

Comprendre l'hémophilie et ses traitements pour mieux accompagner les patients

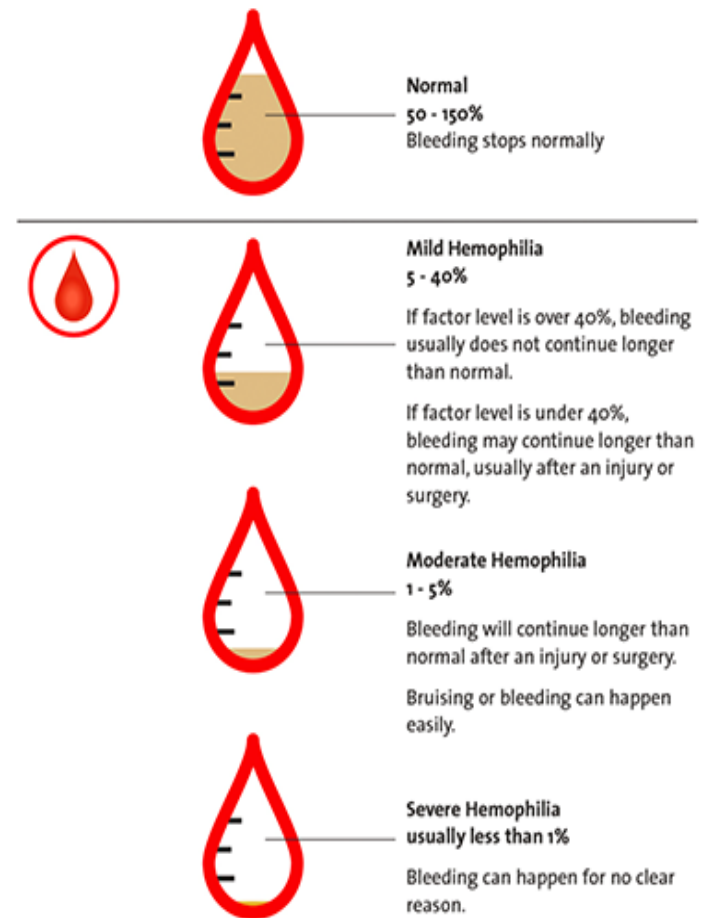
Dr. Susan Cortez Clemente

Service d'hématologie

Mai 2026

Hémophilie

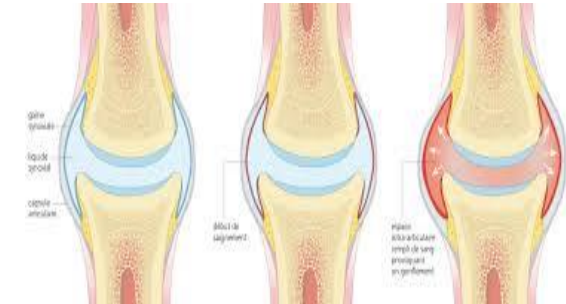
- Maladie génétique rare liée au chromosome X
- Dans environ 1/3 des cas il n'y a pas d'histoire familiale positive
- Hémophilie A: Déficit en FVIII
- Hémophilie B: Déficit en FIX



Manifestations cliniques

Hémorragies musculaires et articulaires

Les coudes, les genoux et les chevilles sont les plus sensibles à l'hémarthrose aiguë.



Bleeding
into joints



Prolonged bleeding
from cuts or injuries



Nosebleeds



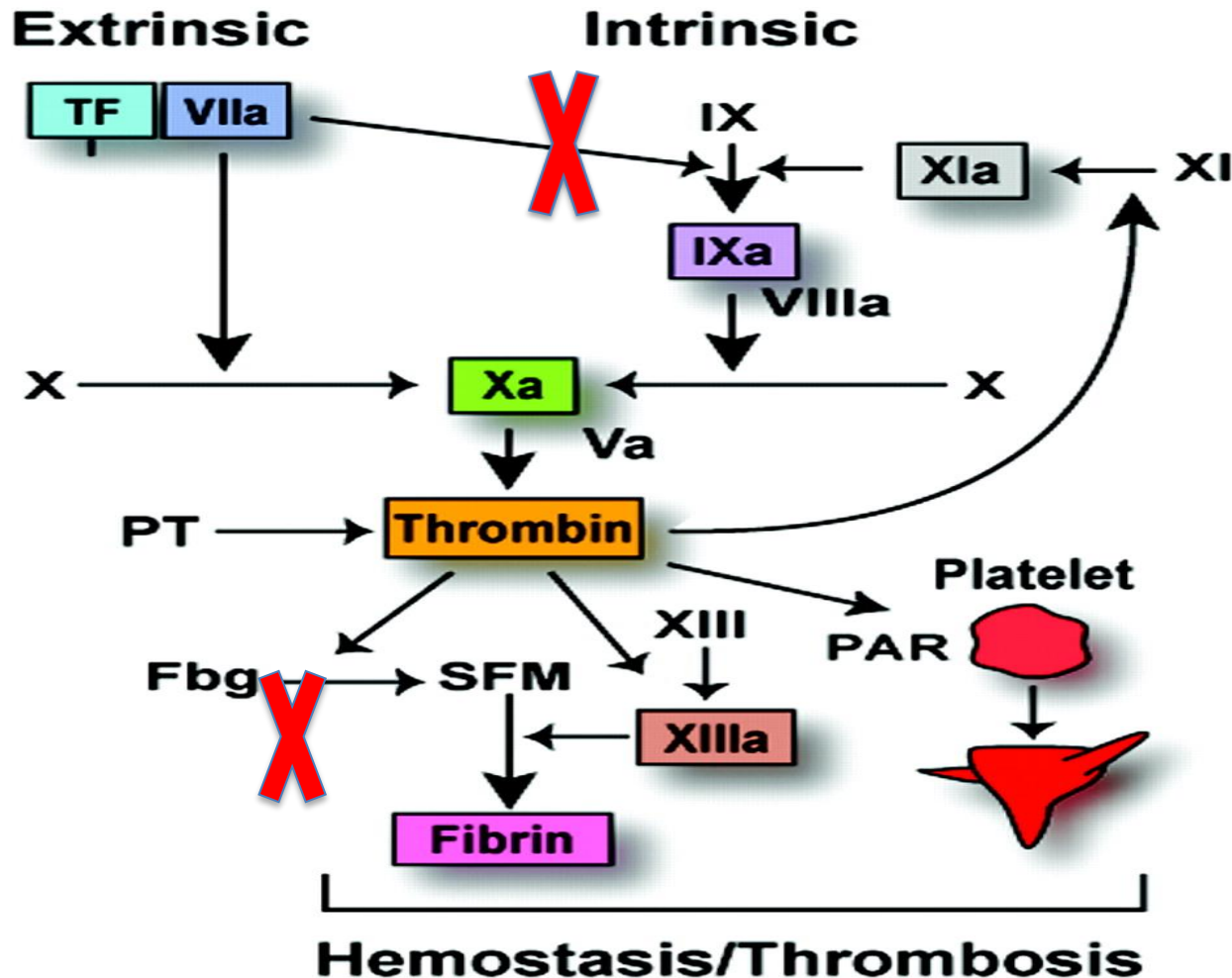
Bruising

But symptoms vary depending on the severity of the disease.

