M de citrate trisodique, à l'aide d'aiguilles de 21 ou 23 G. Ils ont ensuite subi deux centrifugations standard successives (à 2 500 g pendant 10 min ; avec décantation entre les 2 centrifugations) afin de récupérer du plasma pauvre en plaquettes (PPP). Les plasmas ont ensuite été aliquotés par échantillons de 1 mL et congelés au sein d'une plasmathèque à - 80 °C, afin de pouvoir être

conservés avant de faire les différents dosages. Les échantillons ont ensuite été décongelés 4 minutes en bain-marie à 37 °C, le jour de la réalisation des dosages.

Dosage du FVIII

Le dosage par méthode chromométrique a été réalisé sur l'automate STA-R Evolution® (Diagnostica Stago) à l'aide des réactifs STA®-C.K. Prest et STA®-Immunodef VIII (Diagnostica Stago). Cette technique a également permis la recherche d'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda [18]. Pour les analyses statistiques, une activité FVIII < 1 % était considérée comme égale à 1 %. Le dosage par méthode chromogénique a été réalisé par trois couples kit réactif/automate différents : Biophen FVIII (Hyphen Biomed)/STA-R Evolution® ; Trinichrom Factor VIII:C (Diagnostica Stago)/STA-R Evolution® ; FVIII Chromogenic (Siemens)/CS-2100i (Sysmex).

Calcul des paramètres pharmacocinétiques

Le taux de récupération, exprimé en % de FVIII par UI.kg⁻¹, a été calculé à partir de la dose injectée et du poids. Les temps passés après l'injection au-dessus du seuil de 5 %, 2 % et 1 % de FVIII ont été évalués grâce au logiciel informatique WAPPS-Hemo, qui permet d'estimer selon un modèle bayésien la courbe pharmacocinétique du patient [19]. Tous les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés à partir des valeurs de résultats de dosage de FVIII obtenues par méthode chromométrique.

Dosage du VWF:Ag

Le dosage du VWF:Ag a été réalisé sur l'automate STA-R Evolution® à l'aide du réactif Liatest® VWF:Ag (Diagnostica Stago).

Test de génération de thrombine

Les TGT ont été réalisés par un seul opérateur, sur le fluorimètre Fluoroskan Ascent FL (Thermo Scientific) avec une lecture à 630 nm, et à l'aide du kit de dosage CAT (Throm-

bin Calibrator/PPP-Reagent LOW/FluCa-kit ; Diagnostica Stago) permettant l'initiation de la génération de thrombine à partir du facteur tissulaire. Le paramètre évalué dans cette étude a été le potentiel thrombine endogène (ETP, nM.min), soit la quantité totale de thrombine formée au cours du test.

Analyses statistiques

La comparaison des résultats obtenus pour chacun des prélèvements entre la méthode chronométrique et les 3 méthodes chromogéniques, a pu être réalisée par régression linéaire (avec calcul du R^2 et du ratio de l'activité FVIII chromogénie/chronométrie), et par le calcul de la différence relative (en %) entre la méthode chronométrique et chromogénique [(chromogénique – chronométrique)/chronométrique x 100].

Des statistiques descriptives, incluant la médiane et les valeurs extrêmes des sous-groupes ont été utilisées pour analyser les données démographiques et caractéristiques des patients, les résultats des dosages de FVIII et de VWF:Ag, les résultats du TGT, et les paramètres pharmacocinétiques. Une étude de la corrélation linéaire avec calcul du coefficient de corrélation de Pearson a été réalisée pour établir d'une part, une relation entre taux de récupération et poids et, d'autre part, une relation entre la demi-vie du rFVIIIc et respectivement le poids, l'âge et le taux basal de VWF:Ag. Une comparaison de la distribution de la demi-vie entre deux populations a également été réalisée par un test de Mann et Whitney, respectivement entre : la population infectée et non-infectée par le VIH, la population infectée et non-infectée par le VHC, la population consommant et ne consommant pas de tabac, la population caucasienne et non-caucasienne, la population ayant une inversion de l'intron 22 versus les autres mutations, la population de groupe sanguin O versus non-O. La significativité statistique a été retenue pour une valeur $p < 0,01$.

Impact et satisfaction des patients, de l'utilisation du rFVIIIc

L'effet du rFVIIIc sur la qualité de vie des patients a été évalué au bout de 3 mois (J90) grâce à un questionnaire élaboré par l'hématologue (tableau 2). Cinq questions à choix simple (non, oui, nous ont permis de déterminer la proportion des patients satisfaits, sachant qu'était considéré comme satisfait un patient répondant à la fois positivement (score à +1) à au moins une question et négativement (score à -1) à aucune des questions, parmi les 5 posées.

