

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 27 juin 2018****emicizumab*****HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable**

B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 1 0)

HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable

B/1 flacon de 0,4 mL (CIP : 34009 301 414 2 7)

B/1 flacon de 0,7 mL (CIP : 34009 301 414 3 4)

B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 4 1)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	B02BX06 (autres hémostatiques systémiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« HEMLIBRA est indiqué en 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Le SMR d'HEMLIBRA est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - important en prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII <u>de type fort répondeur</u>. - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.
ASMR	<p>Dans la population des patients avec inhibiteurs et forts répondeurs : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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'anticorps inhibiteurs anti-émicizumab, interférence avec certains tests de coagulation), <p>la Commission considère qu'HEMLIBRA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport aux agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII <u>de type fort répondeur</u>.</p> <p>Dans les autres situations cliniques : Sans objet</p>
Comparateurs cliniquement pertinent	<p>Les comparateurs cliniquement pertinents sont les agents « by-passants », FEIBA et NOVOSEVEN.</p>
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'impact délétère de l'apparition d'un inhibiteur, en particulier de type fort répondeur, sur la prise en charge, la morbidité et la qualité de vie des patients ayant une hémophilie A congénitale, - de la faible prévalence de l'hémophilie A avec inhibiteurs forts répondeurs, - du besoin médical très partiellement couvert dans cette population, - de la réponse apportée au besoin médical identifié : impact attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients forts répondeurs, en comparaison aux alternatives disponibles, <p>HEMLIBRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>HEMLIBRA est un 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.</p> <p>Dans cette population de patients forts répondeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HEMLIBRA représente ainsi 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

	<p>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.</p> <p>HEMLIBRA n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI.</p> <p>Il n'y a par ailleurs aucune donnée clinique justifiant l'utilisation d'HEMLIBRA chez des patients mis en tolérance immune et sous prophylaxie efficace par FVIII.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude pédiatrique HAVEN 2.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée <u>accélérée</u>) : 23 février 2018 Co-rapporteur : France
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	L'AMM s'accompagne d'un PGR Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament faisant l'objet d'une ATU de cohorte : <ul style="list-style-type: none">- octroyée le 19 février 2018 par l'ANSM,- débutée le 12 mars 2018.- Indication : « <i>Emicizumab est indiqué en prophylaxie chez les 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 immune (ITI) ou une prophylaxie par agents by-passants</i><ul style="list-style-type: none">o <i>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 la prophylaxie par agents by-passants et</i>o <i>qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par Emicizumab ».</i> Une ATU nominative a été préalablement octroyée par l'ANSM pour quatre patients entre juillet 2017 et février 2018.
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques Immunosuppresseurs B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres hémostatiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX06 Emicizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité HEMLIBRA (emicizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Cette spécialité est indiquée en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII¹. Elle s'administre en injections sous-cutanées hebdomadaires.

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique. Il 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 facteur VIII, ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. Du fait de son mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement.

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale avec un inhibiteur s'articule principalement autour de deux axes : l'éradication de l'inhibiteur par la mise en place d'un

¹ HEMLIBRA n'est pas indiqué pour la prise en charge dans le cadre périopératoire (absence d'évaluation).

protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) par injections de concentrés de FVIII et l'administration d'agents dits by-passants pour traiter et/ou prévenir les saignements.

Deux médicaments by-passants (facteurs de la coagulation) sont actuellement autorisés pour la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII : FEIBA (complexe prothrombinique activé) et NOVOSEVEN (FVII activé). En prophylaxie, FEIBA a une AMM uniquement chez les patients « forts répondeurs » et NOVOSEVEN est autorisé dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation depuis 2017 uniquement s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

A noter qu'HEMLIBRA est disponible depuis le 12 mars 2018 dans le cadre d'une ATU de cohorte, limitée aux enfants âgés d'au moins 1 an.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HEMLIBRA est indiqué en 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. »

04 POSOLOGIE

Posologie

« Le traitement (incluant la prophylaxie) par des agents by-passants (ex : CCPa et rFVIIa) doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par HEMLIBRA.

La posologie recommandée est de 3 mg/kg **une fois par semaine** au cours des quatre premières semaines (dose de charge), suivie de 1,5 mg/kg une fois par semaine (dose d'entretien), administrée **par injection sous-cutanée**. »

« Des flacons de différentes concentrations d'HEMLIBRA (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être combinés lors de la préparation du volume total à administrer. »

Ne pas administrer un volume supérieur à 2 mL par injection. »

« Durée du traitement :

HEMLIBRA est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

Ajustements posologiques au cours du traitement

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour HEMLIBRA.

Oubli ou retard de doses

Si un patient oublie une injection sous-cutanée hebdomadaire programmée d'HEMLIBRA, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter une double dose pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les enfants. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients de moins de 1 an.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de ≥ 65 ans. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Emicizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Prise en charge dans le cadre périopératoire

La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies. Si des agents by-passants (ex : CCPa et rFVIIa) sont nécessaires pendant la période périopératoire, veuillez-vous référer aux recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants à la rubrique 4.4.

Induction de la tolérance immune (ITI)

La sécurité et l'efficacité d'emicizumab chez les patients recevant une induction de tolérance immune en cours n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

HEMLIBRA doit être uniquement administré par voie sous-cutanée et doit être administré en utilisant une technique aseptique appropriée.

L'administration doit être limitée aux sites d'injection recommandés : abdomen, parties supérieures externes des bras et des cuisses.

L'administration d'HEMLIBRA par injection sous-cutanée dans la partie supérieure externe du bras doit être réalisée par un soignant ou un professionnel de santé. »

05 BESOIN MEDICAL^{2,3,4}

L'hémophilie A est une maladie de transmission autosomique récessive liée à l'X due à un déficit en facteur VIII. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons et est transmise par les femmes dites conductrices. Sa prévalence en Europe est estimée à environ 1/6 000.

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). Selon les données du réseau FranceCoag, parmi les 5 997 patients hémophiles A suivis en France en décembre 2017⁵, environ un tiers avait une forme sévère, 15% une forme modérée et 55% une forme mineure.

Les saignements les plus fréquents sont articulaires (hémarthroses pathognomoniques de l'hémophilie A) et musculaires (hématomes). L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. 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.

² Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. Rapport AFSSAPS. 2006.

³ Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). 2^{ème} édition. 2012.

⁴ Recommandations COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement de l'Hémophilie et des autres déficits en protéines de la coagulation). Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. 2006.

⁵ Réseau FranceCoag – Statistiques nationales hémophilie A au 18/12/2017.

https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

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. Cette prise en charge est basée sur le traitement substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII.

Ces concentrés s'administrent à la demande, lors de la survenue d'un accident hémorragique, ou bien en prophylaxie de façon continue, intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale.

La prophylaxie au long terme est le traitement de référence chez les enfants présentant une hémophilie sévère, mais a pour principal inconvénient son poids thérapeutique. Elle consiste en des injections préventives de facteur VIII, généralement pluri-hebdomadaires, de préférence dès le 1^{er} ou 2nd épisode d'hémarthrose, administrées selon des paliers de doses définis et devant être poursuivies au moins jusqu'à la fin de la croissance.

Bien conduite elle permet de réduire la fréquence des saignements (articulaires, accidents majeurs ou encore mettant en jeu le pronostic vital), préserve et/ou maintient la fonction articulaire, diminue les douleurs articulaires, réduit le nombre d'hospitalisations en urgence et améliore la qualité de vie des patients.

Il n'existe actuellement aucun consensus sur l'âge à laquelle cette prophylaxie au long cours doit être arrêtée. Chez les patients plus âgés, le bénéfice attendu d'une prophylaxie doit être mis en regard de sa lourdeur thérapeutique. Chez certains 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.

Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

La proportion de patients porteurs d'une hémophilie A sévère ou modérée qui sont sous prophylaxie au long cours a considérablement augmenté ces 10 dernières années, quel que soit leur âge. En France, on estimait en 2014 le pourcentage de patients hémophiles A sévères suivant une prophylaxie (patients avec ou sans inhibiteur confondus) à 38% chez les moins de 3 ans, 86% chez les 3-21 ans et 30 à 50% au-delà de 21 ans⁶. Parmi les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie en France, la majorité des adultes sont ainsi traités à la demande tandis que les enfants reçoivent presque tous une prophylaxie.

Le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement, depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs de coagulation recombinants. Elle se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères : elle surviendrait chez près de 30 % des patients hémophiles sévères, en général dès les premières expositions au FVIII, et serait plutôt de l'ordre de 5 à 10 % dans les formes modérées ou mineures. Ils apparaissent principalement chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A sévère au décours des 10 à 20 premières injections de FVIII. La population des patients préalablement traités est considérée comme à faible risque d'inhibiteur (au-delà de 150 journées cumulées d'exposition au traitement).

Cette complication a un impact important en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. A âge égal, les patients avec inhibiteur ont un état articulaire et une qualité de vie inférieurs à ceux des patients sans inhibiteur.

Dans le cas de l'hémophilie sévère, les inhibiteurs ne changent pas le site, la fréquence, ni la gravité des saignements. Dans l'hémophilie légère ou modérée, l'inhibiteur peut neutraliser de manière endogène le facteur VIII synthétisé et ainsi convertir le phénotype du patient à une forme

⁶ Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquelette_03-2015.pdf

sévère. En présence d'inhibiteurs les saignements sont plus difficiles à gérer car les concentrés de FVIII ne peuvent généralement plus être utilisés.

Actuellement, la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur s'articule autour de deux axes :

- ▶ Le protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI), qui a pour objectif d'éradiquer les inhibiteurs par des injections fréquentes de fortes doses de FVIII, pendant plusieurs mois voire des années, afin de permettre la restauration d'un traitement efficace par des concentrés de FVIII. Il est recommandé de l'instaurer le plus rapidement possible en cas d'hémophilie A sévère.
- ▶ Le traitement ou la prophylaxie des saignements par les agents « by-passants », concentré de facteur de coagulation VII activé NOVOSEVEN ou complexe prothrombique activé FEIBA.

La décision doit notamment prendre en compte le titre d'inhibiteurs du patient et sa réponse anamnestique, certains facteurs propres au patient et en cas de saignement sa localisation et sa gravité.

Lorsque la mise en place d'une induction de tolérance immune n'est pas possible ou ses chances de réussite semblent minces ou lorsque celle-ci s'avère être un échec, un traitement prophylactique par des fractions activées peut être envisagé. Cette éventualité ne concerne que les malades présentant un nombre élevé d'hémorragies spontanées et susceptibles de remettre en cause le pronostic fonctionnel. Elle ne se justifie pas pour ceux qui ne développent que rarement des manifestations hémorragiques et qui relèvent alors d'un traitement « à la demande ». La possibilité de mener un traitement prophylactique au long cours chez un hémophile avec inhibiteur réduirait les conséquences des hémarthroses répétées et améliorerait le pronostic articulaire.

Chez les patients avec inhibiteur, deux médicaments by-passants peuvent actuellement être utilisés en prophylaxie : FEIBA (complexe prothrombique activé, CCPa) et NOVOSEVEN (FVII activé recombinant). L'utilisation de FEIBA en prophylaxie est limitée aux patients forts répondeurs et celle de NOVOSEVEN aux situations pour lesquelles il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Ces médicaments s'administrent par voie IV, plusieurs fois par semaine voire tous les jours pour NOVOSEVEN, ce qui peut demander la mise en place d'une chambre implantable. Cette prise en charge est encore complexe, mal standardisée et moins efficace que le traitement par concentrés de FVIII en l'absence d'inhibiteur. Les autres inconvénients de ces traitements sont l'absence de marqueur biologique pour suivre leur efficacité ainsi que le risque thrombogène. Ainsi, bien que la prophylaxie soit le traitement de référence chez les jeunes enfants hémophiles sévères, certains patients relevant d'une prophylaxie par NOVOSEVEN et FEIBA sont en pratique traités à la demande.

Le besoin médical est donc très partiellement couvert dans la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteur et relevant d'une prophylaxie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués en prophylaxie chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs anti-FVIII (FEIBA et NOVOSEVEN). A noter qu'en pratique, bien que la prophylaxie soit le traitement de référence chez les jeunes enfants hémophiles sévères, certains patients relevant d'une prophylaxie par NOVOSEVEN et FEIBA sont traités à la demande.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FEIBA (complexe prothrombonique activé) BAXALTA FRANCE SAS	non	Traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit constitutionnel en facteur VIII (hémophilie A), chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII	7/03/2001 (inscription)	Important	-	Oui (Collectivités)
NOVOSEVEN (rFVIIa : eptacog alpha activé) NOVO NORDISK	non	Traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 5 UB - chez les patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnétique à l'administration de facteur VIII ou de facteur IX est prévisible - chez les patients ayant une hémophilie acquise - chez les patients ayant un déficit congénital en FVII - chez les patients ayant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps anti-GP IIb-IIIa et/ou anti-HLA, et présentant une absence de réponse (passée ou présente) aux transfusions plaquettaires. <p>Prise en charge à titre dérogatoire : « Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B, adultes et enfants avec un inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Les situations cliniques pour lesquelles NOVOSEVEN est la seule molécule adaptée à la prophylaxie sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients hémophiles B avec un inhibiteur et antécédents de choc anaphylactique, - Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur chez qui la réponse anamnétique doit être évitée, - Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur et abord veineux difficile, - Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance au complexe prothrombique activé » 	20/09/2017 (décision RTU)	-	-	Oui (Collectivités) Dans le cadre d'une RTU

*classe pharmaco-thérapeutique

Note : l'induction de tolérance immune (ITI), actuellement recommandée en 1^{ère} intention pour éradiquer les anticorps inhibiteurs en vue de pouvoir réintroduire une prophylaxie au long cours, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent compte tenu de son objectif thérapeutique différent de HEMLIBRA.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► **Conclusion** : les comparateurs cliniquement pertinents sont FEIBA et NOVOSEVEN.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En dehors des pays de l'Union Européenne, une AMM a été octroyée aux Etats-Unis (Novembre 2017).

