

AMM : RCP Hemlibra® ;

AAP prophylaxie forme modérée – patients avec difficultés d'accès veineux : PUT-RD V01/06/23

Indication AMM

- **Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.**

Hemlibra® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge

AMM européenne	■ 23/02/2018
Avis HAS / CT	■ <u>11/07/2018</u> ; <u>06/11/2019</u> (réévaluation - type fort répondeur) ; <u>04/12/2019</u>
Agrément aux collectivités	■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII : → de type fort répondeur : <u>JO 06/02/2019</u> ; → de type faible répondeur : NON (<i>SMR insuffisant</i>)
Liste en sus	■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII : → de type fort répondeur : <u>JO 06/02/2019</u> → de type faible répondeur : NON
Liste de rétrocession/Prise en charge	■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII : → de type fort répondeur : <u>JO 06/02/2019</u> → de type faible répondeur : NON

- **SMR important, ASMR II** par rapport aux agents by-passants (Feiba® et Novoseven®) en prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de **type fort répondeur**.

Compte-tenu : du besoin médical très partiellement couvert pour la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs et forts répondeurs ; des études cliniques de phase III menées exclusivement chez des patients ayant développé un inhibiteur et forts répondeurs, pour la plupart atteints d'une forme sévère d'hémophilie ; des données démontrant l'efficacité d'Hemlibra pour prévenir les saignements dans cette population, en particulier chez l'enfant ; des données suggérant une efficacité supérieure à celle d'une prophylaxie par agents « by-passants » ; du bénéfice important attendu sur la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles (avis d'expert) ; et malgré les incertitudes relatives à son utilisation au long cours et en pratique courante (impact de l'interaction médicamenteuse avec Feiba sur le pronostic des patients pris en charge pour un saignement grave intercurrent, gestion des interventions chirurgicales, utilisation chez les patients les plus âgés, coronariens ou saignant peu, risque d'Ac inhibiteurs anti-emicizumab, interférence avec certains tests de coagulation.

- **SMR insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.

Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de **1^{ère} intention** pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur de type **fort répondeur** pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée. Dans cette population de patients forts répondeurs :

- Hemlibra® représente une alternative aux agents by-passants (Feiba® et Novoseven®), notamment en cas d'échec de l'ITI,

- Hemlibra® pourrait également être proposé à certains patients en alternative à l'ITI qui représente actuellement le traitement de 1^{ère} intention quand un inhibiteur vient d'être diagnostiqué. À la différence de l'ITI, Hemlibra® n'a pas pour objectif d'éradiquer les inhibiteurs. Ainsi l'intérêt de mettre en place une prophylaxie par Hemlibra® plutôt qu'une ITI doit être évalué au cas par cas, en fonction des chances de succès de l'ITI, du profil du patient et de sa volonté. A ce jour aucune étude n'a comparé ces deux stratégies, notamment en termes d'impact sur le pronostic articulaire.

- Hemlibra® n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.

Pertinence

► **Etude HAVEN 1 (BH29884)** : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, chez les patients à partir de 12 ans hémophiles A avec un inhibiteur anti FVIII (précédemment traités par Feiba ou Novoseven) et destinée à évaluer l'efficacité d'emicizumab en prophylaxie au long cours par voie SC, par rapport à un traitement à la demande. Le critère de jugement principal est le taux annualisé de saignements (TSA) traités (*un saignement a été considéré comme traité si un traitement à visée curative destiné à la prise en charge des saignements a été administré au patient quel que soit le délai entre le traitement et le saignement précédent*). Au terme des 24 semaines de traitement, le TSA était inférieur chez les patients sous prophylaxie par Hemlibra (n=35) comparativement à celui des patients traités à la demande (n=18) : 2,9 IC 95% [1,69 ;5,02] versus 23,3 IC95% [12,33 ; 43,89], R=0,13 IC95% [0,057 ;0,277] ; soit une différence relative de 87%. Près de 63% des patients sous hemlibra (n=22/35) n'ont pas saigné au cours des 24 semaines de traitement, contre environ 6% dans le groupe « traité à la demande ».

► **Etude HAVEN 2 (BH29992)** : étude de phase III, simple bras, multicentrique, descriptive, ouverte, ayant évalué une prophylaxie hebdomadaire par Hemlibra chez les patients âgés <12ans ayant un pic historique d'inhibiteur >5UB/ml.

Lors de l'analyse intermédiaire, 60 patients ont été inclus (à noter, avant inclusion, près de ¾ étaient sous prophylaxie, essentiellement par Feiba ou Novoseven (89%) et avaient déjà reçu un protocole d'ITI. L'efficacité d'Hemlibra a été évaluée chez les patients traités pendant au moins 12 semaines à la même dose, soit 23 enfant âgés de 2 à 12 ans. 20 patients n'ont rapporté aucun saignement nécessitant un traitement, soit un TSA<1.

► **PNDS « Hémophilie » 2019**

En présence d'un **inhibiteur au-delà de 5 UB/ml** chez un patient hémophile, il est souvent nécessaire de recourir à **d'autres stratégies thérapeutiques** qui court-circuitent l'effet de l'inhibiteur, tels que les « **agents by-passant** » qui induisent la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des FVIII et FIX.

- le **Complexe Prothrombique Activé ou CCPa** (FEIBA®) d'origine plasmatique
- **eptacog alfa (rFVIIa)** (NovoSeven®) ou facteur VII activé d'origine recombinante
- **emicizumab** (HEMLIBRA®) : anticorps monoclonal humanisé

► **Recommandations de la SFAR : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie**

Rédactions de recommandations relatives à la prise en charge d'un accident hémorragique chez un patient traité par emicizumab, à la prise en charge d'un patient sous emicizumab lors d'une procédure invasive en urgence ou programmée et enfin les modifications des tests d'hémostase sous emicizumab.

- **Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.**

AMM européenne	■ 11/03/2019
Avis HAS / CT	■ 02/10/2019
Agrément aux collectivités	■ 18/03/2020
Liste en sus	■ 18/03/2020
Liste de rétrocession/Prise en charge	■ 18/03/2020

Pertinence

► **Etude HAVEN 3 (BH30071)** (Mahlangu J et al, NEJM 2018): étude de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée (Bras A et D : 3mg/kg d'Hemlibra 1x/semaine pdt 4 semaines puis 1,5mg/kg 1x/semaine ; Bras B : 3mg/kg d'Hemlibra 1x/2 semaines ; Bras C : aucune prophylaxie) menée chez 152 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et > 40kg) atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti FVIII et ayant déjà reçu un traitement « à la demande » ou prophylactique par FVIII.

► **Etude HAVEN 4 (BO39182)** : étude de phase III, multicentrique, un seul bras (prophylaxie par Hemlibra 3mg/kg une fois/semaine pdt 4 semaines, suivie par 6mg/kg toutes les 4 semaines), menée chez 41 adultes et adolescents de sexe masculin (âgés de ≥ 12 ans et > 40kg) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII ou d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti FVIII et ayant déjà reçu un traitement « à la demande » ou prophylactique par FVIII.

- **Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII, sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée (FVIII ≥1% et ≤5%) avec un phénotype hémorragique sévère.**

AMM européenne	■ 23/01/2023 <i>Indication faisant l'objet d'une APP-post AMM depuis le 25/05/23.</i> <i>Attention : périmètre restreint aux patients avec des difficultés d'accès veineux</i>
Avis HAS / CT	■ 10/05/2023
Agrément aux collectivités	■ NON
Liste en sus	■ OUI dans cadre de l'AAP. Attention : périmètre restreint aux patients présentant des difficultés d'accès veineux → <u>HAS/Décision du 25/05/2023</u>

SMR important, ASMR V (pas d'amélioration)

Pertinence

► **Etude HAVEN 6 (BO41423)**: étude clinique de phase III en ouvert, multicentrique, **non comparative**, menée chez 72 patients traités par emicizumab (tous âges) atteints d'hémophilie A mineure ou modérée sans inhibiteur anti-FVIII requérant une prophylaxie. 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.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2023

Version : 8

Création : Avril 2019
Révision : Juin 2023

Références

Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins – Hémophilie. 2019 – Version n°3

Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso ME et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379:811-822

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. NEJM 2017;377(9):809-18

Susen S., Gruel Y., Négrier C. Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie. Recommandations de la SFAR – 15 Juillet 2019