

Hémophilie XPERT

REVUE DE LA
LITTÉRATURE

2025

Compilation des articles qui ont marqué
la communauté de médecins



Avec le soutien institutionnel de



SOMMAIRE

Éditorial 2025	3
Article 1 : Bleeding risk in hemophilia A and B carriers: comparison of factor levels	4
Article 2 : Physical activity and factor VIII levels in patients with haemophilia: A real-world prospective observational study	6
Article 3 : Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors	8
Article 4 : Guidelines for management of hemophilia-why, what, and how?	10
Article 5 : The association of factor VIII activity levels with bleeding and quality of life in haemophilia a: findings from the European CHESS II study	11
Article 6 : NSAIDS/COXIBS for the treatment of musculoskeletal pain secondary to hemophilic arthropathy	13
Article 7 : The benefits of sustaining high factor VIII levels in people with hemophilia A	15
Article 8 : The Mirage of Factor Equivalence: Examining the Complexities of Non-Factor Therapies in Haemophilia	16

EDITORIAL

Hémophilie : faits marquants récents et évolutions du paradigme de prise en charge

Au fil des mois, la Newsletter « Hémophilie XPERT » s'est imposée comme un rendez-vous attendu par un nombre croissant de lecteurs, témoignant d'un intérêt soutenu pour une information scientifique rigoureuse, synthétique et résolument tournée vers la pratique. Largement diffusée et régulièrement consultée, elle s'est affirmée comme une véritable fenêtre ouverte sur la littérature internationale en hémophilie, offrant un éclairage précieux dans un champ thérapeutique en pleine mutation.

L'hémophilie connaît, en effet, une transformation majeure de son paradigme thérapeutique. Au-delà de la prévention des saignements, les objectifs actuels visent une protection hémostatique plus stable, une préservation articulaire durable, une réduction de la douleur et une amélioration tangible de la qualité de vie. Dans ce contexte d'innovations rapides et de multiplication des options thérapeutiques, l'accès à une analyse critique et contextualisée de la littérature devient essentiel pour éclairer la pratique clinique.

Les huit articles réunis dans cette brochure sont ceux qui ont le plus marqué les lecteurs de la Newsletter. Ils reflètent les grandes thématiques qui structurent aujourd'hui la réflexion en hémophilie : le rôle central des niveaux de facteur dans le contrôle du risque hémorragique, l'apport des nouvelles stratégies prophylactiques, la place respective des traitements substitutifs et non substitutifs, l'intégration des données de vie réelle, ainsi que la prise en compte de dimensions longtemps sous-estimées telles que l'activité physique, la douleur chronique ou le risque

hémorragique chez les femmes conductrices. Ces sujets, au cœur du vécu des patients, illustrent l'évolution vers une approche plus globale et plus personnalisée de la maladie.

Enfin, plusieurs articles ont suscité une réflexion critique sur les concepts et outils qui structurent la pratique actuelle, qu'il s'agisse de l'élaboration des recommandations internationales ou de notions telles que l'« équivalence en facteur ». Ces analyses rappellent la nécessité de conserver un regard nuancé et scientifique sur des modèles parfois simplificateurs, et de privilégier une interprétation fondée sur les données cliniques, biologiques et l'expérience réelle des patients.

Cette sélection d'articles illustre pleinement la vocation de la Newsletter : accompagner les professionnels de santé dans un environnement scientifique foisonnant, stimuler la réflexion collective et contribuer, modestement mais durablement, à l'amélioration de la prise en charge de l'hémophilie à une époque où les repères traditionnels sont en constante redéfinition.

Nous remercions chaleureusement le laboratoire SOBI pour son soutien à la réalisation et à la diffusion de cette Newsletter, contribuant ainsi au partage et à la valorisation des avancées scientifiques en hémophilie.

*Pour le Comité éditorial
Dr Abel Hassoun*



BLEEDING RISK IN HEMOPHILIA A AND B CARRIERS: COMPARISON OF FACTOR LEVELS DETERMINED USING CHRONOMETRIC AND CHROMOGENIC ASSAYS

SOURCE : BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS
2024; 35(5): 232-7
[PUBLIÉ LE 08-01-2025]

Chiffre-Rakotoarivony Delphine ; Diaz-Cau Isabelle ;
Ranc Alexandre ; Champiat Marie-Agnes ;
Rousseau Florence ; Gournay-Garcia Corinne ; Theron
Alexandre ; Navarro Robert ; Boulot Pierre ;
Aguilar-Martinez Patricia ; Sauguet Pauline ; Biron-
Andreani Christine

ABSTRACT

Background

Predicting the bleeding risk in hemophilia A and B carriers (HAC, HBC) is challenging.

Objective

The objectives of this study were to describe the bleeding phenotype in HAC and HBC using the standardized Tostetto bleeding score (BS); to determine whether the BS correlates better with factor levels measured with a chromogenic assay than with factor levels measured with chromometric and thrombin generation assays; and to compare the results in HAC and HBC.

Methods

This ambispective, noninterventional study included obligate and sporadic HAC and HBC followed at a hemophilia treatment center between 1995 and 2019.

Results and conclusion

The median BS (3, range 0-21 vs. 3.5, range 0-15, $P = ns$, respectively) and the abnormal BS rate (35.6% vs. 38.2%, $P = ns$) were not significantly different in 104 HAC and 34 HBC (mean age: 38 years, 6-80 years). However, some differences were identified. The risk of factor deficiency was higher in HBC than HAC. Specifically, Factor VIII activity (FVIII):C/Factor IX activity (FIX):C level was low (< 40 IU/dl) in 18.3% (chromometric assay) and 17.5% (chromogenic assay) of HAC and in 47% and 72.2% of HBC ($P < 0.001$). Moreover, the FIX:C level thresholds of 39.5 IU/dl (chromometric assay) and of 33.5 IU/dl (chromogenic assay) were as-

sociated with very good sensitivity (92% and 100%, respectively) and specificity (80% for both) for bleeding risk prediction in HBC. Conversely, no FVIII:C level threshold could be identified for HAC, probably due to FVIII:C level variations throughout life.

Keywords:

bleeding score; carriers; chromogenic assay; Factor VIII activity (FVIII)/Factor IX activity (FIX); hemophilia

Synthèse

Environ un tiers des femmes et des jeunes filles conductrices d'hémophilie (HC) présentent des taux de facteur anormaux (≤ 40 UI/dl) et sont considérées comme hémophiles, selon les lignes directrices de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH). Plusieurs études ont clairement démontré une tendance hémorragique plus élevée dans l'ensemble des HC que chez les témoins, en particulier dans les situations qui posent un défi hémostatique, tels que la chirurgie ou l'accouchement. Cependant, la corrélation entre les taux de FVIII:C/FIX:C et le risque hémorragique n'est pas clairement établie chez les HC. Des études antérieures avaient montré une meilleure corrélation entre le phénotype clinique et les taux de facteur mesurés par méthodes chromogéniques (CSA) que par méthodes chromométriques en un temps (OSA) chez les hémophiles A modérés ou mineurs. Cependant, aucune étude n'a comparé ces deux méthodes chez les HC. De plus, les résultats obtenus chez les conductrices d'hémophilie A et B (HAC et les HBC) ont rarement été comparés.

Les objectifs de cette étude française étaient de décrire le phénotype hémorragique chez les HAC et HBC à l'aide du score hémorragique (SH) standardisé de Tostetto ; de déterminer si ce dernier est mieux corrélé avec les taux de facteur mesurés par un dosage CSA qu'avec un dosage OSA et que les tests de génération de thrombine (TGT) ; et de comparer les résultats entre les HAC et les HBC. Il s'agit d'une étude ambispective et non interventionnelle ayant inclus 104 HAC et 34 HBC obligatoires et sporadiques (âge moyen : 38 ans, 6-80 ans), suivies dans un centre de



traitement de l'hémophilie entre 1995 et 2019.

Le SH médian et le taux de SH anormal n'étaient pas significativement différents entre les HAC et HBC (3 [0-21] versus 3,5 [0-15], $P = \text{ns}$, et 35,6 % versus 38,2 %, $P = \text{ns}$, respectivement). Cependant, certaines différences ont été identifiées. En effet, le risque de déficit en facteur était plus élevé chez les HBC que chez les HAC. Plus précisément, le taux d'activité du facteur VIII (FVIII):C/activité du facteur IX (FIX):C était bas ($< 40 \text{ UI/dl}$) chez 18,3 % (dosage CSA) et 17,5 % (dosage OSA) des HAC et chez 47 % et 72,2 % des HBC ($P < 0,001$), respectivement.

De plus, les seuils de taux de FIX:C de 39,5 UI/dl (dosage CSA) et de 33,5 UI/dl (dosage OSA) ont été associés à une très bonne sensibilité (92 % et 100 %, respectivement) et spécificité (80 % pour les deux) pour la prédiction du risque hémorragique chez les HBC. À l'inverse, aucun seuil de taux de FVIII:C n'a pu être identifié pour l'HAC, probablement en raison des variations du taux de FVIII:C au cours de la vie.

En conclusion, les résultats de cette étude ont démontré que les taux de FVIII:C et de FIX:C obtenus par méthodes OSA et CSA

étaient bien corrélés. Toutefois, certaines différences entre les HAC et les HBC ont été identifiées, en particulier un déficit en facteur plus fréquent chez les HBC que chez les HAC. En outre, pour la première fois, l'étude a également identifié des seuils de taux de FIX:C, mesurés par OSA et CSA, pour prédire le risque hémorragique chez les HBC, avec une très bonne sensibilité et spécificité. Cela n'a pas été possible pour les HAC, probablement en raison des variations du taux de FVIII:C au cours de la vie. Cependant, en raison du nombre limité de patients, ces résultats doivent être confirmés par une étude ultérieure à plus grande échelle.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



PHYSICAL ACTIVITY AND FACTOR VIII LEVELS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA: A REAL-WORLD PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

SOURCE : BHAEMOPHILIA 2024; 30(2): 419-25
[PUBLIÉ LE 08-01-2025]

Fabian Tomschi, Jamil Hmida, Steffen Herzig, Pia Ransmann, Marius Brühl, Alexander Schmidt, Marie Herzig, Georg Goldmann, Andreas C. Strauß, Johannes Oldenburg, Heinrich Richter, Thomas Hilberg

occurred, even though several PA were started with low FVIII levels.

Keywords: annual bleeding rate; arthropathy; haemophilia; pharmacokinetics; rare disease; sport.

ABSTRACT

Introduction

Regular physical activity (PA) is recommended for patients with haemophilia (PwH). For PwH it is crucial to ensure a sufficient factor level to prevent PA-induced bleedings. However, there is a gap in the literature dealing with specific factor levels, which are needed when performing specific types of PA.

Aim

To provide data on factor VIII (FVIII) levels at the start of PA performed by PwH.

Methods

In this prospective 12-month real-world observational study, 23 PwH recorded every PA they performed and the FVIII levels at the start of the PA using a pharmacokinetic application. PA types were clustered according to the collision and injury risk into three categories (Cat I = low, Cat II = medium, Cat III = high risk). Haemophilia Joint Health Scores (HJHS) were performed at baseline, after 6 and 12 months.

Results

795 PA sessions of Cat I, 193 of Cat II, and 23 of Cat III were documented. FVIII levels at the start of PA were different between categories (Cat I: $29.8 \pm 32.1\%$, Cat II: $38.3 \pm 33.4\%$, Cat III: $86.6 \pm 29.2\%$). Out of all PA sessions, 145 (14%) were performed at a factor level of $\leq 3\%$. Three PA-induced bleeding occurred. Baseline HJHS was 14.5 ± 13.6 points and did not change throughout the study.

Conclusion

This study provides real-life data on FVIII levels at the start of 1011 PA sessions. PwH are mainly active in low-risk sports with higher FVIII levels observed in Cat II and III, respectively. Only three PA-induced bleeding

Synthèse

Pendant longtemps, la pratique d'une activité physique (AP) a été déconseillée chez les sujets hémophiles par crainte de provoquer des hémorragies. Pourtant, les recommandations récentes de l'OMS et de la Fédération mondiale de l'hémophilie insistent sur les bienfaits de l'AP, à condition d'un suivi thérapeutique rigoureux et d'un ajustement du traitement substitutif. Cependant, peu d'études avaient jusqu'ici documenté les niveaux précis de FVIII au moment de la pratique d'une activité physique, selon le type et le risque de cette activité.

L'objectif de cette étude observationnelle allemande a été de combler cette lacune, en observant en conditions réelles les taux de FVIII lors de différentes pratiques sportives chez une cohorte de 23 patients atteints d'hémophilie A modérée ou sévère, d'âge ≥ 16 ans.

Grâce à l'application pharmacocinétique myPKFiT®, chaque participant a enregistré ses activités, leur intensité et son taux de FVIII avant le début de la séance. Les activités ont été classées selon leur risque hémorragique : faible (Cat. I), modéré (Cat. II) et élevé (Cat. III). Au total, 1 011 séances ont été analysées : 79 % de faible risque, 19 % de risque modéré et 2 % de risque élevé.

Les taux moyens de FVIII avant l'activité étaient de 30 % pour les sports à faible risque, 38 % pour les activités modérées et 87 % pour les sports à haut risque. Fait marquant, 14 % des séances ont débuté avec un taux de FVIII $\leq 3\%$, sans augmentation notable du risque hémorragique. Sur l'ensemble de la période, seuls trois épisodes de saignement liés à l'activité physique ont été rapportés.

Ces résultats confirment que, sous traitement substitutif adapté, les personnes atteintes d'hémophilie peuvent pra-

