Décision n°2023.0200/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité HEMLIBRA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 mai 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité HEMLIBRA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE pour la spécialité HEMLIBRA, reçue le 21 février 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} mars 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament HEMLIBRA (emicizumab) dans l'indication « en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée ($FVIII \geq 1\%$ et $\leq 5\%$) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ROCHE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste mentionnée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste mentionnée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie. D'après les données ORPHANET, la prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. Selon les données du réseau français FranceCoag^{Erreur ! Signet non défini.}, 884 patients atteints d'une hémophilie A modérée étaient suivis en France au 8 mars 2023. En l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où, en cas de difficultés d'abord veineux, il peut être nécessaire de recourir à la pose d'un dispositif d'accès veineux central pour administrer les concentrés de facteurs VIII, seules alternatives disponibles, avec de potentielles complications infectieuses et thrombotiques sur le cathéter qui nécessitent de nombreuses précautions afin de les éviter (particulièrement contraignantes chez l'enfant).
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié et que le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'hémorragie grave.

- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter une amélioration de la qualité de vie des patients hémophiles modérés présentant un profil hémorragique sévère et des difficultés d'abord veineux, avec un impact potentiel sur l'organisation des soins, du fait de ses modalités d'administration (voie sous-cutanée, une injection hebdomadaire ou toutes les 2 ou 4 semaines en phase d'entretien). Il comble un besoin médical insuffisamment couvert, dispose d'un plan de développement jugé adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante malgré les nombreuses limites de l'étude HAVEN 6.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

HEMLIBRA (emicizumab) - solution injectable
30 mg/ml (flacon de 1 mL) – 150 mg/ml (flacon 0,4 mL- 0,7 mL et 1 mL)

du laboratoire ROCHE

dans l'indication « en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux. Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

emicizumab

HEMLIBRA 30 et 150 mg/ml,

solution injectable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

- Hémophilie A
- Toutes tranches d'âge

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce de HEMLIBRA (emicizumab) dans l'indication :

« HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée ($FVIII \geq 1\%$ et $\leq 5\%$) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux.

HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »

Critères d'éligi-
bilité prévus à
l'article L.5121-
12 du code de la
santé publique

La maladie est rare, grave et invalidante.

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où, en cas de difficultés liées à l'accès veineux, il peut être nécessaire de recourir à la pose d'un dispositif d'accès veineux central pour administrer les concentrés de facteurs VIII (seules alternatives disponibles), avec de potentielles complications infectieuses et thrombotiques sur le cathéter qui nécessitent de multiples précautions afin de les éviter (particulièrement contraignantes chez l'enfant).

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'hémorragie grave.

HEMLIBRA (emicizumab) 30 et 150 mg/ml, solution injectable, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter une amélioration de la qualité de vie des patients hémophiles modérés présentant un profil hémorragique sévère et des difficultés d'accès veineux, avec un impact potentiel sur l'organisation des soins, du fait de ses modalités d'administration (voie sous-cutanée, une injection hebdomadaire ou toutes les 2 ou 4 semaines en phase d'entretien) ;
- la Commission a jugé que HEMLIBRA (emicizumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la

présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante malgré les nombreuses limites de l'étude HAVEN 6, seule étude ayant évalué une prophylaxie au long cours par emicizumab chez les patients sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée d'hémophilie (FVIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) et dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance,

- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	Erreur ! Signet non défini.
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	Erreur ! Signet non défini.
2.2 Prise en charge actuelle	Erreur ! Signet non défini.
2.3 Couverture du besoin médical	Erreur ! Signet non défini.
3. Synthèse des données	Erreur ! Signet non défini.
3.1 Données disponibles	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Synthèse des données d'efficacité	Erreur ! Signet non défini.
3.2.1 Etude HAVEN-6	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Profil de tolérance	Erreur ! Signet non défini.
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	Erreur ! Signet non défini.
3.5 Programme d'études	Erreur ! Signet non défini.
4. Discussion	Erreur ! Signet non défini.
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
5.2 Absence de traitement approprié	23
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5 Recommandations	24

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans une population restreinte de l'AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	emicizumab (B02BX06) HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable – B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 1 0) HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable – 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)
Listes) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ROCHE
Indication concernée par l'évaluation	Indication concernée par la demande : « HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge ». Le périmètre de l'indication sollicitée est plus restreint que celui de l'indication AMM : l'AMM n'est pas restreinte aux patients présentant des difficultés d'accès veineux.
AMM	Date initiale (centralisée), en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII : 23 février 2018 Rectificatifs : – Extension d'AMM pour la prophylaxie chez les patients atteints d' hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII : 11 mars 2019 – Extension d'AMM pour la prophylaxie chez les patients atteints d' hémophilie A modérée sans inhibiteur anti-FVIII avec un phénotype hémorragique sévère : 23 janvier 2023
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH)
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée est de 3 mg/kg une fois par semaine au cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie d'une dose d'entretien à partir de la semaine 5, 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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui imite la fonction coagulatrice du FVIII en se liant au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa nécessaire à une hémostase efficace. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le FVIII.

Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : – prise en charge en Allemagne dans une indication superposable, – demande de prise en charge en cours d'évaluation au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie ; – Pour les Etats-Unis, l'AMM en prophylaxie chez les patients sans inhibiteur anti-FVIII a été octroyée en octobre 2018 quelle que soit la sévérité de l'hémophilie A : « <i>HEMLIBRA is a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody indicated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in adult and pediatric patients ages newborn and older with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors</i> ».
Autres indications de l'AMM	<p>HEMLIBRA (emicizumab) est également indiqué en prophylaxie chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A (déficit congénital) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – avec inhibiteur anti-facteur VIII, – sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme sévère (FVIII < 1 %). <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué HEMLIBRA (emicizumab) dans les autres indications de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> – « <i>en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur anti-facteur VIII</i> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR II uniquement dans la population de patients ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur. Le SMR a été jugé insuffisant les autres situations cliniques (avis du 11/07/2018). – « <i>en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.</i> » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (avis du 02/10/2019). <p>A noter qu'en 2018, lors de l'évaluation de la demande d'extension d'AMM chez les patients sans inhibiteur ayant conduit à l'octroi de l'AMM uniquement chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie, le laboratoire avait déjà demandé une extension d'indication dans les populations avec une forme modérée ou mineure d'hémophilie A (EMA/H/C/004406/II/02). En tenant compte de l'avis d'un groupe d'experts ad hoc¹ et considérant le manque de données, et en raison du risque de thrombose chez les patients ayant une activité FVIII endogène notable lorsqu'ils sont exposés à l'emicizumab et du risque de microangiopathie thrombotique (MAT), le CHMP avait conclu qu'une AMM ne pouvait être accordée chez les patients atteints d'hémophilie modérée et mineure sans inhibiteurs.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 26 avril 2023. • Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'Association Française des Hémophiles). – Expertise externe : Oui.

¹ EMA. EPAR HEMLIBRA. Décembre 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome X) due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 %

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La sévérité clinique de l'hémophilie A dépend du taux plasmatique en facteur VIII : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL).

Les manifestations hémorragiques sont d'autant plus importantes que le taux de facteur basal est faible, avec, dans les formes sévères, des hématomes et des hémarthroses spontanés qui sont caractéristiques de cette maladie. Le taux de facteur est un bon indicateur de la gravité de la maladie. Cependant, il existe une hétérogénéité phénotypique et certains patients ayant une forme non-sévère (niveau de FVIII $\geq 1\%$) peuvent présenter un phénotype hémorragique.

Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. L'histoire naturelle de la maladie est la répétition des saignements avec, pour les formes sévères, le risque d'une arthropathie chronique (arthropathie hémophilique) en cas de saignements répétés sur une même articulation, source d'un handicap moteur très invalidant. Les formes modérées exposent à des manifestations hémorragiques plus rares, généralement provoquées. Cependant, une arthropathie hémophilique peut également se constituer suite au saignement d'une ou plusieurs articulations.

Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie.

Épidémiologie

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag², 7 282 patients étaient suivis pour une hémophilie A au 8 mars 2023, dont environ un tiers (29%) avec une forme sévère, 12% une forme modérée (884 patients suivis) et 59% une forme mineure.

Une étude, dont l'objectif était d'étudier la fréquence, les causes et les manifestations cliniques d'un accès veineux difficile chez 450 patients français suivis dans 4 centres de traitement d'hémophilie, a estimé que 37% de patients présentaient des difficultés d'accès veineux (mauvais état des veines, jeune âge du patient, surpoids et difficulté à trouver des veines)³.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus

² Réseau FranceCoag. Données démographiques : hémophilie A - Statistiques nationales [consulté le 13/04/2023] Disponible sur : https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on.

³ Guillon, P. et al. Prospective evaluation of venous access difficulty and a near-infrared vein visualizer at four French haemophilia treatment centres. Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph. 21, 21–26 (2015).

particulièrement l'arthropathie hémophilique. Les patients peuvent être traités uniquement à la demande (traitement de l'accident hémorragique lorsqu'il survient) ou bien en prophylaxie de façon continue ou intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

Le traitement prophylactique au long cours est le traitement de référence chez les enfants présentant une hémophilie sévère. L'ensemble de la communauté internationale s'entend aujourd'hui pour dire que la prophylaxie doit être instaurée précocement afin d'atteindre ses objectifs. Chez certains patients adultes, la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi.

Dans l'hémophilie A modérée, les recommandations thérapeutiques et notamment les indications de prophylaxie sont moins bien définies étant donnée la relative hétérogénéité d'expression clinique. La prise en charge thérapeutique est similaire à celle de l'hémophilie A sévère mais le recours à la prophylaxie est moins fréquemment requis. Selon le PNDS^{Erreur ! Signet non défini.}, la prophylaxie chez les hémophiles modérés ou mineurs n'est pas le traitement de première intention. En effet, dans les formes modérées et mineures d'hémophilie, sauf exception, les saignements sont rarement spontanés et sont essentiellement provoqués (en cas de chirurgie, geste invasif ou traumatisme). Cependant, les patients ayant une forme modérée à taux proche du seuil d'hémophilie sévère peuvent présenter des hémarthroses plus ou moins spontanées et avoir un phénotype hémorragique d'hémophile sévère (ceci peut être également le cas pour un hémophile à taux de facteur plus élevé, voire pour une forme mineure mais ce cas de figure est encore plus rare). Une prophylaxie, parfois pour une durée déterminée, pourra donc être proposée pour certains patients présentant une symptomatologie hémorragique importante ou une (des) articulation(s) cible(s).

Les options thérapeutiques actuellement disponibles pour la prophylaxie au long cours sont :

- Le traitement substitutif par concentrés de FVIII, d'origine plasmatique ou recombinante. On dispose de nombreuses spécialités, indiquées et prises en charge de l'hémophilie A de toute sévérité (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur et dans tous les groupes d'âge. Toutes les spécialités s'administrent par voie IV et nécessitent des injections régulières généralement pluri-hebdomadaires⁴ (une injection tous les 2 à 5 jours selon le RCP de la spécialité). Ces spécialités sont également toutes indiquées dans le traitement des saignements et en prophylaxie au décours d'une intervention chirurgicale. Ces traitements peuvent être responsables de l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII, complication la plus sévère du traitement et se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères. Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnie, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII. Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie.
- HEMLIBRA (emicizumab), pris en charge depuis 2019 pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur et depuis 2020 pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII. Cette spécialité s'administre par voie sous cutanée une fois par semaine ou toutes les 2 ou 4 semaines en traitement d'entretien. Sa demi-vie d'élimination est de 30 jours. Les concentrés de FVIII restent nécessaires pour traiter les éventuels saignement intercurrents.

