

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

emicizumab

HEMLIBRA 30 et 150 mg/ml,

solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Hémophilie A
- Toutes tranches d'âge
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement d'HEMLIBRA (emicizumab) dans l'extension d'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 \geq 1% et \leq 5%) avec un phénotype hémorragique sévère.

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

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale modérée sans inhibiteur anti-facteur VIII présentant un phénotype hémorragique sévère ayant l'indication d'une prophylaxie au long cours, HEMLIBRA (emicizumab) est un traitement de 1^{ère} intention au même titre que les concentrés de FVIII.

Les données cliniques actuellement disponibles dans l'hémophilie modérée, limitées, descriptives, et issues d'une étude ayant inclus une population très hétérogène, ne permettent pas de conclure à l'efficacité d'une prophylaxie au long cours par HEMLIBRA (emicizumab) en comparaison à celle par facteur VIII bien conduite.

Le principal intérêt d'HEMLIBRA (emicizumab) est l'allègement des contraintes thérapeutiques en comparaison à une prophylaxie par FVIII (injection sous-cutanée hebdomadaire, toutes les 2 ou toutes les 4 semaines, versus perfusions IV généralement pluri-hebdomadaires). Néanmoins, la Commission souligne que cet allègement ne doit pas conduire à élargir les indications actuelles d'une prophylaxie au long cours dans l'hémophilie modérée et qu'HEMLIBRA (emicizumab) doit être prescrit dans le respect de son AMM (« patients sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère »). Du fait du peu de données cliniques disponibles dans cette population, l'impact de son mécanisme d'action (compétitivité avec le FVIII) sur son efficacité et le risque thrombotique en présence de niveaux d'activité du FVIII endogène \geq 1 % reste encore source d'incertitudes.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'efficacité d'HEMLIBRA (emicizumab) observée en prophylaxie au long cours chez des patients avec une hémophilie A modérée dans l'étude clinique HAVEN 6 dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance, avec un taux annualisé de saignements traités (critère de jugement principal de l'efficacité) estimé à 0,9 (IC 95%, 0,50-1,78) avec 68,6% des patients qui n'ont eu aucun saignement traité, – la faible qualité de cette démonstration du fait des limites méthodologiques importantes de l'étude, notamment son caractère ouvert et non contrôlé source de biais pour l'estimation du taux de saignements traités, la nature purement descriptive des résultats en l'absence de toute hypothèse quant à l'effet attendu de l'emicizumab, et le faible effectif sur lequel repose l'évaluation (données issues d'un sous-groupe de 51 patients), – les incertitudes quant à la représentativité de la population incluse par rapport à celle validée par l'AMM « patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère », du fait de la forte hétérogénéité des patients inclus, en particulier en termes de profil hémorragique, et du fait 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, – l'absence de données robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par emicizumab en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par facteur VIII, <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le bénéfice attendu sur la qualité de vie du fait de l'allègement du poids thérapeutique de la prophylaxie en comparaison aux FVIII, <p>la Commission considère qu'HEMLIBRA 30 et 150 mg/ml, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (concentrés de FVIII).</p>
Population cible	La population cible est estimée à environ 180 patients.
Demande de données	<p>La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur ayant une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère traités par HEMLIBRA (emicizumab) en France. L'objectif de cette étude sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients traités (incluant le taux de facteur VIII à l'instauration du traitement) et leurs antécédents de traitement (dont le profil de saignement, les modalités de traitement avec le cas échéant la date de mise sous prophylaxie, les antécédents de présence d'inhibiteur anti-FVIII), – l'évolution clinique des patients, en particulier la survenue de saignements, les traitements concomitants (notamment en cas d'événement hémorragique intercurrent ou dans un contexte de survenue d'un inhibiteur anti-FVIII et les éventuels motifs d'arrêt de l'emicizumab),

– le profil de tolérance d’HEMLIBRA (dont les événements thrombotiques et les anticorps anti-emicizumab).


Pour répondre à cette demande, la Commission recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag. La Commission réévaluera HEMLIBRA (emicizumab) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats finaux dans un délai de 5 ans à compter de la date de cet avis.

Recommandations particulières

La Commission souhaiterait la mise à disposition de nouveaux conditionnements permettant de faciliter et simplifier la préparation et l’administration d’HEMLIBRA (emicizumab) et de limiter la perte de médicament. Elle souhaite notamment que le laboratoire envisage la mise à disposition d’une forme galénique plus adaptée à l’auto-injection, d’autant plus utile chez les patients les plus jeunes, tel qu’un stylo injectable.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude HAVEN-6	11
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	18
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

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 – Mai 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées*	emicizumab (B02BX06) HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable – 1 flacon en verre de 1 mL (CIP : 34009 301 414 1 0) HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable – 1 flacon en verre de 0,4 mL (CIP : 34009 301 414 2 7) – 1 flacon en verre de 0,7 mL (CIP : 34009 301 414 3 4) – 1 flacon en verre 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 de l'AMM : « 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. Hémilibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. ».
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	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe :

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 ; <p>– 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> ».</p>
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 (EMEA/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 : 26 avril 2023. • Date d'adoption : 10 mai 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 concernée²

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 sévère.

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 FranceCoag³, 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.

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 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.

² 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

³ 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.

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 PNDS², 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. De nombreuses spécialités sont indiquées et prises en charge dans 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>	<p>Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).</p> <p>Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.</p> <p>Peut être utilisé à tout âge.</p>	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)	Important	ASMR V	
		18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)			
REFACTO AF (moroctocog alfa) <i>Pfizer</i>		07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO)	Important	-	
		29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)			
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>		Peut être utilisé à tout âge.	14/12/2016 (inscription)	Important	ASMR V
KOVALTRY (octocog alfa)			14/12/2016		ASMR V

<i>Bayer Healthcare</i>		(inscription)		
AFSTYLA (Ionoctocog alfa) <i>CSL Behring</i>		05/07/2017 (inscription)	Important	ASMR V
ELOCTA (efmorococog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>		17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V
Facteurs VIII d'origine plasmatisque				
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	Avis initial : non déterminée 16/10/2013 (inscription)	Important	-
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>		04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V

A noter que JIVI (damococog 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 d'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 72 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.

Cette étude s'inscrit en complément des études HAVEN-3 et HAVEN-4 afin de répondre à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) de disposer de données spécifiques chez les patients atteints d'hémophilie A non-sévère.

A noter que dans cette population de patients atteints d'hémophilie A non-sévère 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.

Pour information, le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude descriptive non interventionnelle MIMOSA, menée à partir de données collectées dans la cohorte FranceCoag, visant à décrire la population des patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée sans inhibiteur nécessitant un traitement prophylactique en France. Ces données ne seront pas présentées dans la mesure où elles ne documentent pas l'efficacité ou la tolérance d'HEMLIBRA (emicizumab).

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 de phase III, multicentrique, mono-bras, non comparative, non randomisée, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance (objectif principal), l'efficacité, les propriétés 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).

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.

Les principaux critères d'inclusion ont été les suivants :

- diagnostic d'une hémophilie congénitale mineure (taux FVIII > 5% et ≤ 40%) ou modérée (taux FVIII ≥ 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.

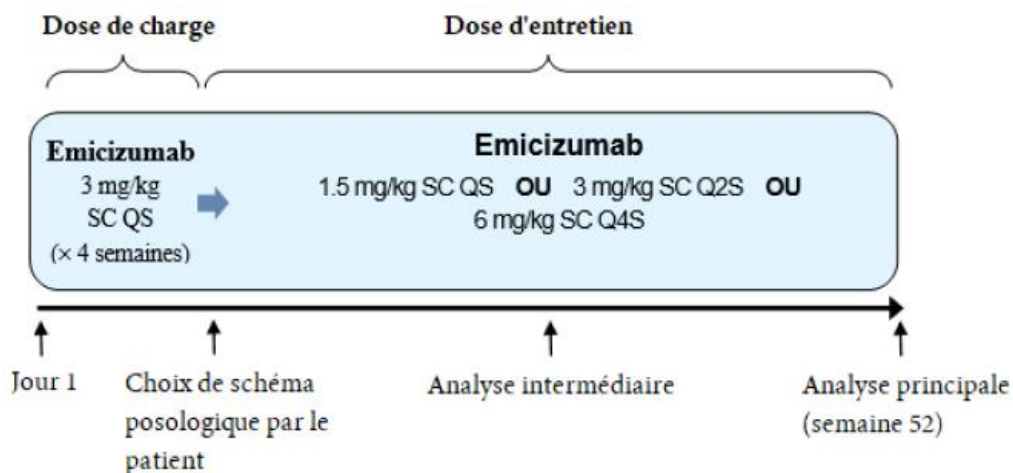


Figure 1 : Schéma de l'étude HAVEN-6

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 1^{er} 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 prédéfinie dans le protocole mais 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 ;
- 37 patients (51,4%) qui avant inclusion recevaient déjà une prophylaxie et 35 patients (48,6%) un traitement à la demande.

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 :

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

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.

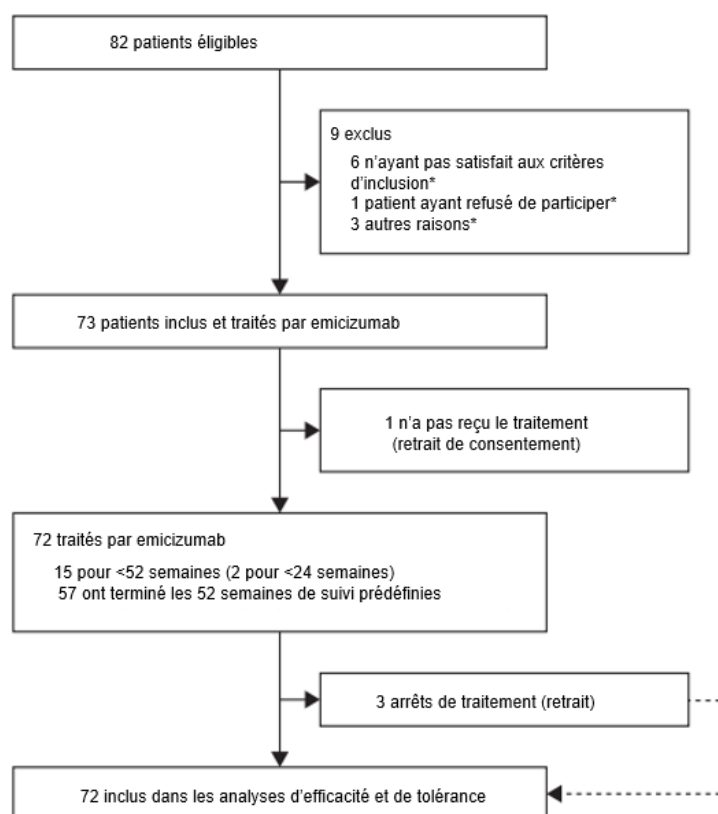


Figure Erreur ! Signet non défini. : Diagramme de flux de l'étude HAVEN-6 (analyse principale)

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 articulaire 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) était 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 d'une pompe à insuline apparemment défectueuse), une contusion, une diverticulite, une COVID-19,

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.

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 RCP 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) est 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), notamment pour les patients avec abord veineux difficile.

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 1^{er} 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 IIIb 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 \leq 5%) et présentant un phénotype hémorragique sévère repose sur l'étude HAVEN-6, 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 patient atteint d'hémophilie A mineure, 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).
- 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 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

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.

population incluse très hétérogène. Le rapport d'étude mentionne les principales raisons ayant justifié cette prophylaxie, recueillies auprès des investigateurs à 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 et de durées de suivi (de 43 à 90 dans la population avec hémophilie modérée, de 9 à 89 semaines dans la population globale). 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.
- 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 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* ». Néanmoins 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* ».
- 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 validée par l'AMM « *patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée 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 dans le protocole)¹², 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

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale modérée sans inhibiteur anti-facteur VIII présentant un phénotype hémorragique sévère ayant l'indication d'une prophylaxie au long cours, HEMLIBRA (emicizumab) est un traitement de 1^{ère} intention au même titre que les concentrés de FVIII.

Les données cliniques actuellement disponibles dans l'hémophilie modérée, limitées, descriptives, et issues d'une étude ayant inclus une population très hétérogène, ne permettent pas de conclure à l'efficacité d'une prophylaxie au long cours par HEMLIBRA (emicizumab) en comparaison à celle par facteur VIII bien conduite.

Le principal intérêt d'HEMLIBRA (emicizumab) est l'allègement des contraintes thérapeutiques en comparaison à une prophylaxie par FVIII (injection sous-cutanée hebdomadaire, toutes les 2 ou toutes les 4 semaines, *versus* perfusions IV généralement pluri-hebdomadaires). Néanmoins, la Commission souligne que cet allègement ne doit pas conduire à élargir les indications actuelles d'une prophylaxie au long cours dans l'hémophilie modérée et qu'HEMLIBRA (emicizumab) doit être prescrit dans le respect de son AMM (« patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère »). Du fait du peu de données cliniques disponibles dans cette population, l'impact de son mécanisme d'action (compétitivité avec le FVIII) sur son efficacité et le risque thrombotique en présence de niveaux d'activité du FVIII endogène ≥ 1 % reste encore source d'incertitudes¹.

Pour rappel, et conformément au PND², la prophylaxie chez un hémophile modéré ou mineur 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. Chez certains de ces patients, une prophylaxie, parfois pour une durée déterminée, pourra donc être proposée.

Quelques 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'abord veineux, avec potentiellement pour conséquences des accidents

¹² Le protocole prévoyait 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...).

hémorragiques plus fréquents, un recours au service spécialisé, ou encore des complications articulaires.

La Commission rappelle que ce traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. Une « nouvelle » éducation thérapeutique des patients et de leur famille est par ailleurs nécessaire et essentielle. Il est important de s'assurer d'un suivi maintenu, d'une excellente compréhension du traitement et de ses modalités d'administration par voie sous-cutanée, de rappeler les symptômes ou situations qui peuvent justifier un traitement complémentaire par facteur VIII (cas de la chirurgie ou des gros traumatismes). Par ailleurs, une information appropriée des professionnels de santé prenant en charge les patients (pédiatres, généralistes, cardiologues...) est indispensable. Le suivi biologique des patients sous HEMLIBRA (emicizumab) relève de cliniciens très spécialisés.

La gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, ainsi que la gestion des interventions chirurgicales urgentes ou programmées sous HEMLIBRA (emicizumab) ne sont que très peu documentées et doivent encore être précisées. Il convient notamment de prendre en compte le fait que l'emicizumab augmente la capacité de coagulation, par conséquent, la dose de FVIIa ou de FVIII requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par HEMLIBRA (emicizumab).

La Commission souhaite attirer l'attention sur le risque d'immunisation contre l'emicizumab, comme avec toute protéine thérapeutique. Celle-ci peut conduire à une perte d'efficacité et à devoir changer de traitement. De même, l'administration de FVIII restant nécessaire en cas de saignement ou traumatisme sous HEMLIBRA (emicizumab), les patients peuvent développer des inhibiteurs anti-FVIII qui rendront ce traitement inefficace.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale modérée avec un phénotype hémorragique sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII ayant l'indication d'une prophylaxie au long cours, HEMLIBRA (emicizumab) est un traitement de 1^{ère} intention au même titre que les concentrés de FVIII (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence (maladie orpheline) ;

- du besoin médical partiellement couvert par les concentrés de FVIII identifié ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu de l'impact supplémentaire attendu sur la qualité de vie par rapport aux concentrés de FVIII et de l'impact potentiel sur l'organisation des soins compte tenu de l'allègement des contraintes thérapeutiques (injections sous-cutanées hebdomadaires, ou toutes les 2 ou 4 semaines, *versus* perfusions intraveineuses pluri-hebdomadaires), non démontrés à ce stade par les données présentées ;
- mais de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ;

HEMLIBRA (emicizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEMLIBRA 30 mg/ml et 150 mg/ml (emicizumab), solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM « 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'HEMLIBRA 30 mg/ml et 150 mg/ml (emicizumab), solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'efficacité d'HEMLIBRA (emicizumab) observée en prophylaxie au long cours chez des patients avec une hémophilie A modérée dans l'étude clinique HAVEN 6 dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance, avec un taux annualisé de saignements traités (critère de jugement principal de l'efficacité) estimé à 0,9 (IC 95%, 0,50-1,78) avec 68,6% des patients qui n'ont eu aucun saignement traité,
- la faible qualité de cette démonstration du fait des limites méthodologiques importantes de l'étude, notamment son caractère ouvert et non contrôlé source de biais pour l'estimation du taux de saignements traités, la nature purement descriptive des résultats en l'absence de toute hypothèse quant à l'effet attendu de l'emicizumab, et le faible effectif sur lequel repose l'évaluation (données issues d'un sous-groupe de 51 patients),
- les incertitudes quant à la représentativité de la population incluse par rapport à celle validée par l'AMM « patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère », du fait de la forte hétérogénéité des patients inclus, en particulier en termes de profil hémorragique, et du fait 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,
- l'absence de données robustes permettant d'évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par emicizumab en comparaison à une prophylaxie conventionnelle par facteur VIII,

et malgré :

- le bénéfice attendu sur la qualité de vie du fait de l'allègement du poids thérapeutique de la prophylaxie en comparaison aux FVIII,

La Commission considère qu'HEMLIBRA 30 mg/ml et 150 mg/ml (emicizumab), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible d'HEMLIBRA (emicizumab) dans cette indication est définie par les patients atteints d'hémophilie A modérée sans inhibiteur anti-FVIII avec un phénotype hémorragique sévère nécessitant une prophylaxie au long cours.

Selon les données du réseau FranceCoag au 8 mars 2023³, parmi les 7 282 patients atteints d'hémophilie A, 884 étaient atteints d'hémophilie A modérée.

Selon les données du rapport annuel de FranceCoag destiné aux cliniciens partenaires¹³ 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. Ainsi, on peut estimer qu'environ 180 patients atteints d'hémophilie A modérée seraient aujourd'hui sous prophylaxie par FVIII.

La population cible est estimée à environ 180 patients.

5.6 Demande de données

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur ayant une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère traités par HEMLIBRA (emicizumab) en France. L'objectif de cette étude sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités (incluant le taux de facteur VIII à l'instauration du traitement) et leurs antécédents de traitement (dont le profil de saignement, les modalités de traitement avec le cas échéant la date de mise sous prophylaxie, les antécédents de présence d'inhibiteur anti-FVIII),
- l'évolution clinique des patients, en particulier la survenue de saignements, les traitements concomitants (notamment en cas d'événement hémorragique intercurrent ou dans un contexte de survenue d'un inhibiteur anti-FVIII et les éventuels motifs d'arrêt de l'emicizumab),
- le profil de tolérance d'HEMLIBRA (dont les événements thrombotiques et les anticorps anti-emicizumab).

Pour répondre à cette demande, la Commission recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag. La Commission réévaluera HEMLIBRA (emicizumab) sur la base des données demandées ci-dessus et souhaite être destinataire des résultats finaux dans un délai de 5 ans à compter de la date de cet avis.

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

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La Commission considère que les conditionnements disponibles sont mal adaptés aux conditions de prescription et d'administration d'HEMLIBRA, traitement destiné à une administration à domicile par les patients eux-mêmes ou leurs aidants. Ces conditionnements présentent plusieurs contraintes :

- d'une part, l'administration et la préparation des seringues requièrent de nombreuses manipulations, parfois délicates, d'autant plus pour les doses élevées qui peuvent nécessiter plusieurs injections ;
- d'autre part, la préparation peut conduire à une perte de médicament importante, du fait d'une gamme insuffisante de flacons et de l'impossibilité de pouvoir combiner des flacons de concentrations différentes dans une même seringue. D'après le « Tableau de correspondance poids/dose/conditionnement » édité par le laboratoire¹⁴, selon la dose et le poids du patient, la perte d'emicizumab est généralement supérieure à 10% du flacon et peut atteindre 60% du flacon, voire davantage chez le nourrisson de moins de 8 kg.

La Commission souhaiterait ainsi la mise à disposition de nouveaux conditionnements permettant de faciliter et simplifier la préparation et l'administration d'HEMLIBRA, et de limiter la perte de médicament. Elle souhaite notamment que le laboratoire envisage la mise à disposition d'une forme galénique plus adaptée à l'auto-injection, d'autant plus utile chez les patients les plus jeunes, tel qu'un stylo injectable. Ces demandes sont corroborées par l'association de patients.

La Commission considère également essentiel que les documents d'éducation, incluant les instructions d'utilisation, soient simplifiés afin d'en faciliter la lecture et la compréhension par les patients et les aidants.

Pour information, le laboratoire a développé deux nouveaux conditionnements d'HEMLIBRA (emicizumab) :

- Un flacon de 300 mg/2 mL (concentration 150 mg/ mL), pour lequel une demande d'AMM a été déposée en octobre 2022 auprès de l'EMA
- Un flacon de 12 mg/0,4 mL (concentration 30 mg/ mL), pour lequel un dépôt d'AMM est prévu en juillet 2023.

¹⁴ ANSM. Tableau de correspondance poids/dose/conditionnement d'HEMLIBRA. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/emicizumab> [consulté le 26/04/2023].