

Destinataires : Cliniciens et membres des équipes concernés par le traitement des personnes atteintes d'hémophilie A, pouvoirs publics et firmes pharmaceutiques distribuant des médicaments destinés aux hémophiles.

- ❖ *L'hémophilie A (HA) est une maladie de la coagulation sanguine due à un déficit héréditaire en l'une des protéines de la coagulation, le Facteur VIII (FVIII)*
- ❖ *Le traitement antihémorragique des personnes atteintes d'HA est fondé sur des injections itératives de concentrés de FVIII d'origine recombinante ou plasmatique*
- ❖ *Environ un tiers des jeunes enfants atteints d'HA sévère développe des anticorps, appelés "inhibiteurs" parce qu'ils neutralisent le FVIII qui leur est apporté. Ces inhibiteurs compliquent le traitement de ces enfants et altèrent souvent leur état de santé et leur qualité de vie*
- ❖ *En France, les pouvoirs publics ont mis en place dès 1994 un dispositif de pharmacosurveillance, intitulé depuis 2003 "FranceCoag", chargé de surveiller la sécurité des médicaments antihémophiliques*
- ❖ *En 2013 et 2014, trois études de cohorte indépendantes, dont une réalisée au sein du dispositif FranceCoag, ont mis en évidence une incidence plus élevée d'inhibiteurs chez les enfants atteints d'HA sévère traités par un FVIII recombinant de 2^e génération (Kogenate Bayer® ou Helixate NexGen®) versus ceux traités par un FVIII recombinant de 3^e génération (Advate®)*
- ❖ *À ce jour, un seul essai randomisé, intitulé Sippet, a été mené sur cette problématique. Ses résultats, publiés en mai 2016, ont montré une incidence d'inhibiteurs supérieure chez les enfants atteints d'HA sévère traités par des FVIII recombinants versus ceux traités par des FVIII plasmatiques*
- ❖ *Un article * fondé sur les données FranceCoag vient de paraître comparant les incidences d'inhibiteurs chez les enfants atteints d'HA sévère traités par le FVIII plasmatique le plus utilisé en France (Factane®) et ceux traités par Kogenate Bayer® (ou Helixate NexGen®) d'une part et Advate® d'autre part*
- ❖ *Cet article montre que globalement les incidences d'inhibiteurs sont différentes entre les trois groupes de patients :*
 - *L'incidence d'inhibiteur est particulièrement élevée chez les patients traités par Kogenate Bayer®/Helixate NexGen® (comme cela avait déjà observé en 2014)*
 - *L'incidence d'inhibiteur est plus basse chez les patients traités par Factane® que chez ceux traités par Advate®, mais cette différence n'apparaît pas significative. Cependant, cette différence est dans la même direction et de même amplitude que la différence entre FVIII recombinants et plasmatiques observée dans l'essai Sippet*

* Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, Dalibard V, Demiguel V, Doncarli A, Gruel Y, Huguenin Y, Lutz P, Rothschild C, Vinciguerra C, and Goudemand J, for FranceCoag Collaborators
Analyses of the FranceCoag cohort support immunogenicity differences among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A.
<http://www.haematologica.org/content/early/2017/10/06/haematol.2017.174706>

Contexte

L'hémophilie A (HA) se caractérise par un déficit héréditaire en facteur VIII (FVIII), une des protéines entrant dans le processus de coagulation du sang. Le traitement substitutif des patients atteints d'HA, en cas de saignements ou en prévention de ceux-ci, est basé sur l'injection de concentrés de FVIII. Ces concentrés sont obtenus soit à partir de plasmas humains issus du don du sang (pdFVIII), soit à partir de cultures de lignées cellulaires animales ou humaines dans lesquelles le gène du FVIII humain a été intégré, on parle alors de "FVIII recombinants" (rFVIII). Le premier rFVIII a été mis sur le marché en 1993. Depuis, de nouvelles générations de rFVIII écartant progressivement les protéines humaines ou animales des procédés de fabrication ont été développées. Depuis 2000, les deux rFVIII les plus utilisés en France ont été le Kogenate Bayer® commercialisé par la firme Bayer Healthcare (ce même produit a aussi été commercialisé par CSL Behring sous le nom d'Helixate NexGen®) et l'Advate® commercialisé par Baxalta, firme rachetée par Shire en 2016. Le principal effet indésirable des FVIII injectés aux hémophiles A est l'apparition d'anticorps (appelés "inhibiteurs") dirigés contre le FVIII. Ces inhibiteurs diminuent l'efficacité du traitement antihémorragique, compliquent le traitement de la maladie et, lorsqu'ils persistent durablement, altèrent considérablement l'état de santé et la qualité de vie des patients. Ils apparaissent principalement chez les jeunes enfants atteints d'HA sévère au décours des 10 à 20 premières injections de FVIII.

Dans les années 2000, quelques études de portée limitée avaient suggéré que les rFVIII étaient associés à une incidence d'inhibiteur plus élevée que les pdFVIII chez les enfants atteints d'HA sévère. Cependant ces différences n'avaient pas été retrouvées dans d'autres études. Pour trancher cette question, un essai international randomisé, intitulé Sippet, comparant rFVIII et pdFVIII chez les enfants atteints d'HA sévère a été lancé en 2010. Dans un essai randomisé, les traitements sont attribués aux patients par tirage au sort. Ainsi, si une différence d'efficacité ou de toxicité est observée, elle est en principe attribuable directement aux traitements comparés. Les résultats publiés en 2016 ont montré une incidence d'inhibiteur significativement plus élevée dans le groupe d'enfants traités par divers rFVIII (dont Advate® et Kogenate Bayer®) que dans celui traité par divers pdFVIII (dont Factane®) ([Peyvandi et al. New England Journal of Medicine 2016](#)). Dans le même temps, la première publication des résultats d'une cohorte internationale d'enfants atteints d'HA sévère, intitulée Rodin, a mis en évidence augmentation du risque d'inhibiteur d'environ 60% chez les enfants traités par Kogenate Bayer® (ou Helixate NexGen®) versus ceux traités par Advate® ([Gouw et al. New England Journal of Medicine 2013](#)). Ce résultat inattendu a été retrouvé dans deux autres études indépendantes, l'une menée sur la cohorte des enfants atteints d'HA sévère inclus dans FranceCoag ([Calvez et al. Blood 2014](#)), l'autre sur une cohorte analogue au Royaume-Uni ([Collins et al. Blood 2014](#)). Cependant, certains experts ont jugé ces résultats insuffisants pour modifier les pratiques de soins. En outre, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué ces résultats et, compte tenu de l'ensemble des connaissances disponibles, a conclu successivement :

1. Que les données disponibles n'étaient pas la conclusion selon laquelle Kogenate Bayer® ou Helixate NexGen® étaient associés à un risque accru d'inhibiteurs par comparaison avec d'autres produits (Février 2014).
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500164870
2. Que la prise en compte dans une méta-analyse des études Rodin, FranceCoag et UK ne modifiait pas la conclusion précédente (Mai 2016).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/05/WC500206411.pdf
3. Que les résultats de l'essai Sippet et les autres données disponibles ne permettaient pas de conclure à l'existence d'une différence de risque d'inhibiteur entre rFVIII et pdFVIII (Mai 2017, confirmée en septembre 2017). En outre, l'EMA recommandait d'évaluer les FVIII individuellement (produit par produit) et non par classe (rFVIII versus pdFVIII).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/09/WC500234822.pdf

En France, les pouvoirs publics ont mis en place dès 1994 un dispositif de pharmacovigilance spécifique concernant les produits antihémophiliques. Ce dispositif, intitulé à l'époque "Suivi thérapeutique National des Hémophiles", était basé sur le suivi d'une cohorte de patients atteints d'hémophilie A et B traités. En 2003, les pouvoirs publics et les principaux acteurs du domaine ont souhaité élargir ce recueil aux patients atteints d'autres déficits héréditaires en protéines coagulantes, en particulier les patients atteints de maladie de Willebrand. Ce dispositif, dénommé "FranceCoag", entièrement financé par l'état, est coordonné depuis janvier 2017 par l'Assistance

Publique Hôpitaux de Marseille dans le cadre de la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). En septembre 2017, près de 10 500 patients dont 6300 hémophiles A ont été inclus dans ce dispositif. Après la publication d'un premier article en 2014, un groupe de chercheurs et de cliniciens participant à FranceCoag a poursuivi l'analyse des données collectées dans la cohorte d'enfants atteints d'HA sévère. L'objectif était de compléter la première étude en prenant en compte un plus grand nombre de patients, un suivi plus long, mais aussi et surtout d'étudier les incidences d'inhibiteurs chez les enfants traités par un pdFVIII. Des résultats préliminaires ont été présentés à deux reprises, en juin 2015 au congrès de l'ISTH à Toronto et en février 2016 au congrès de l'EAHAD à Malmö. Cette étude vient d'être publiée dans la revue *Haematologica*.

Quels sont les principaux résultats de cette nouvelle étude française ?

Au moment où les données ont été extraites (le 6 décembre 2016), 649 enfants issus de 35 centres de traitement avaient été inclus dans la cohorte PUPs FranceCoag. Cette cohorte, dédiée notamment à l'analyse des facteurs de risque d'inhibiteur, est constituée d'enfants atteints d'hémophilie A avec un taux de FVIII inférieur à 2% inclus dès leurs premières injections de FVIII. Après exclusion de divers groupes de patients non pertinents pour cette étude (patients atteints d'HA modérée ou traités par des FVIII qui ne sont plus commercialisés et/ou qui sont utilisés par trop peu de patients pour pouvoir être étudiés), 395 garçons traités entre 2001 et 2016 ont été pris en compte : 131 traités par Advate®, 137 traités par Kogenate Bayer® (ou Helixate Nexgen®) et 127 traités par Factane®. Un inhibiteur (validé par un comité *ad hoc*) a été diagnostiqué chez 121 enfants. Dans 70 cas, il s'agissait d'un inhibiteur de concentration élevée (supérieure ou égale à 5 unités Bethesda). L'incidence cumulée de ces inhibiteurs après 75 journées d'injections a été estimée à 12,7 % dans le groupe Factane®, 20,4% dans le groupe Advate® et 31,6% dans le groupe Kogenate Bayer®. Après prise en compte des autres facteurs de risque d'inhibiteur enregistrés (anomalie du gène *F8* responsable de l'hémophilie, antécédents familiaux d'inhibiteur, épisodes de traitements intensifs, instauration d'une prophylaxie, etc.), le risque d'inhibiteur a été estimé environ 50% plus élevé chez les enfants traités par Advate® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable pour les différents types d'inhibiteurs considérés, mais statistiquement non significative compte tenu des effectifs des groupes comparés. Par ailleurs, quel que soit le type d'analyse réalisée, le risque d'inhibiteur a été estimé 2 à 3 fois plus élevé chez les enfants traités par Kogenate Bayer® que chez ceux traités par Factane®. Cette différence était stable et significative pour les différents types d'inhibiteurs considérés.

Ce que dit l'étude française et ce qu'elle ne dit pas

Cette nouvelle étude montre un risque d'inhibiteur plus élevé chez les enfants atteints d'HA sévère traités par Advate® ou Kogenate Bayer® (ou Helixate Nexgen®) que chez ceux traités par Factane®.

La différence d'incidence d'inhibiteur entre Advate® et Factane® n'est pas statistiquement significative ("valeur de p" comprise entre 10 et 20%). Cela signifie qu'en faisant l'hypothèse d'absence de différence entre les deux produits, la probabilité d'un écart au moins égal à celui observé dans notre étude était comprise entre 10 et 20%. Cette probabilité étant supérieure à 5%, il est d'usage de qualifier cette différence comme "non significative". Cependant la différence de risque observée dans notre étude entre Advate® et Factane® est de même direction et de même amplitude que celle observée entre rFVIII et pdFVIII dans l'essai Sippet. Par ailleurs, la différence d'incidence d'inhibiteur entre Kogenate Bayer® et Factane® est hautement significative. Ce dernier résultat ne constitue pas une surprise puisqu'un risque élevé d'inhibiteur chez les enfants traités par Kogenate Bayer® avait déjà été observé dans notre étude publiée en 2014.

Notre étude est de nature observationnelle, ce qui signifie que pour chaque enfant le traitement a été choisi par le médecin prescripteur en accord avec ses parents (à l'inverse d'un essai randomisé où le traitement est attribué par un mécanisme aléatoire). Comme toute étude observationnelle, notre étude peut être entachée de biais et ne peut donc constituer une preuve formelle des différences mises en évidence. Une des principales critiques avancées par certains experts sur nos résultats antérieurs était la possibilité d'un biais d'indication : certains cliniciens auraient pu prescrire préférentiellement des FVIII réputés engendrer moins d'inhibiteurs chez des patients ayant plusieurs autres facteurs de risque d'inhibiteur connus. Par de nouvelles méthodes d'analyse et dans la discussion de l'article, nous

nous sommes employés à réfuter cette critique. Cependant d'autres biais sont possibles notamment liés à des différences non mesurées entre les groupes de patients. Si une étude observationnelle ne peut à elle seule formellement prouver un quelconque effet, la répétition de résultats concordants dans des études de bonne qualité (notamment prenant en compte les autres facteurs de risque connus) augmente la crédibilité de ces résultats :

- Concernant le risque élevé d'inhibiteur chez les enfants atteints d'HA sévère traités par Kogenate Bayer®, il a déjà été mis en évidence dans trois études indépendantes de bonne qualité. Notre nouvelle étude intégrant des données précédemment publiées n'apporte pas réellement d'argument nouveau.
- Concernant le risque moins élevé d'inhibiteur chez les enfants atteints d'HA sévère traités par Factane®, notre étude plaide en faveur de la réalité des résultats de l'essai Sippet, à savoir un risque moindre d'inhibiteur avec certains pdFVIII dont Factane®.

Notre nouvelle étude et toutes celles évoquées dans ce Communiqué portent sur des enfants atteints d'HA sévère chez qui la proportion attendue d'inhibiteur est de l'ordre d'un tiers. Les résultats observés ne sont pas extrapolables aux autres patients atteints d'HA chez qui le risque d'inhibiteur est beaucoup plus faible, qu'il s'agisse d'enfants atteints d'HA modérée ou mineure ou de patients, jeunes ou adultes, atteints d'HA sévère et déjà largement traités.

Si elles existent, les différences d'incidence d'inhibiteur liées aux différents FVIII ne seront définitivement établies que lorsque leurs mécanismes physiopathologiques prépondérants seront identifiés. Concernant le risque moindre d'inhibiteur avec les pdFVIII, de nombreuses hypothèses ont été avancées en particulier pour les pdFVIII ayant une forte concentration en facteur Willebrand, mais d'autres hypothèses existent aussi. Concernant les différences entre rFVIII, les résultats d'études expérimentales non cliniques (sur des cellules et/ou des animaux) manquent encore.

Quelles sont les implications des résultats publiés ?

Il existe dans le monde très peu de cohortes d'enfants atteints d'HA sévère avec des effectifs et un recul suffisants pour apporter des connaissances valides sur les facteurs de risques d'inhibiteurs. À notre connaissance, la cohorte d'enfants FranceCoag est la seule à comporter un groupe suffisamment nombreux d'enfants traités par le même pdFVIII pour permettre une comparaison telle qu'elle a vint d'être rapportée. Notre étude répond donc à la recommandation émise dernièrement par l'EMA d'analyser les incidences d'inhibiteurs produit par produit. Ses résultats sont extrapolables uniquement aux trois produits analysés et aux pays où le choix entre ces différents FVIII est possible. Cependant, prenant en compte les autres études évoquées dans ce Communiqué, nous proposons en discussion l'hypothèse que tous les FVIII pourraient avoir leur propre niveau d'immunogénicité (capacité d'induire le développement d'inhibiteur). Cette hypothèse reste bien sûr à démontrer, en particulier par des études expérimentales non cliniques.

Compte tenu de la rareté de l'HA sévère (une quarantaine de nouveaux cas par an en France), de la fréquence des inhibiteurs (environ un tiers de ces enfants), le nombre de cas d'inhibiteur attribuable au choix d'un produit donné sous l'hypothèse que des différences d'incidence d'inhibiteur existent reste relativement limité. Cependant, chaque inhibiteur peut affecter sévèrement l'état de santé et la qualité de vie des patients atteints et constituer une charge économique importante pour les systèmes de santé. L'identification de tous les facteurs de risque évitables, tel possiblement le FVIII prescrit, constitue donc un enjeu important. Même si les connaissances sur le rapport bénéfique/risque des différents produits restent incomplètes, les prescripteurs ne peuvent les ignorer.

Alors que de nouveaux FVIII sont commercialisés, notamment des FVIII à plus longue durée d'action, les autorités sanitaires et la communauté scientifique internationale doivent continuer à se mobiliser pour surveiller les effets indésirables de ces produits et comprendre les mécanismes physiopathologiques prépondérants des effets observés.

Coordonnées des principaux auteurs de l'article

Dr Thierry Calvez

Institut Pierre Louis d'Épidémiologie
Inserm et UPMC - UMR-S 1136 - Paris
E-mail: thierry.calvez@iplesp.upmc.fr
Tél. 33 (0) 6 85 49 86 69

Pr Hervé Chambost

Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique
La Timone - APHM - Aix Marseille Université
E-mail: herve.chambost@ap-hm.fr
Tél. 33 (0) 4 91 38 67 84

Pr Jenny Goudemand

Département d'Hématologie et de Transfusion
CHU de Lille - Université Lille 2, EA 2693 - Lille
E-mail: jenny.goudemand@chru-lille.fr
Tél. 33 (0) 3 20 44 48 46