



Un tournant critique dans le développement des thérapies pour l'hémophilie

Déclaration et appel à l'action de

l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)

sur l'importance de la continuité de la recherche et du développement de traitements efficaces et sûrs pour l'hémophilie

L'hémophilie est une maladie grave caractérisée par des tendances à déclarer des saignements sévères qui peuvent mettre la vie en danger, ce qui requiert un traitement à vie. Pendant des dizaines d'années, les interventions thérapeutiques ont été limitées à l'administration par voie intraveineuse de produits dérivés du plasma et de concentrés de facteur de coagulation recombinants, établissant les thérapies substitutives comme standard de soins.

Les dix dernières années ont vu des avancées significatives dans le paysage des traitements de l'hémophilie, notamment des progrès vers des concentrés modifiés génétiquement ou chimiquement, du FVIIIa mimétique et des agents de rééquilibrage. Ces innovations rendent possibles des voies d'administration alternatives et moins fréquentes, comme l'administration sous-cutanée.

Ces options thérapeutiques plus larges ont beaucoup amélioré les résultats de santé, promettant de bénéficier également aux individus atteints d'hémophilie modérée ou légère, aux femmes atteintes d'hémophilie et aux patient-es présentant des troubles de la coagulation associés.

Malgré ces avancées, de grandes difficultés persistent : les patient-es sous prophylaxie régulière expérimentent encore des saignements spontanés et des microhémorragies subcliniques qui contribuent à la détérioration des articulations. Parallèlement, l'individualisation du traitement reste complexe à gérer à cause de certains éléments spécifiques à chaque patient-e, notamment les phénotypes de saignement, les profils d'activité et surtout la disponibilité des produits.

Les disparités dans l'accès au traitement constituent des obstacles majeurs à une prestation optimale des soins, et de nombreux pays qui ont pourtant les moyens financiers de fournir ces traitements manquent encore d'un accès à l'éventail complet des options

thérapeutiques, tandis que les deux tiers de la population atteinte d'hémophilie dans le monde n'a pour sa part accès à aucun traitement.

Ces difficultés persistantes soulignent la nécessité de la recherche, de l'éducation, de l'optimisation des modalités existantes de traitement, mais aussi de l'innovation thérapeutique continue, qui exige d'être accélérée, afin de permettre une prévention complète des saignements et la préservation de l'intégrité articulaire.

Après 35 ans de développement préclinique et clinique, trois thérapies géniques pour l'hémophilie basées sur des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) ont reçu l'approbation des organismes de réglementation entre 2022 et 2024 : ROCTAVIAN pour l'hémophilie A, ainsi que HEMGENIX et BEQVEZ pour l'hémophilie B. C'est un tournant historique dans l'innovation médicale pour cette maladie génétique auparavant incurable.

Cependant, certaines actualités ont montré que des défis nous attendent, avec des évolutions préoccupantes en matière de progrès des thérapies géniques pour l'hémophilie. Il s'agit notamment de l'abandon ou de la limitation de la commercialisation de la thérapie génique par plusieurs grandes entreprises. Dans le même temps, l'interruption à une phase avancée d'un essai clinique de thérapie génique pour l'hémophilie A et la dissolution d'un accord de développement collaboratif d'un autre programme de thérapie génique pour l'hémophilie A ont aussi contribué à beaucoup réduire l'arsenal des thérapies géniques pour l'hémophilie.

Actuellement, sur une dizaine ayant mené des essais, seules deux compagnies pharmaceutiques proposent des produits approuvés de thérapie génique, et l'une d'entre elles a grandement restreint sa présence sur le marché, à seulement trois pays à revenu élevé, tout en mettant à l'arrêt d'autres initiatives de développement clinique.

Si des préoccupations légitimes de sécurité et d'efficacité sont en effet de bonnes raisons de mettre fin à des programmes de développement, des déclarations et des rapports faisant mention d'un intérêt limité de la part des personnes atteintes d'hémophilie et du personnel soignant sont fallacieux et peuvent avoir un impact négatif et durable sur l'intérêt pour des thérapies innovantes qui pourraient sauver des vies, et donc sur l'investissement dans ces thérapies, ainsi que sur la recherche et leur développement clinique.

Lorsque les entreprises cessent le développement d'un produit à cause d'incertitudes commerciales ou d'un manque supposé d'intérêt, cela provoque des effets significatifs à long terme sur le développement clinique de thérapies innovantes. En effet, ce n'est que grâce à un engagement commun et à une collaboration entre les différentes parties prenantes que nous avons pu assister aux progrès ayant produit des traitements qui ont sauvé des vies.

Par conséquent, plus que jamais, les sociétés scientifiques et médicales telles que l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), la European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) et les associations de plaidoyer comme la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) accueillent avec enthousiasme et encouragent vivement le développement de thérapies géniques sûres et efficaces, ainsi que d'autres thérapies nouvelles pour l'hémophilie telles que le FVIII mimétique et les agens de

rééquilibrage en tant qu'options essentielles de traitement pour répondre aux besoins des patient-es atteint-es d'hémophilie dans le monde.

Il est important de remarquer que la faible adoption de ces thérapies est aussi très liée au retard de développement de modèles adaptés de remboursement, qui doivent prendre en compte à la fois l'élévation à long terme des niveaux de facteur et les complications potentielles associées à une expression diminuée et à une protection réduite au fil du temps. Ces facteurs de confusion, notamment les résultats inconnus à long terme, font partie de l'équation générale bénéfice-risque, non seulement pour les patient-es, leurs aidant-es et leurs prestataires de santé, mais aussi pour les organismes de remboursement.

De plus, le manque de stratégies de réglementation harmonisées au niveau mondial ainsi que les procédures inutilement lourdes, longues et coûteuses de développement clinique et d'approbation des médicaments créent des obstacles supplémentaires et découragent des investissements durables pourtant essentiels dans l'innovation.

À la lumière du nombre préoccupant des abandons récents de développements cliniques et de commercialisations de thérapies géniques, l'EAHAD, l'ISTH et la FMH lancent un appel critique à l'action à toutes les parties prenantes (acteurs industriels, organismes de réglementation, tiers payeurs, financeurs, chercheurs et chercheuses, clinicien·nes et patient-es) pour assurer le potentiel de la thérapie génique en tant qu'option majeure de traitement, mais aussi pour soutenir et encourager les avancées d'autres traitements innovants pour l'hémophilie, ainsi que l'optimisation des thérapies existantes et l'accès à celles-ci, deux points d'une grande importance. Nous exhortons toutes les parties prenantes de notre secteur à intensifier leurs approches collaboratives pour réduire les obstacles et les contraintes, surmonter les difficultés, encourager l'innovation et faire en sorte que des options de traitement efficaces et sûres restent et deviennent à la fois transformatrices et accessibles aux patients et patientes du monde entier.

Les organisations suivantes se tiennent aux côtés de l'ISTH, de l'EAHAD et de la FMH pour soutenir cette déclaration :

[American Society of Gene & Cell Therapy](#)

[Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis](#)

[Association for Haemophilia and Allied Disorders-Asia Pacific](#)

[European Haemophilia Consortium](#)

[European Society for Gene and Cell Therapy](#)

[Grupo Colectivo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis](#)

[National Bleeding Disorders Foundation](#)