
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation
d'accès précoce

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour mars 2024

Sommaire

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	3
Médicament sur lequel porte cette contribution	5
1. Questionnaire – Partie A	6
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	6
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	6
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	7
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	8
1.2.1. En hémophilie A sévère sans inhibiteur : emicizumab et Facteurs VIII	8
1.2.2. En hémophilie B sévère sans inhibiteur : des facteurs IX	11
1.3. Le médicament évalué	13
1.3.1. Une indication revendiquée en droit commun surprenante pour l'hémophilie A, envisageable pour une sous-population en hémophilie B	13
1.3.2. Expérience avec le marstacimab	16
1.3.2.1. Un avantage contre comparateurs par le mode d'injection par stylo en sous-cutané:	16
1.3.2.2. Des inconvénients liés à l'absence de données publiques sur la qualité de vie et sur un nombre d'hémarthroses en phase 3 qui interroge	16
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	18
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	18
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	19
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	19
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	19
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	21
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	22
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	23
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	25

Informations administratives (contact)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet : Association Française des Hémophiles (AFH)

Site internet : www.afh.asso.fr

Adresse postale : 21 rue Georges Auric, 75019 PARIS

Nature de la structure : Association agréée au niveau national

Affiliation à une fédération ou un réseau :

L'AFH est membre de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), du Consortium Européen de l'Hémophilie (EHC), de l'Alliance Maladies Rares et de France Assos-Santé.

L'AFH travaille main dans la main avec la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) Maladie Hémorragiques Rares (MHEMO)

Composition des associations non agréées et nature des groupes d'utilisateurs : NA

Nombre d'adhérents de l'association ou de participants au groupe : 890

Nombre de bénévoles : 100

Nombre de salariés : 5

Principales activités de votre association ou groupe d'usagers :

Fondée en 1955, l'Association française des hémophiles (AFH) s'est donné un rôle d'information, d'entraide et de défense des droits des personnes atteintes d'hémophilie, de la maladie de Willebrand et de troubles hémorragiques rares. L'Association milite pour une amélioration constante des connaissances, des traitements et de la prise en charge des troubles rares de la coagulation. Elle est particulièrement vigilante aux questions de sécurité des traitements. Elle propose un programme de formation sur les enjeux d'éducation thérapeutique du patient et du plaidoyer en santé.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial : HYMPAVZI

Dénomination commune internationale (DCI) : marstacimab

Indication pour l'évaluation d'un médicament en de l'autorisation d'accès précoce :

Prophylaxie de routine des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35kg, et atteints :

- d'hémophilie A sévère sans inhibiteur du Facteur VIII
- d'hémophilie B sévère sans inhibiteur du Facteur IX

présentant des difficultés d'accès veineux ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables.

NB : La phrase soulignée correspond à la demande d'accès précoce. Le reste du libellé correspond à la demande d'accès de droit commun évalué le même jour.

Cette contribution porte sur une évaluation :

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

La contribution pour la demande en vue de remboursement de droit commun (DC) déjà transmise par l'AFH porte sur le même champ.

Ici il s'agit d'une évaluation pour l'AP et le DC lors de la même Commission.

Ainsi, nous vous proposons de remplacer la contribution d'accès de droit commun par celle pour l'accès précoce qui a été enrichie de la partie accès précoce (Partie B). Le reste de la contribution est reprise dans la position de l'AFH pour le droit commun.

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients

Bien que différentes dans leur origine génétique, le phénotype des hémophilies A et B sévères sans inhibiteurs se rapprochent. Ainsi nous décrivons ici des situations communes aux deux hémophilies.

Adolescence : un impact social important

L'intégration scolaire est, en principe, normale si elle est préparée et accompagnée. Au moment de l'adolescence, la lourdeur du traitement (techniquement ou symboliquement), l'appropriation pour eux-mêmes des enjeux d'une maladie chronique comme l'hémophilie et le regard des autres mènent les adolescents à questionner fortement l'impact de la maladie dans leur vie quotidienne. C'est à ce moment que certains sont amenés à être moins adhérents aux traitements et ont des difficultés à s'approprier le suivi médical. Ils ressentent à cette période un fort besoin d'accompagnement par leurs pairs.

Adultes : apprendre à gérer les aléas de santé

La répétition des accidents hémorragiques articulaires ainsi que des micro-saignements invisibles mènent à des troubles fonctionnels majeurs : les arthropathies.

La mise en place de la prophylaxie chez l'enfant a réduit le nombre des accidents hémorragiques en comparaison à la situation à la demande depuis le début des années 90.¹ Néanmoins, à l'âge adulte 53% des patients hémophiles sévères vivent avec des douleurs chroniques arthropathiques (IC₉₅ 38%-69%).² Cela se traduit par des déformations orthopédiques, des difficultés de marche, une forte consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires.

Les chirurgies orthopédiques (prothèse de genou, arthrodeuse de cheville, prothèse de cheville) sont encore trop présentes dans notre communauté chez des sujets jeunes. Dans une méta-analyse de 2021 sur 917 patients hémophiles, Fenelon rapporte un âge moyen de pose de prothèse de genou à 31,4 ans.³ Ceci est 40,3 ans plus tôt qu'en population générale en France.⁴

Le défi actuel tend vers le contrôle de saignements non détectables par le patient : les micro-saignements. Faire en sorte que les prophylaxies permettent une vie le plus près possible d'une vie sans hémorragies.

