



Roche

4, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt cedex
Tél. : 01 47 61 40 00
Fax : 01 47 61 77 00
www.roche.fr

HEMLIBRA® (emicizumab)

GUIDE BIOLOGIE

Informations importantes destinées
aux médecins prescripteurs,
aux biologistes et aux pharmaciens
**relatives aux tests de coagulation réalisés
chez des patients sous HEMLIBRA® (emicizumab)**

**Merci de lire ces informations avec attention avant
la réalisation et l'interprétation de tests de coagulation
pour tout patient traité par HEMLIBRA®.**

SOMMAIRE

- INDICATION p 4
- MÉCANISME D'ACTION p 4
- INTERFÉRENCE D'EMICIZUMAB DANS LES EXAMENS
BIOLOGIQUES DE COAGULATION p 5
- CE QU'IL FAUT SAVOIR p 8
- NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES p 9
- INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES p 9

HEMLIBRA® est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique produit par la technologie de l'ADN recombinant.

INDICATION

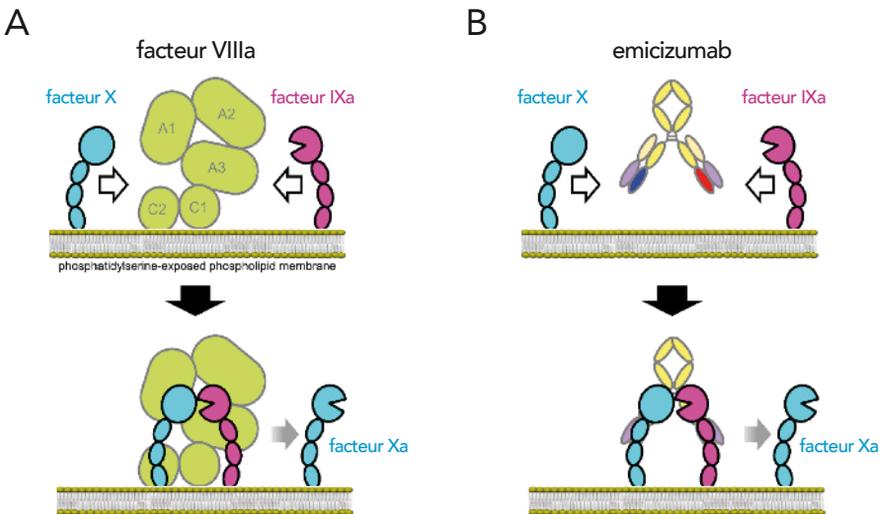
HEMLIBRA® est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

- avec inhibiteurs anti-facteur VIII
- sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont :
 - une forme sévère (FVIII < 1 %)
 - une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

HEMLIBRA® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

MÉCANISME D'ACTION

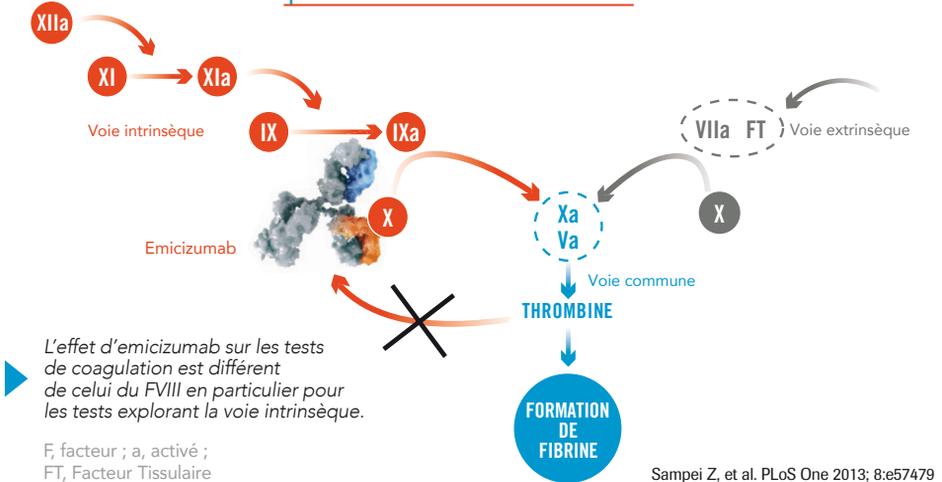
L'emicizumab se lie au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa nécessaire pour une hémostasie efficace (schéma B). L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII. Par conséquent, il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.



Shima et al, NEJM 2016

INTERFÉRENCE DE L'EMICIZUMAB DANS LES EXAMENS BIOLOGIQUES DE COAGULATION

Contrairement au FVIII, l'emicizumab ne nécessite pas d'activation pour son activité de cofacteur



1 **L'emicizumab affecte les examens de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation**, principalement le temps de céphaline avec activateur (TCA) ainsi que tous les dosages basés sur le TCA notamment la mesure de l'activité coagulante du facteur VIII en un temps (**méthode chromométrique**) ou FVIII:C ainsi que celle des autres facteurs de la voie endogène (FIX, XI, XII) ou encore la détermination du temps de coagulation activé (ACT).

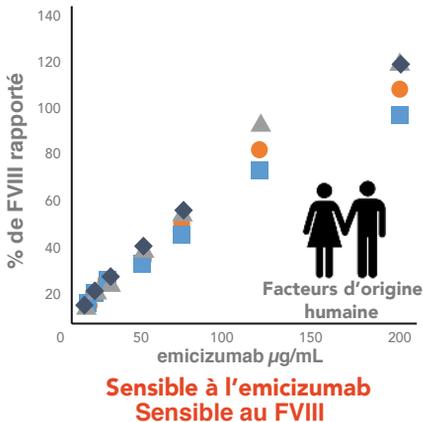
- Le dosage chromométrique en un temps du FVIII:C ne peut pas être utilisé pour apprécier l'effet de l'emicizumab ; les patients traités par **HEMLIBRA®** (dont le TCA est très raccourci) ont une activité du FVIII >150 % mais il s'agit d'une activité factice liée à l'interférence d'emicizumab dans le dosage.
- Par conséquent, chez les patients traités par **HEMLIBRA®**, les résultats des examens de laboratoire basés sur le principe du TCA ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour mesurer le taux de FVIII en cas de substitution ni pour titrer un inhibiteur anti-FVIII.

2 Par contre, **la mesure des facteurs de coagulation de la voie endogène utilisant certaines méthodes chromogéniques ou des méthodes immunologiques n'est pas perturbée par l'emicizumab.**

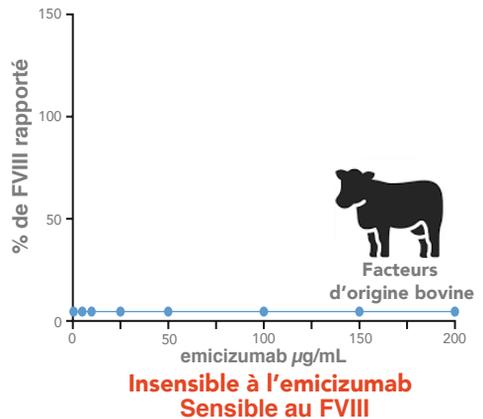
Ces méthodes peuvent donc être utilisées pour surveiller les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec toutefois une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII. En effet, il existe plusieurs kits de dosage commerciaux qui diffèrent selon l'origine humaine ou bovine des réactifs. Il convient de se rapporter aux indications suivantes.

(SUITE) INTERFÉRENCE DE L'EMICIZUMAB

L'emicizumab interfère dans les dosages chromogéniques du FVIII utilisant des réactifs d'origine humaine mais pas ceux d'origine bovine.



F, facteur ; a, activé



Calatzis A, et al. ECTH 2016 Abstract Book;32

Les tests de mesure de l'activité du FVIII en méthode chromogénique utilisant des **réactifs d'origine humaine réagissent à emicizumab** : une activité du FVIII est retrouvée mais celle-ci est surestimée, et ces tests peuvent **surestimer le potentiel hémostatique clinique d'emicizumab**.

En revanche, les tests chromogéniques utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à l'emicizumab (aucune activité mesurée) et peuvent être utilisés pour mesurer le taux de FVIII à l'état basal ou après substitution, ou pour rechercher ou titrer un inhibiteur anti-FVIII.

③ Titrage d'un inhibiteur anti-facteur VIII en présence d'emicizumab

L'emicizumab reste actif en présence d'un inhibiteur anti-facteur VIII, et entraînera ainsi **un résultat faussement négatif dans les tests utilisant la méthode de Bethesda basée sur le dosage du FVIII:C (dosage en 1 temps ou dosage chromométrique).**

En revanche, la méthode de Bethesda utilisant la mesure chromogénique pour déterminer le taux résiduel du FVIII (méthode Bethesda chromogénique) avec des réactifs d'origine bovine est insensible à l'emicizumab et pourra être utilisée pour titrer un inhibiteur anti-FVIII.

Contactez le laboratoire Roche si besoin d'informations particulières pour mise en place de la méthode Bethesda chromogénique.

(SUITE) INTERFÉRENCE DE L'EMICIZUMAB

En synthèse : Interférences d'**HEMLIBRA**[®] avec les tests de coagulation

Tests dont les résultats sont MODIFIÉS par HEMLIBRA [®]	Tests dont les résultats NE SONT PAS MODIFIÉS par HEMLIBRA [®]
<ul style="list-style-type: none">- Temps de céphaline activée (TCA)- Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII:C en 1 temps)- Dosages chromométriques des facteurs de coagulation basés 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 utilisant un test chromogénique avec des réactifs d'origine bovine- Temps de thrombine (TT)- Dosages chromométriques des facteurs de coagulation basés sur le taux de prothrombine- Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII- Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques)- Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

En cas de résultats anormaux des tests, veuillez contacter le médecin prescripteur pour en discuter.

IMPORTANT

Compte tenu de la demi-vie prolongée d'emicizumab, son interférence sur les tests de coagulation peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière dose.

CE QU'IL FAUT SAVOIR

L'expérience clinique indique l'existence d'une interaction médicamenteuse entre emicizumab et les concentrés prothombiques activés type aPCC (**FEIBA®**).

L'utilisation d'aPCC doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Si toutefois l'aPCC était utilisé, il est préconisé de se référer aux recommandations d'utilisation à la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

HEMLIBRA® augmentant la capacité de coagulation, lors de l'utilisation de rFVIIa ou FVIII, la dose de rFVIIa ou de FVIII requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par **HEMLIBRA®**.

En cas de complication thrombotique, le médecin doit envisager l'arrêt de rFVIIa ou du FVIII et l'interruption de la prophylaxie par **HEMLIBRA®** selon le tableau clinique.

La prise en charge doit être adaptée aux circonstances cliniques individuelles, en considérant que :

- La décision de modification posologique doit tenir compte de la demi-vie d'élimination des médicaments ; en particulier, l'interruption d'emicizumab peut ne pas avoir d'effet immédiat.
- 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.

En cas de saignement traité par un agent by-passant, afin de détecter des signes de microangiopathie thrombotique, il est suggéré de doser de manière rapprochée (24 à 48 heures suivant l'état clinique du patient) les paramètres biologiques suivants :

En première intention :

- ✓ Protéinurie sur bandelette urinaire
- ✓ NFS, plaquettes
- ✓ Réticulocytes
- ✓ Schizocytes
- ✓ Créatinine
- ✓ LDH
- ✓ Haptoglobine
- ✓ Troponine

En seconde intention :

si suspicion de microangiopathie thrombotique :

- ✓ Test de Coombs

IMPORTANT

La recherche de schizocytes devra être répétée sur 3 jours consécutifs (pour en augmenter la sensibilité).

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Information Médicale Roche

Tél. : 01 47 61 47 61

e-mail : paris.imp@roche.com

Ce guide ainsi que les autres documents développés dans le cadre du plan de gestion du risque **HEMLIBRA®** peuvent être téléchargés à l'adresse Roche suivante : pgr.roche.fr

Pour plus d'informations, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de **HEMLIBRA®** disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site de Roche (www.roche.fr).
