

Classe pharmaco thérapeutique: anti-hémorragiques, autre hémostatiques systémiques
Classe ATC : B02BX06

MAJ 05/2021 EXTRAITS EMA/EPAR révision 7 du 22/12/2020

MODALITES DE PRESCRIPTION

- **Liste I.**
 - Médicament soumis à **prescription hospitalière.**
 - **Médicament rétrocédable et disponible en ville**
 - cf Note d'information interministérielle n° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96 du 3 mai 2021 précisant les conditions de dispensation d'Hemlibra® à compter du 15 juin 2021.
 - cf outils mis à disposition par le Centre de Référence de l'Hémophilie et PERMEDES pour les professionnels de santé (schéma de coordination, e-learning « Hemophar » à destination du pharmacien d'officine, fiches outils : fiche coordonnées, check-list, fiche de liaison).
- ▼ Médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée (pour plus d'information cliquer [ICI](#))
- Traçabilité des médicaments biologiques : nom de la spécialité et n° de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier patient.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

Posologie recommandée :

⚠ La veille de l'instauration d'Hemlibra® → Interrompre le traitement (incluant la prophylaxie) **par des agents by-passants** (Feiba® ou Novoseven® par exemple)

La prophylaxie par FVIII peut être poursuivie durant les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra.

Dose de charge : 3 mg/kg, 1fois/semaine au cours des 4 premières semaines par voie SC

Dose d'entretien¹, à partir de la semaine 5 :

- 1,5mg/kg, 1fois/semaine par voie SC
- OU 3mg/kg toutes les 2 semaines par voie SC
- OU 6mg/kg toutes les 4 semaines par voie SC

Modalités d'administration :

- Vois SC
- Ne pas administrer un volume > 2ml/injection.

¹ Choix du schéma posologique d'entretien selon la préférence du médecin et du patient/aidant afin de favoriser l'observance.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2021

Version : 5

Création : Mars 2019
Révision : Juin 2021

⚠ Ne pas combiner dans la même seringue des flacons de concentrations différentes pour la préparation du volume total à administrer.

- Sites d'injection :
 - Abdomen, parties supérieures externes des bras et des cuisses (*injection dans la partie supérieure externe du bras doit être réalisée par un soignant ou un professionnel de santé*).
 - Varier le site d'injection. Ne pas réaliser l'injection dans les zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible ou indurée, ni dans les régions qui présentent des *naevi* ou des cicatrices.
 - Pendant la durée du traitement par Hemlibra, les autres médicaments administrés par voie SC doivent de préférence être injectés à des sites anatomiques différents.
- Auto-administration par le patient :
 - Hemlibra est destiné à être utilisé sous le contrôle d'un professionnel de santé.
 - Après une formation appropriée à la technique d'injection SC, un patient pourra s'auto-injecter Hemlibra (ou le soignant pourra administrer Hemlibra au patient si le médecin considère cela approprié).
 - Le médecin et le soignant doivent déterminer si l'auto-administration par un enfant est appropriée. Cependant, l'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants âgés de moins de 7 ans

Population particulière :

- **Population pédiatrique** : pas de données disponibles chez les patients <1an.
- **Patients âgés** : pas de données disponibles chez les patients > 77ans ;
- **Insuffisance rénale ou hépatique** :
 - **Légère** : aucun ajustement posologique recommandé.
 - **Modérée** : données limitées.
 - **Sévère** : absence d'étude dans cette population.
- **Prise en charge dans le cadre périopératoire** : sécurité et efficacité d'emicizumab non formellement évaluées lors de chirurgie (des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques).
- **Induction de la tolérance immune (ITI)** : sécurité et efficacité chez les patients recevant une ITI en cours n'ont pas encore été établies. Aucune donnée disponible.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	Conduite à tenir
<p style="text-align: center;">Microangiopathie thrombotique (MAT) associée à Hemlibra et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Précautions d'emploi lors du traitement des patients à haut risque de MAT (par exemple antécédents médicaux ou familiaux de MAT) ou ceux recevant des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque du développement d'une MAT (exemple : ciclosporine, quinine, tacrolimus) • Surveiller le développement éventuel d'une MAT lors de l'administration d'aPCC chez les patients recevant Hemlibra. • Si symptômes cliniques et/ou résultats biologiques évoquant une MAT → arrêter immédiatement l'aPCC et Hemlibra et initier une prise en charge appropriée (traitement symptomatique avec ou sans plasmaphèrese et hémodialyse).

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2021

Version : 5

Création : Mars 2019

Révision : Juin 2021

	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer au cas par cas le rapport bénéfices/risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra après résolution complète de la MAT
<p>Thromboembolie associée à Hemlibra et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller le développement éventuel d'une thromboembolie lors de l'administration d'aPCC chez les patients recevant Hemlibra. • Si symptômes cliniques, résultats d'imagerie et/ou biologiques évoquant des évènements thrombotiques → arrêter immédiatement l'aPCC et Hemlibra et initier une prise en charge appropriée. • Evaluer au cas par cas le rapport bénéfices/risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra après résolution complète des évènements thrombotiques.
<p>Utilisation des agents by-passants chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par des agents by-passants (Feiba ou Novoseven par exemple) la veille de l'instauration d'Hemlibra • Si utilisation d'agents by passants nécessaires pendant la prophylaxie par Hemlibra : <ul style="list-style-type: none"> ○ Discussion systématique entre médecins/patients et/ou soignants de la dose exacte et du schéma d'administration des agents by-passants (cf tableau posologies recommandées) ○ Posologie initiale d'agents by-passants = ≤ 50U/kg + Surveillance biologique (<i>a minima</i> fonction rénale et numération plaquettaire) + évaluation de la thrombose ○ Si saignement non contrôlé avec dose initiale d'aPCC ≤50U/kg, administrer doses supplémentaires d'aPCC sous surveillance ou contrôle médical + Surveillance biologique afin de diagnostiquer une MAT ou tout évènement thrombotique. ○ Avant toute nouvelle administration d'aPCC, une surveillance du ou des saignements est nécessaire. ○ Dose totale d'aPCC ≤ 100U/kg au cours des 24 premières heures de traitement. ○ Si dose > 100U/kg au cours des 24 premières heures → risques de MAT et de thromboembolie par rapport au risque hémorragique à évaluer avec précaution par les médecins. • Respecter les recommandations posologiques des agents by-passants pendant au moins 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie par Hemlibra.
<p>Oubli ou retard de dose</p>	<p>Injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée.</p> <p>Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé.</p> <p>Ne pas injecter une double dose pour compenser une dose oubliée.</p>

INTERACTIONS (Source : EMA/EPAR et Thésaurus ANSM 10/2020)

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction médicamenteuse adéquate ou bien contrôlée n'a été réalisée avec emicizumab.

+ **AGENTS BY PASSANTS (ex : Feiba et Novoseven)** (*cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi*)

+ **Médicaments « connus pour être un facteur de risque du développement d'une MAT » (exemple : ciclosporine, quinine, tacrolimus) : PRECAUTION D'EMPLOI**

+ **rFVIIa ou de FVIII : possibilité d'hypercoagulabilité**

- dose requise de rFVIIa ou de FVIII pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra.

- en cas de complication thrombotique :

→ Envisager l'arrêt du rFVIIa ou du FVIII et interrompre la prophylaxie par Hemlibra selon le tableau clinique

→ adapter la prise en charge aux circonstances cliniques individuelles, en considérant : que la décision de modification posologique doit tenir compte de la $t_{1/2}$ d'élimination (interruption d'emicizumab peut ne pas avoir un effet immédiat) ; que la surveillance à l'aide d'un dosage chromogénique du FVIII peut guider l'administration de facteurs de coagulation et la recherche de marqueurs de thrombophilie peut être envisagée.

Interférence avec les tests de laboratoire

Les résultats des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité l'emicizumab, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution ou du facteur anticoagulant ni pour titrer les inhibiteurs anti FVIII → risque de mauvaise interprétation de ces résultats pouvant conduire à une prise en charge sous-optimale des patients présentant des épisodes hémorragiques et pouvant potentiellement aboutir à des saignements sévères ou des saignements engageant le pronostic vital des patients (cf tableau 1).

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2021

Version : 5

Création : Mars 2019
 Révision : Juin 2021

Tableau 1 Résultats des tests de coagulation modifiés ou non par emicizumab

Résultats modifiés par emicizumab	Résultats non modifiés par emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Temps de céphaline avec activateur (TCA) - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII : C en 1 temps) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine - Temps de thrombine (TT) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII¹ - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le [27/05/2021](#).

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	<p>Utiliser Hemlibra pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p>Prendre en compte le risque de thrombose accru pendant la grossesse et après l'accouchement et que plusieurs complications de la grossesse sont liées à un risque plus élevé de CIVD.</p>	<p><u>Chez l'animal</u> : aucune étude sur la reproduction.</p> <p><u>Chez femmes enceintes</u> : aucune étude clinique. Il n'est pas établi si emicizumab peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction.</p>
Allaitement	<p>La décision d'interrompre l'allaitement ou de ne pas initier/interrompre Hemlibra doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la mère.</p>	<p>Excrétion dans le lait maternel non établie.</p> <p>Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de l'emicizumab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel.</p> <p>Il est établi que les Ig G humaines sont présentes dans le lait maternel.</p>
Fertilité		<p><u>Chez l'animal</u> : études n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect concernant la reprotoxicité.</p> <p><u>Chez l'homme</u> : aucune donnée disponible. Effets sur la fertilité masculine ou féminine inconnus.</p>

CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCES DE L'HEMOPHILIE
Sources : ORPHANET 02/2020 et AFH

Organisation du réseau de soin des maladies hémorragiques en Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH) et en Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) → [cf lien suivant](#).

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2021

Version : 5

Création : Mars 2019
 Révision : Juin 2021

Centres de référence et de compétences de l'hémophilie d'IDF :

Ville	Etablissement	Centres experts
LE CHESNAY	CH de Versailles - Hôpital André Mignot	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
LE KREMLIN- BICÊTRE	CHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u> <u>Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation - Site constitutif</u>
MONTMORENCY	Hôpital Simone Veil	<u>Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH</u>
PARIS	CHU Paris - Hôpital Robert Debré	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u> <u>Consultation pour le diagnostic et le traitement des hémopathies malignes et bénignes chez l'enfant et l'adolescent</u>
	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin, Site Cochin	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>
	Hôpital Necker- Enfants Malades	<u>Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - CRC-MHC</u>