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM européenne
Espagne	En cours	
Italie	En cours	
Royaume-Uni	En cours	
Belgique	En cours	
Etats Unis	Oui	AMM
Australie	En cours	

Aux Etats-Unis, l'enregistrement a été octroyé dans une indication similaire à l'AMM européenne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique d'HEMLIBRA en prophylaxie au long cours des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII repose sur deux études cliniques de phase III :

- **HAVEN 1** : étude randomisée comparative, en ouvert, ayant inclus 109 adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans ;
- **HAVEN 2** : étude simple bras, en ouvert, menée chez des enfants de moins de 12 ans. Les résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire après inclusion de 60 patients ont été déposés.

Le laboratoire a par ailleurs déposé les données suivantes :

- Comparaison indirecte d'HEMLIBRA aux traitements prophylactiques actuellement disponibles dans l'hémophilie A avec inhibiteur ;
- Etude observationnelle multicentrique BH29768, dont l'objectif était de décrire la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A en pratique réelle. Pour les patients également inclus dans les études HAVEN, les données ont permis la réalisation de comparaisons intra-individuelles des taux de saignement ;
- Etude « Qualitative Research in Haemophilia A », dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'HEMLIBRA chez les patients recrutés dans les études cliniques par des centres français.
- Etude HEMONIS : étude observationnelle française, rétrospective, sur dossiers des patients, menée par le laboratoire dans 9 Centres Traitement de l'Hémophilie (CTH), dont l'objectif était de décrire la prise en charge thérapeutique actuelle des patients adultes et enfants atteints d'hémophilie A modérée à sévère en France. Compte tenu de sa méthodologie et de son objectif descriptif, cette étude ne sera pas décrite.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude HAVEN 1 : adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans

8.1.1.1 Méthode

Etude HAVEN 1 (BH29884) ⁷	
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, chez les patients à partir de 12 ans hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII. Etude menée dans 43 centres répartis dans 14 pays. Sept patients ont été recrutés en France dans 4 centres (6,4%). Les principaux pays ayant inclus des patients étaient les Etats Unis (33,0%), le Japon (11,0%) et la Pologne (8,3%).
Date et durée de l'étude	- Randomisation : premier patient le 18 novembre 2015, dernier patient le 11 mai 2016 - Gel des données (cut-off) pour l'analyse principale: 25 octobre 2016 Suivi toujours en cours.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré en prophylaxie au long cours par voie sous-cutanée, par rapport à un traitement à la demande , chez les patients adultes et adolescents (≥ 12 ans), hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII.
METHODE	
Principaux critères de sélection	<p>Parmi les critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés ≥ 12 ans - Poids ≥ 40 kg à l'inclusion - Diagnostic d'hémophilie A congénitale de tous grades de sévérité avec pic historique d'inhibiteur fort répondeurs (titre ≥ 5 UB) - Traitement à la demande ou prophylactique par agent « by-passant » (BPA) pendant au moins les 24 dernières semaines précédant l'inclusion - ≥ 6 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines précédant l'inclusion dans le cas d'un traitement à la demande par agents « by-passant » ou ≥ 2 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines précédant l'inclusion dans le cas d'un traitement prophylactique par agents « by-passant » <p>Parmi les critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole d'induction de la tolérance immune (ITI) ou prophylaxie par FVIII en cours ou prévu, à l'exception des patients ayant reçu un traitement prophylactique à base de FVIII concomitamment à un traitement prophylactique par agents « by-passant » - Traitement en cours ou dans les 12 mois pour une maladie thromboembolique - Chirurgie programmée (excluant les procédures mineures telles que les extractions dentaires, les incisions et drainages) au cours de l'étude - Patients à haut risque de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) (critère issu d'un amendement au protocole du 30/11/2016 suite à la survenue de 2 cas)
Schéma de l'étude	<p>Posologie : 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines puis 1,5 mg/kg/semaine à partir de la semaine 5 TS : taux de saignements, R : randomisation</p> <p>Les patients ont été répartis entre 4 bras de traitement selon le traitement par agent by-passant</p>

⁷ Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. NEJM 2017;377(9):809–18.

	<p>(BPA) précédemment reçu (prophylaxie ou à la demande) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bras A, C et D : les patients ont reçu un traitement par emicizumab en prophylaxie, - bras B : les patients ont continué à recevoir un traitement à la demande par BPA (FEIBA ou NOVOSEVEN). <p>Bras A et B Une randomisation (2:1) des patients a été effectuée entre le bras A et B. La randomisation était stratifiée sur le nombre de saignements au cours des 24 semaines précédant l'inclusion du patient dans l'étude (< 9 ou ≥ 9). L'analyse principale de l'efficacité était prévue à 24 semaines, basée sur la comparaison de ces deux bras. Après 24 semaines, les patients du bras B avaient la possibilité de changer de traitement pour recevoir emicizumab en prophylaxie (bras B_{emicizumab}).</p> <p>Bras C Objectif : permettre une comparaison intra-individuelle de la prophylaxie par agent « by-passant » et de la prophylaxie par emicizumab. L'inclusion dans le bras C a continué jusqu'à 24 semaines après la clôture de l'inclusion des bras A et B ou lorsque 50 patients avaient été inclus dans le bras C.</p> <p>Bras D (ajout par amendement au protocole du 21/04/2016) Les patients précédemment traités par BPA (prophylaxie ou à la demande) dans le cadre de l'étude observationnelle BH29768 et qui n'ont pu être inclus dans les bras A, B ou C car la période d'inclusion était clôturée ont été inclus dans le bras D.</p>
Traitements	<p>Prophylaxie par HEMLIBRA : dose de charge 3 mg/kg/semaine en une injection par voie SC, pendant 4 semaines, puis dose d'entretien 1,5 mg/kg/semaine au-delà (une augmentation jusqu'à 3 mg/kg a été autorisée après 24 semaines de prophylaxie en cas d'efficacité sub-optimale, soit ≥ 2 saignements spontanés cliniquement significatifs).</p> <p>Pour traiter les éventuels saignements intercurrents, l'ensemble des patients pouvait recevoir un traitement concomitant à la demande par le complexe prothrombique activé (CCPa, FEIBA) ou par le facteur VII recombinant activé (rFVIIa, NOVOSEVEN). Ces médicaments ne pouvaient être administrés au long cours à titre prophylactique.</p> <p>Suite à 2 cas de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) et 2 événements thromboemboliques rapportés chez les patients ayant reçu emicizumab en association avec FEIBA (CCPa), le protocole de l'étude a été amendé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - éviter le traitement par CCPa chez les patients sous HEMLIBRA, - privilégier le facteur VII recombinant activé (NOVOSEVEN), - administrer ces agents « by-passant » à la plus petite dose nécessaire pour obtenir une hémostase.
Critère de jugement principal de l'efficacité	<p>Taux annualisé de saignements (TSA) traités (bras A versus B)</p> <p>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.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Saignements de toute nature (traités ou non), saignements articulaires traités, saignements des articulations cibles traités, saignements spontanés traités ; - Qualité de vie selon les questionnaires spécifiques de la pathologie Haem-A-QoL (adultes) et Haemo-QoL-SF (12-17 ans) et le questionnaire générique EQ-5D-5L.
Taille de l'échantillon	<p>Hypothèses émises pour l'analyse principale (bras A vs bras B) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque α bilatéral 5% ; - H0 : ratio (R) taux de saignements sous prophylaxie (bras A) / taux de saignements sans prophylaxie (bras B) = 1 - H1 : ratio \neq 1 <p>L'inclusion de 45 patients (30 patients dans le bras A et 15 dans le bras B) était nécessaire pour avoir une puissance d'au moins 95% du test pour l'analyse principale portant sur le ratio des taux de saignements, avec une différence attendue d'au moins 78% (ratios des taux \leq 0,22).</p>
Analyses statistiques	<p>Analyse principale : comparaison bras A versus bras B sur le taux de saignements annualisé après un suivi d'au moins 24 semaines (<i>cut-off</i> du 25 octobre 2016), population ITT.</p> <p>Analyses secondaires hiérarchisées prévues au protocole ($\alpha = 0,05$) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - comparaison bras A versus B : taux de saignements - comparaison intra-individuelle bras A : taux de saignements - comparaison intra-individuelle bras A : taux de saignements traités - comparaison bras A versus B : taux de saignements articulaires traités

- comparaison intra-individuelle bras C : taux de saignements
- comparaison intra-individuelle bras C : taux de saignements traités
- comparaison bras A versus B : taux de saignements spontanés traités
- comparaison bras A versus B : taux de saignements articulations cibles traités
- comparaison bras A versus B : score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL (questionnaire qualité de vie spécifique, adultes) à S24
- comparaison bras A versus B : score total de l'échelle Haem-A-QoL à S24
- comparaison bras A versus B : score de l'échelle visuelle analogique (EVA) du questionnaire EQ-E5-5L (questionnaire qualité de vie générique) à S24
- comparaison bras A versus B : score total de l'échelle EQ-E5-5L (questionnaire qualité de vie générique) à S24
- comparaison bras A versus B : score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL SF (questionnaire adolescents de 12 à 17 ans) à S24
- comparaison bras A versus B : score total de l'échelle Haem-A-QoL SF à S24

Pour les comparaisons intra-individuelles, les données de l'étude observationnelle NIS BH29768 ont été utilisées en tant que données historiques de contrôle (cf. paragraphe 8.4.2). Les patients ayant participé à cette étude observationnelle BH29768 répondant aux critères d'inclusion de l'étude HAVEN 1 ont pu être inclus dans les bras A, B ou C en fonction du type de traitement reçu précédemment ou dans le bras D lorsque l'inclusion des bras A, B et C était terminée.

Analyses exploratoires

- nombre de jours de travail/d'école manqués
- nombre de jours d'hospitalisation

Populations étudiées

- Population totale : correspond à tous les patients inclus dans l'étude
- Population emicizumab : correspond à tous les patients ayant été inclus dans les bras A, C, et D, ainsi qu'aux patients ayant été inclus dans le bras B et ayant reçu emicizumab après 24 semaines
- Population de tolérance :
 - o Population de tolérance 1 : correspond dans les bras A, C et D à tous les patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab, et dans le bras B, à tous les patients ayant réalisé leur visite en semaine 1 ;
 - o Population de tolérance 2 : correspond dans les bras A, C et D à tous les patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab, et dans le bras B aux patients qui ont reçu au moins une dose d'emicizumab après leur changement de traitement (bras B emicizumab)
- Population de l'étude observationnelle BH29768 : correspond aux patients ayant participé à l'étude BH29768 avant inclusion. Cette population a permis de réaliser des comparaisons intra-individuelles des taux de saignement.
- Population dose d'emicizumab augmentée : correspond aux patients pour lesquels la dose d'emicizumab a pu être augmentée après 24 semaines de traitement.

Population d'analyse	Bras A	Bras B	Bras C	Bras D	Total
Population ITT	35	18	0	0	53
Population totale	35	18	49	7	109
Population emicizumab	35	13	49	7	104
Population de tolérance 1	34	18	49	7	108
Population de tolérance 2	34	13	49	7	103
Population de l'étude observationnelle	24	11	24	7	66
Population dose d'emicizumab augmentée	2	0	0	0	2

Les saignements, les traitements reçus ainsi que les données de qualité de vie dont les jours d'école/travail manqués devaient être renseignés par les patients dans un dispositif électronique portatif fourni lors de la semaine 1. Les saignements et les traitements renseignés étaient revus lors des visites de suivi pour être complétées et précisées si nécessaire.

8.1.1.2 Résultats

Effectifs

Au total 109 patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur précédemment traités par un « agent by-passant » (BPA) en prophylaxie ou à la demande ont été inclus dans l'étude.

Parmi ces 109 patients :

- Bras A (n = 35) et bras B (n = 18) : 53 patients précédemment traités à la demande par des BPA ont été randomisés selon un ratio 2 :1 entre le bras de traitement avec emicizumab et le bras absence de traitement en prophylaxie ;
- Bras C : 49 patients précédemment traités en prophylaxie par des BPA ;
- Bras D : 7 patients précédemment traités à la demande par des BPA.

Soixante-six (66) patients (60,6%) étaient issus de l'étude observationnelle BH29768 : bras A n=24, bras B n=11, bras C n=24 et bras D n=7.

Arrêts prématurés du traitement

Au total 3 patients, tous inclus dans le bras A ont arrêté prématurément le traitement par emicizumab :

- 2 patients suite à un événement indésirable (micro-angiopathie thrombotique n=1, nécrose cutanée et thrombophlébite superficielle n=1),
- 1 patient sur décision du médecin.

Un 4^{ème} patient est sorti de l'étude avant l'administration d'HEMLIBRA.

La proportion des patients inclus ayant terminé l'étude à 24 semaines était de :

- Bras A : 88,6% (n=31/35),
- Bras B : n=18/18,
- Bras C : 44,9% (n=22/49),
- Bras D : n=0/7.

A l'issue des 24 semaines de traitement 72,2% (n=13/18) des patients inclus dans le bras B ont changé de traitement, passant d'un traitement à la demande à un traitement par emicizumab.

