

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HEMLIBRA (emicizumab), hémostatique



Intérêt clinique important en prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A congénitale avec inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur et progrès thérapeutique important par rapport à FEIBA et NOVOSEVEN



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A congénitale en l'absence d'inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur

L'essentiel

- HEMLIBRA a l'AMM en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII.
- Il s'agit d'un anticorps monoclonal mimant l'activité du FVIII. Il s'administre par voie sous-cutanée (SC) en une injection hebdomadaire.
- Les données cliniques, bien que de niveau de preuve non optimal, suggèrent une efficacité supérieure d'HEMLIBRA par rapport à une prophylaxie par agents « by-passants » (FEIBA et NOVOSEVEN). Il est attendu un bénéfice important sur la qualité de vie des patients en comparaison à ces traitements.
- Il convient de se conformer au RCP pour l'interprétation des tests de coagulation (interférence avec HEMLIBRA) et en cas d'administration concomitante d'un agent by-passant (interaction médicamenteuse avec FEIBA) compte tenu des risques de microangiopathie thrombotique et d'événements thromboemboliques.

Stratégie thérapeutique

Le développement d'un inhibiteur anti-FVIII à la suite du traitement substitutif par concentrés de FVIII est la complication la plus grave du traitement de l'hémophilie A. Le choix entre les différentes options doit être discuté au cas par cas par des médecins spécialistes de l'hémophilie et dépendra de nombreux facteurs. La décision repose notamment sur le type d'inhibiteur. Schématiquement, on distingue les patients « fort répondeurs » de ceux « faibles répondeurs », selon la réponse à l'injection de concentrés de facteur VIII. La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur repose essentiellement sur deux stratégies :

- L'éradication de l'inhibiteur par un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI)** : injections fréquentes de fortes doses de FVIII, pendant plusieurs mois voire des années, afin de pouvoir réadministrer du FVIII de façon efficace. Aucune alternative n'est aussi efficace que l'utilisation de FVIII chez l'hémophile A sans inhibiteur. L'éradication de l'inhibiteur est donc l'option de 1^{ère} intention pour une majorité des patients avec inhibiteur.
- Le traitement ou la prophylaxie des saignements par des agents by-passants** (concentré de facteur de coagulation VII activé NOVOSEVEN ou complexe prothrombique activé FEIBA) : chez certains patients, la répétition des hémorragies alors que l'ITI est en cours, a échoué, ou ne peut être réalisée, peut justifier l'instauration d'une prophylaxie par agent by-passant.
- L'utilisation de FVIII reste réservée principalement au traitement des saignements chez certains patients avec inhibiteur. Le maintien d'une prophylaxie par FVIII peut être envisagé chez certains de ces patients ayant un inhibiteur de type faible répondeur.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- HEMLIBRA est un traitement de 1^{ère} intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur et de type fort répondeur pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée. HEMLIBRA représente ainsi une alternative aux agents by-passants

(FEIBA et NOVOSEVEN) dans cette population de patients forts répondeurs, notamment en cas d'échec de l'ITI. HEMLIBRA pourrait également être proposé chez certains patients forts répondeurs en alternative à l'ITI qui représente actuellement le traitement de 1ère intention quand un inhibiteur vient d'être diagnostiqué. À la différence de l'ITI, HEMLIBRA n'a pas pour objectif d'éradiquer les inhibiteurs. L'intérêt de mettre en place une prophylaxie par HEMLIBRA plutôt qu'une ITI doit être évalué au cas par cas, en fonction notamment des chances de succès de l'ITI, du profil du patient et de sa volonté. A ce jour aucune étude n'a comparé ces deux stratégies, notamment en termes d'impact sur le pronostic articulaire.

- HEMLIBRA n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.
- Il n'y a par ailleurs aucune donnée clinique justifiant l'utilisation d'HEMLIBRA chez des patients mis en tolérance immune et recevant une prophylaxie au long cours efficace par FVIII.
- Au-delà de son efficacité prophylactique, le principal intérêt d'HEMLIBRA repose sur les modalités de son administration (injection sous-cutanée hebdomadaire), peu contraignantes en comparaison aux alternatives disponibles (perfusions IV plurihebdomadaires voire quotidiennes). L'utilisation d'HEMLIBRA en pratique courante et au long cours est source de multiples incertitudes : gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, des interventions chirurgicales urgentes ou programmées. L'interaction médicamenteuse entre HEMLIBRA et FEIBA, conduisant à ne devoir considérer FEIBA qu'en dernier recours, devrait notamment rendre plus difficile la gestion des saignements intercurrents.
- HEMLIBRA interfère avec certains tests courants de coagulation, ce qui expose à des erreurs d'interprétation lors d'une prise en charge en urgence par des cliniciens non spécialisés. Il convient de se conformer au RCP notamment pour l'interprétation des tests de coagulation et en cas d'administration concomitante d'un agent by-passant compte tenu des risques de microangiopathie thrombotique et d'événements thromboemboliques.
- La prescription d'HEMLIBRA ne doit pas être systématique : la plus grande prudence est recommandée chez les patients à risque thrombotique (notamment les patients coronariens ou avec une fibrillation auriculaire), les patients de plus de 65 ans et ceux saignant peu. Les patients qui pourraient tirer le plus grand bénéfice d'HEMLIBRA sont ceux saignant très fréquemment et les jeunes enfants hémophiles sévères, en présence d'un inhibiteur de type fort répondeur. Chez l'adulte, plus fréquemment traité à la demande que par une prophylaxie au long cours, le profil hémorragique et le risque thrombotique doivent être considérés avant d'envisager un tel traitement.

