



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 professionnels de santé

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.afimps.be, rubrique «Notices et RCP des médicaments».

Veillez lire attentivement ces informations avant de prescrire le produit.

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.

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.

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.

Mode d'administration

- Hemlibra doit être uniquement administré par voie sous-cutanée.
- Hemlibra doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée.
- Veuillez vous reporter au RCP (rubrique 4.2) afin d'obtenir des informations complémentaires ainsi que des instructions complètes.

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.

Risques importants identifiés en lien avec l'administration d'Hemlibra et comment les limiter :

Microangiopathie thrombotique associée à Hemlibra et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC)

- Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés dans une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus.
 - Le traitement des MAT comporte un traitement symptomatique avec ou sans plasmaphérese et hémodialyse. Des signes d'amélioration de la MAT ont été observés dans la semaine ayant suivi l'arrêt d'aPCC et l'interruption d'Hemlibra. Cette amélioration rapide diffère de l'évolution clinique habituelle observée dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) et les MAT classiques, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) . Après résolution de la MAT, Hemlibra a été réintroduit chez un patient, qui a continué à être traité en toute sécurité.
 - Le développement éventuel d'une MAT doit être surveillé lors de l'administration d'aPCC chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par Hemlibra si des symptômes cliniques et/ou des résultats biologiques évoquant une MAT surviennent, et initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/soignants doivent évaluer au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra après résolution complète de la MAT. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, veuillez-vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants.
 - Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque de MAT (par exemple, patients ayant des antécédents médicaux ou des antécédents familiaux de MAT), ou ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque de développement d'une MAT (par exemple ciclosporine, quinine, tacrolimus).

Thromboembolie associée à Hemlibra et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC)

- Des événements thrombotiques graves ont été rapportés au cours d'une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir rubrique 4.8). Aucun cas n'a nécessité de traitement anticoagulant. Après l'arrêt d'aPCC et l'interruption

d'Emlibra, des signes d'amélioration ou de résolution ont été observés dans le mois qui a suivi (voir rubrique 4.8). Emlibra a été réintroduit chez un patient après résolution de l'événement thrombotique, qui a continué à être traité en toute sécurité.

- Le développement d'une thromboembolie doit être surveillé chez les patients recevant une prophylaxie par Emlibra lors de l'administration d'aPCC. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par Emlibra si des symptômes cliniques, des résultats d'imagerie et/ou biologiques évoquant des événements thrombotiques se produisent, et doit initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/soignants doivent examiner au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Emlibra après résolution complète des événements thrombotiques. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Emlibra, veuillez-vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants.

Recommandations relatives à l'utilisation des agents by-passants chez les patients recevant Emlibra

- Le traitement par des agents by-passants doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Emlibra.
- Les médecins doivent discuter systématiquement avec leurs patients et/ou les soignants de la dose exacte et du schéma d'administration des agents by-passants à utiliser, s'ils s'avérait nécessaires pendant la prophylaxie par Emlibra.
- Emlibra augmente la capacité de coagulation du patient. La dose d'agent by-passant nécessaire peut par conséquent être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Emlibra. La posologie et la durée du traitement par agents by-passants dépendront de la localisation et de la sévérité du saignement et de l'état clinique du patient.
- Il convient d'évaluer les saignements avant l'administration de doses répétées, quel que soit l'agent de coagulation utilisé (aPCC, rFVIIa, FVIII, etc...).
- L'utilisation d'aPCC doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible.
 - Si l'aPCC est utilisé chez un patient recevant une prophylaxie par Emlibra, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique est recommandée (comprenant au moins une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire et une évaluation de la thrombose).
 - Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC \leq 50 U/kg, les doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical, et la dose totale d'aPCC ne doit pas dépasser 100 U/kg au cours des premières 24 heures de traitement.
 - Les médecins doivent évaluer avec précaution les risques de MAT et de thromboembolie par rapport au risque hémorragique s'ils envisagent de poursuivre le traitement par aPCC au-delà de la dose maximale de 100 U/kg au cours des 24 premières heures.

- La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies. Si des agents by-passants sont nécessaires pendant la période périopératoire, il est recommandé à votre médecin de suivre les recommandations d'administration ci-dessus concernant le aPCC.
- Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du facteur VII humain recombinant activé (rFVIIa) chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra ; il convient toutefois de prescrire la dose la plus faible attendue pour obtenir l'hémostase.
- Étant donné la demi-vie prolongée d'Hemlibra, les recommandations de dosage concernant les agents by-passants doivent être respectées pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement prophylactique avec Hemlibra.
- Veuillez vous reporter à la rubrique 4.4 du RCP afin d'obtenir des informations complémentaires ainsi que des instructions complètes.

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 1 ci-dessous.
- Étant 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).

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.

Carte d'alerte du patient et guide du patient/soignant

Tous les patients recevant un traitement par Hemlibra doivent se voir remettre une carte d'alerte du patient ainsi qu'un guide du patient/soignant par leur professionnel de santé. Le/la patient(e) doit porter cette carte d'alerte du patient à tout moment. Ces documents visent à former les patients ainsi que leurs soignants aux risques importants, à la façon de les limiter ainsi qu'à la nécessité de signaler immédiatement tout signe ou symptôme de ces événements indésirables potentiels à leur médecin traitant.

Les médecins traitants doivent conseiller à leurs patients de conserver la carte d'alerte du patient sur eux à tout moment et de la montrer à tout professionnel de santé pouvant être amené à les soigner. *Cela inclut tous les médecins, pharmaciens, professionnels de santé exerçant dans un laboratoire d'analyse, infirmiers/ères ou dentistes qu'ils rencontrent, et pas uniquement le spécialiste ayant prescrit Hemlibra.*

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.
- Les professionnels de santé qui traitent des patients dans les centres participants sont invités à participer et à signaler les événements indésirables observés au système de pharmacovigilance EUHASS.
- Les professionnels de santé sont également invités à indiquer au directeur du laboratoire quelles analyses biologiques sont affectées ou non par l'emicizumab. Le professionnel de santé doit être contacté par le directeur du laboratoire afin d'évoquer tout résultat d'analyse anormal.

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.