

Applications de l'outil Hemoptidose en pratiques de vie réelle

Symposium CSL-Behring
Lyon, le 2 octobre 2025

Pr Xavier Delavenne

CHU de St Etienne, Université de St Etienne et Inserm U1059

Dr Benoît Guillet

CHU de Rennes, Université de Rennes et Inserm U1085 IRSET



Liens d'intérêt

B. Guillet :

- Support à la recherche : CSL, Octapharma,
- Comités scientifiques : Roche, Sobi, CSL, Novonordisk, Takeda-Shire, Octapharma
- Autre : -

X. Delavenne

- CSL, LFB, octapharma

Outil Hemoptidose

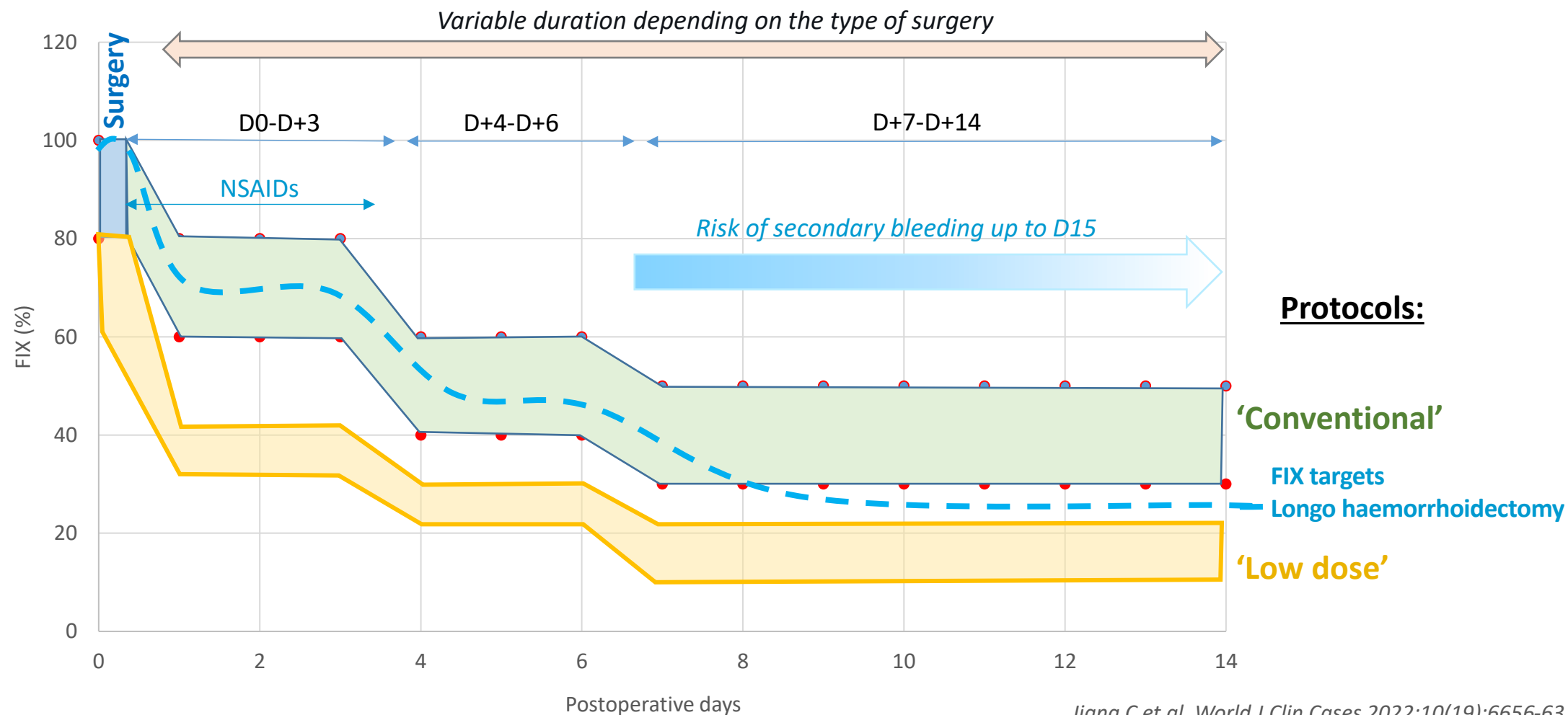
Préparation d'une hémorroïdectomie (Milligan-Morgan)

- Homme de 35 ans, HB modérée (FIX:C = 3%) sans allo-Ac anti-FIX, variant *F9* : c.88+5G>T
- ABR habituel : 2 à 3 par an – Consommation FIX > 100 EDs
- Traitement à la demande par rFIX-Fc
- Indication d'une hémorroïdectomie (Milligan) pour hémorroïdes (douleurs + rectorragies récurrentes)
- Technique de Milligan-Morgan : hémorroïdectomie pédiculaire -> exérèse des trois paquets hémorroïdaires principaux avec ligature haute de leur pédicule vasculaire, et laisse des plaies ouvertes entre lesquelles subsistent des ponts cutanéomuqueux
-> saignements pouvant persister pendant 3-4 semaines post-opératoires
- PEC hématologique : encadrement par des perfusions de FIX nécessitant une couverture anti-hémorragique préventive prolongée
- Choix concerté avec le patient d'utiliser le rIX-FP après séance de PDP ciblée

Outil Hemoptidose

Préparation d'une hémorroïdectomie

Recommandations pour les taux cibles de FIX en cas de chirurgie à risque hémorragique majeur



Jiang C et al. World J Clin Cases 2022;10(19):6656-63
Hermans C et al. Haemophilia 2021; 27(suppl3): 46-52.
Srivastava A et al. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.

