

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 (filère 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'**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 relatives aux mises en garde et précautions d'emploi et aux effets indésirables (immunogénicité et risque de perte d'efficacité associée).

01/2023 : EMA/Extension d'AMM dans l'indication suivante : « **prophylaxie** des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'**hémophilie A modérée (déficit congénital en facteur VIII $\geq 1\%$ et $\leq 5\%$)** avec un phénotype hémorragique sévère, sans inhibiteur anti-facteur VIII.

05/2023 : EMA/MAJ EPAR relative à l'ajout d'une nouvelle présentation → Hemlibra 150 mg/mL en flacon de 2ml (*non commercialisée en France à ce jour*)

05/2023 : HAS/ Autorisation d'Accès Précoce (AAP) octroyée dans l'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 et **présentant des difficultés d'accès veineux** ».

N.B : périmètre restreint de l'indication AAP par rapport à celle de l'AMM.

05/2023 : HAS/Avis CT du 10 mai 2023 relatif à 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 » (*N.B : indication AMM plus large que celle de l'AAP octroyée le 25/05/2023 limitée aux patients présentant des difficultés d'accès veineux*).

→ **SMR important, ASMR V** (pas d'amélioration)