¹ Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD003429. doi: 10.1002/14651858.CD003429.pub4. PMID: 21901684.

² Paredes AC, Teixeira P, Almeida A, Pinto PR. Prevalence and Interference of Chronic Pain Among People With Hemophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain. 2021 Oct;22(10):1134-1145. doi: 10.1016/j.jpain.2021.03.157. Epub 2021 May 1. PMID: 33945849.

³ Fenelon C, Murphy EP, Fahey EJ, Murphy RP, O'Connell NM, Queally JM. Total Knee Arthroplasty in Hemophilia: Survivorship and Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty. 2022 Mar;37(3):581-592.e1. doi: 10.1016/j.arth.2021.10.015. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34756977.

⁴ M., Mathieu, le, Stum., Arnaud, Clavé., M., Le, Goff, Pronost., Eric, Stindel. (2022). Epidémiologie des prothèses articulaires de genou : analyse des tendances entre 2009 et 2019 et projection à 2050. Revue D Epidémiologie Et De Sante Publique, 70:S114-S114. doi: 10.1016/j.respe.2022.03.050

L'enjeu est de permettre à toutes les personnes vivant avec une hémophilie d'avoir la meilleure qualité de vie possible.

Seniors : des pathologies du vieillissement difficiles à prendre en soin

Une grande partie des plus de cinquante ans vivent avec des comorbidités associées : VIH et / ou VHC le plus souvent guéries mais qui laissent des séquelles importantes.⁵ Les atteintes articulaires importantes mènent à des troubles de sédentarité : surpoids, diabète et troubles cardiovasculaires.

Les troubles cardio-vasculaires nécessitant des interventions chirurgicales lourdes, posent un défi pour la régulation de la coagulation durant le temps opératoire et post-opératoire.

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

Parents : la difficulté de tout gérer

L'arrivée d'un enfant atteint d'hémophilie dans une fratrie bouleverse les familles. Elle peut fragiliser les familles et entraîner des situations d'échec professionnel des parents. L'annonce du diagnostic reste un choc malgré la qualité de vie nettement supérieure aujourd'hui des enfants à naître comparativement à il y a trente ans ou plus. Dans un tiers des cas, il n'existe aucun antécédent familial. Le mode de transmission se fait par le chromosome sexuel X.

Adulte : une résilience de l'entourage nécessaire

L'âge adulte s'accompagne, pour une personne avec une hémophilie, de douleurs chroniques articulaires et de périodes inflammatoires exacerbées. Ces douleurs inflammatoires sont liées aux conséquences d'hémarthroses antérieures survenues notamment durant l'enfance.

La fatigue est importante liée à l'exercice d'une activité professionnelle conjuguée à une maladie chronique potentiellement invalidante. Des syndromes dépressifs peuvent surgir, liés à la difficulté de faire face aux exigences sociales, professionnelles, familiales et médicales. La qualité de vie des hémophiles est significativement inférieure à celle de la population générale.

Seniors : prendre sur soi les comorbidités

Lorsque les personnes vieillissent, la génération des plus de quarante-cinq ans expérimente une vie hyper-médicalisée liée à leur arthropathie et leur comorbidité. La prise en compte du VIH et du VHC entraîne une multiplication des acteurs de soins pour les patients vivant avec une comorbidité. Le paradoxe est que ces patients, dont les savoirs expérientiels des traitements et des parcours de soin sont très importants, ont tendance à être conservateurs sur les innovations thérapeutiques en raison soit de leur niveau d'exigence vis-à-vis de celles-ci, soit de leur incrédulité, soit de la rupture de confiance vis à vis des organisations de soins.

⁵ La Mura V, Colombo M, Foster GR, Angeli P, Miesbach W, Klamroth R, Pierce GF, O'Mahony B, Lim MY, Hernandez-Gea V, Makris M, Peyvandi F. The management of liver disease in people with congenital bleeding disorders: guidance from European Association for Haemophilia and Allied Disorders, European Haemophilia Consortium, ISTH, and World Federation of Hemophilia. J Thromb Haemost. 2024 Dec;22(12):3629-3639. doi: 10.1016/j.jtha.2024.08.018. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39271019.

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)

1.2.1. En hémophilie A sévère sans inhibiteur : emicizumab et Facteurs VIII

Traitements actuels utilisés dans l'indication :

En hémophilie A sans inhibiteur pour des adolescents et adultes, trois types de traitements existent :

- Les patients en prophylaxie sous emicizumab (HEMLIBRA), anticorps monoclonal
 - o 15-20% d'entre eux font toujours des hémorragies avec ce traitement⁶
- Les patients en prophylaxie sous facteurs VIII plasmatiques ou recombinants
- Les patients à la demande sous facteur VIII.

