

Quel concentré pour traiter la maladie de Willebrand en 2021 ?

Overview of available von Willebrand factor concentrates in 2021

Camille PARIS¹, Yohann REPESSÉ²

1. CRMW coordonnateur et CRC-MHC CHU de Lille, France.
 2. CRMW site constitutif et CRC-MHC CHU Caen-Normandie, France.
- Courriel : repesse-y@chu-caen.fr

RÉSUMÉ

Le traitement par concentrés de facteur Willebrand (VWF) a pour objectif de prévenir ou traiter les accidents hémorragiques en normalisant les taux de facteur VIII et de VWF chez les patients atteints de maladie de Willebrand. Quatre concentrés de VWF d'efficacité équivalente sont disponibles en 2021 en France : trois d'origine plasmatique, Wilfactin®/Wilstart®, Voncento® et Eqwilate®, et un d'origine recombinante, Veyvondi®. Chacun présente un contenu en facteur VIII spécifique qui doit être pris en compte, particulièrement dans les situations d'injections répétées, afin de minimiser le risque thromboembolique veineux lié à l'accumulation de FVIII, notamment dans les situations cliniques à haut risque thrombotique. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Willebrand publié en février 2021 propose une synthèse de priorisations de l'utilisation des concentrés de VWF chez l'adulte et en pédiatrie. Les données d'efficacité et de sécurité en prophylaxie au long cours des concentrés de VWF plasmatique sont équivalentes et ne permettent pas de prioriser l'utilisation d'un type de concentré par rapport à un autre. Les conclusions de l'essai de phase III du concentré de VWF recombinant Veyvondi® en prophylaxie sont très attendues, notamment dans les hémorragies digestives liées à la présence d'angiodysplasies qui constituent la cause principale de mise en échec de la prophylaxie par concentrés plasmatiques. Un choix personnalisé du traitement prenant à la fois en compte le risque hémorragique et thrombotique doit permettre une prise en charge optimale du patient.

Mots clés : maladie de Willebrand, facteur Willebrand, facteur VIII.

ABSTRACT

VWF concentrates are prescribed in von Willebrand Disease (VWD) to prevent or treat bleedings through factor VIII and von Willebrand Factor (VWF) level normalization. In 2021, four von Willebrand Factor concentrates with similar efficacy are available in France: three are plasma-derived, Wilfactin®/Wilstart®, Voncento® and Eqwilate®, and one is a recombinant, Veyvondi®. Each has a specific factor VIII content. The FVIII content is of importance, especially when injections are repeated, in order to minimize the risk of venous thromboembolism inherent to factor VIII accumulation, especially in high thrombotic risk clinical setting. The von Willebrand Disease National Plan for Diagnosis and Care, published in February 2021, synthesizes the prioritization of VWF concentrate use in adults and children with VWD. The efficacy and safety data for long term prophylactic use of VWF plasma derived concentrates are similar and do not allow prioritization of one concentrate over the other. The phase III trial of prophylactic recombinant VWF Veyvondi® is highly expected, especially in gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia as they are the main cause of plasma-derived VWF prophylaxis failure. A personalized treatment plan taking into account the bleeding risk as well as the thrombotic risk should supply for optimum patient care.

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand factor, factor VIII.

Rev Francoph Hémost Thromb 2021 ; 3 (2) : 78-82.

INTRODUCTION

La maladie de Willebrand est une maladie hémorragique constitutionnelle associée principalement à des saignements cutanéomuqueux. Ces symptômes hémorragiques sont liés à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur Willebrand (VWF) entraînant un trouble de l'hémostase primaire. Compte tenu du rôle de chaperon moléculaire du VWF pour le facteur VIII (FVIII), les déficits quantitatifs (et certains déficits qualitatifs) en VWF s'accompagnent d'un déficit secondaire en FVIII par défaut de stabilisation. Les différentes stratégies thérapeutiques actuellement disponibles ont pour objectif une normalisation des taux de VWF et de FVIII pour prévenir ou traiter un accident hémorragique. La correction du taux de FVIII est le principal déterminant pour le contrôle des saignements post-opératoires et des hématomes/hémarthroses, alors que la correction de l'activité du VWF (VWF:Act) est le principal déterminant pour le contrôle des saignements muqueux (épistaxis, ménorragies, saignements gastrointestinaux) **1**. La desmopressine et les concentrés de VWF sont les deux principales stratégies thérapeutiques disponibles. Nous nous intéresserons aux différents concentrés de VWF en présentant leurs caractéristiques et leurs indications actuelles.