Violations majeures du protocole

Dans la population ITT, douze violations majeures du protocole ont été rapportées chez 10 des 53 patients inclus : 9 violations chez 7 patients du groupe A et 3 violations chez 3 patients du groupe B. Cette violation a concerné le traitement pour 2 patients, issus du groupe A sous HEMLIBRA.

Caractéristiques des patients

L'âge médian était de 38,0 ans dans le bras A et de 35,5 ans dans le bras B. Une faible proportion de patients avait moins de 18 ans (bras A : n=4/35 ; bras B : n=2/18) ou 65 ans et plus (bras A : n=1/35 ; bras B : n=1/18). Les patients des bras C et D étaient plus jeunes que ceux des groupes A et B (âge médian 17,0 ans dans le bras C et 26,0 ans dans le bras D). La moitié des patients inclus du bras C étaient mineurs.

La majorité des patients inclus (93,6%) était atteinte d'hémophilie A sévère avec une présence de l'inhibiteur depuis en moyenne 21 ans environ. L'ensemble des patients avait des antécédents d'inhibiteur de fort titre (titre > 5 UB), avec une médiane des pics historiques de 180 UB [5 ; 5000]. A l'inclusion, le taux médian d'inhibiteur était de 12,0 UB/dL dans le groupe A, de 6,3 UB/dL dans le groupe B et de 11,0 UB/dL dans le groupe C.

Le nombre moyen de saignements dans les 24 semaines précédant l'inclusion était de 15,7 dans le bras A, 16,3 dans le bras B et 15,8 dans le bras C, avec environ 70% des patients du bras A et B qui avaient présentés au moins 9 saignements. Environ 70% des patients inclus avaient au moins une articulation cible.

L'ensemble des patients ont été précédemment traités par des BPA en prophylaxie ou à la demande pendant au moins 24 semaines. Les patients du bras C, tous sous prophylaxie avant l'inclusion, avaient été traités par un CCP pour 74% (n=36/49), du rFVIIa pour 31% (n=15/49) ou du FVIII pour un patient (2%).

Pour les bras A et B, les raisons justifiant que les patients ne recevaient pas de prophylaxie avant l'inclusion étaient multiples, la plus fréquemment rapportée étant une demande du patient (pour respectivement 50% et 31% des patients). A noter qu'un problème d'efficacité ou de tolérance a été plus souvent invoqué parmi les patients inclus dans le bras B que dans le bras A HEMLIBRA (efficacité : 38,9% versus 17,1% ; tolérance : 22,2% versus 5,7%).

Plus de la moitié des patients inclus (52,3%) était en échec d'un protocole d'ITI (40% dans les bras A et B, 67% dans le bras C).

Traitements concomitants administrés pendant l'étude

La part de patients ayant reçu un traitement concomitant indiqué dans le cadre de la prise en charge de l'hémophilie était de 48,6% dans le bras A HEMLIBRA. Il s'agissait principalement de CPP à la dose de 50-100 U/kg (>100 U/kg pour 1 patient du bras A et 2 du bras B) ou de rFVIIa, administrés en vue de traiter des saignements.

Tableau 1. HAVEN 1 : traitements de l'hémophilie concomitants à HEMLIBRA reçus dans l'étude HAVEN 1 (population totale)

Traitements concomitants	Bras A Emicizumab en prophylaxie n=35	Bras B Agent « by-passant » à la demande n=18
Nombre de patients ayant reçu au moins un traitement concomitant	17 (48,6%)	17 (94,4%)
Nombre de traitement	117	815
Objectifs des traitements		
Traitement des saignements	17 (48,6%)	17 (94,4%)
Dose préventive avant une activité	2 (5,7%)	6 (33,3%)
Dose préventive avant procédure chirurgicale	3 (8,6%)	3 (16,7%)
Nombre de patient ayant reçu au moins un traitement		
CCPa	11 (31,4%)	13 (72,2%)
rFVIIa	12 (34,3%)	12 (66,7%)
Transfusion sanguine	0	1 (5,6%)

Environ 28% des patients du bras A sous HEMLIBRA et 33% du bras B ont eu recours à un antalgiques pendant l'étude.

► Critère de jugement principal

Au terme des 24 semaines de traitement, le taux annualisé de saignements (TSA) était inférieur dans le bras A sous HEMLIBRA par rapport au bras B traité à la demande (différence relative de 87%). Les résultats dans les différents sous-groupes prévus au protocole ont été similaires.

Près de 63% des patients sous HEMLIBRA (bras A) n'ont pas saigné au cours des 24 semaines de traitement, contre environ 6% dans le groupe traité à la demande (bras B).

	Bras A Emicizumab en prophylaxie n=35	Bras B Agent « by-passant » à la demande n=18
TSA traités [IC _{95%}]	2,9 [1,69 ; 5,02]	23,3 [12,33 ; 43,89]
Ratio TSA _{traités} [IC _{95%}]	0,13 [0,057 ; 0,277]	
p	p<0,0001	

► Critères de jugement secondaires (analyses séquentielles hiérarchisées)

L'ensemble des critères de jugement secondaires d'efficacité a été analysé selon une procédure hiérarchisée prédéfinie (cf. 8.1.1.1 Méthode). Pour l'ensemble des comparaisons prévues, les différences observées ont été statistiquement significatives (cf. ci-après).

Les valeurs utilisées pour les comparaisons sont issues d'une analyse intermédiaire de l'étude observationnelle (cut-off au 2 septembre 2016).

Comparaisons des bras A et B

Quel que soit le type de saignement considéré, le taux annualisé a été plus faible dans le bras A (HEMLIBRA) par rapport au bras B, ce qui vient conforter les résultats de l'analyse principale :

- Saignements de toute nature : 5,5 versus 28,3, $R = 0,20$ [0,102 ; 0,375], $p < 0,0001$. La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement a été de 37,1% ($n = 22/35$) dans le bras A HEMLIBRA et de 5,6% ($n = 1/18$) dans le bras B ;
- Saignements articulaires traités : 0,8 versus 6,7, $R = 0,11$ [0,025 ; 0,520], $p < 0,0001$. La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement a été de 85,7% ($n = 30/35$) dans le bras A HEMLIBRA et de 50,0% ($n = 9/18$) dans le bras B ;
- Saignements spontanés traités : 1,3 versus 16,8, $R = 0,08$ [0,037 ; 0,154], $p < 0,0001$;
- Saignements des articulations cibles traités : 0,1 versus 3,0, $R = 0,05$ [0,009 ; 0,227], $p < 0,0002$.

Comparaisons intra-individuelles : bras C (HEMLIBRA) versus C_{NIS} (prophylaxie antérieure)

Dans cette comparaison intra-individuelle, seuls les patients ayant auparavant reçu un traitement prophylactique ≥ 12 semaines par BPA dans le cadre de l'étude NIS BH29768 (bras C_{NIS}) pouvaient être inclus dans cette analyse. Un total de 24 patients ont ainsi été inclus dans HAVEN 1, en notant que 3 d'entre eux étaient issus du groupe traité à la demande de l'étude observationnelle et avaient en cours d'étude été mis sous prophylaxie.

Onze patients avaient reçu FEIBA (CCPa) et 13 NOVOSEVEN (rFVIIa). Il n'a pas été collecté le pourcentage de patients en échec d'ITI.

Dans le cadre de l'étude observationnelle, la durée moyenne de suivi était de 29,1 semaines (médiane 32,1), dont 16 patients (66,7%) suivis au moins 24 semaines. Dans l'étude HAVEN 1, la durée moyenne de suivi était de 26,7 semaines (médiane 30,1), dont 15 patients (62,5%) suivis au moins 24 semaines.

A la date de l'analyse, les TSA (saignements de toute nature ou uniquement ceux traités) ont été plus faibles avec HEMLIBRA par rapport au traitement prophylactique antérieur par BPA (FEIBA et NOVOSEVEN confondus) :

- Saignements de toute nature : TSA 5,5 versus 24,3, $R = 0,23$ [0,119 ; 0,435], $p < 0,0001$;
- Saignements traités : TSA 3,3 versus 15,7, $R = 0,21$ [0,089 ; 0,486], $p = 0,0003$.

Les résultats de l'analyse de sensibilité portant sur la population de patients ayant reçu un traitement d'au moins 12 semaines par HEMLIBRA ont été similaires.

Parmi ces 24 patients, 12,5% n'ont pas rapporté de saignement nécessitant un traitement pendant leur prophylaxie par BPA dans l'étude observationnelle, contre 71% pendant leur prophylaxie par HEMLIBRA dans l'étude HAVEN 1.

Comparaisons intra-individuelles : bras A (HEMLIBRA) versus A_{NIS} (traitement à la demande antérieur)

Les patients ont rapporté un taux annualisé de saignement de tout type inférieur sous HEMLIBRA en comparaison au taux rapporté antérieurement sous traitement à la demande par BPA pendant au moins 12 semaines au cours de l'étude NIS BH29768 (bras A_{NIS}):

- Saignements de toute nature : TSA 4,1 versus 37,7, $R = 0,11$ [0,055 ; 0,218], $p < 0,0001$;
- Saignements traités : TSA 1,7 versus 21,6, $R = 0,08$ [0,031 ; 0,198], $p < 0,0001$.

8.1.2 Etude HAVEN 2 : enfants âgés de 1 à 11 ans

8.1.2.1 Méthode

Etude HAVEN 2 (BH29992) : analyse intermédiaire (non publiée)	
Type de l'étude	Etude de phase III, simple bras, multicentrique, descriptive, réalisée chez les enfants âgés < 12 ans atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur anti-FVIII. Etude menée dans 27 centres répartis dans 10 pays. Au gel des données du 8 mai 2017, quatre patients français étaient inclus dans 3 centres (6,4%).
Date et durée de l'étude	- Inclusion du premier patient : 22 juillet 2016 - Gel des données : - 1 ^{ère} analyse intermédiaire : 28 octobre 2016 - 2 ^{ème} analyse intermédiaire : 8 mai 2017 L'étude est toujours en cours.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré en prophylaxie au long cours par voie sous-cutanée chez les enfants hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII, traités préalablement par BPA à la demande ou en prophylaxie.
METHODE	
Principaux critères de sélection	<p>Parmi les critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age < 12 ans lors du consentement (possibilité d'inclure des patients de 12 à 17 ans dont le poids est inférieur à 40 kg et des enfants de moins de 2 ans qui respectaient les critères d'inclusion) - Poids >3 kg lors du consentement - Diagnostic d'hémophilie A congénitale de tous grades de sévérité avec pic historique d'inhibiteur fort répondeurs (titre ≥ 5 UB) - Traitement à la demande ou prophylactique par BPA (sans durée minimale de traitement) - Pour les patients > 2 ans : <ul style="list-style-type: none"> • traités à la demande par BPA avec TSA ≥ 6 (par exemple 3 saignements dans les 24 semaines), OU, • sous prophylaxie par BPA : contrôle inadéquat du patient (par exemple 2 saignements depuis l'initiation du traitement ou 1 saignement menaçant le pronostic vital) ou dispositif d'accès veineux central (DAVC) impossible à mettre en place ou dangereux - Pour les patients < 2 ans : patient avec un besoin médical non couvert important d'après l'investigateur <p>Parmi les critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole d'induction de tolérance immune (ITI) ou prophylaxie par FVIII en cours ou prévu pendant la période de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> • les patients en attente d'une ITI étaient éligibles • les patients en échec d'une ITI étaient éligibles après une période de wash-out de 72h avant la 1^{ère} administration d'HEMLIBRA - Traitement en cours ou dans les 12 mois pour une maladie thromboembolique - Chirurgie programmée au cours de l'étude - Patients à haut risque de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) (critère issu d'un amendement au protocole du 8/12/2016)
Schéma de l'étude	<p>Schéma de l'étude HAVEN 2</p> <p>TS : taux de saignements, R : randomisation</p>

