

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
6 NOVEMBRE 2019

emicizumab
HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable
HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable

Modification de l'AMM

► **L'essentiel**

Avis favorable au maintien du remboursement dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII uniquement de type fort répondeur.

01 CONTEXTE

Des modifications ont été apportées au RCP d'HEMLIBRA depuis son évaluation par la Commission de la transparence¹ dans l'indication « prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII » (SMR important et ASMR II uniquement chez les patients ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur, SMR insuffisant dans les autres situations cliniques).

Les principales modifications font suite à l'extension d'indication octroyée pour la prophylaxie chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

La majorité des rubriques du RCP d'HEMLIBRA ont été modifiées afin d'intégrer les nouvelles données cliniques obtenues dans le cadre des essais cliniques ayant évalué HEMLIBRA chez les patients sans inhibiteur anti-FVIII.

Les principaux changements ayant un impact sur l'indication initiale chez les patients avec inhibiteur sont les suivants :

▶ **4.2 Posologie et mode d'administration** : HEMLIBRA peut désormais être administré à la posologie d'entretien de 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 mg/kg toutes les 4 semaines chez les patients avec inhibiteur. Pour rappel, le seul schéma validé initialement était de 1,5 mg/kg par semaine.

▶ **4.8 Effets indésirables** : ajout du risque de céphalées parmi les effets indésirables les plus fréquents d'HEMLIBRA.

▶ **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : l'incidence des anticorps anti-emicizumab au cours des essais cliniques a été mise à jour, notamment celle des anticorps ayant un potentiel neutralisant.

Les principales modifications sont présentées dans le tableau en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 11 juillet 2018).

¹ Avis de la Commission HEMLIBRA du 11 juillet 2018.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable</u> B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 1 0) <u>HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable</u> B/1 flacon de 0,4 mL (CIP : 34009 301 414 2 7) B/1 flacon de 0,7 mL (CIP : 34009 301 414 3 4) B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 4 1)
Demandeur	Laboratoire ROCHE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 février 2018 Extension d'indication chez les patients sans inhibiteur : 11 mars 2019 L'AMM s'accompagne d'un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament faisant l'objet d'une ATU de cohorte entre le 12 mars et le 4 juin 2018, précédée d'une ATU nominative entre juillet 2017 et février 2018 dans l'indication : « <i>Emicizumab est indiqué en prophylaxie chez les patients âgés de plus de 1 an, atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant un inhibiteur anti-facteur VIII, requérant un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) ou une prophylaxie par agents by-passants</i> - <i>chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque par le biais d'un avis médical collégial, il apparaît que le traitement par Emicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à la prophylaxie par agents by-passants et</i> - <i>qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par Emicizumab</i> ». Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	B02BX06 (autres hémostatiques systémiques)

04.1 Autre indication de l'AMM

« HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. »

ANNEXE : PRINCIPALES MODIFICATIONS DU RCP D'HEMLIBRA DEPUIS L'EVALUATION PAR LA COMMISSION CHEZ LES PATIENTS AVEC INHIBITEURS ANTI-FVIII

Date du rectificatif d'AMM	Rubriques du RCP impactées	Objet de la modification
Décision CE du 14 février 2019 EMA/H/C/PSUSA/00010668/201805	5.1. Propriétés pharmacodynamiques	Données complémentaires concernant les données d'immunogénicité (PBRER n°1085759)
Décision CE du 11 mars 2019 EMA/H/C/004406/II/0002	2. Composition qualitative et quantitative 4.1 Indications thérapeutiques 4.2 Posologie et mode d'administration 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions 4.8 Effets indésirables 5.1. Propriétés pharmacodynamiques 5.2 Propriétés pharmacocinétiques	Extension d'indication aux patients sans inhibiteur anti-FVIII

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
4.1 Indications thérapeutiques		
Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.	Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques <ul style="list-style-type: none"> chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII. chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.	Décision CE du 11 mars 2019
4.2 Posologie et mode d'administration		
<u>Posologie</u> [...]	<u>Posologie</u> [...] La prophylaxie par facteur VIII (FVIII) peut être poursuivie durant les 7 premiers jours de traitement par Hemlibra.	Décision CE du 11 mars 2019
La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au	La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au	

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
<p>cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie de 1,5 mg/kg une fois par semaine (dose d'entretien), administrée par injection sous-cutanée.</p> <p>La dose (en mg) et le volume (en mL) doivent être calculés comme suit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose de charge (3 mg/kg) une fois par semaine pendant les 4 premières semaines: Poids corporel du patient (kg) x dose (3 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer • Suivie d'une dose d'entretien (1,5 mg/kg) une fois par semaine à partir de la semaine 5: Poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer <p>[...]</p> <p>Des flacons de différentes concentrations d'Hemlibra (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés lors de la préparation du volume total à administrer.</p> <p>Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection.</p> <p>Exemples: Patients de poids corporel de 60 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines): 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 180 mg par 150 mg/mL: 180 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 1,20 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL 	<p>cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie d'une dose d'entretien soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, toutes les doses étant administrées par injection sous-cutanée.</p> <p>La dose de charge est la même, quel que soit le schéma posologique choisi pour la dose d'entretien.</p> <p>Le schéma posologique pour la dose d'entretien doit être choisi en fonction de la préférence du médecin et du patient/aidant afin de favoriser l'observance.</p> <p>La dose (en mg) et le volume (en mL) doivent être calculés comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose de charge (3 mg/kg) une fois par semaine pendant les 4 premières semaines : Poids corporel du patient (kg) x dose (3 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer • Suivie d'une dose d'entretien soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 5 : Poids corporel du patient (kg) x dose (1,5 ou 3 ou 6 mg/kg) = quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer <p>[...]</p> <p>Des flacons de différentes concentrations 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.</p> <p>Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection.</p> <p>Exemples : Patients de poids corporel de 60 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines): 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 180 mg par 150 mg/mL: 180 mg d'emicizumab ÷ 150 	

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
<p>à injecter.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. • Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5): 60 kg x 1,5 mg/kg = 90 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 90 mg par 150 mg/mL: 90 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,6 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Patients de poids corporel de 16 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines): 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 48 mg par 150 mg/mL: 48 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,32 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. • Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5): 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 24 mg par 30 mg/mL: 24 mg d'emicizumab ÷ 30 mg/mL = 0,8 mL d'Hemlibra à la concentration de 30 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. 	<p>mg/mL = 1,20 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. • Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5): 60 kg x 1,5 mg/kg = 90 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 90 mg par 150 mg/mL: 90 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,6 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Patients de poids corporel de 16 kg, à une dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines): 16 kg x 3 mg/kg = 48 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 48 mg par 150 mg/mL: 48 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,32 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. • Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5): 16 kg x 1,5 mg/kg = 24 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 24 mg par 30 mg/mL: 24 mg d'emicizumab ÷ 30 mg/mL = 0,8 mL d'Hemlibra à la concentration de 30 mg/mL à injecter une fois par semaine. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Patients de poids corporel de 40 kg, à une dose d'entretien de 3 mg/kg toutes les deux semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines) : 40 kg x 	

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
	<p>3 mg/kg = 120 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 120 mg par 150 mg/mL : 120 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,8 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5) : 40 kg x 3 mg/kg = 120 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 120 mg par 150 mg/mL : 120 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 0,8 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter toutes les deux semaines. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Patients de poids corporel de 60 kg, à une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les quatre semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemple de dose de charge (4 premières semaines) : 60 kg x 3 mg/kg = 180 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose de charge. • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 180 mg par 150 mg/mL : 180 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 1,20 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter. • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des flacons disponibles. <p>Exemple de dose d'entretien (à partir de la semaine 5) : 60 kg x 6 mg/kg = 360 mg d'emicizumab nécessaires pour la dose d'entretien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour calculer le volume à administrer, divisez la dose calculée de 360 mg par 150 mg/mL : 360 mg d'emicizumab ÷ 150 mg/mL = 2,4 mL d'Hemlibra à la concentration de 150 mg/mL à injecter toutes les quatre semaines . • Choisissez le dosage et le volume appropriés à partir des 	

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
<p><i>Insuffisance rénale et hépatique</i> Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Emicizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.</p>	<p>flacons disponibles.</p> <p><i>Insuffisance rénale et hépatique</i> Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ni chez les patients présentant une insuffisance ou hépatique légère (voir rubrique 5.2). Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Emlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique modérée. Emicizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ni chez les patients présentant une insuffisance ou hépatique sévère.</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>
<p><i>Prise en charge dans le cadre périopératoire</i> La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies.</p> <p>Si des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, veuillez- vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants à la rubrique 4.4.</p>	<p><i>Prise en charge dans le cadre périopératoire</i> La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies.</p> <p>Des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques.</p> <p>Si des agents by-passants (ex : aPCC et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, veuillez- vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants à la rubrique 4.4.</p> <p>Si du FVIII est nécessaire pendant la période périopératoire, veuillez-vous référer à la rubrique 4.5.</p> <p>Pour le suivi biologique de l'activité hémostatique des patients, veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour les tests de laboratoire non modifiés par emicizumab.</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>		
<p>[...] 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 facteur de coagulation requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra.</p>	<p>[...] 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 facteur de coagulation rFVIIa ou de FVIII requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra.</p> <p>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</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
<p>Les données sont limitées concernant l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients recevant emicizumab 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.</p>	<p>adaptée aux circonstances cliniques individuelles, en considérant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La décision de modification posologique doit tenir compte de la demi-vie d'élimination des médicaments ; en particulier, l'interruption d'emicizumab peut ne pas avoir d'effet immédiat. • La surveillance à l'aide d'un dosage chromogénique du FVIII peut guider l'administration de facteurs de coagulation, et la recherche de marqueurs de thrombophilie peut être envisagée. <p>Les données sont limitées concernant l'administration concomitante d'anti-fibrinolytiques et d'aPCC ou de rFVIIa chez les patients recevant emicizumab 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.</p>	
4.8 Effets indésirables		
<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> [...] Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 10 % des patients ayant reçu au moins une dose d'Hemlibra, ont été les suivants : réactions au site d'injection (19 %), céphalées (15 %) et arthralgies (10%).</p> <p>Au total quatre patients (2,1 %) ayant reçu une prophylaxie par Hemlibra au cours des études cliniques ont arrêté le traitement à la suite des effets indésirables suivants : MAT, nécrose cutanée avec thrombophlébite superficielle, et réaction au site d'injection.</p>	<p><u>Résumé du profil de sécurité</u> [...] Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés chez au moins 10 % des patients ayant reçu au moins une dose d'Hemlibra, ont été les suivants : réactions au site d'injection (1920 %), arthralgies (1015 %) et céphalées (14 %).</p> <p>Au total quatre trois patients (0,8 %) ayant reçu une prophylaxie par Hemlibra au cours des études cliniques ont arrêté le traitement à la suite des effets indésirables suivants : MAT, nécrose cutanée concomitante avec une thrombophlébite superficielle, et réaction au site d'injection céphalées.</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>
<p><u>Tableau des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables suivants sont issus de données regroupées de deux études cliniques de phase III (Étude BH29884 et Étude BH29992) et d'une étude 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 d' Hemlibra en prophylaxie. Quatre-vingt-quatorze patients (50%) étaient des adultes. Sept des 189 patients (4 %) inclus dans la population de tolérance étaient des patients sans inhibiteur anti-FVIII issus de l'étude clinique de phase I/II. La durée médiane d'exposition pendant</p>	<p><u>Tableau des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables suivants sont issus de données regroupées de deux quatre études cliniques de phase III (Étude BH29884 et Étude BH29992) et d'une étude de phase I/II (Étude ACE002JP trois études menées chez l'adulte et l'adolescent [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, et BO39182 – HAVEN 4] et une étude pédiatrique [BH29992 - HAVEN 2]), au cours desquelles un total de 189373 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose d'Hemlibra en prophylaxie. Quatre-vingt-quatorze Deux cent soixante-six patients (5071 %) étaient des adultes, 47 (13</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif																																																														
<p>les études a été de 38 semaines (entre 0,8 et 177,2 semaines).</p> <p>Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques chez les patients ayant reçu Hemlibra sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA (Tableau 2). [...]</p> <p>Tableau 2 Résumé des effets indésirables survenus au cours de l'ensemble des études cliniques d'Hemlibra</p> <table border="1" data-bbox="219 719 922 1398"> <thead> <tr> <th>Système Organe-Classe (SOC)</th> <th>Effets indésirables (PT classification MedDRA)</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Thrombose du sinus caverneux</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td>Microangiopathie thrombotique</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Céphalée</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections vasculaires</td> <td>Thrombophlébite superficielle</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Diarrhée</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Nécrose cutanée</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections musculo-squelettiques et systémiques</td> <td>Arthralgie</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td> <td>Réaction au site d'injection</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Pyrexie</td> <td>Fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence	Infections et infestations	Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent	Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Fréquent	Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent	Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Fréquent	Myalgie	Fréquent	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent	Pyrexie	Fréquent	<p>(%) étaient des adolescents (≥ 12 à < 18 ans), 55 (15 %) étaient des enfants (âgés de ≥ 2 à < 12 ans) et cinq (1 %) étaient des nourrissons et jeunes enfants (âgés de 1 mois à < 2 ans). Sept des 189 patients (4 %) inclus dans la population de tolérance étaient des patients sans inhibiteur anti-FVIII issus de l'étude clinique de phase I/II. La durée médiane d'exposition pendant les études a été de 38 33 semaines (entre 0,8 0,1 et 177,2 94,3 semaines).</p> <p>Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques de phase III chez les patients ayant reçu Hemlibra sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA (Tableau 2). [...]</p> <p>Tableau 2 Résumé des effets indésirables survenus au cours de l'ensemble des études cliniques HAVEN d'Hemlibra</p> <table border="1" data-bbox="1064 719 1771 1426"> <thead> <tr> <th>Système Organe-Classe (SOC)</th> <th>Effets indésirables (PT classification MedDRA)</th> <th>Fréquence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td>Thrombose du sinus caverneux</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td>Microangiopathie thrombotique</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Céphalée</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections vasculaires</td> <td>Thrombophlébite superficielle</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>*Thrombose du sinus caverneux</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td> <td>Diarrhée</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td> <td>Nécrose cutanée</td> <td>Peu fréquent</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Affections musculo-squelettiques et systémiques</td> <td>Arthralgie</td> <td>Très fréquent</td> </tr> <tr> <td>Myalgie</td> <td>Fréquent</td> </tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'injection</td> <td>Réaction au site d'injection</td> <td>Très fréquent</td> </tr> </tbody> </table>	Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence	Infections et infestations	Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent	Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Peu fréquent	Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent	*Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent	Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent	Myalgie	Fréquent	Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Réaction au site d'injection	Très fréquent	
Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence																																																														
Infections et infestations	Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent																																																														
Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Fréquent																																																														
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent																																																														
Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent																																																														
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent																																																														
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent																																																														
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Fréquent																																																														
	Myalgie	Fréquent																																																														
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection	Très fréquent																																																														
	Pyrexie	Fréquent																																																														
Système Organe-Classe (SOC)	Effets indésirables (PT classification MedDRA)	Fréquence																																																														
Infections et infestations	Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent																																																														
Affections hématologiques et du système lymphatique	Microangiopathie thrombotique	Peu fréquent																																																														
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent																																																														
Affections vasculaires	Thrombophlébite superficielle	Peu fréquent																																																														
	*Thrombose du sinus caverneux	Peu fréquent																																																														
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent																																																														
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrose cutanée	Peu fréquent																																																														
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Très fréquent																																																														
	Myalgie	Fréquent																																																														
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Réaction au site d'injection	Très fréquent																																																														

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif			
	<table border="1" data-bbox="1070 228 1771 256"> <tr> <td>d'administration</td> <td>Pyrexie</td> <td>Fréquent</td> </tr> </table> <p>* « Affections vasculaires » est un SOC secondaire pour la thrombose du sinus caverneux.</p>	d'administration	Pyrexie	Fréquent	
d'administration	Pyrexie	Fréquent			
<p><u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u></p> <p><i>Microangiopathie thrombotique</i></p> <p>Des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez 1,6% des patients (3 /189) dans les études cliniques et chez 8,3% des patients (3/36) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4). Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13.</p>	<p><u>Description d'effets indésirables sélectionnés</u></p> <p><i>Microangiopathie thrombotique</i></p> <p>Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez 1,6% moins de 1% des patients (3 /189373) dans les études cliniques et chez 8,3% 9,7 % des patients (3/3631) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4). Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition de la MAT, sans récurrence de celle-ci.</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>			
<p><u>Événements thrombotiques</u></p> <p>Des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez 1,1 % des patients (2/189) au cours des études cliniques et chez 5,6% des patients (2/36) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4).</p>	<p><u>Événements thrombotiques</u></p> <p>Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez 1,1% moins de 1 % des patients (2/189373) au cours des études cliniques et chez 5,6% 6,5 % des patients (2/3631) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. Un patient a repris le traitement par Hemlibra suite à la disparition des événements thrombotiques, sans récurrence de ceux-ci (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>			
<p><u>Réactions au site d'injection</u></p> <p>Des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment au cours des études cliniques. Toutes les réactions au site d'injection observées au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été considérées comme non graves et d'intensité généralement légère à</p>	<p><u>Réactions au site d'injection</u></p> <p>Des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment (20 %) au cours des études cliniques. Toutes les réactions au site d'injection observées au cours des études cliniques sur Hemlibra ont été considérées comme non graves et d'intensité légère à modérée.</p>	<p>Décision CE du 11 mars 2019</p>			

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
modérée. La plupart des réactions au site d'injection ont été résolues 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.	La plupart des réactions au site et 95 % ont été résolues sans traitement. Les symptômes associés aux réactions au site d'injection rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : érythème (11 %), douleur (4 %) et prurit (3 %) prurit (5,3%) et douleur (5,3 %) au site d'injection.	
<p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La population pédiatrique étudiée comprend un total de 95 patients, parmi lesquels 2 (2%) nourrissons (1 mois à < 2 ans), 55 (58%) enfants (≥ 2 ans à <12 ans) et 38 (40%) adolescents (≥ 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité d' Hemlibra a été globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.</p>	<p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La population pédiatrique étudiée comprend un total de 95107 patients, parmi lesquels 25 (25 %) nourrissons et jeunes enfants (1 mois à < 2 ans), 55 (581 %) enfants (≥ 2 ans à <12 ans) et 3847 (4044 %) adolescents (≥ 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité d' Hemlibra a été globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.</p>	Décision CE du 11 mars 2019
5.1. Propriétés pharmacodynamiques		
<p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>L'emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIII activé, nécessaire pour une hémostase efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, par conséquent il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.</p>	<p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>Emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure bispécifique, L'emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIII activé manquant, nécessaire pour une hémostase efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII, par conséquent il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.</p>	Décision CE du 11 mars 2019
<p><u>Immunogénicité</u></p> <p>Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, 189 patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab au cours des études cliniques. Quatre patients (2,1 %) ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-emicizumab, tous non neutralisants, dans les essais de phase I/II.</p>	<p><u>Immunogénicité</u></p> <p>Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, 189398 patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab au cours des études cliniques. Quatre patients (2,1 %) ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-emicizumab, tous non neutralisants, dans les essais de phase I/II. dans le cadre des essais cliniques HAVEN 1-4. Moins de 5 % des patients présentaient des anticorps anti-emicizumab et < 1 % des patients ont présenté des anticorps anti-emicizumab ayant un potentiel neutralisant (associé à une diminution de la pharmacocinétique). Une perte d'efficacité a été rapportée chez 1 patient sur 398.</p>	<p>Décision CE du 14 février 2019</p> <p>et</p> <p>Décision CE du 11 mars 2019</p>
En cas de signes cliniques de perte d'efficacité, un changement de traitement doit être envisagé.	En cas de signes cliniques de perte d'efficacité, un changement de traitement doit être envisagé.	Décision CE du 11

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
	<p><u>Population âgée</u></p> <p>L'utilisation d'Hemlibra chez les patients âgés de 65 ans et plus atteints d'hémophilie A est soutenue par les études HAVEN 1, HAVEN 3 et HAVEN 4 chez les adultes et les adolescents. D'après des données limitées, il n'existe pas de preuve indiquant une différence d'efficacité ou de tolérance chez les patients âgés de 65 ans ou plus.</p>	mars 2019
5.2 Propriétés pharmacocinétiques		
<p><u>Linéarité de dose</u></p> <p>L'emicizumab 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.</p>	<p><u>Linéarité de dose</u></p> <p>L'emicizumab 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 36 mg/kg, une fois par semaine après une administration sous-cutanée après la première dose d'Hemlibra. L'exposition ($C_{moy\ eq}$) de doses multiples est comparable entre 1,5 mg/kg/semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 mg/kg toutes les 4 semaines.</p>	Décision CE du 11 mars 2019
<p><u>Populations particulières</u></p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 59 enfants (âgés de moins de 12 ans) et 38 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 deux nourrissons (1 mois à <2 ans), 55 enfants (≥ 2 ans à <12 ans) et 3 adolescents (12 à 17 ans).</p> <p>L'âge n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab dans la population pédiatrique.</p> <p><i>Patients âgés</i></p> <p>L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus trois sujets âgés de 65 ans et 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</p>	<p><u>Populations particulières</u></p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus 5 nourrissons (âgés de 1 mois à <2 ans), 595 enfants (âgés de moins de 12 ans) et 3850 adolescents (âgés de 12 à 17 ans < 18 ans) atteints d'hémophilie A. Une analyse descriptive supplémentaire des données pharmacocinétiques recueillies dans le cadre de l'étude BH29992 a été réalisée chez deux nourrissons (1 mois à <2 ans), 55 enfants (≥ 2 ans à <12 ans) et 3 adolescents (12 à 17 ans).</p> <p>L'âge n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab dans la population pédiatrique.</p> <p><i>Patients âgés</i></p> <p>L'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population ayant inclus troistreize sujets âgés de 65 ans et plus (aucun sujet n'était âgé de plus de 77 ans). La clairance a augmenté biodisponibilité relative a diminué avec l'âge, mais aucune différence</p>	Décision CE du 11 mars 2019

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
<p>propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab entre les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus. [...]</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> [...]</p> <p>La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données disponibles sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Une insuffisance rénale légère n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab.</p> <p>[...]</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab n'a été réalisée. La plupart des patients présentant une hémophilie A dans l'analyse pharmacocinétique de population ont montré une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT ≤ LSN (limite supérieure à la normale), n = 113) ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine < 1,0 à 1,5 x LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, n = 17).</p>	<p>cliniquement importante n'a été observée dans les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab entre les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus. [...]</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> [...] Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la majorité des patients atteints d'hémophilie A présentaient une fonction rénale normale (N = 332 ; clairance de la créatinine [CLcr] ≥ 90 mL/min) ou une insuffisance rénale légère (N = 27 ; CLcr de 60-89 mL/min). L'insuffisance rénale légère n'a pas impacté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab. La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données disponibles sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'Hemlibra chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Une insuffisance rénale légère n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab. Il existe des données limitées concernant l'utilisation d'Hemlibra chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (seulement 2 patients présentant une CLcr de 30 à 59 mL/min), et aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. On ne peut pas conclure à l'impact de l'insuffisance rénale modérée et sévère sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab.</p> <p>[...]</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques d'emicizumab n'a été réalisée. La plupart des patients présentant une hémophilie A dans l'analyse pharmacocinétique de population ont montré une fonction hépatique normale (bilirubine et ASAT ≤ LSN (limite supérieure à la normale), N = 113300) ou une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ LSN et ASAT > LSN ou bilirubine de <1,0 à 1,5 x LSN, quelle que soit la valeur de l'ASAT, N = 1751). Seulement 6 patients présentaient une insuffisance hépatique modérée (1,5 x LSN < bilirubine ≤ 3 x LSN et quelle que soit la valeur de l'ASAT).</p>	

Ancien RCP	RCP en vigueur	Date du rectificatif
	<p data-bbox="1048 260 1093 288">[...]</p> <p data-bbox="1048 292 1424 320"><i>Autres populations particulières</i></p> <p data-bbox="1048 323 1872 531">La modélisation montre que des doses moins fréquentes chez des patients présentant une hypoalbuminémie et un faible poids corporel pour leur âge entraînent une plus faible exposition à l'emicizumab ; les simulations indiquent que ces patients bénéficieraient toujours d'un contrôle des saignements cliniquement significatif. Aucun patient présentant de telles caractéristiques n'a été inclus dans les essais cliniques.</p>	