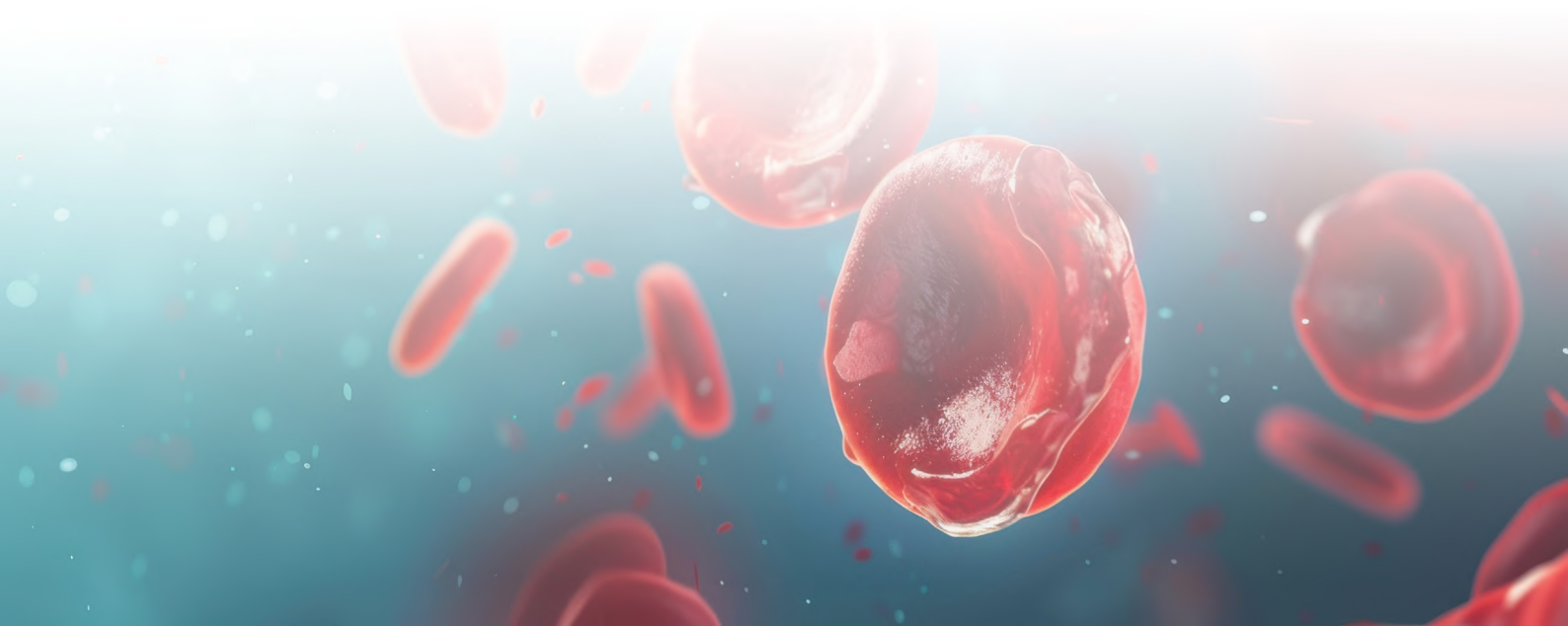


tiquer une AP de manière sûre, tout en bénéficiant de ses effets positifs sur la santé articulaire et la qualité de vie. Ils soulignent également la prise de conscience des patients, qui adaptent spontanément leurs taux de FVIII au type d'activité envisagée.

L'étude renforce l'idée que l'AP, loin d'être contre-indiquée, constitue un outil thérapeutique à part entière pour les patients hémophiles. L'approche personnalisée du traitement, fondée sur la pharmacocinétique et l'éducation du patient, permet de concier

lier sécurité et autonomie et d'adopter une activité physique sécurisée, facteur essentiel de bien-être et de prévention des complications. Il serait désormais souhaitable d'étendre ces travaux aux nouvelles générations de traitements afin d'établir des recommandations encore plus individualisées.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



EFANESOCTOCOG ALFA VERSUS EMICIZUMAB IN ADOLESCENT AND ADULT PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS

SOURCE : ADVANCES IN THERAPY 2025;
42(1): 442-55
[PUBLIÉ LE 16-04-2025]

Álvarez Román María Teresa, Kragh Nana Guyot
Patricia, Wilson Amanda, Wojciechowski Piotr,
Margas Wojciech, Wdowiak Marlena, Santagostino
Elena, Arnaud Alix

Conclusion

Efanesoctocog alfa prophylaxis was associated with significantly lower rates of any, treated, and joint bleed and improved joint health compared with emicizumab in patients with severe haemophilia A.

Keywords: Annualised bleeding rate; Efanesoctocog alfa; Emicizumab; Factor VIII; Haemophilia A; Indirect treatment comparison.

ABSTRACT

Introduction The phase 3 XTEND-1 trial (NCT04161495) demonstrated that efanesoctocog alfa prophylaxis provided superior bleed protection compared with pre-trial factor VIII (FVIII) prophylaxis in patients with severe haemophilia A. The aim of this study was to indirectly compare the efficacy of efanesoctocog alfa with non-factor replacement therapy emicizumab in adolescent and adult patients with severe haemophilia A without inhibitors.

Methods

A systematic literature review was conducted to identify phase 3 trials of emicizumab. Matching-adjusted indirect comparisons were used to compare annualised bleeding rates (ABRs) for any, treated, joint, and spontaneous bleeds, and joint health (measured using Hemophilia Joint Health Score [HJHS]), between efanesoctocog alfa and emicizumab. Estimated effects for different emicizumab regimens were pooled using random-effect meta-analysis to evaluate the overall difference in bleed outcomes between efanesoctocog alfa and emicizumab.

Results

One emicizumab trial was included (HAVEN 3), which investigated three dosing regimens. In meta-analyses, efanesoctocog alfa once-weekly (Q1W) was associated with significantly lower ABRs for any (incidence rate ratio [95% CI] 0.33 [0.20; 0.53]), any treated (0.49 [0.30; 0.80]) and treated joint (0.51 [0.28; 0.91]) bleeds compared with emicizumab Q1W in non-inhibitor patients with prior prophylaxis or on-demand treatment. Efanesoctocog alfa Q1W was also associated with a significantly better improvement from baseline in HJHS Joint Score (mean difference [95% CI] -2.06 [-3.97; -0.14]) and Total Score (-2.37 [-4.36; -0.39]) versus emicizumab Q1W or every 2 weeks.

Synthèse

La prise en charge actuelle de l'hémophilie A, en particulier sous sa forme sévère, repose sur une prophylaxie par thérapie substitutive au facteur VIII (FVIII), qu'il soit recombinant ou dérivé du plasma, ou par une thérapie non substitutive par l'emicizumab. Toutefois, les patients sous prophylaxie par emicizumab peuvent encore présenter des saignements intercurrents nécessitant un traitement substitutif à la demande. Il subsiste donc un besoin non satisfait de solutions thérapeutiques plus efficaces et moins contraignantes pour ces patients.

L'efanesoctocog alfa est un agent innovant de remplacement du FVIII, conçu pour offrir une activité plus prolongée du FVIII, en contournant la limitation de demi-vie imposée par le facteur von Willebrand (FVW). L'essai de phase 3 XTEND-1 a démontré que la prophylaxie hebdomadaire par efanesoctocog alfa conférait une protection supérieure contre les saignements par rapport à la prophylaxie conventionnelle par FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A sévère. Les taux plasmatiques de FVIII se sont maintenus à des niveaux normaux ou proches de la normale (> 40 %) pendant la majeure partie de la semaine, atteignant encore 15 % au 7^e jour post-administration.

En raison de l'absence de comparaisons directes dans les essais cliniques, l'efficacité comparative de l'efanesoctocog alfa et de l'emicizumab a été évaluée à l'aide de la méthode MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison). Cette approche permet de comparer les effets absolus de traitements évalués dans des essais distincts, notamment lorsque l'accès aux données individuelles des patients est limité. L'objectif de cette étude multicentrique était de comparer indirectement l'efficacité de l'efanesoctocog alfa et



de l'emicizumab chez les adolescents et adultes atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs.

