

**02/2018 : ANSM/Octroi ATU de cohorte (ATUc)** dans l'indication suivante : *prophylaxie des patients âgés de plus de 1 an, atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant un inhibiteur anti-facteur VIII, requérant un protocole d'induction de tolérance immunitaire (ITI) ou une prophylaxie par agents by-passants*

- chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque par le biais d'un avis médical collégial, il apparaît que le traitement par Emicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à une prophylaxie par agents by-passants et
- qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par Emicizumab.

**02/2018 : EMA/AMM européenne** dans l'indication « *prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. Hemlibra® peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge* ».

**03/2018 : ANSM/Début ATUc.**

**04/2018 : Avis du collège de la HAS** portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale : dans l'indication n'ayant pas fait l'objet d'une ATUc « *prophylaxie chez les patients de < 1 an atteints d'une hémophilie A présentant un inhibiteur anti-facteur VIII, requérant un protocole d'ITI ou une prophylaxie par agents by-passants* », **il existe des alternatives thérapeutiques** prises en charge par les régimes obligatoires (FEIBA®, NOVOSEVEN®).

**05/2018 : JO/Inscription sur la liste de rétrocession au titre de l'ATUc (JO 23/05/2018).**

**06/2018 : ANSM/Fin ATUc le 04/06/2018 et prise en charge dans le cadre du dispositif post-ATUc** (uniquement chez les patients de >1an (sauf si échec ou CI aux alternatives proposées par la HAS).

**07/2018 : Avis HAS-CT (avis 11/07/2018)**

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

**10/2018 : HAS/Avis d'efficience CEESP relatif à Hemlibra®** (Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti FVIII)

**01/2019 : EMA/Avis CHMP positif relatif à la modification du libellé d'indication et à l'extension d'indication :** « *Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII et d'hémophilie A sévère (FVIII <1%) sans activité du FVIII.* »

**02/2019 : JO/Agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus, modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession, prix à l'hôpital (JO 06/02/2019)**

**03/2019 : EMA/Mise à jour EPAR intégrant des précisions quant à l'immunogénicité d'emicizumab** (dans le cadre des essais cliniques HAVEN1-4, sur 398 patients testés vis-à-vis de la formation d'Ac anti-emicizumab : moins de 5 % des patients présentaient des anticorps anti-emicizumab, < 1 % des patients présentaient des anticorps anti-emicizumab ayant un potentiel neutralisant. Une perte d'efficacité a été observée).

**04/2019 : EMA/Mise à jour EPAR relative à l'extension d'indication AMM :** « **Prophylaxie des épisodes hémorragiques** chez les patients atteints d'une hémophilie A **sévère** (déficit congénital en facteur VIII <1%) **sans inhibiteur anti-facteur VIII** » (en attente d'évaluation par la HAS).

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

**10/2019 : HAS/PNDS « Hémophilie (A ou B) »,** élaboré par le Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (filière MHEMO)

**Objectif → optimiser et harmoniser la prise en charge et le suivi** de cette maladie rare, sur l'ensemble du territoire.

**10/2019 : HAS/ Avis CT (avis 02/10/2019)** relative à l'extension d'indication AMM : « **Prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII <1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII** ».

→ **SMR important**

→ **ASMR IV (mineure)** par rapport aux concentrés de FVIII

→ **Avis favorable** à l'inscription sur **la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux** et sur **la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités** dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

→ Traitement de **1ère intention** chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale **sévère sans inhibiteur** ayant l'indication d'une prophylaxie. Il représente une alternative aux concentrés de FVIII.

→ **Recommandations :**

- Mise à disposition de **nouveaux conditionnements** afin de **faciliter et simplifier la préparation et l'administration** et de **limiter la perte** de médicament.
- 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.
- Simplification des **documents d'éducation**, incluant les instructions d'utilisation, afin d'en **faciliter la lecture et la compréhension** par les patients et les aidants.
- mise en place d'un **recueil de données descriptives** chez les **enfants** atteints d'hémophilie A de **moins de 12 ans sans inhibiteur traités par emicizumab**.

**11/2019 : HAS/ Avis CT (avis 06/11/2019)** relative à la **réévaluation** du remboursement dans la **prophylaxie** des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'**hémophilie A congénitale** ayant développé un **inhibiteur anti-facteur VIII** uniquement de **type fort répondeur**.

→ pas de modifications par rapport à l'avis précédent (**avis 11/07/2018**).

**12/2019 : HAS/ Avis CT (avis 04/12/2019)** relatif à la demande de mise à disposition du médicament en ville, dans l'indication AMM « prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII uniquement en cas d'inhibiteur **de type fort répondeur** ».

→ **SMR important** 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,

→ **Insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.

→ **Avis favorable** à l'inscription sur la **liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux** pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un **inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur** et aux posologies de l'AMM.

**03/2020 : JO/Agrément aux collectivités, inscription sur la liste en sus, modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession** (JO 18/03/2020) relatifs à l'extension d'indication AMM « Prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1 %) sans inhibiteur anti-facteur VIII ».

**12/2020 : EMA/MAJ EPAR** relative à la diminution de la durée de conservation.

**05/2021 :**

- **Note d'information interministérielle n° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96 du 3 mai 2021** précisant les conditions de dispensation d'Hemlibra® → à compter du **15 juin 2021**, un double circuit de dispensation sera accessible au patient (mis en place à titre exceptionnel pour répondre aux enjeux du parcours patient atteint d'hémophilie A) : **PUI (rétrocession) ou officine (selon le libre choix du patient)**.
- **JO / Inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux** et publication **prix en ville** (JO 26/05/2021)

**06/2021 : Centre de Référence de l'Hémophilie et autres protéines de la coagulation et de PERMEDES/** Mise à disposition des professionnels de santé d'**outils** (schéma de coordination, e-learning « Hemophar » à destination du pharmacien d'officine, **fiches outils**: fiche coordonnées, check-list, fiche de liaison) pour accompagner la mise en place du **double circuit de dispensation**, faciliter la coordination entre tous les acteurs et sécuriser le parcours patient.

**12/2021 : EMA/MAJ EPAR** relative aux effets indésirables (affections de la peau et du tissu sous-cutané).

**05/2022 : EMA/MAJ EPAR** relative aux mises en garde et précautions d'emploi et aux effets indésirables (immunogénicité et risque de perte d'efficacité associée).