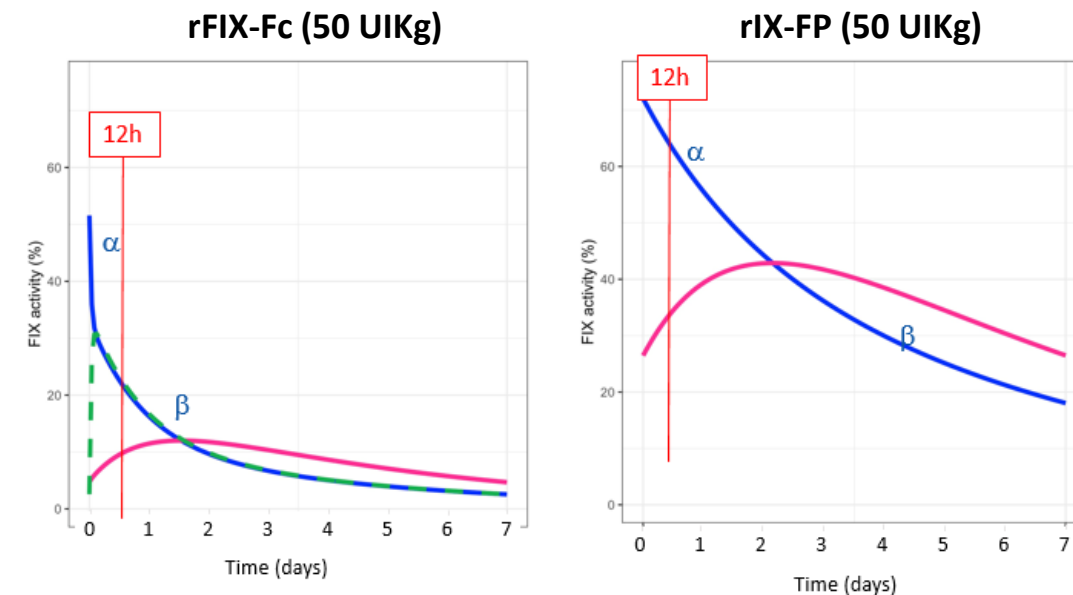
Protocole rIX-FP traditionnel

(calculé manuellement)

Prend en compte les taux de FIX cible (pic pré-opératoire + résiduels post-opératoire), la sévérité de l'HB, les caractéristiques des concentrés de FIX :

Pour 50 UI/Kg	Récupération (%/UI/Kg)	T1/2 globale (h)	T1/2 α (h)	T1/2 β (h)
rIX-FP	1,18 (0,86-1,86)	95,3 (51,5-135,7)	23,7	96,4
rFIX-Fc	0,92 (0,77-1,10)	77,6 (70,1-86,0)	5,0 (3,2-7,9)	82,1 (71,4-94,5)

