

Nuwiq, un autre concentré de facteur VIII recombinaut accessible

par David Page, directeur général national de la SCH

Suite à l'approbation de Nuwiq par Santé Canada et sa réussite à obtenir une part du marché du facteur VIII dans les provinces desservies par la Société canadienne du sang, L'Hémophilie de nos jours a rencontré Lidia Cosentino, Ph. D., directrice des affaires médicales et scientifiques chez Octapharma Canada, et le Dr Anthony K.C. Chan, pédiatre et codirecteur du programme d'hémophilie au Centre des sciences de la santé de Hamilton, pour en apprendre davantage au sujet de ce produit de coagulation.



Dr Anthony K. C. Chan



Dr Lidia Cosentino

L'Hémophilie de nos jours (HDNJ) : Octapharma a décrit Nuwiq comme un nouveau facteur VIII recombinaut. En quoi Nuwiq se distingue-t-il des autres produits de facteur VIII?

Dr Cosentino : La formation d'inhibiteurs est une complication catastrophique du traitement de l'hémophilie. Octapharma a mis au point Nuwiq avec comme objectif principal la prévention de la formation d'inhibiteurs. Un second objectif était d'essayer de réduire le nombre de perfusions requises en traitement prophylactique sans pour autant compromettre l'efficacité du traitement. Les modifications post-traductionnelles apportées à Nuwiq, qui est dérivé d'une lignée cellulaire humaine, sont très similaires au facteur VIII produit naturellement chez les individus en bonne santé. Notre programme clinique a démontré que la demi-vie de Nuwiq est de 17,1 heures chez les adultes et d'environ 12,5 heures chez les enfants.

HDNJ : C'est surprenant. Ce n'est pas d'une molécule de fusion et il n'y a pas de glycopégylation comme nous le voyons avec d'autres produits. Comment expliquez-vous que la demi-vie semble être encore plus longue que celle du facteur VIII dérivé du plasma naturel?

Dr Cosentino : La demi-vie du facteur VIII dérivé du plasma est d'environ 15 heures. Nous avons démontré que Nuwiq a une très, très forte affinité de fixation au facteur de Von Willebrand. Nous croyons que c'est cette affinité qui prévient l'élimination du facteur VIII, ce qui explique sa demi-vie prolongée.

Dr Chan : À mon sens, il est très important de reconnaître que la demi-vie qui est rapportée représente en fait une estimation ponctuelle et qu'il peut y avoir une variabilité interindividuelle.

Tout comme les gens peuvent être plus grands ou plus petits, la demi-vie d'un produit peut varier d'une personne à l'autre. Chez certaines, la demi-vie sera plus courte que ce qui est rapporté, chez d'autres, elle sera plus longue. Nous pouvons spéculer sur le rôle de la fixation au facteur de Von Willebrand pour expliquer la demi-vie potentiellement plus longue de Nuwiq et en soi, cela justifie que des recherches se poursuivent.

HDNJ : Êtes-vous satisfait de la solidité des données selon lesquelles la demi-vie médiane calculée est réellement plus longue que celle de certains autres produits ?

Dr Chan : Oui, mais il reste à déterminer si cela aura des répercussions cliniques. Les perfusions seront-elles effectivement moins fréquentes? Je crois que cela a été démontré, particulièrement dans l'étude sur les sujets adultes, selon laquelle l'intervalle pourrait être prolongé grâce à la posologie individualisée en fonction de la pharmacocinétique. Et lorsqu'il est question des enfants, plus ils sont jeunes, plus la demi-vie est brève. Je crois donc qu'il est très judicieux de vérifier la pharmacocinétique du produit chez eux pour profiter de la demi-vie potentiellement plus longue.

HDNJ : Qu'est-ce que cela pourrait signifier pour certains patients au point de vue clinique?

Dr Chan : Pour les patients, cela pourrait signifier deux choses. Si la demi-vie est effectivement plus longue chez un patient donné, on pourrait conserver la prophylaxie à la même fréquence et à la même dose et obtenir une meilleure protection grâce à un creux plasmatique plus élevé. Par exemple, dans l'étude canadienne sur la prophylaxie antihémophilique, nous avons démontré que 9 % des patients peuvent continuer de prendre leur prophylaxie une fois par semaine. Si le produit que vous utilisez a une demi-vie plus longue, vous pouvez l'administrer une fois par semaine et la protection au bout des sept jours pourrait en réalité être améliorée. Chez d'autres personnes, il serait possible de réduire les perfusions qui passeraient d'une fois tous les deux jours ou trois fois par semaine à deux fois par semaine seulement. C'est à vérifier avec chacun des patients. Il faudra voir quelles fréquences sont envisageables.

HDNJ : La complication la plus grave du traitement de l'hémophilie est la formation d'inhibiteurs. Qu'avez-vous appris à ce jour grâce aux essais cliniques et même lors de l'utilisation à plus grande échelle du produit au sujet du risque d'apparition des inhibiteurs, tout d'abord chez les patients ayant déjà été traités?

Dre Cosentino : Lors de l'étude clinique, plus de 200 patients qui avaient déjà été traités ont reçu Nuwiq et aucun inhibiteur n'a été détecté. Et depuis que Nuwiq a été approuvé en Europe, aux États-Unis et au Canada et qu'il a été administré aux patients, on n'a signalé aucun cas d'inhibiteurs chez les patients qui avaient déjà été traités.