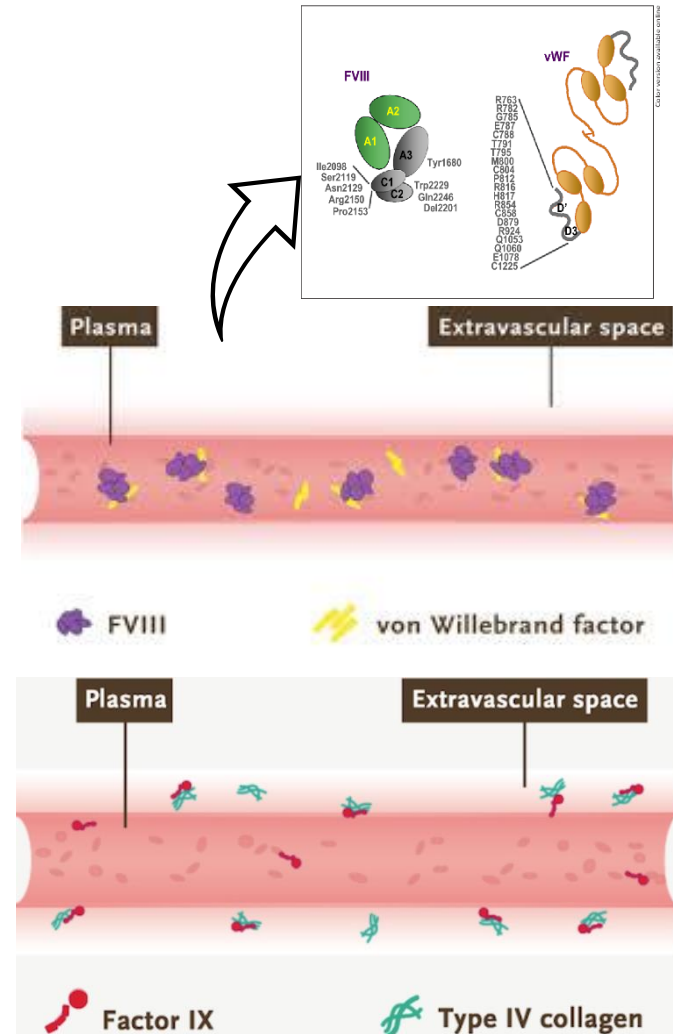
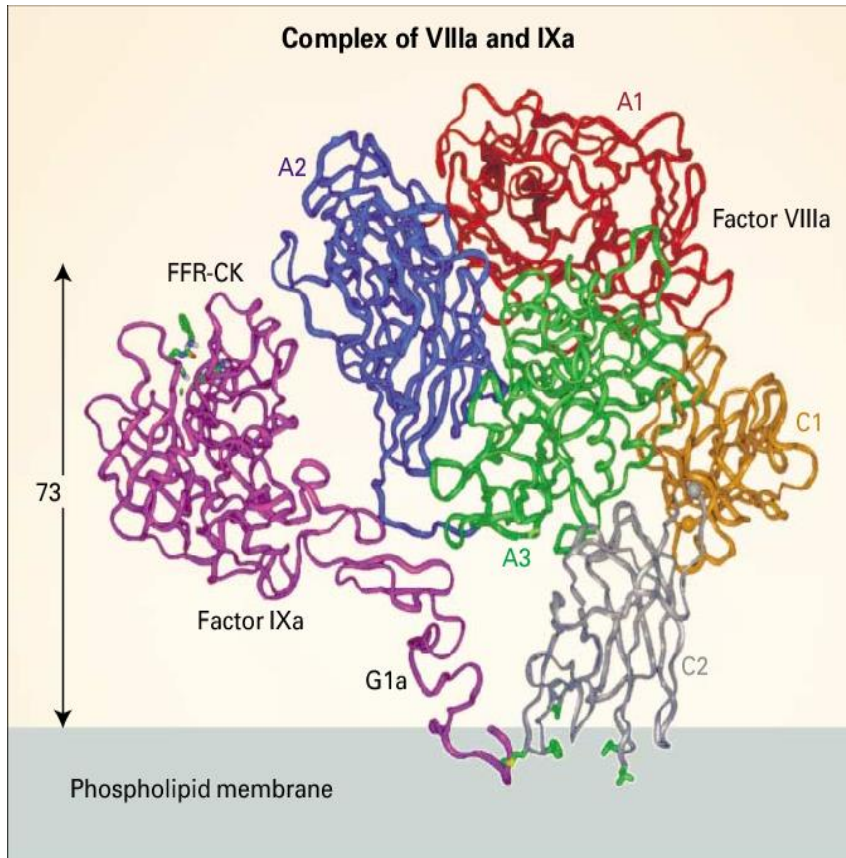
Situation de l'hémophilie au Luxembourg

- Prévalence habituelle hémophilie A + B $\approx$ **15 à 25 patients pour 100 000 hommes** (80-100 patients Hémophiles).
- Données épidémiologiques peu nombreuses.
- Estimation: 18 patients adultes avec hémophilie sévère (16 HA et 2 HB) et 4 patients pédiatriques
- Hémophilie A environ **80 % des cas**, Hémophilie B plus rare
- Soutien associatif : Association Luxembourgeoise des Hémophiles a.s.b.l.
- Organisation basée sur un modèle **mixte : local + centres spécialisés étrangers**
- **L'approvisionnement des traitements pour l'hémophilie** est centralisé au Luxembourg (pharmacie CHL)

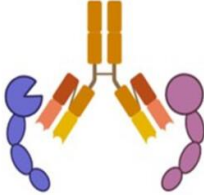
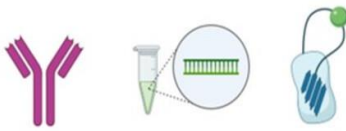
Coagulation



Structure du FVIII et FIX



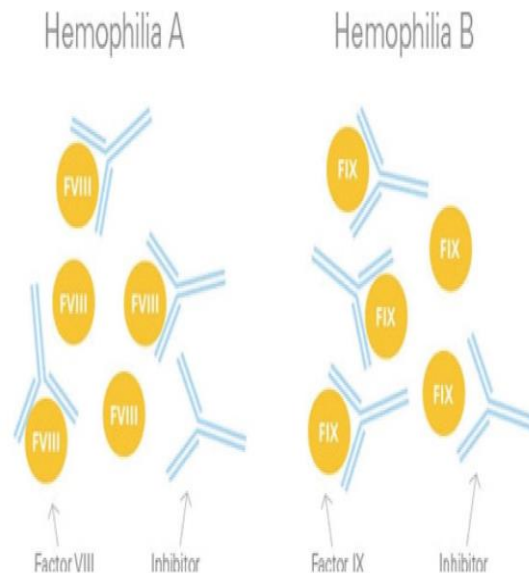
Traitement

Clotting factor concentrates	Bispecific antibodies	Rebalancing agents	Gene therapies
 Plasma-derived Recombinant • Standard half-life (SHL) • Extended half-life (EHL)		 Antibody siRNA Serpin	 AAV-based Lentiviral-based CRISPR/Cas9
Ongoing therapeutic trials	Ongoing therapeutic trials	Ongoing therapeutic trials	Ongoing therapeutic trials
Hemophilia • EHL FVIII • rFVIIa • FX activator (STSP-0601)	Hemophilia • FVIIIa mimetics • Emicizumab • Mim8 • NXT007	Hemophilia • Anti-TFPI antibodies (e.g., concizumab, marstacimab) • Antithrombin siRNA (fitusiran) • Serpin inhibiting APC (SerpinPC) • Anti-APC antibody (SR604)	Hemophilia • AAV-based • Lentiviral vector-based • <i>In vivo</i> CRISPR/Cas9 (REGV131-LNP1265) • <i>Ex vivo</i> CRISPR/Cas9 (BE-101)
VWD • pdVWF • rVWF		VWD • Anti-Protein S (VGA039)	
RBDs • pd-FXIII	RBDs • FVIIa/TLT-1 bispecific ab (HMB-001)		

Traitements substitutifs Concentrés de Facteur

Key known properties

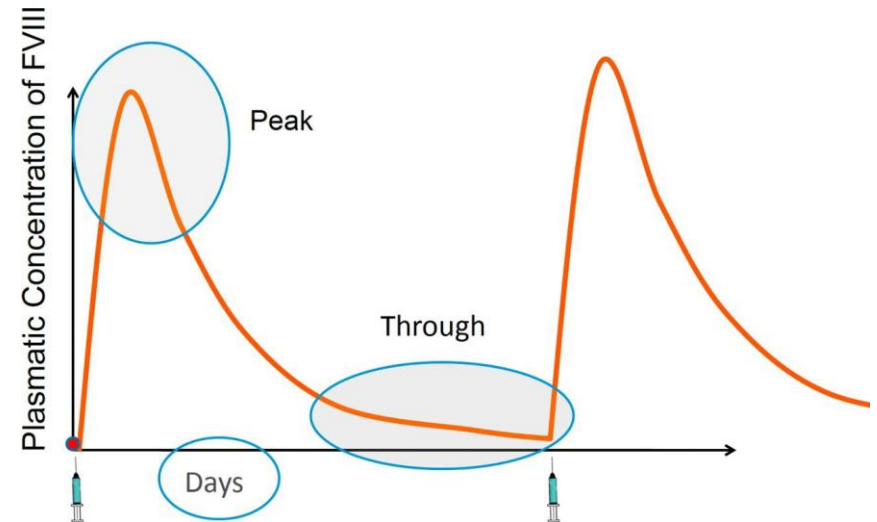
- Mechanism of action
- Established haemostatic efficacy
- Proven safety excepting inhibitor development
- Low inter-individual variability in haemostatic response
- Highly predictable effect
- Ubiquitous use by all patients
- Reversible and transitory effect
- No particular precautions required



Immunogénicité

Facteurs à demi-vie standard

- Demi-vie FVIII 8–12 heures (injections 3-4x/semaine)
- Demi-vie pour le FIX $\approx$ 18–24 h (injections 2-3x/semaine)
- Dégradation enzymatique
- Clairance rénale rapide



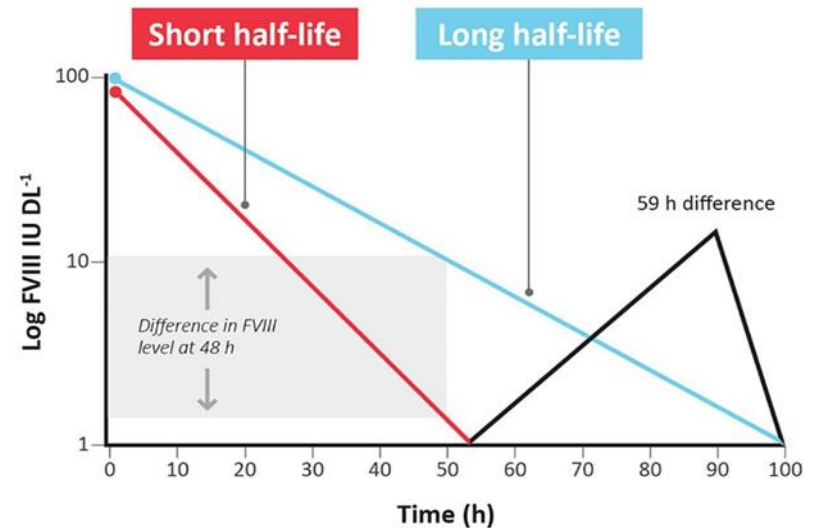
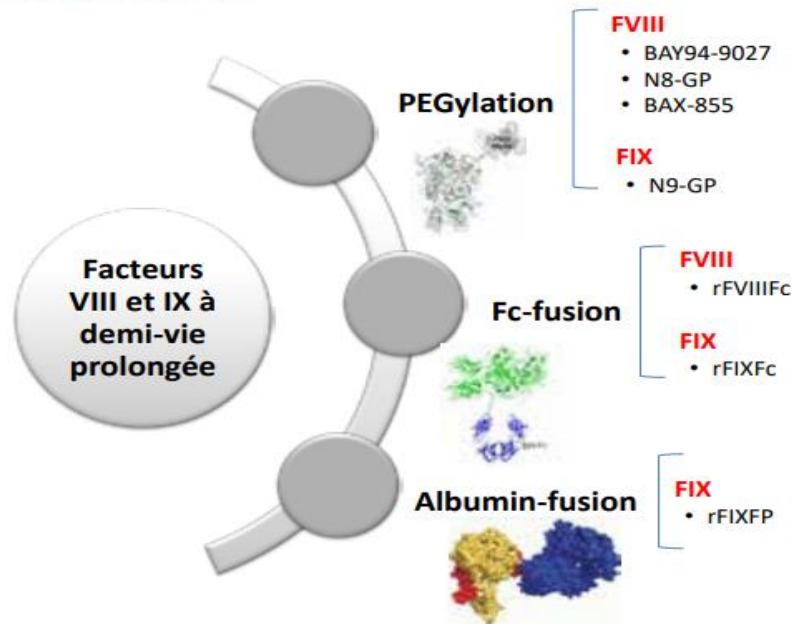
- Bon accès veineux
- Observance sous-optimale
- Taux de FVIII inférieurs au seuil de protection (risque de saignement)

FVIII
Octocog alfa
Octanate*,
Moroctocog alfa
Turoctocog alfa
Simoctocog alfa

FIX
Nonacog
alfa
Octanine *

Facteurs à demi-vie prolongée (EHL)

Figure 4 : Technologies utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles



T $\frac{1}{2}$ x 1,5 pour le FVIII
T $\frac{1}{2}$ X4-5 pour le FIX

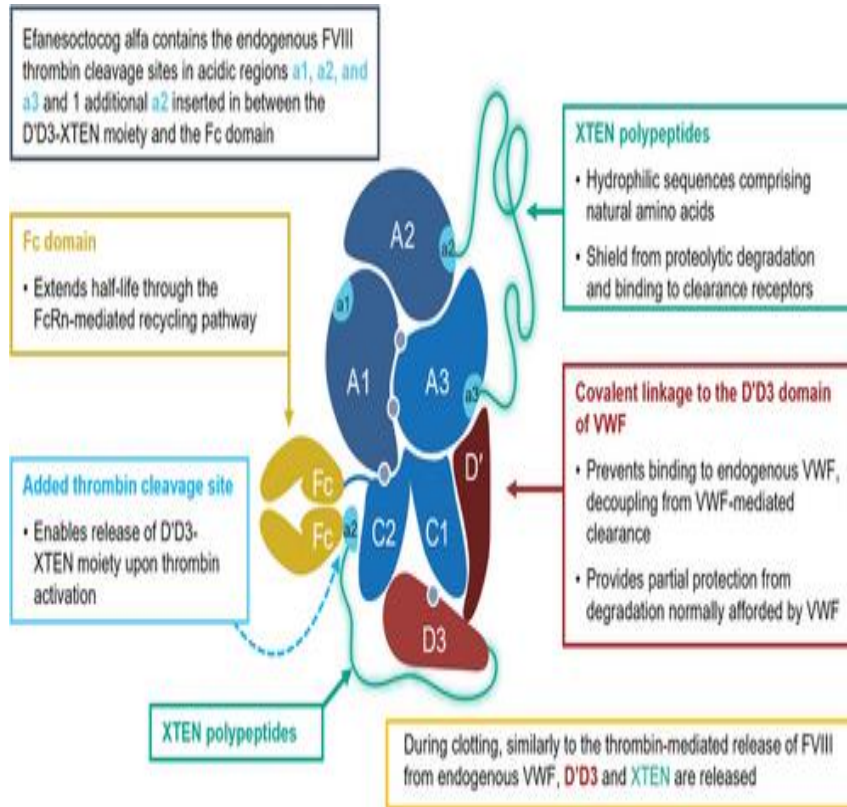
Injections 2-3 x/
semaine
Moins de contraintes
Meilleure observance

FVIII
efmoroctocog alfa
damoctocog alfa pegol
turoctocog alfa pegol
rurioctocog alfa pegol
lonoctocog alfa

ULTRALONG FVIII

EXTENDED HALF-LIFE FVIII –XTENTM TECHNOLOGY

Efanesoctocog Alfa



- Permet de surmonter le plafond de demi-vie imposé par le FVW
- Administration 1-2x/semaine.
- Traitement bien toléré et efficace chez les enfants et les adultes avec HAS

XTEND-1 STUDY

Étude de phase 3

Posologie : 50 UI/kg/semaine

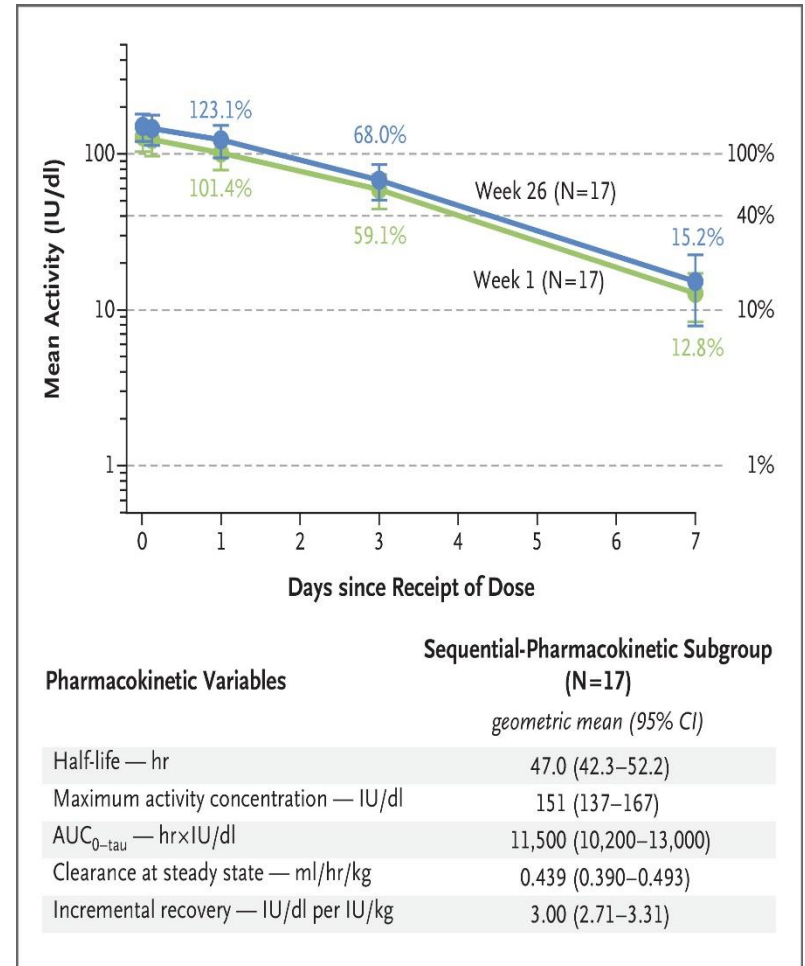
ABR : très faible ($\sim 0,7$)

0 saignement chez $\sim 60\text{--}65\%$

Taux FVIII:

- 40 % les premiers jours
- $\sim 15\%$ en fin de semaine

Protection quasi complète contre les saignements



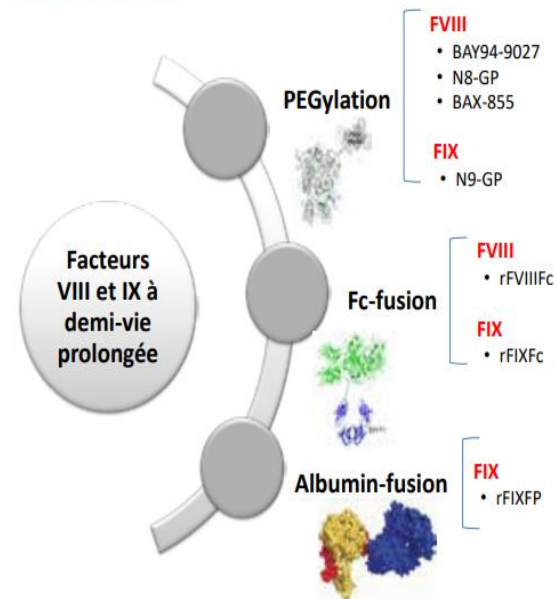
Facteurs IX à demi-vie prolongée – Hémophilie B

Eftrenonacog alfa (rFIXFc) : fusion avec fragment Fc des IgG → demi-vie ≈ 80–100 h (injection toutes les 7–14 jours)

Albutrepenonacog alfa (rIX-FP) : fusion avec albumine → durée d'action prolongée avec demi-vie ≈ 90–110 h (injection toutes les 10–14 jours, parfois jusqu'à 21 jours)

Moins d'injections
Meilleure observance
Protection prolongée contre les saignements

Figure 4 : Technologies utilisées pour allonger la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles

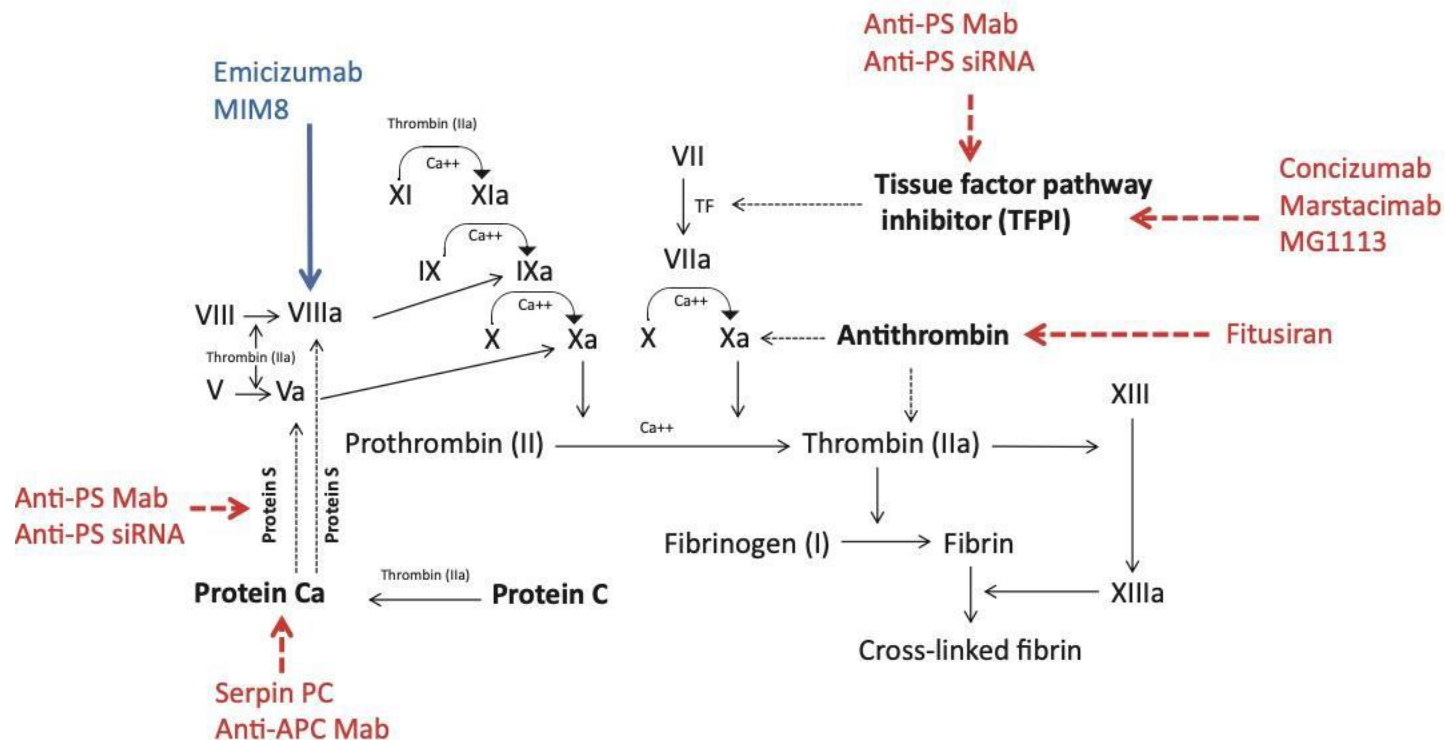


Non factor therapy

Novel therapeutics mechanisms of action

Substitution therapy
Rebalancing agents

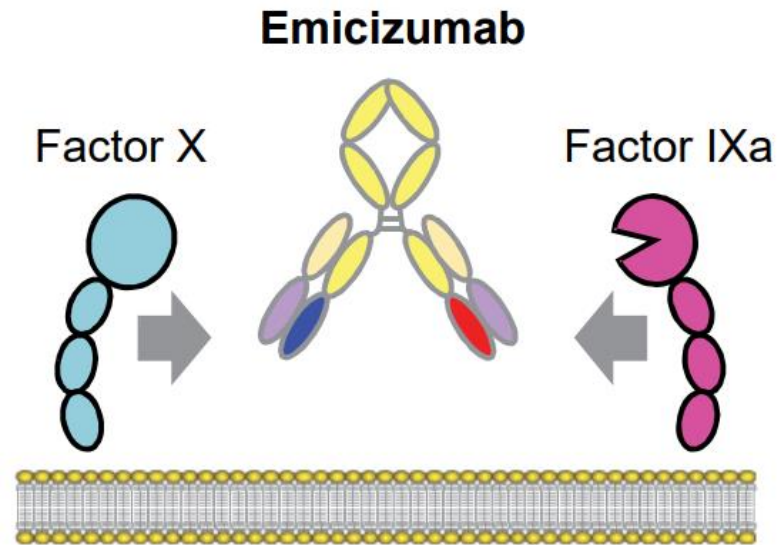
Inhibits ----->



Mimétiques du facteur VIII

Emicizumab

- Anticorps monoclonal bispécifiques
- Mime la fonction du FVIIIa en se liant au FIXa et au FX.
- Longue demi-vie (~30 jours)
- Administration s.c.
- Injections hebdomadaires, bimensuelles ou mensuelles
- Efficacité et bon profil de sécurité démontrés (études HAVEN 1-4, 6,7) chez tous les âges avec ou sans inhibiteurs



Traitement hémostatique supplémentaire nécessaire en cas de chirurgie ou saignement

Mimétiques du FVIII — Génération

Première génération

Emicizumab

Anticorps bispécifique SC mimant le FVIII

Preuve de concept + efficacité clinique établie

Anticorps bispécifiques optimisés (SC)

Deuxième génération

Mim8 (denecimig)

NXT007

↑ activité procoagulante

↑ affinité FIXa/FX

Potentiellement ↓ doses / ↑ efficacité

Troisième génération

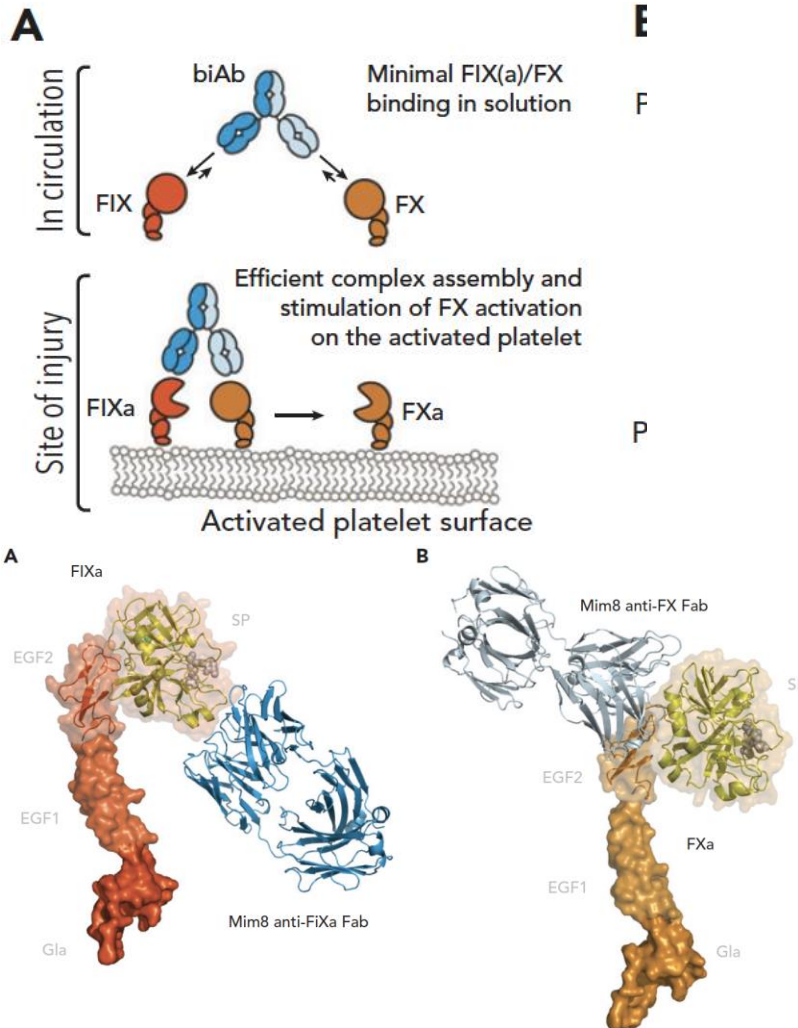
Inno8

Nanobody bivalent

Administration orale

Même mécanisme d'action, mais optimisation de la manière de rapprocher le FIXa et le FX.

MIM8



- Forte affinité de liaison aux antigènes
- Cible des **épitopes différents** de ceux de l'emicizumab
- Possède un **bras anti-FIXa** qui **augmente l'activité protéolytique du FIXa**

- Interaction optimisée avec FIXa et FX → **activité procoagulante renforcée**

NXT007

- Mêmes épitopes qu'Emi.
- Affinité augmentée pour le FX
- Efficace à dose 30 × plus faible
- Demi-vie prolongée grâce à un meilleur recyclage des anticorps

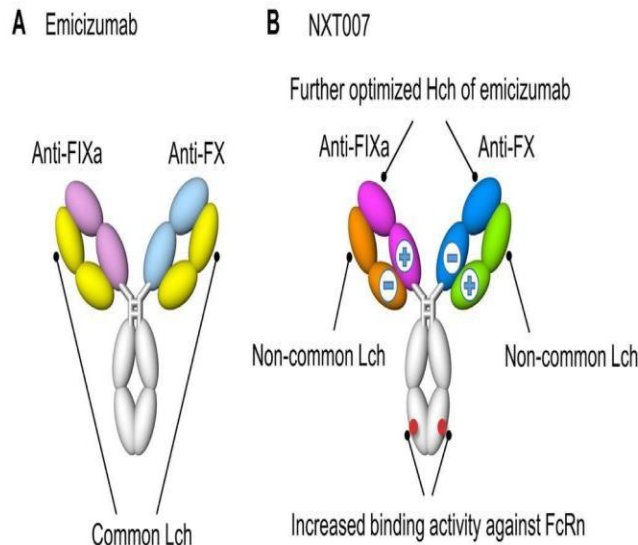


FIGURE 1 Molecular features of NXT007 and emicizumab. (A) Schematic illustration of the emicizumab structure. The 2 Fab arms share a common light chain (Lch), depicted in yellow. (B) Schematic illustration of NXT007 structure and the introduced mutations. Optimized emicizumab-derived heavy chains (Hchs) and 2 distinct Lchs from human naïve antibody libraries. Charged residue mutations are inserted into the C_H1/C_L interface for correct pairing of heavy chain Hch and Lch.

Risque théorique thrombotique lié aux mimétiques du FVIII

Absence d'inactivation par
la **protéine C activée**

Patients à risque accru

Patients âgé

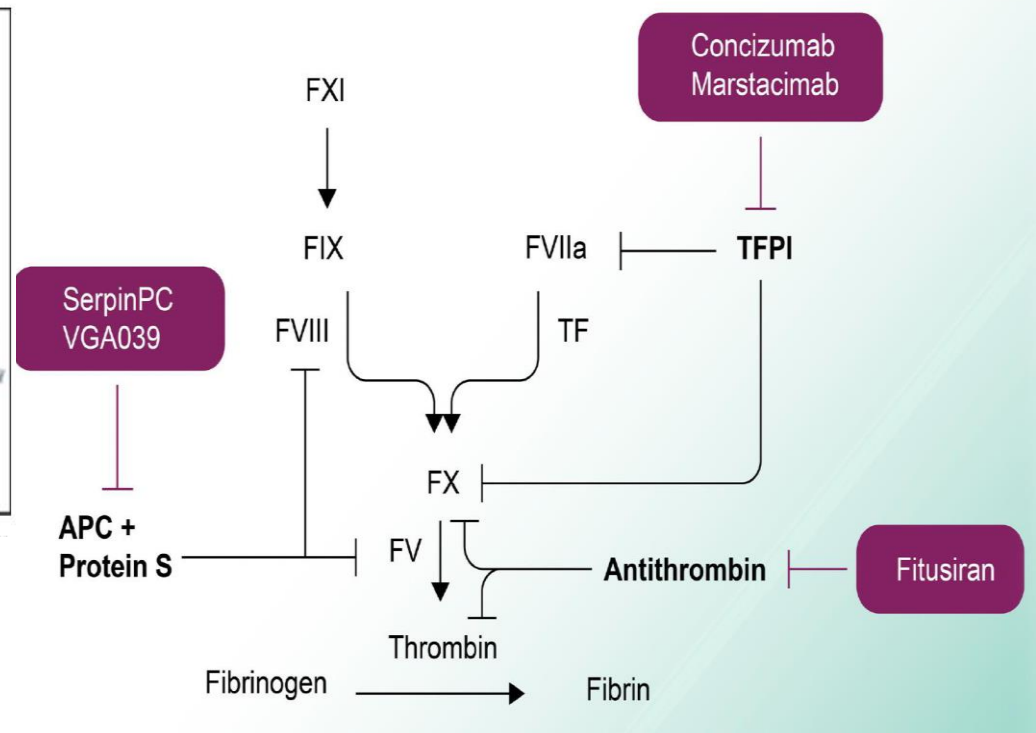
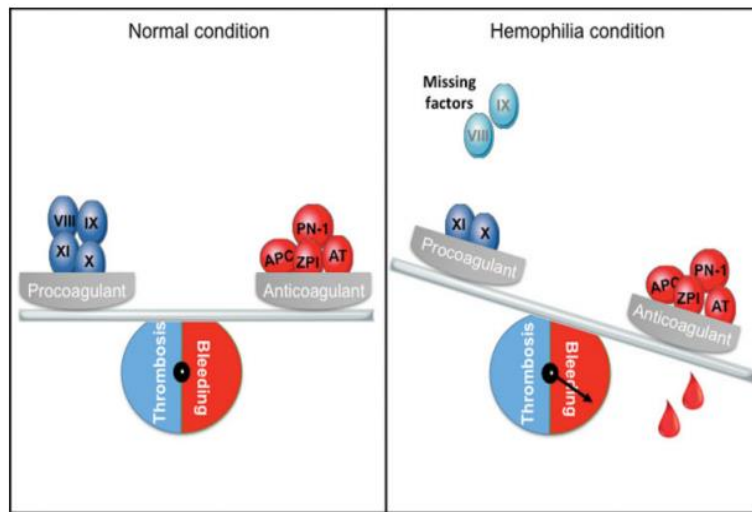
Athérosclérose

facteurs de risque CV

Risque surtout lié à
l'association avec aPCC
Prudence d'utilisation



Rebalancing agents



Les agents de rééquilibrage restaurent l'équilibre de la coagulation en freinant les anticoagulants naturels

Comparative factor	Fitusiran	Concizumab	Marstacimab
Trial	ATLAS-OLE	explorer7 and 8	BASIS
Target	Antithrombin	TFPI K2	TFPI K2
Mechanism of action	siRNA	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody
Number of patients	213	241	116
Frequency	Q2M (AT-DR)	daily	weekly
Dosing	50 mg Q2M (AT-DR)	0.2 mg/kg (1 mg/kg loading dose)	150 mg fixed dose (300 mg loading dose)
Mean ABR (95% CI)	6.4 (5.3-7.7)	explorer7: 1.7 (1.0-2.9) explorer8 HA: 2.7 (1.6-4.6) explorer8 HB: 3.1 (1.9-5.0)	5.08 (3.4-6.8)
Median ABR (IQR)	3.7 (0.0-7.5)	explorer7: 0.0 (0.0-3.3) explorer8 HA: 2.9 (0.0-5.2) explorer8 HB: 1.6 (0.0-4.8)	Not available
Thrombotic events	4	0 (3 prior to revised dosing)	1
Monitoring	Antithrombin levels	Concizumab, TFPI levels	No
Approval	HA/HB with or w/o inhibitors FDA	HA/HB with inhibitors FDA, EMA	HA/HB w/o inhibitors FDA, EMA
Anti-drug antibodies	1.8%	explorer7: 26% explorer8: 14% (HA) and 9% (HB)	20.5%
Adverse events	AST/ALT >3x ULN (3.5%) Cholecystitis, cholelithiasis (3.8%) Injection site reaction (5.6%)	Arthralgia (10%) Injection site reaction (7%) URTI (6%)	Injection site reaction (5.2%)

Agents Anti TFPI

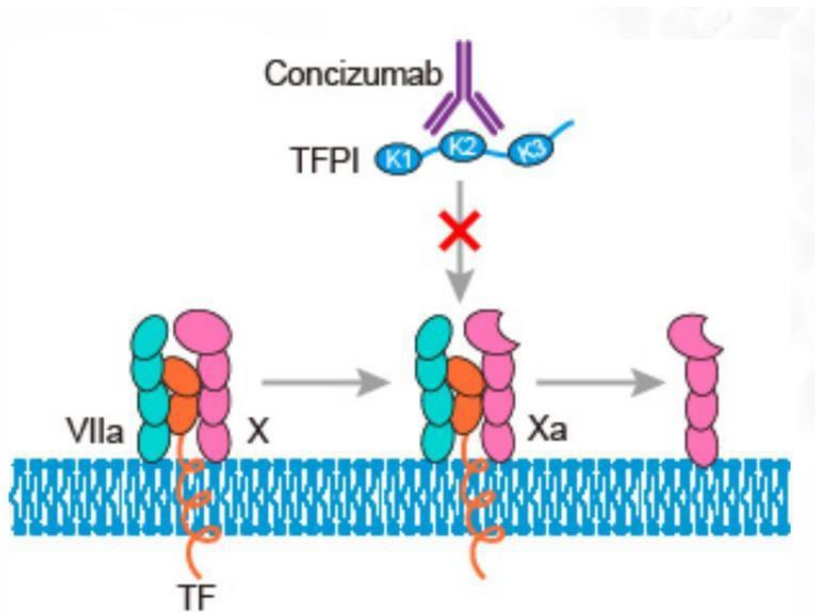


Fig.1 Mechanism of action of concizumab

- Bloque l'effet inhibiteur du FXa par le TFPI pour augmenter la thrombine.
- Anticorps monoclonal humanisé.
- Dans tous les types d'hémophilie

Concizumab



- **Indication** : prophylaxie des saignements chez les patients ≥ 12 ans atteints d' HB modérée ou sévère ou d'HAS, avec ou sans inhibiteurs
- **Administration** : S.C. via stylo injecteur multidose, adaptée au poids
- **Posologie** :
 - J1 : 1 mg/kg
 - Puis : 0,2 mg/kg/jour à partir du j2
- **Monitoring** : dosage plasmatique S4 (ELISA IVD)
- **Avant une chirurgie programmée** :
 - arrêter le concizumab 4J avant une chirurgie majeure
 - reprise 10–14 J après la chirurgie à la même dose d'entretien, sans nouvelle dose de charge
- **Saignements intercurrents** : traitement possible par FVIII, FIX ou agents bypassants (rFVIIa, aPCC)

Marstacimab



- **Indication** : prophylaxie des saignements chez les patients ≥ 12 ans (≥ 35 kg) atteints d' HA sévère ou HB sévère sans inhibiteurs
- **Administration** : SC par seringue préremplie ou stylo
- **Posologie** :
 - dose de charge : 300 mg au J1
 - puis 150 mg 1X/par semaine
- **Surveillance** : /
- **Avant chirurgie programmée** : données limitées ; arrêt recommandé 6–12 jours avant une chirurgie majeure
- **Saignements intercurrents** : traitement possible par FVIII ou FIX

Fitusiran



- **Indication** : prophylaxie des saignements chez les patients ≥ 12 ans atteints d'HA ou HB, avec ou sans inhibiteurs
- **Administration** : SC par stylo prérempli
- **Posologie** : 50 mg tous les 2 mois au début du traitement
- **Surveillance** : cible d'antithrombine (AT) entre 15–35 % pour limiter risque thrombotique
- **Chirurgie programmée** : pas de recommandations clairement établies
- **Saignements intercurrents** : protocole spécifique *

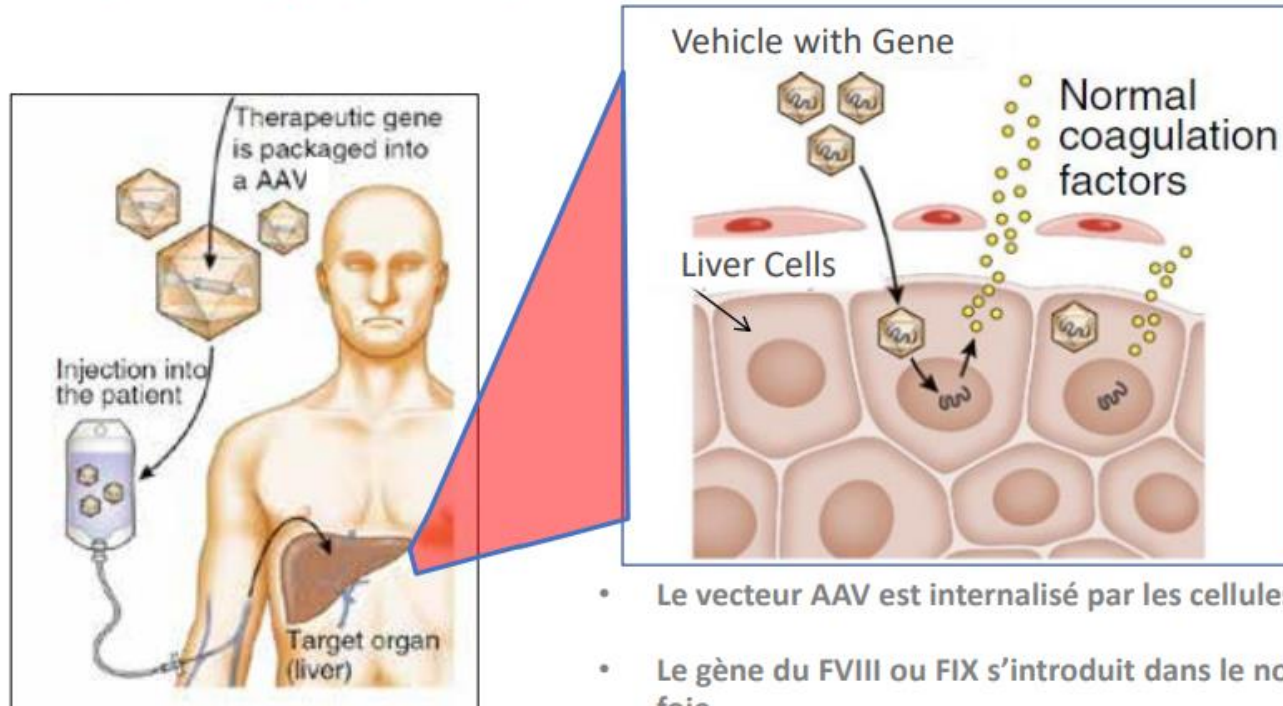
Bénéfices et risques potentiels

- Protection stable et efficace contre les saignements
- Administration S.C
- Moins d'injections
- Applicable à tous les patients hémophiles
- Médicaments récents avec recul limité
- Monitoring difficile
- Besoin possible des facteurs de coagulation
- Risque thrombotique potentiel
- Anticorps anti-médicament (ADA)
- Absence d'antidote



Thérapie génique

Figure 7. Principes de la thérapie génique de l'hémophilie



Le gène du FIX ou FVIII est introduit dans un vecteur viral (AAV) à tropisme hépatique

- Le vecteur AAV est internalisé par les cellules du foie.
- Le gène du FVIII ou FIX s'introduit dans le noyau des cellules du foie
- Le gène transféré ne s'intègre pas dans les chromosomes
- Les cellules hépatiques produisent le FVIII ou FIX au départ du matériel génétique.

Hémophilie B (HEMGENIX) Succès clinique majeur
Résultats pour l'HA moins stable et durables que pour l'HB

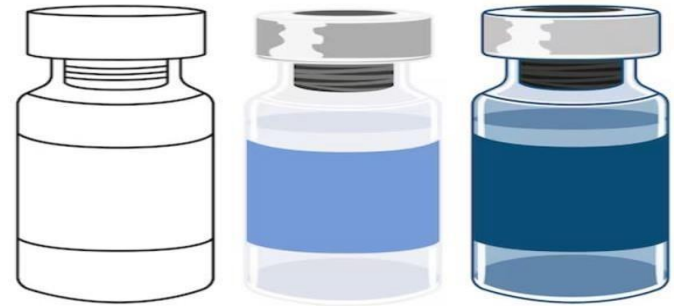
Thérapie génique



- La thérapie génique ne convient pas à tout le monde.
- Pas une guérison garantie à vie
- Effet peut diminuer avec le temps
- Une seule administration possible
- Effets secondaires: réactions liées à la perfusion, élévation de transaminases.

Place des concentrés de FVIII et IX dans l'hémophilie

- **Prophylaxie.**
- **Traitement à la demande:**
saignements ou en péri-opératoire
- **Traitement adjuvant (chirurgie / saignements):**
en complément des anticorps bispécifiques, des thérapies non substitutives et de la thérapie génique.
- ITI



Clotting Factor Replacement Therapy



Traitement de substitution

Nombre d'unités à administrer = poids corporel (en kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg par UI/dL)

Situation clinique	Objectif FVIII	Dose recommandée
Hémorragie mineure	30–50 %	20–40 UI/kg
Hémorragie modérée	50–80 %	30–50 UI/kg
Hémorragie sévère	80–100 %	50–100 UI/kg
Chirurgie mineure	50–80 %	30–50 UI/kg avant geste
Chirurgie majeure	80–100 %	50–100 UI/kg + entretien postopératoire

Prophylaxie

Prévenir les ABR
Préserver la fonction articulaire

Objectif: taux résiduel FVIII > 3–5 %



TABLE 6-2 Conventional factor prophylaxis with standard half-life clotting factor defined according to its intensity

Prophylaxis intensity	Hemophilia A	Hemophilia B
High-dose prophylaxis ⁴	25-40 IU FVIII/kg every 2 days (>4000 IU/kg per year)	40-60 IU FIX/kg twice per week (>4000 IU/kg per year)
Intermediate-dose prophylaxis	15-25 IU FVIII/kg 3 days per week (1500-4000 IU/kg per year)	20-40 IU FIX/kg twice per week (2000-4000 IU/kg per year)
Low-dose prophylaxis (with escalation of dose intensity, as needed) ^a	10-15 IU FVIII/kg 2-3 days per week (1000-1500 IU/kg per year)	10-15 IU FIX/kg 2 days per week (1000-1500 IU/kg per year)

Abbreviations: FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; IU, international unit; kg, kilogram.

^aShould only be taken as the starting point of replacement therapy to be tailored, as possible, to prevent bleeding.

Gestion périopératoire d'une chirurgie orthopédique chez un patient hémophile A modéré



Monsieur S

67 ans

Antécédents hématologiques

- **Hémophilie A modérée** (FVIII 2 %)
- **Traitement à la demande** par Octocog alfa 1 000 UI
- Limitation fonctionnelle majeure sur arthrose bilatérale subtalaire.
- **Arthrodèse subtalaire avec allogreffe décidée** après échec du traitement conservateur.

Protocol substitutif FVIII

Poids
67 Kg

Retour au
domicile



	J0	J1	J2	j3	J4	J5	J6-J10
Efmoroctocog alfa	Bolus 3500 UI	2500 UI 1X/J			2000 UI 1X/J		1500 UI 1X/J

		J11-J20	J21-J25
Traitement ambulatoire	Traitement prévu	1500 UI 1x/2j	1500 1x2j
	Traitement effectif	2000 UI 1x2j	1500 1x2j

Rôle du pharmacien dans l'hémophilie

- Gestion des stocks de facteurs
- Vérification de la prescription (FVIII/FIX, dose, indication)
- Contrôle des conditions de conservation (sécurisation de la chaîne du froid)
- Traçabilité des lots
- Éducation thérapeutique (bon usage, conservation correcte au domicile et pendant les voyages)
- Accompagnement du patient (autotraitement à domicile)
- Gestion des urgences (besoin immédiat lors des saignements).



MERCI!