



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 4 DECEMBRE 2019

*emicizumab*

**HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable**  
**HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable**

**Mise à disposition en ville**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en ville dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII uniquement en cas d'inhibiteur de type fort répondeur.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités HEMLIBRA (emicizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII ».

Dans son avis du 11 juillet 2018, la Commission avait donné un avis favorable à l'inscription d'HEMLIBRA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités<sup>1</sup>, avec un SMR important et une ASMR II, uniquement chez les patients avec inhibiteurs anti-facteur VIII de type fort répondeur. Depuis cette évaluation, des modifications de RCP ont été implémentées à la suite de l'extension d'indication octroyée pour la prophylaxie chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII<sup>2</sup>. La Commission<sup>3</sup> a considéré dans son avis du 6 novembre 2019 que ces modifications, qui incluent notamment l'ajout de deux nouveaux schémas posologiques (posologie d'entretien de 3 mg/kg toutes les 2 semaines et 6 mg/kg toutes les 4 semaines) et une mise à jour de l'incidence des anticorps anti-emicizumab au cours des essais cliniques, ne modifiaient pas son appréciation initiale pour la prophylaxie chez les patients avec inhibiteurs.

A noter que pour la 2<sup>nd</sup>e indication (« patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs anti-facteur VIII »)<sup>2</sup>, HEMLIBRA a déjà eu un avis favorable à l'inscription à la fois sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréée aux collectivités.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques :

- chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII.
- chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.

**Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »**

## 03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 03.1 Service Médical Rendu

**La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas le service médical rendu par HEMLIBRA attribué par la Commission dans ses avis du 11 juillet 2018 qui 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.

---

<sup>1</sup> Conformément à la demande du laboratoire qui ne concernait que cette liste.

<sup>2</sup> Avis HEMLIBRA du 2 octobre 2019 relatif à l'extension d'indication chez les patients sans inhibiteur (SMR important et ASMR V).

<sup>3</sup> Avis HEMLIBRA du 6 novembre 2019 relatif aux modifications de l'AMM chez les patients avec inhibiteurs (maintien des conclusions de l'avis du 11 juillet 2018).

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

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

## 03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que la mise à disposition en ville ne modifie pas l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu par HEMLIBRA attribuée par la Commission dans son avis du 11 juillet 2018 à savoir :

« 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,
- 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. »

## 04 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Conformément à son avis du 6 novembre 2019 relatif à l'inscription d'HEMLIBRA dans l'extension d'indication en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII, la Commission considère que les conditionnements disponibles sont mal adaptés aux conditions de prescription et d'administration d'HEMLIBRA, traitement destiné à une administration à domicile par les patients eux-mêmes ou leurs aidants. Ces conditionnements présentent plusieurs contraintes :

- d'une part, l'administration et la préparation des seringues requièrent de nombreuses manipulations, parfois délicates, d'autant plus pour les doses élevées qui peuvent nécessiter plusieurs injections ;
- d'autre part, la préparation peut conduire à une perte de médicament non négligeable, du fait d'une gamme insuffisante de flacons et de l'impossibilité de pouvoir combiner des flacons de concentrations différentes dans une même seringue.

La Commission souhaiterait ainsi la mise à disposition de nouveaux conditionnements permettant de faciliter et simplifier la préparation et l'administration d'HEMLIBRA, et de limiter la perte de médicament. Elle souhaite notamment que le laboratoire envisage la mise

à disposition d'une forme galénique plus adaptée à l'auto-injection, d'autant plus utile chez les patients les plus jeunes, tel qu'un stylo injectable.  
Elle considère également essentiel que les documents d'éducation, incluant les instructions d'utilisation, soient simplifiés afin d'en faciliter la lecture et la compréhension par les patients et les aidants.

## 05 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 4 décembre 2019
<b>Présentations concernées</b>	<b><u>HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable</u></b> <b>B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 1 0)</b> <b><u>HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable</u></b> <b>B/1 flacon de 0,4 mL (CIP : 34009 301 414 2 7)</b> <b>B/1 flacon de 0,7 mL (CIP : 34009 301 414 3 4)</b> <b>B/1 flacon de 1 mL (CIP : 34009 301 414 4 1)</b>
<b>Demandeur</b>	Laboratoire ROCHE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 février 2018
<b>Classification ATC</b>	B02BX06 (autres hémostatiques systémiques)