



Étude de phase I, ouverte, évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance d'une injection intraveineuse unique d'efanesoctocog alfa chez des adultes atteints d'une maladie de Willebrand de type 2N ou 3

A phase 1, open-label study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of a single intravenous injection of efanesoctocog alfa in adults with type 2N or type 3 von Willebrand disease

Susen S, Trossaert M, Zilberstein M, Mamikonian L, Santagostino E, Yarramaneni A, *et al.*
J Thromb Haemost 2026 ; 24 : 79-87.

Analyse commentée réalisée par Julien DEMAGNY

Date de publication : 2 octobre 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La demi-vie du facteur VIII (FVIII) dépend de celle du facteur Willebrand (VWF) qui le protège de sa dégradation. Ceci explique l'effondrement des taux de FVIII dans la maladie de Willebrand (MW) de type 3 ou de type 2N, en raison de sa clairance rapide résultant d'un déficit sévère ou fonctionnel du VWF. L'efanesoctocog alfa est un FVIII recombinant muni des domaines D'D3 du VWF, le rendant ainsi indépendant de la demi-vie du VWF endogène et pourrait ainsi corriger plus durablement son déficit. L'objectif de ce travail était d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'efanesoctocog alfa dans la MW de type 2N ou de type 3.

METHODES

Essai de phase I, multicentrique, ouvert, à bras unique, chez des adultes atteints de MW héréditaire de type 2N ou de type 3. Après 96 heures de *washout*, une dose IV unique d'efanesoctocog alfa 25 UI/kg était réalisée avec 10 et 28 jours de suivi biologique et clinique respectivement. Le critère principal était la pharmacocinétique du FVIII obtenue par analyse non compartimentale, le FVIII étant mesuré par des tests chronométriques et chromogéniques avec capture spécifique de l'efanesoctocog alfa. Les critères secondaires incluaient les événements indésirables, la présence d'inhibiteurs anti-FVIII et celle des anticorps anti-médicament. Six patients évaluable étaient prévus.

RÉSULTATS

Deux patients atteints de MW de type 2N et 4 de type 3 ont été inclus. Après une injection unique, l'activité moyenne corrigée de la valeur initiale du FVIII est restée > 1 % jusqu'à J10 avec les deux méthodes de mesure. Avec le test chromogénique, elle restait > 40 % jusqu'à J1 et > 10 % jusqu'à J4 ; avec le test chromométrique, > 40 % jusqu'à environ 72 heures et > 10 % jusqu'à J5. La demi-vie (moyenne $\pm$ écart-type) et la concentration maximale étaient respectivement de $49,0 \pm 10,2$ h et $63,8 \pm 14,8$ avec le test chromogénique, *versus* $39,1 \pm 8,7$ h et $111 \pm 30,9$ % avec le test chromométrique. Aucun inhibiteur anti-FVIII ni anticorps anti-médicament (ADA) n'a été détecté. Huit événements indésirables légers, non graves et non liés au traitement ont été rapportés.

Paramètres	Résultats principaux
Population	6 adultes : 2 MW2N, 4 MW3
Dose testée	Efanesoctocog alfa 25 UI/kg IV, dose unique
FVIII > 1 %	Maintenu jusqu'à J10
FVIII > 10 %	J4 (chromogénique) ; J5 (chromométrique)
Demi-vie terminale	49,0 h (FVIII chromogénique) ; 39,1 h (FVIII chromométrique)
Concentration maximale	63,8 % (FVIII chromogénique) ; 111,0 % (FVIII chromométrique)
Tolérance	Pas d'inhibiteur, pas d'ADA, pas d'événement thrombotique

AVIS D'EXPERT

L'efanesoctocog alfa représente une avancée thérapeutique importante pour les patients atteints d'hémophilie A, grâce à sa demi-vie longue. Son utilisation dans la MVW de type 3 et surtout de type 2N paraît également prometteuse. En effet, chez les patients atteints de MVW de type 2N, les fonctions du VWF impliquées dans l'hémostase primaire sont conservées, tandis que sa capacité à se lier au FVIII est altérée. L'administration de VWF exogène pour corriger le déficit en FVIII peut alors exposer ces patients à un risque thrombotique lié à un excès de VWF fonctionnel.

Dans ce contexte, l'efanesoctocog alfa semble constituer une excellente alternative aux autres FVIII disponibles sur le marché. Cette étude de phase I apporte les premières données pharmacocinétiques, montrant une demi-vie de l'efanesoctocog alfa similaire à celle observée dans l'hémophilie A (1). Cette molécule permet ainsi de contourner la contrainte de demi-vie imposée par le VWF endogène et d'augmenter rapidement, puis durablement, le taux de FVIII sans corriger directement le déficit sous-jacent en VWF.

L'absence d'événements biologiques ou cliniques majeurs en matière de tolérance au cours de l'étude est rassurante. Il reste toutefois essentiel de disposer de données complémentaires, car cette première étude demeure limitée à un très faible nombre de patients ayant reçu une dose unique, dans un objectif principalement pharmacocinétique et de tolérance. Des cohortes plus importantes seront nécessaires pour préciser l'utilisation de ce nouveau dérivé du FVIII en termes de posologie, de schéma d'administration et d'association avec d'autres traitements hémostatiques. Des données en contexte de geste invasif ou de chirurgie seraient également utiles pour mieux définir sa place dans la prise en charge de ces patients.

Enfin, comme le soulignent les résultats, la différence observée entre les mesures d'activité du FVIII selon les méthodes chromométrique et chromogénique, avec capture spécifique de l'efanesoctocog alfa, soulève encore la question de la nécessité d'une méthode de mesure standardisée et fiable. Cela permettrait de comparer plus facilement les résultats des différentes études. Les données de cette étude suggèrent néanmoins que l'efanesoctocog alfa pourrait être une nouvelle option thérapeutique, en complément des approches déjà existantes, telles que la desmopressine, les concentrés de VWF et dans certaines situations, l'emicizumab. Il faut désormais attendre les études de phase II.

RÉFÉRENCE

1. Lissitchkov T, Willemze A, Katragadda S, Rice K, Poloskey S, Benson C. Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. *Blood Adv* 2022 ; 6 : 1089-94.