



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Hemlibra de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Hemlibra (RMA version 03/2019).

Hemlibra® (emicizumab)▼

Injection sous-cutanée

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Guide destiné aux biologistes

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire (et/ou d'utiliser et/ou de délivrer) Hemlibra®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «Notices et RCP des médicaments».

Qu'est-ce qu' Hemlibra ?

Un médicament

- L'emicizumab est un anticorps monoclonal modifié humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) présentant une structure d'anticorps bispécifique produite grâce à une technologie d'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster chinois (COH).
- Classe pharmacothérapeutique : anti-hémorragiques, Code ATC : B02BX06.

Mode d'action

- L'emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIII activé, nécessaire pour une hémostase efficace.
- L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, par conséquent il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.

Effets pharmacodynamiques

- Le traitement prophylactique par Hemlibra raccourcit le temps de céphaline avec activateur et augmente l'activité rapportée du facteur VIII (déterminée par un test chromogénique utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine). Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab in vivo (le TCA est très raccourci et l'activité rapportée du facteur VIII peut être surestimée), mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'emicizumab.

Indications thérapeutiques

- Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients :
 - atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.
 - atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteurs anti-facteur VIII.
- Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Interférence des tests de coagulation en laboratoire

- Hemlibra affecte les tests pour le temps de céphaline avec activateur (type TCA) et toutes les analyses basées sur le TCA, notamment l'activité du facteur VIII en un temps (voir tableau 1 ci-dessous).
- Par conséquent, chez les patients traités en prophylaxie par Hemlibra, les résultats des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour déterminer le

dosage du facteur de substitution ou du facteur anticoagulant ni pour titrer les inhibiteurs anti-facteur VIII (voir ci-dessous).

- Cependant les tests de dosage différentiel des facteurs de coagulation utilisant des méthodes chromogéniques ou immunologiques ne sont pas perturbés par emicizumab. Ils peuvent donc être utilisés pour surveiller les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII.
- Les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à emicizumab (aucune activité mesurée) et peuvent être utilisés pour surveiller l'activité du facteur VIII endogène ou perfusé, ou pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII. Une méthode chromogénique de Bethesda adaptée à la mesure de l'activité chromogénique du FVIII avec des réactifs d'origine bovine qui est insensible à emicizumab pourra être utilisée.
- Les tests biologiques non modifiés par Hemlibra sont également présentés dans le Tableau ci-dessous.

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

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

¹ Pour des considérations importantes concernant les dosages chromogéniques du FVIII, voir rubrique 4.4 du RCP.

- Etant donné la demi-vie prolongée d'Hemlibra, les effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement avec Hemlibra (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le directeur du laboratoire doit contacter le professionnel de santé afin d'évoquer tout résultat d'analyse anormal.

NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES

- Afin d'obtenir des informations complètes sur l'ensemble des événements indésirables possibles, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP), disponible sur le site web de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (<https://www.afmps.be>).
- **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire** qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Hemlibra® à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier» disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - division Vigilance - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou par e-mail à l'adresse adversedrugreactions@afmps.be.

Pour le Luxembourg :

Les effets indésirables sont à notifier au: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy, par email à crpv@chru-nancy.fr, par téléphone au +33 3.83.65.60.85 / 87 ou par fax au +33 3.83.65.61.33
ou

à: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg par fax au +352 2479 5615, par téléphone au +352 2478 5593 ou par email : pharmacovigilance@ms.etat.lu.

Formulaire de notification des effets indésirables téléchargeable sur le site www.sante.lu
<http://sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

- Les effets indésirables peuvent également être notifiés au département Pharmacovigilance de Roche par la poste à l'adresse N.V. Roche S.A , rue Dante 75, 1070 Bruxelles, par téléphone au +32 (0)2 525 82 99, par fax au +32 (0)2 525 84 66, ou par e-mail : brussels.drug_safety@roche.com.

COMMANDER DU MATERIEL

Vous pouvez commander des exemplaires des guides destinés aux professionnels de santé, y compris ceux exerçant dans un laboratoire d'analyse, ainsi que le guide du patient/soignant et la carte d'alerte du patient en vous adressant à:

- N.V. Roche S.A.
Rue Dante 75
1070 Bruxelles
- Par téléphone : +32 2 525 82 99
- Par fax : +32 2 525 84 66
- E-mail à l'adresse brussels.drug_safety@roche.com

Vous pouvez également télécharger et imprimer ces mêmes documents via le site de l'AFMPS : www.afmps.be -> Onglet «Information pour le professionnel» -> Matériels RMA approuvés.