<p>Traitements</p>	<p>Prophylaxie par HEMLIBRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une injection hebdomadaire par voie SC - dose de charge 3 mg/kg/semaine, pendant 4 semaines, puis dose d'entretien 1,5 mg/kg/semaine au-delà - traitement d'au moins 52 semaines, sauf si toxicité, augmentation jusqu'à 3 mg/kg autorisée durant les 52 semaines en cas d'efficacité sub-optimale. <p>Traitements concomitants</p> <p>L'utilisation d'agents by-passant (CCPa et rFVIIa) étaient interdits, sauf pour traiter de façon intermittente les saignements ou les prévenir sur de courtes périodes de prophylaxie (ex : en vue d'une chirurgie).</p> <p>Suite à 2 cas de micro-angiopathies thrombotiques (MAT) et 2 événements thromboemboliques rapportés chez les patients ayant reçu emicizumab en association avec FEIBA (CCPa) dans l'étude HAVEN 1, le protocole de l'étude a été amendé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - éviter le traitement par CCPa chez les patients sous HEMLIBRA, - privilégier le facteur VII recombinant activé (NOVOSEVEN), - administrer ces agents « by-passant » à la plus petite dose nécessaire pour obtenir une hémostase. 												
<p>Critères de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Saignements traités - Tous les saignements (traités ou non) - Saignements spontanés traités - Saignements articulaires traités - Saignements des articulations cibles traités - Qualité de vie, selon les questionnaires spécifiques de la pathologie Inhib-QoL-adapté (score total) et Haemo-QoL-SF (score de l'échelle de santé physique et score total) - Jours de travail/d'école manqués et jours d'hospitalisation <p>Les saignements liés à une procédure chirurgicale n'étaient pas inclus dans les analyses.</p>												
<p>Analyses statistiques</p>	<p>Analyse principale</p> <p>L'analyse principale est prévue <u>52 semaines</u> après que le dernier patient ait été inclus. Aucune hypothèse statistique n'a été testée dans le cadre de cette étude. Les analyses sont présentées à titre descriptif.</p> <p>Analyses intermédiaires</p> <p>Des analyses intermédiaires ont été conduites aux cut-off du 28 octobre 2016 (durée médiane de suivi de 12 semaines) et du 8 mai 2017 (durée médiane de suivi de 38 semaines). La période d'efficacité a débuté le jour de l'administration de la 1^{ère} dose d'emicizumab.</p> <p>Populations d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population totale : tous les patients inclus - Population traitée: patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab. Cette population a été retenue pour l'analyse de la tolérance. L'analyse de l'efficacité a été réalisée chez les patients de 2 à moins de 12 ans (exclusion des patients ≥ 12 ans) - Population TSA : patients de la population traitée ayant reçu la même dose pendant au moins 12 semaines - Population TSA_{NIS}: patients ayant participé à l'étude BH29768 avant l'inclusion <table border="1" data-bbox="467 1467 1433 1724"> <thead> <tr> <th>Population d'analyse</th> <th>Cut-off du 8 mai 2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population totale</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Population traitée (population tolérance)</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Population traitée < 12 ans</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Population TSA (population efficacité)</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Population TSA_{NIS}</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Le TSA (taux de saignements annualisé) a été évalué dans la population TSA, soit les patients âgés de 2 à 12 ans et traités par emicizumab pendant au moins 12 semaines.</u></p> <p>Comparaisons intra-individuelles</p> <p>Des comparaisons intra-individuelles des taux de saignements (Negative Binomial regression model) étaient prévues au protocole pour les patients inclus auparavant dans l'étude observationnelle BH29768 pendant au moins 12 semaines dont les données étaient utilisées comme contrôle (cf. paragraphe 8.4.2)</p> <p>Les saignements et les traitements reçus devaient être renseignés par les aidants dans un dispositif électronique fourni lors de la semaine 1.</p>	Population d'analyse	Cut-off du 8 mai 2017	Population totale	60	Population traitée (population tolérance)	60	Population traitée < 12 ans	57	Population TSA (population efficacité)	23	Population TSA _{NIS}	13
Population d'analyse	Cut-off du 8 mai 2017												
Population totale	60												
Population traitée (population tolérance)	60												
Population traitée < 12 ans	57												
Population TSA (population efficacité)	23												
Population TSA _{NIS}	13												

8.1.2.2 Résultats (analyses intermédiaires descriptives)

Effectifs

Lors de l'analyse intermédiaire (gel des données au 8 mai 2017), 60 enfants atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur précédemment traités par BPA ont été inclus et ont reçu de l'emicizumab pendant l'étude. Parmi ces 60 patients, 19 avaient participé à l'étude observationnelle BH29768. A cette date, 24 patients (40%) étaient traités par emicizumab depuis plus de 12 semaines. Aucun patient n'a bénéficié d'une augmentation de la dose d'HEMLIBRA.

Arrêts prématurés du traitement

Aucun arrêt de traitement n'a été rapporté à la date de l'analyse intermédiaire.

Caractéristiques des patients (population totale n=60)

L'âge médian était de 7,0 ans. Environ 28% des patients étaient âgés de 2 à 5 ans (n=17) et 63% entre 6 et 11 ans (n=38). Trois patients (5%) étaient âgés de plus de 12 ans et seuls 2 patients (3,3%) avaient moins de 2 ans. Plus de la moitié était d'origine caucasienne.

La majorité des patients inclus (95%, n=57) était atteinte d'hémophilie A sévère avec une présence de l'inhibiteur depuis en moyenne 5,4 ans environ. L'ensemble des patients avait un pic historique d'inhibiteur ≥ 5 UB (médiane 223 UB).

Le nombre moyen de saignements dans les 24 semaines précédant l'inclusion était de 11,4 (médiane = 6), avec pour les articulations cibles une moyenne de 0,8 saignements (médiane = 0). Environ 70% des patients inclus avaient au moins une articulation cible. Près de 40% des patients avaient une articulation cible.

Traitement antérieurs (population totale n=60)

Dans les 24 semaines précédant l'inclusion, 73% (n=44) des patients étaient sous prophylaxie : 89,1% avaient reçu un BPA (56,5% CCPa et 32,6% rFVIIa) et 26,1% un FVIII (n=12). Les patients à la demande (26,7%, n=16) avaient reçu CCPa (68%) ou rFVIIa (84,0%).

La majorité des patients inclus (71,7%, n=43) avait précédemment reçu un traitement d'ITI.

Les raisons justifiant que les patients ne recevaient pas de prophylaxie avant l'inclusion étaient multiples, les plus fréquemment rapportées concernaient la disponibilité du traitement, son efficacité ou son prix (pour 25 à 30% des patients).

Traitements concomitants administrés pendant l'étude

Les autres traitements reçus pendant l'étude ne sont pas présentés dans le rapport intermédiaire du 8 mai 2017.

► Résultats chez les patients de 2 à 12 ans (n=23, population TSA)

L'analyse des taux annualisés de saignements est descriptive. Elle repose sur les données issues des 23 patients âgés de 2 à moins de 12 ans traités par l'emicizumab pendant au moins 12 semaines à la même dose à la date du 8 mai 2017.

Dans cette population, la majorité des patients avaient été exposés pendant au moins 36 semaines à HEMLIBRA (n=17 ; 73,9%), 4 patients entre 12 et 24 semaines et 2 patients entre 24 et 36 semaines. La durée médiane de suivi était de 38 semaines.

Saignements traités

La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement traité, soit un TSA <1 , était de 87,0% IC95% [66,4 ; 97,2] (n = 20/23). Les 3 autres patients ont rapportés un seul saignement ayant nécessité un traitement (TSA entre 1,3 et 1,4).

Selon le type de saignement considéré :

- Saignements spontanés traités : 95,7% (n = 22/23) n'ont rapporté aucun saignement, soit un TSA <1 , et 1 patient a rapporté 1 saignement ;

- Saignements articulaires traités : 95,7% (n = 22/23) n'ont rapporté aucun saignement et 1 patient a rapporté 1 saignement ;
- Saignements articulaires cible traités : aucun saignement de ce type n'a nécessité de traitement.

Tout saignement (traité ou non)

Environ 1/3 des patients (34,8% ; n = 8/23) n'a présenté aucun saignement à la date de l'analyse intermédiaire, soit un TSA <1.

Au total, 41 saignements ont été rapportés chez 15 patients, dont 7 saignements articulaires et 2 saignements musculaires. Le TSA estimé était <1 pour 8 patients, compris entre 1 et 3,4 pour 9 patients, compris entre 3,5 et 10 pour 23 patients et > 10 pour 3 patients.

Comparaisons intra-individuelles

Pour rappel, une étude observationnelle (NIS BH29768) a été réalisée avant HAVEN 2 afin notamment de fournir des données pouvant être utilisées en tant que données historiques de contrôle pour mener des comparaisons intra-individuelles.

A la date de l'analyse, sur les 60 patients inclus dans l'étude HAVEN 2, 19 avaient participé à l'étude NIS BH29768. L'analyse a porté sur les 13 patients traités par emicizumab au moins 12 semaines dans HAVEN 2 :

- dans l'étude NIS BH29768, ces patients ont été suivis pendant 61 à 232 jours (moyenne 127 jours soit 18 semaines). Douze patients (92,3%) étaient sous prophylaxie par BPA et 1 patient était traité à la demande.
- dans l'étude HAVEN 2, la durée médiane de traitement a été de 39,6 semaines (moyenne 37 semaines), avec 11 patients (84,6%) traités au moins 36 semaines.

Pour les saignements traités, le TSA moyen estimé a été de :

- 17,2 [12,38 ; 23,76] dans étude NIS BH29768, sur l'ensemble des 13 patients quel que soit la modalité du traitement par BPA (prophylaxie ou à la demande). Un de ces patients n'a rapporté aucun saignement traité sur la période de l'étude.
- 0,2 [0,06 ; 0,76] dans l'étude HAVEN 2, sous prophylaxie par HEMLIBRA. La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement traité a été de 84,6% (n = 11/13).

Ainsi ces résultats descriptifs suggèrent une diminution de 99% du taux de saignement annualisé sous prophylaxie par HEMLIBRA par rapport au traitement antérieur par BPA (en prophylaxie ou à la demande).

Les résultats observés pour les saignements spontanés traités, les saignements articulaires traités et les tous les saignements ont été similaires (R compris entre 0 et 0,096).

► Résultats chez les patients âgés de moins de 2 ans

Peu de données sont actuellement disponibles dans cette population.

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (gel des données au 8 mai 2017), seuls 2 patients inclus étaient âgés de moins de 2 ans. Des données complémentaires ont été générées lors d'une analyse non prévue et ayant fait l'objet dans un rapport d'étude supplémentaire spécifique (gel des données au 29 septembre 2017).

A cette date, 5 enfants hémophiles sévères de moins de 2 ans (âge > 1 an) avaient été inclus dans HAVEN 2 dont 4 patients traités pendant au moins 12 semaines. Aucun patient n'a rapporté de saignement (traité ou non) sur cette période de suivi.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Résumé du profil de tolérance

8.2.1.1 Données du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP.

« 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 %), céphalées (15 %) et arthralgies (10%).

Au total quatre patients (2,1 %) 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 avec thrombophlébite superficielle, et réaction au site d'injection.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont issus de données regroupées de deux études cliniques de phase III (Étude BH29884 et Étude BH29992) et d'une étude de phase I/II (Étude ACE002JP), au cours desquelles un total de 189 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose d'HEMLIBRA en prophylaxie. Quatre-vingt-quatorze patients (50%) étaient des adultes. Sept des 189 patients (4%) inclus dans la population de tolérance étaient des patients sans inhibiteur anti-FVIII issus de l'étude clinique de phase I/II. La durée médiane d'exposition pendant les études a été de 38 semaines (entre 0,8 et 177,2 semaines). »

Les effets indésirables survenus au cours des études cliniques chez les patients ayant reçu HEMLIBRA sont (source RCP) :

- effet indésirable très fréquent ($\geq 1/10$) : **céphalée, réaction au site d'injection**
- effet indésirable fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : **microangiopathie thrombotique, diarrhée arthralgie, myalgie, pyrexie**
- effet indésirable peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) : **thrombose du sinus caverneux, thrombophlébite superficielle, nécrose cutanée**

Population pédiatrique

« La population pédiatrique étudiée comprend un total de 95 patients, parmi lesquels 2 (2%) nourrissons (1 mois à < 2 ans), 55 (58%) enfants (≥ 2 ans à < 12 ans) et 38 (40%) adolescents (≥ 12 ans à < 18 ans). Le profil de sécurité d'HEMLIBRA a été globalement similaire chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. »

« Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants âgés de < 1 an. Le développement du système hémostatique chez les nouveau-nés et les nourrissons étant dynamique et évolutif, les concentrations relatives de protéines pro- et anticoagulantes chez ces patients doivent être prises en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque, qui devra également tenir compte du risque potentiel de thrombose (par exemple thrombose de la chambre implantable). »

8.2.2 Evénements d'intérêt particulier

8.2.2.1 Microangiopathies thrombotiques

Etudes cliniques HAVEN⁸ (*cut-off* du 26/10/2016 pour HAVEN 1 et du 8/05/2017 pour HAVEN 2) Deux cas de microangiopathies thrombotiques (1,9%, n=2/103 patients traités par HEMLIBRA) ont été rapportés dans l'étude HAVEN 1, l'un dans le bras A, l'autre dans le bras C. Un 3^{ème} cas est survenu après le gel des données pour l'analyse principale, 5 jours après la dernière dose d'HEMLIBRA.

Ces événements ont été observés lors d'un traitement concomitant par agent by-passant par CCPa (FEIBA) à la dose moyenne > 100 unités/kg/jour pendant plus d'un jour. Dans un cas cela a conduit à l'arrêt définitif du traitement. Ces événements ont été reliés au traitement par l'investigateur.

Le protocole des études HAVEN a donc été amendé en cours d'étude afin que soit évité l'administration de CCPa chez les patients recevant HEMLIBRA et que le rFVIIa (NOVOSEVEN) soit privilégié dans les situations requérant un traitement par BPA.

Aucune MAT n'avait été rapportée dans l'étude HAVEN 2 au moment de l'analyse intermédiaire.

Rubrique « Effets indésirables » du RCP

« Des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez 1,6% des patients (3/189) dans les études cliniques et chez 8,3% des patients (3/36) qui ont reçu au moins une dose d'CCPa lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'CCPa supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13. »

Rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP

Le RCP mentionne une mise en garde spécifique relative au risque de microangiopathie thrombotique associé à HEMLIBRA et à un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (CCPa). Y sont notamment mentionnés les éléments suivants :

- Des signes d'amélioration de la MAT ont été observés dans la semaine ayant suivi l'arrêt d'CCPa et l'interruption d'HEMLIBRA. Cette amélioration rapide diffère de l'évolution clinique habituelle observée dans le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) et les MAT classiques, notamment le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT). Après résolution de la MAT, HEMLIBRA a été réintroduit chez un patient, qui a continué à être traité en toute sécurité.
- Les médecins et les patients/soignants doivent évaluer au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par HEMLIBRA après résolution complète de la MAT.
- Dans le cas où un agent by-passant (FEIBA ou NOVOSEVEN) est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, des recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants sont mentionnées. HEMLIBRA augmentant la capacité de coagulation du patient, la dose d'agent by-passant nécessaire peut par conséquent être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par HEMLIBRA. L'utilisation d'CCPa (FEIBA) doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Les recommandations posologiques des agents by-passants doivent continuer à être respectées pendant au moins six mois après l'arrêt de la prophylaxie par HEMLIBRA.

