

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 OCTOBRE 2019

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge de l'hémophilie A

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de 1^{ère} intention de l'hémophilie A est substitutif et repose sur l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation. Ils peuvent être administrés :

- en curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux ou ne relevant pas d'un traitement par l'acide tranexamique,
- en prévention des saignements : en prophylaxie primaire chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose, en prophylaxie secondaire (à long terme ou périodique) après la survenue de la deuxième hémarthrose, ou en cas de chirurgie ou d'actes invasifs (selon la sévérité et le risque hémorragique attendu).

La prophylaxie au long cours est le traitement de référence chez l'enfant hémophile sévère. Il n'existe pas de consensus sur la place de la prophylaxie chez l'adulte.

Place d'HEMLIBRA dans la stratégie thérapeutique

L'emicizumab (HEMLIBRA) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans inhibiteur ayant l'indication d'une prophylaxie. Il représente une alternative aux concentrés de FVIII.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A <u>sévère</u> (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) <u>sans inhibiteur anti-facteur VIII</u> . HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des études cliniques démontrant l'efficacité cliniquement pertinente d'HEMLIBRA pour prévenir les saignements chez des patients sans inhibiteur âgés de plus 12 ans, en comparaison à l'absence de prophylaxie, - de l'absence d'étude menée chez les enfants avec hémophilie A sévère de moins de 12 ans sans inhibiteur, pour qui la prophylaxie est le traitement de référence, - de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure à une prophylaxie par facteur VIII, - du bénéfice important attendu sur la qualité de vie du fait de l'allègement du poids thérapeutique de la prophylaxie en comparaison aux FVIII, - et au vu du besoin médical partiellement couvert, <p>la commission de la Transparence considère qu'HEMLIBRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux concentrés de FVIII.</p>
ISP	HEMLIBRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'emicizumab (HEMLIBRA) est un traitement de 1 ^{ère} intention chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans inhibiteur ayant l'indication d'une prophylaxie. Il représente une alternative aux concentrés de FVIII.
Population cible	La population cible d'HEMLIBRA dans cette nouvelle indication peut être estimée entre 1 410 et 1 880 patients.
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La commission de la Transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives chez les enfants atteints d'hémophilie A de moins de 12 ans sans inhibiteur traités par HEMLIBRA en France. L'objectif de cette étude sera de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités et leurs antécédents de traitement (dont le profil de saignement, les modalités de traitement, les

antécédents d'inhibiteur anti-FVIII, le recours à l'ITI),

- l'évolution clinique des patients, en particulier la survenue de saignements, les traitements concomitants (notamment en cas d'événement hémorragique intercurrent ou dans un contexte de chirurgie), la survenue d'un inhibiteur anti-FVIII et les éventuels motifs d'arrêt de l'emicizumab,
- le profil de tolérance d'HEMLIBRA (dont les événements thrombotiques et les anticorps anti-emicizumab).

Pour répondre à cette demande, la Commission recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag. Elle souhaite que les résultats lui soient communiqués annuellement et qu'un rapport final lui soit transmis dans un délai de 5 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de HEMLIBRA (emicizumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge. »

HEMLIBRA (emicizumab) a obtenu l'AMM dans cette nouvelle indication le 11 mars 2019.

La prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans inhibiteur repose actuellement sur l'administration de concentrés de FVIII recombinants ou dérivés du plasma. Ces traitements s'administrent par voie IV, généralement de façon pluri-hebdomadaire, à une posologie (dose et fréquence d'administration)¹ individualisée à chaque patient.

L'emicizumab appartient à une nouvelle classe thérapeutique. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui 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. Du fait de son mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement.

L'emicizumab s'administre par voie sous-cutanée à dose fixe. En phase d'entretien, la posologie recommandée est soit de 1,5 mg/kg une fois par semaine, soit de 3 mg/kg toutes les 2 semaines, soit de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, sur décision du médecin. Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

A noter qu'HEMLIBRA (emicizumab) a déjà été évalué par la Commission dans l'indication « prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII ». Celle-ci a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir uniquement pour les patients ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur (SMR important et ASMR II)².

¹ Pour les concentrés de FVIII disponibles en France, la fréquence d'administration recommandée en prophylaxie est d'une injection tous les 2 à 5 jours selon la spécialité.

² Avis de primo-inscription HEMLIBRA du 11 juillet 2018.

02 BESOIN MEDICAL

L'hémophilie A est une maladie de transmission héréditaire récessive (chromosome 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 FranceCoag³, parmi les 6 417 patients hémophiles A suivis en France au 18 mai 2019, environ un tiers (30%) avait une forme sévère, 13% une forme modérée et 57% 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 traitées, 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.