⁴ Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) Hémophilie. (2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf

→ Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux disponibles pour la prophylaxie au long cours des saignements chez les patients atteints d'une hémophilie A modérée sans inhibiteur anti-FVIII et présentant un phénotype hémorragique sévère sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Facteurs VIII recombinants
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	01/07/2015 (réévaluation du SMR)	-
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>	16/06/2004 (avis initial d'inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V
REFACTO AF (moroctocog alfa) <i>Pfizer</i>	07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO) 29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)	Important	-

NOVOEIGHT (turoctocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
NUWIQ (simoctocog alfa) <i>Octapharma</i>	22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
IBLIAS (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Peut être utilisé à tout âge.	14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V
KOVALTRY (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	14/12/2016 Inscription	ASMR V
AFSTYLA (lonoctocog alfa) CSL Behring	5/07/2017 Inscription	Important	ASMR V

Facteurs VIII d'origine plasmatique

ELOCTA (efmoroctocog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V

- A noter que JIVI (damoctocog alfa pegol), ADYNOVI (rurioctocog alfa pégol), VONCENTO (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand) et EQWILATE (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand) disposant d'une AMM dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A modérée ont un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication (JIVI : avis du 5 juin 2019 ; ADYNOVI : avis du 10 avril 2019 ; VONCENTO : avis du 28 mai 2014 ; EQWILATE : avis du 11 juillet 2018).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (concentrés de FVIII). Néanmoins, il persiste un besoin médical partiellement couvert à disposer d'alternatives au moins aussi efficaces et bien tolérées chez les patients atteints d'une hémophilie A modérée relevant d'une prophylaxie au long cours en raison de la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées, plus particulièrement chez l'enfant.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de HEMLIBRA (emicizumab) dans la prophylaxie des saignements chez les patients sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée (FVIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) avec un phénotype hémorragique sévère repose sur une **étude de phase III multicentrique (HAVEN-6, NCT04158648)⁵, mono-bras, en ouvert, non comparative**, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance (objectif principal), l'efficacité, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'emicizumab chez 71 patients âgés d'au moins 2 ans atteints d'hémophilie A mineure ou modérée sans inhibiteur du facteur VIII pour lesquels une prophylaxie était indiquée selon l'évaluation de l'investigateur.

A noter que dans cette population sans inhibiteur anti-FVIII, l'AMM a été octroyée uniquement aux patients atteints d'hémophilie A modérée avec un phénotype hémorragique sévère, et refusée dans l'hémophilie A mineure compte tenu du peu de données de tolérance disponibles et du risque potentiel d'événements thrombotiques dans cette population⁶.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude HAVEN-6

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude présentée comme une phase III, multicentrique, mono-bras, non comparative, non randomisée, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance (objectif principal), l'efficacité, les propriétés

⁵ Négrier, C. et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* S2352-3026(22)00377-5 (2023) doi:10.1016/S2352-3026(22)00377-5.

⁶ EMA. EPAR HEMLIBRA. Décembre 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'emicizumab à différentes posologies, chez des **patients de tous âges atteints d'hémophilie A mineure (taux de facteur VIII compris entre > 5% et < 40%) ou modérée (taux de facteur VIII compris entre $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) sans inhibiteur du facteur VIII justifiant un traitement prophylactique.**

L'objectif principal d'efficacité de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par HEMLIBRA en fonction du nombre de saignements nécessitant un traitement par facteurs de coagulation au cours du temps (taux de saignements traités).

Les principaux critères d'inclusion ont été les suivants :

- diagnostic d'une hémophilie congénitale mineure (taux FVIII > 5% et $\leq 40\%$) ou modérée (taux FVIII $\geq 1\%$ et < 5%), sans inhibiteur anti-FVIII,
- **nécessité d'une prophylaxie selon l'évaluation de l'investigateur** (aucun critère prédéfini dans le protocole) ;
- documentation des caractéristiques du traitement par FVIII reçu par le patient (prophylactique ou à la demande) et du nombre de saignements observés, pendant au moins 24 semaines précédant l'inclusion.

Figure 1 : Schéma de l'étude HAVEN-6

Cette étude a été conduite dans 22 centres de 10 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 11 patients). Le premier patient a été inclus le 10 février 2020 et le dernier patient le 1er septembre 2021. Il était prévu d'inclure environ 70 patients, dont environ 20 patients avec hémophilie mineure et 50 patients avec hémophilie modérée.

Le protocole prévoyait que l'analyse principale d'efficacité soit réalisée lorsque 50 patients atteints d'une hémophilie modérée auraient terminé 52 semaines de traitement par emicizumab ou étaient perdus de vue pour le suivi ou avaient retiré leur consentement.

Celui-ci prévoyait également que différentes analyses intermédiaires puissent être réalisées, notamment à des fins de soumissions réglementaires, sans précisions sur les modalités de réalisation (date, nombre de patients inclus...).

Ces analyses étaient prévues sur l'ensemble des patients (hémophilie mineure et modérée).

Le laboratoire a présenté les résultats issus :

- d'une analyse intermédiaire réalisée en date du 16 avril 2021, non prévue au protocole bien que mentionnée dans le plan d'analyse statistique ;

- de l'analyse principale, réalisée en date du 30 octobre 2021.

Traitements reçus

Les patients ont reçu emicizumab, administré par voie sous-cutanée :

- 1 fois par semaine à la posologie de 3 mg/kg (dose de charge) pendant les 4 premières semaines ;
- puis en dose d'entretien, selon le choix du patient, à la posologie de 1,5 mg/kg/semaine, 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines, pendant 52 semaines au maximum.

