Cadre de prescription compassionnelle (CPC)

HEMLIBRA 30 mg/mL, solution injectable ;

HEMLIBRA 150 mg/mL, solution injectable

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

(PUT-SP)

le CPC	
Spécialité(s)	HEMLIBRA 30 mg/mL, solution injectable HEMLIBRA 150 mg/mL, solution injectable
DCI	Emicizumab
Indication du CPC	**Traitement pour prévenir les épisodes hémorragiques et en diminuer la sévérité, chez les patients adultes atteints d'hémophilie A acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII**
Date du CPC	*30 juin 2025*
Périodicité des rapports de synthèse	*Annuelle*
Renseignements administratifs	
laboratoire	Roche 4, Cours de l'île Seguin 92100 BOULOGNE BILLANCOURT France cpc-hemlibra@euraxipharma.fr ; Tél : 0800 00 66 81; Fax : 02 46 99 03 57; Site internet : https://www.cpc-hemlibra.fr
Contact à l'ANSM	*cpc@ansm.sante.fr*
CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant	*CRPV de Toulouse*

Dernière date de mise à jour : *Juin 2025.*

Sommaire

1. 4

2. 12

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC 7

3. 18

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données* 9

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques 13

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle 14

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles 16

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables 20

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC 22

ABREVIATIONS

AAP : Autorisation d'accès précoce
ABR : Taux de saignements annualisés
ADA : Anticorps anti-médicament
AHA : Hémophilie A Acquise
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
aPCC : concentrés du complexe prothrombinique activé
AP-HM : Assistance Publique - Hôpitaux Marseille
BDPM : base de données publique des médicaments
BIA : Activité de l'inhibiteur de Bethesda
CABG : Pontage aorto-coronarien
CAD : Coronaropathie
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COPD/BPCO : Pneumopathie chronique obstructive
CPC : cadre de prescription compassionnelle
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRC-MHR : Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares
CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DPO : Délégué à la Protection des Données
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ou Évaluation de l'indice de performance de l'OMS
EI : Effet Indésirable
FINESS : Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux
FVIII : Facteur VIII
FVIIIa : Facteur VIII activé
FVIII:C : Facteur VIII coagulant
FIXa : Facteur IX activé
FX : Facteur X
GI : gastro-intestinal
GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
GR : Globule Rouge
HTN : Hypertension ;
IgG4 : Immunoglobuline G4
IQR : Ecart interquartile
IST : Traitement immunosuppresseur
MAT : Microangiopathie thrombotique
MHEMO : Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles
MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NA : Non Applicable
PAD : maladie artérielle périphérique
PCI : Intervention coronarienne percutanée
PS : Performance Status
PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique
PUT : Protocole d'Utilisation Thérapeutique
PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
rFVIIa : Facteur VII activé recombinant
RGPD : Règlement général sur la protection des données
rpFVIII : Facteur VIII recombinant porcin
RPPS : Répertoire partagé des professionnels de santé
SHUa : Syndrome hémolytique et urémique atypique
T2DM : diabète sucré de type 2.
TCA : Temps de Céphaline Activée
TVP : Thrombose veineuse profonde
UB : Unités Bethesda

LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. LE(S) MEDICAMENT(S)

Spécialité(s) concernée(s)

Le médicament concerné par ce CPC est :

- **HEMLIBRA 30 mg/mL, solution injectable**
- **HEMLIBRA 150 mg/mL, solution injectable**

HEMLIBRA est présenté en flacons à usage unique, contenant une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas d'être diluée. Il existe 2 concentrations (30 mg/mL et 150 mg/mL) et 6 présentations d'HEMLIBRA (HEMLIBRA 30 mg/ml flacon de 0,4 mL et 1 mL, HEMLIBRA 150 mg/ml flacon de 0,4 mL, 0,7 mL, 1mL et 2 mL).

Dans le cadre de l'AMM, 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.

Dans le cadre de son AMM, ce médicament est soumis à prescription hospitalière.

Caractéristiques du médicament

HEMLIBRA (emicizumab) est un anti-hémorragique, Code ATC : B02BX06. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure bispécifique. Emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer l'activité co-facteur du facteur VIII activé (FVIIIa) manquant, nécessaire pour une hémostase efficace. 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.

En présence d'HEMLIBRA, le temps de céphaline activée (TCA) est très raccourci et l'activité rapportée du facteur VIII déterminée par un test chromogénique utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine peut être surestimée. Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab in vivo, mais fournissent une indication relative de l'effet procoagulant d'emicizumab (voir rubrique 4.4 du RCP Hemlibra).

Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation d'HEMLIBRA dans l'indication suivante : « **Traitement pour prévenir les épisodes hémorragiques et en diminuer la sévérité, chez les patients adultes atteints d'hémophilie A acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII. »**

Cette indication prophylactique inclut les situations cliniques suivantes, tant que persistent les auto-anticorps anti-facteur VIII :

- En relais d'un traitement hémostatique (agents by-passant, facteur VIII recombinant de séquence porcine, ou facteur VIII recombinant ou dérivé du plasma humain) chez les sujets atteints d'hémophilie A acquise, pour la prise en charge :
    - D'un syndrome hémorragique grave (tant que les inhibiteurs sont présents). Les critères définissant un syndrome hémorragique grave sont les suivants :
        - Localisations critiques mettant le pronostic vital ou le pronostic d'organe en danger
        - Et/ou hémorragie responsable d'une chute d'hémoglobine de 20 g/L ou plus ou nécessitant la transfusion de 2 concentrés de globules rouges (CGR) ou plus
    - D'une procédure invasive et de toute situation interventionnelle complexe
- Prévention hémostatique primaire chez des sujets atteints d'hémophilie A acquise présentant des facteurs de risque de saignement surajoutés (tels qu'un traitement antiagrégant ou anticoagulant indispensable)
- Prévention hémostatique primaire et/ou secondaire chez des sujets atteints d'hémophilie A acquise en échec d'une thérapie immunosuppressive ou présentant une balance bénéfice-risque défavorable à une association d'immunosuppresseurs ou une thérapie immunosuppressive prolongée (en raison d'un déficit immunitaire grave persistant, d'infections sévères en cours ou d'infections répétées).

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité d'HEMLIBRA sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en annexe 2).

Outre le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients, il est impératif que le médecin prescrivant HEMLIBRA dans le contexte du CPC prenne connaissance :

- du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr), disponible sur le site Roche (www.roche.fr) ou sur la plateforme dédiée au CPC (https://www.cpc-hemlibra.fr).
- des documents de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) mis à disposition des professionnels de santé, qui peuvent être consultés, téléchargés et commandés sur pgr.roche.fr. Ces documents sont également disponibles sur le site de l'ANSM https://ansm.sante.fr/tableau-marr/emicizumab et sur la plateforme dédiée au CPC (https://www.cpc-hemlibra.fr) :

    - Carte patient HEMLIBRA
    - Guide Biologie destiné aux médecins prescripteurs-pharmaciens et biologistes HEMLIBRA
    - Guide destiné aux Professionnels de Santé - HEMLIBRA
    - Guide destiné aux patients et aidants- HEMLIBRA

    Bien que ces documents aient été établis dans le cadre de l'AMM d'HEMLIBRA, il est important d'en prendre connaissance et de les remettre aux patients recevant HEMLIBRA dans le contexte du CPC, où les mêmes mesures de prévention du risque s'appliquent.

- des documents de bon usage, consultables sur la page Roche.fr et également disponibles sur la plateforme dédiée au CPC (https://www.cpc-hemlibra.fr) :
    - Tableau de correspondance poids/dose/conditionnement utile pour la prescription et la délivrance,
    - Guide pratique d'utilisation à remettre aux patients susceptibles de s'auto-administrer HEMLIBRA

Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré **par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie A acquise et ayant accès à un laboratoire d'analyses disposant des tests biologiques appropriés à l'utilisation d'emicizumab (HEMLIBRA)** (tel que décrit dans la rubrique 4.4 du RCP).

Il est recommandé une prise en charge conjointe entre spécialiste en médecine interne et spécialiste en hémostase clinique d'un CRC-MHR permettant une co-décision des stratégies de prise en charge pour les traitements immunosuppresseur et hémostatique.

- HEMLIBRA est susceptible de provoquer la survenue d'événements thromboemboliques ou de microangiopathie thrombotique engageant le pronostic vital, lorsqu'il est associé à l'aPCC (FEIBA).

  Eu égard à ces risques, un avis spécialisé d'hémostase clinique est recommandé avant l'initiation d'emicizumab chez un patient présentant une hémophilie A acquise. La liste des centres de référence et des centres de ressources et de compétence pour les maladies hémorragiques rares (CRC-MHR) expérimentés dans l'utilisation d'emicizumab est disponible via le(s) lien(s) suivant(s) : https://mhemo.fr/ ; https://www.hemophilie-crh.fr/

- HEMLIBRA perturbe certains tests de coagulation dont le TCA et les tests basés sur le principe du TCA, dont le FVIII:C ou le titrage d'anti-FVIII (si tests en 1 temps chronométrique ou chromogénique avec réactifs d'origine humaine) avec des temps de coagulation très raccourcis sous HEMLIBRA.

  Pour les informations concernant les tests biologiques appropriés et à utiliser avec emicizumab

  - Se référer à la section "*Mises en garde et précautions d'emploi"* du document et prendre connaissance du "Guide Biologie destiné aux médecins prescripteurs-pharmaciens et biologistes HEMLIBRA"
  - Contactez les Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR) ou les laboratoires d'hémostase expérimentés dans l'utilisation d'emicizumab. La liste des CRC-MHR est disponible via le(s) lien(s) suivant(s) : https://mhemo.fr/ ; https://www.hemophilie-crh.fr/

Posologie :

La posologie préconisée pour une utilisation d'emicizumab (HEMLIBRA) en hémophilie A acquise, est différente de celle utilisée dans le cadre de l'AMM, et est la suivante :

- Dose de charge :
  - 6 mg/kg au jour 1
  - 3 mg/kg au jour 2
- Dose d'entretien :
  - 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8

Toutes les doses étant administrées par injection sous-cutanée.

La dose (en mg) et le volume (en mL) doivent être calculés comme suit :

- Dose de charge (6 mg/kg) en J1 : Poids corporel du patient (kg) x dose (6 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer,
- Dose de charge (3 mg/kg) en J2 : Poids corporel du patient (kg) x dose (3 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer,
- Dose d'entretien à partir de J8 de 1,5 mg/kg une fois par semaine : Poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer.

Le volume total d'HEMLIBRA à injecter par voie sous-cutanée est calculé comme suit : Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer ÷ concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'HEMLIBRA (mL) à injecter.

Veuillez-vous référer au tableau de correspondance poids/dose/conditionnement pour déterminer la combinaison de flacons d'HEMLIBRA à utiliser en fonction de la dose calculée.

Des flacons de concentrations différentes d'HEMLIBRA (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés dans la même seringue lors de la préparation du volume total à administrer. Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection, ce qui peut conduire à plusieurs injections pour une dose donnée.

Durée du traitement

HEMLIBRA est destiné à un traitement prophylactique mais contrairement à son AMM dans l'hémophilie A congénitale il ne s'agit pas a priori d'un traitement de longue durée. En effet, la durée de traitement doit tenir compte des résultats des tests de coagulation (activité du facteur VIII chromogénique bovin, du titre des inhibiteurs en chromogénique bovin, etc.) ainsi que de l'état du patient, et le traitement doit être arrêté au moment approprié. En raison de la longue demi-vie d'HEMLIBRA, le suivi devra être maintenu pendant les 6 mois suivant l'arrêt.

Ajustements posologiques au cours du traitement

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour HEMLIBRA.

Mode d'administration :

HEMLIBRA doit être uniquement administré par voie sous-cutanée et doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée (voir rubrique 6.6 du RCP).

Se référer à la rubrique 4.2 du RCP pour plus d'information sur le mode d'administration.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP.

Mises en Garde/Précautions d'Emploi :

Compte tenu de l'utilisation des agents by-passants (dont l'aPCC) dans l'Hémophilie A acquise, **il est attendu que les patients soient exposés aux mêmes risques que ceux décrits dans l'AMM et le plan de gestion de risques d'HEMLIBRA.** Par conséquent les médecins prescripteurs d'HEMLIBRA, **dans le contexte du CPC, doivent impérativement prendre connaissance de ces risques, décrits dans la rubrique "Mises en Garde et précautions d'emploi" du RCP** et précisés ci-dessous :

Microangiopathie thrombotique associée à HEMLIBRAet à l'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 (voir rubrique 4.8 du RCP). Le traitement des MAT prévoyait un traitement symptomatique avec ou sans plasmaphérèse 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) (voir rubrique 4.8 du RCP). 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/aidants 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, merci de 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 l'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 du RCP). Aucun cas n'a nécessité de traitement anticoagulant. Après l'arrêt d'aPCC et l'interruption d'HEMLIBRA, des signes d'amélioration ou de résolution ont été observés dans le mois qui a suivi (voir rubrique 4.8 du RCP). HEMLIBRA 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 HEMLIBRA lors de l'administration d'aPCC. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par HEMLIBRA 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/ aidants doivent examiner au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par HEMLIBRA après résolution complète des événements thrombotiques. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, merci de 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 une prophylaxie par HEMLIBRA

Le traitement par des agents by-passants doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par HEMLIBRA.

Les médecins doivent discuter systématiquement avec leurs patients et/ou les aidants de la dose exacte et du schéma d'administration des agents by-passants à utiliser, s'ils s'avéraient nécessaires pendant la prophylaxie par HEMLIBRA.

HEMLIBRA 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 HEMLIBRA. 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. **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 HEMLIBRA, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (comprenant au moins une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la thrombose) est recommandée.** Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC ≤ 50 U/kg, les doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical, incluant la surveillance

biologique afin de diagnostiquer une MAT ou tout événement thrombotique. Une surveillance du ou des saignements est nécessaire avant toute nouvelle administration d'aPCC. **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.

Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du rFVIIa chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA.

Les recommandations posologiques des agents by-passants doivent continuer à être respectées pendant au moins six mois après l'arrêt de la prophylaxie par HEMLIBRA (voir rubrique 5.2 du RCP).

Ces recommandations sont celles du RCP basées sur les études cliniques dans l'hémophilie A congénitale. Chez un sujet avec hémophilie A acquise dont le profil d'âge et de comorbidités est différent des patients avec Hémophilie A congénitale, la posologie initiale de l'aPCC ≤ 50 U/kg pourrait être inférieure.

Effets d'emicizumab sur les tests de coagulation

Emicizumab restaure l'activité co-facteur du facteur VIII activé (FVIIIa) manquant dans la formation du complexe ténase. Les tests de coagulation basés sur la voie intrinsèque de la coagulation, dont le temps de coagulation activé (ACT), le temps de céphaline activée (type TCA), mesurent le temps de coagulation total, notamment le temps nécessaire pour l'activation du FVIII en FVIIIa par la thrombine. Ces tests explorant la voie intrinsèque donnent des temps de coagulation très raccourcis en présence d'emicizumab, puisqu'ils ne nécessitent pas d'activation par la thrombine. Le temps de coagulation de la voie intrinsèque très raccourci interfère ensuite dans tous les tests de dosage différentiel des facteurs de coagulation basés sur le TCA, notamment le dosage chronométrique de l'activité du FVIII (voir rubrique 4.4 du RCP, Tableau 1). 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 évaluer les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII, comme indiqué ci-dessous.

Les tests de mesure chromogénique de l'activité du FVIII peuvent utiliser des protéines de coagulation humaines ou bovines. Les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine réagissent à emicizumab, et peuvent surestimer le potentiel hémostatique clinique d'emicizumab. En revanche, les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à emicizumab (aucune activité FVIII mesurée) et peuvent être utilisés pour surveiller l'activité du FVIII endogène ou perfusé, ou pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII.

Emicizumab reste actif en présence d'inhibiteurs anti-FVIII, et entraînera ainsi un résultat faussement négatif dans les tests utilisant les méthodes de Bethesda basées sur l'inhibition fonctionnelle du FVIII (dosage chronométrique). En revanche, la méthode de Bethesda adaptée à la mesure de l'activité chromogénique du FVIII (méthode Bethesda chromogénique) avec des réactifs d'origine bovine est insensible à emicizumab et pourra être utilisée.

Le TCA et le taux de FVIII en chromogénique humain sont des marqueurs pharmacodynamiques qui ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab in vivo (le TCA est très raccourci et l'activité rapportée du FVIII peut être surestimée), mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'emicizumab.

En résumé, chez les patients traités 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-FVIII. Des précautions doivent être prises si des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation sont utilisés, en raison du risque de mauvaise interprétation de ces résultats qui pourrait conduire à une prise en charge sous-optimale des patients présentant des

épisodes hémorragiques, pouvant potentiellement aboutir à des saignements sévères ou des saignements engageant le pronostic vital des patients.

Les tests biologiques modifiés et non modifiés par emicizumab sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. **Compte tenu de la demi-vie prolongée d'emicizumab, ces effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à six mois après la dernière dose (voir rubrique 5.2 du RCP**).

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

Résultats modifiés par emicizumab	Résultats non modifiés par emicizumab
- 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 chronométriques des facteurs de coagulation basés sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT)	- 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 chronométriques des facteurs de coagulation basés sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII[1] - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - 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.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

L'expérience clinique indique l'existence d'une interaction médicamenteuse entre emicizumab et l'aPCC (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Il existe une possibilité d'hypercoagulabilité en cas d'administration de rFVIIa ou de FVIII avec emicizumab, sur la base des expérimentations précliniques. Emicizumab augmente la capacité de coagulation, par conséquent, 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 du 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 bovin du FVIII peut guider l'administration de facteurs de coagulation,
- La recherche de marqueurs de thrombophilie peut être envisagée.

Les données sont limitées concernant l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients recevant HEMLIBRA en prophylaxie. Cependant, la possibilité d'événements thrombotiques doit être considérée lorsque des anti-fibrinolytiques systémiques sont utilisés en association à l'aPCC ou rFVIIa chez des patients traités par emicizumab.

Prise en charge dans le cadre périopératoire

La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies.

Des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques.

Si des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, merci de vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants (voir paragraphe plus haut et la rubrique 4.4 et 4.5 du RCP).

Si du FVIII est nécessaire pendant la période périopératoire, merci de vous référer au paragraphe plus haut et à la rubrique 4.4 et 4.5 du RCP).

Pour le suivi biologique de l'activité hémostatique des patients, merci de vous référer au paragraphe plus haut et à la rubrique 4.4 du RCP pour les tests de laboratoire non modifiés par emicizumab.

Des données complémentaires issues du programme de développement clinique ont décrit, dans le cadre périopératoire, une utilisation de FVIII à des doses habituelles en association à emicizumab (Kruse Jarres *et al.* Blood Advances 2022).

Fertilité, grossesse et allaitement

Se référer à la rubrique 4.6 du RCP HEMLIBRA.

Effets indésirables

Se référer à la rubrique 4.8 du RCP HEMLIBRA.

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Dans le cadre de ce CPC, HEMLIBRA est soumis à prescription hospitalière et doit être prescrit par un spécialiste en médecine interne, en hématologie ou un médecin compétent en maladies du sang, et ayant accès à un laboratoire d'analyses disposant des tests biologiques appropriés à l'utilisation d'emicizumab (HEMLIBRA) (tel que décrit dans la rubrique 4.4 du RCP).

Il est recommandé une prise en charge conjointe entre spécialiste en médecine interne et spécialiste en hémostase clinique d'un CRC-MHR permettant une co-décision des stratégies de prise en charge pour les traitements immunosuppresseur et hémostatique.

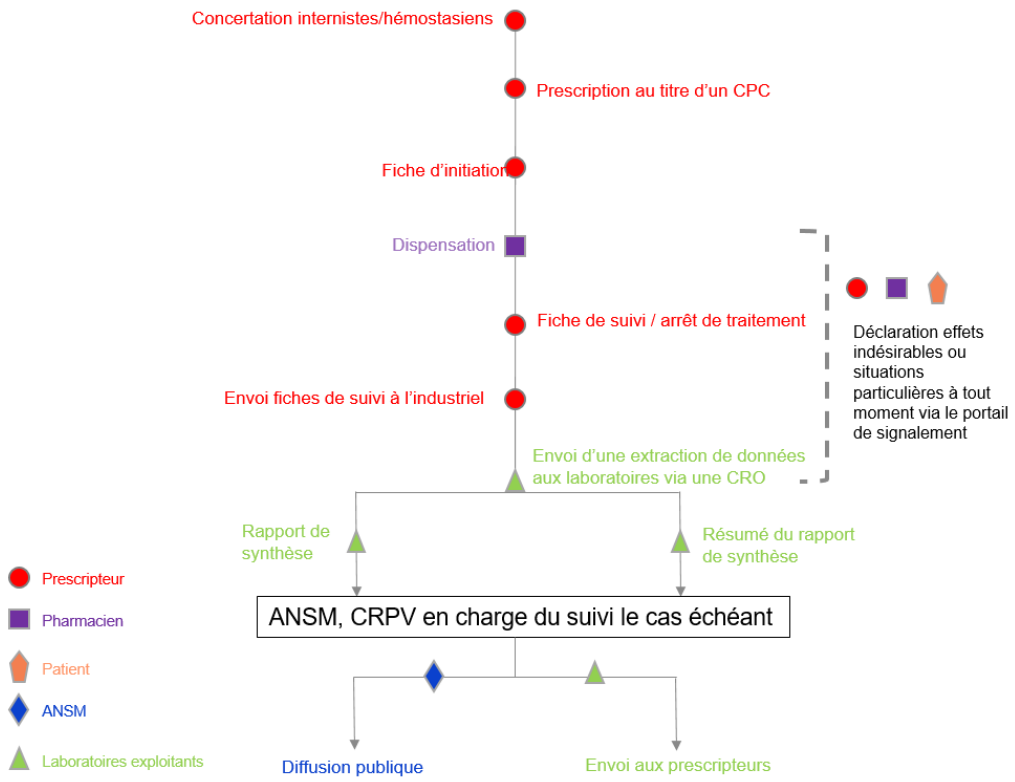
- HEMLIBRA est susceptible de provoquer la survenue d'événements thromboemboliques ou de microangiopathie thrombotique engageant le pronostic vital, lorsqu'il est associé à l'aPCC (FEIBA).
  Eu égard à ces risques, un avis spécialisé d'hémostase clinique est recommandé avant l'initiation d'emicizumab chez un patient présentant une hémophilie A acquise. La liste des centres de référence et des centres de ressources et de compétence pour les maladies hémorragiques rares (CRC-MHR) expérimentés dans l'utilisation d'emicizumab est disponible via le(s) lien(s) suivant(s) : https://mhemo.fr/ ; https://www.hemophilie-crh.fr/
- HEMLIBRA perturbe certains tests de coagulation dont le TCA et les tests basés sur le principe du TCA, dont le FVIII:C ou le titrage d'anti-FVIII (si tests en 1 temps chronométrique ou chromogénique avec réactifs d'origine humaine) avec des temps de coagulation très raccourcis sous HEMLIBRA.
  Pour les informations concernant les tests biologiques appropriés et à utiliser avec emicizumab:
  - Se référer à la section "*Mises en garde et précautions d'emploi"* du document et prendre connaissance du "Guide Biologie destiné aux médecins prescripteurs-pharmaciens et biologistes HEMLIBRA"
  - Contactez les Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR) ou les laboratoires d'hémostase expérimentés dans l'utilisation d'emicizumab. La liste des CRC-MHR est disponible via le(s) lien(s) suivant(s) : https://mhemo.fr/ ; https://www.hemophilie-crh.fr/

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à la “Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC” pour plus d’informations sur les mentions obligatoires à porter sur l’ordonnance.

Dispensation : Dans le contexte de ce CPC, le médicament est dispensé aux patients hospitalisés ou en ambulatoire par les PUI.

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Suivi des patients traités avec collecte de données



Afin d’assurer le suivi des patients et de collecter les données lors de chacune des visites prévues par le PUT-SP, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie (voir Annexe I)

En cas d’arrêt de traitement, le prescripteur le signalera dans la fiche d'arrêt définitif de traitement (cf Annexe I) et renseignera la raison de l’arrêt.

En cas de survenue d’un effet indésirable, le prescripteur et/ou le pharmacien déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement via le portail de signalement en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC (cf. modalités en Annexe V).

Une fiche d'initiation devra être complétée lors de l'instauration d'emicizumab (HEMLIBRA) puis une fiche de suivi devra être remplie a minima à 1 mois, 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois (HEMLIBRA) en fonction de la durée de traitement pour chaque patient.

Calendrier de complétion des différentes fiches

	J0	M1	M3	M6	Tous les 6 mois
Fiche d'initiation	**X**				
Fiche de suivi		Au moins une fiche au cours du premier mois de traitement	**X***	**X***	**X***
Fiche d'arrêt	A compléter dès lors que le traitement est arrêté				

*Si patient toujours sous traitement

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

Rôle du prescripteur

Les patients qui auraient débuté le traitement par emicizumab (HEMLIBRA) pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le prescripteur doit compléter les fiches d'initiation, de suivi et d'arrêt (cf. annexe 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Il est recommandé une prise en charge conjointe entre spécialiste en médecine interne et spécialiste en hémostase clinique d'un CRC-MHR permettant une co-décision des stratégies de prise en charge pour les traitements immunosuppresseur et hémostatique.

Initiation

Le prescripteur :
- Prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription d'HEMLIBRA dans ce cadre,
- Prend connaissance des documents de minimisation du risque (MARR) utilisés dans les indications de l'AMM,
    - Carte patient HEMLIBRA
    - Guide Biologie destiné aux médecins prescripteurs-pharmaciens et biologistes HEMLIBRA
    - Guide destiné aux Professionnels de Santé - HEMLIBRA
    - Guide destiné aux patients et aidants- HEMLIBRA
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer au RCP),
- Informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- Remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (annexe 3 et annexe 4) ainsi que la carte patient et le Guide destiné aux patients et aidants HEMLIBRA, et remet le Guide pratique d'utilisation si applicable
- Informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie
- Se réfère au tableau de correspondance poids/dose/conditionnement pour déterminer la combinaison de flacons d'HEMLIBRA à utiliser en fonction de la dose calculée.
- Porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (annexe 1),
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.
- Instaure le rythme de suivi clinique et biologique adapté qui permettra d'envisager l'interruption du traitement lorsque nécessaire.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement. Le médecin prescripteur collecte les données prévues dans les fiches de suivi (annexe 1). Une fiche de suivi devra être remplie a minima à 1, 3, 6 mois, puis tous les 6 mois à partir de l'initiation d'emicizumab (HEMLIBRA) et fonction de la durée de traitement pour chaque patient.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, une déclaration devra être faite par le prescripteur via le portail de signalement.

Compte tenu de la demi-vie prolongée d'emicizumab, ses effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à six mois après la dernière dose (voir rubrique 5.2 du RCP).

Rôle du pharmacien

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

Il sera tenu de participer au suivi et au recueil de données le cas échéant, conformément au protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi, selon des modalités assurant le respect du secret médical.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Modalités de collecte et exploitation des données

Dans le cadre de la prescription compassionnelle d'emicizumab (HEMLIBRA), le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données des patients sont saisies par le médecin prescripteur dans la base de données électronique dédiée, via le portail eCRF : https://www.cpc-hemlibra.fr

En cas d'indisponibilité de la plateforme électronique uniquement, les fiches papiers pourront être transmises à Euraxi Pharma par courriel (cpc-hemlibra@euraxipharma.fr) ou par télécopie (02 46 99 03 57).

En cas de nécessité, le numéro de téléphone suivant est à votre disposition : 08 00 00 66 81 (n° vert)

Le médecin doit compléter régulièrement les fiches d'initiation et de suivi (annexe 1) et les adresser au laboratoire. Une fiche de suivi devra être remplie a minima à 1, 3, 6 mois, puis tous les 6 mois* à partir de l'initiation d'emicizumab (HEMLIBRA) et fonction de la durée de traitement pour chaque patient.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques et de leurs résumés transmis à l'ANSM tous les ans, ainsi qu'à la fin du CPC. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr

Traitement des données personnelles

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l'annexe 4 : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

Pour exercer vos droits sur vos données, vous pouvez contacter le Délégués à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Roche à l'adresse suivante : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com
ou par courrier : DPO, Roche, 4 Cours de l'ile Seguin 92650 Boulogne.

3. ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données

Fiche d'initiation de traitement

HEMLIBRA

A remplir par le prescripteur

Date de la visite du patient : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

Date de naissance : _ _ / _ _ _ _ (MM/AAAA)

Poids (kg) : | _ | _ | _ | Taille (cm) : | _ | _ | _ |

Sexe : M ☐ F ☐
Si femme en âge de procréer, se référer au paragraphe 4.6 du RCP.

Maladie

Diagnostic et état du patient

Date de diagnostic de la maladie : _ _ /_ _ / _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)

Activité du FVIII au diagnostic* : | _ | _ | _ | UI/dL

Titrage des anticorps anti-FVIII* au diagnostic : | _ | _ | _ |_ | (UB/mL)
* Le déficit en FVIII doit être < 40 UI/dL et le titre de l'inhibiteur anti-FVIII > 0,6 UB/mL.

Résultats biologiques au moment de l'initiation du traitement par HEMLIBRA :

Activité du FVIII à l'initiation d'Hemlibra : | _ | _ | _ | UI/dL

Titrage des anticorps anti-FVIII à l'initiation d'Hemlibra: | _ | _ | _ |_ | (UB/mL)

Conditions sous-jacentes à l'hémophilie A acquise :

☐ Aucune (idiopathique) ou non connue

☐ Pathologies auto-immunes

☐ Malignité

☐ Grossesse ou Post-partum

☐ Origine médicamenteuse ou vaccins

☐ Autre : Préciser …….

Profil hémorragique depuis le diagnostic et avant l'initiation d'HEMLIBRA :

Nombre de saignements traités : | _ | _ |

Nombre de saignements sévères* : | _ | _ |

**saignement mettant en jeu le pronostic vital, symptomatique dans une région majeure ou un organe majeur, ou saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de ≥ 2 g/dL ou nécessitant la transfusion de ≥ 2 unités de sang total ou de concentré de globules rouges*.

Traitements antérieurs

Le patient a-t-il reçu un ou des traitement(s) hémostatique(s) avant l'initiation d'emicizumab ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, le(s)quel(s) :

☐ rFVIIa (FVII activé recombinant – Novoseven)

☐ aPCC (concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé – Feiba)

☐ rpFVIII (facteur VIII recombinant de séquence porcine, susoctogog alfa – Obizur)

☐ Autres : préciser ……

Au moment de l'initiation d'HEMLIBRA, le patient est-il sous traitement hémostatique ?
L'aPCC doit être arrêté depuis > 24h à l'initiation d'emicizumab (cf. section Mises en garde du PUT-SP et paragraphe 4.4 du RCP).

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lequel :

☐ rFVIIa (FVII activé recombinant – Novoseven)

☐ rpFVIII (facteur VIII recombinant de séquence porcine, susoctogog alfa – Obizur)

☐ FVIII (facteur VIII recombinant ou d'origine plasmatique)

☐ Autres : préciser ….

Le patient est-il sous traitement immunosuppresseur ou a-t-il reçu un traitement immunosuppresseur avant l'initiation d'HEMLIBRA ? :

☐ Oui ☐ Non

Si oui, le(s)quel(s) :

☐ corticostéroïde

☐ cyclophosphamide

☐ rituximab

☐ autre(s) immunosuppresseur(s)

Traitement par HEMLIBRA

Date de première administration : |_ _/_ _/_ _ _ _| (JJ/MM/AAAA)

Traitement débuté :

☐ au titre du CPC

☐ avant la mise en place du CPC

Posologie :

- Dose de charge :

  ☐ 6 mg/kg au jour 1 et 3 mg/kg au jour 2

  ☐ Autre : préciser ….

- Dose d'entretien:

  ☐ 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8

  ☐ Autre : préciser ….

Identification du prescripteur

Nom/Prénom:

Tél :

E-mail :

Spécialité :

RPPS :

Hôpital :

Cachet et Signature :

Fiche de suivi de traitement :
HEMLIBRA
A remplir par le prescripteur

Date de la visite du patient : _ _/_ _/_ _ _ _
Visite de suivi : ☐ M1 ; ☐ M3 ; ☐ M6 ; ☐ MX : Préciser (Tous les 6 mois si le patient est toujours sous traitement)

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

Maladie

Derniers résultats disponibles :

Activité du FVIII par méthode chromogénique bovin : | _ | _ | _ | UI/dL

Titrage des anticorps anti-FVIII par méthode chromogénique bovin : | _ | _ | _ |_ | (UB/mL)

Traitement immunosuppresseur :

Depuis l'initiation ou le dernier suivi, le patient a-t-il reçu ou poursuivi un traitement immunosuppresseur ? :

☐ Oui ☐ Non

Si oui, le(s)quel(s)

☐ corticostéroïde

☐ cyclophosphamide

☐ rituximab

☐ Autre(s) immunosuppresseur(s)

Hospitalisation (en lien avec l'hémophilie A acquise) :

Le patient est-il toujours hospitalisé depuis l'initiation d'emicizumab (HEMLIBRA) ? :

☐ Oui ☐ Non

Si non, Nombre total de jours d'hospitalisation : _ _ _ (jours)

Traitement par HEMLIBRA

Posologie

☐ 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8

☐ Autre : précisez ….

Efficacité du traitement

Depuis l'initiation si première visite de suivi ou depuis le dernier suivi

Nombre de saignements traités : | _ | _ |

Nombre de saignements sévères* : | _ | _ |
**saignement mettant en jeu le pronostic vital, symptomatique dans une région majeure ou un organe majeur, ou saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de ≥2 g/dL ou nécessitant la transfusion de ≥2 unités de sang total ou de concentré de globules rouges*.

En cas de saignements, le patient a-t-il reçu un traitement hémostatique ? :

□ Oui □ Non

Si oui, le(s)quel(s) :

☐ rFVIIa (FVII activé recombinant – Novoseven)

☐ rpFVIII (facteur VIII recombinant de séquence porcine, susoctogog alfa – Obizur)

☐ aPCC (concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé – Feiba)
(cf. section Mises en garde du PUT-SP et paragraphe 4.4 du RCP)
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 HEMLIBRA, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (comprenant au moins une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la thrombose) est recommandée. Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC ≤ 50 U/kg, les doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical, incluant la surveillance biologique afin de diagnostiquer une MAT ou tout événement thrombotique. Une surveillance du ou des saignements est nécessaire avant toute nouvelle administration d'aPCC. **La dose totale d'aPCC ne doit pas dépasser 100 U/kg au cours des premières 24 heures de traitement.**

☐ Autre traitement, préciser …

Tolérance du traitement

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable* susceptible d'être lié au traitement par HEMLIBRA ou une grossesse ?

□ NON □ OUI, déclarer l'effet indésirable (cf modalités en Annexe V)

Si OUI, le traitement par HEMLIBRA a-t-il été arrêté ? □ NON □ OUI

En cas d'arrêt définitif du traitement, merci de remplir la fiche « Arrêt définitif de traitement ».
En raison de la longue demi-vie d'HEMLIBRA, le suivi devra être maintenu pendant les 6 mois suivant l'arrêt.

**Pour rappel, tous saignements présentant un caractère atypique ou inattendu doit être déclaré en tant qu'effet indésirable*

Identification du prescripteur

Nom/Prénom:

Tél :

E-mail :

Spécialité :

RPPS

Hôpital :

Cachet et Signature :

Fiche d'arrêt définitif de traitement
A remplir par le prescripteur

Date de la visite : du patient : _ _/_ _/_ _ _ _

Identification du patient

Nom du patient (*3 premières lettres*) : | _ | _ | _ | Prénom (*2 premières lettres*) : | _ | _ |

Traitement par HEMLIBRA

Date de dernière administration : _ _/_ _/_ _ _ _
En raison de la longue demi-vie d'HEMLIBRA, le suivi devra être maintenu pendant les 6 mois suivant l'arrêt.

Posologie au moment de l'arrêt d'emicizumab :

- Dose de charge :

  ☐ 6 mg/kg au jour 1

  ☐ 3 mg/kg au jour 2

  ☐ Autre: préciser ….

- Dose d'entretien :

  ☐ 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8

  ☐ Autre : préciser ….

Raison(s) de l'arrêt du traitement :

☐ Résolution de l'Hémophilie A acquise

☐ Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement par HEMLIBRA
Procéder à sa déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

☐ Survenue d'une grossesse et/ou allaitement
Procéder à sa déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

☐ Effet thérapeutique d'HEMLIBRA non satisfaisant

☐ Décès

Date du décès : _ _/_ _/_ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)

Raison du décès :

☐ Décès lié à un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement par HEMLIBRA => Procéder à sa déclaration auprès du CRPV géographique via le système national de déclaration : https://signalement-sante.gouv.fr/.

☐ Décès lié à l'évolution de la maladie (non relié à HEMLIBRA)

☐ Autre

☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement

☐ Patient perdu de vue

☐ Autre, préciser : _____

Identification du prescripteur

Nom/Prénom :

Tél :

E-mail :

Spécialité :

RPPS :

Hôpital :

Cachet et Signature :

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

Argumentaire

L'hémophilie A acquise (AHA) est un trouble de la coagulation caractérisé par le développement en dehors de toute exposition à un concentré de FVIII d'auto-anticorps neutralisants dirigé contre le FVIII appelés “inhibiteurs” chez des personnes dont l'hémostase était auparavant normale. L'AHA est une maladie rare (dont l'incidence est estimée à environ 1,5 cas par million de personnes et par an) qui touche les hommes et les femmes avec deux pics d'incidence, l'un associé à la grossesse et l'autre aux personnes >60 ans.[1-4]

Le phénotype hémorragique de l'AHA est variable, allant de saignements mettant en jeu le pronostic vital à des hémorragies mineures ou inexistantes. En général, un traitement immunosuppresseur est mis en place immédiatement après le diagnostic afin d'éradiquer les inhibiteurs anti-FVIII. Bien que les saignements soient fréquents et souvent graves, les effets indésirables liés au traitement immunosuppresseur sont l'une des principales causes de décès.[1-4]

En 2009, Huth-Kühne et al.[1] ont publié des recommandations internationales sur la prise en charge de l'AHA. Depuis, d'autres recommandations ont également été publiées en 2013 par Collins et al.[2] et en 2020 par Tiede et al.[1] Récemment, le groupe de travail GTH-AHA a publié un consensus de recommandations sur l’utilisation d’emicizumab dans l’AHA.[5]

Des données issues de plusieurs registres dans l'AHA ont également été publiées, notamment les registres EACH2[6-9] (European ACquired Haemophilia), SACHA[10] (Surveillance des Auto-antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) et GTH[11-14] (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung), en Europe, ainsi que le registre HTRS[15] (Hemostasis and Thrombosis Research Society) aux États-Unis.

Les saignements aigus sont traités à l'aide d'agents by-passant, notamment le FVIIa recombinant (rFVIIa, NovoSeven)[16], le concentré de complexe prothrombinique activé (aPCC, FEIBA)[17], ou le FVIII recombinant porcin (rpFVIII, susocotocog alfa, Obizur)[18]. Bien que les agents by-passants puissent être efficaces sur le plan hémostatique, les saignements sont souvent difficiles à contrôler et une administration fréquente est nécessaire. Aucun de ces agents hémostatiques n'est considéré comme un traitement prophylactique qui pourrait prévenir les saignements dans l'AHA.