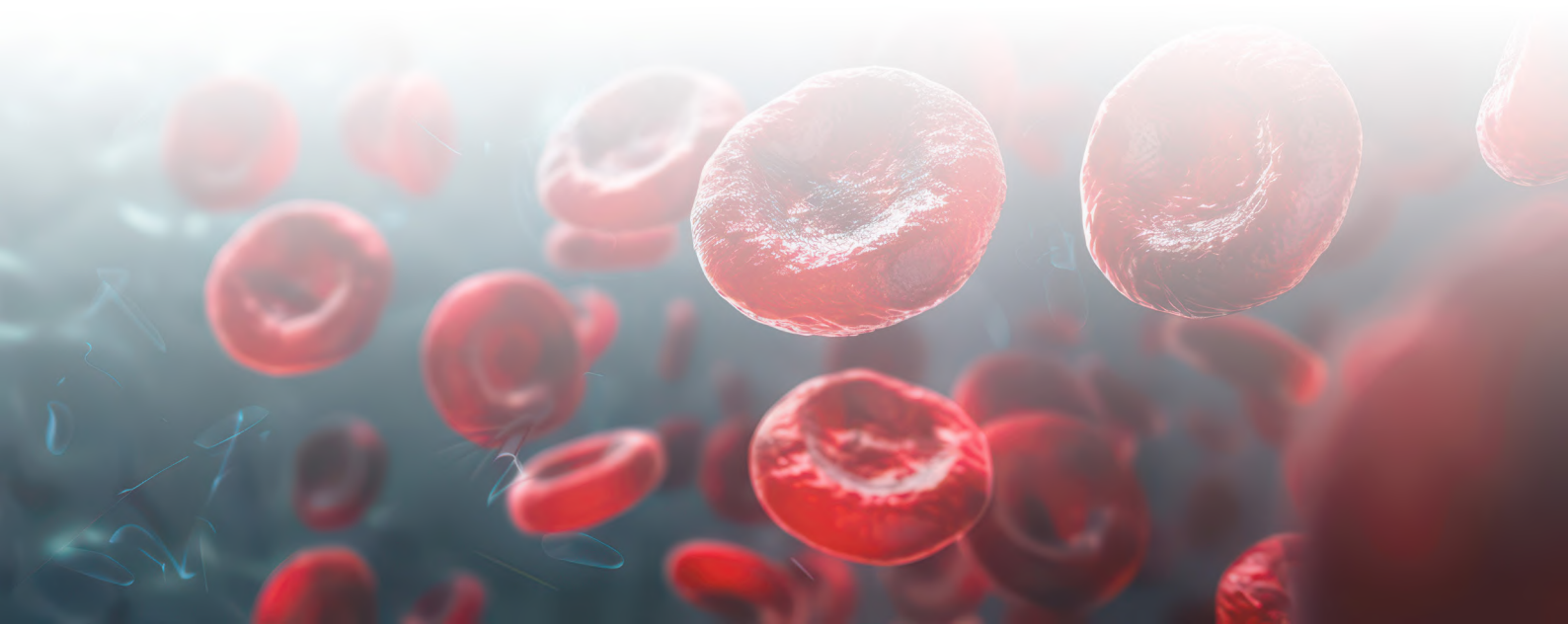
Une revue systématique de la littérature a permis d'identifier les essais de phase 3 portant sur l'emicizumab, notamment l'essai HAVEN 3, qui évaluait trois régimes posologiques différents. Des comparaisons indirectes ajustées ont été réalisées pour évaluer les taux de saignements annualisés (TSA) pour l'ensemble des saignements, les saignements traités, les saignements articulaires et les saignements spontanés. La santé articulaire a été évaluée à l'aide du score de santé articulaire de l'hémophilie (HJHS). Les résultats obtenus pour les différents schémas d'emicizumab ont été agrégés à l'aide d'une méta-analyse à effets aléatoires afin d'estimer la différence globale entre les deux traitements en termes d'évolution des saignements.

Dans les méta-analyses, l'efanesoctocog alfa, administré une fois par semaine (Q1W), a été associé à des TSA significativement plus faibles, par rapport à l'emicizumab administré à la même fréquence, pour tous les saignements (RR = 0,33 ; IC 95 % : 0,20–0,53), pour tous les saignements traités (RR = 0,49 ; IC 95 % : 0,30–0,80) et pour les saignements articulaires traités (RR = 0,51 ; IC 95 % : 0,28–0,91), chez les patients sans inhibiteur ayant reçu une prophylaxie antérieure ou un traitement à la demande. De plus, l'efanesoctocog alfa Q1W a été associé à une amélioration significative du score articulaire HJHS (différence moyenne de –2,06 [IC 95 % : –3,97 ; –0,14]) et du score total (différence moyenne de –2,37 [IC 95 % : –4,36 ; –0,39]) par rapport à l'emicizumab Q1W ou toutes

les deux semaines.

En conclusion, cette analyse suggère que la prophylaxie par efanesoctocog alfa est associée à une réduction significative de tous les types de saignements et à une amélioration de la santé articulaire par rapport à l'emicizumab chez les patients atteints d'hémophilie A sévère. Ces résultats sont en accord avec les propriétés pharmacocinétiques améliorées de l'efanesoctocog alfa. Cependant, il est important de noter que cette comparaison repose sur une analyse indirecte et que des différences entre les cohortes de patients peuvent influencer sur les résultats. Il reste donc à déterminer si cette efficacité apparemment supérieure de l'efanesoctocog alfa pourrait entraîner des modifications du paradigme actuel de traitement de l'hémophilie A.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF HEMOPHILIA-WHY, WHAT, AND HOW?

SOURCE : RESEARCH AND PRACTICE IN
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS
[PUBLIÉ LE 20-08-2025]

Srivastava, Alok; Mahlangu, Johnny; Pipe, Steven W.

ABSTRACT

Introduction

Clinical practice guidelines (CPGs) are systematically developed statements from available evidence that help healthcare professionals decide on the most appropriate management options for achieving the best outcomes of care in those specific circumstances and support shared decision-making processes. They can also help formulate policies for healthcare. They become particularly significant for the management of rare conditions like hemophilia, where evidence from comparative efficacy trials is insufficient. However, framing practice recommendations in these circumstances can become even more challenging in the setting of rapidly emerging novel treatments. There is increasing recognition of the rigor of methodologies required and transparency of strategies applied in the development of guidelines to ensure the validity of the recommendations, as well as their successful implementation.

Conclusion

It is important that before embarking on creating new CPGs, the existing documents be reviewed for gaps to be addressed. Given the stringent current requirements for producing good CPGs, the resource allocation should be justified by the need for revised or new CPGs. There should also be enough scope within the process followed to modify draft recommendations based on external review so that the final recommendations should address the needs of the stakeholders that they are intended for, based on all the existing data, as we continue to strive for better clinical studies to enhance the quality of available evidence.

Keywords: clinical practice guidelines, evidence-based, hemophilia, practice recommendations, real-world data

Synthèse

Les lignes directrices de pratique clinique sont des recommandations élaborées à partir des preuves disponibles pour aider les professionnels de santé à choisir les meilleures options de prise en charge et à favoriser la décision partagée. Elles nécessitent des méthodologies rigoureuses, transparentes et adaptées, afin de garantir leur pertinence et leur applicabilité. Leur rôle est particulièrement important pour les maladies rares comme l'hémophilie, où les données comparatives sont limitées. Cependant, formuler des recommandations devient plus difficile dans un contexte d'innovations thérapeutiques rapides.

Trois experts en hémophilie présentent ici une analyse de l'évolution des recommandations internationales, en particulier celles de la Fédération Mondiale de l'hémophilie (FMH), dont la troisième édition publiée en 2020 repose sur une revue systématique de la littérature et un processus de consensus multidisciplinaire fondé sur les preuves, intégrant essais cliniques, études observationnelles et données de vie réelle.

Les auteurs justifient le choix de ne pas appliquer strictement la méthode GRADE, estimant qu'une telle approche risquerait d'exclure des données cliniques pertinentes dans une pathologie où les essais randomisés peuvent être méthodologiquement ou éthiquement discutables. La décision de développer ou de réviser des recommandations doit être motivée par des avancées cliniques majeures ou par la nécessité d'intégrer des nouveaux traitements dont l'efficacité et l'utilité ont été confirmées en pratique réelle, au-delà des seuls essais pivots. Ils mettent en garde contre une transposition trop rapide de données issues d'essais cliniques vers la pratique, sans validation par l'expérience en conditions réelles, ainsi que contre l'élaboration de recommandations motivée par des considérations institutionnelles plutôt que par un réel besoin clinique.