Données cliniques

Deux études ont inclus des patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie pour la grande majorité et avec un pic historique d'inhibiteur supérieur à 5 UB/ml.

- Une première étude ouverte a inclus 109 adolescents et adultes de 12 à 75 ans précédemment traités par un agent by-passant (BPA), dont la moitié était en échec d'un protocole d'ITI. Les patients recevaient une prophylaxie par HEMLIBRA (bras A et C) ou étaient traités à la demande par BPA (bras B). L'objectif principal a été de comparer le taux annualisé de saignements (TSA) nécessitant un traitement entre le bras A et le bras B, après 24 semaines de traitement.
- A 24 semaines, le TSA a été inférieur chez les patients sous prophylaxie par HEMLIBRA (n=35) comparativement à celui des patients traités à la demande par BPA (n=18) : 2,9 IC95% [1,69 ; 5,02] versus 23,3 IC95% [12,33 ; 43,89], R=0,13 IC95% [0,057 ; 0,277]. Près de 63% (n=22/35) des patients sous HEMLIBRA n'ont pas saigné sur cette période. Ces résultats ont été confortés par l'ensemble des critères de jugement secondaires analysés selon une procédure hiérarchisée prédéfinie.
- Le plan d'analyse séquentielle prévoyait des comparaisons intra-individuelles dans le bras C recevant HEMLIBRA, les résultats intermédiaires d'une étude observationnelle ayant été utilisées comme contrôle historique. Les comparaisons suggèrent un taux de saignements annualisé nettement inférieur sous HEMLIBRA par rapport à la prophylaxie antérieure par BPA (FEIBA ou NOVOSEVEN).
- Une seconde étude ouverte, mono-bras, a évalué HEMLIBRA chez des patients âgés de moins de 12 ans, notamment des patients en attente d'un protocole d'ITI. Les données disponibles sont descriptives et issues d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole. Environ ¾ des 60 patients inclus à cette date suivaient sous prophylaxie avant inclusion, essentiellement par BPA (89%), et avaient déjà reçu un protocole d'ITI.
- L'efficacité d'HEMLIBRA a été évaluée chez les patients traités pendant au moins 12 semaines à la même dose, soit 23 enfants (durée médiane 38 semaines). Sur cette période, 20 patients (87,0%) n'ont rapporté aucun saignement nécessitant un traitement. S'agissant des patients issus de l'étude observationnelle et ayant ensuite reçu HEMLIBRA au moins 12 semaines (n=13), le taux annualisé moyen des saignements traités a été de 0,2 versus 17,2 dans l'étude observationnelle (BPA en prophylaxie pour 12 patients et à la demande pour 1 patient). Peu de données sont actuellement disponibles chez les patients âgés de moins de 2 ans.
- Les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection (19 %), les céphalées (15 %) et les arthralgies (10%). Les effets indésirables les plus graves ont été les microangiopathie thrombotique (1,6% des patients ; n=3/189), et les événements thromboemboliques (2 cas rapportés chez l'adulte). Ces événements graves sont tous survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne de FEIBA supérieure à 100 U/kg/24 heures avait été administrée. Le risque d'interaction médicamenteuse entre FEIBA et HEMLIBRA pouvant entraîner des événements thrombotiques graves a été intégré dans les mises gardes du RCP. L'utilisation de NOVOSEVEN est

donc recommandée pour traiter les saignements sous HEMLIBRA. Les analyses pharmacocinétiques suggèrent l'apparition d'inhibiteur anti-emicizumab en cours chez deux patients pendant la période de suivi.

- Comme dans la grande majorité des développements dans l'hémophilie, l'une des principales limites des études disponibles réside dans leur caractère ouvert, source de biais non quantifiable pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs. Il est ainsi probable que les différences observées entre les groupes dans les études HAVEN soient surestimées.
- Les seules données comparant une prophylaxie par HEMLIBRA et une prophylaxie par agent by-passant sont de faible niveau de preuve, l'estimation de l'efficacité relative de ces traitements étant ainsi probablement biaisée.
- Il est regrettable que les études pivots, tout particulièrement celle chez les jeunes enfants, n'aient pas évalué l'évolution du statut orthopédique sachant que l'un des principaux objectifs de la prophylaxie est la préservation de la fonction articulaire.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HEMLIBRA est :
 - important en prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur,
 - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
- HEMLIBRA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport aux agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 juillet 2018 (CT-16921)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »