

Information professionnelle

ROCHE

Hemlibra®

Composition

Principe actif: Emicizumabum.

Excipients: L-argininum, L-histidinum, acidum L-asparticum, poloxamer 188, aqua ad iniectabilia q.s. ad solutionem.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution Hemlibra pour injection sous-cutanée en flacons à usage unique, de 30 mg/1 ml (30 mg/ml), 60 mg/0,4 ml (150 mg/ml), 105 mg/0,7 ml (150 mg/ml) ou 150 mg/1 ml (150 mg/ml) d'émicizumab chacun.

Indications/Possibilités d'emploi

Hemlibra est indiqué dans la prophylaxie des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) et présentant des inhibiteurs anti-facteur VIII (> 5 BU à l'anamnèse), exigeant l'utilisation d'un agent by-passant pour prévenir les épisodes hémorragiques ou pour réduire la fréquence de tels épisodes. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Posologie/ Mode d'emploi

Généralités

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

Le traitement par un agent by-passant doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra (voir «Mises en garde et précautions»).

Afin de garantir la traçabilité de médicaments produits par voie biotechnologique, il est recommandé de consigner la désignation commerciale et le numéro de lot à chaque traitement.

Dose recommandée (tous les patients)

La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines, suivie de 1,5 mg/kg une fois par semaine, administrée par injection sous-cutanée.

Type d'utilisation

Hemlibra est uniquement destiné à une administration par voie sous-cutanée. Hemlibra doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée (voir «Précautions particulières d'utilisation, d'élimination et de manipulation»).

L'administration doit être limitée aux sites d'injection recommandés: abdomen, parties externes des bras et cuisses (voir «Propriétés pharmacocinétiques»). Aucune donnée relative à une injection dans d'autres régions corporelles n'est disponible.

L'administration de Hemlibra par injection sous-cutanée dans la partie supérieure du bras doit être réalisée par un soignant ou un professionnel de santé.

Variation du site d'injection peut contribuer à prévenir ou réduire les réactions au site d'injection (voir «Effets indésirables: études cliniques»). L'injection sous-cutanée de Hemlibra ne doit pas être réalisée dans les zones où la peau est rouge, sensible ou indurée, ni dans les régions qui présentent des hématomes, des nævi ou des cicatrices.

Pendant la durée du traitement par Hemlibra, les autres médicaments administrés par voie sous-cutanée doivent de préférence être injectés sur des sites anatomiques différents.

Administration par le patient et/ou un soignant:

Hemlibra est destiné à être utilisé sous le contrôle d'un professionnel de santé. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, un patient pourra s'auto-injecter Hemlibra, ou le soignant pourra administrer Hemlibra au patient, si le médecin considère que cela est approprié.

Le médecin et le soignant doivent déterminer si l'auto-administration de Hemlibra par un enfant est appropriée. Cependant, l'auto-injection n'est pas recommandée pour les enfants âgés de moins de 7 ans.

Durée de traitement

Hemlibra est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

Ajustements posologiques en cours du traitement

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour Hemlibra.

Oubli ou retard de doses

Si un patient oublie une injection sous-cutanée hebdomadaire programmée de Hemlibra, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter une double dose pour compenser une dose oubliée.

Instructions spéciales pour la posologie

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données disponibles chez les patients de moins de 1 an.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les enfants. Les données actuellement disponibles figurent sous «Propriétés/Effets: études cliniques» et «Pharmacocinétique: cinétique pour certains groupes de patients».

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité de Hemlibra n'ont pas été évaluées chez les patients âgés. Les études cliniques sur Hemlibra ne comptaient pas un nombre suffisant de personnes à partir de 65 ans, pour permettre d'établir des différences en termes de sécurité et d'efficacité par rapport à des sujets plus jeunes.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients à partir de 65 ans (voir «Pharmacocinétique: cinétique pour certains groupes de patients»).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de Hemlibra n'ont pas été évaluées de manière ciblée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir «Pharmacocinétique: cinétique pour certains groupes de patients»).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Hemlibra n'ont pas été évaluées de manière ciblée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir «Pharmacocinétique: cinétique pour certains groupes de patients»).

Contre-indications

Hemlibra est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'émicizumab ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Des cas de microangiopathie thrombotique et des événements thrombotiques ont été observés chez des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures de concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC) a été administrée pendant 24 heures ou plus. En cas d'administration d'un aPCC, la survenue éventuelle d'une microangiopathie thrombotique et/ou d'événements thrombotiques doit être surveillée. Si des symptômes apparaissent, l'aPCC doit être interrompu et la prophylaxie par Hemlibra doit être arrêtée.

Lignes directrices pour l'utilisation d'agents by-passants chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra

Le traitement par un agent by-passant doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra.

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

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

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été observés au cours d'études cliniques menées auprès de patients recevant une prophylaxie par Hemlibra, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures de concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC) a été administrée pendant 24 heures ou plus. Dans des études cliniques, une microangiopathie thrombotique a été observée chez 1,6 % des patients (3/189) ou 8,3 % des patients (3/36) recevant au moins une dose d'aPCC. Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13.

Une amélioration établie a été observée dans la semaine ayant suivi l'arrêt d'aPCC. Après résolution de la MAT, Hemlibra a été réintroduit chez un patient.

Les bénéfices et les risques doivent être évalués pour l'administration d'aPCC chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra. Le développement d'une MAT doit être surveillé lors de l'administration d'aPCC chez les patients. L'aPCC doit être immédiatement arrêté en cas de symptômes cliniques et/ou de résultats biologiques évoquant une MAT. La prophylaxie par Hemlibra doit être interrompue et des mesures cliniques appropriées doivent être prises. Les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra doivent être évalués au cas par cas après résolution complète de la MAT.

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

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été observés au cours d'études cliniques menés auprès de patients recevant une prophylaxie par Hemlibra, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures de concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC) a été administrée pendant 24 heures ou plus. Dans des études cliniques, des événements thrombotiques ont été observés chez 1,1% des patients (2/189) ou 5,6% des patients (2/36) recevant au moins une dose d'aPCC.

Aucun des événements thrombotiques n'a nécessité de traitement anticoagulant. Après l'arrêt d'aPCC, des signes d'amélioration ou de résolution ont été observés dans le mois qui a suivi. Après résolution de l'événement thrombotique, Hemlibra a été réintroduit chez un patient.

Chez les patients nécessitant l'administration d'aPCC et recevant une prophylaxie par Hemlibra, les bénéfices et les risques doivent être pesés. Le développement d'une thromboembolie doit être surveillé lors de l'administration d'aPCC chez les patients. L'aPCC doit être immédiatement arrêté en cas de symptômes cliniques, de résultats d'imagerie et/ou biologiques évoquant une thromboembolie. La prophylaxie par Hemlibra doit être interrompue et des mesures cliniques appropriées sont à prendre. Les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par Hemlibra doivent être évalués au cas par cas après résolution complète des événements thrombotiques.

Lignes directrices pour l'utilisation d'agents by-passants chez les patients sous 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 indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg. Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC jusqu'à 50 U/kg, des doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical. La dose totale d'aPCC ne doit cependant pas dépasser 100 U/kg au cours des premières 24 heures de traitement. Le médecin doit évaluer avec précaution les risques de microangiopathie thrombotique (MAT) et de thromboembolie par rapport au risque hémorragique s'il envisage de poursuivre le traitement par aPCC au-delà de la dose maximale de 100 U/kg au cours des premières 24 heures. Au cours d'études cliniques, aucun cas de microangiopathie thrombotique ni d'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du facteur VII humain recombinant activé (rFVIIa) chez les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra.

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 «Pharmacocinétique: Élimination»).

Effets sur les tests de coagulation en laboratoire

Hemlibra agit sur les tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation, notamment les tests de détermination du temps de coagulation activé (ACT), du temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) ainsi que sur tous les tests basés sur le TTPa, par

exemple les essais chronométriques pour la détermination de l'activité du facteur VIII (voir tableau 1). 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 de Hemlibra, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution ou du facteur anticoagulant ni pour titrer les inhibiteurs anti-facteur VIII. Les tests de laboratoire non modifiés par Hemlibra sont également présentés dans le Tableau 1 ci-dessous (voir «Interactions»).

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

| Résultats modifiés par Hemlibra | Résultats non modifiés par Hemlibra |
|---|---|
| Temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) | Titration de l'inhibiteur anti-facteur VIII par la méthode Bethesda (chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine) |
| Titration de l'inhibiteur anti-facteur VIII par la méthode Bethesda (basée sur la coagulation) | Temps de thrombine (TT) |
| Dosages en un temps d'un seul facteur basés sur le TTPa (exemple: activité du facteur VIII) | Dosages en un temps d'un seul facteur basés sur le taux de prothrombine |
| Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TTPa (APC-R) | Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII* |
| Temps de coagulation activé (ACT) | Dosages immunologiques (ex: ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) |
| | Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple: Facteur V Leiden, prothrombine G20210) |
| * Pour des considérations importantes concernant les dosages chromogéniques sur l'activité du FVIII, voir «Interactions». | |

En cas d'événements hémorragiques, les patients recevant une prophylaxie par Hemlibra doivent être traités avec les traitements disponibles. Les consignes de traitement pour les agents by-passants figurent au chapitre «Mises en garde et précautions». Dans le cadre du traitement des événements hémorragiques, une surveillance étroite par un hématologue peut s'avérer nécessaire.

Population pédiatrique.

Les événements relatifs à la sécurité et l'efficacité correspondaient à ceux constatés chez les adultes.

Interactions

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

L'expérience clinique indique l'existence d'une interaction médicamenteuse entre Hemlibra et l'aPCC (voir «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables: études cliniques»).

Il existe une possibilité d'hypercoagulabilité en cas d'administration de rFVIIa ou de FVIII avec Hemlibra, sur la base des expérimentations précliniques. La signification clinique de ces données n'est cependant pas connue.