Diao et al Clin Pharmacokinet 2014;53:467-77
Zhang et al JTH 2016;14(11):2132-40

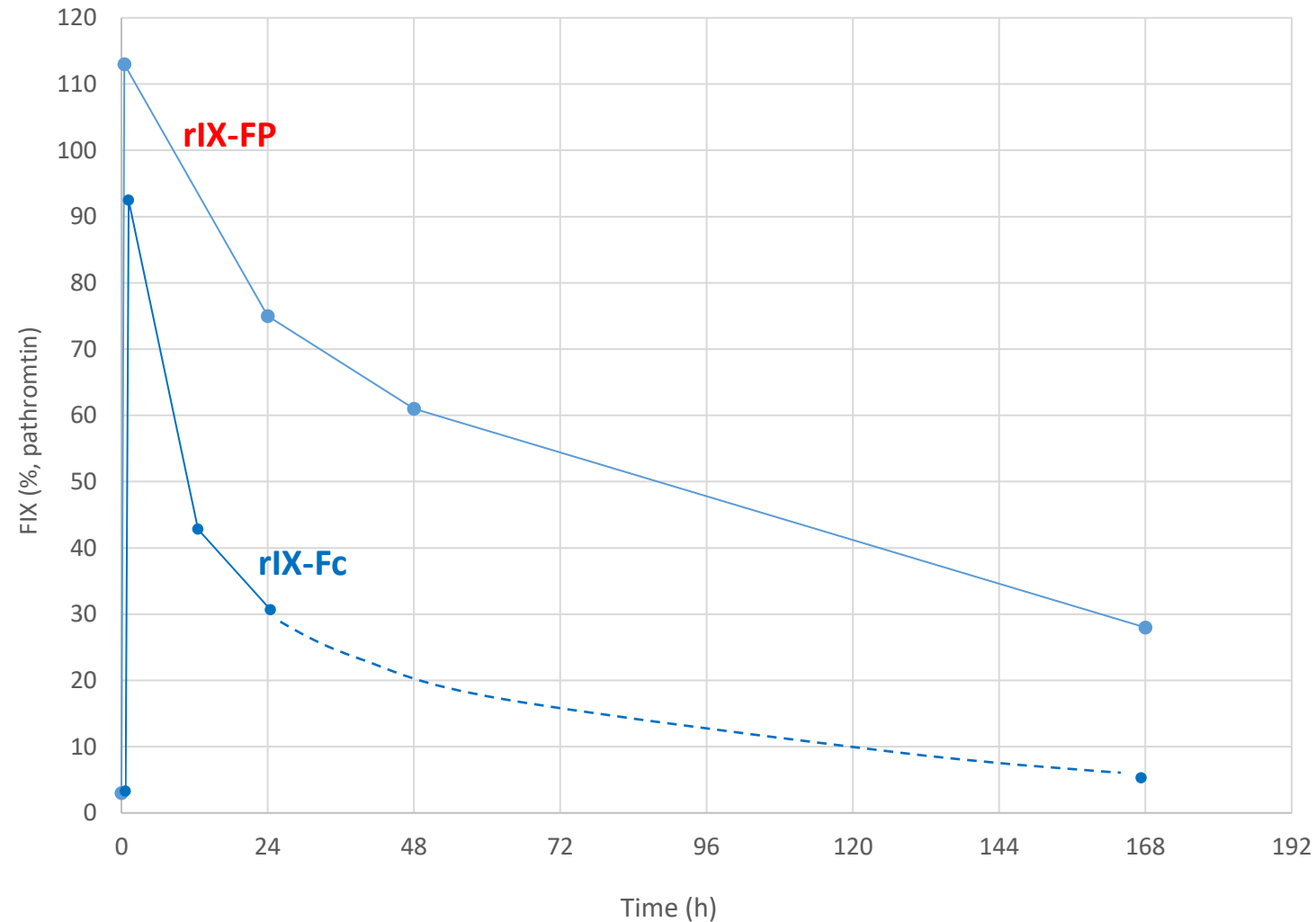


Pharmacokinetic analysis of rIX-FP in the patient prior to surgery

rIX-FP: 79 IU/kg
En 2022

FIX peak: 113%
Rec: 1.4%/IU/kg

Half-life (BG manual)
 $T_{1/2} \approx 96$ h
 $T_{1/2\alpha} \approx 26$ h
 $T_{1/2\beta} \approx 100$ h



rFIX-Fc : 83 IU/Kg
En 2020

FIX peak : 93%
Rec : 1,1 %/UI/Kg

Half-life (BG manual)
 $T_{1/2} \approx 72$ h
 $T_{1/2\alpha} \approx 8$ h
 $T_{1/2\beta} \approx 78$ h

Protocole rIX-FP traditionnel

(calculé manuellement)

Prend en compte les taux de FIX cible (pic pré-opératoire + résiduels post-opératoire), la sévérité de l'HB, les caractéristiques des concentrés de FIX :

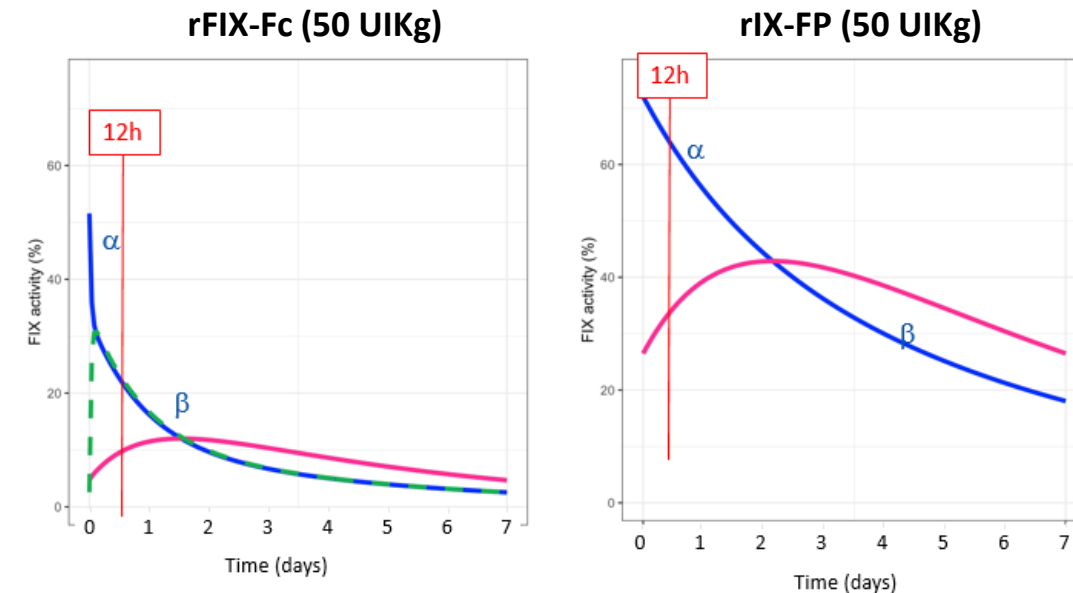
Pour 50 UI/Kg	Récupération (%/UI/Kg)	T1/2 globale (h)	T1/2 α (h)	T1/2 β (h)
rIX-FP	1,18 (0,86-1,86)	95,3 (51,5-135,7)	23,7	96,4
rFIX-Fc	0,92 (0,77-1,10)	77,6 (70,1-86,0)	5,0 (3,2-7,9)	82,1 (71,4-94,5)

Diao et al Clin Pharmacokinet 2014;53:467-77
Zhang et al JTH 2016;14(11):2132-40

Suivant ces paramètres PK, consommation cumulative estimée « manuellement » pour l'hémorroïdectomie jusqu'à J14 post-op :

- **rFIX-Fc** = 31.000 UI [408 UI/Kg] (9 injections)
 - **rIX-FP** = 21.000 UI [276 UI/Kg] (6 injections)
- Réduction de 32%

Comment réduire encore plus cette consommation avec la même efficacité ?



Outil Hemoptidose Hémorroïdectomie

Données confidentielles - B. Guillet – Le 28/03/2025

Outil PK Idelvion Hemoptidose – X. Delavenne

Prédiction Hemoptidose

N° injection	temps (h)	Dose/kg	dose
1ère	0 <i>J0</i>	92 UI/kg	7000 UI
2ème	24 <i>J+1</i>	13 UI/kg	1000 UI
3ème	48 <i>J+2</i>	13 UI/kg	1000 UI
4ème	120 <i>J+5</i>	26 UI/kg	2000 UI
5ème	240 <i>J+10</i>	26 UI/kg	2000 UI
	Total	197 UI/kg	13000 UI

+ 2 doses de prévention à distance :

6 - H360 (*J+15*) : 46 UI/Kg = 3500 UI

7 - H528 (*J+22*) : 46 UI/Kg = 3500 UI

Consommations cumulatives prédites de rIX-FP pour
les 14 premiers jours :

197 UI/Kg (Hemoptidose) vs 276 UI/Kg (manuel)

⇒ **réduction de la consommation de 29% !!!**

(et de 52% vs rFIX-Fc)



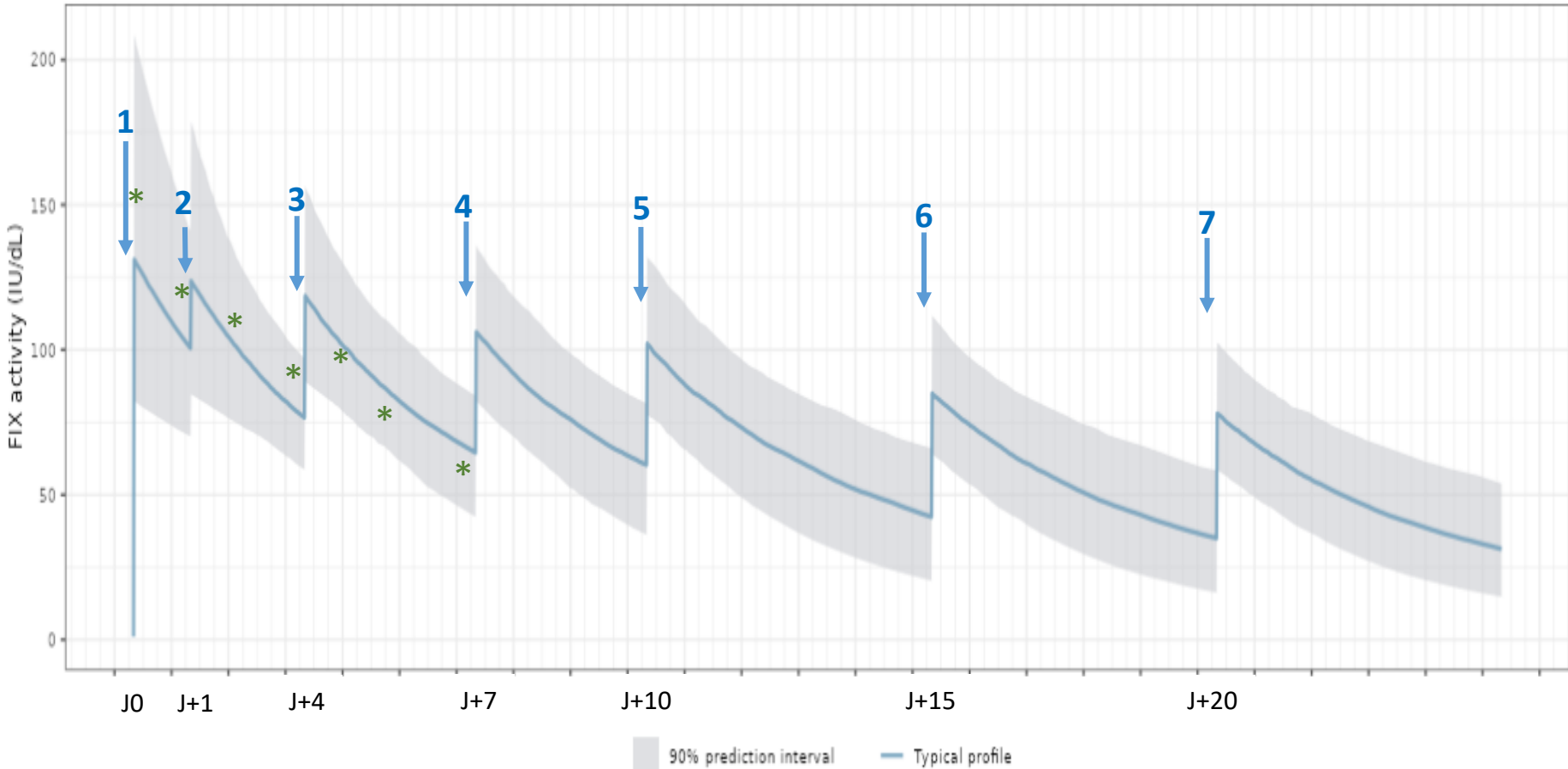
Outil Hemoptidose

Prothèse du genou chez un patient avec HB modérée

Individual fit

	Date	Time	Dose/kg (IU/kg)	Total dose (UI)	C _{max} (IU/dL)	C _{trough} (IU/dL)	C _{avg} (IU/dL)	AUC (IU/dL*h)	
1	2024-10-29	08:00	122	1	10980	130.4	100.6	114.4	2746
2	2024-10-30	08:00	22	2	1980	123.9	97.6	110.0	2639
3	2024-10-31	08:00	0	0	97.6	78.6	87.6		2102
4	2024-11-01	08:00	39	3	3510	119.9	96.4	107.5	2579
5	2024-11-02	08:00	0	0	96.4	79.0	87.3		2094
6	2024-11-03	08:00	0	0	79.0	65.8	72.1		1730
7	2024-11-04	08:00	39	4	3510	107.1	87.3	96.7	2320
8	2024-11-05	08:00	0	0	87.3	72.4	79.5		1909
9	2024-11-06	08:00	0	0	72.4	60.9	66.4		1594
10	2024-11-07	08:00	39	5	3510	102.2	83.5	92.4	2217
11	2024-11-08	08:00	0	0	83.5	69.4	76.2		1828
12	2024-11-09	08:00	0	0	69.4	58.5	63.7		1529
13	2024-11-10	08:00	0	0	58.5	49.7	53.9		1294
14	2024-11-11	08:00	0	0	49.7	42.6	46.1		1106
15	2024-11-12	08:00	39	6	3510	84.0	68.6	75.9	1821
16	2024-11-13	08:00	0	0	68.6	57.0	62.6		1502
17	2024-11-14	08:00	0	0	57.0	48.0	52.3		1256
18	2024-11-15	08:00	0	0	48.0	40.9	44.3		1063
19	2024-11-16	08:00	0	0	40.9	35.1	37.9		909
20	2024-11-17	08:00	39	7	3510	76.4	62.1	68.8	1652
21	2024-11-18	08:00	0	0	62.1	51.4	56.5		1356
22	2024-11-19	08:00	0	0	51.4	43.1	47.1		1130
23	2024-11-20	08:00	0	0	43.1	36.6	39.8		954
24	2024-11-21	08:00	0	0	36.6	31.4	33.9		814
25	2024-11-22	08:00	0	0	31.4	27.1	29.1		700
26	2024-11-23	08:00	0	0	27.1	23.5	25.2		605
27	2024-11-24	08:00	0	0	23.5	20.4	21.9		526
28	2024-11-25	08:00	0	0	20.4	17.8	19.1		458
29	2024-11-26	08:00	0	0	17.8	9.4	13.1		1575

Fit + population
(jusqu'à J+25 post-op)



Pharmacokinetic variability of FIX-FP

ORIGINAL ARTICLE

Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B

Y. ZHANG,^{*} J. ROBERTS,^{*} D. BENSEN-KENNEDY,^{*} I. JACOBS,^{*} E. SANTAGOSTINO,[†] C. VOIGT,^{*} A. FEUSSNER,[‡] M. MORFINI[§] and J. SIDHU^{**}

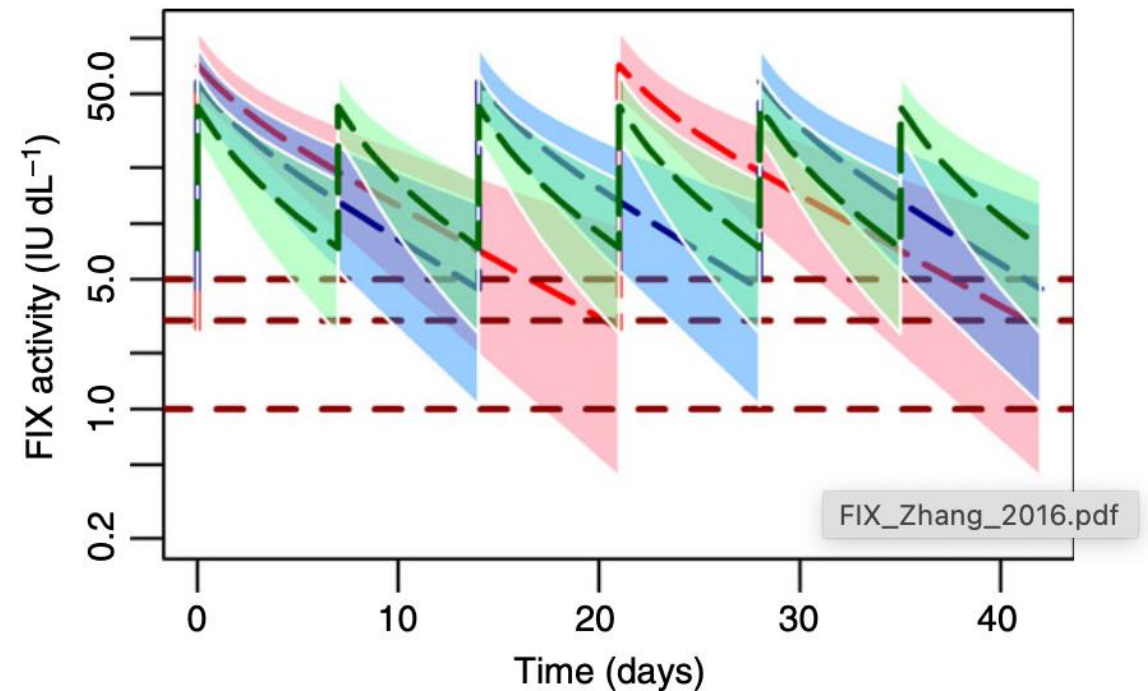
^{}Clinical Pharmacology and Early Development, CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; [†]IRCCS Ca' Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italy; [‡]Department of Preclinical Research and Development, CSL Behring GmbH, Marburg, Germany; [§]Haemophilia Centre, University Hospital of Florence, Florence, Italy; and ^{**}Clinical Pharmacology and Early Development, CSL Limited, Parkville, Australia*

Zhang Y, JTH, 2016

Pharmacokinetic variability of FIX-FP

Table 2 Parameter estimates of the final factor IX (FIX) activity population pharmacokinetic model

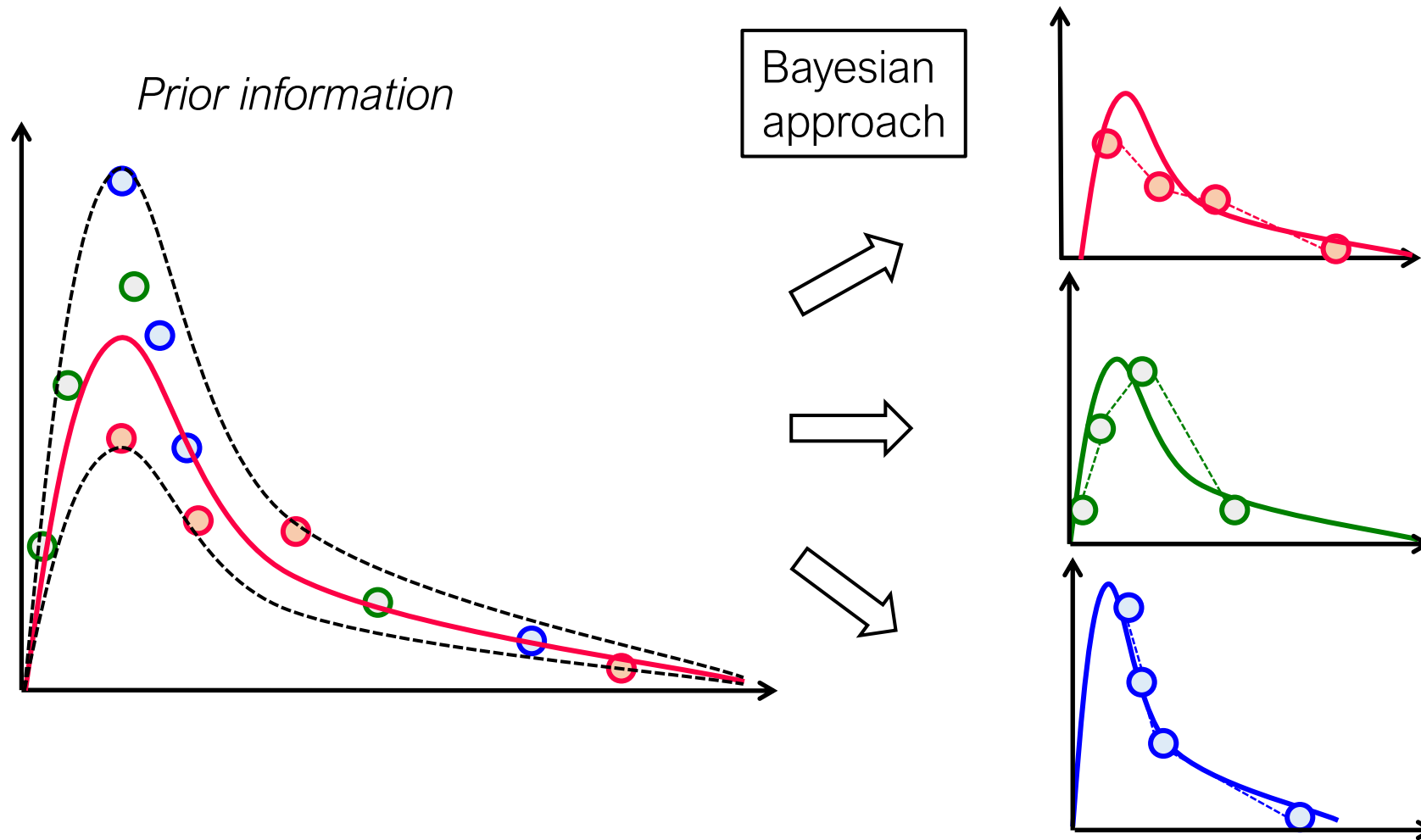
Parameter	NONMEM estimates		
	Point estimate (95% CI)	% RSE	CV%
Structural model			
BASE, IU dL ⁻¹	1.06 (0.82–1.30)	11.6	
CL, dL h ⁻¹	0.57 (0.54–0.60)	2.7	
V1, dL	64.8 (60.8–68.8)	3.2	
Q, dL h ⁻¹	0.29 (0.08–0.50)	36.4	
V2, dL	15.8 (12.1–19.5)	12.1	
Weight-adjusted dose on V1	0.38 (0.25–0.50)	16.9	
Bodyweight on V1 and V2	0.79 (0.69–0.89)	6.6	
Bodyweight on CL	0.53 (0.44–0.63)	9.3	
Inter-individual variability*			
BASE, IU dL ⁻¹	0.16 (0.03–0.28)	41.5	39.5
CL, dL h ⁻¹	0.05 (0.03–0.06)	22.0	21.1
V1, dL	0.07 (0.03–0.11)	30.2	25.9
Residual variability†			
Study CSL654_2001/2004 (proportional)	0.18 (0.14–0.22)	11.4	17.7
Study CSL654_2001/2004, IU dL ⁻¹ (additive)	0.66 (0.30–1.02)	27.6	
Study CSL654_3001/3002 (proportional)	0.35 (0.30–0.40)	7.2	35.2
Study CSL654_3001/3002, IU dL ⁻¹ (additive)	1.24 (0.84–1.64)	16.5	



What is the right dose for my patient ?

Zhang Y, JTH, 2016

Bayesian approach



Hemoptidose

<https://ecampus.shinyapps.io/hemoptidose/>

Validation de l'outil - HEMOPTIDOSE-CHIR

Etude HEMOPTIDOSE-CHIR

- Tout patient avec HB ayant reçu du rIX-FP pour une chirurgie avec dosages de FIX avant/après
 - Patients inclus dans les études ORPHEE et IDEFIX
 - + autres avec chirurgie
- A partir de données recueillies dans le cadre du soin courant (sur simple fichier excel) :
 - Sexe, âge, poids, taille
 - Type de chirurgie
 - Doses de rIX-FP administrées et dates/horaires des injections
 - Taux FIX plasmatique avant/après

Validation de l'outil - HEMOPTIDOSE-CHIR

24 chirurgies
Angers
Lyon
Nantes
Rennes
+ Saint-Etienne
+ Dijon

Spécialité	Chirurgie	Effectif
Digestif	By pass Coloscopie avec injection botulinique intrapylorique Coloscopie et perforation digestive Hémorroïdectomie milligan Hernie Inguinale Méatotomie Péritonite appendiculaire Promoto-fixation rectale et vésicale coelioscopie Remise continuité colique et rectorragie Sleeve	10
ORL	Avancée mandibulaire Extraction 4 dents de sagesse Génioplastie Retrait matériel génioplastie	5
Orthopédique	Arthrodèse sous talienne Arthroscopie genou avec complications hémorragiques Ostéotomie calcanéenne de varisation percutanée Prothèse de genou unicompartmentale PTG	8
Vasculaire	Pose endoprothèse aortique	1

Validation de l'outil - HEMOPTIDOSE-CHIR

01

Validation du modèle de comparaison dans un contexte chirurgical

02

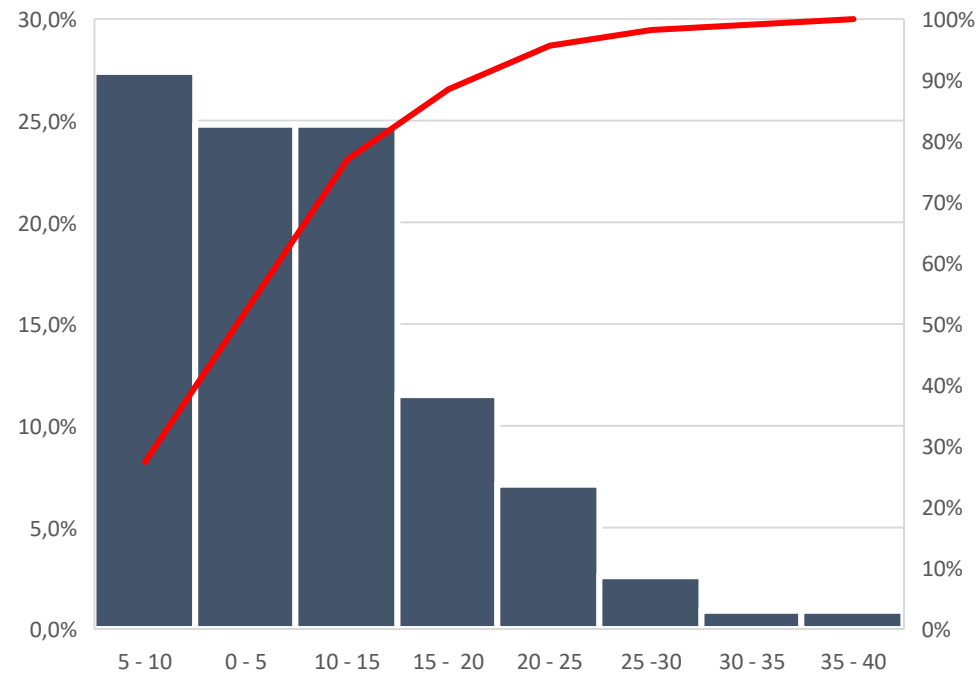
Comparaison Monolix vs Hemoptidose

03

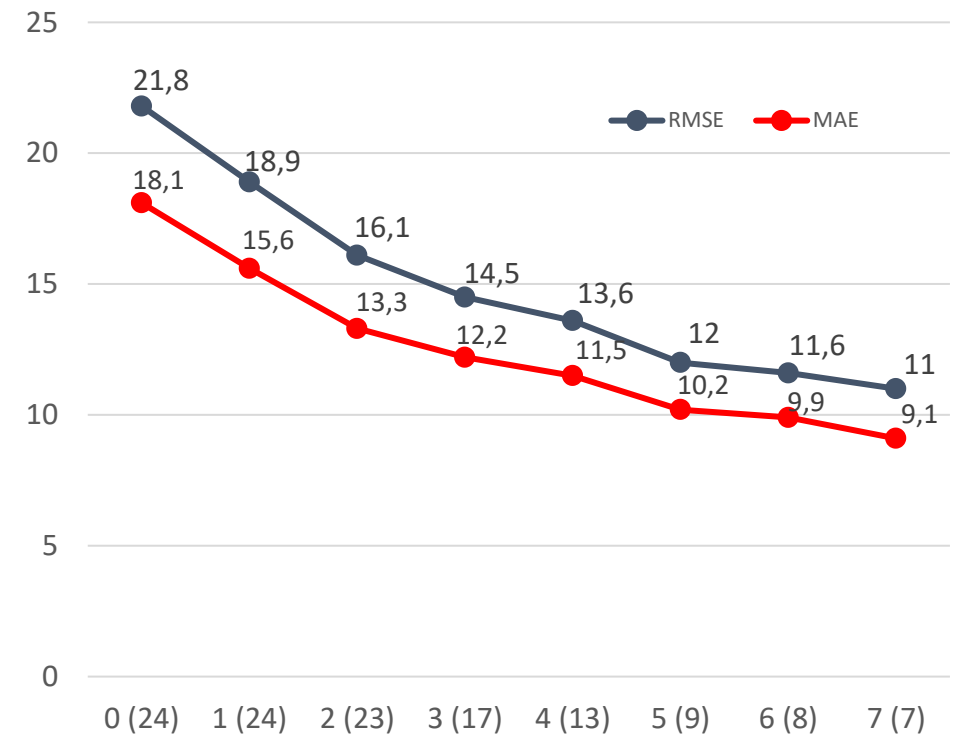
Performances prédictives de Hemoptidose

Validation externe

Biais prédiction/observation



Influence du nb de prélèvements



Conclusion

01

Outil validé dans un contexte chirurgical

02

Outil hébergé sur le site du CRTH ?

03

Validation clinique ?