Résultats

Population de l'étude

Au total, 30 patients masculins hémophiles sévères ont été inclus dans cette étude entre décembre 2016 et janvier 2018. Sur ces 30 patients ayant bénéficié du switch vers rFVIIIc, 24 (80 %) étaient préalablement traités par pdF-VIII, 2 (6,7 %) étaient sous rFVIII produit sur cellules BHK, 2 (6,7 %) avaient un ABR > 12 malgré une prophylaxie bien conduite, et 2 (6,7 %) émettaient le souhait d'utiliser le rFVIIIc. Les données démographiques et les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3. La majorité des patients dont le génotype est connu ($n = 19$), possèdent un génotype associé à un risque augmenté de développement d'un inhibiteur [20, 21] : 10/19 ont une inversion 22, 2/19 ont une mutation non-sens (exon 14), sachant qu'un antécédent d'inhibiteur à faible titre avait été retrouvé chez un patient. Les patients ayant un traitement à la demande ($n = 5$) avaient durant l'année précédant le switch, consommé 76 916 UI (67 200-81 818) sur 21 jours [18-30] cumulés d'exposition à l'antigène (JCPA), et 1/5 avait une articulation cible. Concernant les patients en prophylaxie ($n = 25$), pendant l'année précédant

Tableau 2. Questionnaire d'évaluation de la qualité de vie après 3 mois d'utilisation du rFVIIIc.

Questions	Réponse possible	Barème
1) Comment évoluent vos douleurs articulaires depuis que vous êtes sous rFVIIIc ?	a) elles diminuent b) elles sont identiques c) elles augmentent	+1 0 -1
2) Comment évolue votre prise de médicaments antalgiques depuis que vous êtes sous rFVIIIc ?	a) elle diminue b) elle est identique c) elle augmente	+1 0 -1
3) Comment évoluent vos activités sportives depuis que vous êtes sous rFVIIIc ?	a) elles augmentent b) elles sont identiques c) elles diminuent	+1 0 -1
4) Comment évolue votre activité physique quotidienne (marche, montée d'escalier...) depuis que vous êtes sous rFVIIIc ?	a) elle augmente b) elle est identique c) elle diminue	+1 0 -1
5) Comment évolue votre rythme d'injection depuis que vous êtes sous rFVIIIc ?	a) il diminue b) il est identique c) il augmente	+1 0 -1

Tableau 3. Données démographiques et caractéristiques des patients.

Données patients	Total (n = 30)
Age, ans, médiane (min – max)	35 (18 – 74)
Poids, kg, moyenne (min – max)	78 (56 – 125)
IMC, kg/m ² , moyenne (min – max)	25 (18 – 37)
<i>Origine ethnique, n (%)</i>	
Blanche	28 (93,4)
Noire	1 (3,3)
Asiatique	0 (0)
Autre	1 (3,3)
<i>Origine géographique, n (%)</i>	
Caucasien	26 (86,7)
Russe	2 (6,7)
Guinée	1 (3,3)
Turque	1 (3,3)
<i>Génotype, n (%)</i>	
Inversion intron 22	10 (33,3)
Mutation intron 21	2 (6,7)
Délétion exon 8	2 (6,7)
Délétion exons 2 et 3	2 (6,7)
Codon stop exon 14	2 (6,7)
Mutation intron 2	1 (3,3)
vWF : Ag, UI/dL, moyenne (min-max)	113 (52 – 225)
<i>Groupe sanguin, n (%)</i>	
A	15 (50)
B	1 (3,3)
O	14 (46,7)
<i>Type de traitement en FVIII</i>	
A la demande, n (%)	5 (16,7)
Dose par injection, médiane en UI/kg(min – max)	52 (40 – 56)
Nombre d'UI consommées dans l'année précédente, médiane (min – max)	76 916 (60 720 – 106 000)
Nombre de JCPA dans l'année précédente, médiane (min – max)	21 (11 – 36)
Patients avec articulation cible, n	1/5
Prophylaxie, n (%)	25 (83,3)
Nombre d'injections par semaine, médiane (min – max)	2 (1 – 3,5)
Dose par injection, UI/kg, moyenne (min – max)	42,3 (32 – 57)
Nombre d'UI consommées dans l'année précédente, médiane (min – max)	342 000 (107 000 – 499 000)
Nombre de JCPA dans l'année précédente, médiane (min – max)	107 (72 – 134)
Patients avec articulation cible, n	3/25
Antécédent d'inhibiteur, n (%)	1 (3,3)
<i>Statut viral, n (%)</i>	
VIH positif	5 (16,7)
VHC positif	14 (46,7)
<i>Indication du switch vers rFVIII Fc, n (%)</i>	
Traitement précédent par pdFVIII	24 (80)
Traitement précédent par rFVIII (BHK)	2 (6,7)
Prophylaxie bien conduite avec ABR > 12	2 (6,7)
Souhait du patient	2 (6,7)

le switch, la dose médiane par injection était de 41 UI/kg (27-57) et le nombre médian d'injection par semaine était de 2 (1-3,5). Ces patients avaient consommé 342 000 UI (107 000-499 000) sur 107 JCPA (72-157), et 3/25 avaient une articulation cible.

Dosage du FVIII

Les dosages de FVIII pour l'ensemble des prélèvements des patients (n = 174) ont été réalisés à la fois par la méthode chronométrique et les 3 méthodes chromogéniques (détaillées précédemment). Nous retrouvons pour les activités de FVIII, une bonne corrélation entre la méthode chronométrique et chacune des méthodes chromogéniques ($R^2 > 0,96$) avec un ratio de l'activité FVIII chronométrique/chromogénie proche de 1, compris entre 1,06 et 1,17 (figures 1A, 1B, 1C). Pour les 3 techniques chromogéniques, les activités de FVIII étaient globalement supérieures à celles mesurées en chronométrie. En effet, comparées à la chronométrie, les valeurs en chromogénie étaient en moyenne (écart-type) supérieures de 24 % (2,1 %), 22 % (4,5 %) et 6 % (2,7 %), respectivement pour les techniques Hyphen Biomed, Diagnostica Stago, et Siemens.

Recherche d'inhibiteur du FVIII

Aucun inhibiteur du FVIII n'a été mis en évidence chez nos patients, que ce soit initialement (avant l'instauration du switch) ou dans le suivi du traitement par rFVIII Fc.

Paramètres pharmacocinétiques

Le taux de récupération et la demi-vie obtenus ont été respectivement de 2,65 % par UI.kg⁻¹ (1,85 – 4,56) et 14,3 heures (11,7 – 31,2). Concernant les temps passés au-dessus des seuils de 5 %, 2 % et 1 % de FVIII, ils ont été respectivement, de 62 heures (42,7 – 148,0), 85 heures (61,7 – 198,0), et 105 heures (81,2 – 225). Ces résultats sont représentés sur les figures 2A et 2B.

Test de génération de thrombine

Nous avons d'abord évalué les valeurs de référence de notre technique à l'aide de 20 sujets sains. Pour l'ETP, la valeur médiane se situe à 1517 nM.min (1320-1780).

Les valeurs d'ETP obtenues pour les patients à T0 et T4 de la cinétique, ainsi qu'à J30 et J90 post-switch sont disponibles dans le tableau 4 et sont comparées aux valeurs d'activité FVIII. Les prélèvements ont été réalisés chez les patients nouvellement switchés avant leur prochaine injection, le délai entre le prélèvement et la dernière injection (50 à 168 heures) ainsi que leur dose injectée (32 à 57 UI/kg) étaient variables.