Ces posologies sont conformes à celles de l'AMM.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le **taux annualisé de saignements traités (TSA)**, défini par le nombre de saignements ou symptômes de saignements⁷ traités par un facteur de coagulation et répondant aux critères modifiés de l'*International Society of Thrombosis and Hemostasis* (ISTH).

Les saignements et les traitements reçus devaient être renseignés par les patients eux-mêmes à partir de l'âge de 12 ans⁸.

Les critères de jugement secondaires incluaient notamment le TSA pour les saignements articulaires traités, les saignements spontanés traités et la qualité de vie.

L'analyse a été réalisée dans la population en ITT et a été effectuée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative (« TSA estimé »). Les saignements liés à une procédure chirurgicale n'étaient pas inclus dans les analyses.

A noter que toutes les analyses d'efficacité sont de nature descriptive dans cette étude. En l'absence de test d'hypothèse formel, toutes les analyses ont un caractère exploratoire.

Population de l'étude

Au total, à la date de l'analyse principale d'efficacité, 73 patients avaient été inclus dans l'étude dont 72 traités par emicizumab (Figure **Erreur ! Signet non défini.**) :

- **51 patients avec une hémophilie modérée (population de l'AMM)** et 21 avec une hémophilie mineure ;

⁷ - Sont considérés comme un même saignement ceux survenant dans les 72h après le dernier traitement du premier signe de saignement, au même endroit ou à un endroit différent, avec des injections à ≤ 72 heures d'intervalle ;

- Toute injection pour traiter le saignement administrée > 72 heures après l'injection précédente, est considérée comme la première injection pour traiter un nouveau saignement au même endroit ;

- Tout saignement à un endroit différent est considéré comme un saignement distinct, quelle que soit l'heure de la dernière injection.

Le taux de saignements annualisé a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$\text{TSA traités (taux de saignements traités annualisé)} = \text{nombre de saignements traités} / \text{nombre de jours au cours de la période d'efficacité} \times 365,25$

⁸ Les saignements et les traitements reçus devaient être renseignés par les patients (uniquement âgés de 12 ans et plus) dans un dispositif électronique portatif et étaient revus avec l'investigateur lors des visites de suivi pour être complétées et précisées si nécessaire. Ces éléments pouvaient y être renseignés jusqu'à 7 jours après leur survenue. A noter qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de questionnaire standardisé pour le recueil des données relatives aux saignements et aux traitements reçus.

- 37 patients (51,4%) qui avant inclusion recevaient déjà une prophylaxie et 35 patients (48,6%) un traitement à la demande.

Figure Erreur ! Signet non défini. : Diagramme de flux de l'étude HAVEN-6 (analyse principale)

Au total, 58 patients inclus dans l'analyse principale ont rapporté au moins une déviation majeure au protocole soit 80,6% de l'effectif total de la population ITT. Les raisons principales concernaient très majoritairement une violation dans les procédures de recueil de données.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant une forme modérée, inclus dans l'analyse principale, sont présentées dans le tableau ci-dessous, ainsi que les modalités du traitement antérieur.

A noter que le diagnostic d'hémophilie A mineure ou modérée a été indiqué par l'investigateur, sans information sur les taux individuels de FVIII. L'activité du FVIII a été mesurée dans des échantillons prélevés au début de l'étude, cependant, l'interprétation de ces niveaux d'activité à l'inclusion est difficile puisqu'environ la moitié des participants avaient reçu un traitement prophylactique par FVIII avant d'entrer dans l'étude⁵.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients ayant une forme modérée et de la maladie à l'inclusion de l'étude HAVEN-6 dans l'analyse principale

Emicizumab (N=51)
Age, ans
Moyenne (écart-type)	22,9 (15,5)
Médiane (Min – Max)	19 (2 – 56)
Traitement en cours à l'inclusion, n (%)

Prophylactique	28 (54,9)
A la demande	23 (45,1)
Raison pour justifier d'une prophylaxie (non prédéfinies dans le protocole), n (%)
Antécédents de saignement fréquent	29 (56,9)
Antécédents de saignement artériel fréquent	25 (49,0)
Antécédents de saignement grave	10 (19,6)
Prévention de saignement traumatique	5 (9,8)
Autre	4 (7,8)
Localisation du saignement grave (parmi les patients justifiant d'une prophylaxie), n(%)
n	10
Articulaire	7 (70,0)
Musculaire	1 (10,0)
Autre	3 (30,0)
Nombre de saignements observés dans les 24 semaines précédant l'inclusion*
Moyenne (écart-type)	2,7 (3,1)
Médiane (Min – Max)	2,0 (0 – 14)
Patients précédemment traités à la demande dans les 24 dernières semaines, n (%)
n	25
FVIII	24 (96,0)
FVIII à longue durée d'action	3 (12,0)
Desmopressine	0
Acide tranexamique	1 (4,0)
Patients précédemment traités en prophylaxie dans les 24 dernières semaines, n (%)
n	28
FVIII	17 (60,7)
FVIII à longue durée d'action	11 (39,3)

* Recueil rétrospectif, selon une méthode différente de celle utilisée dans l'étude HAVEN-6⁹.

La posologie de la dose d'entretien d'emicizumab était laissée au choix du patient :

- 1,5 mg/kg/semaine chez 16 patients,
- 3 mg/kg toutes les 2 semaines chez 30 patients,
- et 6 mg/kg toutes les 4 semaines chez 5 patients.

Résultats sur le critère de jugement principal

➔ Analyse principale (cut-off au 30/10/2021)

Dans le sous-groupe des 51 patients avec **une forme modérée d'hémophilie (population AMM)**, la durée médiane de traitement par emicizumab était de 58,43 semaines (min-max : 43,1 – 89,9), avec une durée au moins égale à 52 semaines pour la majorité des patients (94,1%).

Dans ce sous-groupe de patients, le taux annualisé de saignements traités (TSA) a été estimé à 0,9 (IC_{95%} = [0,50 ; 1,78]), avec un TSA observé de 0,9 (IC_{95%} = [0,02 ; 5,45]). Au total, 35 des 51 patients (68,6%) n'ont eu aucun saignement traité.

Les analyses ont montré des résultats similaires selon la sévérité de l'hémophilie.

A titre informatif, à la date de l'analyse intermédiaire au 16/04/2021, le taux annualisé de saignements traités chez les patients avec hémophilie modérée (n=51) était estimé à 0,9 (IC_{95%}= [0,43 ;1,89]) avec 78,4% des patients qui n'avaient rapporté aucun saignement (durée médiane de traitement 30,4 semaines ; min-max : 17,4 – 61,7).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

A la date de l'analyse principale (cut-off au 30/10/2021), dans le sous-groupe de patients avec une hémophilie modérée (n=51) :

- le taux annualisé de saignements articulaires traités a été estimé à 0,2 (IC_{95%}= [0,07 ;0,71]), avec 90,2% des patients n'ayant rapporté aucun saignement articulaire (n=46/51) ;
- le taux annualisé de saignements spontanés traités a été estimé à 0,2 (IC_{95%}= [0,08 ;0,30]), avec 84,3% des patients n'ayant rapporté aucun saignement spontané (n=43/51).

Analyses complémentaires

Le laboratoire a présenté les résultats issus d'une analyse comparative avant inclusion/après 52 semaines de traitements des TSA pour l'ensemble des saignements (traités ou non), dans la population totale de l'étude (formes mineure et modérée d'hémophilie).

Compte tenu du caractère post-hoc de cette analyse et de ses biais méthodologiques importants, en particulier du recueil des saignements avant inclusion de façon rétrospective et selon des modalités de calcul différentes de celles utilisées dans l'étude⁹, celle-ci ne permet aucune conclusion robuste. Les résultats de cette analyse ne sont donc pas retenus dans le cadre de la présente évaluation.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HAVEN-6 à l'aide de plusieurs questionnaires : *European Quality of Life 5-Dimension*, *5-Level Questionnaire* (EQ-5D-5L) et *Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia* (CATCH). Néanmoins, compte tenu du caractère ouvert de l'étude, de la nature descriptive des données sans comparaison à un groupe contrôle, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

→ Etude HAVEN-6

A la date de l'analyse principale d'efficacité (30 octobre 2021), 72 patients ont été traités par emicizumab pendant une durée moyenne de 54,3 semaines (min 8,1 ; max 89,1).

A cette date, 83,3% des patients (n=60/72) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les plus fréquents étaient céphalées (16,7%), réaction au site d'injection (16,7%), arthralgie (15,3%), rhinopharyngite (6,9%), COVID-19 (6,9%), extrémités douloureuses (6,9%) et chute (5,6%).

La fréquence des EI graves (EIG) était de 11,1% (8 patients). Les EIG rapportés ont été commotion cérébrale, hyperglycémie et douleurs abdominales (survenus chez un même patient suite à l'utilisation

⁹ Durant l'étude, le calcul du TSA a exclu les saignements chirurgicaux et a tenu compte de la règle des 72h (cf. note de bas de page 7), contrairement au TSA rapporté avant étude.

d'une pompe à insuline apparemment défectueuse), une contusion, une diverticulite, une COVID-19, un érysipèle, un corps étranger dans les voies gastro-intestinales, un syndrome de Mallory-Weiss et une colique rénale. Aucun de ces EIG n'a été jugé relié à l'emicizumab.

Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif du traitement ou à une modification de la dose d'emicizumab.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Des anticorps anti-emicizumab ont été détectés chez 2 patients. Sur les deux patients qui ont été testés positifs pour les anticorps anti-emicizumab, un patient a été testé positif à la présence d'anticorps neutralisants anti-emicizumab. Aucun événement hémorragique (traité ou non) n'a été rapporté par les 2 patients positifs aux anticorps anti-emicizumab et aucun événement d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie associé aux anticorps anti-emicizumab n'a été rapporté.

Un événement thromboembolique de grade 1 (hémorroïdes thrombosées) a été rapporté chez un patient hémophile mineur. Cet événement a été jugé comme non relié à emicizumab.

Le profil des EI était globalement similaire quelle que soit la gravité de l'hémophilie A.

→ Données issues du RCP¹⁰

« Le profil général de sécurité d'HEMLIBRA est basé sur des données issues des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables les plus graves rapportés au cours des études cliniques sur HEMLIBRA ont été la survenue d'épisodes de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'événements thrombotiques, notamment thrombose du sinus caverneux et thrombose des veines superficielles concomitante à une nécrose cutanée.

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 (19,4 %), arthralgies (14,2 %) et céphalées (14,0 %).

Au total trois patients (0,7 %) 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 céphalées ».

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont les suivants :

- Très fréquents : céphalée, arthralgie, réaction au site de l'injection,
- Fréquents : diarrhée, urticaire, rash, myalgie, pyrexie,
- Peu fréquents : microangiopathie thrombotique, thrombophlébite superficielle, thrombose du sinus caverneux, nécrose cutanée, angioedème, diminution de la réponse thérapeutique.

A noter que des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont mentionnées dans le RCP concernant :

- Effets d'emicizumab sur les tests de coagulation
- Immunogénicité
- Microangiopathie thrombotique associée à HEMLIBRA (emicizumab) et à l'aPCC,
- Thromboembolie associée à HEMLIBRA (emicizumab) et à l'aPCC,
- L'utilisation des agents by-passants chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA (emicizumab)

¹⁰ Les données du RCP prennent en compte les données de l'étude HAVEN-6 à la date de l'analyse intermédiaire du 16/04/2022. Après évaluation des données disponibles à la date du 30/10/2022, le CHMP a considéré que celles-ci n'étaient pas de nature à modifier les conclusions issues de l'analyse intermédiaire.

→ Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'HEMLIBRA (emicizumab) (version 4.7, 15/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Événements thromboemboliques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours du traitement par emicizumab– Microangiopathies thrombotiques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours d'un traitement par emicizumab– Perte d'efficacité due à des anticorps anti-emicizumab
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Saignement mettant en jeu le pronostic vital résultant d'une mauvaise interprétation des tests biologiques de coagulation utilisés en routine, qui sont perturbés chez les patients traités par emicizumab– Anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité– Événements thromboemboliques non associés à l'utilisation concomitante d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours du traitement par emicizumab
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons

A noter que depuis l'examen par la Commission d'HEMLIBRA (emicizumab) le 2 octobre 2019, le PGR a été modifié avec notamment :

- la suppression du risque important potentiel « immunogénicité » en parallèle de l'ajout du risque important identifié « perte d'efficacité due à des anticorps anti-emicizumab » ;
- l'ajout du risque important potentiel « événements thromboemboliques non associés à l'utilisation concomitante d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours du traitement par emicizumab » ;
- la suppression d'informations manquantes concernant « l'utilisation chez les patients lors de la grossesse et de l'allaitement », « les effets à long terme », « la prise en charge des patients en cas de chirurgie » et « la tolérance d'emicizumab chez les patients inclus dans un protocole de tolérance immune ».

→ PSUR

Le laboratoire a présenté les données issues des rapports de pharmacovigilance couvrant la période du 16 mai 2019 au 15 novembre 2022 (PBRER/PSUR n°1097751, n°1101599, n°1104302, n°1112204 et n°1117818).

Depuis le début de la commercialisation (16 novembre 2017) jusqu'à novembre 2022, l'exposition post-commercialisation d'HEMLIBRA (emicizumab) au niveau international est estimée à 44 576 patients-années (avec une exposition totale cumulée estimée à 23 503 patients).

Le Core Data Sheet (CDS) d'HEMLIBRA (emicizumab) a été révisé pour ajouter les effets indésirables suivants : rash, urticaire et angioœdème.

Selon l'EPAR, le rapport bénéfice/risque d'HEMLIBRA (emicizumab) reste favorable⁶.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

En comparaison aux concentrés de FVIII utilisés actuellement en prophylaxie au long cours, HEMLIBRA (emicizumab) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concerné au regard des aspects suivants :

- allègement des contraintes thérapeutiques : injection sous-cutanée hebdomadaire, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines *versus* perfusions IV pluri-hebdomadaires,
- la voie d'administration : voie sous-cutanée *versus* perfusions IV, pour les patients avec accès veineux difficile.

A l'heure actuelle, certains patients ayant l'indication d'une prophylaxie rigoureuse par facteur VIII pourraient être traités de manière sous-optimale ou ne pas bénéficier d'une telle prophylaxie du fait de la lourdeur thérapeutique ou des difficultés liées à l'accès veineux, avec potentiellement pour conséquences des accidents hémorragiques plus fréquents, un recours au service spécialisé, ou encore des complications articulaires.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue dans l'indication faisant l'objet de la présente évaluation.

A noter qu'une nouvelle étude observationnelle de tolérance post-autorisation (PASS) a été ajoutée au PGR dans le cadre de l'extension d'indication chez les patients atteints d'hémophilie A modérée avec phénotype sévère : l'étude BO44691, prospective, sur registres, dont l'objectif principal est de documenter la tolérance à long-terme d'emicizumab dans cette population plus particulièrement le risque d'événements thromboemboliques. Le rapport final est attendu en juin 2029 et un 1er rapport intermédiaire après inclusion de 100 patients.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur traités par emicizumab en France : Description en vie réelle à partir de la base de données FranceCoag
EMHIRA (ML 43133)	Etude descriptive non interventionnelle menée à partir des données collectées dans la cohorte FranceCoag, visant à décrire les saignements traités et les chirurgies chez les patients sous emicizumab	Q2/Q3 2023
Patients de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur initiant un traitement par emicizumab en France : Description en vie réelle à partir de la base de données FranceCoag
HEPIC (ML 42185)	Suite à la demande de la Commission de la Transparence dans son Avis du 02/10/2019 : Etude post-inscription descriptive non interventionnelle menée à partir des données collectées dans la cohorte FranceCoag, visant à décrire les caractéristiques et l'évolution clinique des patients sous emicizumab (survenue de saignements, traitements concomitants, chirurgies...) et le profil de tolérance d'emicizumab	Q2 2026
Patients de moins de douze ans atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur
HAVEN-7 (MO41787)	Etude de phase IIb multicentrique, simple bras en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'emicizumab chez des patients âgés de 0 à 12 ans	Q4 2029

4. Discussion

Au total, la demande d'inscription d'HEMLIBRA en prophylaxie au long cours chez les patients ayant une forme modérée d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII, FVIII $\geq 1\%$ et $< 5\%$) et présentant un phénotype hémorragique sévère repose sur l'étude HAVEN-6, présentée comme une étude de phase III, ouverte, non comparative, ayant inclus **72 patients atteints d'hémophilie A mineure (FVIII $> 5\%$ et $< 40\%$) ou modérée (FVIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$) sans inhibiteur du facteur VIII requérant une prophylaxie selon l'avis de l'investigateur**. Cette étude, qui est toujours en cours, **a pour objectif principal l'évaluation de la tolérance**.

Le CHMP n'a pas accordé d'AMM chez les patients atteints d'hémophilie A mineure sans inhibiteur du FVIII en raison notamment du peu de données de sécurité dans cette population et du risque potentiel d'événements thromboemboliques¹¹.

Dans le sous-groupe des 51 patients avec une hémophilie modérée (périmètre de l'AMM) et après un suivi médian de 58,4 semaines, HEMLIBRA (emicizumab) a montré son efficacité en prophylaxie, au long cours avec **un taux de saignements traités annualisé (critère principal d'efficacité) estimé à 0,9 [IC 95% = 0,50 ; 1,78] et 68,6% des patients qui n'ont eu aucun saignement traité**. Les données issues de cette étude, limitées, ne modifient pas le profil de tolérance déjà connu de l'emicizumab. A noter qu'aucun événement thromboembolique n'a été rapporté dans cette population (1 cas chez un hémophilie mineur, considéré comme non lié à l'emicizumab).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le faible effectif sur lequel repose l'évaluation de l'emicizumab chez les patients avec hémophilie modérée (correspondant au périmètre de l'AMM), soit 51 patients issus d'un sous-groupe de la population incluse dans l'étude (71,8% de l'effectif global). En notant que le rapport d'évaluation européen mentionne que « *l'efficacité observée chez les patients présentant des inhibiteurs ou une hémophilie A sévère ne peut pas être facilement extrapolée aux patients présentant une activité FVIII endogène résiduelle possiblement presque suffisante (jusqu'à 40 %)* »⁶.
- le caractère ouvert et non comparatif de l'étude :
- les résultats issus de l'étude sont de nature purement descriptive en absence de toute hypothèse quant à l'effet attendu de l'emicizumab et l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par emicizumab en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par FVIII, aussi bien en termes d'efficacité que de qualité de vie. On peut ainsi regretter l'absence d'une étude de comparaison directe ou à défaut des comparaisons intra-individuelles versus traitement antérieur de bonne qualité méthodologique. Des comparaisons avant/après de l'efficacité ont été présentées par le laboratoire, mais leur caractère post-hoc et leurs importantes limites méthodologiques (recueil rétrospectif notamment) ne permettent pas de tirer de conclusions. A noter que dans son rapport d'évaluation, le CHMP qualifie l'étude HAVEN 6 d'exploratoire du fait des faiblesses de son schéma, en contraste avec les études HAVEN randomisées précédemment conduites⁶.
- le caractère ouvert de l'étude HAVEN-6 est également une source de biais pour l'évaluation des critères de jugement qui sont en partie subjectifs. En effet, comme dans la grande majorité des études réalisées dans l'hémophilie, et bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère principal de jugement de l'efficacité le taux de saignements traités, son évaluation comporte une part de subjectivité. On ne peut notamment exclure que les patients tendent à moins se traiter

¹¹ Pour rappel, en 2018 lors de l'évaluation de la demande d'extension d'AMM chez les patients sans inhibiteurs ayant conduit à l'octroi de l'AMM chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie, le laboratoire avait déjà demandé une extension d'indication dans les populations avec une forme modérée ou mineure d'hémophilie A. En tenant compte de l'avis d'un groupe d'experts ad hoc et considérant le manque de données, et en raison du risque de thrombose chez les patients ayant une activité FVIII endogène notable lorsqu'ils sont exposés à l'emicizumab et du risque de microangiopathie thrombotique (MAT), le CHMP avait refusé l'AMM dans ces populations.

lorsqu'ils ont confiance en leur traitement ou que certains prennent pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Cela pose davantage problème chez les patients adultes, qui documentent eux-mêmes leurs saignements, que chez l'enfant qui est encadré par un soignant ;

- plus globalement, les études non contrôlées ne peuvent dissocier l'effet propre du traitement de ceux liés à l'essai (effet placebo, effet Hawthorne d'observation, effet de régression à la moyenne) et à la possible sélection de l'échantillon ;
- la population étudiée est très hétérogène, notamment en termes :
- de raisons pour lesquelles les patients « requéraient une prophylaxie » (critère d'inclusion dans l'étude), laissées uniquement à l'appréciation individuelle de l'investigateur sans être prédéfinies dans le protocole. Ce manque de précision sur ce critère d'inclusion clé rend la population incluse très hétérogène. Le rapport d'étude mentionne les principales raisons ayant justifié cette prophylaxie, recueillies auprès des investigateurs après inclusion. D'après l'EPAR, les raisons rapportées ne semblent pas toujours cohérentes avec les antécédents hémorragiques du patient ;
- de traitement anti-hémophilique avant l'inclusion dans l'étude HAVEN-6, une moitié était sous prophylaxie par FVIII et une autre moitié sous traitement à la demande,
- d'antécédents de saignements de suivi (de 43 à 90 dans la population avec hémophilie modérée, de 9 à 89 semaines dans la population globale) ;
- de doses d'emicizumab avant titration (de 1,5 à 6 mg/kg) ;
- la caractérisation de la sévérité de l'hémophilie lors de l'inclusion était déclarative, sans que soit précisé le taux de facteur VIII endogène des patients, et les mesures d'activité du FVIII réalisées à l'inclusion ne sont pas interprétables puisqu'environ la moitié des patients avaient reçu du FVIII. Il est assez inhabituel et fort regrettable que le taux de facteur VIII endogène des patients à l'inclusion ne soit pas connu : en effet, des sujets étiquetés dans l'enfance hémophilie A modérée peuvent évoluer vers une forme mineure à l'âge adulte étant donné la tendance à l'augmentation spontanée du taux de facteur VIII dans la vie. Cela a ainsi pu conduire à sous-estimer le nombre de patients avec hémophilie mineure inclus.
- les données de tolérance fournies dans le cadre de l'AMM ont été jugées trop limitées par le CHMP⁶ pour conclure formellement sur le risque potentiel d'hypercoagulabilité et de thrombose chez les patients avec une forme non-sévère d'hémophilie, traités ou non par un FVIII, sans aCPP. L'EPAR⁶ mentionne notamment dans ses conclusions que « *Bien qu'il ne soit pas associé à des preuves solides, un risque plus élevé de génération de thrombine augmentant le risque d'événement thromboembolique chez les patients atteints d'hémophilie sévère traités uniquement par emicizumab ou par emicizumab en association avec des produits à base de FVIII est considéré comme une possibilité qui ne peut pas être exclue pour le moment. Une étude PASS basée sur des registres multinationaux est demandée dans le cadre du PGR. Une incertitude supplémentaire est soulevée chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère qui ont des niveaux d'activité du FVIII endogène ≥ 1 % et qui devraient de plus recevoir des doses supplémentaires de FVIII pour le traitement des hémorragies* ». A noter néanmoins qu'aucun événement thromboembolique n'a été rapporté parmi les 51 patients avec hémophilie modérée inclus dans HAVEN 6 (1 cas chez un hémophile mineur) et que selon l'EPAR « *les biomarqueurs pharmacodynamiques et de tolérance n'ont pas montré de signes anormaux d'interaction entre emicizumab et le FVIII endogène ni aucun biomarqueur de sécurité pouvant signaler un événement thrombotique* ».
- du fait de la forte hétérogénéité des patients inclus et des caractéristiques connues à l'inclusion, on peut s'interroger sur la représentativité de la population de l'étude par rapport à celle ciblée par l'AMM « patients hémophiles modérés avec un phénotype hémorragique sévère ». Dans son rapport d'évaluation⁶, le CHMP regrette que sa recommandation au laboratoire, après consultation d'un groupe d'experts ad-hoc, d'inclure dans l'étude HAVEN-6 des patients atteints d'hémophilie A