Effets de Hemlibra sur les tests de coagulation

Hemlibra remplace l'activité co-facteur ténase du facteur VIII activé (FVIIIa). Les tests de coagulation basés sur la voie intrinsèque de la coagulation (exemple: TTPa) mesurent le temps de coagulation total, notamment le temps nécessaire pour l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa par la thrombine. Ces tests explorant la voie intrinsèque donnent des temps de coagulation très raccourcis en présence de Hemlibra, 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 d'un seul facteur basés sur le TTPa, notamment le dosage de l'activité du facteur VIII en un temps (voir «Mises en garde et précautions: tableau 1»). Cependant les tests de dosage d'un seul facteur utilisant des méthodes chromogéniques ou immunologiques ne sont pas perturbés par Hemlibra. Ils peuvent donc être utilisés pour surveiller les paramètres de la coagulation pendant le traitement, avec une attention particulière pour les tests de mesure chromogénique de l'activité du facteur VIII (voir ci-dessous).

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

Hemlibra reste actif en présence d'inhibiteurs anti-facteur VIII, et entraînera ainsi un résultat faussement négatif dans les tests utilisant la méthode de Bethesda basée sur le dosage du facteur VIII. En revanche, la méthode chromogénique de Bethesda avec un facteur VIII d'origine bovine est insensible à Hemlibra.

Compte tenu de la demi-vie prolongée de Hemlibra, ces effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à 6 mois après la dernière dose (voir «Pharmacocinétique: Élimination»).

Grossesse/Allaitement

Contraception

Les femmes en âge de procréer recevant Hemlibra doivent utiliser une contraception efficace pendant et au moins six mois après l'arrêt du traitement par Hemlibra (voir «Pharmacocinétique: Élimination»).

Grossesse

Aucune étude clinique sur l'utilisation de Hemlibra n'a été effectuée chez des femmes enceintes. Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec Hemlibra. Il n'est pas établi si Hemlibra peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Hemlibra doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Contractions et accouchement

La sécurité de Hemlibra pendant les contractions et l'accouchement n'a pas été déterminée.

Allaitement

Il n'a pas été établi si l'émicizumab est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de l'émicizumab sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Il est établi que les IgG humaines sont présentes dans le lait maternel. Le bénéfice de l'allaitement pour la croissance et la santé de l'enfant doit être autant pris en compte que la nécessité du traitement par Hemlibra pour la mère et les effets indésirables possibles de Hemlibra ou de la maladie sous-jacente de la mère sur le nourrisson.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Rien n'indique que le traitement par Hemlibra soit associé à une augmentation des effets indésirables pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Études cliniques

Les effets indésirables (EI) suivants sont issus des données regroupées de deux études cliniques de phase III (études BH29884 et BH29992) et d'une étude clinique de phase I/II (Étude ACE002JP), au cours desquelles un total de 189 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose de Hemlibra en prophylaxie de routine. Parmi les participants, 94 (50 %) étaient des adultes (≥ 18 ans), 38 (20 %) des adolescents (≥ 12 à < 18 ans), 55 (29 %) des enfants (≥ 2 à < 12 ans) et 2 jeunes enfants (1 mois à ≤ 2 ans). Sept des 189 patients (4 %) inclus dans la population de sécurité étaient des patients sans inhibiteur anti-facteur VIII issus de l'étude clinique de phase I/II. La durée médiane d'exposition pendant toutes les études était de 38 semaines (intervalle: entre 0,8 et 177,2 semaines).

Au total, quatre des patients (2,1 %), recevant une prophylaxie par Hemlibra au cours des études cliniques, ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables; notamment microangiopathies thrombotiques, nécroses cutanées et thrombophlébites superficielles ainsi que réactions au site d'injection.

Les effets indésirables survenus chez les patients sous Hemlibra sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences correspondantes pour chaque effet indésirable sont définies comme suit: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Maladies infectieuses et parasitaires

Occasionnels: thrombose du sinus caverneux.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: microangiopathie thrombotique.

Maladies du système nerveux

Très fréquents: céphalée (15 %).

Affections vasculaires

Occasionnels: thrombophlébite superficielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: diarrhée.

Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané

Occasionnels: nécrose cutanée

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: arthralgie (10 %)

Fréquent: myalgie.

Maladies générales et troubles du site d'administration

Très fréquents: réactions au site d'injection (19 %)

Fréquents: pyrexie.

Description de l'interaction entre le traitement par émicizumab et l'aPCC dans des études cliniques déterminantes pour l'autorisation

Chez les patients recevant une prophylaxie par émicizumab, dans 79 cas, un traitement avec un aPCC a eu lieu. Dans 8 de ces cas (10,1 %), un aPCC a été administré à une dose totale moyenne > 100 U/kg/24 heures pendant 24 heures ou plus longtemps. Deux de ces 8 cas ont été associés à des événements thrombotiques, et 3 cas à une MAT (tableau 2). Dans les autres cas,

le traitement par aPCC n'a pas été accompagné d'une MAT ou d'événements thrombotiques. Parmi tous les cycles de traitement par aPCC, 67,1 % consistaient en une seule perfusion < 100 U/kg.

Tableau 2: Détails des cycles de traitement par aPCC* dans les études BH29884 et BH29992

| Durée du traitement par aPCC | Dose cumulée moyenne d'aPCC sur 24 heures (U/kg/24 heures) | | |
|------------------------------|--|--------|----------------------|
| | < 50 | 50–100 | > 100 |
| < 24 heures | 6 | 47 | 13 |
| 24-48 heures | 0 | 3 | 1 ^b |
| > 48 heures | 1 | 1 | 7 ^{a,a,a,b} |

* Un cycle de traitement par aPCC est défini comme l'ensemble des doses d'aPCC reçues par un patient, quelle qu'en soit la raison, se terminant dès que l'interruption de traitement dépasse 36 heures.

^a Microangiopathie thrombotique

^b Événement thrombotique

Réactions au site d'injection:

Des réactions au site d'injection ont été signalées très souvent dans des études cliniques. Aucune des réactions au site d'injection avec Hemlibra mentionnées dans des études cliniques n'était grave et en général d'intensité légère à moyenne. La plupart des réactions au site se résorbaient sans traitement. Les symptômes associés aux réactions au site d'injection rapportés le plus fréquemment ont été les suivants: érythème (7,4 %), prurit (5,3 %) et douleur (5,3 %) au site d'injection.

Surdosage

Les cas de surdosage avec Hemlibra sont limités. Un surdosage accidentel peut entraîner une hypercoagulabilité.

Les patients ayant eu un surdosage accidentel doivent contacter immédiatement leur médecin et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Propriétés/Effets

Code ATC: B02BX06

Mécanisme d'action

L'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé modifié de type immunoglobulines G4 (IgG4) avec une structure bispécifique, qui se lie aussi bien aux facteurs IXa que X et qui est fabriqué

grâce à la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules CHO (ovaires de hamster de Chine). L'émicizumab forme un pont entre le facteur IX et le facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIII activé manquant, laquelle est nécessaire pour que l'hémostase soit efficace.

L'émicizumab n'a aucune relation structurelle ou homologie séquentielle avec le facteur VIII et, en tant que tel, n'induit pas ou n'accentue pas la formation d'inhibiteurs dirigés directement contre le facteur VIII.

Un traitement prophylactique par Hemlibra raccourcit le TTPa et augmente l'activité rapportée du facteur VIII (déterminée dans des tests chromogéniques utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine). Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'émicizumab in vivo (le TTPa est très raccourci et l'activité rapportée du facteur VIII peut être surestimée). Ils fournissent cependant une indication relative de l'effet pro-coagulant d'émicizumab.

Études cliniques

Étude BH29884

La prophylaxie par Hemlibra a été évaluée au cours d'une étude clinique ouverte multicentrique randomisée menée chez 109 patients de sexe masculin adolescents et adultes (âgés de 12 à 75 ans) atteints d'hémophilie A, ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII, et ayant précédemment reçu un traitement épisodique (à la demande) ou prophylactique par des agents by-passants. Dans cette étude, les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra une fois par semaine (bras A, C et D) – 3 mg/kg une fois par semaine pendant quatre semaines, suivie par 1,5 mg/kg une fois par semaine – ou aucune prophylaxie (bras B). Une augmentation de la posologie jusqu'à 3 mg/kg une fois par semaine était autorisée après 24 semaines de prophylaxie par Hemlibra en cas d'efficacité suboptimale (≥ 2 saignements spontanés cliniquement significatifs). Pendant l'étude, deux patients ont bénéficié d'une augmentation posologique de leur dose d'entretien jusqu'à 3 mg/kg une fois par semaine.

53 patients précédemment traités de façon épisodique (à la demande) par des agents by-passants ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir une prophylaxie par Hemlibra (bras A) ou aucune prophylaxie (bras B), avec une stratification selon le taux de saignements (< 9 ou ≥ 9) au

cours des 24 semaines précédentes. Les patients randomisés dans le bras B pouvaient passer au traitement prophylactique par Hemlibra après avoir passé au moins 24 semaines sans prophylaxie.

49 patients ayant précédemment reçu un traitement prophylactique par des agents by-passants ont été inclus dans le bras C afin de recevoir une prophylaxie par Hemlibra.

L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer, chez les patients précédemment traités de façon épisodique (à la demande) par des agents by-passants, l'effet d'une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra, par rapport à une absence de prophylaxie (bras A par rapport au bras B) sur le nombre de saignements nécessitant un traitement par des facteurs de coagulation sur une période de temps donné (au minimum 24 semaines ou jusqu'à la date d'interruption). Les objectifs secondaires de la comparaison randomisée des bras A et B ont été l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra sur la réduction de tout type de saignements, de saignements spontanés, de saignements articulaires et de saignements des articulations cibles, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie et de l'état de santé des patients.

L'étude a également évalué l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra par rapport à un traitement antérieur épisodique (à la demande) ou prophylactique par des agents by-passants (comparaisons séparées) chez des patients ayant participé à l'étude non interventionnelle avant l'inclusion (respectivement bras A et C). Seuls les patients de l'étude non interventionnelle ont été inclus dans cette comparaison, dans la mesure où les données sur les saignements et le traitement ont été collectées avec le même niveau de granularité au cours des deux périodes.

Résultats de l'étude BH29884 en lien avec l'efficacité.

Tous les objectifs principaux et secondaires de l'étude BH29884 ont été atteints (voir tableaux 3 et 4).

Tableau 3: Étude BH29884: Résumé des données d'efficacité (population en intention de traiter)

| Critère | Bras B: administration épisodique d'agents by-passants | Bras A: 1,5 mg/kg Hemlibra hebdomadaire |
|--|--|---|
| | n = 18 | n = 35 |
| Saignements traités | | |
| ABR (IC à 95 %) | 23,3 (12,33; 43,89) | 2,9 (1,69; 5,02) |
| % de réduction (RR), valeur de p | 87 % (0,13), <0,0001 | |
| % de patients avec 0 saignement (IC à 95 %) | | |
| | 5,6 (0,1; 27,3) | 62,9 (44,9; 78,5) |
| ABR médian (EQ) | 18,8 (12,97; 35,08) | 0 (0; 3,73) |
| Tout type de saignements* | | |
| ABR (IC à 95 %) | 28,3 (16,79; 47,76) | 5,5 (3,58; 8,60) |
| % de réduction (RR), valeur de p | 80 % (0,20), <0,0001 | |

| Saignements spontanés traités* | | |
|---|----------------------|------------------|
| ABR (IC à 95 %) | 16,8 (9,94; 28,30) | 1,3 (0,73; 2,19) |
| % de réduction (RR), valeur de p | 92 % (0,08), <0,0001 | |
| Saignements articulaires traités* | | |
| ABR (IC à 95 %) | 6,7 (1,99; 22,42) | 0,8 (0,26; 2,20) |
| % de réduction (RR), valeur de p | 89 % (0,11), <0,0050 | |
| Saignements traités dans les articulations cibles* | | |
| ABR (IC à 95 %) | 3,0 (0,96; 9,13) | 0,1 (0,03; 0,58) |
| % de réduction (RR), valeur de p | 95 % (0,05), <0,0002 | |
| <p>* Les critères secondaires les plus importants sont inclus dans le test hiérarchisé. Risque relatif et intervalle de confiance provenant du modèle RBN (régression binomiale négative) et valeur de p du test de Wald stratifié; le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés est comparé. Bras B: comprend uniquement des patients sans période de prophylaxie. Définitions des saignements basées sur les critères de l'ISTH. Saignements traités: saignements traités par des agents by-passants. Tout type de saignements: saignements traités et non traités par des agents by-passants. Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses. Les patients exposés à l'émicizumab ont commencé par une dose initiale de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines. ABR = Taux de saignements annualisé; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif; EQ = écart interquartile, 25e percentile au 75e percentile.</p> | | |

Tableau 4: Étude BH29884: Taux de saignements annualisé pour la prophylaxie par Hemlibra – comparaison intra-patient – saignements traités (patients ENI)

| Critère | Bras C _{ENI} : traitement précédant par une prophylaxie avec un agent by-passant | Bras C: Hemlibra 1,5 mg/kg par semaine |
|--|---|--|
| | n = 24 | n = 24 |
| Saignements traités | | |
| ABR (IC à 95 %) | 15,7 (11,08; 22,29) | 3,3 (1,33; 8,08) |
| % de patients avec 0 saignement (IC à 95 %) | 12,5 (2,7; 32,4) | 70,8 (48,9; 87,4) |
| ABR médian (EQ) | 12,0 (5,73; 24,22) | 0,0 (0,00; 2,23) |
| % de réduction (RR) valeur de p | 79 % (0,21), 0,0003 | |
| <p>Risque relatif et intervalle de confiance provenant du modèle RBN (régression binomiale négative) et valeur de p du test de Wald stratifié; le taux de saignement annualisé (ABR) entre les bras spécifiés est comparé. Données de comparaison intra-patient provenant de l'étude non-interventionnelle (ENI) BH29768. Seuls les patients ayant participé à l'ENI BH29768 et à l'étude BH29884 ont été inclus. Pour les patients dont la posologie a été augmentée, seules les données précédant cette augmentation ont été incluses. Saignements traités: saignements traités par des agents by-passants. Définitions des saignements basées sur les critères de l'ISTH. ABR = Taux de saignements annualisé; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif; EQ = écart interquartile, 25e percentile au 75e percentile.</p> | | |

Étude BH29992 (évaluation intermédiaire)

La prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra a été évaluée dans une étude clinique ouverte, multicentrique mono-bras, chez des enfants et des adolescents (âgés < 12 ans ou de 12 à 17 ans

et pesant < 40 kg) atteints d'hémophilie A, ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. Les patients ont reçu une prophylaxie par Hemlibra à une dose de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, suivi de 1,5 mg/kg une fois par semaine.

L'étude a évalué les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et l'efficacité, notamment l'efficacité de la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra par rapport aux précédents traitements à visée curative ou prophylactique par un agent by-passant, chez les patients ayant participé à l'étude non-interventionnelle avant l'inclusion (comparaison intra-patient).

Lors de l'analyse intermédiaire, l'étude clinique avait inclus 60 patients de sexe masculin. 38 patients étaient âgés de 6 ans à < 12 ans, 17 patients de 2 ans à < 6 ans, 2 patients < 2 ans et 3 patients de ≥ 12 ans.

Résultats de l'étude BH29992 (évaluation intermédiaire) en lien avec l'efficacité.

Les résultats de l'évaluation intermédiaire de l'étude BH29992 en lien avec l'efficacité sont résumés à la suite. 57 patients âgés < 12 ans étaient disponibles pour une évaluation en lien avec l'efficacité; le taux de saignements annualisé et la proportion de patients avec 0 saignement ont été calculés pour 23 patients âgés de < 12 ans et sous prophylaxie hebdomadaire avec Hemlibra pendant une durée minimale de 12 semaines (voir tableau 5). La durée moyenne d'observation de ces patients était de 38,1 semaines (intervalle: 12,7 – 41,6).

Tableau 5: Étude BH29992: Résumé de l'efficacité (évaluation intermédiaire)

| Critère | 1,5 mg/kg HEMLIBRA hebdomadaire | | |
|---|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | ^a ABR* (IC à 95 %) | ^d ABR médian (EQ) | % 0 saignement (IC à 95 %) |
| ^p n= | 23 | 23 | 23 |
| Saignements traités | 0,2 (0,06; 0,62) | 0,0 (0,00; 0,00) | 87,0 (66,4; 97,2) |
| Tout type de saignements | 2,9 (1,75; 4,94) | 1,5 (0,00; 4,53) | 34,8 (16,4; 57,3) |
| Saignements spontanés traités | 0,1 (0,001; 0,47) | 0,0 (0,00; 0,00) | 95,7 (78,1; 99,9) |
| Saignements articulaires traités | 0,1 (0,001; 0,47) | 0,0 (0,00; 0,00) | 95,7 (78,1; 99,9) |
| Saignements traités dans les articulations cibles | ^c Évaluation impossible | 0,0 (0,00; 0,00) | 100,0 (85,2; 100,0) |

^a Calcul avec le modèle RBN (régression binomiale négative).
^b Données d'efficacité de patients traités âgés de \geq 12 ans, ayant participé à l'étude BH29992 pendant 12 semaines au minimum (n = 23), étant donné que l'étude devait porter principalement sur l'effet du traitement par rapport à l'âge.
^c Aucun traitement de saignements dans les articulations cibles n'a été indiqué.
^d ABR calculé.

*Définition des saignements basées sur les critères de l'ISTH.
Saignements traités: saignements traités par des agents by-passants.
Tout type de saignements: saignements traités et non traités par des agents by-passants.
Les patients exposés à l'émicizumab ont commencé par une dose initiale de 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines.
ABR = Taux de saignements annualisé; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif; EQ = écart interquartile, 25e percentile au 75e percentile.*

Au cours de l'évaluation intermédiaire intra-patient, la prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra chez 13 patients pédiatriques a entraîné au bout de 12 semaines de traitement au minimum une réduction cliniquement significative du nombre de saignements traités (99 %) par rapport au taux de saignement relevés lors de l'ENI avant le recrutement.

Tableau 6: Étude BH29992: Taux de saignements annualisé pour la prophylaxie par Hemlibra – comparaison intra-patient – saignements traités (patients ENI)

| Critère | Traitement précédant avec des agents by-passants | 1,5 mg/kg Hemlibra hebdomadaire |
|--|---|--|
| | n=13 | n=13 |
| Saignements traités | | |
| ABR (IC à 95 %) | 17,2 (12,38; 23,76) | 0,2 (0,06; 0,76) |
| % de réduction RR (IC à 95 %) | 99 % 0,01 (0,004; 0,044) | |
| % de patients avec 0 saignement (IC à 95 %) | 7,7 (0,2; 36,0) | 84,6 (54,6; 98,1) |
| ABR médian (EQ) | 14,3 (11,02; 24,35) | 0,0 (0,00; 0,00) |
| <p><i>Risque relatif et intervalle de confiance provenant du modèle RBN (régression binomiale négative). Données de comparaison intra-patient provenant de l'étude non-interventionnelle (ENI) BH29768. L'étude comptait seulement des patients < 12 ans ayant participé à l'étude ENI BH29768 et au minimum pendant 12 semaines à l'étude BH29992. Saignements traités: saignements traités par des agents by-passants. Saignements: Définitions basées sur les critères de l'ISTH. ABR = Taux de saignements annualisé; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif. Remarque: traitement prophylactique préalable par des agents by-passants pour 12 patients; traitement épisodique préalable pour 1 patient.</i></p> | | |

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par Hemlibra. La formation d'anticorps anti-Hemlibra (anti-drug antibodies, ADA) a été observée chez quelques patients ayant participé à des études cliniques sur Hemlibra, y compris des ADA qui altéraient l'activité de Hemlibra. La présence de ADA peut être associée à une perte d'efficacité. La présence de ADA n'avait pas d'impact cliniquement manifeste sur la sécurité.

Les données reflètent le nombre de patients dont les résultats ont été considérés comme positifs pour les anticorps dirigés contre l'émicizumab, mis en évidence par une méthode immuno-enzymatique (ELISA). Les résultats des tests d'immunogénicité peuvent avoir été influencés par

plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la manipulation des échantillons, le moment de prélèvement des échantillons ainsi que l'utilisation de médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour toutes ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps anti-émicizumab avec l'incidence des anticorps dirigés vers d'autres produits peut être d'interprétation trompeuse.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'émicizumab ont été déterminées à l'aide d'une analyse non compartimentale chez des sujets sains et en utilisant une analyse pharmacocinétique de population sur une base de données composée de 141 patients atteints d'hémophilie A. Après l'analyse pharmacocinétique de population, des données descriptives supplémentaires des concentrations plasmatiques résiduelles ont été collectées chez les enfants et les adolescents atteints d'hémophilie A et participant à l'étude BH29992.

Absorption

Après une administration sous-cutanée chez des patients atteints d'hémophilie A, la demi-vie d'absorption a été de 1,7 jour.

Après les multiples injections sous-cutanées de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des 4 premières semaines chez des patients atteints d'hémophilie A, les concentrations plasmatiques résiduelles moyennes (\pm ET) d'émicizumab ont augmenté pour atteindre $54,6 \pm 14,3$ $\mu\text{g/ml}$ lors de la semaine 5. Des concentrations plasmatiques résiduelles d'environ 50 $\mu\text{g/ml}$ ont été maintenues par la suite avec une administration hebdomadaire de 1,5 mg/kg.

La Crésiduelle et la C_{max} moyennes (\pm ET) prévues à l'état d'équilibre ont été respectivement de $52,2 \pm 13,5$ $\mu\text{g/ml}$ et $56,5 \pm 13,5$ $\mu\text{g/ml}$. Le rapport moyen C_{max}/Crésiduelle (\pm ET) à l'état d'équilibre a été de $1,07 \pm 0,03$.

Chez des sujets sains, la biodisponibilité absolue après une administration sous-cutanée de 1 mg/kg a été comprise entre 80,4 % et 93,1 %, en fonction du site d'injection. Des profils pharmacocinétiques similaires ont été observés après une administration sous-cutanée au niveau de l'abdomen, de la partie supérieure du bras et de la cuisse. L'émicizumab peut être administré indifféremment sur ces sites anatomiques (voir «Posologie et mode d'emploi»).

Distribution

Après une dose intraveineuse unique de 0,25 mg/kg d'émicizumab chez des sujets sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre a été de 106 ml/kg (c'est-à-dire 7,4 l pour un adulte de 70 kg). L'émicizumab n'est pas destiné à une administration intraveineuse (voir «Posologie et mode d'emploi»).

Le volume de distribution apparent (V/F), estimé à partir de l'analyse pharmacocinétique de population, chez des patients atteints d'hémophilie A après de multiples doses sous-cutanées d'émicizumab a été de 11,4 l.

Métabolisme

Le métabolisme de l'émicizumab n'a pas été étudié. Les anticorps IgG sont principalement catabolisés par protéolyse lysosomale, puis sont éliminés ou réutilisés par l'organisme.

Élimination

Après une administration intraveineuse de 0,25 mg/kg chez des sujets sains, la clairance totale de l'émicizumab a été de 3,26 ml/kg/jour (c'est-à-dire 0,228 l/jour pour un adulte de 70 kg) et la demi-vie terminale moyenne a été de 26,7 jours.

Après une injection sous-cutanée unique chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination a été d'environ 4 à 5 semaines.

Après de multiples injections sous-cutanées chez des patients atteints d'hémophilie A, la clairance apparente a été de 0,244 l/jour et la demi-vie d'élimination apparente de 27,8 jours.

Linéarité de dose

L'émicizumab a montré des propriétés pharmacocinétiques proportionnelles à la dose chez les patients atteints d'hémophilie A sur un intervalle posologique compris entre 0,3 et 3 mg/kg une fois par semaine après une administration sous-cutanée.

Population pédiatrique

L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'émicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 19 enfants (< 12 ans) et 36 adolescents (âgés de 12 à 17 ans) atteints d'hémophilie A. Une analyse descriptive supplémentaire des données pharmacocinétiques recueillies dans le cadre de l'étude BH29992 a été réalisée chez 55 enfants (≥ 2 ans à ≤ 12 ans) et deux nourrissons (1 mois à ≤ 2 ans). L'âge n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'émicizumab dans la population pédiatrique (voir «Posologie/Mode d'emploi: Instructions spéciales pour la posologie»).

Patients âgés

L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'émicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus trois sujets âgés de 65 ans ou plus (aucun sujet n'était âgé de plus de 75 ans). La clairance a augmenté avec l'âge, mais aucune différence cliniquement importante n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques d'émicizumab entre les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus.

Groupe ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées chez des patients atteints d'hémophilie A ont montré que l'origine ethnique n'affectait pas les propriétés pharmacocinétiques d'émicizumab. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ce facteur démographique.

Données précliniques

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier chez l'homme sur la base des études de toxicité aiguë et en doses répétées, incluant les paramètres de pharmacologie de sécurité et de toxicologie de la reproduction.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité relative au potentiel carcinogène d'émicizumab n'a été réalisée.

Génotoxicité

Aucune étude relative au potentiel mutagène d'émicizumab n'a été réalisée.

Fertilité

Dans des études sur la toxicité générale lors de l'administration intraveineuse qui ont duré jusqu'à 26 semaines et pour lesquelles des posologies jusqu'à 30 mg/kg/semaine ont été utilisées, ainsi que dans une étude sur 4 semaines sur la toxicité générale lors de l'administration intraveineuse avec des posologies jusqu'à 100 mg/kg/semaine, l'émicizumab n'a entraîné aucun changement toxicologique sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez des singes cynomolgus.

Toxicologie de la reproduction

Aucune étude n'est disponible concernant les effets secondaires potentiels d'émicizumab sur le développement embryo-fœtal.

Remarques particulières

Dans une étude in vitro sur la libération de cytokines, avec utilisation du sang total d'adultes sains, l'émicizumab a induit un taux de cytokines comparable à celui d'autres anticorps sans danger.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Conserver le médicament hors de portée des enfants. Stocker au réfrigérateur (2-8 °C). Ne pas congeler. Ne pas agiter. Conserver le flacon perforable dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de la lumière.

Une fois sortis du réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être conservés à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant une durée maximale de 7 jours.

Après conservation à température ambiante, les flacons non ouverts peuvent être remis au réfrigérateur. La durée cumulée totale à température ambiante ne doit pas dépasser 7 jours.

Remarques concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Hemlibra est une solution stérile, sans conservateur, prête à l'emploi destinée à une injection sous-cutanée, sans dilution préalable.

Hemlibra doit être inspecté visuellement afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Hemlibra est une solution incolore à légèrement jaune. La solution doit être éliminée si des particules visibles ou un changement de coloration du produit sont mis en évidence.

Les flacons perforables de solution injectable Hemlibra sont à usage unique.

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille d'injection sont nécessaires pour prélever la solution de Hemlibra du flacon perforable et l'injecter par voie sous-cutanée.

Une seringue de 1 ml doit être utilisée pour effectuer une injection d'un volume maximal de 1 ml de solution Hemlibra, tandis qu'une seringue de 2 à 3 ml doit être utilisée pour une injection d'un volume supérieur à 1 ml et jusqu'à 2 ml.

Reportez-vous aux «Instructions d'utilisation» spéciales pour la manipulation de Hemlibra lors de la combinaison de flacons différents dans une seringue. Des flacons de différentes concentrations de Hemlibra ne doivent pas être utilisés lors de la combinaison de plusieurs flacons dans une seringue pour administrer la dose prescrite.

Les critères de sélection pour les seringues et les aiguilles ont pour but de garantir une administration correcte et sûre de Hemlibra. Ces critères reposent sur des considérations quant à la manipulation (exemple: précision du dosage, injection sous-cutanée), les caractéristiques de Hemlibra (exemple: viscosité) et la compatibilité de Hemlibra avec les matériaux du matériel d'injection.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Hemlibra et les seringues et aiguilles recommandées.

Élimination des seringues/aiguilles

L'utilisation et l'élimination des seringues doivent respecter précisément les procédures suivantes:

- Ne jamais réutiliser les canules et les seringues.
- Toutes les canules et seringues doivent être jetées dans un récipient imperforable (à usage unique).

Élimination de médicaments non utilisés/périmés

La dissémination de médicaments dans l'environnement doit rester aussi faible que possible. Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées; l'élimination avec les déchets ménager est également à éviter. Les systèmes de collecte existants doivent être mis à profit. Les médicaments non utilisés/périmés doivent être éliminés selon la réglementation locale.

Numéro d'autorisation

66694 (Swissmedic).

Présentation

Hemlibra 30 mg/1 ml: 1 flacon perforable [A]

Hemlibra 60 mg/0,4 ml: 1 flacon perforable [A]

Hemlibra 105 mg/0,7 ml: 1 flacon perforable [A]

Hemlibra 150 mg/1 ml: 1 flacon perforable [A]

Titulaire de l'autorisation

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

Mise à jour de l'information

Novembre 2018.