



Actualités CRMW

22/11/2022

Ordre du jour

Points sur la Base de Données du CRMW

Présentation des nouveaux formulaires d'inclusion

Observatoire du médicament

Elearning et ETP

Projets

Questions et discussion

S.Susen / J.Goudemand

E.Jeanpierre

V.Chamouard

Y.Repessé

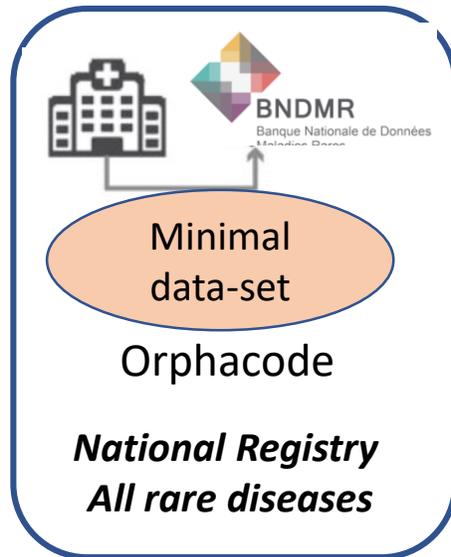
S.Susen/A.Rauch



Point sur la Base de Données du CRMW

French registries on VWD

Launched in 2011



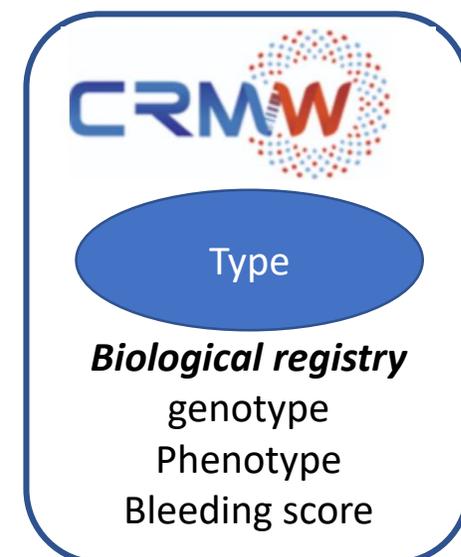
n ≈ 5000 VWD

Launched in 2003



n ≈ 3300 VWD

Launched in 2006



n ≈ 4000 VWD



Lille

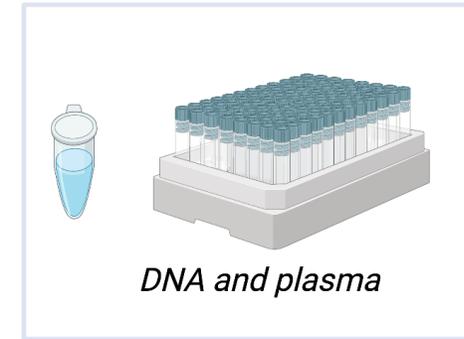
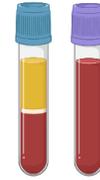
Nantes

VWF analysis
Concentration (M) graph and VWF activity assay strip

VWF sequencing
Sanger sequencing chromatogram

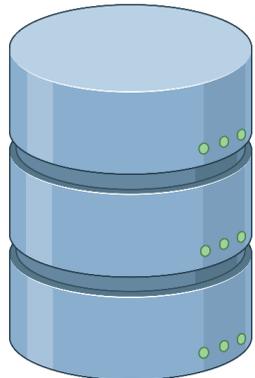
Bleeding score
Clipboard icon with checklist

Typing/subtyping
Pie chart showing subtypes: 1, 2A, 2B, 2M, 2N, 3

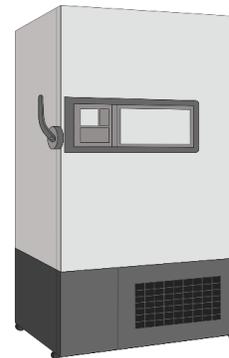


Database

Biobank



+



Conclusion on VWD



Mise à jour réglementaire de la base de données et de la biobanque du CRMW

Evolution de la BDD « soin »

- Choix du logiciel progeny pour la gestion des inclusions/arbres généalogiques et intégration des compte-rendus
- Hébergé par le CHU de Lille
- Impose monitoring de la base



Evolution de la BDD « recherche »

- Mise à jour et **mise en conformité avec le référentiel EDS** publié en Q4 2021
- Démarches réglementaires effectuées
- Nécessité de recours à un hébergeur de données de santé (HDS)
- Marché public en cours
- **Accès pour travaux de recherche par une « bulle sécurisée »**



Financement = MIG – CRMR Lille

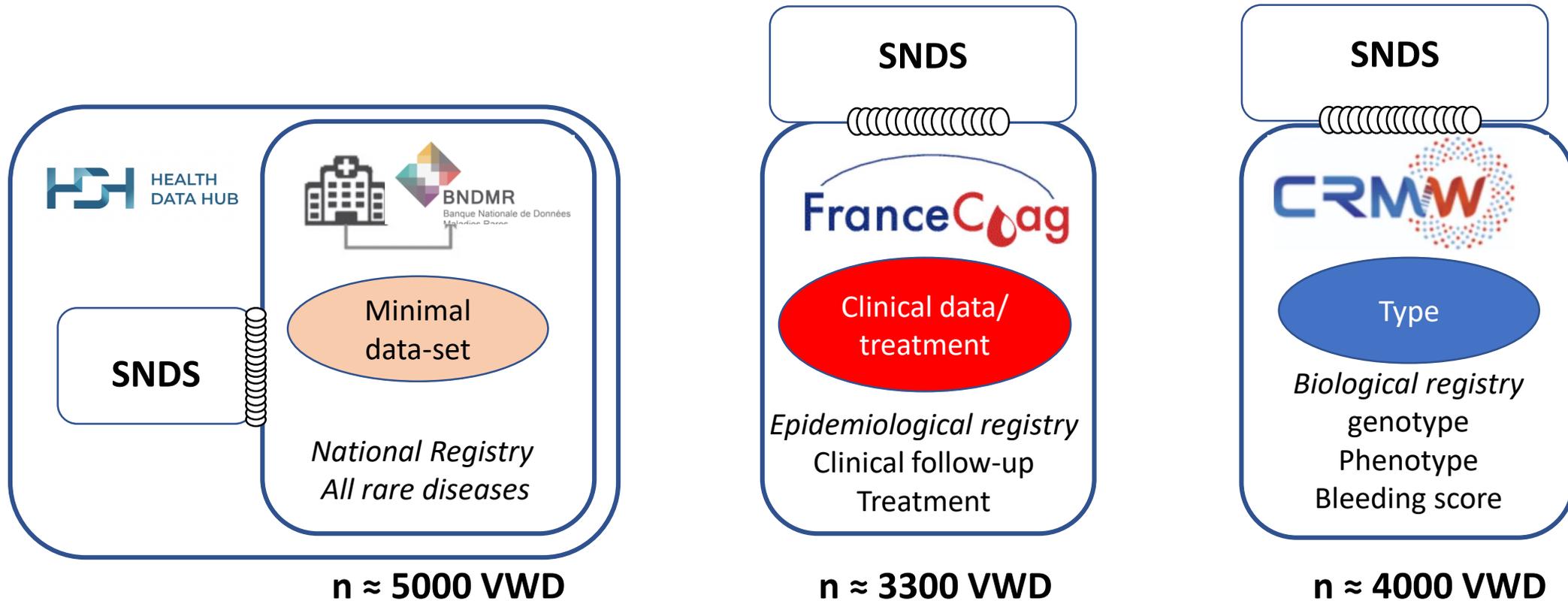
La gouvernance EDS

COPIL	
Coordonnateur de la filière MHEMO	S Susen
Représentant du coordonnateur du CRMW	A Rauch /C Paris
Coordonnateurs des sites constitutifs	A Veyradier /Y Repessé/ <i>M Trossaërt</i>
Représentant des CRC	S Castet
Représentant des équipes de recherche	C Denis
Représentant de l'association de patients	N Giraud
Représentants des laboratoires Willebrand du CRMW	P Boisseau C Ternisien C Zawadzki E Jeanpierre
Représentant du conseil scientifique Mhemo-FranceCoag	J Goudemand
Méthodologiste	J Labreuche
Représentant interopérabilité des bases de données	S Vanderziepe
Représentant des ARCs	C Marichez

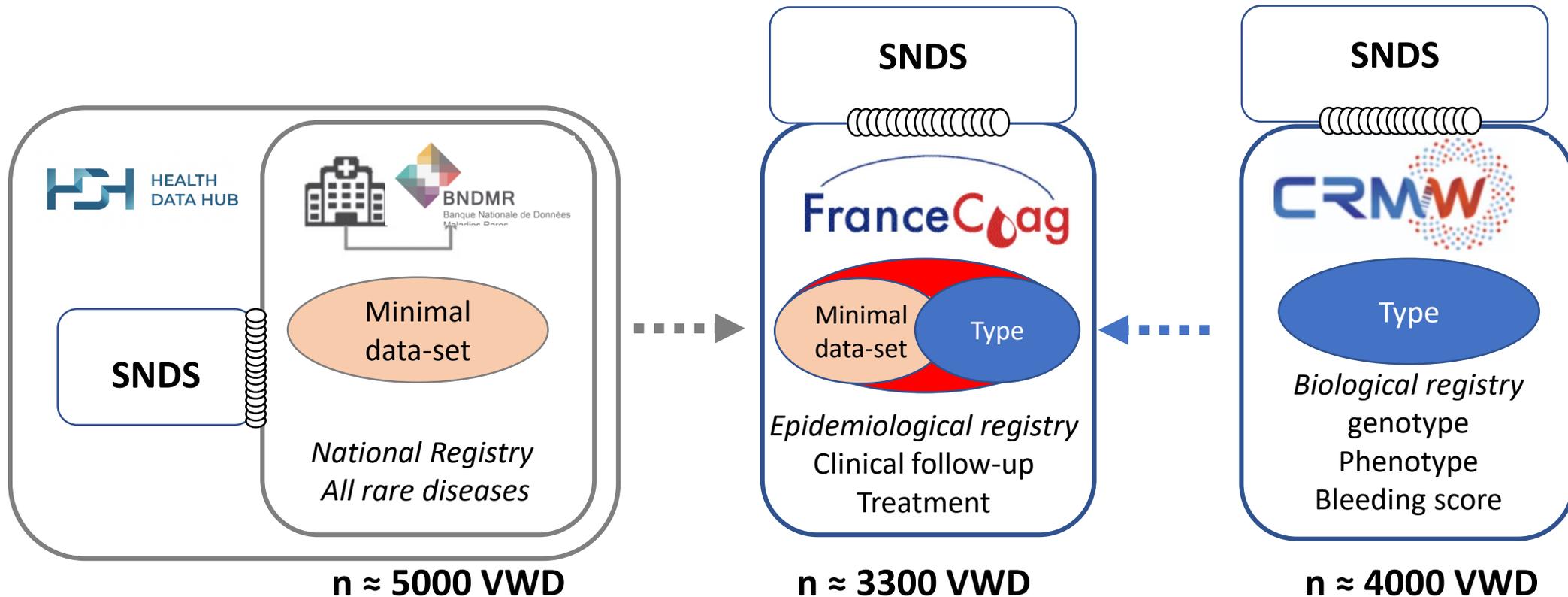
La gouvernance EDS

Conseil Scientifique	
Coordonnateur de la filière MHEMO	S Susen
Représentant du coordonnateur du CRMW	A Rauch/ C Paris
Coordonnateurs des sites constitutifs	A Veyradier /Y Repessé/ <i>M Trossaërt</i>
Représentant des CRC	S Castet
Représentant des équipes de recherche	C Denis / P Lenting
Représentant de l'association de patients	N Giraud
Représentants des laboratoires Willebrand du CRMW	P Boisseau. C Ternisien C Zawadzki E Jeanpierre
Personne indépendante du traitement des données	DA Tregouet
Représentant du conseil scientifique Mhemo-FranceCoag	J Goudemand
Méthodologiste	J Labreuche
Représentant des ARCs	C Marichez
Représentant du comité d'éthique	L Delassus

Interoperability of French registries on VWD

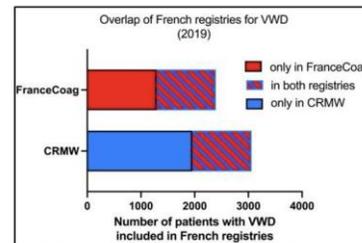
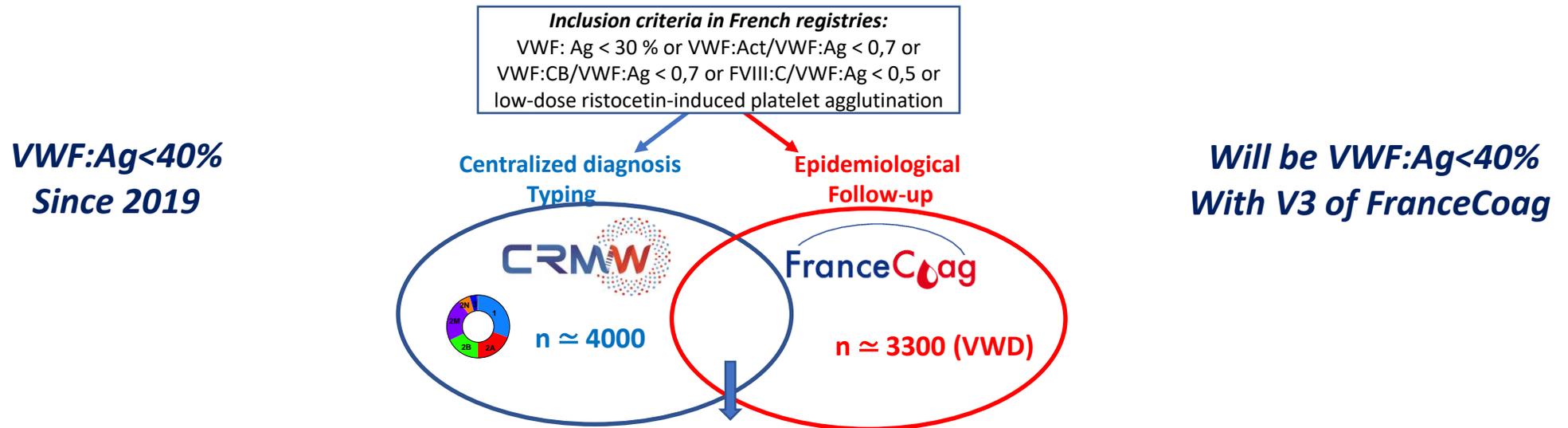


Interoperability of French registries on VWD



Intégration du type de maladie de Willebrand dans FranceCoag

Faisabilité de l'appariement probabiliste en cours d'analyse pour définition des critères d'appariement



Improving VWD characterization in FranceCoag



Improving VWD characterization in FranceCoag



*Patients included
in CRMW only*

*Patients included
in both registries*

*Information
Given to centers
by CRMW*

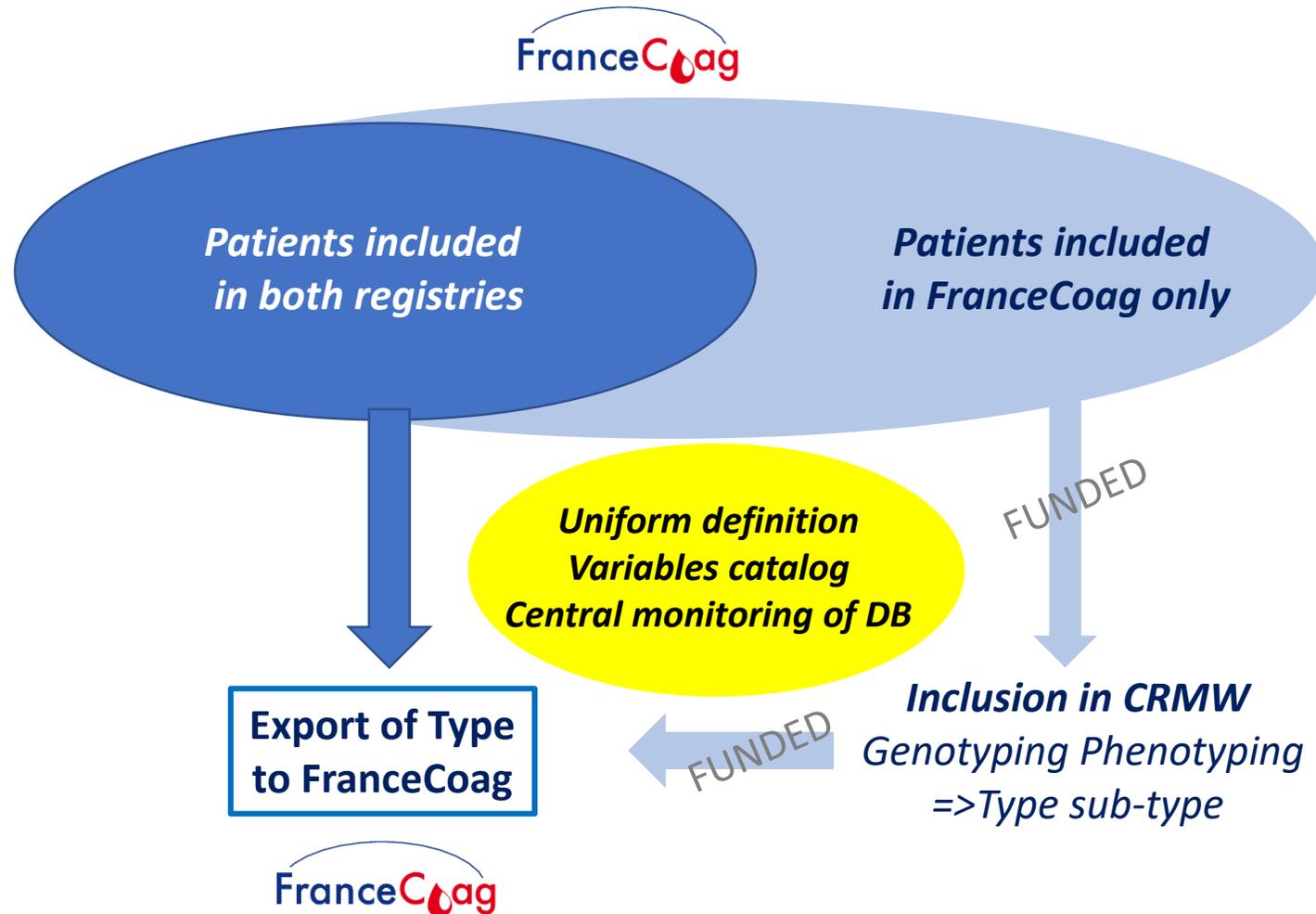
*Inclusion in FranceCoag
According to V3 criteria*

*Uniform definition
Variables catalog
Central monitoring of DB*

**Export of Type
to FranceCoag**



Improving VWD characterization in FranceCoag

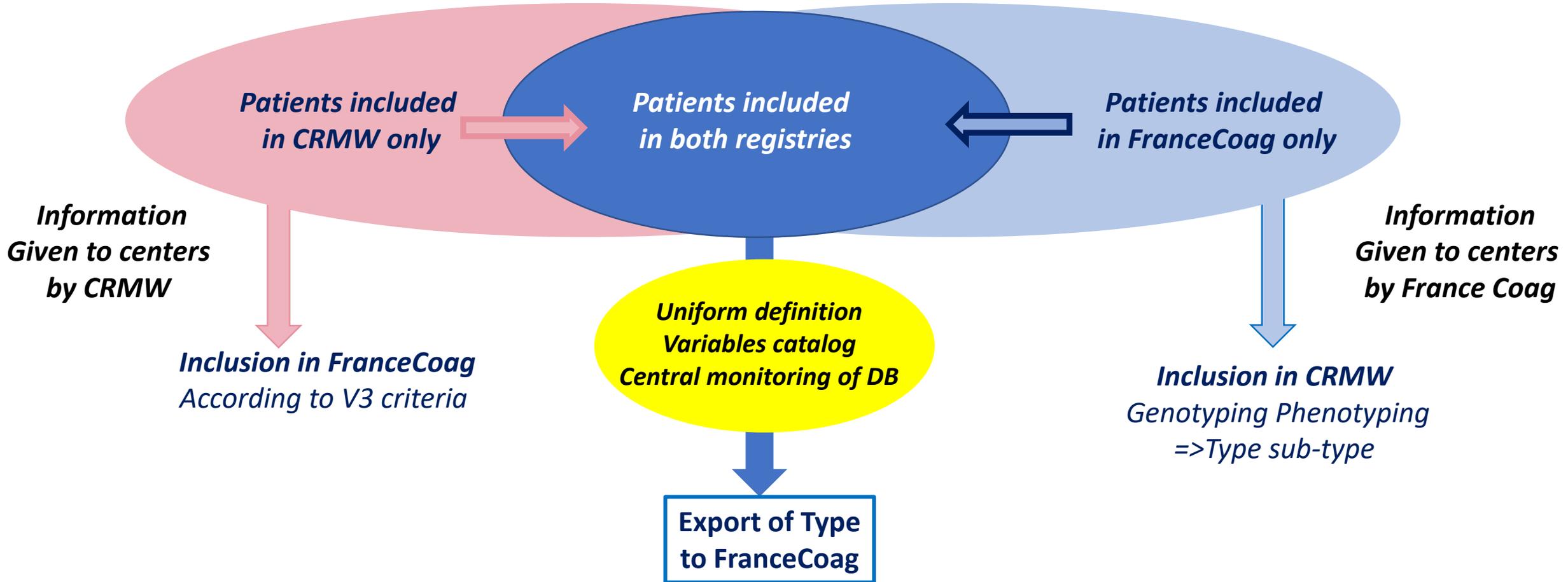


blood sampling for:

VWF sequencing
VWF phenotyping

Or transmission of the sequencing results
and blood sampling for VWF phenotyping

Improving VWD characterization in FranceCoag



CRMW: Processus

Inclusion

Génotypage
Nantes/Lille

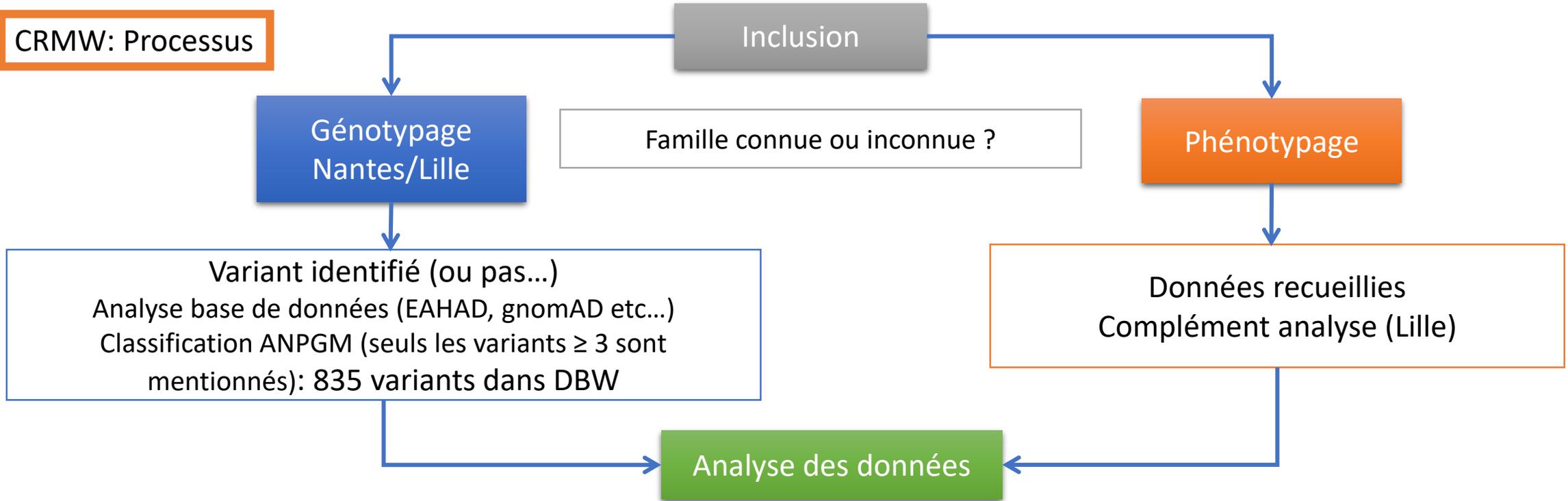
Famille connue ou inconnue ?

Phénotypage

Variant identifié (ou pas...)
Analyse base de données (EAHAD, gnomAD etc...)
Classification ANPGM (seuls les variants ≥ 3 sont
mentionnés): 835 variants dans DBW

Données recueillies
Complément analyse (Lille)

Analyse des données



CRMW: Processus

Inclusion

Génotypage
Nantes/Lille

Famille connue ou inconnue ?

Phénotypage

Variant identifié (ou pas...)
Analyse base de données (EAHAD, gnomAD etc...)
Classification ANPGM (seuls les variants ≥ 3 sont mentionnés): 835 variants dans DBW

Données recueillies
Complément analyse (Lille)

Analyse des données

Variants bien connus
(délétère ou polymorphisme)

Variants inconnus ou rares

Phénotype en adéquation ?

OUI:
classification établie

NON: disparité constatée

Poursuivre analyse moléculaire: autre variant ?
ou plasmatique: technique ?
Classification établie

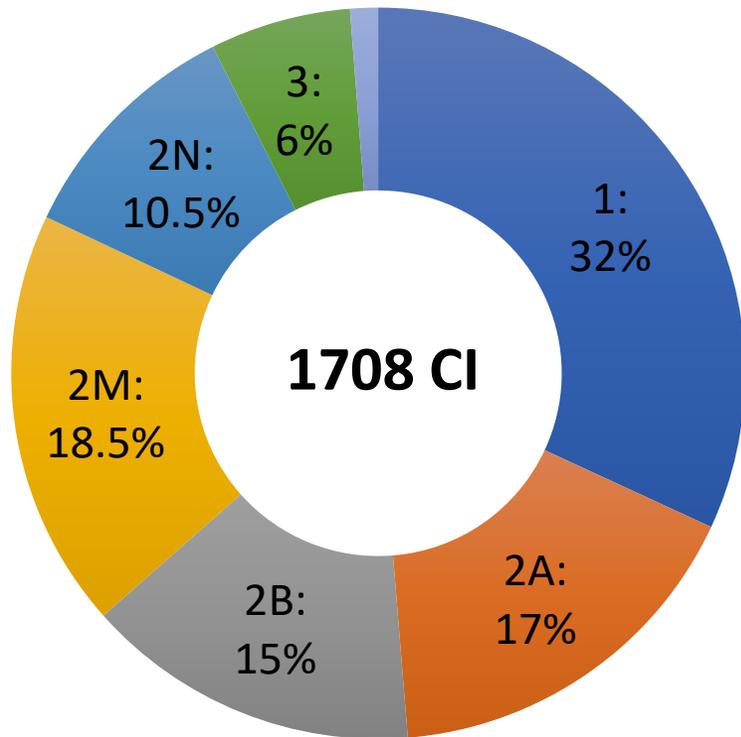
Déjà retrouvé:
Nouvelle analyse des dossiers
Cohérence ?

Inconnu:
Variant ou polymorphisme ?
Complément phénotype

Classification proposée MAIS reclassification ultérieure possible et reprise des compte rendus



Base de données CRMW
15/11/2022



4077
inclusions

En attente résultats ou prélèvements : 58

Sujets sains ou asymptomatiques (apparentés sains etc.): 179

VWD constitutionnel exclu: 278

VWD improbable* ou possible**: 145

Transmetteurs formes récessives: 106

3311
sujets VWD classés
(1708 familles)

*: VWF:Ag > 50%; pas de variant ou variant peu délétère
**: VWF:Ag 30-50%; pas de variant

Evolution de la base de données du CRMW depuis 2016

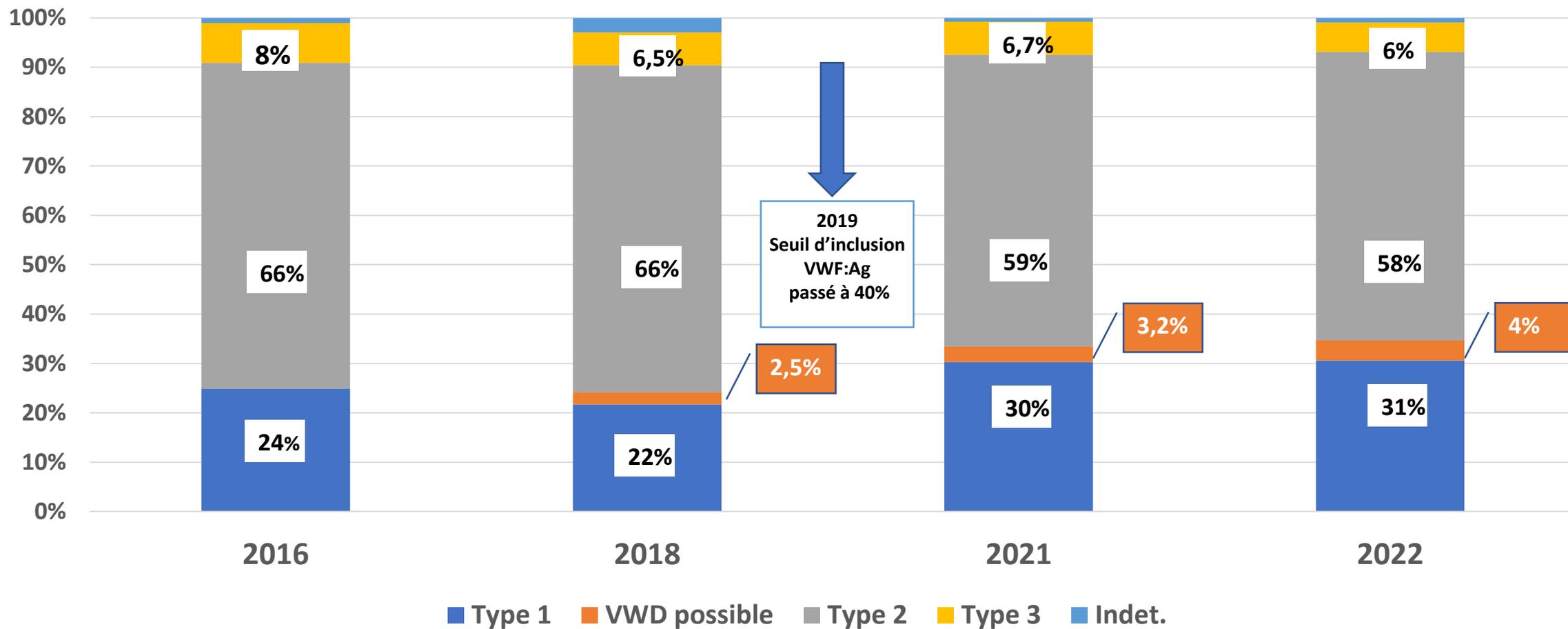
Nbre cas index classés:

670

1189

1549

1708





Nouveaux formulaires d'inclusion des patients dans le CRMW

CENTRE DE REFERENCE DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

Critères d'étude de la maladie de Willebrand

dans le cadre du centre de référence

Forme constitutionnelle



Les patients susceptibles d'être inclus doivent avoir les caractéristiques biologiques suivantes (au moins 2 déterminations à 2 dates différentes) :

TYPE 3 :

- VWF:Ag et VWF:RCo < 5%

TYPE 2 :

- Pour une suspicion de 2A ou de 2M :

- ✓ Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (RIPA) diminuée pour des concentrations de 1,2 à 1,5 mg/ml

- ✓ et/ou VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7

- Pour une suspicion de 2B :

- ✓ Thrombopénie inexpliquée

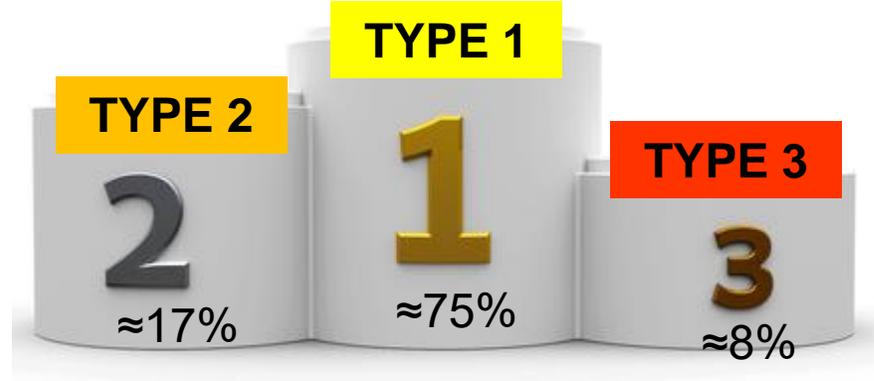
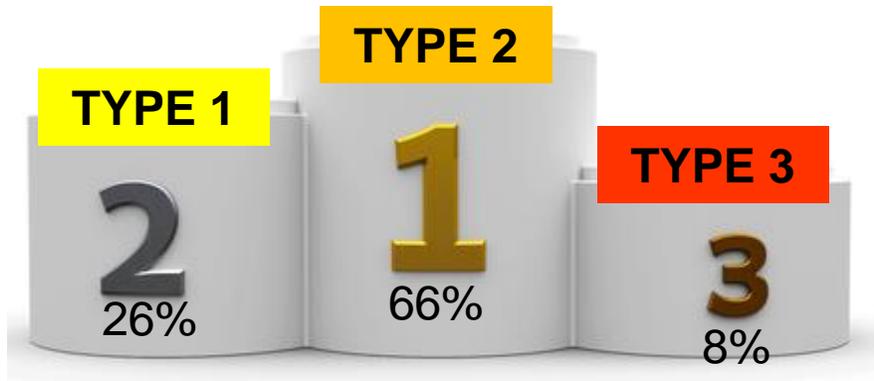
- ✓ et/ou RIPA positive < 0,8 mg/ml (quel que soit le ratio VWF:RCo/VWF:Ag)

- Tout patient avec un ratio VWF:CB/VWF:Ag < 0,7

- Pour une suspicion de 2N : FVIII:C/VWF:Ag < 0,5 ; cependant, le centre de référence de la maladie de Willebrand n'a pas vocation à réaliser le VWF:FVIII:B chez tous les patients pour lesquels se pose le diagnostic différentiel hémophilie A et maladie de Willebrand de type 2N, et le VWF:FVIII:B peut être réalisé par plusieurs laboratoires en dehors du centre de référence ; par contre celui-ci a vocation à confirmer le diagnostic par une étude de génétique moléculaire.

TYPE 1 :

- VWF:Ag < 30% (en l'absence des critères précédents)



Littérature

Veyradier A, *Medicine (Baltimore)* 2016

James PD, *Blood* 2007

James PD, *Genet Med* 2011

Problématique des « LOW Willebrand »

- Présence de réel Willebrand modéré avec variation de séquence, réalisation des tests de seconde intention
- PNDS: consultation spécialisée pour taux VWF < 50%
- Adéquation avec critères de la V3 France Coag (VWF:Ag<40%)

Problématique de la p.D1472H (c.4414G>C, exon)

altère la liaison du VWF à la ristocétine

Aucun retentissement *in vivo*

- Europe : 8.6%
- Africain and Afro-American : 50.5%
- Asie: 12.2%

Problématique des LOW Willebrand/VWD 1

- Présence de réel Willebrand modéré avec variation de séquence, réalisation des tests de seconde intention
- PNDS: consultation spécialisée pour taux VWF < 50%
- Adéquation avec critères de la V3 France Coag (VWF:Ag<40%)



Inclusion de patients TYPE 1 :

VWF:Ag \leq **40%**

Problématique des LOW Willebrand

- Adéquation avec critères de la V3 France Coag (<40%)
- Présence de réel Willebrand modéré avec variation de séquence, réalisation des tests de seconde intention
- PNDS: consultation spécialisée pour taux VWF < 50%

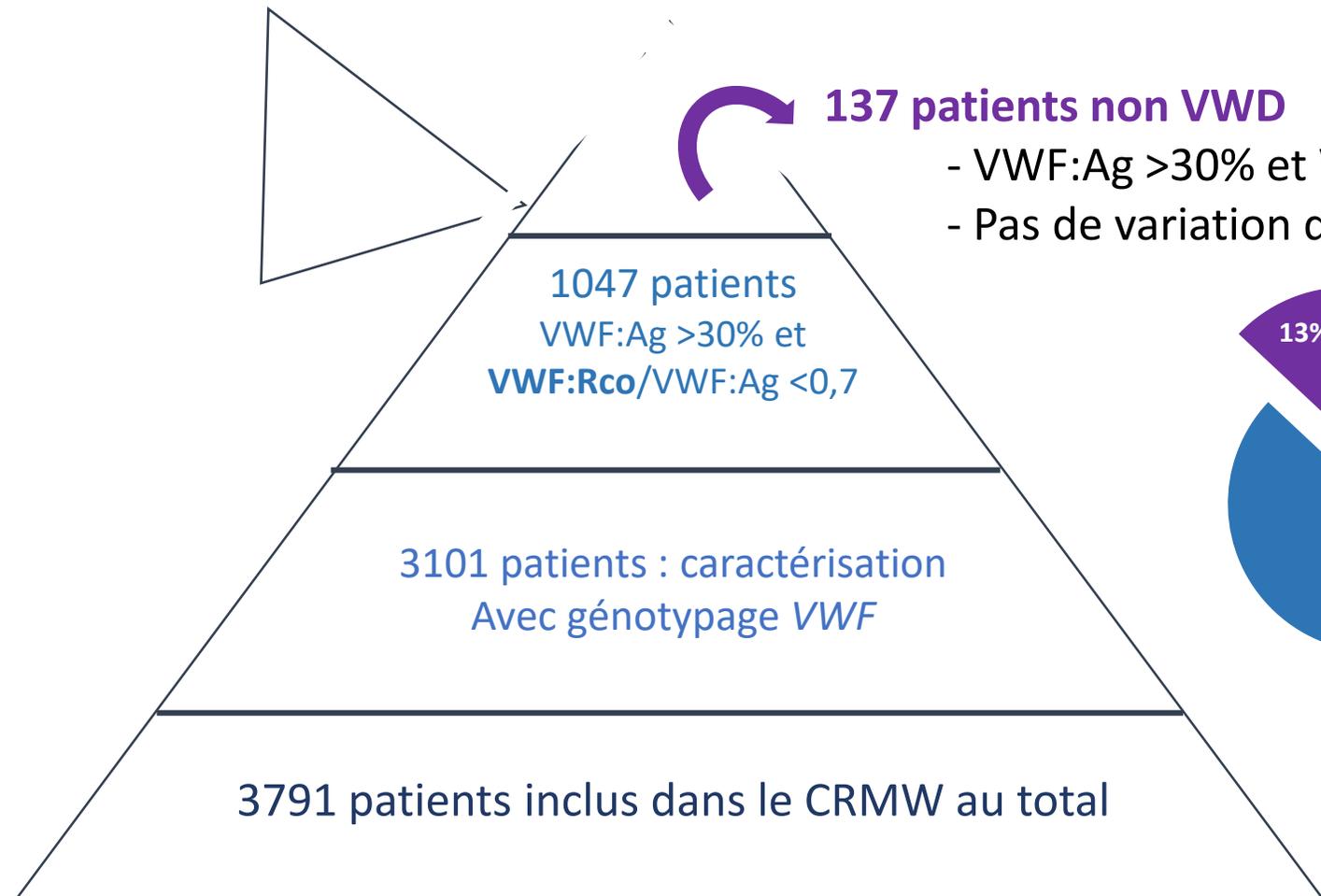
Problématique de la p.D1472H (c.4414G>C, exon)

altère la liaison du VWF à la ristocétine

Aucun retentissement *in vivo*

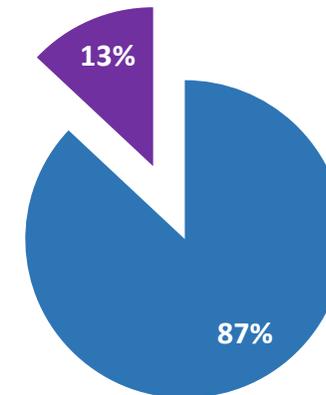
- Europe : 8.6%
- Africain and Afro-Américain: 50.5%
- Asie: 12.2%

CRMW database (Oct 2019)



137 patients non VWD

- VWF:Ag >30% et VWF:RCo/VWF:Ag <0,7
- Pas de variation de séquence patho dans le VWF



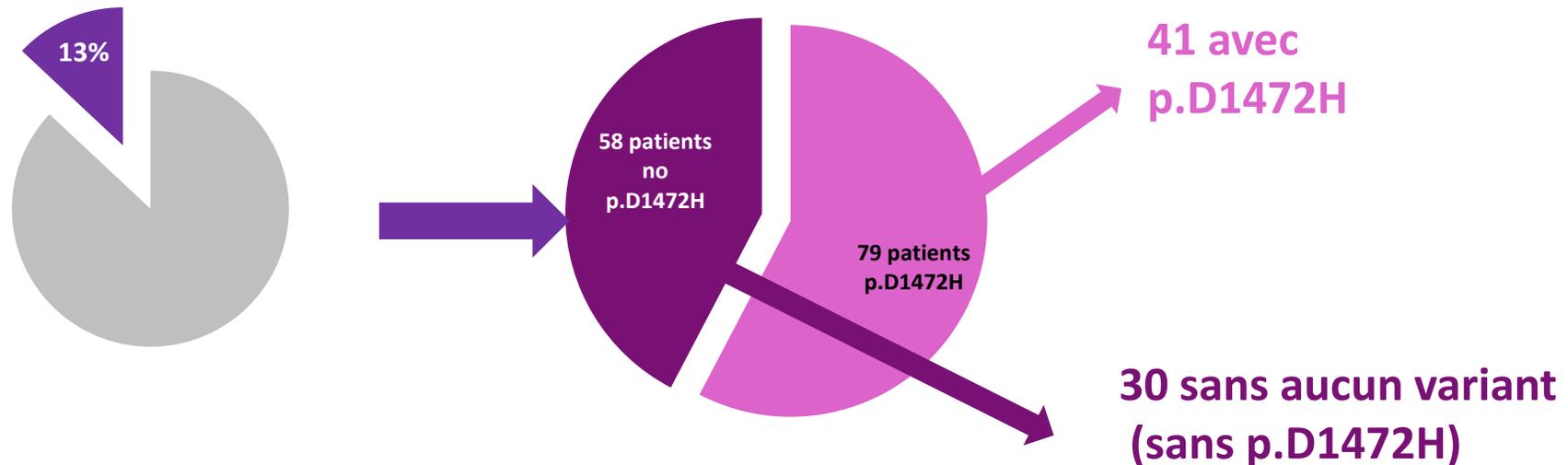
F. Lassalle; Glasgow ECTH 2019

Population sélectionnée

137 patients non VWD:

- VWF:Ag >30% et ratio VWF RCo/VWF:Ag < 0.7
- pas de variation de séquence patho dans VWF

71 patients retestés
(VWF:Ag et VWF:GpIbM)



F. Lassalle; Glasgow ECTH 2019

Conclusion

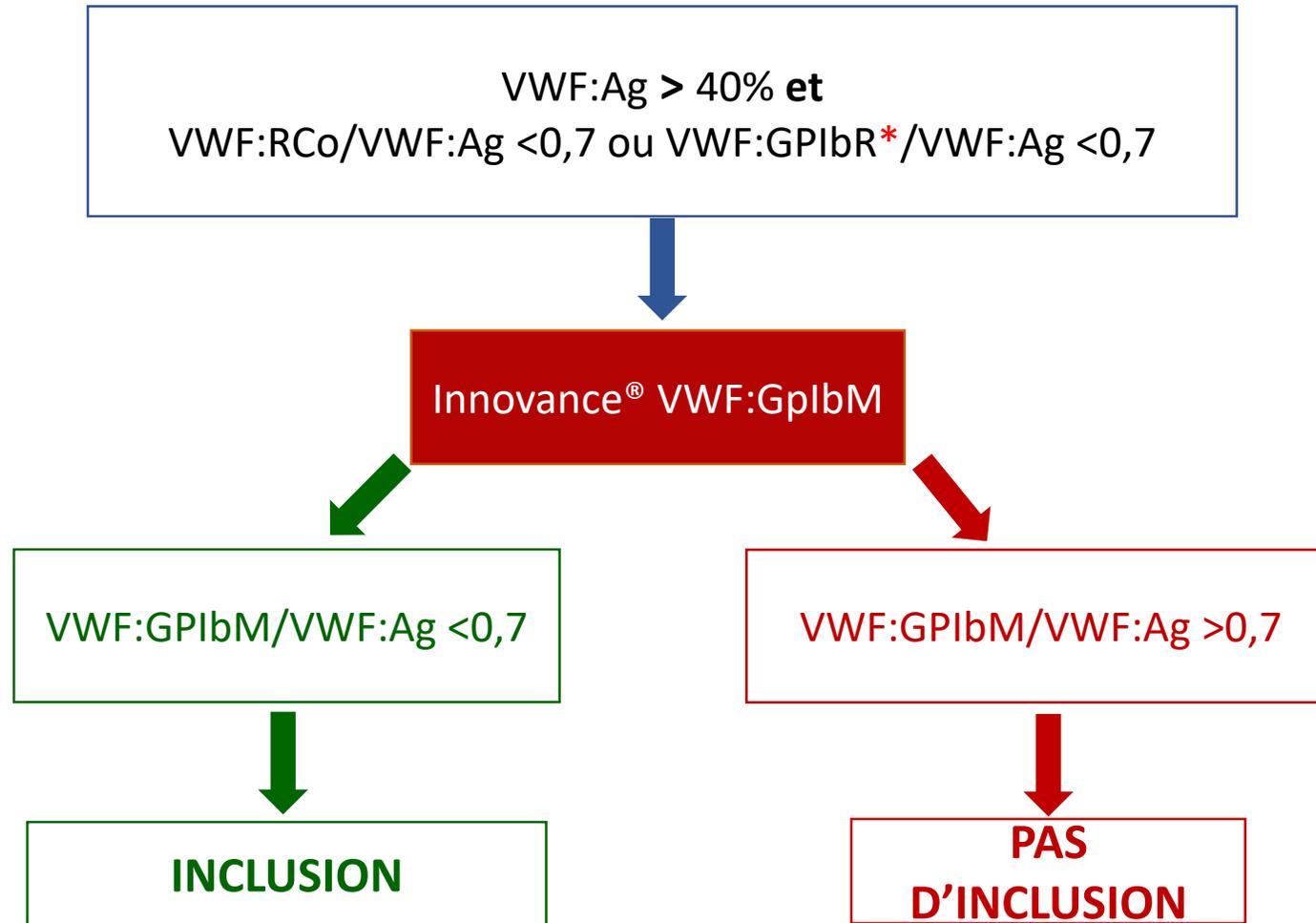


- 62 des 71 patients re testés présentait un **ratio VWF:GpIbM/VWF:Ag normal** (et VWF:Ag>30%):
 - 37/41 avec le variant p.D1472H
 - 25/30 sans aucun variant, pas même p.D1472H
- Les tests phénotypiques complémentaires et le génotypage ont été réalisés inutilement pour ces patients,
- Cela aurait pu être évité si le VWF:GPIbM avait été dosé

=> IL EST NECESSAIRE DE CONNAITRE LE DOSAGE D'ACTIVITE REALISE!

VWF:GPIbM et VWF:GPIbR sur ACUSTAR insensible à la p.D1472H

Algorithme inclusion CRMW

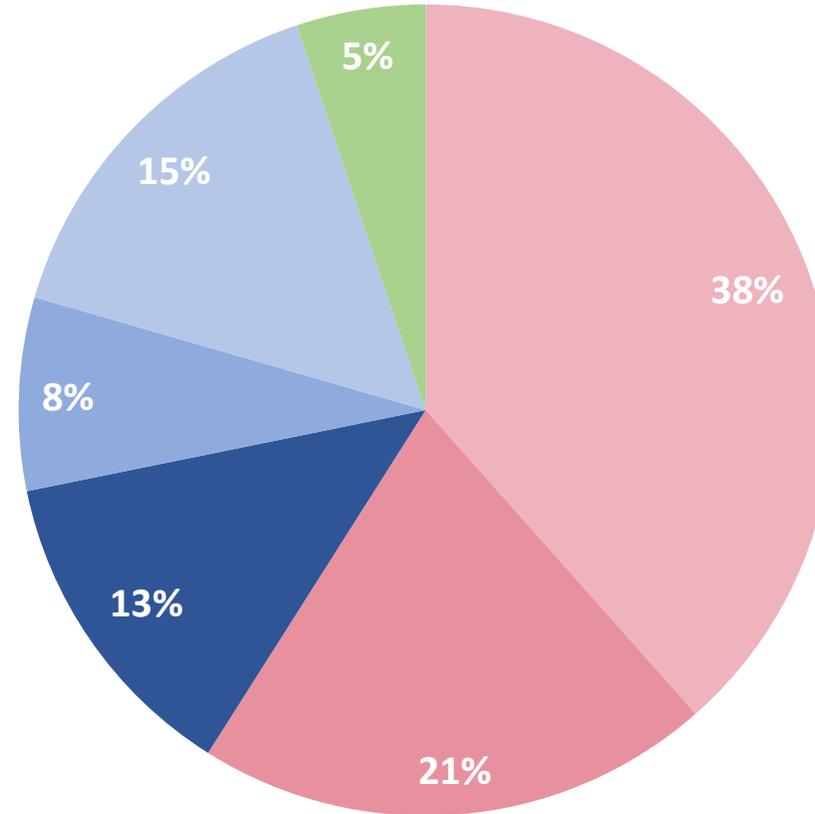


Depuis 2019, 30 patients n'ont pas été inclus suite à la réalisation de l'INNOVANCE®

* Non réalisé sur ACUSTAR

Répartition des activités dans les différents CRC-MHC (n=39)

**Sensible à
D1472H**



**Insensible à
D1472H**

État des lieux (BIMHO 2021)

- VWF: GPIbM INNOVANCE
- VWF: GPIbR VWF: RCO Acustar
- VWF: GPIbR HemosIL VWF: RCO
- VWF: RCo agrégamètre
- VWF: RCo Automatisé
- VWF: Ab HemosIL VWF Activity

Changements prévus ou effectifs depuis

Ville	ISTH	Réactif	Automate	depuis	changement prévu (o/n)	pour quoi?		
ANNECY	VWF:Ab	HEMOSIL VWF Activity	STAR-Max	2014	o	VWF:GPIbR	VWF:RCO AcuStar	AcuStar
PARIS ROBERT DEBRE	VWF:RCo	BC VWF Siemens	agrégamètre	1988	o	VWF:GPIbR	HemosIL VWF RCo	ACL-TOP
PARIS COCHIN	VWF:RCo	BC VWF Siemens	CS 5100	2016	o	VWF:GPIbM	INNOVANCE	CS 5100 et STAR
PARIS LARIBOISIÈRE	VWF:RCo	BC VWF Siemens	STAR-Max	<2014	o	VWF:GPIbR	VWF:RCO AcuStar	AcuStar
PARIS LE KREMLIN BICETRE	VWF:RCo	BC VWF Siemens	CS 5100	2012	o	VWF: GPIbM	INNOVANCE	STAR-Max
STRASBOURG	VWF:RCo	BC VWF Siemens	CS 2100	2012	o	VWF:GPIbM	INNOVANCE	CS 2100

Formulaire de demande à adresser

par Fax au 03 20 44 42 64 ou par mail CRMW.LILLE@chru-lille.fr par méthode cryptée (description page n°6)

PATIENT	DEMANDEUR
FAMILLE :	NOM :
Nom de naissance :	Service :
Nom d'usage :	Adresse :
Prénom :	Téléphone :
Date de naissance :	Fax :
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	E-mail :

1/Patient inclus dans le réseau FranceCoag : oui non N°RFC :

2/ Indiquer s'il existe un lien de parenté avec un patient déjà inclus par le CRMW : oui non

→ si oui, NOM : Prénom :

Joindre **impérativement un arbre généalogique** à ce formulaire de demande.

RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES INDISPENSABLES : Donner au minimum 2 déterminations à 2 dates différentes

Groupe sanguin ABO	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	AB <input type="checkbox"/>	O <input type="checkbox"/>
	Date	Date	Date	
PFA EPI (sec)				
PFA ADP (sec)				
Plaquettes (Giga/L)				
FVIII:C (UI/dl ou %)				
VWF:Ag (UI/dl ou %)				
VWF:Act (UI/dl ou %)				
1) méthode utilisant la ristocétine (VWF:RCo ou VWF:GPIbR)				
<input type="checkbox"/> Agrégométrie <input type="checkbox"/> automatisée <input type="checkbox"/> ACUSTAR				
2) méthode sans ristocétine				
<input type="checkbox"/> VWF:Ab (HemosIL VWF activity)				
<input type="checkbox"/> VWF:GpIbM (Innovance)				
VWF:CB (IU/dl ou %)				
Ratio VWF:Act/ VWF:Ag				
Ratio VWF:CB/ VWF:Ag				
Score ISTH BAT	Date recueil :	<i>Commentaires:</i>		
Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (Test RIPA)				Date :
Concentration ≤ 0.7 mg/ml de ristocétine :		Concentration 1-1.5 mg/ml :		
Agrégation présente <input type="checkbox"/>		Agrégation présente <input type="checkbox"/>		
Agrégation absente <input type="checkbox"/>		Agrégation \searrow ou nulle <input type="checkbox"/>		
Etude la liaison VWF:FVIII B				Date :
Liaison normale <input type="checkbox"/>	Liaison modérément diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison très diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison Nulle <input type="checkbox"/>	
Etude des multimères du VWF (technique maison <input type="checkbox"/> technique hydrysas <input type="checkbox"/>				Date :
Profil normal <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire et des formes intermédiaires <input type="checkbox"/>	Absence de bandes <input type="checkbox"/>	

VWF:Act (UI/dl ou%) 1) <u>méthode utilisant la ristocétine</u> (VWF:RC ₀ ou VWF:GPIbR) <input type="checkbox"/> Agrégométrie <input type="checkbox"/> automatisée <input checked="" type="checkbox"/> ACUSTAR			
2) <u>méthode sans ristocétine</u> <input type="checkbox"/> VWF:Ab (HemosIL VWF activity) <input type="checkbox"/> VWF:GpIbM (Innovance)			

Insensible à la p.D1472H

Autres nouveautés importantes



Groupe sanguin ABO	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	AB <input type="checkbox"/>	O <input type="checkbox"/>
--------------------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------

Score ISTH BAT	Date recueil :	<u>Commentaires:</u>
-------------------	-------------------	----------------------

+ Joindre le score !

Formulaire de demande à adresser

par Fax au 03 20 44 42 64 ou par mail CRMW.LILLE@chru-lille.fr par méthode cryptée (description page n°6)

PATIENT	DEMANDEUR
FAMILLE :	NOM :
Nom de naissance :	Service :
Nom d'usage :	Adresse :
Prénom :	Téléphone :
Date de naissance :	Fax :
Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	E-mail :

1/Patient inclus dans le réseau FranceCoag : oui non N°RFC :

2/ Indiquer s'il existe un lien de parenté avec un patient déjà inclus par le CRMW : oui non

→ si oui, NOM : Prénom :

Joindre **impérativement un arbre généalogique** à ce formulaire de demande.

RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES INDISPENSABLES : Donner au minimum 2 déterminations à 2 dates différentes

Groupe sanguin ABO	A <input type="checkbox"/>	B <input type="checkbox"/>	AB <input type="checkbox"/>	O <input type="checkbox"/>
	Date	Date	Date	
PFA EPI (sec)				
PFA ADP (sec)				
Plaquettes (Giga/L)				
FVIII:C (UI/dl ou %)				
VWF:Ag (UI/dl ou %)				
VWF:Act (UI/dl ou %)				
1) méthode utilisant la ristocétine (VWF:RCo ou VWF:GPIbR)				
<input type="checkbox"/> Agrégométrie <input type="checkbox"/> automatisée <input type="checkbox"/> ACUSTAR				
2) méthode sans ristocétine				
<input type="checkbox"/> VWF:Ab (HemosIL VWF activity)				
<input type="checkbox"/> VWF:GpIbM (Innovance)				
VWF:CB (IU/dl ou %)				
Ratio VWF:Act/ VWF:Ag				
Ratio VWF:CB/ VWF:Ag				
Score ISTH BAT	Date recueil :	Commentaires:		

Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (Test RIPA)		Date :
Concentration ≤ 0.7 mg/ml de ristocétine :		Concentration 1-1.5 mg/ml :
Agrégation présente <input type="checkbox"/>		Agrégation présente <input type="checkbox"/>
Agrégation absente <input type="checkbox"/>		Agrégation \leq ou nulle <input type="checkbox"/>
Etude la liaison VWF:FVIII B		Date :
Liaison normale <input type="checkbox"/>	Liaison modérément diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison très diminuée <input type="checkbox"/>
Etude des multimères du VWF (technique maison <input type="checkbox"/> technique hydrasys <input type="checkbox"/>		Date :
Profil normal <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire et des formes intermédiaires <input type="checkbox"/>
		Absence de bandes <input type="checkbox"/>

Autres précisions importantes

RIPA

Multimères

Agrégation plaquettaire en présence de ristocétine (Test RIPA)			Date :
Concentration <u>≤0.7 mg/ml</u> de ristocétine :		Concentration 1-1.5 mg/ml :	
Agrégation présente <input type="checkbox"/>		Agrégation présente <input type="checkbox"/>	
Agrégation absente <input type="checkbox"/>		Agrégation ou nulle <input type="checkbox"/>	
Etude la liaison VWF:FVIII B			Date :
Liaison normale <input type="checkbox"/>	Liaison modérément diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison très diminuée <input type="checkbox"/>	Liaison Nulle <input type="checkbox"/>
Etude des multimères du VWF (technique maison <input type="checkbox"/> technique hydrasys <input type="checkbox"/>)			Date :
Profil normal <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire <input type="checkbox"/>	Diminution des multimères de haut poids moléculaire et des formes intermédiaires <input type="checkbox"/>	Absence de bandes <input type="checkbox"/>

Conclusion



Les patients susceptibles d'être inclus doivent avoir les caractéristiques biologiques suivantes (au moins 2 déterminations à 2 dates différentes) :

TYPE 3 :

VWF:Ag et VWF:Activité < 5%

TYPE 2 :

Tout patient avec un ratio **VWF:Activité/VWF:Ag < 0,7**

Tout patient avec un ratio VWF:CB/VWF:Ag < 0,7

Thrombopénie inexpliquée et/ou un test RIPA positif aux faibles concentrations de ristocétine
($\leq 0.7\text{mg/ml}$) (suspicion d'un type 2B)

Tout patient avec un ratio FVIII:C/VWF:Ag < 0,5 ET un VWF :FVIII B très diminué ou nul (suspicion d'un type 2N).

Conclusion



TYPE 1 :

VWF:Ag \leq 40% (en l'absence des critères précédents)

Remarques :

Les patients doivent être étudiés de préférence en-dehors d'un syndrome inflammatoire, du post-partum, de la période néo natale, etc.... Les bilans réalisés en cours de grossesse sont ininterprétables.

S'assurer de l'absence de toute cause de syndrome de Willebrand acquis (par électrophorèse des protéines sériques, bilan cardio-vasculaire etc...)

Point Préanalytique



Types d'échantillons à prélever et consignes d'envoi

(Les échantillons ne seront adressés qu'après réponse positive à la demande d'étude)

Attention le circuit est différent des envois « classiques », ne pas mélanger envois CRMW et autres.

POUR L'ANALYSE PHÉNOTYPIQUE :

- Prélèvement de sang veineux sur citrate trisodique 0,109 M (3,2%) (tubes bouchon bleu)
- Centrifugation dans les meilleurs délais : **2500 g, 15 min.**
- Décantation du plasma en **aliquots de 0,25 ml** dans des **microtubes « spécial congélation »**, étiquettes tapées à la machine portant :
 - Nom de naissance, prénom, nom d'usage
 - Date de naissance
 - Date de prélèvement (qui doit correspondre à l'une des 3 dates du formulaire de demande d'inclusion)
- Conservation : -30°C à -80°C avant envoi
- **Nombre d'aliquots requis : 10 x 0,25 ml** (enfants < 5 ans : minimum 5 x 0,25 ml)



Double centrifugation nécessaire

Nous contacter



- Pour les demandes d'inclusions:
 - N° de fax : 03 20 44 42 64
 - <https://chutransfert.chru-lille.fr/> et suivre les instructions.
- Notre mail : CRMW.LILLE@chru-lille.fr

MERCI!

Observatoire des traitements

Réunion CRMW du 22/11/2022

Laura Tourvieille

Valérie Chamouard

Missions de l'observatoire





ACCES COMPASSIONNEL

Remplace les ATUn et les RTU

- Pour les médicaments non destinés à être commercialisés dans l'indication concernée
- Absence de développement en cours ou prévu
- Pas de démarche en vue d'une AMM

Sur initiative de l'**ansm**, à la demande de professionnels de santé, des ministres ou sur signalements

Evaluation et décision de l'**ansm**



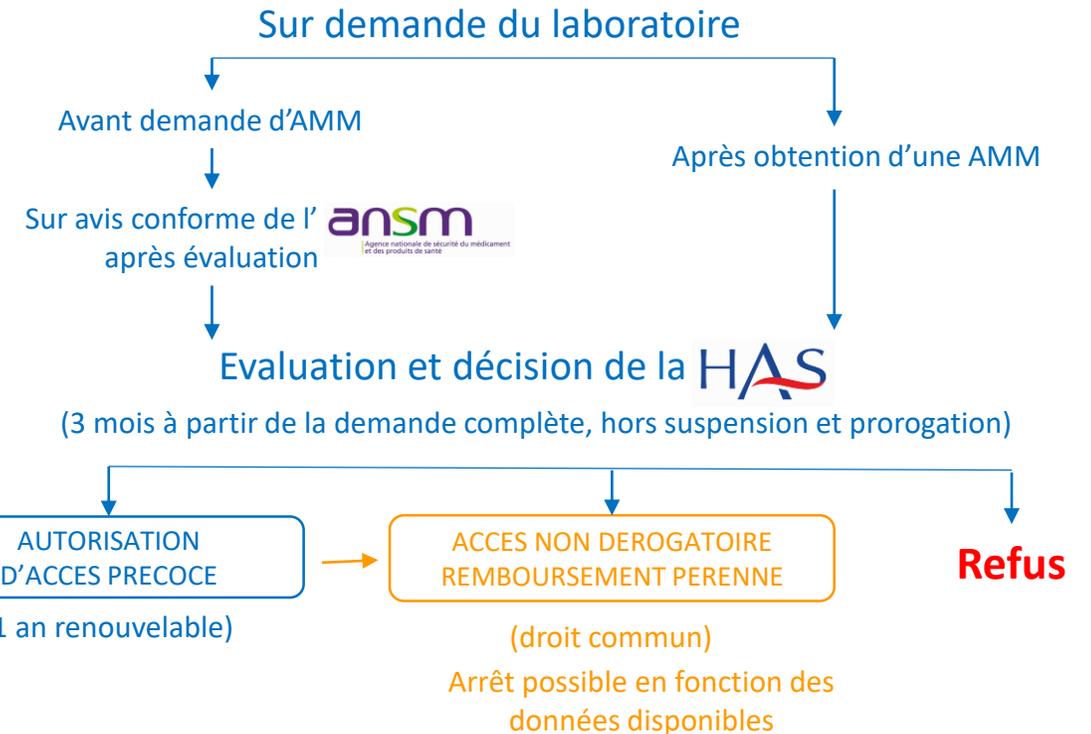
Recueil de données
(PUT-RD)



ACCES PRECOCE

Remplace les ATUc, ATUei, post ATU, et PECT

- Pour les médicaments destinés à être commercialisés dans l'indication concernée
- Médicaments présumés innovants
- Données cliniques disponibles ou en cours de recueil



Recueil de données
(PUT-RD)

Outils en cours de développement

- Recensement des usages hors AMM
 - Mise en relation avec des membres de chaque centre de référence

Dr Camille Paris pour le CRMW

- Mise à disposition au sein de la filière et du CRMW via les sites internet
- Suivi des patients pour lesquels une utilisation hors AMM a été validée en RCP

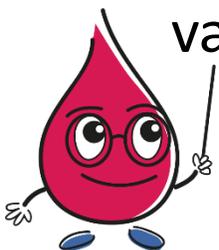


Tableau de recensement des pratiques de prescription hors AMM d'intérêt									
Nom de la filière de santé maladies rares (FSMR à préciser) : MHEMO CRMW Date : 04/11/2022									
CARACTERISTIQUES DES TRAITEMENTS									
Médicament (DCI nom commercial, dosage, voie d'administration)	Code de la pathologie (code ORPHA)	Situation/contexte clinique qui motive la prescription hors AMM	Population concernée (tout âge / <6 ans / de 6 à 12 ans / >12 ans enfants)	Nature du traitement (curatif / prophylaxie court terme (<6 mois) / prophylaxie long terme (>6 mois) / prophylaxie péri-procédurale)	Existence d'alternative ayant l'AMM dans l'indication considérée (oui/non / pas d'accès aux essais cliniques)	Présentation en RCP (oui, non)	Suivi dans registre France Coag (oui/non)	Références des données disponibles étayant le recours au médicament (lit. scientifique, reco. de sociétés savantes ou de la HAS, PND5, clinicaltrials.gov...) (renvoi à une annexe si nécessaire)	Antériorité (0 ou n)
emicizumab; HEMLIBRA®; 30 mg/1 ml; 60mg/0,4 ml; 105 mg/0,7 ml; 150 mg/1 ml	Maladie de von Willebrand de type 3 ORPHA:166096	Maladie de Willebrand de type 3	Tout âge	prophylaxie long terme (> 6 mois)	non	oui	OUI	Biblio	
vonicog alfa; VEYVONDI®; 650 UI/5 ml; 1300 UI/10 ml	Maladie de Von Willebrand ORPHA: 903	Phénotype hémorragique nécessitant la mise en place d'une prophylaxie au long cours	Tout âge	prophylaxie long terme (> 6 mois)	oui	oui	OUI	Biblio	
Ig IV	Syndrome de von Willebrand acquis ORPHA:99147	Pas d'alternative						Biblio	



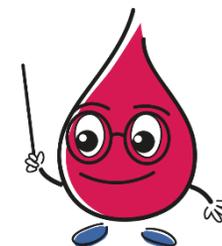
Nom	Prénom	DDN	Nom du CRH	Médicament	Date RCP	Posologie	Suivi	Arrêt	Commentaire
			Lille	emicizumab	27/09/2022	210 mg le 19/09/22 (J1)			Présenté en RCP le 17/05/2022: pas de validation de l'Hemlibra. Deuxième passage en RCP le 27/09/22
			Lyon	emicizumab	27/05/2022				
			Bicêtre	emicizumab	17/05/2022				Présenté en RCP le 19/01/2021: pas de validation de l'Hemlibra. Deuxième passage en RCP le 17/05/2022
?	?	?	?	emicizumab	?				

Perspectives des utilisations hors AMM

- Sont concernés notamment :
 - Emicizumab (Hemlibra®) et maladie de Willebrand de type 3
 - Vonicog alfa (Veyvondi®) en prophylaxie et maladie de Willebrand (y compris chez l'enfant)
 - Accès précoce post-AMM ?
 - Autre situation ?

Instruction systématique dans le cadre des RCP CRMW

AVIS DE LA RCP	
Médecins experts présents (Nom Prénom Spécialité)	
Observatoire du médicament Prescription d'une spécialité pharmaceutique hors AMM	<p>Avis favorable de la RCP pour la prescription d'une spécialité pharmaceutique hors AMM : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Prescription hors-AMM validée par le pharmacien référent de l'observatoire du médicament : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Nom de spécialité pharmaceutique hors AMM retenue : Cliquez ici pour taper du texte.</p> <p>Dose à administrer : Valeur Unité (UI, U, mg...): Cliquez ici pour taper du texte.</p> <p>Rythme : Rythme Voie d'administration : Cliquez ici pour taper du texte.</p> <p>Antériorité de la pratique au sein de MHEMO : Cliquez ici pour taper du texte.</p> <p>Références bibliographiques retenues et/ou données disponibles retenues : Cliquez ici pour taper du texte.</p>



Perspectives

- Constitution d'un groupe de travail « Observatoire des traitements »
 - Un binôme /CR
- Avancement des projets
 - Accès dérogatoires aux traitements
 - Veille bibliographique (RCP onglet OT à remplir)
 - Suivi des patients avec un usage hors AMM au long cours (suite aux RCP)
 - 4 Willebrand de type 3
 - 2 Willebrand acquis
- Recueil des données obligatoire dans le cadre d'un accès dérogatoire
 - Via les demandes formulées par l'ANSM/laboratoire (PUT-RD)
 - Via BaMaRa (Set de données minimales – Traitement)
 - Via FranceCoag ?

E-learning CRMW

Appel d'offres DGOS Maladies rares

Appel à projets 2019 pour la production de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) pour les maladies rares => **projet E-Learning maladie de Willebrand**



Appel à projets 2020 pour la production de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) pour les maladies rares => **Ajout de modules afin de répondre à des besoins psychosociaux et de qualité de vie**



Hébergement sur plateforme Normand-Esanté Plateforme eLearnes (Moodle)



Appel d'offres pour digitalisation des contenus (15 réponses)



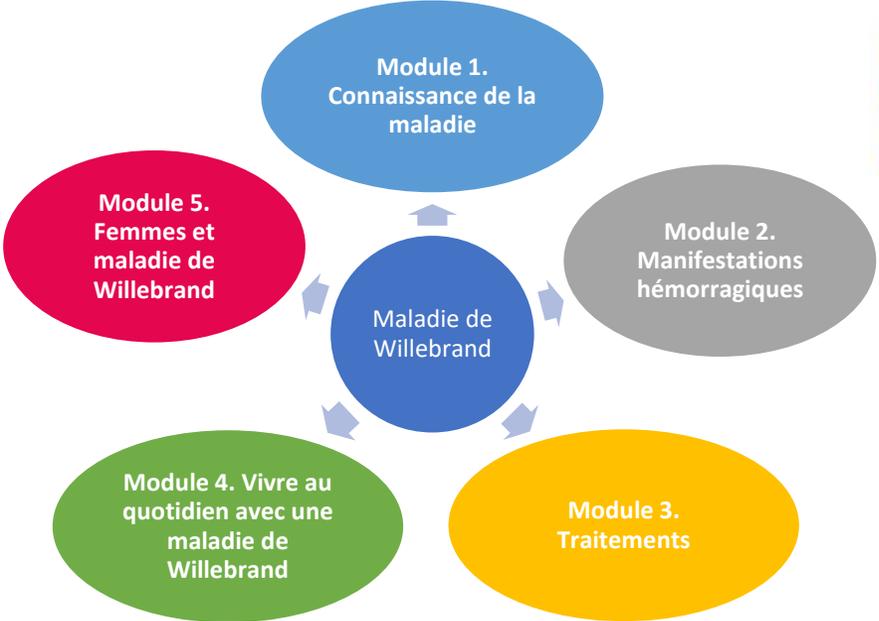
Prestataire retenu : INGENIUM Digital Learning

Rédaction et validation des contenus:

- Médecins du CRMW (rédaction et relecture des documents)
- Infirmier du CRMW (rédaction et relecture des documents)
- Patients ressources, AFH, Commission Willebrand (relecture des documents)

- Pr. Sophie Susen
- Dr. Camille Paris
- Pr. Jenny Goudemand
- Pr. Agnès Veyradier
- Dr. Nathalie Itzhar
- Nicolas Guérin
- Dr. Benjamin Gillet
- Dr. Annie Borel-Derlon
- Pr Yohann Repessé

- Charline Madelaine
- Marc Jourdain
- Nicolas Giraud



Projets de recherche CRMW

WILLCO

« Evaluation du risque hémorragique des patients porteurs d'une maladie de Willebrand nécessitant un traitement par antithrombotiques pour une maladie cardiovasculaire »

Promotion CHU de Lille
Support financier CSL-Behring

Réunion CRMW le 22 novembre 2022



WILLCO

Etude multicentrique non
interventionnelle rétrospective appariée
cas-témoin (MR004)

Patients suivis pour une maladie de Willebrand selon les critères du
CRMW inclus de manière rétrospective du 01/01/2014 au 31/12/2020
(afin de garantir un suivi minimum de 2 ans au 01/01/2022)

Cas exposés: patients présentant une prescription par
anti-thrombotique
N = 60

Non exposés: contrôles appariés selon âge (+/- 5ans),
sexe et sévérité
N = 120

Suivi minimum de 2 ans

Critère de jugement principal: délai de survenue d'un premier évènement hémorragique grave

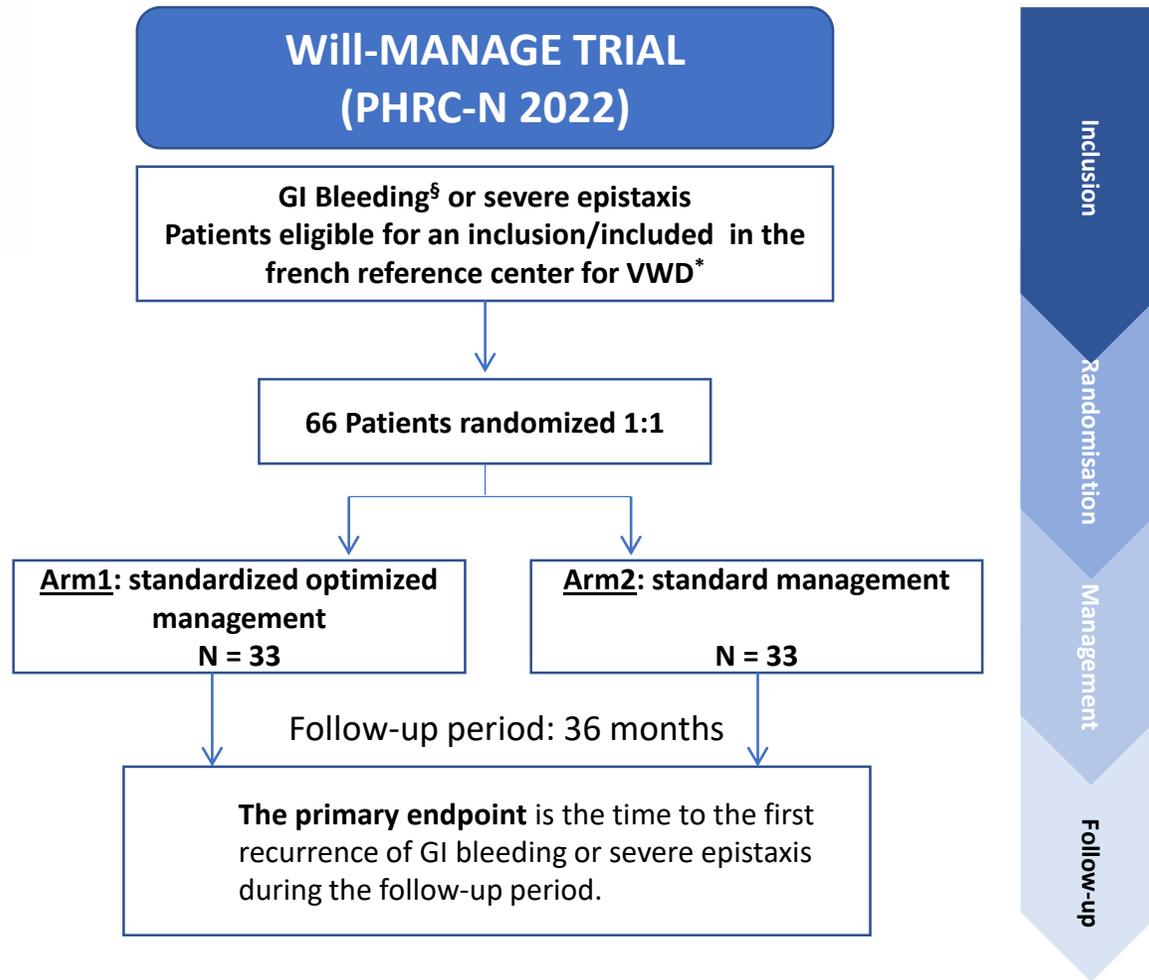
Mises en place au 1er trimestre 2023

Réunion CRMW le 22 novembre 2022



WILL MANAGE

« Algorithm-based management to reduce the recurrence of gastrointestinal bleeding and severe epistaxis in von Willebrand Disease »



Obtention PHRC: Juillet 2022

CPP: demande en cours

Mises en place prévue 1er semestre 2023

§with the presence of angiodysplasia or a negative finding on digestive conventional endoscopy

WILL FReE (WILLEBRAND in FRENCH e-HEALTH data hub)

Appariement déterministe indirect de :

i) La cohorte de patients du centre de référence de la maladie de Willebrand

Cohorte observationnelle multicentrique descriptive des patients atteints de MW. Cette base de données comprend l'étude du phénotype, des variations moléculaires du gène du FW, l'âge, le sexe, le groupe sanguin et le type de MW.

ii) Et du SNDS

WILL FReE (WILLEBRAND in FRENCH e-HEALTH data hub)

Etat d'avancement

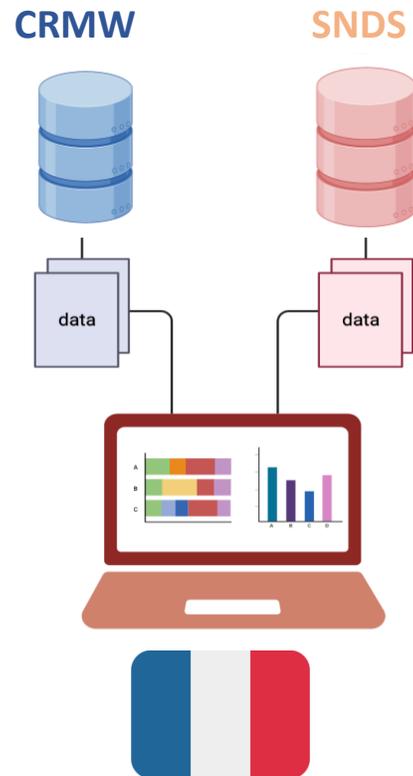
- | | | |
|--------------------------------|-----------------|---|
| • Avis du CS Mhemo-France Coag | 9/03/20 |  |
| • Dépôt du projet CESREES | 21/10/20 | |
| • Avis favorable CESREES | 25/03/21 | |
| • Autorisation CNIL | 7/09/21 | |
| • Formation SNDS | janvier 2022 | |
| • Chainage | avril 2022 | |
| • <i>Convention CNAM</i> | <i>en cours</i> |  |

Etude VISTA

Financement AAPG 2021
PI Cécile Denis

Objectives of the VISTA project

Connecting & mining of existing VWD-related databases



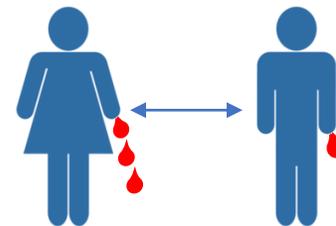
Objectify sub-type & gender dependent disease burden



hospitalization,
medication, sick leave



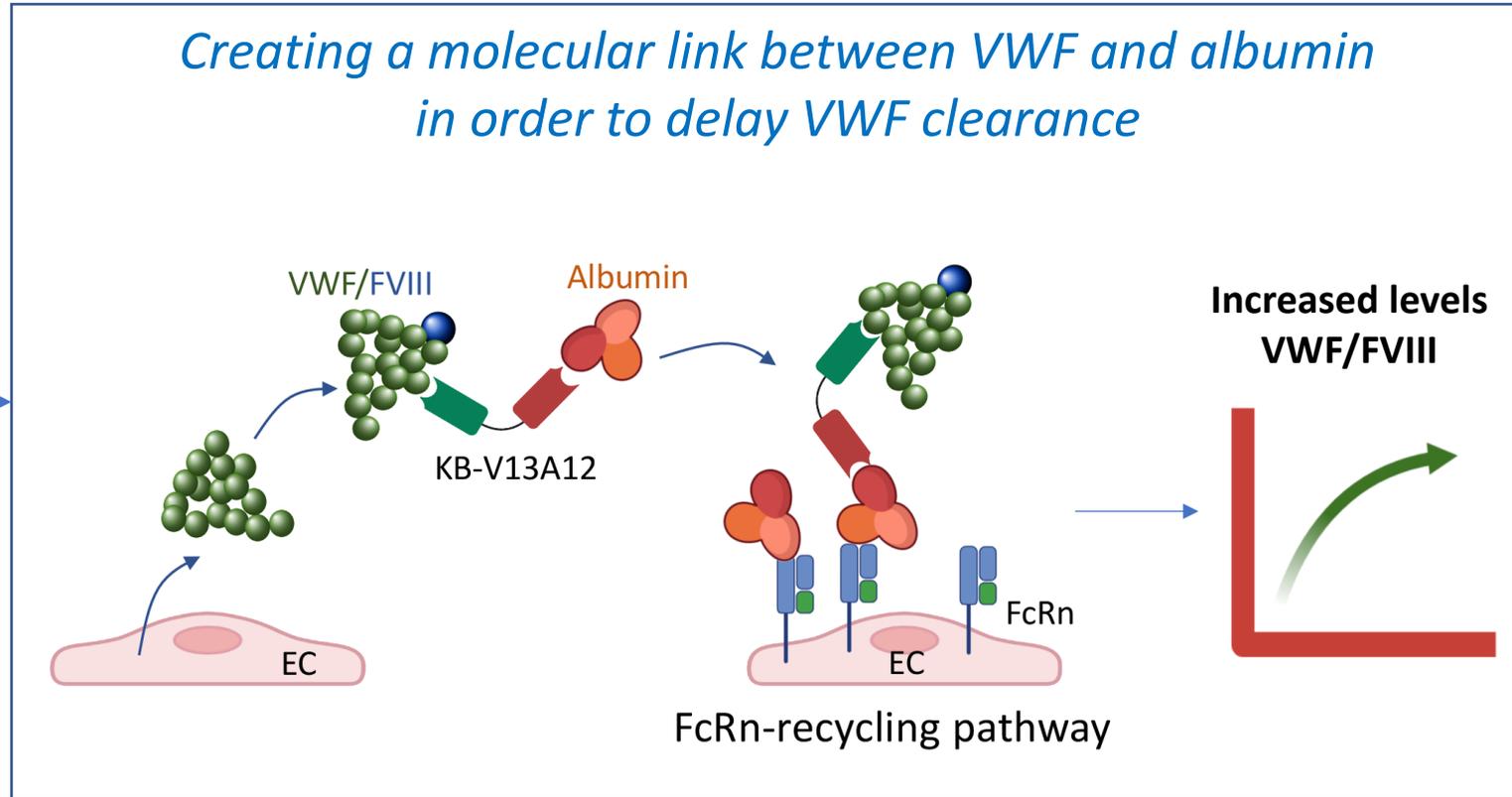
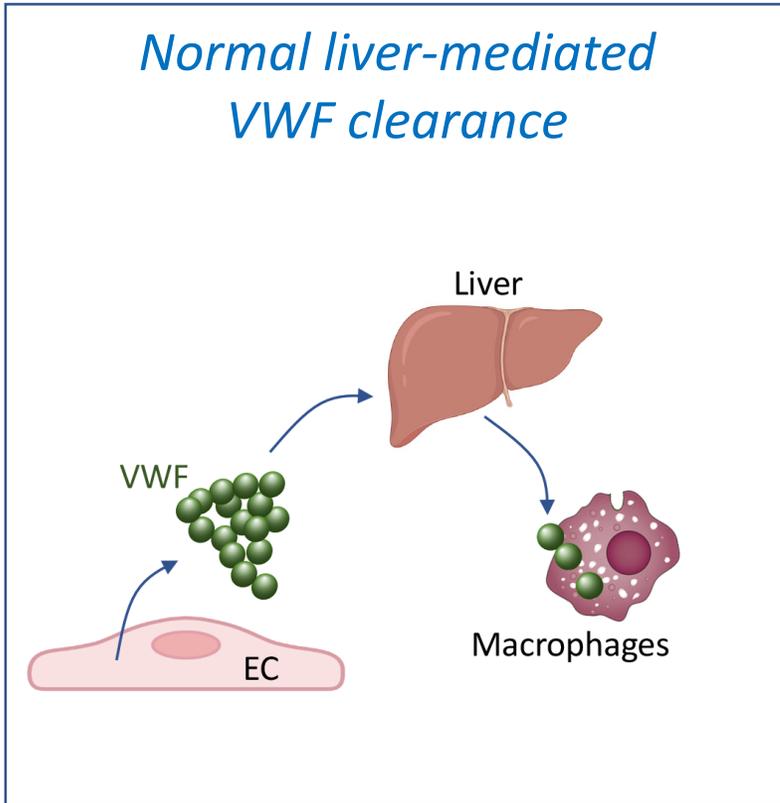
drug consumption



women vs men

Identification of unmet medical needs

Bispecific nanobody KB-V13A12

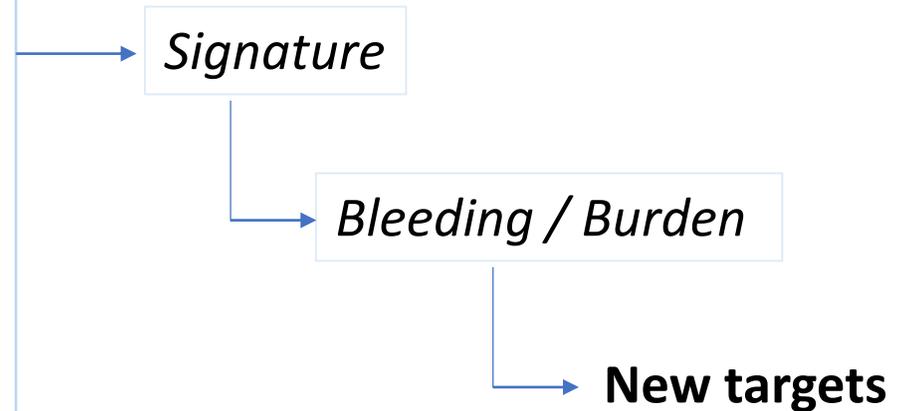
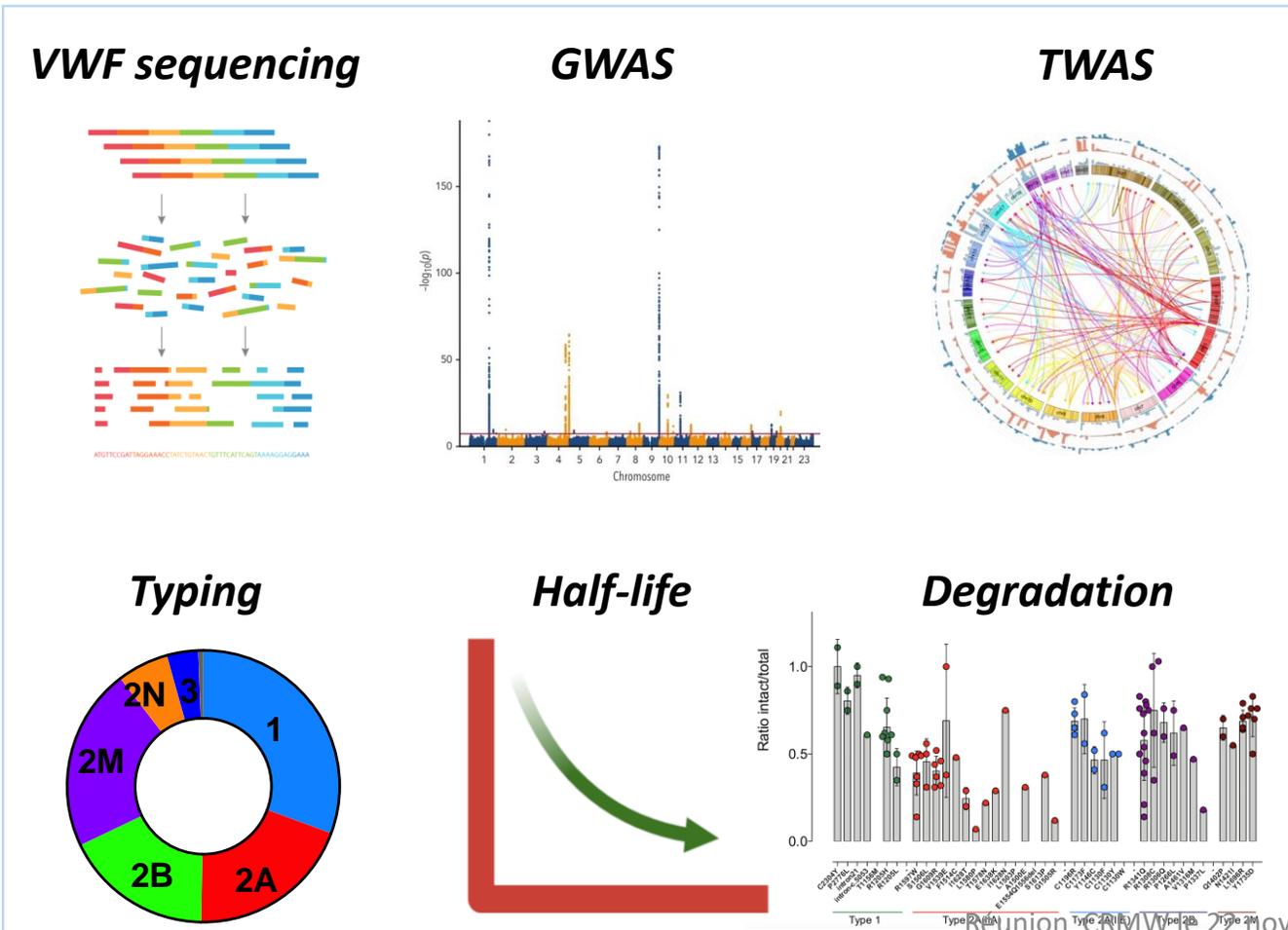


Etude TWIST

Financement AAPG 2022
PI Sophie Susen

Phenotypic and genotypic characteristics of various bleeding trajectories

Strategy: characterize the trajectories of bleeding in order to identify different biological signatures related to the bleeding and burden of the disease



- Information on type/subtype ✓
- Quantification of degradation ✓
- Approval for genetic testing ✓
- Availability of samples for all patients ✓

CRMW board

- Lille (S. Susen, C. Paris, A. Hochart, E. Jeanpierre, A. Rauch, J. Goudemand,)
- Paris Lariboisière (A. Veyradier, N. Itzhar)
- Caen (Y. Repesse, A. Borel-Derlon, B Gillet)

Clinical research assistant

- Lille (C. Marichez)
- Paris Lariboisière (S. Capdenat)

Participating centers

- Nantes** (M. Trossaërt, C. Ternisien, M. Fouassier, N.Drillaud)
- Marseille** (H. Chambost, K. Pouymayou, C. Falaise)
- Kremlin-Bicêtre** (C. Lavenu-Bombléd, R. D' Oiron, H. Maynadié)
- Lyon** (Y.Dargaud ,S. Meunier, M.Hanss, S. Desage)
- Bordeaux** (S. Castet, M. Fiore, C. James, Y Huguenin)
- Paris Necker** (A. Harroche, L. Frenzell, C. Bally)
- Paris Cochin** (V. Roussel, N. Stieltjes, S. Combe, V. Proulle)
- Paris R. Debré** (MF. Hurtaud) **Paris St Antoine** (V. Planche)
- Paris Trousseau** (R. Favier), **Paris Tenon** (V. Gkalea)
- Paris HEGP** (L. Darnige), **Clamart** (C. Desconclois, F. Zouiti)
- Strasbourg** (D. Desprez, A. Spiegel), Angers (A. Godon)
- Dijon** (F. Volot, E. Demaistre) **Le Chesnay** (I. Martin-Toutain, E. DeRaucourt)
- Poitiers** (A Ramahassy, L Blanc, F Grand, S Moyrand)
- Toulouse** (C.Oudot S. Voisin, M. Piel Julian)
- Rennes** (B. Guillet, S. Bayart, F. Nedelec)

CRMW / Molecular biology

- Nantes (P. Boisseau, S. Bezieau, M. Giraud)
- Lille (C. Zawadzki)

UMR-S INSERM U1176

C. Denis, P. Lenting, O. Christophe, C Casari

Tours (L.Ardillon, C. Pouplard, JB Valentin)

Brest (B. Pan-Petes), **Orléans** (T. Brungs)

Saint-Etienne (B. Tardy, C. Berger)

Reims (P. Nguyen, B.Lartigue, N Hezard, M. Colinart)

Montpellier (C. Biron, C. Garcia, D. Rakotoarivony)

Nancy (B. Frotscher), Le Mans (V.Cussac, J. Rose)

Rouen (P. Chamouni, V. Barbay, V. Le cam Duchez))

Clermont-Ferrand (A Lebreton)

Limoges (T. Lauvray, S. Girault)

Chambéry (V. Gay), **Annecy** (C. Reynes, C. Jarasse, F. Blanc Jouvan)

Amiens (AL. Voyer, M. Leguyader, V.Lithiaote)

Grenoble (R. Marlu, C. Barro), **Valence** (B. Arnuti)

Besançon (G.Mourrey, A.Fournel)

Nîmes (JC. Gris) **Nice** (P.Rohrlich, F. Fischer, E. Chiche)

La Martinique (B. Ferrey), **Guadeloupe** (S. Alexis-Fardini, E. Beltan)

La Reunion (S. Vanderbecken)

Papeete Tahiti (L. Roda), **Nouméa** (E. Choblet)



Réunion CRMW le 22 novembre 2022