modérée plus ciblée (« *patients ayant eu une première hémorragie intra-articulaire spontanée avant l'âge de 5 ans ou ayant déjà commencé un traitement prophylactique avec une intention de prophylaxie à long terme* ») n'ait pas été suivie.

- de la fréquence des déviations majeures au protocole, rapportées pour une grande majorité des patients (80,6% de l'effectif).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et les limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire d'HEMLIBRA (emicizumab) sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. Il est attendu un impact supplémentaire sur la qualité de vie, non démontré à ce stade par les données présentées.

Pour information, la demande d'AMM reposait initialement sur les données de l'analyse intermédiaire de l'étude HAVEN-6 réalisée en date du 16/04/2021 (non prédéfinie au protocole), données présentées dans le RCP d'HEMLIBRA (emicizumab). Les données issues de l'analyse finale d'efficacité en date du 30/10/2021 ont été déposées auprès de l'EMA pendant l'instruction, qui les a considérées comme cohérentes avec les données observées lors de l'analyse intermédiaire.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de HEMLIBRA (emicizumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme ou chirurgie, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie.
- d'après les données ORPHANET, la prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes¹². Selon les données du réseau français FranceCoag², 884 patients atteints d'une hémophilie A modérée étaient suivis en France au 8 mars 2023. Selon les données du rapport annuel de ce réseau, destiné aux cliniciens partenaires¹³ et fourni par le laboratoire (non publié), 20,3% des patients atteints d'hémophilie A modérée étaient sous traitement prophylactique lors de leur dernière visite de suivi.

¹² Orphanet, « Hémophilie A » [consulté le 12/04/2023]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hemophilie-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-A&title=H%E9mophilie%20A&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=13895&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hemophilie-A&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-A&title=H%E9mophilie%20A&search=Disease_Search_Simple)

¹³ Dispositif FranceCoag. Données descriptives au 31 décembre 2021. Cohorte française des patients vivants avec une maladie hémorragique constitutionnelle - Version intermédiaire. (2022).

- en l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où, en cas de difficultés d'accès veineux, il peut être nécessaire de recourir à la pose d'un dispositif d'accès veineux central pour administrer les concentrés de facteurs VIII, seules alternatives disponibles, avec de potentielles complications infectieuses et thrombotiques sur le cathéter qui nécessitent de nombreuses précautions afin de les éviter (particulièrement contraignantes chez l'enfant).

5.2 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque le pronostic vital peut être mis en jeu en cas d'hémorragie grave.

5.3 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter une amélioration de la qualité de vie des patients hémophiles modérés présentant un profil hémorragique sévère et des difficultés liées à l'accès veineux, avec un impact potentiel sur l'organisation des soins, du fait de ses modalités d'administration (voie sous-cutanée, une injection hebdomadaire ou toutes les 2 ou 4 semaines en phase d'entretien), non démontrés à ce stade par les données présentées ;
- la Commission a jugé que HEMLIBRA (emicizumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante malgré les nombreuses limites de l'étude HAVEN 6, seule étude ayant évalué une prophylaxie au long cours par emicizumab chez les patients sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée d'hémophilie (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) et dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance :
- le faible effectif sur lequel repose l'évaluation, soit 51 patients issus d'un sous-groupe de la population de l'étude (71,8% de l'effectif global) ;
- le caractère ouvert et non contrôlé de l'étude : résultats de nature purement descriptive en absence de toute hypothèse quant à l'effet attendu de l'emicizumab, biais pour évaluer l'effet propre du traitement notamment sur des critères de jugement en partie subjectifs, impossibilité d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par emicizumab en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par FVIII,
- la population étudiée très hétérogène notamment en termes de profil hémorragique et du fait du critère d'inclusion large et peu précis « patient requérant une prophylaxie »,
- les incertitudes sur la représentativité de la population de l'étude par rapport à celle visée par l'indication considérée, en notant que le taux de FVIII endogène à l'inclusion n'était pas connu pour tous les patients ce qui a pu conduire à sous-estimer le nombre de patients avec hémophilie mineure inclus,

- les données de tolérance jugées trop limitées par le CHMP¹⁴ pour conclure formellement sur le risque potentiel d'hypercoagulabilité et de thrombose chez les patients avec une forme non-sévère d'hémophilie non traités par concentré de complexe prothrombinique (aCPP),
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.4 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de HEMLIBRA 30 et 150 mg/ml (emicizumab), solution injectable dans l'indication « Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée (FVIII ≥ 1 % et ≤ 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère et présentant des difficultés d'accès veineux. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

¹⁴ EMA. EPAR HEMLIBRA. Décembre 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hemlibra-h-c-4406-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf.