

Eloctate, un facteur VIII à demi-vie prolongée

En août 2014, les instances de réglementation de Santé Canada ont approuvé Eloctate^{MD}, un facteur VIII à demi-vie prolongée fabriqué par Biogen. Depuis, le ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec a accordé à Héma-Québec l'autorisation d'offrir Eloctate aux patients atteints d'hémophilie A dont l'accès veineux est difficile au chez qui la demi-vie du FVIII est plus courte que la normale. Le produit est actuellement disponible au Québec. Dans les autres provinces et territoires, Eloctate est encore sous examen. Une décision quant à son remboursement et sa distribution par la Société canadienne du sang est attendue dans les mois à venir. Étant donné que des personnes atteintes d'hémophilie A pourront éventuellement avoir à décider si elles changent de concentré de FVIII, L'Hémophilie de nos jours a interrogé deux médecins chercheurs qui connaissent bien Eloctate.

La Dre Wing Yen Wong est vice-présidente en hématologie-immunologie chez Biogen (Service médical de l'entité internationale) et elle a travaillé en biotechnologie pharmaceutique pendant neuf ans. Auparavant, la Dre Wong a travaillé plus de 25 ans comme hématologue pédiatrique dans un centre hospitalier universitaire et elle a été directrice du Centre de traitement de l'hémophilie de l'Hôpital pour enfants de Los Angeles pendant 15 ans; elle y a réalisé plusieurs essais cliniques

Le Dr Johnny Mahlangu est hématologue clinicien et directeur d'un centre de traitement complet qui regroupe plus de 1 000 patients à Johannesburg, en Afrique du Sud. Il a été investigateur principal de l'étude pivot de Phase III sur Eloctate. Le Dr Mahlangu a fait partie du Conseil d'administration de la Fédération mondiale de l'hémophilie de 2008 à 2012.

HDNJ : Dre Wong, pouvez-vous décrire la technologie qui sous-tend Eloctate?

Dre Wong : Cette technologie se fonde sur une molécule de fusion Fc liée au FVIII. Lorsqu'on administre une perfusion de FVIII, il entre dans les cellules, puis est détruit par les liposomes. Il s'agit de petits amas d'enzymes qui décomposent la protéine de FVIII. Alors, une façon de ralentir cette destruction est d'allier la molécule Fc à un récepteur appelé récepteur Fc néonatal. Le mot néonatal est trompeur, puisqu'il s'agit d'une substance naturelle que nous avons tous, même à l'âge adulte. La molécule Fc elle-même est un produit naturel, dérivé des immunoglobulines. Il s'agit donc de substances qui sont toutes naturelles. Avec Eloctate, nous attachons la molécule de fusion Fc à la molécule de FVIII afin qu'une fois dans la circulation et dans la cellule, le FVIII ne soit pas désagrégé. Il est ainsi protégé et remis dans la circulation sanguine à plusieurs reprises.

HDNJ : Cette technologie a-t-elle été utilisée pour d'autres médicaments?

Dre Wong : Nous cumulons environ 17 années d'expérience avec la protéine de fusion Fc, ce qui remonte à son utilisation pour la polyarthrite rhumatoïde. On s'en est également servi pour la thrombocytopénie immunitaire chronique, dans les médicaments pour les greffes rénales et pour le diabète de type 2. Ces applications se sont révélées sécuritaires et efficaces.



HDNJ : Quelles autres innovations voyons-nous avec Eloctate?

Dre Wong : La portion Fc est une molécule Fc recombinante et non une substance étrangère que nous faisons entrer dans l'organisme. Nous utilisons aussi une lignée de cellules humaines dans le processus de fabrication du FVIII. Plutôt que les lignées cellulaires d'ovaires de hamsters chinois (CHO) ou de reins de bébés hamsters (BHK) qui sont utilisés dans les produits classiques, nous utilisons une lignée cellulaire de reins embryonnaires humains (HEK, pour Human Embryonic Kidney). Nous ne disposons pas de données à long terme pour déterminer si cela fait une différence, mais le fait d'avoir une lignée cellulaire humaine, plus naturelle, ne peut pas faire de tort.

HDNJ : Certaines personnes peuvent trouver inquiétant cette lignée cellulaire humaine. Tant d'efforts ont été faits pour éviter les éléments dérivés du plasma, y compris l'albumine, dans les concentrés de facteurs. Y a-t-il lieu de s'inquiéter?

Dre Wong : J'encourage les gens à se renseigner au sujet des lignées cellulaires humaines. Il en existe plusieurs types différents. La lignée cellulaire HEK comporte diverses souches. Comme dans le monde médical, nous cumulons près de 30 ans d'utilisation de ces lignées. Celle que nous utilisons pour Eloctate entre depuis de nombreuses années dans la fabrication de plusieurs médicaments et on n'a observé

aucune tendance aux complications. Son profil d'innocuité est très stable et Biogen utilise tous les processus de purification standard pour en assurer l'innocuité, y compris le traitement par solvant-détergent, la chromatographie d'affinité et la nanofiltration.

HDNJ : Dans quelle mesure la demi-vie d'Eloctate est-elle plus longue que celle des concentrés de FVIII classiques?

Dre Wong : Les données montrent que la demi-vie d'Eloctate est d'environ 19 heures en moyenne. En comparaison, les autres FVIII recombinants ont une demi-vie d'environ 12 heures. Cela représente une demi-vie qui est 50 pour cent plus longue ou 1,5 fois celle des FVIII classiques.

HDNJ : Les médecins et les patients se fient souvent au temps d'atteinte d'un seuil de 1 % ou de 3 % pour estimer la durée et la qualité de la protection conférée par un protocole de prophylaxie contre les saignements. En quoi Eloctate change-t-il le temps d'atteinte de ce seuil?

Dre Wong : Bien sûr, on ne s'entend pas sur un seuil « universel » de protection, mais selon nos études, à des doses de 50 UI/kilogramme, le temps d'atteinte d'un seuil de 1 % est de 4,9 jours (entre 4,4 et 5,5 jours, avec un intervalle de confiance à 95 %) pour Eloctate, comparativement à 3,3 jours (entre 3,0 et 3,7 jours avec un intervalle de confiance à 95 %) pour les produits classiques.

HDNJ : Quel impact cela peut-il avoir sur les protocoles de traitement?

Dre Wong : Ce qu'il y a d'intéressant à propos d'Eloctate, c'est que vous pouvez l'utiliser à différents intervalles selon le patient puisque la demi-vie varie d'une personne à l'autre. Le libellé de l'étiquette propose une perfusion de 50 UI/kg tous les trois à cinq jours.

HDNJ : Dr Mahlangu, vous avez étroitement participé à l'essai clinique de Phase III. Quel a été selon vous le principal avantage pour les patients?

Dr Mahlangu : Vingt de mes patients ont participé à l'essai clinique de Phase III, ainsi qu'au volet de prolongation qui a duré quatre ans. L'avantage principal que j'ai observé a été l'innocuité. Aucun de mes patients, dont plusieurs sont de race noire, n'a présenté d'inhibiteurs. On sait que les taux de formation d'inhibiteurs ont tendance à être plus élevés chez les patients de race noire comparativement aux autres groupes ethniques. Cette étude portait sur des patients qui avaient déjà été traités. En fait, aucun des 165 patients de l'essai international de Phase III n'a présenté d'inhibiteurs. L'étude auprès de patients qui n'ont encore jamais été traités est en cours et il sera très intéressant de voir quels seront les taux d'inhibiteurs chez ces patients.

Dans l'essai clinique, mes patients ont utilisé différents protocoles prophylactiques allant d'une fois par semaine à une fois tous les quatre jours ou à deux fois par semaine. Le traitement à la demande a été écarté pour des raisons éthiques. On a noté une grande différence au plan de la qualité de vie chez les patients qui passaient du traitement à la demande avant l'essai à un traitement prophylactique. Lorsque je leur demandais : « À quand remonte votre dernier saignement? », plusieurs répondaient : « Je ne m'en rappelle plus ». Même s'il est difficile d'amasser des données sur la qualité de vie, il n'y a aucun doute, l'amélioration a été significative.

Douze patients de mon centre ont pu subir avec succès des chirurgies pour prothèse du genou durant l'essai de Phase III et le volet de prolongation alors qu'ils prenaient Eloctate.

HDNJ : Selon certains, la fidélité aux protocoles thérapeutiques serait meilleure avec des traitements moins fréquents. Quelle est votre expérience?

Dr Mahlangu : La fidélité aux protocoles thérapeutiques de l'étude clinique a été excellente. Il reste à voir comment cela fonctionne dans la « vraie vie ». Toutefois, je prédis que la fidélité sera meilleure si les perfusions sont moins fréquentes.

HDNJ : Certaines personnes estiment qu'il s'agit du premier progrès au plan de l'efficacité des produits de FVIII depuis 40 ans. Quel serait selon vous le principal avantage d'Eloctate?

Dre Wong : L'allongement de la demi-vie fait une énorme différence. L'accès veineux continue de poser un problème, qu'il s'agisse d'un très jeune enfant ou d'un adulte. Certaines personnes minimisent les difficultés qu'un adulte peut éprouver, mais je leur réponds : « Mettez-vous à sa place », avant de dire qu'une procédure est exigeante ou non. Espacer les perfusions est important. De plus, notre capacité de générer des taux soutenus de FVIII circulants pendant un plus grand nombre de jours est appréciable.

Dr Mahlangu : Je me réjouis de la mise au point de tous ces nouveaux traitements dotés d'une demi-vie prolongée. Plus il y en aura, mieux ce sera. Et je crois qu'ils entraîneront des économies d'échelle. Avec une concurrence accrue, on pourrait assister à une baisse des prix et à une meilleure accessibilité pour les patients, surtout dans les pays en voie de développement. J'encourage aussi une tarification différentielle qui permet d'offrir des produits à prix plus abordables dans les pays où les budgets de santé sont limités.

HDNJ : Dre Wong, quelle est l'expérience aux États-Unis depuis l'approbation et la mise en marché d'Eloctate il y a près d'un an?

Dre Wong : Nous observons un excellent profil d'innocuité. Plus de 400 patients ont maintenant été exposés au produit au cours de la dernière année et aucun problème indu d'innocuité n'a été observé. Nous continuons de recueillir des données pour pouvoir montrer comment ce produit fonctionne en situation concrète. Nous nous engageons à partager ces données et les connaissances qui découleront de cette expérience. Et nous tenons à remercier la communauté hémophile d'avoir participé à la recherche et de nous avoir ainsi permis de continuer d'élever les normes thérapeutiques.

HDNJ : Avez-vous une réflexion à laisser à nos lecteurs en terminant?

Dre Wong : J'aimerais que vos lecteurs retiennent que même si elle est relativement nouvelle dans le domaine de l'hémophilie, Biogen témoigne d'un engagement total à l'endroit de la communauté. Pour nous, les patients passent avant tout. Et nous ne craignons pas de relever des défis complexes. Nous voulons améliorer les soins aux patients. Nous sommes à l'écoute et nous prenons à cœur les commentaires qui nous sont adressés. Nous sommes là pour faire une différence. ◊



Référence : Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A: Johnny Mahlangu et coll. *Blood*. Le 16 janvier 2014;123(3):317-25. doi: 10.1182/blood-2013-10-529974. Cyberpublication : le 13 novembre 2013.