HDNJ : C'est rassurant. Et qu'avez-vous appris à ce jour au sujet du risque de formation d'inhibiteurs chez des patients qui n'ont encore jamais été traités, ceux qui sont les plus exposés au risque de formation d'inhibiteurs?

Dre Cosentino : Notre étude de phase III chez les patients qui n'ont encore jamais été traités est en cours. Notre analyse intérimaire sur 66 patients qui ont eu plus de 20 jours d'exposition a révélé huit cas de titre élevé d'inhibiteurs, soit une incidence de 12,8 %. Cela est très prometteur et se compare assez favorablement à ce que les données de l'étude SIPPET avaient révélé au point de vue de l'incidence associée au concentré de facteur VIII dérivé du plasma.

Dr Chan : Je crois que c'est prometteur. Bien sûr, tout le monde est prudent et personne ne veut conclure de manière trop définitive tant que l'étude n'est pas terminée et que tous les patients

n'auront pas connu jusqu'à 100 jours d'exposition. Je crois que c'est l'élément principal. L'analyse des données intérimaires est passablement favorable. Nous attendons que l'étude soit terminée.

HDNJ : L'étude sur les patients qui n'ont pas encore été traités est-elle suffisamment volumineuse pour que vous puissiez tirer des conclusions si la tendance se maintient et qu'il y a moins de cas qu'avec les produits recombinants et le même nombre de cas qu'avec les produits dérivés du plasma?

Dre Cosentino : Je le crois. Initialement, nous avions prévu recruter 100 patients, mais nous en comptons maintenant 110. Dans l'étude SIPPET, je crois qu'il y avait environ 125 patients par groupe traité : facteur VIII recombinant et facteur VIII dérivé du plasma. C'est donc très similaire à l'étude SIPPET qui a été la plus volumineuse étude randomisée avec témoins sous placebo à porter sur des patients qui n'avaient encore jamais été traités.

HDNJ : Quand espérez-vous publier les données?

Dre Cosentino : L'analyse finale de l'étude sera probablement disponible avant la fin de 2018.

HDNJ : Nuwiq est maintenant disponible dans les provinces desservies par la Société canadienne du sang. Quels programmes Octapharma offre-t-elle aux patients et aux centres de traitement en prévision de la transition vers Nuwiq?

Dre Cosentino : Nous avons préparé des brochures pour les patients et plusieurs documents sur le web. Nous avons mis au point ce que nous appelons un programme « Pro-soins » qui inclut deux services. Le premier est un service de perfusion à domicile dans le cadre duquel une infirmière spécialisée d'une firme indépendante se rendra au domicile du patient pour l'aider à s'administrer ses perfusions, s'il en a besoin. Et le second service est un programme de prophylaxie individualisée en fonction des résultats d'analyses pharmacocinétiques. À cette fin, nous avons prévu un service de tests pharmacocinétiques à domicile grâce auquel, en travaillant avec le centre de traitement de l'hémophilie (CTH), une infirmière d'une firme indépendante se rendra au domicile du patient pour effectuer des prélèvements sanguins afin de mesurer les paramètres pharmacocinétiques à différentes étapes selon les instructions du CTH. Ce programme facilitera l'individualisation de la prophylaxie et les prélèvements sanguins pourront être effectués chez les patients dans le confort de leur foyer.

HDNJ : Savez-vous de combien de prélèvements il est question?

Dre Cosentino : Le nombre de prélèvements est entièrement à la discrétion du CTH. Nous avons établi un partenariat avec le Dr Iorio pour que l'analyse puisse être effectuée par l'entremise du programme WAPPS, un programme de pharmacocinétique de population accessible sur le web mis au point par l'Université McMaster. Je crois qu'il faudra prévoir de un à trois prélèvements.

HDNJ : Pouvez-vous nous donner des indications au sujet de l'administration de Nuwiq?

Dre Cosentino : Nuwiq est maintenant offert en flacons de 250, 500, 1 000 et 2 000 UI, tous fournis avec une seringue préremplie de 2,5 mL. Il se conserve au réfrigérateur pendant 24 mois et à la température ambiante pendant un mois.

HDNJ : Qui selon vous bénéficiera le plus de Nuwiq?

Dre Cosentino : Les patients qui ont une propension à la formation d'inhibiteurs ou qui ont des problèmes de prise en charge des inhibiteurs seraient le premier groupe à en tirer profit. Un second groupe se composerait des patients qui cherchent à réduire leur nombre de perfusions

sans risque d'accroître leur tendance aux saignements et tout en maintenant un creux plasmatique à un taux de 1 %.

Dr Chan : Oui, en ce qui concerne le risque d'inhibiteurs, je crois que c'est au moins l'un des groupes potentiels. Il ne faut pas perdre de vue que les données ne sont pas encore définitives. Cela devra faire l'objet de discussions avec les patients ou les parents. Et si j'ai un patient qui n'a encore jamais été traité, je préférerais qu'il participe à une étude à l'intention de ce type de patients. Mais compte tenu de l'absence d'études à cet égard, je crois que Nuwiq devient une option. Puis en ce qui concerne la demi-vie légèrement plus longue, il devient également une option potentielle pour diminuer la fréquence des perfusions. Mais je tiens à souligner que dans ces situations, il demeure important de vérifier la pharmacocinétique du produit chez le patient.
