



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2024

Version : 10

Création : Avril 2019

Révision : Avril 2024

Indications AMM EMA – RCP Hemlibra®

- **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

■ 11/07/2018 ; 06/11/2019 (réévaluation - type fort répondeur) ; 04/12/2019 ; 28/02/2024 (complément de gamme : forme 300 mg/2ml)

Agrément aux collectivités

■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII :

→ de **type fort répondeur** : JO 06/02/2019 ;

→ de **type faible répondeur** : **NON** (SMR insuffisant)

Liste en sus

■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII :

→ de **type fort répondeur** : JO 06/02/2019

→ de **type faible répondeur** : **NON**

Liste de rétrocession/Prise en charge

■ Développement d'inhibiteur anti-facteur VIII :

→ de **type fort répondeur** : JO 06/02/2019

→ 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 artériel.

- 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,



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2024

Version : 10

Création : Avril 2019

Révision : Avril 2024

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 enfants âgés de 2 à 12 ans. 20 patients n'ont rapporté aucun saignement nécessitant un traitement, soit un TSA<1.

► **PNDS « Hémophilie » 2023**

« La prévention des accidents hémorragiques chez les patients avec inhibiteur a été améliorée par la mise sur le marché en 2018 de l'emicizumab. En effet, les études ouvertes, multicentriques et randomisées (HAVEN 1 et HAVEN 2), chez des adultes, des adolescents et des enfants atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs ont montré une réelle efficacité de cette molécule dans la prévention des saignements. Une réduction de 87% et de 79% a été respectivement démontrée par rapport au traitement à la demande et aux traitements prophylactiques par agents by-passants chez les personnes adultes. De façon peut-être encore plus significative, en pédiatrie, l'emicizumab a permis une réduction considérable du nombre de saignements et une amélioration de la qualité de vie. Ces résultats cliniques indiquent que l'emicizumab permet de répondre aux besoins actuels de prophylaxie qui n'étaient jusqu'alors que partiellement résolus avec les agents by-passants chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs. A ce jour, il constitue probablement le traitement de première intention dans cette indication. »

► **Revue Cochrane « Quels sont les bénéfices et les risques des nouveaux traitements par facteurs non coagulants pour la prévention des saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A ou B ? » (02/2024)**

► **Recommandations de la SFAR : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie (07/2019)**

- **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 ; 28/02/2024 (complément de gamme : forme 300 mg/2ml)

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.

► **PNDS « Hémophilie » 2023**

► **Revue Cochrane « Quels sont les bénéfices et les risques des nouveaux traitements par facteurs non coagulants pour la prévention des saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A ou B ? » (02/2024)**

- **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

Pour rappel, cette indication a fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une AAP post AMM (octroyée le 25/05/23). Le périmètre était restreint aux patients avec des difficultés d'accès veineux

Avis HAS / CT

■ 10/05/2023 ; 28/02/2024 (complément de gamme : forme 300 mg/2ml)

Agrément aux collectivités

■ JO 01/02/2024

Liste en sus

■ JO 01/02/2024

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



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

Emicizumab

Nom commercial :

HEMLIBRA®

OMEDIT IDF 2024

Version : 10

Création : Avril 2019

Révision : Avril 2024

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.

► [PNDS « Hémophilie » 2023](#)

► [Revue Cochrane « Quels sont les bénéfices et les risques des nouveaux traitements par facteurs non coagulants pour la prévention des saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A ou B ? » \(02/2024\)](#)

Références

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'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie. Recommandations de la SFAR – 15 Juillet 2019