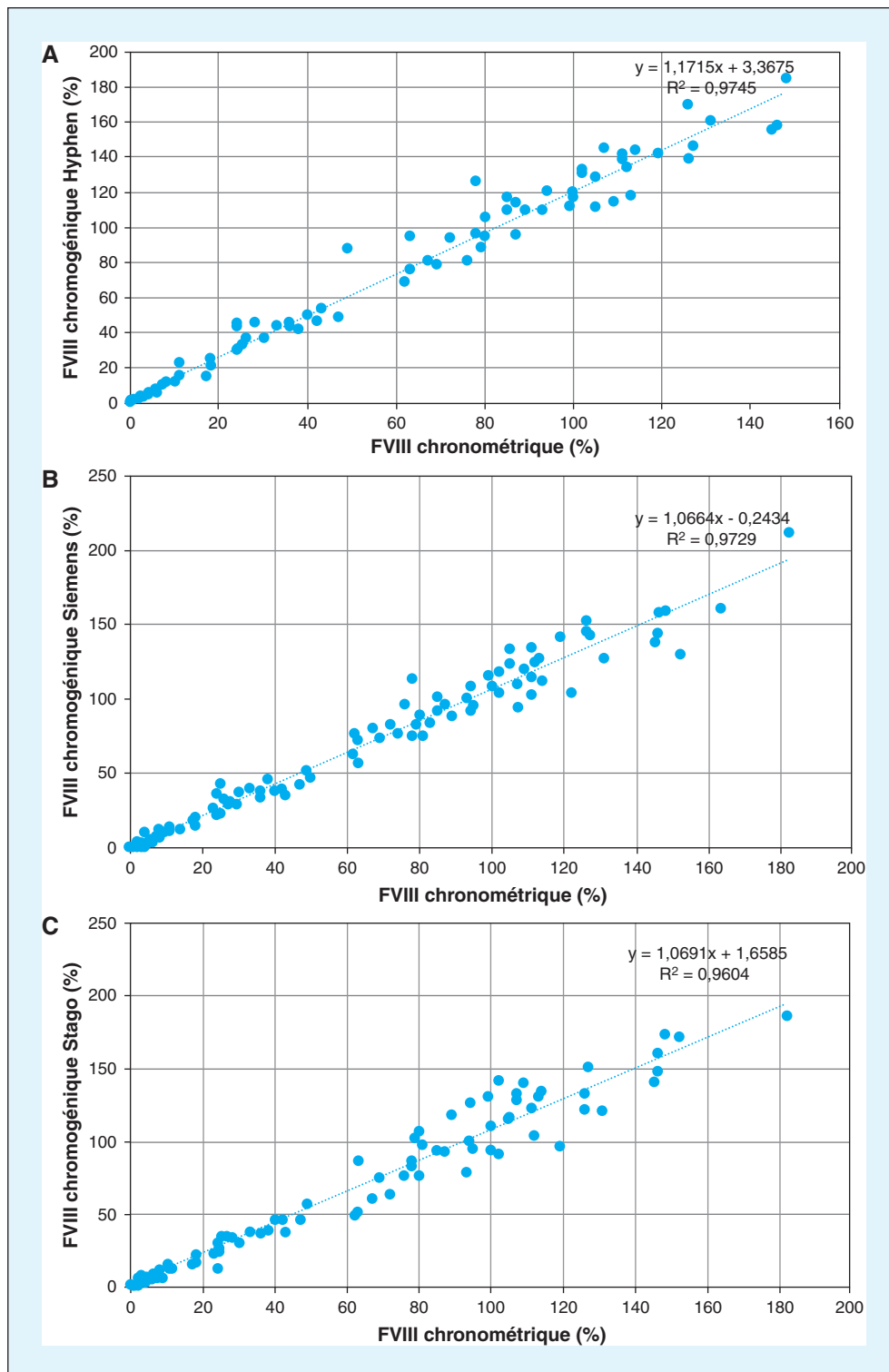


Figure 1. A : Régression linéaire entre les valeurs des dosages du FVIII par méthode chromométrique et méthode chromogénique Hyphen Biomed (Biophen FVIII). **B :** Régression linéaire entre les valeurs des dosages de FVIII par méthode chromométrique et méthode chromogénique Siemens (FVIII Chromogenic). **C :** Régression linéaire entre les valeurs des dosages de FVIII par méthode chromométrique et méthode chromogénique Diagnostica Stago (Trinichrom Factor VIII :C).

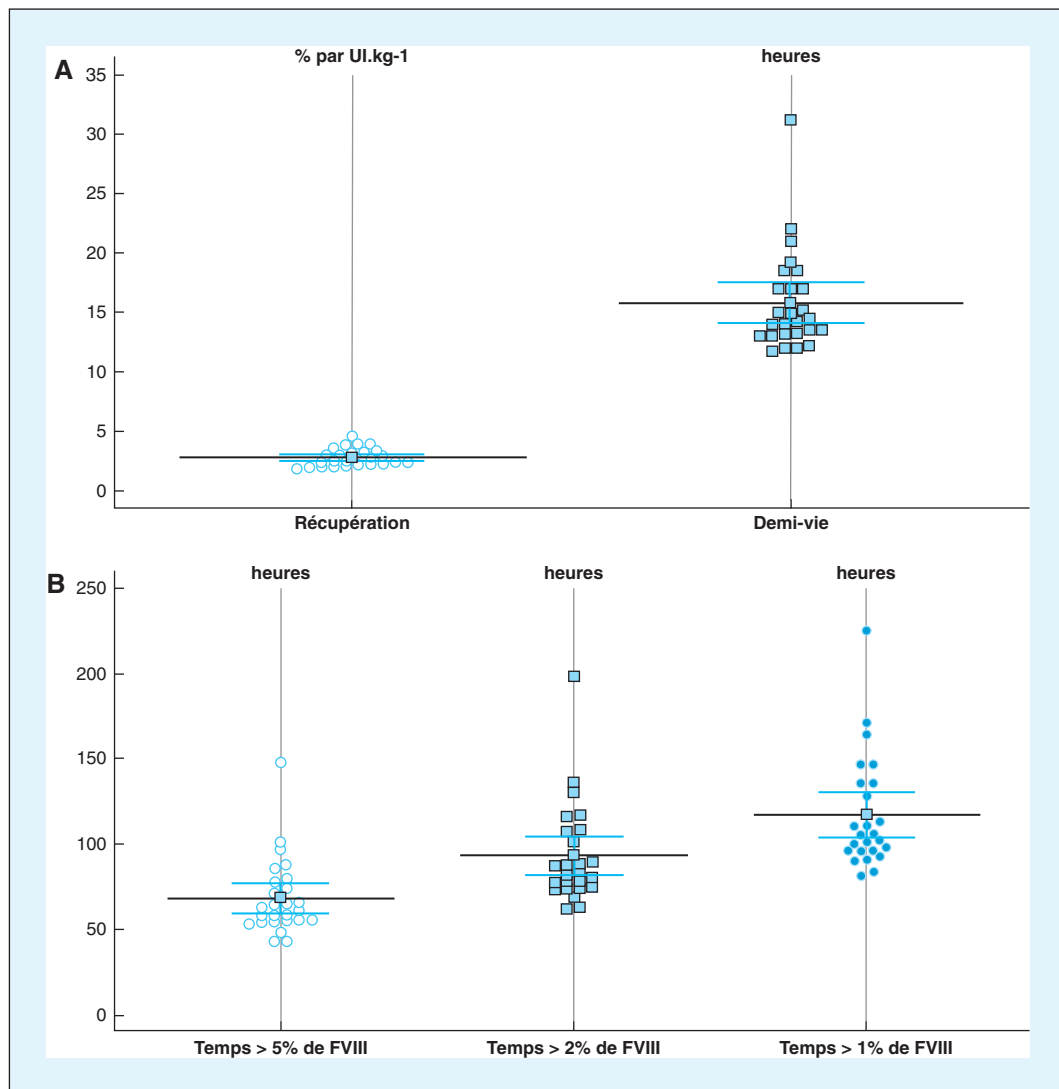


Figure 2. **A** : Répartition des valeurs du taux de récupération et de la demi-vie. **B** : Répartition des valeurs des temps > 5 %, > 2 %, et > 1 % de FVIII.

Tableau 4. Relevé des valeurs de l'ETP du TGT et de l'activité FVIII en fonction du temps.

Temps de mesure	Cinétique T0	Cinétique T4	J30	J90
Nombre de patients	30	30	30	25
ETP (nM.min)	563	1138	852	890
Médiane (min – max)	(214 – 1 613)	(420 – 1 813)	(494 – 1 506)	(492 – 1 780)
FVIII (%)	2	5,5	6	5
Médiane (min – max)	(< 1 – 4)	(< 1 – 24*)	(< 1 – 32**)	(< 1 – 23*)

* : patient avec demi-vie à 31h, ** injection de 50 UI/kg 50h avant le prélèvement.

Corrélation entre le taux de récupération et poids

Une forte corrélation linéaire a été observée de manière significative ($p < 0,001$) entre le taux de récupération (UI.kg^{-1}) et le poids des patients (kg), le R^2 de Pearson étant estimé 0,691.

Corrélation entre demi-vie et respectivement poids, âge, et taux basal de VWF:Ag

Aucune corrélation linéaire n'a pu être mise en évidence entre la demi-vie et le poids ou entre la demi-vie et l'âge, les R^2 de Pearson estimés étant respectivement de -0,101 et 0,44 avec des $p > 0,01$ (respectivement 0,589 et 0,015). Cependant, une forte corrélation linéaire a pu être mise en évidence entre la demi-vie et le taux basal de VWF:Ag, avec un R^2 de Pearson estimé à 0,736 ($p < 0,0001$).

Comparaison de la distribution de la demi-vie entre deux populations de patients

Aucune différence significative ($p > 0,01$) sur la demi-vie n'a été observée entre la population infectée et non infectée par le VIH, la population infectée et non infectée par le VHC, la population consommant et ne consommant pas de tabac, la population caucasienne et non caucasienne, la population ayant une inversion de l'intron 22 versus les autres mutations, la population de groupe sanguin O versus non-O.

Impact de l'utilisation du rFVIII Fc et satisfaction des patients

Praticabilité du kit d'injection

Tous les patients soulignaient la bonne praticabilité du kit, avec un faible volume d'injection. Cependant, bien que les aiguilles soient fabriquées en acier inoxydable avec triple biseau qui leur confère une excellente qualité de pique, tous signalaient le caractère traumatisant de l'injection. Cette aiguille de 23 G est commune à tous les pays de la Communauté européenne.

Événements indésirables

Habituellement, les effets indésirables observés lors de l'utilisation du rFVIII Fc sont des effets secondaires « classiques » des médicaments injectables comme des céphalées, sensation de froid et de chaud, vertige, dysgueusie, bradycardie, hypertension, toux, douleur abdominale, éruption cutanée et arthralgie. Certains des patients ont ressenti des effets secondaires. Ainsi, un patient a présenté une sensation de lipothymie (hypotension, faiblesse généralisée) 6h après sa première injection. Cette sensation a disparu au bout de quelques heures et ne s'est pas reproduite aux injections suivantes. Deux autres patients ont décrit une fatigue importante dans les heures qui suivaient l'injection

et qui s'estompait au bout de 24h. Cette sensation de fatigue n'était pas constante, mais se répétait de manière aléatoire et n'était associée à aucun autre signe fonctionnel. Enfin, un dernier patient a présenté des myalgies aux membres supérieurs, sans signe articulaire ni infectieux associé. Ces myalgies sont survenues 24h après l'injection effectuée lors de la réalisation de la pharmacocinétique.

Manifestations intercurrentes

Non imputable au rFVIII Fc, un patient a développé une poussée de sclérose en plaques 4 mois après l'introduction du produit, soit 9 mois après la première poussée. Il s'agissait de la 3^e poussée chez ce patient, caractérisée par un épisode de déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs. Enfin, sans imputabilité formelle au rFVIII Fc, un deuxième patient a présenté des arthralgies mal systématisées et migratrices 15 jours après le début du traitement. À noter un changement du traitement antirétroviral avec introduction d'une nouvelle molécule au moment de l'apparition de ces arthralgies. Bien que les effets secondaires de cet antiviral de type inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) soient nombreux, les arthralgies ne sont pas décrites de manière spécifique. Néanmoins, la chronologie de l'apparition de ces dernières nous fait plutôt incriminer le traitement antirétroviral, comme les arthralgies ont régressé lors de son arrêt.

Efficacité clinique et satisfaction des patients

Un questionnaire présenté sur le *tableau 2* a été soumis aux patients afin d'évaluer leur qualité de vie. Sur les 30 patients, nous avons individualisé : un patient pour lequel nous avons considéré que le switch vers rFVIII Fc a été un véritable échec, un patient insatisfait qui incriminait le rFVIII Fc dans la survenue d'arthralgies (score à -1), 9 patients qui n'avaient pas d'opinion précise quant à l'efficacité (score à 0), et 19 patients qui étaient satisfaits de leur changement thérapeutique (score à +1 ou plus, sans réponse à score négatif). Ces résultats figurent dans le *tableau 5*. Chez le patient en échec, nous avons dû interrompre le traitement par rFVIII Fc au bout de 3 semaines en raison d'un inconfort articulaire global et de la survenue de deux épisodes d'hémarthrose à moins de 36h d'une injection. Les données pharmacocinétiques de ce patient étaient considérées comme moyennes, avec une demi-vie à 13,5h, un temps passé au-dessus de 5 %, 2 % et 1 % de FVIII estimé respectivement à 43h, 63h et 83h. l'ETP du TGT à J30 était à 574 nM.min.

Le patient insatisfait a rapporté des arthralgies distales 3 mois après le début du switch, ces manifestations n'étaient pas en rapport avec des hémarthroses, et étaient concomitantes à un changement de son traitement antirétroviral.

Les 9 patients indifférents n'ont pas signalé un quelconque changement sur le plan général ou articulaire depuis leur switch. Ils n'avaient pas de manifestations hémorragiques

Tableau 5. Réponses au questionnaire sur la qualité de vie.

	Question 1	Question 2	Question 3	Question 4	Question 5
Patient insatisfait n = 1	-1	0	0	0	0
Patient sans opinion n = 5	0 (5/5)	0 (5/5)	0 (5/5)	0 (5/5)	0 (5/5)
Patient satisfait n = 19	+1 (7/19) 0 (12/19)	+1 (1/19) 0 (18/19)	+1 (9/19) 0 (10/19)	+1 (16/19) 0 (3/19)	+1 (9/19) 0 (10/19)

notoires avec leur produit conventionnel et aucun n'avait d'articulation cible. La demi-vie médiane était de 14,2h (12 – 18) avec un temps moyen passé au-dessus de 5 %, 2 % 1 % de FVIII respectivement de 80h, 110h et 136h. Les ETP du TGT à J30 étaient à 584 nM.min (502 – 628). Enfin, les 19 patients satisfaits rapportaient une amélioration significative de leur qualité de vie, ressentant moins de douleurs articulaires avec une diminution des prises d'antalgiques, et un déverrouillage matinal moins long. Ils ont repris une activité physique plus importante depuis l'introduction du traitement. Concernant les paramètres pharmacocinétiques, leur demi-vie était à 16h (12 – 31) et le temps passé au-dessus de 5 %, 2 % et 1 % de FVIII était estimé respectivement à 70h, 95h et 119h, ces résultats restant superposables à ceux de la cohorte globale. Néanmoins, il est intéressant de noter que leur ETP à J30 était de 1 188 nM.min (494 – 1 506), soit quasiment le double de l'ETP du patient en échec.

Évolution du rythme d'injection et de la consommation en FVIII injecté

Pour les patients en prophylaxie, la dose d'injection avec les produits conventionnels était de 41 UI/kg (27 – 57) et un nombre d'injections de 2 par semaine (1 – 4). Après le switch par rFVIIIc, on relevait à la visite de contrôle à J90 une réduction du nombre d'injections chez 52 % des patients. En effet, avant le passage à rFVIIIc, le nombre moyen d'injections par semaine était de 2,83, alors qu'il n'est plus que de 1,1 sous rFVIIIc.

Concernant la consommation en FVIII injecté, nous l'avons évaluée chez 6 patients en prophylaxie ayant utilisé le rFVIIIc pendant 1 an, puis nous l'avons comparée à l'utilisation du FVIII conventionnel dans l'année précédente. Le nombre de JCPA était de 134 (57 – 192) sous FVIII conventionnel, contre 79 (39 – 166) pour le rFVIIIc, avec en moyenne une réduction de 29 % ($p = 0,031$ selon Wilcoxon). Parallèlement le nombre annuel d'UI consommées était pour le FVIII conventionnel de 297 500 UI (228 000 – 834 000), contre 253 000 UI (117 000 – 728 000) pour le rFVIIIc, soit une réduction moyenne de 21 % ($p = 0,031$ selon Wilcoxon). Ces résultats encourageants (détaillés dans le *tableau 6*) n'intéressent qu'un faible

nombre de patients et méritent confirmation sur l'ensemble de la cohorte.

Évolution des ABR

Sur les 6 patients ayant utilisé le rFVIIIc pendant 1 an, nous avons également comparé les ABR par rapport à l'année précédente sous facteur VIII conventionnel. Deux patients n'avaient pas saigné sous FVIII conventionnel, et n'ont pas décrit de saignements après le switch par rFVIIIc. Un patient avec un ABR initial à 1 est resté inchangé après le switch. Un patient avec un ABR initial à 2, n'a pas décrit de saignement sous rFVIIIc. Un patient est passé d'un ABR de 5 sous FVIII conventionnel, à un ABR de 1 sous rFVIIIc. Enfin, un dernier patient avec une articulation cible, est passé d'un ABR de 8 à 1 (hémarthroses). À noter que sous FVIII conventionnel, ses hémarthroses avaient été résolues avec 4 injections ou plus, tandis qu'après le switch, l'hémarthrose décrite a nécessité 3 injections de rFVIIIc. Ces données sont décrites dans le *tableau 6*.

Discussion

Notre étude basée sur des données de l'utilisation du rFVIIIc en vie réelle est, à notre connaissance, la deuxième publiée à ce jour après celle de Wang *et al.* Cette étude portait sur 17 hémophiles A traités par rFVIIIc et 19 hémophiles B traités par rFIXc, où l'évolution, entre pré- et post-switch, des ABR, du schéma de prophylaxie et de la consommation en FVIII, a été étudiée [22]. Par ailleurs, des résultats préliminaires sur 139 hémophiles A ou B ont également été publiés dans une lettre à l'éditeur par Kee-panasseri *et al.*, décrivant l'évolution de la consommation en FVIII entre pré- et post-switch [23].

Notre étude permet d'apporter en plus de ces éléments, un certain nombre de données supplémentaires, qu'elles soient biologiques (comparaison des méthodes de dosage de FVIII, réalisation du TGT, paramètres pharmacocinétiques) ou cliniques (satisfaction des patients, description des événements indésirables et des manifestations intercurrentes).

Tableau 6. Comparaison du schéma prophylactique et de l'efficacité clinique entre l'année précédant et l'année suivant le switch (n = 6).

Patient	Evolution du schéma de prophylaxie après le switch	Nombre JCPA		Nombre d'UI consommées (x 10 ³)		ABR		Nombre d'injections/événement hémorragique	
		Avec rFVIII (2016)	Avec rFVIIIIFc (2017)	Avec rFVIII (2016)	Avec rFVIIIIFc (2017)	Avec rFVIII (2016)	Avec rFVIIIIFc (2017)	Avec rFVIII (2016)	Avec rFVIIIIFc (2017)
1	Inchangé	192	166	834	728	8	1	≥4	3
2	Espacement des injections	57	39	228	117	1	1	1	1
3	Espacement des injections	156	98	468	441	0	0	-	-
4	Espacement des injections	156	60	240	168	0	0	-	-
5	Inchangé	113	106	339	318	5	1	2	2
6	Espacement des injections	64	47	256	188	2	0	2	-

Tout d'abord, notre centre n'avait jusqu'à présent jamais réalisé d'étude pharmacocinétique aussi complète que pour le rFVIII. La demi-vie moyenne du rFVIIIIFc calculée chez nos patients était plus faible que celle observée dans l'étude A-LONG (15,8h vs 19,0h). Après injection d'une dose variable de rFVIIIIFc 42 UI/kg (32-57), le temps moyen passé au-dessus de 5 %, 2 % et 1 % de FVIII était quasiment de 3, 4 et 5 jours respectivement, sachant que le temps passé au-dessus de 1 % était identique à celui observé dans l'étude A-LONG (117,6 h) après injection d'une dose fixe de 50 UI/kg [11]. Il est également important de noter la forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques chez nos patients, nous confortant dans la réalisation d'une cinétique individualisée afin de décider du régime de prophylaxie. La même approche a été retenue dans l'étude de Wang *et al.* [22]. Pour le dosage de FVIII, les différences observées entre la méthode chromométrique et les méthodes chromogéniques sont acceptables, ce qui permet en pratique quotidienne l'utilisation indifférente des deux types de méthodes. Ces différences sont notamment liées à une variabilité dans la méthodologie et la composition des réactifs (origine des facteurs de la coagulation, nature et concentration des phospholipides, type de diluant, etc.) [16, 17]. Pour l'ETP du TGT, nos valeurs normales sont analogues à celles observées dans l'étude de Dargaud *et al.* utilisant une méthodologie de TGT comparable, et où l'ETP normal (moyenne +/- SD) a été évalué à 1495 +/- 175 nM.min sur 40 sujets normaux [24]. Dans cette étude, l'ETP (moyenne +/- SD) d'un hémophile sévère, modéré et mineur a été évalué respectivement à 394 +/- 186 nM.min, 657 +/- 205 nM.min et 1 083 +/- 388 nM.min. Il est décrit également que 33/34 hémophiles A avec un profil hémorragique sévère avaient un ETP < 50 % par rapport à l'ETP normal moyen. Au vu de ces données et des résultats observés à J30 et J90 (tableau 4), nous pouvons considérer qu'avant une nouvelle injection, nos patients s'apparentaient globalement à des hémophiles modérés voire mineurs, que ce soit avec les résultats du TGT (ETP moyen à J30 et J90, respectivement à 867 nM.min et 924 nM.min) ou avec les résultats d'activité FVIII (activité moyenne à J30 et J90, respectivement à 7,7 et 6,2 %). Cependant, il nous a semblé que l'ETP du TGT était mieux corrélé à l'expression clinique que l'activité FVIII. En effet, parmi les 19 patients considérés comme satisfaits du switch par rFVIIIIFc (amélioration significative de la qualité de vie), 4 avaient même en résiduel à J30, un ETP considéré comme normal alors que l'activité en FVIII restait celle d'un hémophile mineur. Au contraire, le patient en échec (augmentation des manifestations hémorragiques et diminution de la qualité de vie) avait un ETP à J30 relativement faible, considéré comme celui d'un hémophile modéré voire sévère, alors que l'activité en FVIII associée était celle d'un hémophile mineur, donc tout à fait acceptable (15 %). À l'inverse, un patient nettement

amélioré sur le plan clinique après le switch, montrait un ETP à 494 nM.min, ceci sans explication. Toutefois, il est difficile d'émettre une conclusion générale sur ces résultats. L'interprétation de ce test devrait en effet plutôt être individuelle et prudente, le TGT restant un outil de recherche dont l'intérêt doit être confirmé sur un plus grand nombre de patients.

Nous avons pu mettre en évidence chez nos patients une forte corrélation linéaire entre le taux de récupération et le poids. Une corrélation importante entre la demi-vie du rFVIII-Fc et le taux basal de VWF:Ag a également été observée. Ceci était prévisible étant donné le rôle protecteur et stabilisateur du VWF sur le FVIII dans la circulation sanguine. Une telle observation avait déjà été décrite pour le rFVIII-Fc dans des travaux précédents [16, 25]. De plus, le taux de VWF:Ag étant dépendant du groupe sanguin, nous nous attendions à retrouver une demi-vie plus faible chez les patients de groupe O par rapport aux autres. Cependant, la différence observée (14.6h vs 16.9h) n'était pas significative, probablement liée à la faible population étudiée.

Concernant enfin l'impact sur la pratique clinique, l'efficacité, et la satisfaction chez nos patients de l'utilisation du rFVIII-Fc, nous notons tout d'abord qu'un espacement des injections a été rendu possible chez plus de la moitié d'entre eux, avec une qualité de vie identique voire augmentée, et avec un impact potentiellement économique et financier lié à une consommation plus faible en FVIII injecté. Ceci est corroboré par les résultats obtenus sur les 6 premiers patients exposés pendant une année complète au rFVIII-Fc, avec une baisse moyenne de 22 % en FVIII consommé par rapport à l'année précédente sous FVIII conventionnel. Ces observations sur le régime de la prophylaxie et sur la consommation en FVIII injecté confirment celles observées dans les études précédentes d'utilisation clinique du rFVIII-Fc [22, 23]. Sur les 6 patients précédents, l'efficacité clinique par l'évolution des ABR entre pré- et post-switch a pu également être analysée. Nous notons des résultats satisfaisants, avec pour une moitié d'entre eux, un maintien de l'ABR (initialement faible ou nul), et pour l'autre moitié une diminution relativement importante de l'ABR. Ces résultats préliminaires semblent rejoindre ceux de Wang *et al.* [22] mais nécessitent d'être confirmés sur l'ensemble de la population étudiée. Concernant enfin la satisfaction des patients, notre population est très majoritairement satisfaite (19/30) ou indifférente (9/30) du switch, sachant qu'un seul véritable échec a été répertorié, celui-ci nécessitant le retour à un FVIII conventionnel.

Conclusion

Cette étude de vie réelle sur le switch de 30 patients hémophiles A sévères vers le rFVIII-Fc, a démontré des résultats

tout à fait satisfaisants, à la fois sur le plan biologique et clinique. On note tout particulièrement l'absence de développement d'inhibiteur, ainsi que la très bonne tolérance du produit avec une opinion sur celui-ci très majoritairement favorable chez nos patients. De plus, l'impact économique positif sur la consommation en FVIII injecté nous semble également un critère important à prendre en compte. Tout ceci nous conforte dans l'utilisation du rFVIII-Fc pour de prochains patients au sein de notre centre. Nous préconisons d'ailleurs pour les futurs switches, de réaliser au préalable une pharmacocinétique individualisée afin d'adapter au cas par cas la posologie du traitement, et de rechercher un inhibiteur du FVIII avant et après le switch. La limite principale de cette étude étant le faible nombre de patients inclus, il serait intéressant de confirmer ces observations dans d'autres études de vie réelle et sur de plus larges populations de patients.

Liens d'intérêts : D. Desprez et L. Sattler ont été invités à des conférences ainsi qu'en qualité d'auditeur pour Swedish Orphan Biovitrum (Sobi). Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, on behalf of the Factor VIII, Factor IX Sub-committee. Definitions in Hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 560.
- Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, the Orthopaedic Outcome Study Group. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994 ; 236 : 391-9.
- Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016 ; 388(10040) : 187-97.
- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015 ; 125 : 2038-44.
- 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 : 535-44.
- Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther* 2013 ; 13(9) : 1287-97.
- Dumont JA, Liu T, Low SC, Zhang X, Kamphaus G, Sakorafas P, *et al.* Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood* 2012 ; 119 : 3024-30.
- Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7(9) : 715-25.
- Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 2001 ; 7 : 392-6.

10. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens. FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia* 2016 ; 22(3) : 389-96.
11. 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 : 317-25.
12. 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. *Haemophilia* 2016 ; 22 : 72-80.
13. Lusher JM, Hillman-Wiseman C, Hurst D. In vivo recovery with products of very high purity—assay discrepancies. *Haemophilia* 1998 ; 4 : 641-5.
14. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2002 ; 28 : 247-56.
15. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman KD. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J Thromb Haemost* 2015 ; 14 : 248-61.
16. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, *et al.* Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012 ; 119 : 3031-7.
17. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, Bardan S, Buyue Y, Kamphaus GD, *et al.* Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia* 2014 ; 20 : 294-300.
18. Haute autorité de santé. Biologie des anomalies de l'hémostase. Tome V : recherche et titrage d'un inhibiteur contre les facteurs antihémothiques – Rapport d'évaluation technologique. HAS, 2011.
19. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, *et al.* Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study protocol. *JMIR Res Protoc* 2016 ; 5(4) : e239.
20. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, *et al.* F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012 ; 119(12) : 2922-34.
21. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, Driggers J, Payne A, Kelly FM, *et al.* Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators, F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia* 2012 ; 18(3) : 375-82.
22. Wang C, Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018 Feb 5.[Epub ahead of print].
23. 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) : e365-7.
24. Dargaud Y, Béguin S, Lienhart A, Al Dieri R, Trzeciak C, Bordet JC, *et al.* Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost* 2005 ; 93(3) : 475-80.
25. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenburg J, Srivastava A, Quon DV, *et al.* Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12(11) : 1788-800.