

Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie

Propositions de la filière des maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO), du centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH) en collaboration avec le Groupe d'intérêt en hémostasie péri-opératoire (GIHP)

La mise à disposition d'Hemlibra® est récente et nécessite d'adapter les modalités de prise en charge en cas de saignement, de suspicion de saignement et lors de gestes invasifs réalisés en urgence ou programmée. Ceci impose la rédaction en concertation multidisciplinaire de propositions de prise en charge qui doivent régulièrement être adaptées aux données disponibles. Le texte suivant a été rédigé dans le but de guider la prise en charge des personnes atteintes d'hémophile A avec inhibiteur traitées par Hemlibra.

Préambule

- Hemlibra® est un anticorps monoclonal bispécifique « mimant », ou plutôt reproduisant dans une certaine mesure, l'activité du FVIII¹, et permettant de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur^{2,3}. C'est un médicament dont l'usage est exclusivement prophylactique
- Hemlibra® ne remplace pas le facteur VIII, dont il ne mime qu'imparfaitement l'activité coagulante. La protection conférée, bien que bonne, n'est donc que partielle, avec au mieux chez les malades traités un risque hémorragique équivalent à celui d'un hémophile mineur dont la concentration plasmatique de FVIII serait de l'ordre de 10% à 20%^{4,5}.
- Hemlibra® est administré par injections sous-cutanées hebdomadaires à la dose de 1,5 mg/kg après une période de 4 semaines avec une dose hebdomadaire de charge de 3 mg/kg^{6,5}. D'autres schémas d'administration plus espacés (toutes les 2 ou toutes les 4 semaines) ont été également évalués.
- Sa demi-vie d'élimination est de 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours (soit 5 demi-vies)^{7,8}.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire hormis la prise en compte du poids (pas d'adaptation à l'âge, la fonction rénale ou hépatique) et la concentration du médicament est stable une fois la phase de plateau atteinte. Peu de cas d'immunisation contre ce médicament ont été rapportés mais la réapparition chez un patient d'accidents hémorragiques qui avaient disparu doit faire craindre l'apparition d'un anticorps anti-médicament (ADA)⁹.
- Les patients traités par Hemlibra® ont *ex vivo* un TCA normal et une génération de thrombine accrue. Le raccourcissement du TCA n'est pas dose-dépendant. Il n'y a pas

de relation encore solidement démontrée entre l'augmentation de la génération de thrombine sous Hemlibra® et l'efficacité clinique.

- En cas de saignements intercurrents, l'utilisation chez les patients traités par Hemlibra® de concentrés de complexe prothrombique activé (CCPa) type FEIBA® à des doses supérieures à 100 U/kg pendant 24 heures ou plus a été associée à la survenue de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) et d'accidents thrombotiques veineux⁹.
- Aucun cas de thrombose ou de MAT n'a été rapporté jusqu'à présent après administration isolée de facteur VII activé recombinant (rFVIIa, eptacog alfa, NovoSeven®) par Hemlibra®¹⁰. Le recours au FEIBA® doit donc être réservé, sur avis du Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et dans ce cas seules des doses réduites seront prescrites.
- Afin de traiter d'éventuels accidents hémorragiques, les patients sous Hemlibra® ne doivent pas disposer à domicile (sauf cas très particuliers) de FEIBA® mais un accès en ambulatoire au rFVIIa (NovoSeven®) est possible.
- Certains patients sont considérés comme mauvais répondeurs au rFVIIa (NovoSeven®) ou aux concentrés de complexe prothrombique activé (CCPa) FEIBA®¹¹. Il a été proposé d'associer du rFVIIa (NovoSeven®) ou du CCPa (FEIBA®) à l'Hemlibra® selon la réponse biologique obtenue en génération de thrombine et selon la réponse antérieure du patient¹². Il n'existe cependant pas de données suffisantes actuellement pour généraliser cette attitude.

Les hémophiles A traités par Hemlibra® peuvent développer des manifestations hémorragiques aiguës, le plus souvent traumatiques, ou nécessiter une chirurgie en urgence pouvant nécessiter le recours à un traitement hémostatique complémentaire. Il n'y a en effet pas d'indication à effectuer des injections supplémentaires d'Hemlibra® dans ces situations. Ce médicament ne sera donc jamais initié dans un contexte d'urgence.

Prise en charge d'un accident hémorragique

Pour un patient traité par Hemlibra®, le traitement hémostatique complémentaire n'est pas systématique et dépendra de la nature et de la sévérité de l'accident hémorragique, des circonstances de survenue, la possibilité de le documenter par imagerie si nécessaire et des traitements symptomatiques envisageables de l'hémorragie (endoscopie, tamponnement, compression, chirurgie, embolisation...).

La concentration plasmatique d'Hemlibra® étant stable après le premier mois de traitement et la posologie n'ayant pas à être adaptée⁸, la date de la dernière injection d'Hemlibra® n'a *a priori* pas d'influence sur la couverture hémostatique du patient.

Contactez le Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques au sein duquel le patient est suivi. L'information est disponible sur la carte ou le carnet patient. Des contacts peuvent être trouvés sur le site MHEMO (<https://mhemo.fr>)

Le traitement et les médicaments prescrits seront définis selon la sévérité et le siège du saignement, selon la réponse hémostatique obtenue et en recherchant à garantir un rapport bénéfique/risque optimal. Ainsi, 3 niveaux de traitement peuvent être proposés.

1^{er} niveau de traitement

Acide tranexamique

- En cas d'hémorragies muqueuses isolées un traitement par acide tranexamique seul aux posologies habituelles (2 à 4g/24h PO réparties en 3 ou 4 prises chez l'adulte et 20mg/kg sur 24h réparties en 3 ou 4 prises chez l'enfant à partir de 1 an) est proposé.

rFVIIa, eptacog alfa (activé) (NovoSeven®)

- Si un traitement hémostatique complémentaire est nécessaire du fait de la mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel, le médicament de première intention est le rFVIIa (NovoSeven®) à la posologie de 90 µg/kg ; des doses inférieures par exemple 45 µg/kg telles que proposées par certains auteurs¹³, pourraient en théorie être aussi efficaces, mais il y a peu de données cliniques disponibles à ce jour.
- La première injection peut être effectuée à domicile après avis médical du CRC, éventuellement en lien avec les équipes médicales d'urgence intervenant au domicile
- L'instauration d'un traitement par rFVIIa (NovoSeven®) chez un patient sous Hemlibra® nécessite un suivi clinique et biologique rapproché, et donc une hospitalisation, afin de ré-évaluer dans les 2 ou 3 heures la nécessité d'une 2^{ème} injection. Cette hospitalisation est a fortiori nécessaire si plusieurs doses sont envisagées.
- La fréquence et la durée du traitement par rFVIIa (NovoSeven®) seront adaptées à la gravité de la situation médicale. Un espacement des injections doit être envisagé dès que la situation clinique le permet.
- L'acide tranexamique peut être associé au rFVIIa (NovoSeven®).

2^{ème} niveau de traitement

- En cas d'inefficacité du rFVIIa (NovoSeven®) (persistance d'un saignement malgré 3 injections à 2 ou 3 heures d'intervalle à la posologie de 90 µg/kg) associé à l'acide tranexamique et d'un titre d'inhibiteur anti-FVIII faible (< 5 UB/ml) recherché par une technique adaptée utilisant des réactifs bovins, un traitement par FVIII humain peut être envisagé en respectant un délai de 2 à 3 heures après arrêt du rFVIIa (NovoSeven®). Cette recherche qui n'est pas effectuée dans tous les centres doit faire partie du suivi des patients avec inhibiteurs traités par Hemlibra®. Le suivi des

concentrations plasmatiques de FVIII doit être réalisé à l'aide d'une méthode de dosage chromogénique avec emploi d'un réactif contenant des facteurs de coagulation bovins (pas d'interférence avec la présence d'Hemlibra®). Les dosages de FVIII par méthode chromométrique (ou tout autre test chromométrique basé sur le TCA) ou par méthode chromogénique utilisant des réactifs d'origine humaine sont ininterprétables sous Hemlibra®.

- L'Obizur® (FVIII recombinant porcin) n'a pas l'AMM dans cette indication.

3^{ème} niveau de traitement

- En cas d'inefficacité du rFVIIa (NovoSeven®) (persistance d'un saignement malgré 3 injections à 2 ou 3 heures d'intervalle à la posologie de 90 µg/kg), et d'impossibilité d'utiliser le FVIII, après réévaluation de l'intérêt d'une embolisation, le FEIBA® peut être prescrit sous stricte surveillance clinique et biologique, nécessitant impérativement une hospitalisation
- La première dose de FEIBA® ne doit pas dépasser 50 U/kg. Une dose initiale de 25 U/kg peut être suffisante. En cas d'inefficacité, une seconde dose de FEIBA® pourra être proposée au moins 12h après en veillant à ne jamais dépasser une dose maximale de 100 U/kg sur 24h. Compte tenu de la synergie d'action entre FEIBA® et l'Hemlibra®, la dose de FEIBA® doit en effet être inférieure à celle utilisée chez l'hémophile A avec inhibiteur en l'absence de prophylaxie par Hemlibra®.
- Une surveillance des LDH, de la fonction rénale, de l'haptoglobine et du frottis sanguin avec la recherche de schizocytes est alors indispensable (pour détecter une microangiopathie thrombotique). Le suivi des D-Dimères paraît peu fiable dans ce contexte pour détecter une complication thrombotique.

Prise en charge d'une chirurgie ou d'une procédure invasive en urgence ou programmée en association avec les centres de référence des maladies hémorragiques

Compte tenu de la demi-vie très longue d'Hemlibra®, il est inutile et illusoire d'interrompre ce traitement avant un geste invasif ou une intervention chirurgicale. L'Hemlibra®, y compris à concentration plasmatique très faible, entraîne un raccourcissement du TCA (devenant le plus souvent normal ou subnormal) alors qu'il ne corrige que partiellement l'hémostase. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Hemlibra®, cet effet sur le TCA peut persister jusqu'à 6 mois après la dernière administration d'Hemlibra®.

A ce jour et en raison de manque de données sur la réelle persistance du risque hémorragique, les anesthésies loco-régionales neuraxiales (péridurale et rachidienne), sont généralement contre-indiquées.

Chirurgie à risque hémorragique mineur

Pour les actes à risque hémorragique jugé mineur (liste non exhaustive):

- accès vasculaires compressibles (insertion ou retrait)
- avulsion dentaire simple (<3 dents) / soins dentaires

○ endoscopies sans biopsies,
et en l'absence de risque hémorragique surajouté (par exemple abcès dentaire, ré-intervention multiple sur un site de chambre implantable), il est envisageable de ne pas prescrire de médicament hémostatique supplémentaire comme le rFVIIa (NovoSeven®). Cette attitude d'abstention doit être privilégiée après évaluation du risque lié à la procédure envisagée chez ce patient par l'équipe en charge du patient (CRC, anesthésiste-réanimateur et chirurgien).

L'acide tranexamique doit être systématiquement prescrit pour les procédures dentaires (per os et en bain de bouche).

En cas de saignement post-opératoire jugé anormal le traitement de première intention est le rFVIIa à la posologie initiale de 90 µg/kg à renouveler selon la situation clinique. La fréquence et la durée du traitement par rFVIIa seront adaptées à la situation clinique. Un espacement des injections doit être envisagé dès que celle-ci le permet

Chirurgie à risque hémorragique majeur

En l'absence de données suffisantes relatives à la chirurgie sous Hemlibra®, toute chirurgie non mineure est considérée majeure.

Les trois niveaux de traitement sont identiques à celles des accidents hémorragiques.

1^{ère} niveau de traitement

rFVIIa (NovoSeven®)

Le traitement de première intention est le rFVIIa à la posologie de 90 µg/kg en renouvelant les injections post-opératoires toutes les 2 heures puis en espaçant progressivement les intervalles entre les injections. L'acide tranexamique peut être associé au rFVIIa.

2^{ème} niveau de traitement

Les FVIII peuvent être utilisés si le titre d'inhibiteur anti-FVIII est faible au moment du geste (< 5UB/mL). Il est donc important de disposer dans le cadre d'une chirurgie d'un titrage récent de l'inhibiteur qui doit reposer sur une méthode de Bethesda chromogénique utilisant des réactifs d'origine bovine (insensibles à l'interférence de l'Hemlibra®).

3^{ème} niveau de traitement

- En cas d'inefficacité du rFVIIa (NovoSeven®) et d'impossibilité à utiliser le FVIII, le FEIBA® peut être prescrit à posologie **réduite (toujours <100 U/kg/24H)** sous stricte surveillance clinique et biologique.
- La première dose ne doit pas dépasser 50 U/kg, et 25 U/kg peuvent suffire. Le traitement sera ensuite poursuivi en veillant à ne jamais dépasser 100 U/kg/24h.
- Une surveillance des LDH, de la fonction rénale, de l'haptoglobine et du frottis sanguin avec la recherche de schizocytes est alors indispensable (pour détecter une

MAT). Le suivi des D-Dimères parait peu fiable dans ce contexte pour détecter une complication thrombotique.

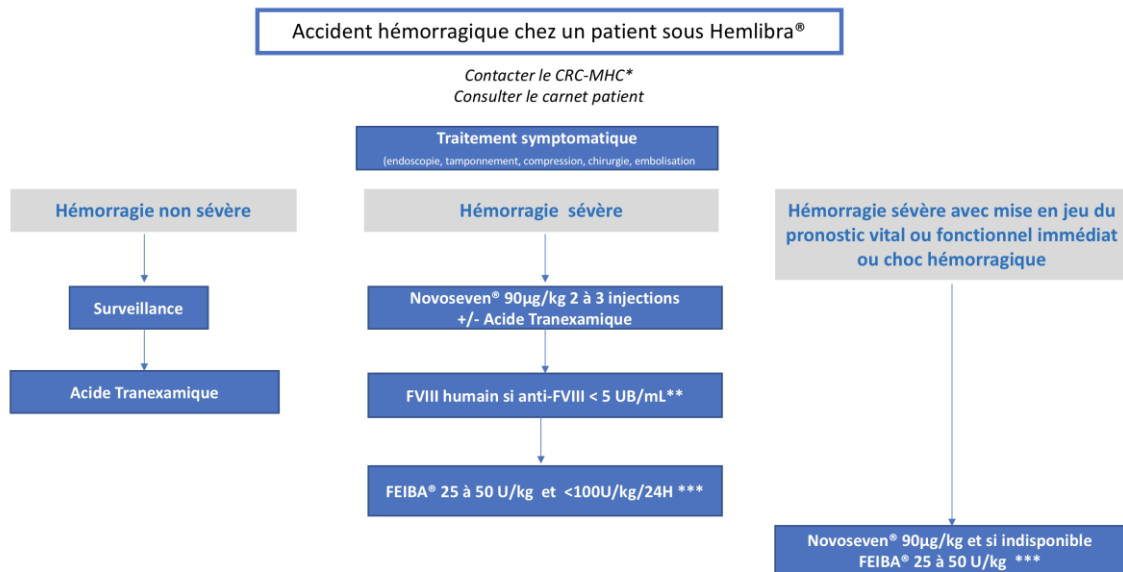
Modifications des tests d'hémostase sous Hemlibra®

L'emicizumab n'a pas besoin d'être activé par la thrombine et son effet sur le raccourcissement du TCA est plus prononcé que celui du facteur FVII. Les mesures de l'activité du FVIII et de l'inhibiteur du FVIII basées sur le TCA sont influencées par la présence d'emicizumab^{14,15}. Tous les tests de coagulation conventionnels basés sur le TCA sont affectés par la présence d'emicizumab, ce qui doit être prise en compte lors de l'interprétation des résultats (tableau 1).

Table 1: Influence d'Hemlibra® sur différents tests d'Hémostase

Tests affectés	Tests non affectés
TCA et tous les tests basés sur le TCA (raccourcissement)	Fibrinogène
Recherche et titrage d'inhibiteurs anti FVIII	Temps de Quick
Dosage chronométrique en un temps du FVIII	Dosage des facteurs du complexe prothrombinique (FII, V, VII, X)
Dosage chromogénique du FVIII (et du FIX) avec réactifs humains (augmentation non proportionnelle)	Dosage chromogénique du FVIII avec réactifs bovins
Dosages des facteurs IX, XI, XII (augmentation non proportionnelle)	Recherche et titrage d'inhibiteurs anti FVIII par une méthode chromogénique utilisant des réactifs bovins
Recherche d'ACC type lupique	Temps de Thrombine
Mesure de l'ACT (raccourcissement)	Activité anti-Xa
	Antithrombine
	DDimères et autres tests immunologiques (ELISA, ELFA...)

Figure 1 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte d'hémorragie

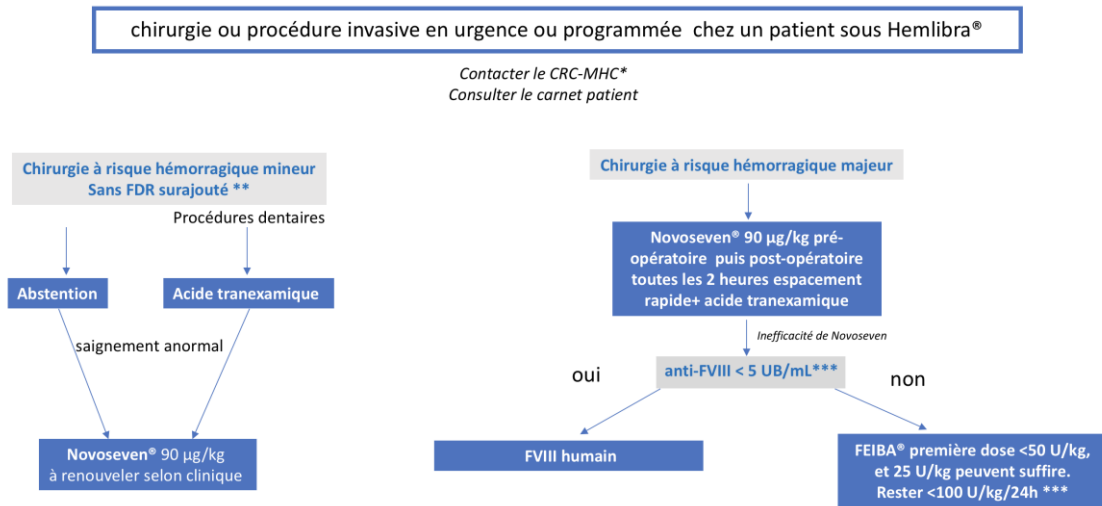


*Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques

** 2 à 3 heures après arrêt du NovoSeven®

***surveillance des LDH, de la fonction rénale, de l'haptoglobine et du frottis sanguin avec la recherche de schizocytes

Figure 2 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie



*Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques

** accès vasculaires compressibles, avulsion dentaire unique simple ,dentaires, endoscopies sans biopsies

*** par une méthode chromogénique utilisant des réactifs bovins

****surveillance des LDH, de la fonction rénale, de l'haptoglobine et du frottis sanguin avec la recherche de schizocytes

Références

1. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat. Med.* 2012;18(10):1570–1574.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(9):809–818.
3. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(9):811–822.
4. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463–2468.
5. Kotani N, Yoneyama K, Kawakami N, et al. Relative and Absolute Bioavailability Study of Emicizumab to Bridge Drug Products and Subcutaneous Injection Sites in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;
6. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood.* 2019;133(5):399–406.
7. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016;127(13):1633–1641.
8. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1123–1134.
9. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of emicizumab in people with hemophilia A: results from the HAVEN 1-4 studies. *Blood.* 2018;132:633.
10. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, et al. Safety analysis of concomitant use of rFVIIa and emicizumab in congenital haemophilia A with inhibitors: Experience from the haven clinical programme. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2019;25(S1):31.
11. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546–551.
12. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, et al. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica.* 2018;103(4):e181–e183.
13. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia.* 2018;24(3):344–347.
14. Shima M. Emicizumab prophylaxis overcomes factor VIII inhibitors in Hemophilia A. *J. Pediatr.* 2017;190:287–290.
15. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, et al. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(7):1383–1390.

Rédacteurs

Sophie Susen (MHEMO, GIHP), Yves Gruel (MHEMO, GIHP), Claude Négrier (MHEMO, CRH)

Relecteurs

CRH

Hervé Chambost
Valérie Chamouard
Annie Harroche
Bénédicte Wibaut

MHEMO

Emmanuelle Jeanpierre
Jenny Goudemand
Antoine Rauch

GIHP

Pierre Albaladejo
Annie Borel-Derlon
Pierre Fontana
Anne Godier
Yves Gruel
Dominique Lasne
Thomas Lecompte
Grégoire Le Gal
Stéphanie Rouillet
Pierre-Marie Roy
Pierre Sié
Jean-François Schved