Table 1 : Produits thérapeutiques disponibles en France en hémophilie A sans inhibiteurs

Hémophilie A	Prophylaxie par anticorps monoclonal	Prophylaxie par FVIII recombinant ou plasmatique	Traitement à la demande par FVIII
Fréquence	1x / sem ou 1x / 2 sems	Variable 1 à plusieurs fois par semaines	Selon ressenti du patient d'une hémorragie
Mode d'administration	Sous-cutanée à aiguille	Intraveineuse	Intraveineuse

⁶ Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, Mahlangu J, Young G, Kruse-Jarres R, Mancuso ME, Niggli M, Howard M, Bienz NS, Shima M, Jiménez-Yuste V, Schmitt C, Asikanius E, Levy GG, Pipe SW, Oldenburg J. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood. 2021 Apr 22;137(16):2231-2242. doi: 10.1182/blood.2020009217. Erratum in: Blood. 2023 Oct 12;142(15):1329. doi: 10.1182/blood.2023022214. PMID: 33512413; PMCID: PMC8065240.

Produits	Hemlibra	Advate Afstyla Kovaltry Novoeight Nuwiq Refacto Elocta Factane (P) Octanate (P) Altuvoct (R) (avis CT le 27 novembre 2024 négociation prix en cours)	Tout traitement de prophylaxie par FVIII
----------	----------	---	--

(R) : Recombinant ; (P) : Plasmatique

Le choix dépend du patient bien que la prophylaxie soit recommandée pour les enfants et adolescents et fortement encouragée par les professionnels à l'âge adulte.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

A condition de suivre les protocoles de prophylaxie, ils permettent :

- Un faible nombre de saignements
- Un choix entre la sous-cutanée et l'intraveineuse
- Une vie tendant de plus en plus vers le 0 hémorragie

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

- Respect d'une adhérence thérapeutique nécessaire tout au long de la vie pour les prophylaxies ce qui entraîne une lourdeur des thérapeutiques
- Nécessité d'une reconstitution du produit et conditions d'administration pour tout produit sont sources de difficultés pour les patients, que ce soit en sous-cutanée ou en intraveineuse
- Nécessité d'apprendre les gestes d'auto-injection à domicile
- Retrait mensuel des traitements par facteur VIII en pharmacie hospitalière ou au choix entre la pharmacie hospitalière et une officine pour emicizumab

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Prophylaxie actuelle : une action limitée pour prévenir les hémorragies

L'enjeu de la prophylaxie pour les patients atteints d'hémophilie est qu'ils soient libérés d'au moins quatre fardeaux de la maladie décrits⁷ : **libre des saignements, libre de la douleur, libre du fardeau des traitements, libre des atteintes articulaires**. Tout traitement qui permet de réduire significativement tout ou partie de ces fardeaux constitue une innovation.

Des traitements par Facteur VIII à courte durée d'action

Les protocoles de prophylaxie avec les concentrés de facteurs de coagulation plasmatique et recombinant, en l'absence d'alternative thérapeutique, ont constitué un immense progrès pour notre communauté **mais ne permettent ni d'empêcher les saignements intercurrents** entre les injections de facteurs de coagulation **ni l'apparition de micro-saignements** spontanés.⁸ Ainsi, ces traitements par Facteur VIII n'ont jamais permis de réduire l'ensemble des fardeaux cités ci-dessus.

Ces hémorragies s'expliquent par la pharmacocinétique « en dent de scie » liée à leur demi-vie courte malgré les injections répétées.⁹ Pour tenter de faire face à ces inconvénients, les injections sont rapprochées. Dans ce cas, l'adhérence au protocole devient trop lourde voire parfois ne suffit pas.¹⁰

Figure 3 : « Les prophylaxies en dents de scie » nécessitent des injections répétées¹¹

⁷ Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023; 29: 951–953.

<https://doi.org/10.1111/hae.14807>

⁸ Santagostino E, Mancuso ME. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus*. 2008 Sep;6 Suppl 2(Suppl 2):s12-6. doi: 10.2450/2008.0031-08. PMID: 19105504; PMCID: PMC2652218.

⁹ Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2251-2256. doi: 10.1182/blood-2017-08-742312. Epub 2017 Oct 10. Erratum in: *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2995. doi: 10.1182/blood-2018-05-850917. PMID: 29018078; PMCID: PMC5813735.

¹⁰ Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, Eikenboom J, Schols SEM, Smit C, Schutgens REG, Gouw SC, Fischer K; Haemophilia in the Netherlands 6 Steering Group. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):581-590. doi: 10.1111/hae.14333. Epub 2021 May 21. PMID: 34019720; PMCID: PMC8362086.

¹¹ Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2251-2256. doi: 10.1182/blood-2017-08-742312. Epub 2017 Oct 10. Erratum in: *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2995. doi: 10.1182/blood-2018-05-850917. PMID: 29018078; PMCID: PMC5813735.

La prophylaxie par Hemlibra ne permet pas toujours d'être libre dans ses activités

Hemlibra (emicizumab) a indéniablement apporté des avancées dans la prophylaxie en hémophilie A avec un inhibiteur contre le Facteur VIII. Cet anticorps monoclonal qui mime l'action du facteur VIII permet de réduire efficacement la fréquence des épisodes hémorragiques. Cependant, bien qu'Hemlibra assure une bonne protection, il est important de noter qu'il ne remplace pas parfaitement le facteur VIII compte tenu de son mécanisme d'action.

Cette différence est significative, Hemlibra ne permet pas d'atteindre un niveau de protection accru nécessaire dans des situations comme des chirurgies ou des activités quotidiennes, professionnelles ou physiques, soutenues.

De plus, l'absence de facteur VIII dans le plasma rend difficile la surveillance des taux de protection réels. Certains patients pourraient rester exposés à un risque d'hémorragie plus important que souhaité. Dans ce sens, bien qu'Hemlibra soit un bon traitement prophylactique, il « pourrait mieux faire » en termes de protection homogène et ajustable.

Si Hemlibra a pu constituer un progrès majeur, environ 20% des patients continuent d'avoir des saignements malgré ce traitement pour des raisons encore mal expliquées.

Que ce soit une prophylaxie par FVIII ou par emicizumab, cela ne satisfait pas l'ensemble des patients atteint d'hémophilie A.

La persistance des saignements intercurrents est le signe d'une prophylaxie inefficace

Pour les patients en prophylaxie par Hemlibra ou par Facteur VIII, lors de saignements intercurrents, les traitements actuels sont basés sur des injections répétées de facteurs VIII, de demi-vie standard ou allongée, pour obtenir un arrêt complet du saignement.

Ce besoin de répétitions par injection intraveineuse s'avère handicapant au quotidien pour les patients et leurs proches.

Les patients peuvent ressentir comme un échec du traitement, l'apparition de ces saignements. L'apparition de douleurs importantes limite le patient dans ses activités quasi-systématiquement.

1.2.2. En hémophilie B sévère sans inhibiteur : des facteurs IX

Traitements actuels utilisés dans l'indication

En hémophilie B sans inhibiteur pour des adolescents et adultes, deux types de traitements existent :

- Les patients en prophylaxie sous facteurs IX plasmatiques ou recombinants
- Les patients à la demande sous facteur IX.

Dans cette indication, seuls les facteurs IX par injections intraveineuses existent avec des schémas d'injection de prophylaxie tous les 5 à 14 jours.

Table 2 : Produits thérapeutiques disponibles en France en hémophilie B sans inhibiteurs

Hémophilie B	Prophylaxie par FIX	Traitement à la demande par FIX
Fréquence	Variable De 1x / 14 jours à plusieurs fois par semaines	Selon ressenti du patient d'une hémorragie
Mode d'administration	Intraveineuse	Intraveineuse
Produits	Idelvion (R)** Alprolix (R)** Betafact (P) Octafix (P) Benefix (R) Rixubis (R)	Tout traitement de prophylaxie par FIX

** Facteurs à longue durée d'action permettant d'espacer le nombre de jours entre deux injections.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

Les avantages sont liés au faible nombre d'hémorragies constatées et à l'espacement des injections avec les molécules à longue durée d'action (jusqu'à tous les 14 jours).

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Ce sont les mêmes que ceux décrits dans l'hémophilie A.

L'absence d'alternative à l'intraveineuse est notable.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Les remarques sont similaires à l'hémophilie A. Les micro-saignements sont l'enjeu majeur de la vie avec une hémophilie sévère.

1.3. Le médicament évalué

1.3.1. Une indication revendiquée en droit commun surprenante pour l'hémophilie A, envisageable pour une sous-population en hémophilie B

Le libellé de l'indication demandée par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ?

Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ?

D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ?

L'AFH est surprise du libellé de l'indication chez les patients sans inhibiteurs en Droit commun.

Marstacimab est une molécule qui s'insère notamment dans un besoin médical non couvert de l'hémophilie B avec inhibiteurs. Néanmoins les seuls résultats d'essai clinique de phase 3 sont parcellaires et n'ont pas encore été publiés dans une revue à comité de relecture.

En hémophilie A, la place de ce traitement reste à démontrer

La demande d'AMM dans une population en hémophilie A sans inhibiteur est questionnable.

Certes, les alternatives thérapeutiques sont améliorables sur les points listés ci-dessus. Néanmoins, ils présentent tous dans leurs études de phase 3 ou de vie réelle un Taux de Saignement Annualisé (TSA) ne dépassant pas 2 hémorragies par an. La question aujourd'hui n'est plus sur le nombre de Saignement Annualisé mais sur la vie libérée de toute contrainte et le repérage de micro-saignements indétectables par le patient.¹²

Dans le cas de marstacimab, seul un TSA mélangeant les hémophilies A et B à 5,97 et un nombre d'hémarthroses objectivées par an à 4,13 est rapporté par l'industriel. Ces chiffres ne correspondent en rien à la réalité des patients sous les thérapeutiques actuelles.

¹² Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023; 29: 951–953.
<https://doi.org/10.1111/hae.14807>

Figure 2 : Extrait du RCP mis en ligne le 18 novembre 2024 par la Commission Européenne¹³

Tableau 2. Comparaison du TSA avec la prophylaxie par Hympavzi par rapport à la prophylaxie antérieure de routine à base de facteurs substitutifs chez des patients âgés de ≥ 12 ans sans inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX		
Critères d'évaluation par ordre hiérarchique d'évaluation	Prophylaxie de routine à base de facteurs pendant la PO de 6 mois (N = 83)	Prophylaxie par Hympavzi au cours de la PTA de 12 mois (N = 83)
Saignements traités (critère principal)		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	7,85 (5,09 ; 10,61)	5,08 (3,40 ; 6,77)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,77 (-5,37 ; -0,16) Valeur p = 0,0376*	
Participants sans aucun (0) saignement, n (%)	33 (39,8)	29 (34,9)
Saignements spontanés, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	5,86 (3,54 ; 8,19)	3,78 (2,25 ; 5,31)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,09 (-4,23 ; 0,06) Non-infériorité*	
Saignements articulaires, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	5,66 (3,33 ; 7,98)	4,13 (2,59 ; 5,67)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-1,53 (-3,70 ; 0,64) Non-infériorité*	

Critères d'évaluation par ordre hiérarchique d'évaluation	Prophylaxie de routine à base de facteurs pendant la PO de 6 mois (N = 83)	Prophylaxie par Hympavzi au cours de la PTA de 12 mois (N = 83)
Total des saignements, traités et non traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	8,84 (5,97 ; 11,72)	5,97 (4,13 ; 7,81)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-2,87 (-5,61 ; -0,12) Non-infériorité*	
Saignements des articulations cibles, traités		
TSA, d'après un modèle (IC à 95 %)	3,36 (1,59 ; 5,14)	2,51 (1,25 ; 3,76)
Différence par rapport à la PR (IC à 95 %)	-0,86 (-2,41 ; 0,70) Non-infériorité*	

* Critère rempli (non-infériorité/valeur p en cas de supériorité)

- Le protocole a précisé que le critère de non-infériorité (limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence) était de 2,5 pour les saignements traités, les saignements spontanés et les saignements articulaires ; de 1,2 pour les saignements des articulations cibles ; de 2,9 pour les saignements totaux. Si le critère de non infériorité était rempli, la supériorité était ensuite testée et établie si l'intervalle de confiance excluait zéro.
- La valeur p est utilisée pour l'analyse de supériorité.
- La moyenne estimée, la différence et les intervalles de confiance (IC) pour le TSA ont été obtenus au moyen d'un modèle de régression binomiale négative.
- Les définitions de saignements ont été adaptées d'après les critères de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).
- Saignements traités = saignements traités par FVIII ou FIX.
- Saignements totaux = saignements traités et non traités par FVIII ou FIX.
- TSA = Taux de saignements annualisés ; IC = Intervalle de confiance ; PO = Phase observationnelle ; PTA = Phase de traitement actif ; PR = Prophylaxie de routine.

¹³ Agence Européenne du Médicament. Résumé des caractéristiques du Produit. Marstacimab., p10. novembre 2024

En hémophilie B, sa place est à débattre pour les personnes en échec de prophylaxie compte tenu de la lourdeur des intraveineuses

En hémophilie B, le TSA à 5,97 et un nombre d'hémarthrose objectivée par an à 4,13 est également en dehors de toute constatation avec les thérapeutiques disponibles (TSA 1-2 et nombre d'hémarthrose de 0 à 1) ^{14,15,16}

Certains patients en hémophilie B expriment un poids considérable du traitement des prophylaxie par intraveineuse et préfèrent avoir recours à un traitement à la demande.

Ainsi pour ces patients une prise de décision partagée devrait être conduite par le professionnel de santé en proposant en 2^{nde} ligne après échec d'une prophylaxie, une prophylaxie par marstacimab. Il serait alors nécessaire pour le professionnel de discuter du pour et du contre compte tenu du nombre d'hémarthroses annualisées possibles.

Table 3 : Exemple de déterminants et questions émergentes dans une prise de décision partagée en hémophilie B sans inhibiteurs (proposition de l'AFH)

Déterminant	Question formulée par le patient	Prophylaxie par F IX	Traitement à la demande	Prophylaxie par marstacimab
Nombre d'injection par semaine	Combien d'injections par semaine ?			
Pharmacocinétique	Quand dois-je m'injecter (avant une activité physique ? n'importe quand ?)			
Mode d'administration	Comment dois-je m'injecter ?			
Nombre de saignements par an	Est-ce que ce traitement me protège bien ?			
Nombre de saignement traumatique	Puis-je faire du sport ?			
Mode de dispensation	Est-ce que mon traitement est disponible en ville ?			

¹⁴ Ay C, Perschy L, Rejtő J, Kaider A, Pabinger I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. Ann Hematol. 2020 Dec;99(12):2763-2771. doi: 10.1007/s00277-020-04250-9. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918114; PMCID: PMC7683481.

¹⁵ Giordano P, Pollio B, Sottolotta G, Biasoli C, Daniele F, De Cristofaro R, Peyvandi F, Villa MR, Castaman G; IDEAL Study Group. Pattern of use and clinical outcomes with rIX-FP in pediatric/adolescent patients with haemophilia B in Italy: Results from IDEAL real-world study. Eur J Haematol. 2024 May;112(5):765-775. doi: 10.1111/ejh.14168. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38223989.

¹⁶ Benítez-Hidalgo O, Bosch Schips M, Juárez Giménez JC, Gironella M. Benefits of rIX-FP prophylaxis in patients with Haemophilia B: real-world evidence from a Spanish reference centre. Hematology. 2023 Dec;28(1):2242656. doi: 10.1080/16078454.2023.2242656. PMID: 37680021.

Enjeux de qualité de vie	Mes douleurs articulaires seront elles atténuées ?			
...				
...				
...				

Dans le cas d'une prise de décision partagée sur le passage au marstacimab, des explications précises devraient être apportées par un professionnel de santé hémophilologue et laisser le temps nécessaire au patient et à ses proches de réfléchir ensemble.

1.3.2. Expérience avec le marstacimab

1.3.2.1. Un avantage contre comparateurs par le mode d'injection par stylo en sous-cutané:

En hémophilie A sans inhibiteurs : 2nd traitement par injection sous-cutané après emicizumab (HEMLIBRA disponible depuis 2020 dans cette indication)

En hémophilie B sans inhibiteurs : 1^{er} traitement sous-cutané. Cette avancée est majeure.

1.3.2.2. Des inconvénients liés à l'absence de données publiques sur la qualité de vie et sur un nombre d'hémarthroses en phase 3 qui interroge

Absence de données de qualité de vie du produit

Dans les deux pathologies, nous n'avons aucune information concernant la qualité de vie des patients. L'industriel n'a communiqué aucune donnée à ce sujet ce qui est totalement en dehors des standards de communication habituels.

De plus l'essai clinique de phase 3 (BASIS) n'a pas encore fait l'objet de publication dans une revue à comité de relecture.

Nous nous étonnons de l'inscription au droit commun pour remboursement d'un produit dont seuls les évaluateurs de la HAS ont accès à ces données.

Présentation de données sur les hémarthroses laissant dans l'interrogation

Lors du congrès européen en hémophilie de 2024 (EAHAD), seul un poster a été présenté.¹⁷

¹⁷ Mahlangu J et al. EAHAD Congress 2024. PO074 in Novel treatments in haemophilia and other bleeding disorders A periodic EHC Review August 2024 - Issue 2 p.18 <https://www.ehc.eu/wp-content/uploads/NTR-August-2024-Issue-2-V2.pdf>

Le poster présente un nombre d'hémarthrose diminué dans le bras prophylaxie depuis le début de l'essai clinique de 5,66 à 4,1 hémarthroses par an. **Malgré une pvalue de .1680 ne permettant pas de conclure, l'AFH rappelle qu'un nombre d'hémarthrose de 4.1 par an correspond à des attentes de thérapeutiques datant des années 90-2000** que ce soit en hémophilie A ou B.

Il est aussi très étonnant de voir que la population de l'essai clinique de marstacimab dans le bras prophylaxie pré-marstacimab avait un nombre d'hémarthrose de 5,66 (IC_{95%} 3,33 ;7,98). Ceci n'est pas cohérent avec les expériences des patients (0 à 1 hémarthrose par an sous les autres traitements en hémophilie A et B). Nombre de patients jeunes adultes en prophylaxie n'en ont jamais eu au cours de leur vie.

Les débats en cours sont sur une vie sans micro-saignements, ces saignements que le patient ne peut repérer. Ces micro-saignements mènent à des atteintes articulaires conséquentes. Ici, le produit fait ressortir les discussions de la communauté patient des années 90-2000 à savoir « comment prévenir au mieux une hémarthrose ». Ce genre de traitement n'a une place que très limitée dans l'arsenal thérapeutique actuel. Il pourrait avoir un intérêt, compte tenu de la voie sous-cutanée originale, peut-être en seconde ligne pour des patients en hémophilie B en difficulté sur l'adhérence thérapeutique.

2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)

2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

1/ Critère de maladie rare, grave ou invalidant de la maladie traitée

Critère démontré dans toutes les formes d'hémophilie de l'indication du droit commun.

2/ Critère d'absence de traitements approprié disponible

Evoqué plus haut dans le droit commun :

- En hémophilie A : Uniquement pour les patients en échecs d'emicizumab.

1/ Les difficultés d'abord veineux sont évitées par l'emicizumab en sous-cutanée.
2/ Certains patients continuent de saigner avec emicizumab (10-15%) et ne sont pas satisfaits. Passer à marstacimab reviendrait à remplir le libellé de l'indication « ou lorsque les alternatives ne sont pas envisageables ». Néanmoins, rien d'objectif ne permet de remplir ce critère et de passer à Marstacimab. L'efanesoctocog alfa (Altuvoc) en cours de négociation prix au CEPS, est bien plus attendu pour couvrir cette situation.

- En hémophilie B : Critère rempli car pas d'autre traitement en sous-cutané.

Passer de traitements éprouvés et efficaces en intraveineuse, comme montré récemment par les cliniciens français,¹⁸ à une sous-cutané (marstacimab) dont on ne sait rien est un pari risqué.

3/ Critère de l'innovation par rapport aux traitements actuels ?

En hémophilie A sans inhibiteurs : 2nd traitement par injection sous-cutané après emicizumab (HEMLIBRA disponible depuis 2020 dans cette indication). Aucune innovation sur la question de la difficulté de l'abord veineux.

En hémophilie B sans inhibiteurs : 1^{er} traitement sous-cutané. Cette avancée est majeure.

Le mécanisme d'action du médicament est certes une nouveauté dans l'hémophilie A et B sans inhibiteur. Il reste à démontrer que cette innovation est cliniquement efficace. Les données publiques ne peuvent être interprétées.

¹⁸ Volot F, Castet S, Fournel A, Frotscher B, Gillet B, Desprez D, Tardy B, Rauch A, Chamouni P, Biron-Andreani C, Valentin JB, Harroche A, Dargaud Y, Petesch BP, d'Oiron R, Berger C, Reynes C, Lauvray T, de Raucourt E, Hassoun A, Lebreton A, Cussac V, Catovic H, Martin C, Guillet B. ORPHEE: A Real-World Study on rIX-FP Prophylaxis Use in Adolescent/Adult Patients With Hemophilia B. Eur J Haematol. 2024 Dec 5. doi: 10.1111/ejh.14357. Epub ahead of print. PMID: 39638755.

4/ Critère impossibilité de différer le traitement ?

Critère démontré dans les situations de prophylaxie pour les hémophilies A et B sévères.

La prophylaxie est un « life-saver » pour les patients qui arrivent à la supporter.

2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

N/A

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

N/A

2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☒ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

PUT-RD page 17 «Pour être éligible à l'accès précoce, le patient doit remplir l'ensemble des critères suivants : (...)

- Patient souhaitant le recours à un traitement par voie sous-cutanée pour commodité d'utilisation »

Simple remarque ici mais la notion de commodité d'utilisation tient à la mise en place d'un stylo injectable en sous-cutané et non à une reconstitution manuelle du solvant et soluté pour une sous-cutanée. Ici marstacimab remplit bien cette condition alors qu'emicizumab non. Beaucoup de patients se plaignent de la reconstitution d'emicizumab avec des aiguilles de transfert rappelant les éléments dans les kits d'injection des années 90.

Est-ce qu'un patient hémophile A en difficulté avec la reconstitution d'emicizumab pourrait switcher sous mars-tacimab par ce simple fait ? Cela est peu probable. Ce point reste faible dans la balance décisionnelle. La protection au long cours des hémorragies est bien plus prioritaire.

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Pour quelles raisons ?

L'AFH s'étonne de voir en discussion un dossier sur lequel les résultats partiels de l'essai clinique montrent un taux de saignements annuels équivalents à des gammes de produits en hémophilie A et en hémophilie B vus il y a des dizaines d'années. De plus, le nombre d'hémarthroses par an est préoccupant compte tenu des constats avec les alternatives de produits disponibles.

Enfin, la multiplication des produits dans les hémophilies nous montre des essais cliniques de plus en plus courts, une course vers le patient avec des données de très faible qualité.

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

L'AFH défend :

- la sécurité des produits de santé
- un accès à l'innovation pour tous les patients
- une vie tendant vers le 0 saignement
- la mise en place de prise de décision partagée dans les switchs de traitements

L'AFH présente son opinion à la suite de discussions avec sa communauté.

Il en ressort :

- Sans communication orale des résultats de l'essai de phase 3, ni publication dans une revue indexée à comité de relecture, les données sont parcellaires. Elles doivent faire l'objet d'une interprétation avec minutie.

- Les données préexpositions au marstacimab ne correspondent ni aux expériences patients ni aux échanges avec la communauté professionnelle en France que ce soit sur le nombre de saignements par an ou sur le nombre d'hémarthroses par an.

- La place de marstacimab en hémophilie A sévère sans inhibiteur est difficile à justifier compte tenu du nombre d'hémarthroses par an constaté, environ 4 fois supérieurs aux traitements standards par emicizumab ou Facteur VIII, dans le cadre d'essai clinique de phase 3.

- La place de marstacimab en hémophilie B sévère peut s'envisager en 2nde intention pour un patient en échec d'adhérence thérapeutique. Ainsi, tout passage sous ce traitement doit se faire après une prise de décision partagée permettant de peser l'avantage du recours à ce 1^{er} traitement en sous-cutanée contre le risque d'un nombre d'hémarthroses encore élevé.

- La comparaison du bénéfice clinique d'une prophylaxie par marstacimab contre un traitement par facteur IX à la demande en hémophilie B devrait être étudiée. Nous ne savons pas si des données de ce type existent dans le dossier industriel par absence d'accès à ce dossier.

Tout traitement anti-hémophilique dont un nombre conséquent d'hémarthroses apparaissent dans un essai de phase 3 devrait être appréhendé avec une attention de la part de la communauté des professionnels de santé.

- Enfin, **aucune donnée publique de qualité de vie n'est disponible pour ce produit.** Ceci n'est plus acceptable dans des champs thérapeutiques où les alternatives sont grandes.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

L'AFH défend une vie tendant vers zéro saignement pour tous les patients vivant avec une maladie hémorragique rare.

Prophylaxie actuelle : une action limitée pour prévenir les hémorragies

L'enjeu de la prophylaxie pour les patients atteints d'hémophilie est qu'ils soient libérés d'au moins quatre fardeaux de la maladie décrits¹⁹ : **libre des saignements, libre de la douleur, libre du fardeau des traitements, libre des atteintes articulaires**. Tout traitement qui permet de réduire significativement tout ou partie de ces fardeaux constitue une innovation.

· **Des traitements par Facteur VIII à courte durée d'action**

Les protocoles de prophylaxie avec les concentrés de facteurs de coagulation plasmatique et recombinant, en l'absence d'alternative thérapeutique, ont constitué un immense progrès pour notre communauté **mais ne permettent ni d'empêcher les saignements intercurrents** entre les injections de facteurs de coagulation **ni l'apparition de micro-saignements** spontanés.²⁰ Ainsi, ces traitements par Facteur VIII n'ont jamais permis de réduire l'ensemble des fardeaux cités ci-dessus.

Ces hémorragies s'expliquent par la pharmacocinétique « en dent de scie » liée à leur demi-vie courte malgré les injections répétées.²¹ Pour tenter de faire face à ces inconvénients, les injections sont rapprochées. Dans ce cas, l'adhérence au protocole devient trop lourde voire parfois ne suffit pas.²²

Figure 2 : « Les prophylaxies en dents de scie » nécessitent des injections répétées²³

· **La prophylaxie par Hemlibra ne permet pas toujours d'être libre dans ses activités**

¹⁹ Hermans C, Pierce GF. Towards achieving a haemophilia-free mind. *Haemophilia*. 2023; 29: 951–953.

<https://doi.org/10.1111/hae.14807>

²⁰ Santagostino E, Mancuso ME. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus*. 2008 Sep;6 Suppl 2(Suppl 2):s12-6. doi: 10.2450/2008.0031-08. PMID: 19105504; PMCID: PMC2652218.

²¹ Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2251-2256. doi: 10.1182/blood-2017-08-742312. Epub 2017 Oct 10. Erratum in: *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2995. doi:10.1182/blood-2018-05-850917. PMID: 29018078; PMCID: PMC5813735.

²² Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, Eikenboom J, Schols SEM, Smit C, Schutgens REG, Gouw SC, Fischer K;

Haemophilia in the Netherlands 6 Steering Group. Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):581-590. doi: 10.1111/hae.14333. Epub 2021 May 21. PMID: 34019720; PMCID: PMC8362086.

²³ Arruda VR, Doshi BS, Samelson-Jones BJ. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2251-2256. doi: 10.1182/blood-2017-08-742312. Epub 2017 Oct 10. Erratum in: *Blood*. 2018 Jun 28;131(26):2995. doi:10.1182/blood-2018-05-850917. PMID: 29018078; PMCID: PMC5813735

Hemlibra (emicizumab) a indéniablement apporté des avancées dans la prophylaxie en hémophilie A avec un inhibiteur contre le Facteur VIII. Cet anticorps monoclonal qui mime l'action du facteur VIII permet de réduire efficacement la fréquence des épisodes hémorragiques. Cependant, bien qu'Hemlibra assure une bonne protection, il est important de noter qu'il ne remplace pas parfaitement le facteur VIII compte tenu de son mécanisme d'action.

Cette différence est significative, Hemlibra ne permet pas d'atteindre un niveau de protection accru nécessaire dans des situations comme des chirurgies ou des activités quotidiennes, professionnelles ou physiques, soutenues.

De plus, l'absence de facteur VIII dans le plasma rend difficile la surveillance des taux de protection réels. Certains patients pourraient rester exposés à un risque d'hémorragie plus important que souhaité. Dans ce sens, bien qu'Hemlibra soit un bon traitement prophylactique, il « pourrait mieux faire » en termes de protection homogène et ajustable.

Si Hemlibra a pu constituer un progrès majeur, environ 20% des patients continuent d'avoir des saignements malgré ce traitement pour des raisons encore mal expliquées.

Que ce soit une prophylaxie par FVIII ou par emicizumab, cela ne satisfait pas l'ensemble des patients atteint d'hémophilie A.

La persistance des saignements intercurrents est le signe d'une prophylaxie inefficace

Pour les patients en prophylaxie par Hemlibra ou par Facteur VIII, lors de saignements intercurrents, les traitements actuels sont basés sur des injections répétées de facteurs VIII, de demi-vie standard ou allongés, pour obtenir un arrêt complet du saignement.

Ce besoin de répétitions par injection intraveineuse s'avère handicapant au quotidien pour les patients et leurs proches.

Les patients peuvent ressentir comme un échec du traitement, l'apparition de ces saignements. L'apparition de douleurs importantes limite le patient dans ses activités quasi-systématiquement.

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire

Méthodes pour renseigner les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles

Échanges en permanence avec les professionnels de santé, les patients et leurs familles.

Méthodes de recueil de l'expérience des patients avec ce traitement :

GD et GP ont pu échanger avec le médecin en charge du seul site d'essai clinique en France où 5 patients ont été inclus. Néanmoins, il n'a pas été possible d'entrer en contact avec ces patients.

Personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution :

Gaëtan Duport (rédacteur), Carol, Betsch, Yannick Collé, Nicolas Giraud, Geneviève Piétu, Thomas Sannie

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ?

Discussion avec la communauté professionnelle.

Estimation du temps nécessaire pour rédiger cette contribution :

55h. Le double d'une contribution habituelle pour l'AFH. De plus la contribution a dû être ré-écrite pour répondre à la demande de la HAS d'être reçu en audition sur un accès précoce et non sur le droit commun. Etant donné que le dossier est évalué au même moment pour le DC et l'AP, cette surcharge administrative est évaluée à 5h de travail supplémentaire.

Difficultés pour remplir ce questionnaire :

Oui, pour la première fois l'AFH est circonspecte sur l'arrivée d'un médicament en France.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

