

Les nouvelles approches thérapeutiques de l'hémophilie : Thérapies non substitutives

New therapeutic approaches for hemophilia : non-substitutive therapies

Wided Maatamri^{1,2}
Lina Farhat^{1,2}
Nejia Jmili-Braham^{1,2}

¹ Laboratoire d'hématologie,
Centre Hospitalo-Universitaire
Farhat Hached de Sousse, Sousse,
Tunisie.

² Faculté de Pharmacie de Monastir,
Université de Monastir, Monastir,
Tunisie.

Auteur correspondant :

Dr Wided Maatamri
Assistante hospitalo-universitaire en
hématologie biologique

Adresse :

Laboratoire d'hématologie,
CHU FarhatHached de Sousse

Courriel :

maatamriwided@gmail.com

Résumé

Grâce aux grands efforts de la recherche clinique, le traitement de l'hémophilie a été révolutionné. Plusieurs traitements utilisant différents mécanismes ont été étudiés. Seul l'Emicizumab, anticorps monoclonal bispécifique imitant l'activité du cofacteur du facteur VIII, a eu l'autorisation de mise sur le marché en Europe, en Amérique et également en Tunisie. Il est actuellement à disposition des cliniciens pour le traitement sous-cutané de l'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. D'autres médicaments sont en cours d'évaluation, permettant le rééquilibrage de la coagulation. Ils ont pour cible des anticoagulants naturels, tel que le fitusiran, un inhibiteur de l'antithrombine, le marstacimab ou le concizumab, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ou encore la SerpinPC, inhibiteur de la Protéine C activée.

Nous fournissons, à travers cet article, une vue d'ensemble des principaux résultats des essais cliniques liés au développement de nouvelles thérapies de remplacement sans facteurs.

Mots-clés : Emicizumab, anti-TFPI, Fitusiran, inhibiteur de la PCa

Abstract

Thanks to the great efforts of clinical research, the treatment of hemophilia has been revolutionized. Several treatments using different mechanisms have been studied. Only Emicizumab, a bispecific monoclonal antibody mimicking the activity of the factor VIII cofactor, has been granted marketing authorization in Europe, America and even Tunisia. It is currently available to clinicians for the subcutaneous treatment of hemophilia A, with or without inhibitors. Other drugs are currently being evaluated for coagulation rebalancing. They target natural anticoagulants, such as fitusiran, an antithrombin inhibitor, marstacimab or concizumab, inhibitors of the tissue factor pathway, or SerpinPC, an activated protein C inhibitor.

In this article, we will provide an overview of the main results of clinical trials related to the development of new factor-free replacement therapies.

Keywords : Emicizumab, anti-TFPI, Fitusiran, PCa inhibitor

INTRODUCTION

La restauration de la génération de thrombine par le biais de nouveaux mécanismes (Figure 1), a conduit au développement de produits sans facteurs comme traitement moderne de l'hémophilie. Deux grandes approches permettent de restaurer la génération de la thrombine. La première approche comprend un anticorps bispécifique (Emicizumab) imitant le FVIIIa qui agit comme un pontage entre le FIXa et le FX lors de la génération du FXa. La seconde approche entraîne une réduction de la fonction des inhibiteurs naturels : soit par une diminution de l'activité de l'AT(Fitusiran) ou de la Protéine C Activée (PCa), soit par blocage de la voie inhibitrice du facteur tissulaire (TFPI). L'AT et la PCa sont des inhibiteurs de la sérine protéase régulant prin-

cipalement les voies communes d'initiation et d'amplification, tandis que le TFPI est un inhibiteur dominant de la voie d'initiation (1, 2, 3).

1. Anticorps bispécifique imitant le Facteur VIII

L'Emicizumab (Hemlibra®, Roche/Genentech, South San Francisco, CA, USA), est un anticorps monoclonal (AcM) bispécifique asymétrique humanisé contenant une chaîne lourde IgG4 et une chaîne légère Kappa, administré par voie sous-cutanée (SC)(3). Kitazawa *et al.*, a découvert en 2012 que cet anticorps, à potentiel hémostatique, est capable d'imiter la fonction cofacteur du facteur FVIIIa par liaison, d'un côté au FIXa et de l'autre au FX (4, 5). Il reconnaît le domaine EGF1 du FIX/FIXa et le domaine EGF2 du FX/FXa (Figure2).

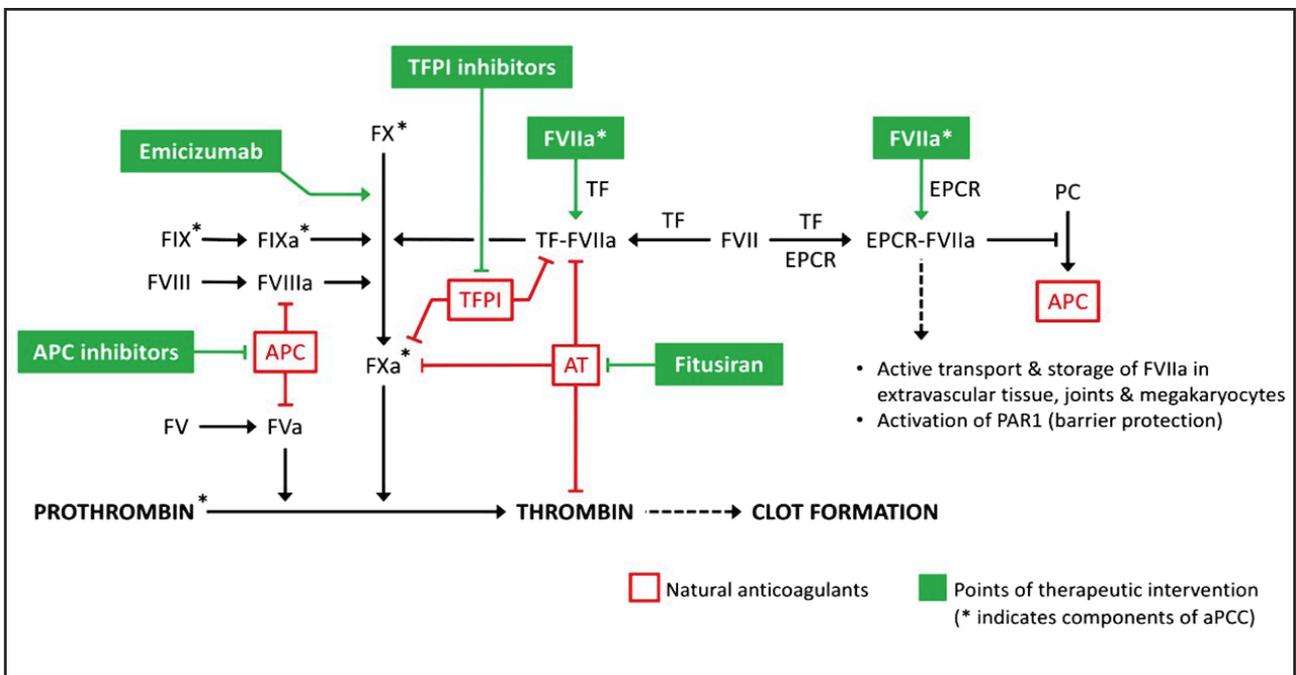


Figure 1 : Principaux points d'interventions thérapeutiques non substitutives chez le patient hémophile (1)

Représentation simplifiée des cibles thérapeutiques pour les agents de dérivation. En vert, les sites d'action des traitements actuels. * indique les composants de l'aPCC. En rouge, les anticoagulants naturels.

L'Emicizumab imite la fonction de cofacteur du FVIIIa, en liant FIXa et FX. Lefitusiran réduit la transcription de l'antithrombine dans le foie en ciblant l'ARN messager de l'antithrombine. Le FVIIa (recombinant et endogène) peut agir par des voies dépendantes du facteur tissulaire, dépendantes des plaquettes et dépendantes du récepteur de la protéine C endothéliale. Au moment de la publication, il a été confirmé que seuls les variants rFVIIa aptacog alfa et eptacog beta se lient au récepteur de la protéine C endothéliale ; les variants rFVIIa PEGylés n'ont pas d'affinité signalée pour le récepteur. Des anticorps anti-TFPI et des inhibiteurs de la PCa sont également à l'étude.

PC: protéine C ; PCa : Protéine C activée ; AT:antithrombine ; TF: facteur tissulaire ; TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ; EPCR: récepteur endothélial de la protéine C ; PAR1: récepteur 1 activé par une protéase.

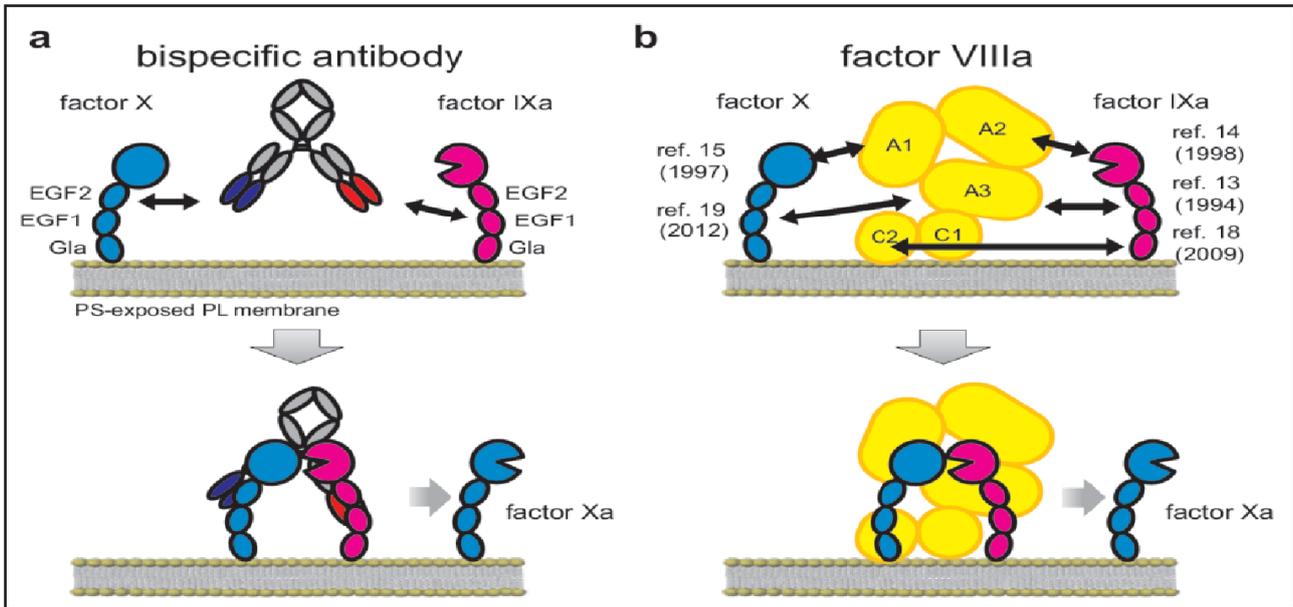


Figure 2 : Mécanismes d'action des cofacteurs du facteur VIIIa (6).

a: Illustration schématique du mécanisme d'action d'un anticorps bispécifique anti- FIXa/FX ayant une activité de cofacteur du FVIIIa.

b: Illustration schématique de la liaison du FVIIIa au FIXa et au PS

PS: phosphatidylsérine, PL: phospholipide, EGF1,2 : epidermal growth factor-like domain 1,2

L'Emicizumab n'a pas d'homologie structurale avec le FVIII et ne devrait donc pas induire d'inhibiteurs du FVIII ni être inhibé par ces derniers (6).

Dans les études précliniques, réalisées sur un modèle d'hémophilie A (HA) acquise de singes cynomolgus, une génération plus importante du FXa a été observée, se traduisant par un raccourcissement du temps de céphaline et activateur (TCA), du temps de thrombine ainsi qu'une réduction des pertes sanguines suite aux blessures (7, 8).

Ceci a incité la réalisation d'études cliniques (n=15) de phase I, II et III. La majorité des études incluses étaient des études cliniques multicentriques (n = 8), ouvertes (n = 12), non randomisées (n = 8), non contrôlées (n = 9), financées par l'industrie (n = 13) avec une période de suivi d'au moins 16 semaines (n = 11) (9). Il a été par conséquent approuvé par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et l'agence européenne des médicaments (EMA) en 2018 pour la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques chez les HA avec ou sans inhibiteur. En Tunisie, il a été approuvé en 2019 pour le traitement prophylactique des épisodes hémorragiques chez les HA avec inhibiteurs. L'étude de Phase I, la première chez l'homme, a été menée au Japon sous forme d'une étude monocentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, utilisant des doses croissantes d'Emicizumab (0,001 mg/kg, 0,01

mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg et 1 mg/kg). Ces résultats ont été publiés par Uchida *et al.*, (10), qui a rapporté un profil pharmacocinétique linéaire, une biodisponibilité atteignant 93,1% et une demi-vie d'élimination de 4 à 5 semaines (2, 4, 9, 11).

L'étude de phase I/II, a été menée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Emicizumab (33,3 mois) (11). Shima *et al.*, (12), rapporte une réduction des épisodes hémorragiques avec une excellente efficacité du traitement prophylactique, administré une fois par semaine par voie SC, indépendamment de la présence d'un inhibiteur, ainsi qu'une innocuité et une tolérance, même à forte dose (3 mg/kg). Bien que 4 patients de cette étude aient développé des anticorps anti-Emicizumab, aucun effet sur l'efficacité n'a été observé ce qui suggère l'absence d'effet neutralisant de ces anticorps. Le développement clinique de l'Emicizumab a inclus plusieurs essais de phase III. Nous rapportons les résultats de l'efficacité à long terme (140 semaines), l'innocuité et la pharmacocinétique de l'essai HAVEN (1, 2, 3 et 4), portant sur 401 HA.

Les résultats des différents essais ont conclu à une réduction significative des saignements indépendamment de l'âge, du statut d'inhibiteur du FVIII ou du schéma posologique.

Le poids corporel est un facteur prédictif de l'exposition à l'Emicizumab, ce qui justifie le dosage basé sur le

poids (13). L'efficacité est reflétée par une réduction du taux de saignement annuel (TSA) qui était <1 après 24 semaines de prophylaxie. Entre la 121^{ème} et la 144^{ème} semaine, 82,4 % et 99,4% des participants ont

eu respectivement, zéro saignement traité et moins de 3 saignements dans une articulation cible (14). Le Tableau 1 résume les caractéristiques des différentes études HAVEN (1-4).

Tableau 1 : Aperçu de l'étude HAVEN 1-4, inspiré de Callaghan et al (14)

	HAVEN 1 Étude ouverte randomisée	HAVEN 2 Étude ouverte non randomisée	HAVEN 3 Étude ouverte randomisée	HAVEN 4 Étude ouverte non randomisée
Critères d'inclusion	N= 113 Adultes et adolescents ≥12ans ayant une HA avec inhibiteur	N= 88 Enfants <12 ans ayant une HA avec inhibiteur	N= 152 Adultes et adolescents ≥12 ans ayant une HA sans inhibiteur	N= 48 Adultes et adolescents ≥12 ans ayant une HA avec ou sans inhibiteur
Doses testées	Emicizumab 1,5 mg/kg fS	Emicizumab 1,5 mg/kg fS 3 mg /kg f2S 6 mg/kg f4S	Emicizumab 1,5mg /kg fS 3mg /kg f2S	Emicizumab 6 mg/kg f4S

fS: un fois par semaine

f2S: Une fois toutes les 2 semaines

f4S : une fois toutes les 4 semaines

N= nombre

La supériorité de la prophylaxie par Emicizumab par rapport à la prophylaxie par le facteur VIII a été confirmée dans l'essai HAVEN 3, qui a démontré dans une étude non interventionnelle que le TSA était significativement inférieur de 68% dans le bras utilisant la prophylaxie par Emicizumab par rapport au bras utilisant une prophylaxie par le FVIII (15).

Cependant, l'efficacité rapportée de l'Emicizumab dans les récents essais cliniques HAVEN suggère qu'un tel traitement n'a pas besoin d'être surveillé de manière systématique sauf en cas de saignement associé à un traitement ultérieur par des facteurs de coagulation à la demande, de procédures chirurgicales ou de surveillance des inhibiteurs. Vu la sensibilité des tests d'hémostase utilisant le principe du TCA en présence de faible dose d'Emicizumab, une version modifiée du dosage du FVIII basée sur le TCA et préalablement calibrée par rapport à l'Emicizumab, a été commercialisée dans plusieurs pays (16).

Par contre, bien que l'Emicizumab améliore l'hémostase, il faut savoir qu'il ne la normalise pas. Selon l'étude HAVEN 1, 72% des patients utilisant l'Emicizumab en prophylaxie seul, ont eu recours à un agent by-passant pour traiter les épisodes hémorragiques (17).

Aussi des effets indésirables ont été rapportés dans les

différentes études, les plus fréquentes étant les réactions au site d'injection, qui n'ont pas nécessité de changement thérapeutique (18, 19).

Le développement d'anticorps anti-médicaments (ADA) à potentiel neutralisant était rare (<1%). Trois participants ont développé des ADA à potentiel neutralisant (HAVEN 1, n = 1 ; HAVEN 2, n = 2) mais un seul patient a dû interrompre le traitement en raison d'une perte d'efficacité (14, 18, 19).

Trois participants ont présenté des microangiopathies thrombotiques (MAT) et deux ont présenté des événements thromboemboliques (ET) concomitant à l'utilisation d'un concentré du complexe prothrombique activé (aPCC) à une dose cumulée >100 U/kg/24 heures pendant plus de 24 heures, ce qui suggère le rôle thrombogène de cette association (12, 14). De cette observation émane les recommandations de Collins et al (20), qui stipule que l'utilisation de l'aPCC doit être limitée au cas d'HA avec inhibiteur n'ayant pas d'alternative thérapeutique (rFVII ou FVIII) à une dose initiale de 50 U/kg. Si une dose supplémentaire est nécessaire, le patient doit désormais être hospitalisé afin de surveiller la survenue de MAT.

Deux autres ET ont été rapportés dans l'étude HAVEN 1 et 3, mais tous deux ont été considérés comme non liés

à l'Emicizumab par les investigateurs. Aucun cas de décès n'a été rapporté hormis un décès par hémorragie rectale dans l'étude HAVEN 1 (14, 19).

Plusieurs données réelles sur l'utilisation de l'Emicizumab ont été publiées depuis sa commercialisation. Selon Barg *et al.*, (21), qui a suivi 40 enfants HA sévères, avec et sans inhibiteur, aucun événement indésirable grave lié au médicament n'a été rapporté. En revanche, 50% des enfants ont présenté des saignements au cours de l'étude, ce qui est légèrement supérieur aux taux rapportés dans l'étude HAVEN. Ceci est probablement liée au jeune âge de la population étudiée (moyenne d'âge: 5,5ans) et également à un suivi plus long, de 45 semaines.

Shima *et al.*, (22), a rapporté les résultats de l'étude HOHOEMI, réalisée sur 13 enfants HA sévères sans inhibiteurs, montrant l'efficacité et la sécurité des deux schémas thérapeutiques (3mg/kg/2semaines et 6mg/kg/4semaines). Le TSA était de 1,3 pour le schéma de 3mg/kg/2semaines et de 0,7 pour le schéma de 6mg/kg/4semaines. Aucun ET n'a été observé.

Un essai innovant a concerné 12 patients ayant une HA acquise, montrant une similarité des résultats d'efficacité et de sécurité observés dans les essais HAVEN ainsi qu'une réduction de l'immunosuppression. Mais des études avec un nombre plus important de patient sont nécessaires(23).

Une étude observationnelle prospective internationale (MOTIVATE) a été conçue afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme (5 ans) de l'approche thérapeutique utilisant l'induction de la tolérance immunitaire (ITI) seule ou en association avec l'Emicizumab ou utilisant l'Emicizumab seul, chez environ 120 patients atteints d'HA avec inhibiteurs. Ces résultats sont attendus afin d'éclairer les décisions à prendre chez cette population (24).

2. Thérapies anti-TFPI

Le TFPI est un anticoagulant naturel, inhibiteur de la sérine protéase de type Kunitz. Il s'agit d'une glycoprotéine formée de deux isoformes majeures chez l'homme, TFPI α et TFPI β , qui inhibent l'initiation de la coagulation *via* le complexe FT-FVIIa et également le FXa. Elle atténue par conséquent la génération de thrombine *via* l'inhibition du complexe de ténase extrinsèque générant du FXa et le complexe prothrombinase qui comprend le FVa (25). Selon Chelle *et al.*, (26), chez les hémophiles, la production de FXa est largement déterminée par la voie du FT, qui est rapidement inhibée par le TFPI, d'où la faible génération de thrombine. Cette constatation a conduit aux premières études destinées à moduler la coagulation chez les hémophiles en inhibant le TFPI (27).

Aptamère Anti TFPI (BAX 499)

Le BAX 499 (de Baxter Healthcare, Cambridge, MA,

États-Unis) est un aptamère d'acide nucléique qui se lie étroitement et spécifiquement au TFPI et inhibe sa fonction *in vitro* et *in vivo* (28).

Dans les études précliniques et cliniques, BAX 499 a montré une inhibition puissante et spécifique du TFPI. Il semble qu'il peut se lier simultanément au TFPI et au FXa. Des études expérimentales ont démontré une activité procoagulante, dose dépendante, liée à l'inhibition de la ténase extrinsèque et du complexe prothrombinique, objectivée par la restauration de la génération de thrombine et la formation de caillots par thromboélastographie chez les patients hémophiles (25, 29). Cependant, dans un essai de Phase I réalisé sur des hémophiles avec et sans inhibiteurs, recevant des doses croissantes du médicament, un effet paradoxal a été enregistré. Une tendance accrue aux saignements a été observée chez les patients recevant une forte dose entraînant l'arrêt prématuré de l'essai. Ceci est probablement dû à l'augmentation de la demi-vie du TFPI par la liaison au BAX499, une absence d'inhibition totale de l'activité du TFPI ainsi qu'une diminution de la protéolyse (25, 29).

L'arrêt du développement des aptamères a été suivi par l'émergence des anticorps monoclonaux (AcMs).

Les anticorps monoclonaux anti-TFPI

Quatre AcMs dirigés contre le TFPI sont actuellement à différentes phases des essais cliniques (27) : le Concizumab, le Marstacimab, le Befovacimab et le MG1113.

Le Concizumab de Novo Nordisk (ancien mAb 2021) est un AcM humanisé de type IgG4 qui se lie au TFPI via le domaine Kunitz 2, empêchant ainsi son interaction avec le site actif du FXa (30). Il en résulte une génération amplifiée du FXa et de thrombine (26, 27). Le premier rapport a été publié en 2012 par Petersen LC (31), mettant en évidence les propriétés hémostatiques de cet anticorps anti-TFPI. Une étude de Phase I a montré que l'effet procoagulant est dépendant de la concentration administrée aussi bien chez les volontaires sains que chez les patients hémophiles. Il peut être administré par voie intraveineuse (IV) ou SC avec une biodisponibilité élevée. Aucun cas de décès, d'ET ou d'anticorps anti-Concizumab n'a été détecté (29). Les résultats de deux essais de phase II (Explorer 4 et 5) ont permis de démontrer l'efficacité et l'innocuité du Concizumab chez les patients atteints d'HA et Hémophilie B (HB) avec inhibiteurs (Explorer 4) et les HA sévères sans inhibiteurs (Explorer 5). La posologie testée était de 0,15 mg/kg en SC avec une augmentation potentielle de la dose de 0,20 à 0,25 mg/kg si le nombre de saignements spontanés dépasse les 3 épisodes au cours du traitement (32). Le TSA estimé pour les HA avec inhibiteurs, HB avec inhibiteur et HA sans inhibiteur étaient de 3,0, 5,9 et 7% respectivement (27, 33, 34). Trois cas

d'ADA ont été signalé mais aucun effet sur la pharmacocinétique du Concizumab n'a été détecté (35). Sur la base de ces résultats, la FDA a accordé au Concizumab la désignation de thérapie innovante pour les hémophiles B avec inhibiteurs (34). Les trois essais de phase III (Explorer 6, 7 et 8) avaient pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du Concizumab administré en SC à l'aide d'un stylo injecteur mais les essais ont été suspendus à cause d'ET chez trois patients (32). Les études ont repris quelques mois plus tard, avec un nouveau schéma posologique et des précautions à prendre chez les patients avec des facteurs de risque de thrombose, afin d'atténuer le risque thromboembolique (32).

Befovacimab (34, 35) connu sous le nom de BAY-1093884 de Bayer, il s'agit d'un IgG2 d'origine humaine, neutralisant le TFPI libre par liaison aux sites K1 et K2. Il peut être administré par voie IV ou SC et son effet neutralisant est dose-dépendante. Une étude de phase I destinée à étudier l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de BAY-1093884 après administration IV et SC avec des doses uniques croissantes chez des patients HA ou HB sévères, avec ou sans inhibiteurs, a montré un effet dose dépendante et une efficacité indépendante du type d'hémophilie ou de la présence d'un inhibiteur. Également, aucun effet secondaire marquant n'a été observé durant l'étude. De plus, les données obtenues *in vitro*, aux concentrations testées *in vivo*, de la thromboélastographie et la génération de thrombine étaient comparables avec celles observées avec une activité du rFVIII de 10-40% (36). Bien que ces données *in vitro* soient favorables à la poursuite du développement clinique, trois patients parmi les 24 inclus dans l'étude de Phase II, ont eu des ET graves, non liés à un saignement ou à l'utilisation d'un agent by-passant et non corrélées aux paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et aux tests biologiques (37). Vu l'imprévisibilité de la survenue des ET, l'essai clinique a été suspendu. Marstacimab (38, 39, 40) connu sous le nom PF-06741086 de Pfizer, est un AcM entièrement humanisé de type IgG1, qui cible le domaine K2 du TFPI avec une grande affinité. Une étude *ex vivo* visant à évaluer le rôle hémostatique du Marstacimab en utilisant la thromboélastographie et la génération de thrombine, a montré qu'une dose de 100 nmol/L de Marstacimab est capable d'induire des effets comparables à l'ajout *ex vivo* de 40 % d'activité rFVIII ou rFIX dans des plasmas de patients HA et HB (39). Et, contrairement à ce qui a été observé avec l'Emicizumab, le Marstacimab en association avec des agents de dérivation, le rFVIIa ou l'aPCC, a montré une génération accrue de thrombine sans coagulation excessive (38). L'étude de phase Ib/II a inclus 26 patients HA ou HB avec ou sans inhibiteurs, répartis

en quatre cohortes utilisant des posologies croissantes en SC chez les HA et HB sans inhibiteurs (300 mg par semaine, 300 mg en dose de charge +150mg par semaine et 450mg par semaine), et une dose unique de 300 mg par semaine chez les HA avec inhibiteurs (40). Cependant, des ADA ont été détectés chez trois patients, n'ayant pas d'effet neutralisant ou un impact sur la sécurité, la pharmacocinétique et pharmacodynamie du médicament (35, 40).

MG1113 est un AcM de type IgG4 humanisé qui se lie au domaine K2 du TFPI. Il a été démontré *in vitro* sur des lapins recevant des doses élevées d'anticorps neutralisants le FVIII, qu'il restaure la génération de thrombine et également *ex vivo*, en utilisant des plasmas de patients hémophiles, l'augmentation de la génération de thrombine était concentration-dépendante et permettait de réduire les saignements (35, 41). Par contre, lors de l'évaluation des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur des singes, le MG1113 a présenté une pharmacocinétique non linéaire après des administrations par voie IV et SC à des doses allant de 2,5 à 10 mg/kg (35, 42). Le MG1113 utilise le même mécanisme que le Concizumab et expose par conséquent au même risque de thrombose, c'est pour cette raison qu'il fait l'objet d'une surveillance attentive dans l'essai de phase I (41).

3. ARN interférent avec la transcription du gène de l'antithrombine: Fitusiran

Le Fitusiran (Alnylam de Sanofi) utilise la *small interfering ARN* (ARNsi), qui diminue l'expression post-transcriptionnelle de l'AT en ciblant l'ARN messenger afin d'empêcher la synthèse hépatique de l'AT (43). Des études précliniques et cliniques de Phase I et I/II, ont démontré que l'administration hebdomadaire ou mensuelle par voie SC de Fitusiran, provoque une réduction dose-dépendante du taux d'AT et une augmentation de la génération de thrombine (2, 44). Dans un essai de Phase II, la réduction de l'AT par rapport au taux initial était respectivement de 82 % et 87,4 % pour des doses de 50 mg et 80 mg (44, 45). Une réduction du TSA a été également observée avec 48% des patients avec zéro saignement (3). Cependant, le décès d'un sujet après un traitement répété par FVIII pour un saignement provoqué, a conduit à la suspension temporaire de l'étude de Phase II en septembre 2017, puisque l'événement déclencheur était une thrombose du sinus veineux cérébral (1). Alnylam et Sanofi ont modifié le schéma posologique afin d'atténuer les risques de thromboses lors de la gestion des événements hémorragiques et la FDA a levé la suspension en décembre 2017 (46). Les résultats de l'essai clinique de phase III, ATLAS INH et ATLAS A/B, portant sur des patients HA ou HB âgés de plus de

12 ans avec et sans inhibiteurs respectivement, sont encourageants. Une réduction du TSA dans l'étude ATLAS INH, estimée à 1,67 en utilisant la prophylaxie par le Fitusiran contre 18,07 en utilisant un agent by-passant. Pour l'étude ATLAS A/B également, une réduction du TSA à 3.1 a été observée pour les patients utilisant une prophylaxie par Fitusiran contre 31 pour les patients utilisant un traitement à la demande par des concentrés de facteur (47). L'administration mensuelle du Fitusiran en SC, la possibilité de neutralisation pas les concentrés d'AT et l'absence de développement d'inhibiteurs font de lui un traitement prometteur (3, 48).

4. Les inhibiteurs des serpinés

Les serpinés, inhibiteurs des Sérines Protéases, constituent une superfamille de protéases ayant un rôle anticoagulant dans la cascade de la coagulation. Plusieurs cibles thérapeutiques sont en cours d'étude.

La PCa est un puissant anticoagulant naturel qui constitue une cible potentielle. Les patients atteints d'HA sévère avec une mutation du facteur V Leiden, conférant une résistance à la PCa, ont un phénotype hémorragique plus léger comparé aux patients génotypiquement similaires sans mutation du facteur V Leiden (49). Ceci suggère que le phénotype hémorragique des patients hémophiles peut être modulé grâce à l'activité anticoagulante de la PCa, qui régule la phase de propagation de la coagulation en inactivant le FVIIIa et le FVa.

D'autres molécules visant à inhiber la PCa ont été développées, telles que les molécules ciblant l'inhibiteur de la PC (PCI), l' α 1-antitrypsine (α 1AT) ou bien la protéine Z et son inhibiteur (PZ/PZI) (50).

La SerpinPC, α 1AT mutée, est en cours d'évaluation dans une étude de Phase I/II. Dans les essais précliniques, elle s'est avérée efficace pour générer la thrombine *in vitro* après injection chez des souris atteintes d'HB. Elle a une demi-vie longue, elle peut inhiber la PCa de manière spécifique et rapide et elle peut être

administrée par voie SC (49).

Deux études précliniques ont montré que la suppression complète, par délétion du gène chez les souris, ou quasi complète, par traitement par un AcM anti-PZ de la voie anticoagulante PZ/PZI, améliore la coagulation dans l'hémophilie A (51, 52).

Une autre protéine anticoagulante naturelle, la Protéase Nexin-1 (PN-1) ou Serpine E2, pourrait également constituer une cible intéressante pour améliorer l'hémostase dans l'hémophilie puisqu'il s'agit d'un puissant inhibiteur de la thrombine, mais également du FXIa. Des études précliniques réalisées sur des souris ou sur du plasma de patients hémophiles ont démontré qu'en bloquant la PN-1, la quantité totale de thrombine générée n'a pas augmentée. Cependant, les plaquettes des souris déficientes en PN-1 avaient une sensibilité accrue à la thrombine et une activité procoagulante accélérée et facilitée (49, 53, 54).

La question se pose pour savoir si le fait de cibler le PZI et la PN-1 aurait un avantage par rapport aux anticoagulants puissants tel que l'AT ou la PCa notamment sur le risque thrombotique. D'autre part, l'effet escompté peut ne pas être suffisant pour produire la réponse procoagulante requise. Le ciblage de chacune de ces serpinés anticoagulantes a donc ses avantages et ses inconvénients. Les différents essais cliniques permettront par conséquent, d'évaluer l'effet hémostatique du ciblage des serpinés(49).

CONCLUSION

Toutes ces nouvelles thérapies promettent un avenir meilleur aux patients atteints d'hémophilie par amélioration des capacités de coagulation qu'elles procurent. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'elles ne normalisent pas complètement la coagulation, obligeant en cas de saignement important ou de chirurgie à risque hémorragique élevé, à compléter la stratégie thérapeutique par d'autres procoagulants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost.* 2018 ;16: 2362-74.
2. Nogami K, Shima M. New therapies using non-factor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood.* 2019 ;133: 399-406.
3. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci.* 2021 ; 28(1):64. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4.
4. Ragni MV. Mimicking Factor VIII to Manage the Factor VIII-Deficient State. *N Engl J Med.* 2018;379:880-882.
5. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012 ;18(10):1570-1574.
6. Kitazawa T, Shima M. Emicizumab, a humanized bispecific antibody to coagulation factors IXa and X with a factor VIIIa-cofactor activity. *Int J Hematol.* 2020;111(1):20-30. doi: 10.1007/s12185-018-2545-9.
7. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. *J Thromb Haemost.* 2014 ;12:206-213.

8. Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, Kitazawa T, Soeda T, Igawa T, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood*. 2014 ; 124(20):3165-71.
9. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, Huitema ADR, Schutgens REG, Egberts TCG, et al. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021 ;60(11):1395-1406.
10. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-1641.
11. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*. 2019 ;25:11-20.
12. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fuku-take K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv*. 2017;1(22):1891–1899.
13. Retout S, Schmitt C, Petry C, Mercier F, Frey N. Population Pharmacokinetic Analysis and Exploratory Exposure-Bleeding Rate Relationship of Emicizumab in Adult and Pediatric Persons with Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2020 ;59(12):1611-1625.
14. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with Emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021 ;137(16):2231-2242.
15. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 ; 379(9):811-822.
16. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2019 ; 119(9):1384-1393.
17. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X : how does it actually compare to factor VIII ? *Blood*. 2017 ;130:2463-8.
18. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 ; 377(9):809-818.
19. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24): 2127-2138.
20. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018 ; 24(3):344-347.
21. Barg AA, Livnat T, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Tamarin I, et al. Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: real-world data. *Br J Haematol*. 2020 ; 191(2):282-290.
22. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019 ; 25(6):979-987.
23. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021 ; 137(3):410-419.
24. Escuriola Ettingshausen C, Sidonio RF Jr. Design of an international investigator-initiated study on MODern Treatment of Inhibitor-positiVe pATiEnts with haemophilia A (MOTIVATE). *Ther Adv Hematol*. 2021 ; 12:20406207211032452. doi: 10.1177/20406 2072110 32452.
25. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol*. 2018 ; doi: 10.1007/s12185-018-2548-6.
26. Chelle P, Montmartin A, Damien P, Piot M, Cournil M, Lienhart A, et al. Tissue factor pathway inhibitor is the main determinant of thrombin generation in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2019 ;25 :343-348.
27. Peterson JA, Maroney SA, Mast AE. Targeting TFPI for hemophilia treatment. *Thromb Res*. 2016 ; 141 Suppl 2 (Suppl 2): S28-30. doi: 10.1016/S0049-3848(16) 30359-0.
28. Waters EK, Genga RM, Thomson HA, Kurz JC, Schaub RG, Scheiflinger F, et al. Aptamer BAX 499 mediates inhibition of tissue factor pathway inhibitor via interaction with multiple domains of the protein. *J Thromb Haemost*. 2013 ; 11(6):1137-45.
29. Korte W, Graf L. The potential close future of hemophilia treatment - gene therapy, TFPI inhibition, anti-thrombin silencing, and mimicking Factor VIII with an engineered antibody. *Transfus Med Hemotherapy*. 2018; 45:92-6.
30. Broze GJ Jr, Girard TJ. Tissue factor pathway inhibitor: structure-function. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012 ; 17(1):262-80. doi: 10.2741/3926.
31. Petersen LC. Hemostatic properties of a TFPI anti-

body. *Thromb Res.* 2012 ; 129 Suppl 2: S44-5. doi: 10.1016/j.thromres.

32. Pasca S. Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J Blood Med.* 2022 ; 13:191-199.

33. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sørensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2017;23:769-76.

34. Shapiro AD. Concizumab: a novel anti-TFPI therapeutic for hemophilia. *Blood Adv.* 2021 ; 5(1):279.

35. Mahlangu JN. Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. *Front Med (Lausanne).* 2021 ; 8:670526

36. Martin EJ, Nolte ME, Kuhn J, Schmidt N, Pfaff N, Brophy DF. An in vitro pharmacodynamic spiking study of befovacimab, a tissue factor pathway inhibitor monoclonal antibody, in blood samples from patients with severe FVIII deficiency. *Haemophilia.* 2021 ; 27(4):690-698.

37. Mancuso ME, Ingham SJM, Kunze M. Befovacimab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody: Early termination of the multiple-dose, dose-escalating Phase 2 study due to thrombosis. *Haemophilia.* 2022 ; 28(5):702-712.

38. Pittman DD, Rakhe S, Bowley SR, Jasuja R, Barakat A, Murphy JE. Hemostatic efficacy of marstacimab alone or in combination with bypassing agents in hemophilia plasmas and a mouse bleeding model. *Res PractThrombHaemost.* 2022 ; 6(2):e12679.

39. Patel-Hett S, Martin EJ, Mohammed BM, Rakhe S, Sun P, Barrett JC, et al. Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia.* 2019 ; 25(5):797-806.

40. Mahlangu JN, Lamas JL, Morales JC, Malan DR, Šalek SZ, Wang M, et al. A phase 1b/2 clinical study of marstacimab, targeting human tissue factor pathway inhibitor, in haemophilia. *Br J Haematol.* 2023 ; 200(2):229-239.

41. Kwak H, Lee S, Jo S, Kwon YE, Kang H, Choi G, et al. MG1113, a specific anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, rebalances the coagulation system and promotes hemostasis in hemophilia. *Res PractThromb Haemost.* 2020 ; 4(8):1301-1312.

42. Kwak EY, Kim MJ, Park JH, Jung HW, Jung ME. Target-mediated drug disposition modeling of an anti-

TFPI antibody (MG1113) in cynomolgus monkeys to predict human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Thromb Haemost.* 2021 ; 19(6):1425-1435.

43. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017 ; 377:819-28

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

45. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost.* 2021; 19(6):1436-1446.

46. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong XB. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *BiochemPharmacol.* 2021; 189:114432.

47. The Lancet Haematology. The role of conferences in tackling inequalities. *Lancet Haematol.* 2022; 9(2):e81. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00008-4.

48. O'Sullivan JM, O'Donnell JS. Antithrombin inhibition using nanobodies to correct bleeding in hemophilia. *EMBO Mol Med.* 2020; 12(4):e12143. doi: 10.15252/emmm.202012143.

49. Aymonnier K, Kawecki C, Arocas V, Boulaftali Y, Bouton MC. Serpins, New Therapeutic Targets for Hemophilia. *Thromb Haemost.* 2021; 121(3):261-269.

50. Pelland-Marcotte M-C, Carcao MD. Hemophilia in a changing treatment landscape. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:409-23.

51. Huang X. Engineering a protein Z- dependent protease inhibitor (ZPI) mutant as a novel antagonist of ZPI anticoagulant function for hemophilia treatment. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1655–1660.

52. Girard TJ, Lasky NM, Grunz K, Broze GJ Jr. Suppressing protein Z-dependent inhibition of factor Xa improves coagulation in hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2019 ; 17(1):149-156.

53. Aymonnier K, Kawecki C, Venisse L, Boulaftali Y, Christophe OD, Lenting PJ, et al. Targeting protease nexin-1, a natural anticoagulant serpin, to control bleeding and improve hemostasis in hemophilia. *Blood.* 2019; 134(19):1632-1644.

54. Kawecki C, Aymonnier K, Ferrière S, Venisse L, Arocas V, Boulaftali Y, et al. Development and characterization of single-domain antibodies neutralizing protease nexin-1 as tools to increase thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9):2155-2168.