LES DIFFÉRENTS CONCENTRÉS DE FACTEUR WILLEBRAND

Caractéristiques

Quatre spécialités pharmaceutiques différentes sont disponibles en France. Les principales caractéristiques des concentrés de VWF sont résumées dans le **tableau 1**. Trois concentrés d'origine plasmatisque sont disponibles, Wilfactin®/Wilstart®, Voncento® et Eqwilate®. Le Wilstart®

est un conditionnement particulier qui comporte dans le même coffret un flacon de VWF (Wilfactin®) et un flacon de FVIII plasmatique (Factane®). Un VWF recombinant dispose d'une AMM en France, le Veyvondi®. Les différentes spécialités plasmatisques ont subi au moins 2 étapes d'inactivation virale (**Tableau 1**).

Parmi les médicaments disponibles en France, seule la spécialité Voncento® a une AMM chez les enfants (indication dans toutes les tranches d'âge) pour la prophylaxie et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale. Le Wilfactin® et l'Eqwilate® ont une AMM avec une restriction pour l'enfant de moins de 6 ans en l'absence d'étude spécifique et/ou de données vis-à-vis de la sécurité et de la tolérance. En mai 2021, le Veyvondi® n'a pas encore d'AMM pour le moins de 18 ans, les études n'étant pas disponibles.

Contenu en FVIII

Les contenus en FVIII permettent de classer les différents concentrés en 3 groupes : groupe « sans FVIII » (Wilfactin® et Veyvondi®), groupe « concentration intermédiaire de FVIII » (Voncento®, Wilstart®), et groupe « concentration élevée de FVIII » (Eqwilate®) (**Tableau 1**). Après une injection de concentré de VWF, le FVIII endogène est stabilisé par le VWF injecté. Ainsi, l'évaluation optimale des données de pharmacocinétique des concentrés de VWF doit prendre en compte les dosages de VWF:Ag, VWF:Act et FVIII. Pour les concentrés de VWF contenant aussi du FVIII, la courbe de décroissance du FVIII intègre à la fois le FVIII endogène stabilisé par le VWF et le FVIII exogène injecté en même temps que le VWF. En revanche, après injection d'un VWF sans FVIII, l'augmentation du FVIII est uniquement liée à la stabilisation du FVIII endogène. Au cours d'une intervention chirurgicale, mais aussi dans d'autres situations cliniques

Tableau 1 : Principales caractéristiques des concentrés de facteur Willebrand disponibles en France en 2021.

Table 1: Characteristics of Willebrand factor concentrates available in France in 2021.

Spécialité (Laboratoire)	Origine	Purification & inactivation virale	VWF:Ac/mg	VWF:Ac/VWF:Ag	FVIII:C/VWF:Ac (VWF:Rco/FVIII:C)
Wilfactin® (LFB)	PI	CEI SD + NF + C	95	1,06 +/- 0,22	< 0,1 (> 100)
Wilstart® (LFB)	PI	CEI SD + NF + C	95	1,06 +/- 0,22	0,5 (2)
Voncento® (CSL Behring)	PI	CGL SD + C	100	0,8	0,4 (2,4)
Eqwilate® (Octapharma)	PI	CEI SD + C	100	1,1	1 (1)
Veyvondi® (Takeda)	Rec (CHO)	CEI SD	134	1,16	Pas de FVIII