Note : le profil de tolérance connu de FEIBA comporte le risque de thrombose mais pas de microangiopathie.

⁸ Le rapport d'étude complémentaire d'HAVEN 1 daté du 21 avril 2017 ne présente aucune donnée de tolérance.

8.2.2.2 Evénements thromboemboliques

Etudes cliniques HAVEN (*cut-off* du 26/10/2016 pour HAVEN 1 et du 8/05/2017 pour HAVEN 2)

Deux événements thromboemboliques, jugés graves, ont été rapportés dans l'étude HAVEN 1 parmi l'ensemble des patients ayant reçu HEMLIBRA (n=2/103 ; 1,9%).

- thrombophlébite superficielle associée à une nécrose cutanée (n=1/103 ; 1,0%). Cet EI a conduit à l'arrêt définitif du traitement.
- thrombose du sinus caverneux (n=1/103 ; 1,0%). Le traitement par emicizumab a pu reprendre 10 jours après la résolution de l'événement.

Ces événements ont été observés lors d'un traitement concomitant par l'agent by-passant CCPa (FEIBA) à la dose moyenne > 100 unités/kg/jour pendant plus d'un jour. Ils ont été reliés au traitement par l'investigateur.

Un cas de thrombose veineuse profonde (veine brachiale) a été rapporté chez 1 patient traité à la demande par BPA (thrombose veineuse profonde).

Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté sous HEMLIBRA chez les enfants de moins de 12 ans de l'étude HAVEN 2 au moment de l'analyse intermédiaire.

Rubrique « Effets indésirables » du RCP

« Des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez 1,1 % des patients (2/189) au cours des études cliniques et chez 5,6% des patients (2/36) qui ont reçu au moins une dose d'CCPa lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'CCPa supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. »

Rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP

Le RCP mentionne une mise en garde spécifique relative au risque de thromboembolie associée à HEMLIBRA et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (CCPa). La conduite à tenir et les recommandations d'adaptation posologique des agents by-passant sont identiques à celles préconisées pour les MAT, notamment le fait de ne recourir à l'CCPa que si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible.

8.2.2.3 Décès

Cinq (5) décès de patients hémophiles A avec inhibiteur traités par HEMLIBRA ont été rapportés :

- 1 décès dans l'étude HAVEN 1 : après l'analyse principale (*cut-off* de l'étude du 25 octobre 2016), un patient a présenté un saignement rectal sévère dont l'origine n'a pas pu être identifiée. Ce même patient présentait une micro-angiopathie thrombotique après l'administration de CCPa (FEIBA). Le patient a refusé de recevoir une transfusion sanguine. L'investigateur a déterminé que le décès du patient était consécutif au saignement rectal et non relié à emicizumab alors que la micro-angiopathie thrombotique était en cours de résolution et reliée à l'administration concomitante d'emicizumab et de CCPa ;
- 4 décès dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel ou précoce aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en Belgique et en France. Ces décès n'ont pas été reliés à HEMLIBRA par le prescripteur.

A noter que l'information concernant la survenue de 4 décès en dehors de l'essai clinique a été fournie par l'ANSM.

8.2.2.4 Réactions au site d'injection

D'après le RCP, « des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment au cours des études cliniques. Toutes les réactions au site d'injection observées au cours des études cliniques sur HEMLIBRA ont été considérées comme non graves et d'intensité généralement légère à modérée. La plupart des réactions au site d'injection ont été résolues sans traitement. Les

symptômes associés aux réactions au site d'injection rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : érythème (7,4%), prurit (5,3%) et douleur (5,3 %) au site d'injection. »

Près de 15% des patients sous HEMLIBRA dans HAVEN 1 et 16,7% (n=10/60) dans HAVEN 2 ont rapporté une réaction locale au site d'injection. Toutes ont été reliées au traitement.

8.2.2.5 Immunogénicité

Etude HAVEN 1

D'après le RCP, « comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, 189 patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab au cours des études cliniques. Quatre patients (2,1 %) ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-emicizumab, tous non neutralisants, dans les essais de phase I/II. »

Aucun anticorps n'a été détecté au cours des études de phase III. Néanmoins, le laboratoire mentionne dans son dossier que malgré ces résultats négatifs, l'analyse du profil pharmacocinétique de deux patients semble mettre en évidence le potentiel développement d'inhibiteur anti-emicizumab (diminution du taux plasmatique d'emicizumab).

8.2.3 Autres données du RCP

8.2.3.1 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

D'après le RCP :

- « **L'expérience clinique indique l'existence d'une interaction médicamenteuse entre emicizumab et l'CCPa ;**
- Il existe une possibilité d'hypercoagulabilité en cas d'administration de rFVIIa ou de FVIII avec emicizumab, sur la base des expérimentations précliniques. Emicizumab augmente la capacité de coagulation, par conséquent, la dose de facteur de coagulation requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par HEMLIBRA ».

8.2.3.2 Effets d'emicizumab sur les tests de coagulation

Une mise en garde figure dans le RCP (rubrique 4.4) concernant la modification par l'emicizumab des résultats de certains tests de coagulation : TCA (temps raccourci), recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (risque de résultats faussement négatifs), dosages chromométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA, résistance à la protéine C activée basée sur le TCA, temps de coagulation activé (temps raccourci). Compte tenu de la demi-vie prolongée d'emicizumab, ces effets sur les tests de coagulation peuvent persister jusqu'à six mois après la dernière dose.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) approuvé par le CHMP européen (version 1.3) mentionne :

- **Risques identifiés importants**
 - Evénements thromboemboliques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé (CCPa) au cours du traitement par emicizumab ;
 - Microangiopathies thrombotiques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé (CCPa) au cours d'un traitement par emicizumab.
- **Risques potentiels importants**
 - 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 anaphylactoides et réactions systémiques d'hypersensibilité ;
 - Immunogénicité.
- **Informations manquantes**

- Utilisation chez les patientes, lors de la grossesse et de l'allaitement ;
- Utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons ;
- Utilisation chez les sujets âgés ;
- Effets à long terme ;
- Prise en charge des patients en cas de chirurgie ;
- Tolérance d'emicizumab chez les patients inclus dans un protocole de tolérisation.

Plan de pharmacovigilance :

- pharmacovigilance de routine ;
- mise en place d'une étude de tolérance post-autorisation (PASS) afin de recueillir des données de tolérance en vie réelle, notamment sur la fréquence de survenue des risques importants identifiés et potentiels. Elle consiste en une analyse annuelle des données du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance) qui inclut à ce jour environ 16 000 patients dont 3-5% avec un inhibiteur. Les données seront présentées dans les PBRER.

08.3 Qualité de vie

L'impact d'HEMLIBRA sur la qualité de vie des patients a été évalué :

- au cours des études pivot de phase III HAVEN 1 et 3,
- dans le cadre d'un projet de recherche qualitative (Qualitative Research in Haemophilia A), menée auprès des professionnels de santé des quatre sites français impliqués dans le programme de phase III HAVEN. Compte tenu de la méthodologie de ce projet (modèle conceptuel basé sur l'analyse qualitative d'entretiens individuels auprès de 5 professionnels de santé), celle-ci ne sera pas détaillée. A noter que d'après le rapport fourni, ce projet a été mis en place car « *les questionnaires relatifs à l'évaluation de la qualité de vie des patients dans les deux études de phase III n'ont pas permis de mettre en évidence l'impact sur la qualité de vie d'un traitement par emicizumab comme cela avait été suggéré par certains investigateurs cliniques* ».

A noter que l'ensemble des données ci-après sont décrites à titre informatif en raison de leur caractère exploratoire et non démonstratif (études ouvertes).

8.3.1 Etude HAVEN 1 : adultes et adolescents à partir de 12 ans

Le protocole prévoyait d'évaluer la qualité de vie des patients via trois questionnaires :

- deux questionnaires spécifiques à l'hémophilie : Haem-A-QoL (adultes) et Haem-A-QoL SF (adolescents de 12 à 17 ans) ;
- un questionnaire générique (EQ-5D-5L).

Les comparaisons prévues dans le plan d'analyses séquentielles défini à priori, entre le bras A (prophylaxie HEMLIBRA) et le bras B (traitement à la demande par BPA), étaient les suivantes :

- score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL à S24
- score total de l'échelle Haem-A-QoL à S24
- score de l'échelle visuelle analogique (EVA) du questionnaire EQ-E5-5L à S24
- score total de l'échelle EQ-E5-5L à S24
- score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL SF à S24
- score total de l'échelle Haem-A-QoL SF à S24

L'ensemble des tests précédents dans la hiérarchie ont été statistiquement significatifs, ce qui permet l'analyse de ces critères.

Les différents questionnaires devaient être complétés toutes les 4 semaines à compter de la 1^{ère} semaine de l'étude, ainsi qu'au moment de chaque saignement pour le questionnaire EQ-E5-5L.

Questionnaires spécifiques

Haem-A-QoL (adultes)

Pour rappel, le questionnaire Haem-A-QoL a été développé spécifiquement pour l'hémophilie chez l'adulte. Il comporte 46 items regroupés en 10 dimensions : santé physique, perception de soi, impression de bien-être, sports et loisirs, vie scolaire/travail, adaptation à l'hémophilie, traitement, avenir, planification familiale, vie de couple et sexualité.

Le seuil de pertinence clinique était fixé à 7 points pour le score global sur une échelle de 0 à 100^{9,10} et de 10 points pour le domaine/sous-échelle santé physique. Le score le plus bas reflétant la meilleure qualité de vie.

Au terme des 24 semaines de traitement, les résultats étaient disponibles pour 25 des 31 patients adultes (80%) inclus dans le bras A HEMLIBRA et pour 14 des 16 patients adultes (88%) inclus dans le bras B BPA à la demande.

Le taux de remplissage du questionnaire au long de l'étude a été de 94,1% dans le bras emicizumab et de 91,0% dans le bras traitement par BPA à la demande.

A 24 semaines, il a été observé une différence statistiquement significative entre les deux groupes en faveur du bras HEMLIBRA pour les deux critères : différence moyenne de 14 points sur le score total et de 21,5 points sur la dimension santé physique. Les résultats suggèrent une différence en faveur d'HEMLIBRA à partir de S4 ou S8 (mesure toutes les 4 semaines). On peut noter que les scores à l'inclusion étaient sensiblement inférieurs dans le bras HEMLIBRA.

Tableau 2 : Etude HAVEN 1 : données de qualité de vie du questionnaire Haem-A-QoL (adultes) – Comparaisons bras A (emicizumab en prophylaxie) versus B (BPA à la demande) à 24 semaines – Population ITT

Critère	Bras	Nombre de patients évalués	Score à l'inclusion	Score à S24	Différence sur les moyennes ajustées [IC _{95%}] (Bras B - A)	p
Score total	Bras B contrôle	14	44,58	43,21	14,01 [5,56 ; 22,45]	0,0019
	Bras A HEMLIBRA	25	41,14	29,20		
Score domaine santé physique	Bras B contrôle	14	57,19	54,17	21,55 [7,89 ; 35,22]	0,0029
	Bras A HEMLIBRA	25	52,41	32,61		

A titre informatif, pour le score total, la variation moyenne entre S24 et l'inclusion a été de -10,67 IC95% [-16,50 ; - 4,84] dans le bras HEMLIBRA et de +2,45 IC95% [-2,49 ; 7,40] dans le bras contrôle traité à la demande.

A S24, la proportion de patients ayant rapporté une amélioration cliniquement pertinente du score total de qualité de vie (> 7 points) par rapport à l'inclusion a été de 42% (n=13/31) dans le groupe HEMLIBRA et de 6% (n=1/16) dans le groupe traité à la demande par BPA.

A S24, la proportion de patients ayant rapporté une amélioration cliniquement pertinente du score santé physique (> 10 points) par rapport à l'inclusion a été de 58% (n=18/31) dans le groupe HEMLIBRA et de 25% (n=4/16) dans le groupe traité à la demande par BPA.

Les résultats pour les 9 autres dimensions de l'échelle n'ont pas été analysés dans le rapport d'étude.

⁹ Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, et al. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia* 2014;20:527-34.

¹⁰ Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015; 21(5):578-84.

Haem-A-QoL SF (adolescents de 12 à 17 ans)

En raison du faible nombre de patients évaluable (3 dans le bras A et 2 dans le bras B), les comparaisons prévues au protocole n'ont pas été réalisées.

A titre exploratoire, chez les patients du bras A HEMLIBRA, le score total était de 34,6 à l'inclusion et de 33,1 à S24. Pour les patients du bras B contrôle, le score total était de 37,1 à l'inclusion et de 30,0 à S24.

► Questionnaire générique EQ-5D-5L

Ce questionnaire générique est avant tout utile pour les analyses médico-économiques, son intérêt clinique est limité d'autant que des questionnaires spécifiques à l'hémophilie sont disponibles. Les résultats sont donc présentés à titre informatif.

Les critères d'évaluation pré-spécifiés étaient :

- le score de l'échelle visuelle analogique (EVA) : échelle de 0 à 100 qui évalue l'état de santé général, le score le plus élevé reflétant une meilleure santé.
- le score de l'index d'utilité, déterminé à partir de 5 échelles : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression. Le score le plus élevé reflétant la meilleure qualité de vie.

Le seuil de pertinence clinique choisi était de 7 points pour le score EVA et à 0,07 points pour le score d'utilité¹¹.