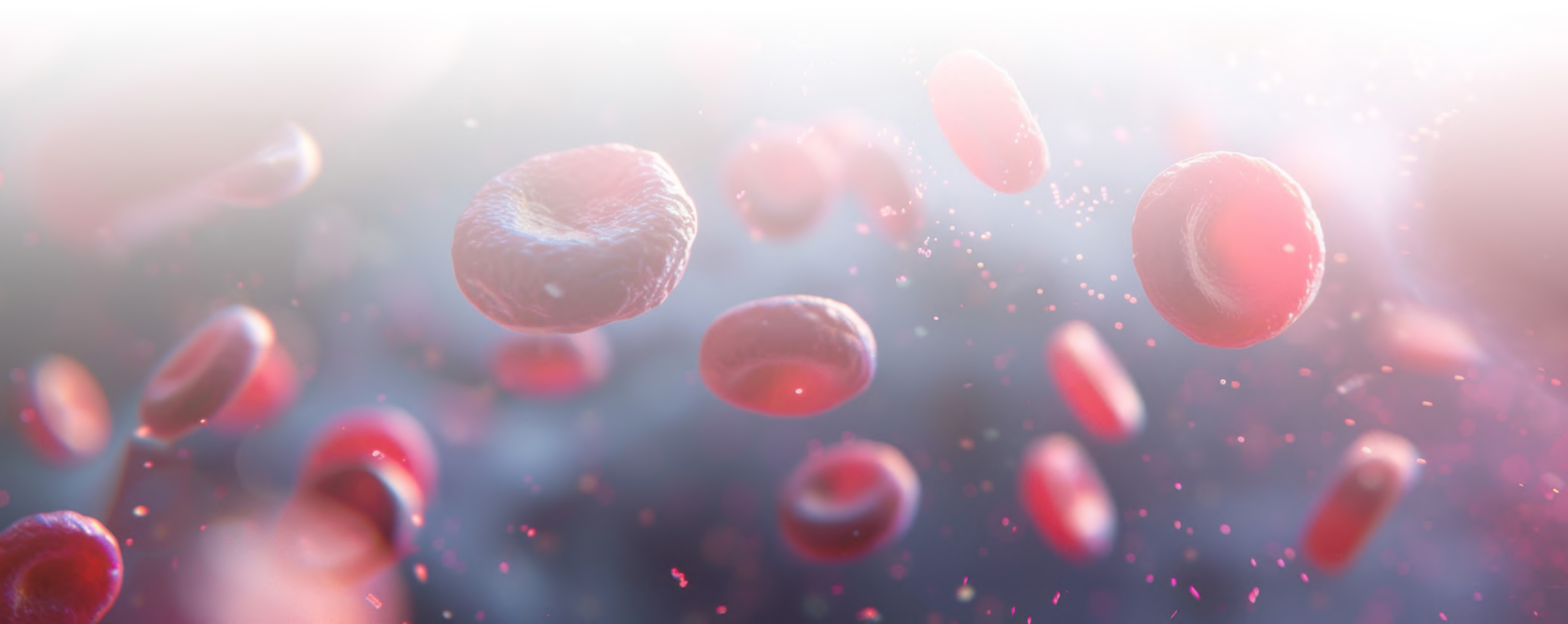


Une attention particulière est portée à la composition des groupes d'experts, qui doivent associer expertise scientifique, expérience clinique et connaissance des réalités de soins à l'échelle internationale. La formulation des recommandations repose inévitablement sur un processus de consensus, nécessitant une interprétation éclairée des données disponibles et une rédaction claire, précise et directement applicable à la pratique.

Enfin, l'article propose une analyse critique des recommandations récentes de l'International Society on Throm-

bosis and Haemostasis (ISTH), en soulignant des limites méthodologiques, l'exclusion de données de vie réelle et certaines équivalences thérapeutiques jugées inadaptées au contexte actuel. Les auteurs plaident pour des recommandations pragmatiques, centrées sur le patient, intégrant l'ensemble des données disponibles afin de fournir aux cliniciens une aide décisionnelle claire, cohérente et directement opérationnelle dans la prise en charge contemporaine de l'hémophilie.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



THE ASSOCIATION OF FACTOR VIII ACTIVITY LEVELS WITH BLEEDING AND QUALITY OF LIFE IN HAEMOPHILIA A: FINDINGS FROM THE EUROPEAN CHES II STUDY

SOURCE : ORPHANET JOURNAL OF
RARE DISEASES 2025; 20(1): 271
[PUBLIÉ LE 17-09-2025]

Jones Cheryl, Wu Yunchou, Kragh Nana, Bystrická
Linda, Wilson Amanda, Burke Tom

ABSTRACT

Background

Haemophilia A is a rare disorder leading to excessive bleeding, resulting from a deficiency in circulating clotting factor VIII. While we know that raising factor VIII levels for extended periods of time would reduce the frequency of injections required and provide more consistent bleed protection, the relationship between factor activity levels (FALs), clinical outcomes, and health-related quality of life (HRQoL) for people with haemophilia A (PwHA) has not been well characterised.

Objectives

This study explored the relationship of FALs with annual bleeding rate (ABR) and HRQoL in PwHA.

Methods

This retrospective, cross-sectional study used data from the CHES II study (2018–2020) including men aged ≥ 18 years with haemophilia A in Europe. Physicians provided patient characteristics and clinical outcomes from the medical records. Patients completed a questionnaire with HRQoL (EQ-5D) and socio-economic information. PwHA receiving on-demand treatment who had baseline factor VIII levels < 40 IU/dL and no inhibitors were included. Regression models explored FALs with ABR and HRQoL controlling for age, BMI, and presence of blood-borne viruses.

Results

A total of 403 PwHA were included (167 provided HRQoL responses). Mean age was 37 years. Mean baseline FAL was 7.0 IU/dL and mean ABR was 2.3 (SD, 2.64). A negative binomial model showed that for every 1% increase in FVIII levels, ABR decreased by 3.9% (0.09 events; $P < 0.001$). A

tobit model showed that every 1% increase in FVIII levels was associated with an increase of 0.0054 points in mean EQ-5D index score ($P < 0.001$).

Conclusions

This study offers tangible estimates of how higher FALs may relate to lower ABR and elevated HRQoL for PwHA.

Keywords:

Annual bleeding rate; Factor VIII level; Hemophilia A; Health-related quality of life; Quality of life; Haemophilia.

Synthèse

Le traitement prophylactique par administration régulière de facteur VIII ou de thérapies non substitutives est devenu le standard pour prévenir les hémorragies, en particulier chez les patients atteints de formes modérées à sévères d'hémophilie. Néanmoins, même sous traitement, des épisodes hémorragiques peuvent survenir, entraînant des complications chroniques telles que des arthropathies, une douleur persistante et une dégradation progressive de la qualité de vie. Ces conséquences fonctionnelles et psychosociales, combinées à la charge d'un traitement à vie, rendent essentielle une meilleure compréhension du lien entre le taux d'activité du facteur VIII (TAF), la fréquence des saignements (taux annuel de saignement ou TAS) et la qualité de vie liée à la santé (HRQoL).

L'objectif de cette étude, basée sur les données européennes de la cohorte CHES II, a été de combler cette lacune en examinant la relation entre les TAF, le TAS et la qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D. Il s'agit d'une étude transversale rétrospective, fondée sur les données de la cohorte CHES II (2018–2020), concernant 403 adultes atteints d'hémophilie A suivis dans plusieurs pays européens. Tous recevaient un traitement à la demande, avec des taux de facteur VIII inférieurs à 40 IU/dL et sans inhibiteurs. Les données cliniques ont été renseignées par les médecins, tandis que les patients ont complété le questionnaire EQ-5D



évaluant la qualité de vie. L'âge moyen était de 37 ans et le TAF moyen de 7,0 IU/dL.