Abréviations : C : chauffage à sec ; CEI : chromatographie échangeuse d'ions ; CGL : chromatographie gel filtration ; NF : nanofiltration 35 nm ; PI : plasmatisque ; Rec : recombinant ; SD : solvant-détergent.

nécessitant des injections répétées, le FVIII exogène perfusé s'ajoute au FVIII endogène stabilisé, pouvant entraîner ainsi l'accumulation de FVIII avec des taux élevés **1**. Des données de modélisation sont disponibles dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. Les taux plasmatiques de FVIII:C après l'injection de concentrés de VWF (qu'ils soient associés ou non à du FVIII) sont modélisés en prenant en compte les paramètres de production endogène de FVIII, la clairance du FVIII libre ou lié au VWF, et le ratio entre FVIII libre et FVIII lié au VWF (calculé pour chaque concentré de VWF) **2**. Ce dernier point mérite d'être souligné car l'élévation des taux de FVIII est un facteur de risque (FDR) de maladie thromboembolique veineuse. Les concentrations élevées chroniques de FVIII augmentent le risque de thrombose veineuse **3,4**. Des taux élevés de FVIII:C > 150 UI/dL ont été décrits chez 25 % des patients présentant une thrombose veineuse, et chez 11 % des sujets dans la population générale. Dans le cadre chirurgical, les données de l'étude MEGA ont montré une multiplication du risque relatif de thrombose veineuse par 3 pour des taux de FVIII compris entre 109 et 138 UI/dL, et par 5 pour des taux de FVIII compris entre 139 et 173 UI/dL. Le risque accru de thrombose peut être contrôlé par une surveillance biologique des taux de FVIII:C afin d'éviter des valeurs supérieures à 150 UI/dL, tout en maintenant des taux plasmatiques assurant une hémostase efficace.

TRAITEMENT D'UN ACCIDENT HÉMORRAGIQUE ET PÉRI-OPÉRATOIRE

Traitement d'un accident hémorragique

Les données disponibles concernant le traitement à la demande avec les différents concentrés de facteur Willebrand semblent équivalentes. Le **tableau 2** résume les données d'efficacité des principales études cliniques.

Prévention des saignements dans le cadre de chirurgies

Les données d'efficacité et de tolérance des concentrés de facteur Willebrand en chirurgie sont résumées dans le **tableau 3**. Les résultats apparaissent équivalents également. Dans le cadre de chirurgies programmées avec des concentrés de facteur Willebrand « sans FVIII », des injections préopératoires (12-24 heures) pouvaient être réalisées.

Facteurs influençant les stratégies thérapeutiques

Les modalités de traitement sont dépendantes de facteurs intrinsèques au patient (type de maladie de Willebrand, taux de FVIII, phénotype hémorragique, facteur de risque thromboembolique) et de facteurs « environnementaux » incluant la sévérité des accidents hémorragiques et le risque hémorragique/thrombotique d'une chirurgie **6**.

Concernant les taux de FVIII, environ 30 % des patients inclus dans le CRMW présentent des taux de FVIII < 20 UI/dL.

Tableau 2 : Efficacité des concentrés de Willebrand pour le traitement d'un accident hémorragique (hors chirurgie) **2**.

Table 2: Efficacy of Willebrand concentrates in the treatment of bleeding events (excluding surgery) **2**.

Spécialité	Efficacité : bonne ou excellente	Dose médiane injectée (UI/kg)	Nombre médian d'injections
Wilfactin®	89 %	41,8	3
Voncento®	98 %	74	2
Equilate®	96 %	29	1,93
Veyvondi®	100 %	46,5	1

Tableau 3 : Efficacité des concentrés de Willebrand pour la prévention du saignement en chirurgie.

Table 3: Efficacy of Willebrand concentrates for the perioperative management of patients with von Willebrand disease.

Spécialité	Nombre de procédures (% MW type 3)	Efficacité : bonne ou excellente	Efficacité : bonne ou excellente (population pédiatrique)	Complications thrombotiques	Références
Wilfactin®	108 (24 %)	100 %	11/11 (100 %)	Pas de complications rapportées	1
Voncento®	100 (20 %)	99 %	NA	1/100	2
Equilate®	57 (59 %)	96 %	10/10 (100 %)	Pas de complications rapportées	1
Veyvondi®	15 (45 %)	100 %	NA	1/15	1

Référence 1 **2**. Référence 2 **5**.

L'objectif du traitement est de corriger le défaut d'hémostase primaire et également de la coagulation en cas de déficit en facteur VIII. Il est classiquement admis que le taux de FVIII:C est le meilleur facteur prédictif de l'hémostase en cas de procédure invasive et dans les tissus mous, et que le taux de VWF fonctionnel est le meilleur facteur prédictif du risque hémorragique dans les tissus muqueux **2**. L'administration d'un concentré de VWF contenant du FVIII permet une normalisation rapide du taux de FVIII. L'obtention d'une normalisation rapide du taux de FVIII nécessite en revanche la co-administration d'un concentré de FVIII en cas d'utilisation d'un concentré de VWF sans FVIII.

PROPHYLAXIE

En 2021, le groupe de travail à l'origine des recommandations ASH-ISTH-NHF-WFH pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Willebrand a proposé de définir la prophylaxie comme une période d'au moins 3 à 6 mois de traitement par concentrés de VWF administrés au moins une fois par semaine, ou, pour les femmes avec ménorragies, au moins une fois par cycle menstruel. La majorité des patients requerront un traitement d'au moins 6 mois avant de pouvoir juger de son efficacité **7**. La prophylaxie est indiquée chez les patients présentant des saignements sévères et récurrents (épistaxis, hémarthroses, hémorragies digestives et ménorragies), avec une réévaluation au minimum bisannuelle des symptômes et de l'indication à son maintien.

Les schémas proposés sont en général basés sur des injections de 30 à 50 UI/kg effectuées 1 à 3 fois par semaine selon l'indication. La fréquence des doses administrées par paliers est majorée en cas de survenue d'un nouvel épisode hémorragique sévère malgré la prophylaxie en place. En cas de difficultés de voie d'abord veineux, la pose d'une chambre implantable peut s'avérer nécessaire. La prophylaxie peut également être indiquée en prévention des complications hémorragiques chez les patients avec un phénotype hémorragique sévère nécessitant un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant **8**. Actuellement, différents produits sont disponibles en France dans cette indication, avec des concentrés plasmatiques comportant à la fois du VWF et du FVIII (Voncento® et Eqwilate®), et du VWF avec un FVIII presque indétectable (Wilfactin®). Les données d'efficacité et de sécurité en prophylaxie au long cours dans ce contexte sont équivalentes et ne permettent pas de prioriser l'utilisation d'un type de concentré par rapport à un autre, comme l'a confirmé la publication récente de données de l'étude après commercialisation de Wilfactin® **9**. Pour la population pédiatrique, parmi les médicaments disponibles en France, seule la spécialité Voncento® a une

AMM chez les enfants dans toutes les tranches d'âge pour la prophylaxie. Le Wilfactin® et l'Eqwilate® ont une AMM avec une restriction pour l'enfant de moins de 6 ans en l'absence d'étude spécifique et/ou de données vis-à-vis de la sécurité et de la tolérance **2**.

Le concentré de VWF recombinant Veyvondi® ne dispose pas encore de l'AMM en France pour la prophylaxie, un essai de phase III étant en cours dans cette indication (NCT02973087). Ses conclusions sont très attendues, notamment dans les hémorragies digestives liées à la présence d'angiodyplasies. En effet, les études publiées à ce jour concernant des concentrés contenant à la fois du FVIII et du VWF montrent que dans cette indication les schémas actuels de prophylaxie sont moins voire non efficaces chez certains patients (49 % *versus* 86 % de réduction des saignements pour les hémarthroses), tout en nécessitant souvent des doses plus élevées de concentrés de VWF de façon rapprochée (tous les 2 à 3 jours). Par ailleurs, la demi-vie plus longue de ce médicament (16,3 *versus* 14,4 heures en VWF:R-Co et 25,5 *versus* 17,9 heures en VWF:Ag) et la stabilisation plus prolongée du FVIII pourraient également dans certains cas permettre d'alléger la prophylaxie, et de préserver ainsi le capital veineux. De plus, le rôle du déficit en multimères de haut poids moléculaire du VWF dans l'apparition des angiodyplasies apparaît central. Ainsi, les hémorragies digestives sont deux fois plus fréquentes dans les types 2A que dans les types 2M, un déficit en multimères de haut poids moléculaire n'étant présent que dans les types 2A. Ce lien apparaît également dans le syndrome de Willebrand acquis cardiovasculaire caractérisé aussi par un déficit en multimères de haut poids moléculaire et la présence d'angiodyplasies (syndrome de Heyde). Il serait intéressant de pouvoir tester dans un essai randomisé l'hypothèse d'une inhibition de la néoangiogenèse par le Veyvondi® contenant de très hauts poids moléculaires de VWF **1**.

La prophylaxie dans la MW de type 3 peut dans de rares cas se compliquer de l'apparition d'un allo-anticorps contre le VWF. Ces situations hors AMM doivent être discutées au cas par cas en recueillant dans la mesure du possible l'avis du centre de référence. Ces avis seront colligés dans le dossier médical du patient en indiquant l'argumentaire clinique et scientifique sous-tendant la prescription retenue. On pourra alors avoir recours, selon la situation clinique, soit à un concentré de FVIII recombinant ne contenant aucune molécule de VWF, soit au facteur activé recombinant NovoSeven®, soit exceptionnellement à l'émicizumab (Hemlibra®) après avis motivé du Centre de Référence de la Maladie de Willebrand et obtenu au décours d'une RCP **2**. ■

POINTS CLÉS À RETENIR

- L'offre thérapeutique pour la maladie de Willebrand s'est étoffée en France depuis plusieurs années.
- L'évaluation précise du risque hémorragique et du risque thromboembolique (FDR intrinsèques au patient et/ou FDR liés à la chirurgie) sont des éléments majeurs à prendre en compte afin de guider le choix du traitement le plus adapté au patient et à la situation clinique.
- Un choix personnalisé du traitement doit permettre une prise en charge optimale du patient.
- Le Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Willebrand publié en février 2021 propose une synthèse de priorisations de l'utilisation des concentrés de VWF chez l'adulte et en pédiatrie **2**.

*Liens d'intérêts : Camille PARIS déclare un essai clinique (SHP 677-304) ;
Yohann REPESSE déclare avoir un lien d'intérêt avec CSL BEHRING, LFB,
OCTAPHARMA, TAKEDA.*

RÉFÉRENCES

1. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv* 2019 ; 3 : 3481-7.
2. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. Février 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnnds.pdf.
3. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995 ; 345 : 152-5.
4. Rietveld IM, Lijfering WM, Cessie S, Bos MHA, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 99-109.
5. Rugeri L, d'Oiron R, Harroche A, Proulle V, Mourey G, de Raucourt E, et al. Effectiveness and safety of hFVIII/VWF concentrate (Voncento®) in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures: the OPALE multicentre observational study. *Blood Transfus* 2021 ; 19 : 152-7.
6. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 202-4.
7. Connell NT, James PD, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Ameer B, Arapshian A, et al. von Willebrand disease: proposing definitions for future research. *Blood Adv* 2021 ; 5 : 565-9.
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021 ; 5 : 301-25.
9. Goudemand J, Bridey F, Claeysens S, Itzhar-Baikian N, Harroche A, Desprez D, et al. Management of von Willebrand disease with a factor VIII-poor von Willebrand factor concentrate: Results from a prospective observational post-marketing study. *J Thromb Haemost* 2020 ; 18 : 1922-33.