A 24 semaines, les questionnaires étaient disponibles pour 29 des 35 patients (82%) inclus dans le bras HEMLIBRA et pour 16 des 18 patients (89%) inclus dans le bras BPA à la demande.

A 24 semaines, il a été observé une différence statistiquement significative entre les deux groupes en faveur du bras HEMLIBRA pour les deux critères évalués : différence moyenne de 9,72 points (IC95% [-7,62 ; -1,82] ; p=0,171) sur le score EVA et de -0,16 points (IC95% [-0,25 ; -0,07] ; p=0,0014) sur le score d'index d'utilité.

A S24, la proportion de patients ayant rapporté une amélioration cliniquement pertinente du score EVA (> 7 points) par rapport à l'inclusion a été de 49% (n=17/35) dans le groupe HEMLIBRA et de 16,7% (n=3/18) dans le groupe traité à la demande par BPA.

A S24, la proportion de patients ayant rapporté une amélioration cliniquement pertinente du score d'index d'utilité (> 0,07 points) par rapport à l'inclusion a été de 43% (n=15/35) dans le groupe HEMLIBRA et de 16,7% (n=2/18) dans le groupe traité à la demande par BPA.

► Nombre de jours de travail/d'école manqués (critère de jugement exploratoire, population ITT)

Au cours des 24 semaines de traitement, 7 patients (sur 11 travaillant) dans le bras A et 0 patient (sur 7 travaillant) dans le bras B n'ont manqué aucun jour de travail.

Le nombre moyen et médian de jours de travail manqués ainsi que la proportion moyenne de jours de travail manqués étaient de :

- nombre moyen de jours manqués : bras A = 6,9 jours versus bras B = 15,3 jours ;
- nombre médian de jours manqués : bras A = 0 jour versus bras B = 14 jours.

Au cours des 24 semaines de traitement, seuls 4 patients (11,4%) dans le bras A et 4 patients (22,2%) dans le bras B allaient à l'école.

Le nombre moyen de jours d'école étaient de 3,3 jours dans le bras B versus 25,0 jours dans le bras A HEMLIBRA.

► Nombre de jours d'hospitalisation (critère de jugement exploratoire, population ITT)

Au cours des 24 semaines de l'étude, le nombre moyen de jours d'hospitalisation a été de 4,2 IC95% [0,0 ; 8,9] dans le bras B (BPA à la demande) et de 1,9 IC95% [0,0 ; 5,1] dans le bras A

¹¹ Walters et al. 2005 ; Pickard et al. 2007 ; Wyrwich et al. 2015.

HEMLIBRA, avec une médiane de 0 dans les deux bras. Les motifs d'hospitalisation n'étaient néanmoins pas présentés.

8.3.2 Etude HAVEN 2 : enfants < 12 ans

La qualité de vie a été évaluée via 2 questionnaires, de façon descriptive (pas d'analyse statistique) :

- Inhib-QoL adapté, questionnaire spécifique à l'hémophilie avec inhibiteurs. Il est destiné à évaluer la qualité de vie des enfants tout en incluant certains aspects du fardeau des aidants ;
- Haemo-QoL-SF, questionnaire spécifique destiné aux patients ≥ 8 ans. Comme dans l'étude HAVEN 1, les critères pré-spécifiés étaient le score pour le domaine santé physique et le score total.

Les différents questionnaires devaient être complétés tous les 3 mois à partir de la 1^{ère} semaine de l'étude (S1), en se basant sur les éléments de 4 dernières semaines, via un dispositif électronique portable.

► Questionnaire InhibQoL adapté (complété par les aidants)

Le questionnaire se compose de 2 parties :

- partie 1 : questions sur l'état fonctionnel de l'enfant via 2 échelles, santé physique et traitement (dite « proxy HRQoL ») ;
- partie 2 : questions sur la façon dont est perçue la maladie par l'aidant.

Un score total est généré à partir de l'ensemble des items du questionnaire afin de refléter la perception globale des aidants sur l'impact de l'hémophilie avec inhibiteur. Le score varie de 0 à 100, le score le plus bas reflétant une meilleure qualité de vie. Aucun seuil de pertinence clinique n'a été défini.

Le taux de remplissage du questionnaire à l'inclusion était de 89,5% (n=51/57 questionnaires complétés). A la date de l'analyse intermédiaire, 23 patients avaient atteints 12 semaines de traitement et tous avaient complété le questionnaire. Au total l'analyse intermédiaire a porté sur les 20 patients, soit 35% de la population incluse, pour lesquels des données étaient disponibles à la fois à l'inclusion et au moment de l'analyse.

A la semaine 13, il a été rapporté :

- santé physique : une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -33,0 points (n=20), avec un score moyen de 37,2 à l'inclusion versus 3,6 à S13. Les données suggèrent un maintien de cette diminution à S37 avec une diminution moyenne de -33,9 (n=15 patients) ;
- traitement : une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -13,13 points (n=20), avec un score moyen de 32,8 à l'inclusion versus 11,4 à S13. Les données suggèrent un maintien de cette diminution à S37 avec une diminution moyenne de -12,5 (n=15 patients) ;
- score total : une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -20,82 points (écart interquartile [-27,27 ; -9,99]), avec un score moyen de 42,2 à l'inclusion versus 19,9 à S13. Les données suggèrent un maintien de cette diminution à S37 avec une diminution moyenne de -24,0 (n=15).

Pour les autres domaines (vie de famille, gestion des inhibiteurs, perception du traitement, contact avec les autres, frères et sœurs, perception de leur état) la variation moyenne entre l'inclusion et S13 a été comprise entre -7,8 (perception de leur état) et -25,6 (vie de famille).

► Questionnaire spécifique Haem-A-QoL SF (enfants et adolescents de 8 à 12 ans)

Ce questionnaire était rempli par les patients eux-mêmes, uniquement destiné aux patients à partir de l'âge de 8 ans. Il comporte 35 questions couvrant 9 dimensions (santé physique, perception de soi, impression de bien-être, sports et école, famille, amis, autres personnes, adaptation à l'hémophilie, traitement).

Pour rappel, le seuil de pertinence clinique est de 7 points pour le score global.

A la date de l'analyse, 9 des 22 patients (41%) âgés de 8 à 12 ans avaient été suivis au moins 12 semaines et avaient complétés les questionnaires à la fois à l'inclusion et à S13. Le taux de remplissage était de 81,8% (n = 18/22) à l'inclusion et de 100% à S13.

A S13 et par rapport à l'inclusion, il a été observé (n=9 patients) :

- score total : une diminution moyenne de -6,9 points (n=9), inférieure au seuil de pertinence clinique. Le score moyen à l'inclusion était de 33,4 (n=18).
- score santé physique : une diminution moyenne de -13,2 points (n=9). Le score moyen à l'inclusion était de 29,5 (n=18).

08.4 Autres données

8.4.1 Etude observationnelle NIS BH29768

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, prospective, ayant pour objectif principal d'évaluer la survenue des saignements chez des patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur traités par agent BPA en pratique courante.

Dans le cadre de cette évaluation, le principal intérêt de cette étude était de fournir des données historiques servant de contrôle pour les patients également inclus dans les études HAVEN afin de réaliser des comparaisons intra-individuelles des taux de saignements. L'ensemble des analyses réalisées dans le cadre de cette étude sont descriptives (aucun test ni hypothèse statistique prévu au protocole). Seule la méthodologie générale sera présentée ci-après.

Cette étude prévoyait l'inclusion de 3 cohortes de patients atteints d'hémophilie A. Les résultats étaient disponibles pour deux cohortes de patients hémophiles, toutes sévérités confondues, avec historique d'inhibiteur fort répondeurs (titre ≥ 5 UB) :

- Cohorte A : patients de 12 ans et plus, traités par BPA à la demande ou en prophylaxie au cours des 6 derniers mois, ayant présenté ≥ 6 épisodes hémorragiques au cours des 6 derniers mois (si traitement à la demande par BPA) ou ≥ 2 épisodes hémorragiques au cours des 6 derniers mois (si traitement prophylactique par BPA) ; ces critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études HAVEN 1.
- Cohorte B : patients de moins de 12 ans, ayant présenté ≥ 4 épisodes hémorragiques au cours des 6 derniers mois précédant l'inclusion (patients ≥ 2 et < 12 ans) ou ≥ 2 épisodes hémorragiques au cours des 3 derniers mois précédant l'inclusion (patients < 2 ans).

Les patients pour lesquels un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) ou une prophylaxie par FVIII était en cours ou prévue ne pouvaient être inclus.

Les résultats disponibles et utilisés pour réaliser les comparaisons intra-individuelles dans les études HAVEN sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée au *cut-off* du 2 septembre 2016. A cette date :

- Cohorte A (patients ≥ 12 ans) : 103 patients avaient été inclus dont 75 ayant reçu un traitement par BPA à la demande et 28 en prophylaxie ; les patients sous prophylaxie pouvaient ensuite être inclus dans le bras C de l'étude HAVEN 1.
- Cohorte B (patients < 12 ans) : 24 patients avaient été inclus dont 10 ayant reçu un traitement par BPA à la demande et 14 en prophylaxie ; les patients pouvaient ensuite être inclus de l'étude HAVEN 2.

Il était recommandé aux patients de rester au moins 6 mois dans l'étude.

A noter que l'observance des patients sous prophylaxie par FEIBA a été analysée dans cette étude. Elle met en évidence une mauvaise observance au traitement, plus particulièrement chez les patients les plus âgés :

- Cohorte A (n=21 patients ayant reçu une prophylaxie par FEIBA) :
 - les patients recevaient une médiane de 3 doses de FEIBA par semaine (moyenne =4) ;

- seuls 47,6% des patients ont reçu au moins 80% des doses conformément à la prescription. Les données suggèrent des disparités géographiques importantes (Europe : 57%, Amérique 22% et Asie 80%), mais elles reposent sur un faible nombre de patients (<10 patients par zone géographique) ;
 - 33,3% des patients ont reçu l'ensemble des doses hebdomadaires prescrites sur au moins 80% des semaines de traitement ;
 - les données suggèrent par ailleurs des taux de saignements nettement inférieurs chez les patients observants (>80%) par rapport aux non-observants.
- Cohorte B pédiatrique (n=11 patients ayant reçu une prophylaxie par FEIBA) :
- les patients recevaient une médiane de 7,5 doses de FEIBA par semaine (moyenne = 7,5) ;
 - 90,9% des enfants ont reçu au moins 80% des doses conformément à la prescription ;
 - 63,6% des patients ont reçu l'ensemble des doses hebdomadaires prescrites sur au moins 80% des semaines de traitement.

Ont été inclus dans les études HAVEN :

- 66 patients de la cohorte A ont été inclus dans l'étude HAVEN 1 : 24 dans le bras A, 11 dans le B, 24 dans le bras C et 7 dans le bras D ;
- 19 enfants de la cohorte B.

Les données utilisées pour les comparaisons intra-individuelles prévues dans les études HAVEN sont issues d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 2 septembre 2016). Celle-ci a été réalisée afin de soutenir le dépôt réglementaire auprès des autorités de santé.

Parmi les 28 patients adultes de la cohorte A sous prophylaxie par BPA :

- 5 ont arrêté l'étude prématurément (3 pour des problèmes d'observance au traitement, 1 sur la décision du médecin et 1 autre pour une raison non connue) ;
- 23 ont terminé l'étude ;
- 21 ont été inclus dans le bras C de l'étude HAVEN 1.

Les comparaisons intra-individuelles HEMLIBRA *versus* prophylaxie antérieure ont été réalisées sur les sous-populations suivantes :

- HAVEN 1 : au total 24 patients ont été inclus dans le bras C d'HAVEN 1, 21 sous prophylaxie et 3 initialement traités à la demande mais qui ont changé pour une prophylaxie pendant la période de suivi de l'étude observationnelle. La durée moyenne de suivi de ces patients était de 29,1 semaines dans l'étude observationnelle (26,7 semaines dans HAVEN 1), avec 16 patients (66,7%) suivis au moins 24 semaines.
- HAVEN 2 : parmi les 19 enfants inclus dans HAVEN 2, seuls ceux ayant reçu au moins 12 semaines d'HEMLIBRA ont été retenus pour les comparaisons, soit 13 patients.

Peu d'informations sont disponibles dans le rapport d'étude intermédiaire ainsi que dans les rapports des études HAVEN concernant les caractéristiques de ces sous-populations incluses par la suite dans les études HAVEN.

8.4.2 Comparaison indirecte des traitements prophylactiques dans l'hémophilie A avec inhibiteur

Cette étude avait pour objectif de comparer les différents traitements prophylactiques utilisés chez les patients hémophiles A avec inhibiteur, toutes sévérités confondues, sur de nombreux critères de jugement (taux de saignements, tolérance et qualité de vie).

Au total, seuls 3 études ont été retenues en plus de l'étude HAVEN 1 : deux études ayant comparé FEIBA (deux formulations différentes) en prophylaxie à FEIBA à la demande et une étude ayant comparé deux doses de NOVOSEVEN en prophylaxie. Ces études avaient inclus essentiellement des patients avec une hémophilie sévère.

En l'absence de comparateurs communs dans les études retenues, il n'a pu être réalisé de comparaison indirecte en réseau. Seules des comparaisons indirectes par paires (études 2 à 2) ont pu être réalisées. Celles-ci n'ont pas été réalisées sur données individuelles.

La validité de ces comparaisons n'est pas assurée. En effet, il existe une hétérogénéité importante des études incluses en termes de populations incluses (e.g. type et taux des inhibiteurs, inclusion de patients avec une hémophilie B, âge), de critères de jugement (e.g. définitions et méthodes de recueil des saignements) ou de schéma d'étude (ouvert ou double-aveugle, durée de traitement,...), certains de ces paramètres pouvant par ailleurs avoir un impact sur l'effet du traitement. Les résultats ne permettent ainsi aucune conclusion robuste.