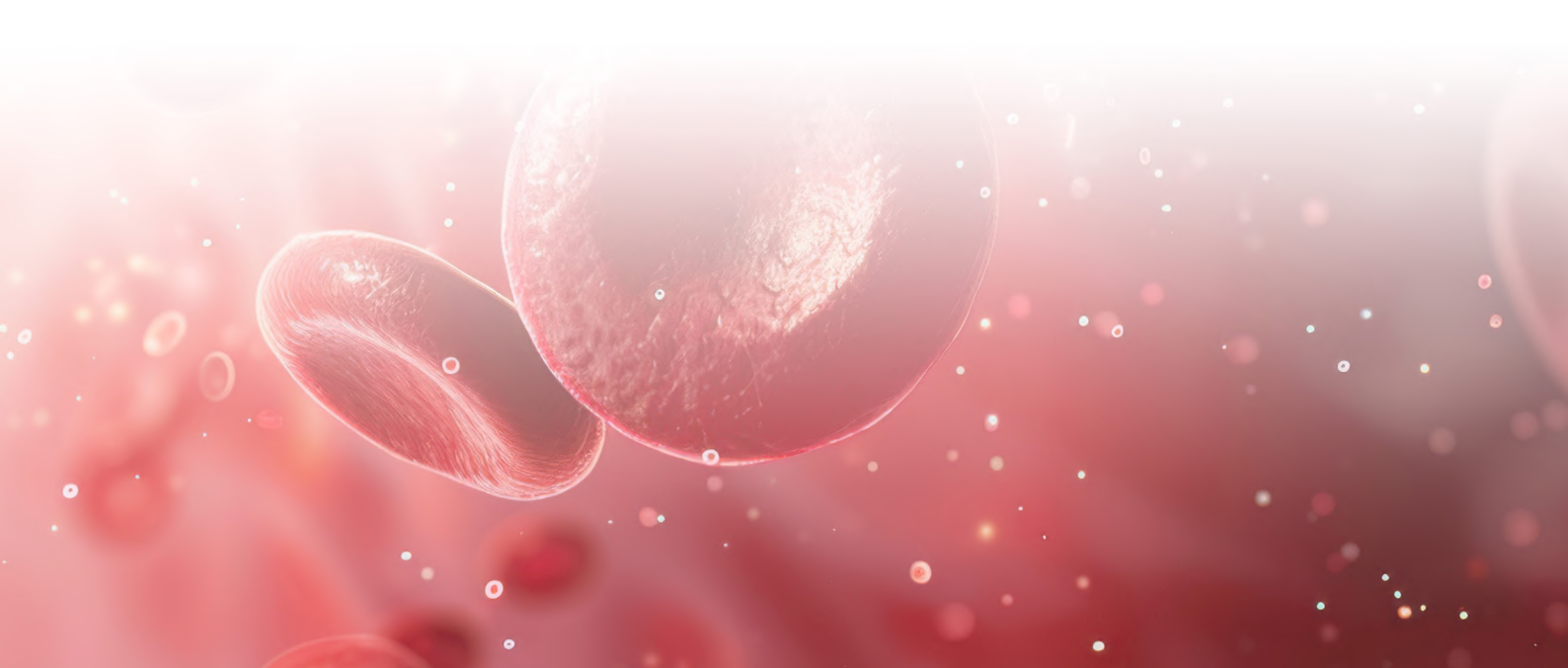
L'analyse statistique a montré que pour chaque augmentation de 1 % du taux de facteur VIII, le taux annuel de saignements diminuait en moyenne de 3,9 % (soit 0,09 épisode hémorragique par an, $p < 0,001$), et la qualité de vie augmentait significativement (gain moyen de 0,0054 point sur l'échelle EQ-5D, $p < 0,001$). Ces relations n'étaient pas linéaires : les bénéfices les plus marqués ont été observés pour les TAF les plus bas, suggérant une amélioration rapide en début d'échelle, puis un plateau à des taux plus élevés.

Cette étude fournit des estimations quantitatives claires du lien entre l'augmentation des taux de facteur VIII et deux indicateurs majeurs : la réduction du nombre annuel de saignements et l'amélioration de la qualité de vie chez les adultes atteints d'hémophilie A. Ces résultats confirment et prolongent les observations faites dans des études antérieures sur l'hémophilie B, et soulignent l'importance d'une couverture suffisante et prolongée en facteur VIII, même chez les patients présentant une forme modérée ou légère de la maladie.

En démontrant l'impact direct des TAF sur les résultats cliniques et sur le bien-être des

patients, cette étude apporte un fondement solide pour orienter les décisions cliniques et économiques dans l'évaluation des nouvelles options thérapeutiques, en particulier les produits à demi-vie prolongée et les approches innovantes visant une normalisation durable des taux de facteur VIII. Ces données sont également précieuses pour les autorités de santé et les évaluateurs de technologies de santé, car elles renforcent l'argument en faveur d'un accès élargi à des traitements prophylactiques personnalisés, avec pour objectif une meilleure protection contre les saignements et une amélioration tangible de la qualité de vie des personnes vivant avec l'hémophilie A.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



NSAIDS/COXIBS FOR THE TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL PAIN SECONDARY TO HEMOPHILIC ARTHROPATHY

SOURCE : EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY 2025;
18(1): 33-8

[PUBLIÉ LE 01-10-2025]

*JE. Carlos Rodriguez-Merchan &
Hortensia De la Corte-Rodriguez*

ABSTRACT

Introduction

Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors (COXIBS) are considered a suitable option for the treatment of hemophilic arthropathy.

Areas covered

The role of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and COXIBS in people with hemophilia (PWH) and in the non-hemophilic population has been reviewed in order to know which of them is more advisable in PWH and whether they should be used as the first or second therapeutic step for the treatment of musculoskeletal pain, since there is a discrepancy between what is advised by the WFH and the WHO.

Expert opinion

For the treatment of chronic musculoskeletal pain related to hemophilic arthropathy, it is reasonable to use as a first step a combination of oral paracetamol (650 mg per every 6 h) or metamizole (575 mg per every 6 h), one of the COXIBS (e.g. celecoxib 200 mg per once a day) and a proton pump inhibitor (e.g. omeprazole 20 mg per once a day). The possible side effects of COXIBS should never be forgotten. For the treatment of hemophilic arthropathy pain, the risk/benefit ratio of COXIBS should be carefully assessed on an individual basis, although they are more advisable than traditional NSAIDs.

Keywords:

Hemophilia, anti-inflammatory drugs, pain control, NSAIDs, COXIBS.

Synthèse

La prise en charge antalgique en particulier pour les douleurs articulaires est une problématique récurrente chez le patient hémophile du fait de la prévalence élevée des atteintes articulaires. Les anti-inflammatoires sont une thérapie centrale dans la prise en charge des douleurs articulaires cependant ils posent la problématique d'une augmentation du risque hémorragique, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui ont un effet anti-agrégant plaquettaire.

Dans cette revue, nos confrères de Madrid soulignent la discordance entre les recommandations de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) et celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) concernant l'utilisation des AINS dans le traitement des douleurs musculosquelettiques. Les lignes directrices de la FMH pour la prise en charge de l'hémophilie considèrent les AINS de type COXIBS comme la deuxième étape des stratégies de traitement chez les personnes atteintes d'hémophilie lorsque le paracétamol (première étape) n'est pas efficace, alors que pour l'OMS les AINS constituent la première étape du traitement de la douleur légère, avec l'aspirine et le paracétamol. Les auteurs proposent une analyse des données de la littérature sur les AINS disponibles afin de proposer des suggestions sur la stratégie antalgique chez le patient hémophile.

De façon générale les AINS inhibent l'enzyme COX-1, ce qui réduit la formation de thromboxane A2 et perturbe la fonction plaquettaire. Bien que ces médicaments aient un effet modéré sur la douleur de l'arthrose, ils sont associés à de nombreux effets indésirables : atteintes gastro-intestinales (saignements, ulcères), toxicité cardiovasculaire (risque accru d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, et, pour certains, d'AVC hémorragique), et at-



teintes rénales, en particulier chez les personnes âgées ou souffrant d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou de diabète. L'association des AINS avec des anticoagulants multiplie le risque d'hémorragie, notamment digestive, et il est recommandé d'éviter cette association ou de la surveiller de près. Les COXIBS sont une sous-classe d'AINS particulière qui n'ont pas l'effet d'inhibition des fonctions plaquettaires. Le célécoxib principal COXIBS utilisé en France s'est révélé supérieur au placebo et équivalent aux AINS traditionnels pour le traitement de l'arthrite musculosquelettique. Il est considéré comme une option thérapeutique sûre, en particulier pour les formes modérées d'arthrite et chez les patients sans maladie cardiovasculaire. De plus, le célécoxib provoque moins de complications gastro-intestinales, même chez les personnes ayant des antécédents d'ulcère, ce qui le rend particulièrement intéressant pour les patients âgés. Cependant, les données sur l'utilisation du célécoxib chez les patients souffrant de comorbidités cardiovasculaires restent insuffisantes, surtout à des doses élevées (>400 mg/jour). À faible dose, le médicament semble sûr, mais les preuves manquent pour les doses plus élevées. Par ailleurs, comparé au placebo, le célécoxib entraîne davantage d'effets indésirables gastrointestinaux, notamment des douleurs abdominales après 10 à 13 semaines de traitement.

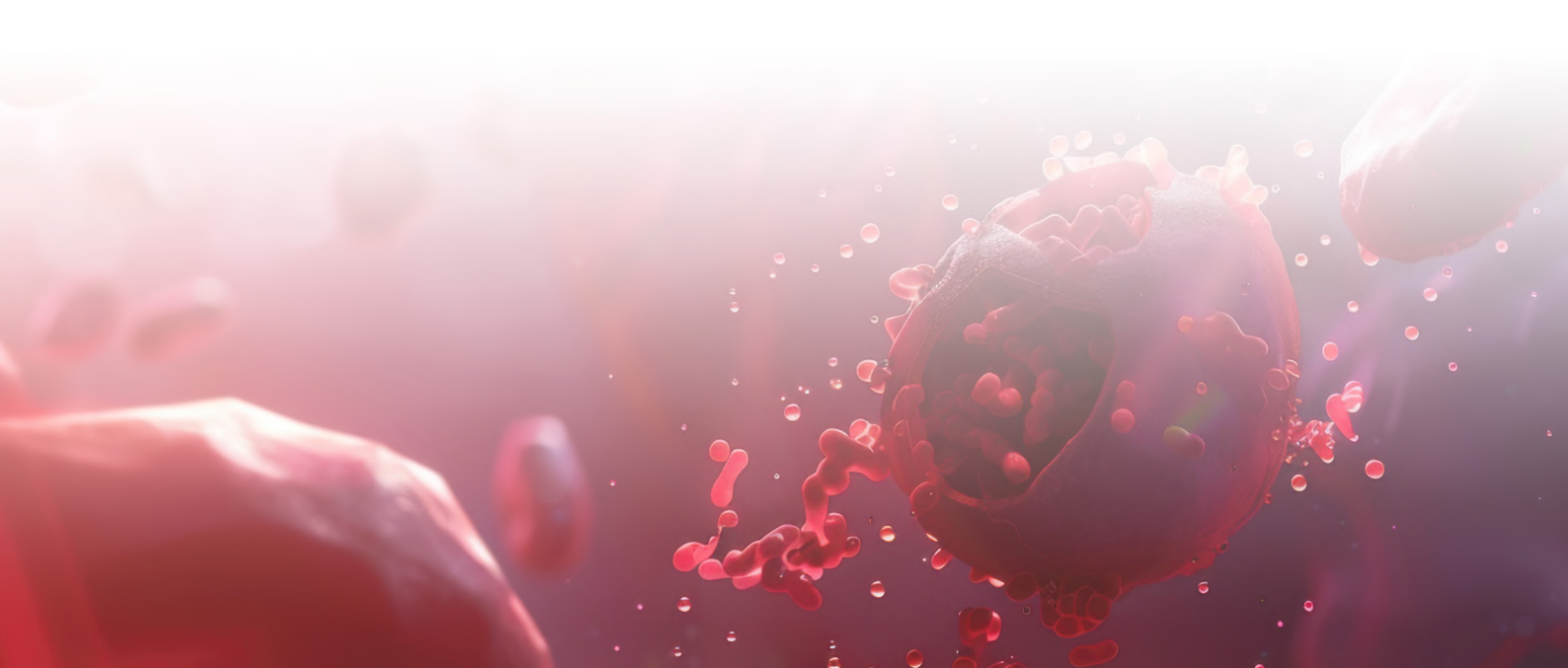
Entre 1982 et 2016, plusieurs études ont évalué l'efficacité et la sécurité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des COXIBS chez les patients hémophiles souffrant d'arthropathie hémophilique. Concernant les AINS traditionnels, les études ont montré que l'utilisation même à court terme des AINS traditionnels augmentait significativement le risque de saignement digestif. Le célécoxib a été jugé sûr et efficace pour soulager la douleur articulaire chez les hémophiles, y compris dans les formes avancées

d'arthropathie. Il a provoqué peu d'effets indésirables, principalement des céphalées légères. Les COXIBS n'augmentent pas le risque de saignement par rapport aux AINS non sélectifs et provoquent moins de complications digestives. Il est recommandé de les utiliser à la dose la plus faible et sur la durée la plus courte possible, en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pour protéger l'estomac. Les COXIBS apparaissent comme une alternative plus sûre que les AINS traditionnels pour le traitement de la douleur chez les patients hémophiles, en particulier en raison d'un risque hémorragique moindre et d'une meilleure tolérance digestive. Cependant, il faut rester vigilant quant aux risques cardiovasculaires potentiels de ces médicaments.

Étant donné ces données, les auteurs suggèrent les points suivants :

- Les AINS traditionnels ne doivent pas être utilisés chez les personnes atteintes d'hémophilie en 1ère intention. Les COXIBS sont recommandés à la place.
- Les douleurs musculosquelettiques chroniques dues à l'arthropathie hémophilique doivent être traitées dans un premier temps par une combinaison d'un analgésique (paracétamol), d'un COXIB et d'un IPP.
- Pour le traitement des douleurs musculosquelettiques chroniques liées à l'arthropathie hémophilique (dégénérescence articulaire), il est raisonnable d'utiliser dans un premier temps une association de paracétamol oral, d'un COXIBS et un inhibiteur de la pompe à protons.
- Les auteurs recommandent d'utiliser cette combinaison de médicaments par cycles de 15 jours, avec une période de repos de 15 jours entre les cycles.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ALEXANDRE THERON



THE BENEFITS OF SUSTAINING HIGH FACTOR VIII LEVELS IN PEOPLE WITH HEMOPHILIA A.

SOURCE : THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE 2025 MAR; 31(2 SUPPL): S15-S22
[PUBLIÉ LE 15-10-2025]

Gollard Russell

ABSTRACT

Hemophilia A is a bleeding disorder caused by a deficiency in clotting factor VIII (FVIII), leading to recurrent joint bleeds, musculoskeletal damage, and chronic pain. The World Federation of Hemophilia (WFH) recommends prophylactic FVIII replacement therapy to reduce bleeding risk, yet joint deterioration and pain persist. Maintaining high FVIII levels provides clinical benefits but requires awareness of best practices and managed care considerations.

This publication examines the clinical and economic impact of hemophilia A, treatment goals, FDA-approved therapies, and managed care factors. People with hemophilia experience lower bone mineral density, increased osteoporosis risk, and significant effects on mental health, mobility, and quality of life.

Treatment options—including standard and extended half-life FVIII therapies, non-factor therapies, and gene therapy—vary in sustaining FVIII levels and preventing bleeds. The high cost of care burdens patients and health systems, though prophylaxis reduces emergency visits and hospitalizations. Adherence challenges arise as patients transition to self-infusion, and insurance restrictions often limit access to comprehensive care.

The WFH supports individualized, patient-centered management with pharmacokinetic-guided dosing, multidisciplinary care, and shared decision-making. Maximizing FVIII levels, rather than maintaining minimal thresholds, may improve long-term health. A holistic approach—combining early intervention, personalized prophylaxis, and strategies to address treatment barriers—is essential to better outcomes and achieving the WFH goal of zero bleeds.

Synthèse

L'hémophilie A est associée à un risque accru d'hémarthrose, de douleurs chroniques et d'atteintes musculosquelettiques. Malgré les progrès de la prophylaxie, les données montrent qu'un maintien du facteur VIII (FVIII) à

des taux « minimaux » (1–3 %) ne suffit pas à prévenir les saignements ni la dégradation articulaire. La Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) recommande désormais de cibler des taux de FVIII plus élevés et plus stables, afin d'atteindre l'objectif ambitieux de « zéro saignement ». Plusieurs études ont confirmé que plus le taux de FVIII est élevé, plus la protection contre les hémorragies est efficace, y compris lors d'activités physiques. Le maintien prolongé de taux supérieurs à 10 % réduit significativement le taux annuel de saignements et améliore la qualité de vie. De nouvelles options thérapeutiques, notamment les concentrés à demi-vie prolongée et les traitements innovants tels que l'efanesoctocog alfa ou la thérapie génique, permettent désormais d'atteindre ces objectifs avec une fréquence d'injections réduite et une stabilité pharmacocinétique accrue.

Cet article examine l'impact clinique et économique de l'hémophilie A, ainsi que les objectifs visant à atteindre et maintenir des taux optimaux de FVIII. Il analyse également la capacité des traitements approuvés à aider les patients à atteindre ces objectifs, et met en lumière les enjeux de la prise en charge coordonnée dans la gestion de la maladie. L'article souligne aussi le rôle déterminant du parcours de soins coordonné, impliquant centres spécialisés, pharmaciens hospitaliers et équipes pluridisciplinaires. Une prise en charge centrée sur le patient, intégrant l'éducation thérapeutique et le suivi pharmacocinétique individualisé, constitue la clé de l'adhésion et de la réussite à long terme.

Bien que la prophylaxie demeure le gold standard de la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A, elle ne permet ni de prévenir totalement les lésions articulaires ni de réduire la douleur chronique. Les recommandations récentes de la FMH soulignent la nécessité d'optimiser les taux résiduels de FVIII, alors que les traitements actuellement disponibles présentent des performances variables pour maintenir des taux plasmatiques élevés. Les thérapies substitutives à activité prolongée du FVIII, tel que l'efanesoctocog alfa, offrent un mécanisme alternatif permettant de dépasser les limites de demi-vie des agents conventionnels. Les progrès récents redéfinissent la notion même de gravité de l'hémophilie A ; l'objectif thérapeutique devient désormais l'équité de santé et la restauration d'une vie pleinement active. La personnalisation du traitement, appuyée sur la pharmacocinétique et les nouvelles biothérapies, ouvre la voie à une véritable « hémophilie sans peur ».

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN



THE MIRAGE OF FACTOR EQUIVALENCE: EXAMINING THE COMPLEXITIES OF NON- FACTOR THERAPIES IN HAEMOPHILIA

SOURCE : HAEMOPHILIA (2025)
[PUBLIÉ LE 17-12-2025]

Yesim Dargaud, Arianna Colombo,
Maria Elisa Mancuso

ABSTRACT

Background:

This article provides a critical analysis of the 'factor equivalence' concept as applied to non-factor therapies (NFTs) for haemophilia, highlighting its limitations and clinical implications. Although factor equivalence estimates serve as a comparative tool for evaluating pro-coagulant effects across different therapies, they may fail to accurately represent the true haemostatic potential or clinical efficacy due to the diverse mechanisms of action of different molecules and patient-specific factors.

Aim:

The article challenges the widespread adoption of factor equivalence as a universal benchmark to quantify the haemostatic potential of NFTs.

Discussion and Conclusion:

It advocates for patient- and context-specific laboratory assessments that reflect each therapy's unique pharmacological profile. This approach is particularly relevant to enhance personalised treatment strategies, especially in high-risk situations such as surgery or severe breakthrough bleeding, thereby optimising the use of novel haemostatic therapies.

Keywords:

equivalence, Factor VIII, mimetics, non-factor therapy, re-balancing agents

Synthèse

Avec l'émergence des thérapies non substitutives (TNS), la prise en charge de l'hémophilie a profondément évolué, offrant une protection stable, une réduction de la charge de traitement et une amélioration de la qualité de vie. Cependant, les TNS posent un défi majeur : l'évaluation en laboratoire de leur activité coagulante. Contrairement au FVIII et au FIX, ce ne sont pas des facteurs de coagulation. Par conséquent, leur potentiel hémostatique reste difficile à quantifier. Bien qu'elles augmentent toutes la génération

de thrombine, l'étendue précise de cet effet n'est pas complètement définie, rendant le risque individuel de saignements intercurrents difficile à prédire. Pour faciliter leur utilisation, le concept d'"équivalence factorielle", consistant à exprimer l'effet de ces thérapies en pourcentage de FVIII ou FIX, s'est largement répandu. Pourtant, cette équivalence repose essentiellement sur des modèles in vitro ou animaux, et non sur une validation clinique solide.

Cet article souligne que les TNS ne reproduisent pas fidèlement l'action biologique des facteurs. À titre d'exemple, l'emicizumab diffère du FVIII tant sur le plan moléculaire que fonctionnel. Ainsi, certains patients présentent des saignements spontanés malgré une "équivalence" estimée entre 10 % et 20 % de FVIII, un niveau habituellement protecteur chez les patients ayant réellement ce taux de facteur. Cette discordance met en lumière les limites d'une approche qui confond mécanisme mimétique et activité hémostatique réelle.

Les modèles animaux utilisés pour établir ces équivalences présentent également des limites importantes. Leur extrapolation à l'humain est imparfaite, et plusieurs agents ayant montré une efficacité prometteuse en préclinique ont ensuite révélé des événements thrombotiques en essais humains. De plus, même lorsque le taux de FVIII est identique, la génération de thrombine peut fortement varier d'un patient à l'autre, rendant l'équivalence factorielle encore moins applicable aux TNS.

En conclusion, l'équivalence factorielle apparaît comme un outil simplificateur, parfois rassurant, mais largement insuffisant pour guider la pratique clinique. Plutôt que de chercher à exprimer les TNS en "% de facteur", l'article encourage le recours à des évaluations hémostatiques personnalisées, mieux adaptées à la diversité des mécanismes thérapeutiques modernes. Enfin, l'avenir réside dans une véritable médecine de précision hémostatique, fondée sur des biomarqueurs fonctionnels et l'individualisation des stratégies thérapeutiques.

ARTICLE COMMENTÉ PAR : DR ABEL HASSOUN





Avec le soutien institutionnel de