Emicizumab (HEMLIBRA) est un anticorps monoclonal recombinant, humanisé, bispécifique, de type IgG4, qui se lie au facteur IX activé (FIXa) et au facteur X (FX), imitant ainsi la fonction de cofacteur du FVIII. Chez les patients atteints d'hémophilie A, l'hémostase peut être rétablie indépendamment de la présence d'inhibiteurs anti-FVIII, car emicizumab (HEMLIBRA) ne partage aucune homologie de séquence avec le FVIII. En outre, emicizumab s'administre en sous-cutanée.

Emicizumab (HEMLIBRA) a reçu une autorisation de mise sur le marché pour une utilisation en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d’hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII et sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme sévère (FVIII < 1 %) ou une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère.

Dans les essais cliniques HAVEN 1 à 4, l'efficacité et la sécurité d’emicizumab (HEMLIBRA) ont été testées chez 391 patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. Le traitement par emicizumab (HEMLIBRA) a permis de prévenir efficacement les saignements et a été bien toléré[19]. Toutefois, des complications thrombotiques sont à craindre lorsque qu’emicizumab (HEMLIBRA) est associé au concentré de complexe prothrombinique activé (aPCC).

En raison de la similitude des mécanismes pathologiques, avec les anticorps anti-FVIII dans l'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs et les auto-anticorps dans l'AHA, on peut s'attendre à une efficacité similaire d’emicizumab (HEMLIBRA) chez les patients atteints d'AHA. Emicizumab (HEMLIBRA) utilisé comme agent hémostatique pour prévenir les saignements dans l'AHA pourrait réduire le nombre de nouveaux saignements après le premier diagnostic de l'AHA, atténuer la nécessité d’un traitement immunosuppresseur, réduire la durée d’hospitalisation et améliorer l'issue globale de l'AHA.

Vous trouverez ci-après une revue et synthèse de la littérature sur l'utilisation d'emicizumab (HEMLIBRA) dans l'hémophilie A acquise.

Les données disponibles chez les patients avec une hémophilie A acquise et traités par emicizumab permettent de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable de son utilisation dans l'hémophilie A acquise.

Références de l'argumentaire

1 - Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica. 2009;94(4):566-575.

2 - Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol. 2013;162(6):758-773.

3 - Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica 2020;105(7):1791-1801

4 - Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 2023 Mar;21(3):534-545.

5 - Pfrepper C, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A – consensus recommendations from the GTH-AHA working group. Hamostaseologie. 2023 Dec 4. doi: 10.1055/a-2197-9738. Online ahead of print.

6 - Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012;10(4):622-631.

7 - Tengborn L, Baudo F, Huth-Kuhne A, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. BJOG. 2012;119(12):1529-1537.

8 -Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood. 2012;120(1):47-55.

9 - Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood. 2012;120(1):39-46.

10 - Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Levesque H, Group SS. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquise) registry. Haemophilia. 2013;19(4): 564-570.

11 - Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood. 2015;125(7):1091-1097.

12 - Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, et al. Anti-factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood. 2016;127(19):2289-2297.

13 - Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Factor VIII activity and risk of bleeding in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. Blood. 2020;16;136(3):279-287.

14 - Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. J Thromb Haemost. 2016;14(5):940- 947.

15 - Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhiry HA, et al.. Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(7):753-760.

16 - Tiede A, Amano K, Ma A, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. Blood Rev. 2015;29 Suppl 1:S19-25.

17 - Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Haemophilia. 2004;10(2):169-173.

18 - Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. Haemophilia. 2015;21(2):162-170

19 - Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021 Apr 22; 137(16): 2231–2242.

Données des études cliniques concernant l'utilisation d'emicizumab en hémophilie A acquise

Étude de phase 3 (AGEHA)

Shima *et al.* ont mené une étude prospective, multicentrique, ouverte, de phase 3 (AGEHA) qui a évalué l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique d'HEMLIBRA chez des patients atteints d'AHA.[1] Les patients âgés de ≥18 ans avec une activité du FVIII <50 UI/dL et un titre d'inhibiteur anti-FVIII ≥ 0,6 UB/mL (mesuré dans les 7 jours précédant l'inclusion) étaient éligibles ; des antécédents documentés d'épisodes hémorragiques et de traitement avec des facteurs de coagulation dans les 24 semaines précédant l'inclusion devaient être disponibles. Les patients ont reçu 6 mg/kg d'HEMLIBRA le jour 1, 3 mg/kg le jour 2, puis 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8. Le traitement a été poursuivi jusqu'à ce que l'activité du FVIII soit >50 UI/dL et qu'il n'y ait pas eu d'utilisation d'un facteur de coagulation pour des saignements dans les 72 heures. Les patients qui répondaient aux critères de fin de traitement sont entrés dans une période de suivi de sécurité de 24 semaines. Les patients ont été inclus dans l'une des deux cohortes (Cohorte 1, en cours de traitement immunosuppresseur ou devant commencer un traitement immunosuppresseur au moment de l'inclusion ; Cohorte 2, non éligible à un traitement immunosuppresseur au moment de l'inclusion). Le recrutement dans la cohorte 2 a été initié après qu'une analyse intermédiaire des données ait confirmé la pertinence du schéma posologique. L'étude a été conçue pour être descriptive, sans critère d'évaluation primaire ou secondaire.

Analyse primaire

Seuls les patients de la Cohorte 1 (n=12) ont été inclus dans l'analyse primaire (date cut-off : 23 avril 2021).[1] Les données démographiques de base et les caractéristiques cliniques des patients de la cohorte 1 sont présentées dans le tableau 1. Sur les 11 patients qui ont terminé le traitement par HEMLIBRA et qui sont entrés dans la période de suivi de sécurité, 8 étaient en cours de suivi de sécurité, 2 avaient terminé le suivi de sécurité et 1 était sorti de l'étude au moment de l'analyse.

Le temps médian pour atteindre une activité du FVIII > 50 UI/dL était de 36 (intervalle, 1-99) jours.[1] L'état d'équilibre a été atteint à la fin de la dose de charge d'une semaine ; une concentration minimale moyenne d'emicizumab à l'état d'équilibre de >30 mg/mL a été atteinte. Au cours de la période précédant le traitement (durée médiane, 68 [intervalle, 17-168] jours), 6 (50 %) patients ont présenté 30 saignements traités (27 saignements majeurs). Au cours de la période de traitement par HEMLIBRA (durée médiane, 44,5 [intervalle, 8-208] jours), 2 (16,7 %) patients ont présenté 5 saignements traités (aucun saignement majeur). Un saignement majeur a été défini comme un saignement mettant en jeu le pronostic vital, un saignement symptomatique dans une région majeure ou un organe majeur, ou un saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de ≥ 2 g/dL ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités de sang total ou de concentré de globules rouges. Chez la majorité des patients, une augmentation des taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales a été observée à la fin du traitement par HEMLIBRA.

Une diminution des taux de saignement annualisés (ABRs) moyens calculés a été observée pendant la période de traitement par HEMLIBRA par rapport à la période précédant le traitement (tableau 2).

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques cliniques de base - Étude AGEHA[1]

	Population de l'analyse primaire* (N=12)
Âge, médiane (intervalle), années	76 (50-92)
Hommes, n (%)	6 (50)
Poids, médiane (intervalle), kg	51.45 (38.4-85.2)

Indice de masse corporelle, médiane (intervalle), kg/m^2	21.08 (16.3-30.2)
Durée de la maladie AHA† médiane (intervalle), jours	17.5 (2-2,167)
Activité du FVIII au moment du diagnostic, médiane (intervalle), UI/dL	1 (<0.8-36.6)
Titre de l'inhibiteur au moment du diagnostic, médiane (intervalle), UB/mL	40.5 (1-149)
Utilisation antérieure ou actuelle de facteurs de coagulation ou de produits de transfusion,‡ n (%)	8 (66.7)
ECOG PS Grade >2 (mauvais PS), n (%)	6 (50)
Maladies antérieures et/ou concomitantes autres que l'AHA, n (%)	
Maladies auto-immunes	3 (25)
Malignités	5 (41.7)
Traitement immunosuppresseur pour l'AHA à l'initiation, n (%)	
Prednisolone uniquement	9 (75)
Prednisolone + cyclophosphamide	3 (25)
Prednisolone + cyclosporine	1 (8.3)

Notes : * Date du cut-off : 23 avril 2021. † Nombre de jours entre le dernier diagnostic d'AHA et la première dose d'HEMLIBRA. ‡ L'utilisation de facteurs de coagulation étaient tous épisodiques.
Abréviations : AHA = hémophilie A acquise ; UB = unités Bethesda ; ECOG =Eastern Cooperative Oncology Group ou Évaluation de l'indice de performance de l'OMS ; FVIII = facteur VIII ; PS = Performance Status.

Tableau 2. Taux de saignement annualisés - Étude AGEHA[1]

ABR moyen calculé (IC à 95 %)†	Population de l'analyse primaire* (N=12)	
	Période de prétraitement	Période de traitement avec HEMLIBRA®
Saignements traités	35.6 (24.91-49.42)	3.2 (0.69-9.01)
Tous les saignements majeurs‡	66.4 (51.41-84.44)	0 (NA-3,69)
Tous les saignements	77 (60.8-96.27)	6.9 (2.76-14.3)

Notes : * Date cut-off : 23 avril 2021. Seuls les patients de la cohorte 1 ont été inclus dans l'analyse primaire. † Les ABRs calculés ont été obtenus pour chaque type de saignement par : (nombre de saignements/nombre total de jours pendant la période d'efficacité) × 365,25. ‡ Un saignement majeur a été défini comme un saignement mettant en jeu le pronostic vital, un saignement symptomatique dans une région majeure ou un organe majeur, ou un saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de ≥ 2 g/dL ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités de sang total ou de concentré de globules rouges.

Abréviations : ABR = taux de saignement annualisé ; NA = non applicable.

Les événements indésirables sont résumés dans le tableau 3. La durée médiane (intervalle) de la période de suivi de sécurité était de 116 (14-170) jours.[1] Un patient a développé des ADA avec une réponse induite par le traitement. Aucun impact clair sur la pharmacocinétique n'a été observé. Un décès est survenu à la suite d'une exacerbation d'une maladie rénale chronique 18 jours après la dernière administration d'HEMLIBRA, et a été considéré comme non lié à HEMLIBRA ; le patient présentait des conditions sous-jacentes de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque chronique et d'anémie de maladie rénale. Un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) asymptomatique et sans gravité a été découvert fortuitement le 16ème jour du traitement par échographie réalisée pour un œdème au niveau du tarse. La résolution sans aucun traitement a été confirmée par un échocardiogramme une semaine plus tard. Un jour avant la découverte de la TVP, l'activité du FVIII était de 1,7 UI/dL. Les concentrations plasmatiques d'emicizumab au moment de la découverte de la TVP étaient inférieures aux concentrations plasmatiques minimales moyennes à l'état d'équilibre dans cette population d'étude. HEMLIBRA a été arrêté et n'a pas été repris car le patient avait rempli les critères de fin de traitement au jour 42. La TVP a été considérée comme liée à HEMLIBRA.

Tableau 3. Événements indésirables - Étude AGEHA[1]

	Population de l'analyse primaire* (N=12)
Nombre total d'EI	78
Patients avec ≥1 EI, n (%)	12 (100)
EI avec issue fatale	1 (8.3)
EI grave	4 (33.3)†
EI conduisant à l'arrêt du traitement	0
EI entraînant une modification/interruption de la dose	1 (8.3)
EI lié au traitement de l'étude	3 (25)‡
Réaction au point d'injection	0
Patients présentant ≥1 EI d'intérêt particulier, n (%)	
Événement thromboembolique	1 (8.3)§
Microangiopathie thrombotique	0
Hypersensibilité systémique/réaction anaphylactique/anaphylactoïde	0

Notes : * Date cut-off : 23 avril 2021. † Six EI graves ont été signalés chez 4 patients. Les événements étaient les suivants : cholangite aiguë et chronique (signalée chez 1 patient), cholélithiase et choc hémorragique (signalés chez 1 patient), pneumonie (signalée chez 1 patient) et maladie rénale chronique (signalée chez 1 patient). Tous les événements ont été considérés comme non liés à HEMLIBRA. ‡Les événements étaient une thrombocytopénie (rapportée chez 1 patient), une augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine (rapportée chez 1 patient) et une TVP (rapportée chez 1 patient). § Un événement thromboembolique (TVP) a été rapporté chez un patient.

Abréviations : EI = événement indésirable ; TVP = thrombose veineuse profonde.

Analyse finale

Les données de la cohorte 2 (n=2) et les données de suivi à long terme (639 jours) de la cohorte 1 (n=12) ont été incluses dans l'analyse finale (cut-off : 9 août 2022).[2] La période de traitement a varié de 8 à 639 jours. Un patient de chaque cohorte n'a pas satisfait aux critères de fin de traitement d'HEMLIBRA au cours de l'étude et a continué avec HEMLIBRA sous sa forme commerciale.

Les deux patients de la cohorte 2 étaient des femmes.[2] La première patiente était âgée de 82 ans et a reçu un diagnostic d'AHA 6 jours avant l'inclusion. Au moment du diagnostic, son activité de FVIII était <1 UI/dL et son titre d'inhibiteur anti-FVIII était de 58 UB/mL. Elle avait reçu un traitement avec du rFVIIa, du concentré de globules rouges et du plasma frais congelé. Elle n'était pas éligible à une corticothérapie intensive en raison d'un diabète non contrôlé. Pendant le traitement par HEMLIBRA, une augmentation de l'activité du FVIII a été observée ainsi qu'une réduction des taux d'inhibiteurs anti-FVIII. Le contrôle de son diabète s'est amélioré grâce à une insulinothérapie intensive après l'instauration d'HEMLIBRA ; la prednisolone et le cyclophosphamide ont été instaurés quatre jours après l'administration d'HEMLIBRA. Avant la prophylaxie par HEMLIBRA, la patiente a subi deux hémorragies majeures et une hémorragie non majeure. Après la prophylaxie par HEMLIBRA, aucun saignement majeur ou traité n'est survenu. Le patient a rempli les critères de fin de l'étude (décrits ci-dessus) au jour 64. Au cours de la période de suivi de sécurité, le cyclophosphamide a été administré en raison d'une diminution de l'activité du FVIII. Après la dernière visite, la patiente a reçu du rituximab. Son AHA s'est résolue.

La deuxième patiente était âgée de 59 ans et avait reçu un diagnostic d'AHA 1 009 jours avant l'inclusion. Au moment du diagnostic, son activité de FVIII était <1 UI/dL et son titre d'inhibiteur anti-FVIII était de 33 UB/mL. Elle avait reçu une prophylaxie à long terme par aPCC. Elle n'était pas éligible pour un traitement immunosuppresseur en raison d'infections associées à une ostéonécrose de la mâchoire et au manque d'efficacité des traitements immunosuppresseurs utilisés antérieurement. Les taux de facteur VIII sont restés <1 UI/dL pendant le traitement par HEMLIBRA. Une réduction des taux d'inhibiteurs anti-FVIII par rapport aux valeurs initiales avec des fluctuations intermittentes a été observée à la fin du traitement par HEMLIBRA. Le patient a reçu HEMLIBRA jusqu'au jour 450 sans répondre aux critères de fin de l'étude. Avant le traitement prophylactique par HEMLIBRA, le patient a présenté 2 événements hémorragiques non majeurs. Après la prophylaxie par HEMLIBRA, aucun saignement majeur ou traité n'est survenu. Aucun traitement immunosuppresseur n'a été mis en place pendant l'étude, à l'exception de prednisolone à court terme pour urticaire.

Dans la cohorte 1, ≥1 saignement traité et 0 saignement traité ont été signalés chez 6 (50 %) patients chacun pendant la période précédant le traitement par HEMLIBRA (durée médiane, 68 [intervalle, 17-168] jours), et chez 3 (25 %) patients et 9 (75 %) patients, respectivement, pendant la période de

traitement par HEMLIBRA (durée médiane, 44,5 [intervalle, 8-639] jours).[2] Dans la Cohorte 2, ≥1 saignement traité a été signalé chez les 2 (100 %) patients pendant la période précédant le traitement par HEMLIBRA (durée médiane, 95,5 [plage, 23-168] jours), et aucun saignement traité n'a été signalé chez les deux (100 %) patients pendant la période de traitement par HEMLIBRA (durée médiane, 257 [intervalle, 64-450] jours). Une diminution des taux de saignement annualisés moyens calculés a été observée pendant la période de traitement par HEMLIBRA par rapport à la période précédant le traitement dans les deux cohortes (tableau 4)

Tableau 4. Taux de saignement annualisés - Étude AGEHA (analyse finale*)[2]

Moyenne de l'ABR calculée (IC à 95 %)†	Cohorte 1 (n=12)		Cohorte 2 (n=2)	
	Période de pré-traitement	Période de traitement par HEMLIBRA	Période de pré-traitement	Période de traitement par HEMLIBRA
Saignements traités	35.6 (24.91-49.42)	3.2 (0.71-9.08)	17 (9.88-27.18)	0 (NA à 3,69)
Saignements majeurs‡	66.4 (51.41-84.44)	0 (NA à 3,69)	15.9 (9.06-25.83)	0 (NA à 3,69)
Tous les saignements	77 (60.8-96.27)	5.3 (1.77-12.04)	26 (16.98-38.09)	3.7 (0.92-9.75)

Notes : *Cut-off : 9 août 2022. † Les ABRs calculés ont été obtenus pour chaque type de saignement par : (nombre de saignements/nombre total de jours pendant la période d'évaluation) × 365,25. ‡Un saignement majeur a été défini comme un saignement mettant en jeu le pronostic vital, un saignement symptomatique dans une région majeure ou un organe majeur, ou un saignement associé à une diminution de ≥ 2g/dL de l'hémoglobine ou nécessitant une transfusion de ≥ 2 unités de sang total ou de concentrés de globules rouges.

Abréviations : ABR = taux de saignement annualisé ; NA = non applicable.

Un résumé des EI dans les deux cohortes est présenté dans le tableau 5. Il n'y a pas eu de nouveaux résultats cliniquement pertinents en matière de sécurité.[2] Aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée. Une TVP asymptomatique et non grave, considérée comme liée à HEMLIBRA, a été signalée chez un patient dans l'analyse primaire ; l'utilisation de prednisolone et le repos au lit ont également été considérés comme des facteurs associés. Aucun nouvel événement thromboembolique ou microangiopathie thrombotique n'a été signalé après l'analyse primaire.

Tableau 5. Effets indésirables - Étude AGEHA (analyse finale*)[2]

	Cohorte 1 (n=12)	Cohorte 2 (n=2)
Nombre total d'EI	95	25
Patients avec ≥1 EI, n (%)	12 (100)	2 (100)
EI avec issue fatale	1 (8.3)†	0
EI grave	5 (41.7)‡	1 (50)‡
EI liés à HEMLIBRA	3 (25)§	2 (100)§
Patients présentant des ADA induits par le traitement	2 (16.7)¶	0

Notes : * Données arrêtées au 9 août 2022. † Un décès dû à une exacerbation d'une maladie rénale chronique a été signalé et considéré comme non lié à HEMLIBRA. ‡ Dans les deux cohortes, les EI graves étaient les suivants : cholangite aiguë et cholangite chronique chez 1 patient ; cholélithiase et choc hémorragique chez 1 patient ; et pneumonie, maladie rénale chronique, hypotension orthostatique et maladie de Basedow chez 1 patient chacun. § Dans les deux cohortes, les EI liés à HEMLIBRA étaient la thrombocytopénie, l'augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine, la TVP, la maladie de Basedow et l'éruption cutanée chez un patient chacun. ¶ Un patient a présenté une diminution de l'exposition à l'emicizumab.

Abréviations : ADA = anticorps anti-médicament ; EI = événement indésirable ; TVP = thrombose veineuse profonde.

Étude GTH-AHA-EMI

Tiede *et al.* ont mené une étude ouverte et non randomisée (GTH-AHA-EMI) pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'HEMLIBRA chez les patients atteints d'AHA qui ne recevaient pas de traitement immunosuppresseur.[3] Les patients âgés de ≥18 ans avec une activité du FVIII <50 UI/dL, la présence

d'inhibiteurs anti-FVIII et des saignements actifs au moment de la sélection étaient éligibles. Les traitements immunosuppresseurs antérieurs étaient exclus, à l'exception de la prednisolone jusqu'à 100 mg pendant 2 jours (ou l'équivalent) et les traitements reçus pour des troubles concomitants avant le diagnostic d'AHA. Les patients ont reçu 6 mg/kg d'HEMLIBRA le jour 1, 3 mg/kg le jour 2, puis 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8 jusqu'à la semaine 12. Un traitement immunosuppresseur a ensuite été autorisé à la discrétion de l'investigateur à partir des semaines 13-24. Le critère d'évaluation principal était le taux de saignements cliniquement pertinents, définis comme ceux ayant nécessité l'intervention de professionnels de la santé ou ayant causé une douleur ou tout autre type de préjudice, jusqu'à la semaine 12. HEMLIBRA a été considéré comme efficace si le taux moyen de saignements par patient et par semaine était significativement inférieur au taux de 0,15 saignement par patient et par semaine observé chez les patients de l'étude GTH-AH 01/2010 ayant reçu un traitement immunosuppresseur mais pas HEMLIBRA. Les critères secondaires d'évaluation des EIs et de la mortalité ont été évalués jusqu'à la semaine 24.

Au total, 47 patients ont été recrutés, dont 51% étaient des hommes et 30% présentaient des maladies sous-jacentes (auto-immunité, 15% ; tumeur maligne, 13% ; post-partum, 2%).4 A l'inclusion, l'âge médian (intervalle) était de 76 (21-93) ans, l'activité médiane (intervalle) du FVIII était de 1,4 (sous le niveau de quantification à -44,7) UI/dL, et le taux médian (intervalle) d'inhibiteur anti-FVIII était de 11,4 (1-1,951) UB/mL. L'analyse pharmacocinétique a montré que les taux d'emicizumab à l'état d'équilibre ont été atteints en 1 semaine. Le critère d'évaluation principal a été atteint, le taux moyen de 0,04 saignement par patient et par semaine étant significativement inférieur au seuil prédéfini de 0,15 (λ=24,6, p<0,001). Entre le début de l'étude et la semaine 12, 33 patients (70 %) n'ont eu aucun saignement et 14 (30 %) ont eu 1 à 3 saignements. Au total, 22 saignements cliniquement pertinents ont été rapportés ; 41% ont été considérés comme majeurs selon les critères de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), et 91% ont été traités. Un patient a obtenu une rémission spontanée de l'AHA ; deux patients avaient des concentrations de FVIII de 49 UI/dL et 50 UI/dL, respectivement, mais l'inhibiteur était toujours détectable.

Les EIs les plus fréquemment signalés étaient le COVID-19 (n=10) et des blessures dues à une chute (n=5) ; aucun n'était lié à HEMLIBRA.[3] Deux événements thromboemboliques (thrombophlébite et accident vasculaire cérébral ischémique) ont été signalés ; les deux patients se sont rétablis. Après 24 semaines, le taux de survie était de 91 % (IC 95 %, 83-99 %). Quatre décès ont été signalés (hémorragie, n=2 ; COVID-19, n=1, et arrêt cardiaque, n=1) ; aucun n'était lié à HEMLIBRA.

Analyse exploratoire

Résultats du traitement par HEMLIBRA vs Traitement immunosuppresseur

Hart *et al.* ont effectué une analyse exploratoire planifiée pour comparer les résultats du traitement par HEMLIBRA par rapport au traitement immunosuppresseur chez les patients atteints d'hémophilie A acquise.[4] Les données individuelles des patients de l'étude GTH-AHA-EMI (n=47 ; traitement par HEMLIBRA) et de l'étude GTH-AH 01/2010 (n=101 ; traitement par immunosuppresseur) ont été comparées en utilisant l'appariement sur score de propension, en tenant compte des covariables dont il a été précédemment établi qu'elles influencent le risque de saignement et la survie globale. Les caractéristiques de base des populations étudiées étaient similaires et ont été améliorées par l'appariement par score de propension. Dans la population non appariée, les patients traités par HEMLIBRA étaient largement protégés contre les saignements pendant la période d'observation (< 0,1 nouveau saignement cliniquement pertinent par patient et par semaine), tandis que les patients traités par immunosuppresseur présentaient un risque plus élevé de saignement au cours des trois premières semaines (0,25-0,30 nouveaux saignements cliniquement pertinents par patient et par semaine). Après appariement par score de propension, le taux de saignement moyen basé sur un modèle binomial négatif des patients traités par HEMLIBRA était inférieur de 68 % à celui des patients traités par immunosuppresseurs (taux d'incidence 0,325, IC à 95 % 0,182-0,581, p<0,001). Les infections étaient moins souvent fatales chez les patients traités par HEMLIBRA (HEMLIBRA : 11 événements chez 10 patients [21%], aucun événement fatal ; traitement immunosuppresseur : 36 événements chez 29 patients [29 %], 11 événements fatals). Les événements thromboemboliques étaient moins fréquents chez les patients traités par HEMLIBRA (1 événement [2 %], aucun événement fatal) que chez les patients traités par immunosuppresseur (7 événements chez 7 patients [7 %], 4 événements fatals). La

survie globale après 24 semaines était de 91 % et de 76 % (rapport de risque 0,44, IC à 95 % 0,24-0,81, p=0,008). Après 24 semaines, le risque d'événement fatal était inférieur de 56 % chez les patients traités par HEMLIBRA par rapport aux patients traités par immunosuppresseur.

3 - Références de la revue

1 - Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost 2023;21:534-545.

2 - Shima M, Suzuki N, Nishikii H et al. Final Analysis Results from the AGEHA Study: Emicizumab Prophylaxis for Acquired Hemophilia A with or without Immunosuppressive Therapy. Thromb Haemost. 2024. DOI: 10.1055/a-2384-3585.

3 - Tiede A, Hart C, Knöbl P, et al. Emicizumab prophylaxis in patients with acquired haemophilia A (GTH-AHA-EMI) : an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol 2023;10:e913-e921.

4 - Hart C, Klamroth R, Sachs UJ, Greil R, Knoebl P, Oldenburg J, Miesbach W, Pfrepper C, Trautmann-Grill K, Pekrul I, Holstein K, Eichler H, Weigt C, Schipp D, Werwitzke S, Tiede A, Emicizumab versus immunosuppressive therapy for the management of acquired hemophilia A, Journal of Thrombosis and Haemostasis (2024), doi: https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.06.010

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

A remettre au patient avant toute prescription d'HEMLIBRA

Faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par HEMLIBRA qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- Des informations générales sur les CPC,
- Des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
- Les modalités de signalement des effets indésirables par le patient,
- Une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (cf. annexe 4)

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Informations générales sur les CPC

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, HEMLIBRA est disponible dans l'indication suivante : **« Traitement pour prévenir les épisodes hémorragiques et en diminuer la sévérité, chez les patients adultes atteints d'hémophilie A acquise par auto-anticorps anti-facteur VIII ».**

L'utilisation d'HEMLIBRA et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports envoyés à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'HEMLIBRA en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Informations sur HEMLIBRA

HEMLIBRA dispose d'une AMM 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.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité d'HEMLIBRA dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles seront collectées (annexe 4). Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Posologie recommandée dans le cadre du CPC dans l'hémophilie A acquise

La dose d'HEMLIBRA dépend de votre poids et votre médecin calculera la quantité (en mg) et le volume correspondant de solution d'HEMLIBRA (en mL) à injecter.

- Dose de charge :
    - 6 mg/kg au jour 1
    - 3 mg/kg au jour 2
- Dose d'entretien : 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir du jour 8

Toutes les doses sont administrées par injection sous-cutanée.
Pour plus d'information, se référer aux sections "3. Comment utiliser HEMLIBRA" et "7. Instructions d'utilisation" de la notice du médicament.

Contre-indications et mises en garde

N'utilisez jamais HEMLIBRA si vous êtes allergique à l'emicizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de la notice). En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser HEMLIBRA.

Avertissements et précautions

Avant de débuter un traitement par HEMLIBRA, **il est très important de parler avec votre médecin de l'utilisation des « agents by-passants » (médicaments facilitant la coagulation du sang mais fonctionnant différemment du facteur VIII),** car le traitement par ces agents by-passants peut nécessiter d'être modifié lors du traitement par HEMLIBRA. Les exemples d'agents by-passants comprennent : le « concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé » (aPCC) et le « FVIIa recombinant » (rFVIIa).

Effets indésirables potentiellement graves lors de l'utilisation de l'aPCC au cours du traitement par HEMLIBRA

- **Microangiopathie thrombotique (maladie entraînant une obstruction des petits vaisseaux sanguins**

    - Il s'agit d'une affection grave pouvant engager le pronostic vital.
    - Lorsque les personnes présentent cette affection, la paroi des petits vaisseaux sanguins peut être endommagée et des caillots sanguins peuvent s'y développer. Dans certains cas, cette affection peut entraîner des atteintes au niveau des reins et d'autres organes.
    - Soyez vigilants si vous présentez un risque élevé de développer cette affection (si vous avez déjà eu une microangiopathie thrombotique ou si un membre de votre famille en a présenté), ou si vous prenez des médicaments qui en augmentent le risque, tels que ciclosporine, quinine, ou tacrolimus.
    - **Plusieurs signes cliniques doivent vous alerter :** confusion, faiblesse, gonflement des bras et des jambes, jaunissement de la peau et des yeux, douleur vague au niveau du ventre (abdomen) ou du dos, mal au coeur (nausées), vomissements ou diminution de la quantité d'urine.

- **Evénements thromboemboliques (caillots sanguins)**
    - Dans de rares cas, un caillot sanguin peut se former à l'intérieur des vaisseaux et les obstruer, engageant ainsi le pronostic vital.
    - **Plusieurs signes cliniques doivent vous alerter** :
        - Gonflement, chaleur, douleur ou rougeur – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d'un caillot sanguin dans une veine à proximité de la surface de la peau ;
        - Maux de tête, engourdissement du visage, douleur ou gonflement au niveau des yeux ou altération de la vision – ces symptômes peuvent être les signes de la présence d'un caillot sanguin dans une veine située derrière votre oeil ;
        - Noircissement de la peau – ce symptôme peut être le signe d'une lésion sévère du tissu cutané.

Si vous ressentez un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement vos traitements par HEMLIBRA et par aPCC (FEIBA) et contactez en urgence le médecin qui vous suit pour votre hémophilie acquise.

Les risques présentés ci-dessus étant similaires à ceux observés dans les indications approuvées d'HEMLIBRA, votre médecin prescripteur vous remettra les documents de minimisation du risque suivants :

- **Carte patient HEMLIBRA**
- **Guide destiné aux patients et aidants - HEMLIBRA**

Comme il vous est expliqué dans ce guide, certaines recommandations doivent être respectées pour une bonne sécurité d'utilisation d'HEMLIBRA : il est donc indispensable de partager ces informations avec tous les professionnels de santé que vous seriez amené à consulter, y compris pour des examens biologiques, en leur montrant votre Carte Patient. Conservez cette carte avec vous en permanence.

Ces documents sont par ailleurs disponibles sur le site de l'ANSM (https://ansm.sante.fr/tableau-marr/emicizumab) ou sur le site roche (https://rochepro.fr/information-medicale/marr.html)

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement signalement.social-sante.gouv.fr

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d'un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par HEMLIBRA est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l'annexe 4 : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

Pour exercer vos droits sur vos données, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données (DPO) du laboratoire Roche par courrier (Roche, 4 Cours de l'Ile Seguin 92650 Boulogne-Billancourt) ou par email (france.donneespersonnelles-pharma@roche.com).

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles

Annexe 4.a : Note d'information à destination des patients

Un médicament prescrit au titre d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données personnelles relatives à votre santé. Ces données sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite au titre de ce CPC.

Le responsable du traitement de vos données est Roche (Roche SAS, 4 Cr de l'Île Seguin 92100 Boulogne-Billancourt) en tant que laboratoire titulaire de la spécialité pharmaceutique.

Pour toute question ou demande concernant le traitement de vos données, n'hésitez pas à contacter le délégué à la protection des données de Roche.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données et en particulier les informations sur votre réponse et tolérance au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Des données de santé vous concernant sont collectées, enregistrées sur support informatique, transmises et analysées par EURAXI, sous-traitant de Roche afin de :

- Recueillir des informations sur les conditions d'utilisation de HEMLIBRA dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- Produire un rapport scientifique permettant d'évaluer et de décrire l'efficacité de votre traitement et garantir au mieux votre sécurité ainsi que celle de l'ensemble des patients traités.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de Roche (article 6.1.c du RGPD), telle que prévue à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique relatif au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments.

La collecte de vos données de santé est justifiée par des motifs d'intérêt public dans le domaine de la santé publique (article 9.2.i du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament sera amené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- Votre identification : numéro d'inclusion, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- Les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos symptômes (saignements) vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- Les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge, vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;

- L'efficacité du médicament ;
- La nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- Les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Ces données seront collectées sous un format pseudonymisé. C'est-à-dire qu'elles ne feront pas apparaître votre nom, prénom, ni vos coordonnées.

Qui sont destinataires de vos données ?

Vos données seront transmises aux personnels habilités de Roche et d'Euraxi (société de recherche sous contrat), sous-traitant de Roche, sous une forme pseudonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Hoffman-La Roche auquel appartient Roche.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l'ensemble des données recueillies appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par Roche SAS à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

Ce rapport de synthèse et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors de l'Union Européenne

Durant la période de ce cadre de prescription compassionnelle, vos données seront traitées au sein de l'Union Européenne.

Toutefois, à titre exceptionnel, vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union Européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, Roche mettra en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Ainsi, vos données pourront être transférées en Suisse, pays pour lequel la Commission Européenne a rendu une décision d'adéquation, ce qui autorise le transfert. En outre, Roche pourra être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union Européenne (ex : FDA) seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties en contactant le délégué à la protection des données (DPO) de Roche, par email france.donneespersonnelles-pharma@roche.com ou par courrier : Roche, délégué à la protection des données,4 Cours de l'ile Seguin 92650 Boulogne.

Une fois vos données archivées, cet archivage informatique sera effectué sur un serveur localisé en Suisse, pays reconnu comme assurant un niveau de protection adéquat par la Commission Européenne.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Sauf si vous vous y opposez en contactant le délégué à la protection des données de Roche, vos données personnelles, pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour de futures recherches.

Ces futures recherches pourront être réalisées par Roche, sa maison mère, le groupe Hoffman-La Roche, une société affiliée de ce groupe ou encore des partenaires industriels et académiques de Roche tels que le réseau France Coag.

Pour en savoir plus, consultez le portail de transparence de Roche : :https://www.roche.fr/fr/patients/portail-d-information-patient.html.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données sont conservées dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par la réglementation pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou archivées sous forme anonymisée.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l'indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de dix ans à compter de :

- L'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ;
- La date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées

Les données seront-elles publiées ?

L'ANSM publiera sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données.

Vous pouvez également contacter le délégué à la protection des données de Roche par courrier (Roche, délégué à la protection des données, 4 Cours de l'Ile Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt) ou par email (france.donneespersonnelles-pharma@roche.com) pour exercer vos droits, ce qui implique la transmission, à Roche, des informations permettant de vous identifier.

Vous pouvez demander à votre médecin et/ou à Roche :

- De consulter vos données ;
- De les modifier ;
- De limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament prescrit au titre d'un CPC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression, dans la mesure où le traitement de vos données est fondé sur le respect d'une obligation légale de Roche et poursuit

un objectif d'intérêt public dans le domaine de la santé publique. Le droit à l'effacement et à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Comme précisé ci-dessus, vous pouvez toutefois vous opposer à la réutilisation de vos données pour toute recherche ultérieure sans avoir à vous justifier en contactant le délégué à la protection des données de Roche.

Vous pouvez également effectuer une réclamation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) notamment sur son site internet https://www.cnil.fr/ ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Annexe 4b. Note d'information à destination des professionnels de santé

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c'est-à-dire l'utilisation) de vos données personnelles recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle. Le responsable du traitement des données est Roche (Roche SAS, 4 Cr de l'Île Seguin 92100 Boulogne-Billancourt).

A ce titre, Roche s'engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données vise à :

- Assurer le suivi de la collecte des données des patients dans le présent cadre de prescription compassionnelle ;
- Recueillir des informations sur les conditions d'utilisation du médicament dans ce cadre ;
- Assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments ayant un cadre de prescription compassionnelle et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de Roche, responsable de traitement (article 6.1.c du RGPD), telle que prévue aux articles L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique relatifs au dispositif d'accès précoce et compassionnels aux médicaments.

La collecte de données de santé par Roche est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD).

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d'assurer le suivi de la collecte des données des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour HEMLIBRA, Roche collectera des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d'inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire de vos données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de Roche responsable de traitement et d'Euraxi (société de recherche sous contrat), son sous-traitant.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe Hoffman-La Roche.

Les données de ce CPC sont susceptibles d'être analysées et de faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

Pourront également être destinataires de vos données les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par Roche à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

Ce rapport de synthèse et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Vos données sont-elles transférées en dehors de l'Union Européenne ?

Durant la période de ce cadre de prescription compassionnelle, vos données seront traitées au sein de l'Union Européenne.

Toutefois, à titre exceptionnel, Roche pourra être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne, si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Le cas échéant, de tels transferts seront effectués dans le strict respect des exigences de protection prévues par la réglementation applicable en matière de données personnelles. Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties en contactant le délégué à la protection des données de Roche par email france.donneespersonnelles-pharma@roche.com ou par courrier : Roche, délégué à la protection des données, 4 Cours de l'ile Seguin 92650 Boulogne.

Une fois vos données archivées, cet archivage informatique sera effectué sur un serveur localisé en Suisse, pays reconnu comme assurant un niveau de protection adéquat par la Commission Européenne.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par la réglementation pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire durant la durée de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou archivées sous forme anonymisée.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l'indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de dix ans à compter de :

- L'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ;
- La date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation (dont le RGPD et la loi informatique et libertés), vous disposez, dans les cas prévus par celle-ci, d'un droit d'accès à vos données, d'un droit de rectification de vos données et d'un droit visant à limiter le traitement de vos données.

Le droit à l'effacement, le droit à la portabilité et le droit à l'opposition ne sont pas applicables à ce traitement, dans la mesure où le traitement de vos données est fondé sur le respect d'une obligation légale et poursuit un objectif d'intérêt public dans le domaine de la santé publique.

Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de Roche par courrier (Roche, délégué à la protection des données 4 Cours de l'Ile Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt) ou par email (france.donneespersonnelles-pharma@roche.com) pour exercer vos droits, ce qui implique la transmission de votre identité à Roche.

Vous pouvez également effectuer une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet https://www.cnil.fr/ ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- Toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d'erreur identifié,
- Toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- Toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- Toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- Toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/ situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

- Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un compte rendu d’hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

- Pour les patients et/ou les associations de patients

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Engagement des professionnels de santé

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d'une spécialité dans l'indication faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. annexe 1). Ces données doivent être saisies par le médecin prescripteur dans la base de données électronique dédiée, via le portail eCRF : https://www.cpc-hemlibra.fr.
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'HEMLIBRA dans le CPC (cf. annexe 2).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boites et également consultable sur le site internet suivant : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d'utilisation du

médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. annexe 5).

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

Rôle du laboratoire

Le titulaire de l'AMM du médicament ou l'entreprise en charge de son exploitation :

- Prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant.
- Collecte les fiches, d'initiation, de suivi, de fin de traitement ;
- Est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- Collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.
  Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :
  - Les caractéristiques des patients traités ;
  - Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
  - Les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ; ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.
- Etablit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation d'HEMLIBRA ainsi qu'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d'anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder deux mois.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs/professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le(s) laboratoire(s) concerné(s) et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM annuellement.

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation d'HEMLIBRA en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en charge du suivi de Toulouse. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.