08.5 Résumé & discussion

HEMLIBRA est un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'activité du FVIII. Il est indiqué pour la **prophylaxie au long cours chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs anti-FVIII**. Il s'administre par voie SC en une injection hebdomadaire, l'instauration du traitement devant être faite à l'hôpital et la poursuite pouvant être en ambulatoire.

Dans cette indication, les données cliniques reposent essentiellement sur deux études pivot de phase III :

- l'étude HAVEN 1, chez des patients âgés de 12 à 75 ans ;
- l'étude HAVEN 2, chez des patients âgés de moins de 12 ans, ou âgés de 12 à 17 ans et pesant moins de 40 kg.

Environ 95% des patients inclus dans les études HAVEN avaient une forme sévère d'hémophilie.

A noter qu'un certain nombre des patients inclus dans ces études avaient participé à une étude observationnelle prospective (NIS BH29768), fournissant des données historiques utilisées comme contrôle pour réaliser des comparaisons intra-individuelles.

Il n'a pas été déposé de donnée relative à l'utilisation d'HEMLIBRA dans le cadre de son ATU de cohorte.

Efficacité

HAVEN 1 est une étude ouverte menée chez 109 adolescents et adultes (12 à 75 ans) atteints d'hémophilie A ayant un pic historique d'inhibiteur supérieur à 5UB/ml, précédemment traités par un agent by-passant (BPA : FEIBA ou NOVOSEVEN). La moitié des patients inclus était en échec d'un protocole d'ITI. Le taux moyen d'inhibiteur à l'inclusion était < 1 UB/dL dans l'ensemble des groupes.

Les patients pouvaient recevoir une prophylaxie par HEMLIBRA (bras A et C) ou être traités à la demande par BPA (bras B). L'objectif principal était de comparer le taux annualisé de saignements (TSA) nécessitant un traitement entre le bras A et le bras B, à 24 semaines de traitement

Cinquante-trois (53) patients ont été randomisés entre le bras A (n=35) et le bras B (n=18). A 24 semaines, le TSA était inférieur chez les patients sous prophylaxie par HEMLIBRA comparativement à celui des patients traités à la demande : 2,9 IC95% [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% (n=22/35) des patients sous HEMLIBRA n'ont pas saigné sur cette période. Ces résultats ont été confortés par l'ensemble des critères de jugement secondaires analysés selon une procédure hiérarchisée prédéfinie (taux global de saignements (traités ou non), saignements spontanés, saignements articulaires et saignements des articulations cibles).

Le bras C (HEMLIBRA) a notamment inclus des patients issus d'une étude observationnelle pendant laquelle ils avaient reçu une prophylaxie par BPA. Le plan d'analyse séquentielle prévoyait des comparaisons intra-individuelles, les données issues de l'étude observationnelle ayant été utilisées comme contrôle historique (données issues d'une analyse intermédiaire descriptive, sur 24 patients). Les comparaisons suggèrent un taux de saignements annualisé

nettement inférieur sous HEMLIBRA par rapport à la prophylaxie antérieure par BPA (FEIBA ou NOVOSEVEN) : saignements de toute nature : 5,5 versus 24,3, $R=0,23$ [0,119; 0,435], $p<0,0001$; saignements traités : 3,3 versus 15,7, $R=0,21$ [0,089 ; 0,486], $p=0,0003$. Dix-sept patients n'ont pas rapporté de saignement nécessitant un traitement sous HEMLIBRA contre 3 patients pendant leur prophylaxie antérieure.

HAVEN 2 est une étude ouverte, mono-bras, ayant évalué une prophylaxie hebdomadaire par HEMLIBRA chez les patients âgés de < 12 ans ayant un pic historique d'inhibiteur supérieur à 5 UB/ml. A la différence de l'étude HAVEN 1, pouvaient être inclus les patients en attente d'un protocole d'ITI.

Les données disponibles sont descriptives (aucun test statistique) et issues d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole réalisée afin de soutenir le dépôt réglementaire auprès des autorités de santé. L'analyse finale est prévue au terme de 52 semaines.

Lors de l'analyse intermédiaire, l'étude avait inclus 60 patients. Avant inclusion, près des $\frac{3}{4}$ étaient sous prophylaxie, essentiellement par BPA (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 (durée médiane 38 semaines). Sur cette période :

- 20 patients (87,0%) n'ont rapporté aucun saignement nécessitant un traitement, soit un TSA<1. Les 3 autres patients ont rapporté un saignement ;
- s'agissant des saignements de tous types, huit patients (34,8%) n'en ont rapporté aucun.

Cette étude prévoyait également des comparaisons intra-individuelles, descriptives, pour les patients issus de l'étude observationnelle et ayant ensuite reçu HEMLIBRA au moins 12 semaines dans HAVEN 2 (n=13). A la date de l'analyse intermédiaire, le taux annualisé moyen des saignements traités a été de 0,2 dans l'étude HAVEN 2 (prophylaxie par HEMLIBRA) versus 17,2 dans l'étude observationnelle (BPA en prophylaxie pour 12 patients et à la demande pour 1 patient). Ces résultats descriptifs suggèrent une diminution de 99% du taux de saignement annualisé par rapport au traitement antérieure par BPA.

Peu de données sont actuellement disponibles chez les patients âgés de moins de 2 ans. Des données complémentaires ont été générées lors d'une analyse non prévue et ayant fait l'objet d'un rapport d'étude supplémentaire spécifique. A cette date, 5 enfants hémophiles sévères de moins de 2 ans (âge > 1 an) avaient été inclus dans HAVEN 2 dont 4 patients traités pendant au moins 12 semaines. Aucun n'avait rapporté de saignement, traité ou non.

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des essais cliniques ont été les réactions au site d'injection (19 %), les céphalées (15 %) et les arthralgies (10%).

Les effets indésirables les plus graves ont été :

- les microangiopathie thrombotique (MAT), rapportées chez 1,6% des patients (n=3/189) inclus dans l'ensemble des études cliniques ;
- les événements thromboemboliques : 2 cas ont été rapportés dans HAVEN 1 (une thrombose du sinus caverneux et une thrombose des veines superficielles concomitante à une nécrose cutanée).

Ces événements sont tous survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne de FEIBA supérieure à 100 U/kg/24 heures avait été administrée. Sur la base de ces observations et des données précliniques, le risque d'interaction médicamenteuse entre FEIBA et HEMLIBRA pouvant entraîner des événements thrombotiques graves a été intégré dans les mises gardes du RCP. L'utilisation de NOVOSEVEN est donc recommandée pour traiter les saignements sous HEMLIBRA.

Aucun anticorps n'a été détecté au cours des études de phase III. Néanmoins, l'analyse du profil pharmacocinétique de deux patients pendant la période de suivi suggère l'apparition d'inhibiteur anti-emicizumab en cours.

Qualité de vie

Les données de qualité de vie recueillies chez l'adulte via le questionnaire spécifique Haem-A-QoL suggèrent une différence cliniquement pertinente en faveur d'HEMLIBRA par rapport au traitement par BPA à la demande, après 24 semaines de traitement.

Chez l'enfant et l'adolescent, le faible nombre de patients évaluables n'a pas permis la réalisation de comparaisons statistiques en vue d'évaluer l'impact d'HEMLIBRA sur la qualité de vie.

Discussion :

L'une des principales limites des études HAVEN réside dans leur caractère ouvert, source de biais notamment pour l'évaluation de critères de jugement en partie subjectifs. En effet, comme dans la grande majorité des études menées dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère principal de jugement de l'efficacité le taux de saignement 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. Cela pose davantage problème chez les patients adultes qui documentent eux-mêmes les saignements, certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose, que chez l'enfant encadré par un soignant. Il est ainsi probable que les différences observées entre les groupes dans les études HAVEN soient surestimées, sans que l'on puisse quantifier cette surestimation. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses de la qualité de vie, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs. Bien qu'il soit attendu un gain important sur la qualité de vie avec HEMLIBRA par rapport aux agents by-passant dans la population des études HAVEN, cela n'a pas été formellement démontré.

Il n'a pas été effectué de comparaison directe entre HEMLIBRA et une prophylaxie par agent by-passant, ce que l'on peut regretter. Les seules données comparant ces deux prophylaxies sont issues de comparaisons intra-individuelles sur données historiques et sur une comparaison indirecte de faible niveau de preuve (forte hétérogénéité des études incluses). S'agissant des comparaisons intra-individuelles, elles suggèrent une efficacité supérieure de la prophylaxie par HEMLIBRA par rapport aux traitements par agents by-passant. Leur niveau de preuve n'est cependant pas optimal. Chez l'adulte les comparaisons n'ont notamment pas distingué FEIBA et NOVOSEVEN et celles chez l'enfant sont uniquement descriptives. On ne peut par ailleurs exclure un biais de sélection des patients retenus dans ces analyses. On notera également que la part des patients observants aux agents by-passants était médiocre dans l'étude observationnelle, tandis qu'elle était importante pour les patients recevant HEMLIBRA au cours des études HAVEN, ce qui est source de biais pour l'estimation de l'efficacité relative de ces traitements.

La Commission regrette que les études pivots, tout particulièrement celle menée chez les jeunes enfants, n'aient pas évalué l'évolution du statut orthopédique sachant que l'un des principaux objectifs de la prophylaxie est la préservation de la fonction articulaire. De même, la gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, ainsi que la gestion des interventions chirurgicales en urgence ou programmées, ne sont que très peu documentées.

A noter que l'AMM a été octroyée dans une population large, sans restriction d'âge, de sévérité ou de type d'inhibiteurs. Les études disponibles ne documentent notamment pas l'utilisation d'HEMLIBRA chez les nourrissons de moins de 1 an et seuls des patients forts répondeurs (pic historique d'inhibiteur > 5UB) ont été inclus dans le programme HAVEN.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact d'HEMLIBRA sur la morbidité et la qualité de vie. En conséquence, HEMLIBRA apporte une réponse au besoin de santé médical très partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Le laboratoire prévoit de déposer une demande d'extension d'indication pour la prophylaxie des patients hémophiles A sans inhibiteur (étude de phase III HAVEN 3).

Le développement d'un inhibiteur anti-FVIII à la suite du traitement substitutif par concentrés de FVIII est aujourd'hui la complication la plus grave du traitement, car susceptible de neutraliser le FVIII injecté. Leur présence n'augmente pas la fréquence des saignements et ne modifie pas leur type mais complique leur prise en charge.

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur repose essentiellement sur deux stratégies :

- L'éradication de l'inhibiteur par un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI).
- Le traitement ou la prophylaxie des saignements par des agents by-passants.

L'utilisation de FVIII reste réservée principalement au traitement des saignements chez certains patients avec inhibiteur. Dans des cas très particuliers, en général en cas d'échec de tolérance immune et chez les patients présentant un syndrome hémorragique sévère résistant aux BPA, la plasmaphèrese et l'immunoabsorption sont deux interventions que l'on peut utiliser pour réduire rapidement le taux d'inhibiteur.

Le choix entre ces différentes options doit être discuté au cas par cas par des médecins spécialistes de l'hémophilie et dépendra de nombreux facteurs.

La décision reposera notamment sur le type d'inhibiteur. Schématiquement, on distingue les patients « fort répondeurs » de ceux « faibles répondeurs », selon la réponse à l'injection de concentrés de facteur VIII :

- patients « forts répondeurs » : le titre de l'inhibiteur s'élève rapidement après apport de facteur VIII, cette élévation débutant 4 à 7 jours après le début de l'exposition et atteignant son maximum 2 à 3 semaines plus tard. Le titre est élevé (≥ 5 UB jusqu'à plusieurs centaines). En l'absence de nouvelle injection, ce titre diminue progressivement (en quelques semaines à quelques mois) et peut même devenir indétectable, ce qui ne signifie pas que l'inhibiteur a disparu car une nouvelle exposition au facteur VIII sera suivie aussitôt d'une nouvelle et forte augmentation dite « réponse anamnétique ». Ces anticorps n'ont pratiquement aucune chance de disparaître spontanément et sont ceux qui induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques ;
- patients « faibles répondeurs » : ils gardent des titres bas (< 5 UB) faiblement influencés par l'exposition au facteur VIII (pas ou peu de réponse anamnétique). Certains de ces anticorps détectés primitivement à un titre faible peuvent cependant dans certaines situations augmenter de façon importante transformant ainsi le patient de faible répondeur en fort répondeur ;
- inhibiteurs dits « transitoires » : ils disparaissent spontanément sans qu'il soit nécessaire de mettre en place des traitements spécifiques. Ils sont en général de titre faible et ne sont détectés que durant une période brève (quelques semaines à quelques mois). Il est difficile d'exclure totalement la possibilité que certains de ces inhibiteurs ne réapparaissent ultérieurement dans certaines circonstances.

► Le protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI)

Son objectif est d'éradiquer les inhibiteurs par des injections fréquentes de fortes doses de FVIII, pendant plusieurs mois voire des années, afin de pouvoir réadministrer du FVIII de façon efficace.

D'après les recommandations actuelles, l'ITI doit être envisagée chez tout patient avec une hémophilie A sévère chez lequel un inhibiteur anti-FVIII est découvert et confirmé (Grade 1C+). L'évaluation doit analyser les facteurs influençant l'issue de l'ITI (titre de l'inhibiteur au moment de

¹² RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) – Protocole de suivi des patients traités par NovoSeven (Eptacog alfa activé) pour le « traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs », hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique – Version 1, Juillet 2017.

¹³ Jenny Goudemand. Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. Hématologie. 2001;7(3):170-83.

l'induction, pic historique de l'inhibiteur avant l'ITI, pic de l'inhibiteur après l'initiation de l'ITI, délai entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'ITI, âge à l'initiation de l'ITI, doses de FVIII).

D'après les données de la littérature, l'induction d'une tolérance immune éradiquerait l'inhibiteur anti-FVIII chez 70 à 80% des hémophiles A sévères. Le titre de l'inhibiteur au moment de l'induction est le facteur prédictif le plus important : il affecte à la fois l'issue et la durée de l'ITI. Un titre < 10 UB/ml lors de l'initiation est bien corrélé avec le succès, mais le pourcentage de succès est moindre en cas de titre > 10 UB/ml. Il est recommandé de l'instaurer le plus rapidement possible en cas d'hémophilie A sévère, l'âge à l'initiation de l'ITI étant aussi un facteur prédictif de l'efficacité. Il n'y a pas de consensus sur le régime thérapeutique à utiliser.

Ces protocoles sont lourds et contraignants, surtout pour le jeune enfant chez lequel une voie veineuse centrale est souvent nécessaire.

En cas de succès, l'ITI permet de réduire le risque de séquelles articulaires et améliore la qualité de vie du patient. Les alternatives thérapeutiques (agents by-passants notamment) sont moins efficaces à ce jour pour prévenir le développement de l'arthropathie hémophilique.

Une ITI ne doit pas être interrompue (risque de relance de l'inhibiteur). Dès lors que l'ITI est un succès, le patient suit un traitement prophylactique à vie.

Bien qu'il existe des alternatives thérapeutiques pour traiter les saignements chez les hémophiles avec inhibiteurs, aucune n'est aussi efficace que l'utilisation de facteur VIII chez l'hémophile A sans inhibiteur. C'est pourquoi l'éradication de l'inhibiteur représente actuellement l'option thérapeutique de 1^{ère} intention pour une majorité des patients avec inhibiteur.

- ▶ **Les agents « by passants »** (concentré de facteur de coagulation VII activé NOVOSEVEN ou complexe prothrombique activé FEIBA) qui sont utilisés pour traiter ou prévenir les saignements.

Chez certains patients, la répétition des hémorragies alors que l'ITI est en cours, a échoué, ou ne peut être réalisée, peut justifier l'instauration d'une prophylaxie par agent by-passant.

Le rapport de l'AFSSAPS de 2006 mentionne que « lorsque la mise en place d'une induction de tolérance immune n'est pas souhaitable ou lorsque celle-ci s'avère être un échec, un traitement prophylactique par des fractions activées peut être envisagé. Quel que soit le contexte, cette éventualité ne peut concerner que les malades présentant de nombreux épisodes d'hémorragie spontanée et susceptibles de remettre en cause le pronostic fonctionnel. Elle ne se justifie pas pour ceux qui ne développent que rarement des manifestations hémorragiques et qui relèvent alors d'un traitement à la demande selon les modalités habituelles ».

L'intérêt chez ces patients d'une prophylaxie à long terme par agents by-passants a été progressivement envisagé afin d'éviter ou de ralentir la dégradation articulaire et de prévenir des saignements graves.

Plus récemment, en 2013, l'organisation des centres de traitement de l'hémophile du Royaume-Uni (UKHCDO) a mis à jour sa recommandation sur la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteurs¹⁴, considérant l'intérêt de la prophylaxie par agents by-passants dans les situations suivantes :

- le traitement prophylactique par agent by-passant chez le jeune enfant hémophile doit être discuté dès sa première hémarthrose pour éviter le risque d'arthropathie (grade 2 C),
- préférer la prophylaxie par NOVOSEVEN chez un enfant en attente d'ITI (grade 2 C),
- la prophylaxie par agent by-passant doit être discutée chez le sujet plus âgé en cas d'hémorragie fréquente ou d'arthropathie évolutive (grade 2 C),

¹⁴ Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol.2013;160:153–70.

- le choix du produit by-passant, aPCC ou NOVOSEVEN, doit être considéré en fonction de l'individu, en tenant compte de sa réponse antérieure aux agents by-passants, des modalités d'administration du produit et du coût (grade 2C).

Pour la prophylaxie au long cours chez les patients avec inhibiteur, FEIBA peut être utilisé dans le cadre de son AMM limitée aux patients forts répondeurs et NOVOSEVEN dans le cadre d'une RTU uniquement s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Ils présentent une demi-vie assez courte, nécessitant des injections intraveineuses répétées de manière pluri-hebdomadaire voire quotidienne. FEIBA s'administre en IV lente tandis que NOVOSEVEN s'administre en IV directe et rapide.

D'après la RTU, les situations cliniques pour lesquelles NOVOSEVEN est actuellement la seule molécule adaptée à la prophylaxie des patients hémophiles A sont les suivantes :

- Patients avec un inhibiteur chez qui la réponse anamnétique doit être évitée, NOVOSEVEN ne contenant pas de FVIII contrairement à FEIBA ;
- Patients avec un inhibiteur et abord veineux difficile, en raison de son faible volume d'administration et son mode d'administration (intraveineuse directe et rapide en 2 à 5 minutes),
- Patients avec un inhibiteur présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance au complexe prothrombique activé FEIBA.

L'utilisation de FEIBA, qui contient de faibles traces de FVIII:Ag, peut relancer la production d'un anticorps anti-FVIII contrairement au NOVOSEVEN. On estime que le CCPa provoque une réponse anamnétique chez environ 30 % des patients avec un inhibiteur. Ce risque est à prendre en compte si le patient a, au moment du traitement, un inhibiteur de titre faible.

Ces traitements peuvent également être utilisés pour traiter les saignements en présence d'inhibiteur, avant ou pendant une induction de tolérance immune. Leur degré d'efficacité est moindre et plus aléatoire que celle des facteurs VIII de substitution et ils peuvent se révéler inefficaces pour contrôler les saignements chez certains patients. Certains patients répondent mieux à un agent qu'à un autre.

La complication potentielle de ces traitements est d'activer la coagulation de façon incontrôlée voire de provoquer des thromboses veineuses ou artérielles.

► Utilisation des concentrés de FVIII

En cas de saignement, les patients ayant un inhibiteur de type faible répondeur (taux constant < 5 UB) peuvent être traités avec un facteur VIII de substitution mais les injections nécessaires pourraient être plus fréquentes et les doses plus élevées. Le maintien d'une prophylaxie par FVIII peut être envisagé chez certains de ces patients.

Les concentrés de FVIII ne sont pas indiqués pour traiter les saignements des patients ayant un titre élevé d'inhibiteur ou un inhibiteur fort répondeur. Néanmoins, en cas de titre faible au moment du saignement et en cas d'urgence d'uniquement, les patients forts répondeurs peuvent être soignés de la même façon jusqu'à ce que la réponse anamnétique se produise (remontée des inhibiteurs), généralement dans les trois à cinq jours.

Place d'HEMLIBRA dans la stratégie thérapeutique

HEMLIBRA est un traitement de 1^{ère} intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur et de type fort répondeur pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée.

HEMLIBRA représente ainsi une alternative aux agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) dans cette population de patients forts répondeurs, notamment en cas d'échec de l'ITI. Les études cliniques, dont le niveau de preuve n'est pas optimal, suggèrent une meilleure efficacité d'HEMLIBRA pour la prévention au long cours des saignements en comparaison à ces agents. Néanmoins l'impact d'HEMLIBRA sur le statut orthopédique n'est à ce jour pas documenté.

HEMLIBRA pourrait également être proposé chez certains patients forts répondeurs 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 notamment 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.

Il n'y a par ailleurs aucune donnée clinique justifiant l'utilisation d'HEMLIBRA chez des patients mis en tolérance immune et recevant une prophylaxie au long cours efficace par FVIII.

Au-delà de son efficacité prophylactique, le principal intérêt d'HEMLIBRA repose sur les modalités de son administration (injection sous-cutanée hebdomadaire), peu contraignantes en comparaison aux alternatives disponibles (perfusions IV plurihebdomadaires). Il est attendu de cet allègement important des contraintes thérapeutiques une nette amélioration de la qualité de vie des patients ainsi qu'une meilleure observance au traitement, en particulier chez les jeunes patients hémophiles A sévères. Les conséquences délétères des injections intraveineuses pourraient également être réduites (problème d'accès veineux, risque infectieux, absentéisme scolaire, organisation familiale et professionnelle, etc.).

L'utilisation d'HEMLIBRA en pratique courante et au long cours est source de multiples incertitudes. La gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, ainsi que la gestion des interventions chirurgicales urgentes ou programmées n'est à l'heure actuelle pas documentée. L'interaction médicamenteuse entre HEMLIBRA et FEIBA, conduisant à ne devoir considérer FEIBA qu'en dernier recours, devrait notamment rendre plus difficile la gestion des saignements intercurrents. Par ailleurs, l'interférence d'HEMLIBRA sur certains tests courants de coagulation expose à des erreurs d'interprétation lors d'une prise en charge en urgence (accident de la voie publique, polytraumatisé,...) par des cliniciens non spécialisés. Il convient de se conformer au RCP notamment pour l'interprétation des tests de coagulation et en cas d'administration concomitante d'un agent by-passant compte tenu des risques de microangiopathie thrombotique et d'événements thromboemboliques.

La Commission souhaite ainsi souligner que la mise à disposition d'HEMLIBRA ne doit pas conduire à sa prescription systématique. Les risques liés à HEMLIBRA devront être mis en balance des bénéfices attendus, en fonction de la situation de chaque patient. Ainsi la plus grande prudence est recommandée chez les patients à risque thrombotique (notamment les patients coronariens ou avec une fibrillation auriculaire), les patients de plus de 65 ans et ceux saignant peu. Les patients qui pourraient tirer le plus grand bénéfice d'HEMLIBRA sont ceux saignant très fréquemment et les jeunes enfants hémophiles sévères, en présence d'un inhibiteur de type fort répondeur. Chez l'adulte, plus fréquemment traité à la demande que par une prophylaxie au long cours, le profil hémorragique et le risque thrombotique doivent être considérés avant d'envisager un tel traitement.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est aujourd'hui la principale complication des traitements substitutifs par FVIII. En cas d'hémophilie A sévère, leur apparition survient en général dès les premières expositions au FVIII, soit dès les premières années de vie du patient. Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie, en particulier pour les patients forts répondeurs.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients forts répondeurs.

► Il existe des alternatives thérapeutiques en prophylaxie (FEIBA et NOVOSEVEN).

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez les patients forts répondeurs requérant une prophylaxie au long cours.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact délétère de l'apparition d'un inhibiteur, en particulier de type fort répondeur, sur la prise en charge, la morbidité et la qualité de vie des patients ayant une hémophilie A congénitale,
- de la faible prévalence de l'hémophilie A avec inhibiteurs chez des patients forts répondeurs,
- du besoin médical très partiellement couvert dans cette population,
- de la réponse apportée au besoin médical identifié : impact attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients forts répondeurs, en comparaison aux alternatives disponibles,

HEMLIBRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEMLIBRA est

- **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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'HEMLIBRA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Dans la population des patients avec inhibiteurs et forts répondeurs

Compte tenu :

- du besoin médical très partiellement couvert pour la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs forts répondeurs,
- des études cliniques de phase III menées exclusivement chez des patients ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur, 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'anticorps inhibiteurs anti-emicizumab, interférence avec certains tests de coagulation),

la Commission considère qu'HEMLIBRA apporte une **amélioration du service médical rendu importante (ASMR II)** par rapport aux agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur.

10.2.2 Dans les autres situations cliniques

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible d'HEMLIBRA correspond à la population française de patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur de type fort répondeur requérant une prophylaxie au long cours. Afin d'estimer la prévalence des patients avec un inhibiteur anti-FVIII, le laboratoire ROCHE S.A.S. a sollicité une extraction de la base de données FranceCoag¹⁵. Cette requête a porté sur les patients ayant au moins une visite enregistrée dans la base de données entre le 13 janvier 2015 et le 12 janvier 2018. Sur les 3 664 patients atteints d'hémophilie A inclus, 409 avaient un antécédent d'inhibiteur avéré ou douteux durant cette période. Au jour de la dernière visite, l'inhibiteur était « toujours présent » pour 109 patients, il persistait une incertitude sur la disparition de l'inhibiteur pour 9 autres patients¹⁶ et l'information sur le statut inhibiteur était manquante pour 12 patients. Sur la base de ces données, la prévalence des patients avec un inhibiteur anti-FVIII serait au maximum de 3,5%.

Selon les données du Réseau FranceCoag, 5 997 patients hémophiles A étaient suivis en France en février 2018¹⁷. On peut ainsi estimer le nombre de patients présentant un inhibiteur anti-FVIII à environ 210 patients en France. La proportion de patients ayant un inhibiteur de type fort répondeur ne peut néanmoins être estimée.

En conclusion, la population cible d'HEMLIBRA peut être estimée à un maximum de 210 patients en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude pédiatrique HAVEN 2.

¹⁵ « Requête de dénombrement des patients atteints d'Hémophilie A au sein du dispositif FranceCoag ». Rapport du 7 mars 2018.

¹⁶ Pour ces 9 patients, le statut de l'inhibiteur était qualifié de « disparu » mais le maintien d'un traitement d'induction de tolérance immunitaire pourrait faire considérer que l'inhibiteur n'était pas réellement disparu au jour de la dernière visite.

¹⁷ Statistiques nationales février 2018. https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

Figure 1. Étude HAVEN 1 : disposition des patients (cut-off 26 avril 2016)