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.

Chez les enfants présentant une hémophilie sévère, le traitement prophylactique est le traitement de référence, qui a pour principal inconvénient la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées. La prophylaxie consiste en des injections préventives de facteur VIII, généralement pluri-hebdomadaires, dès la 1^{ère} ou la seconde hémarthrose de préférence, administrées selon des paliers définis et devant être poursuivies au moins jusqu'à la fin de la croissance. Les patients atteints d'hémophilie mineure ne sont généralement pas concernés par ce type de prophylaxie au long cours.

Chez certains patients 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.

Depuis la forte réduction du risque de transmission de maladies infectieuses avec l'utilisation des facteurs recombinants, le développement d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII est la complication la plus sévère du traitement et 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 % en cas de forme modérée ou mineure. Chez ces patients, la présence d'inhibiteurs peut aggraver l'hémophilie en neutralisant le facteur VIII endogène et ainsi rendre sévère le phénotype du patient.

Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie. En cas d'hémophilie A sévère avec inhibiteur, il est donc recommandé d'instaurer rapidement un protocole d'induction de tolérance immune (ITI) pour tenter d'éradiquer les anticorps inhibiteurs. En cas d'épisode hémorragique, l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation VII activé ou de complexe prothrombique activé (agents dits « by-passant ») peut être une alternative au facteur VIII.

³ Réseau FranceCoag. Données démographiques : hémophilie A - Statistiques nationales. Consultable sur https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on.

Le risque d'immunisation est multifactoriel et dépend avant tout de facteurs intrinsèques aux patients (mutations génétiques, antécédents familiaux, ethnique, ...) et de l'ancienneté de l'exposition au facteur VIII : le risque est majeur chez les patients non préalablement traités (PUPs) jusqu'à la 20^{ème} journée cumulée d'exposition au traitement (JCPA) tandis qu'il devient très faible au-delà de 150 JCPA. Près de 95 % des inhibiteurs sont détectés au cours des 50 premiers jours d'exposition. La population des patients préalablement traités (PTPs) est considérée comme à faible risque d'inhibiteur. Néanmoins les mécanismes et les différents facteurs de risque d'une immunisation ne sont à ce jour pas complètement élucidés. Des incertitudes persistent notamment sur le rôle joué par l'origine plasmatique ou recombinante du FVIII, ce point restant controversé.

De nombreux concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, contribuant à la couverture du besoin médical pour la prophylaxie des patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie A sans inhibiteur. En dehors du risque d'inhibiteurs, l'une des principales problématiques liées au traitement de l'hémophilie A sévère est la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées sous prophylaxie, plus particulièrement chez les enfants. Pour la prophylaxie à long terme, la fréquence d'administration recommandée initialement pour les FVIII disponibles est d'une injection tous les 2 à 5 jours selon la spécialité.

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (FVIII recombinants et d'origine plasmatique). Il persiste un besoin médical partiellement couvert à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées qui permettraient de réduire les contraintes liées à la lourdeur thérapeutique d'une prophylaxie au long cours (problème d'accès veineux, risque infectieux, problème d'observance, absentéisme scolaire, organisation familiale et professionnelle, etc).

03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de HEMLIBRA (emicizumab) dans cette extension d'indication sont les autres thérapeutiques utilisées pour la prophylaxie au long cours des saignements chez les patients atteints d'une hémophilie A sévère sans inhibiteur.

03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Facteurs VIII recombinants						
KOGENATE BAYER (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>	Non		01/07/2015 (réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>			01/07/2015 (réévaluation du SMR)		-	Oui
ADVATE (octocog alfa) <i>Baxter</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	16/06/2004 (avis initial d'inscription) 18/01/2006 (extension chez l'enfant < 6 ans)	Important	ASMR V	Oui
REFACTO AF (morococog alfa) <i>Pfizer</i>	Non		07/07/1999 (avis d'inscription REFACTO)	Important	-	Oui
			29/04/2009 (avis d'inscription REFACTO AF)			
NOVOEIGHT (turocog alfa) <i>Novo Nordisk</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Peut être utilisé à tout âge.	02/04/2014 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
NUWIQ (simocog alfa) <i>Octapharma</i>	Non		22/07/2015 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
IBLIAS (octocog alfa) <i>CSL Behring</i>	Non		14/12/2016 Inscription	Important	ASMR V	Oui

KOVALTRY (octocog alfa) <i>Bayer Healthcare</i>			14/12/2016 Inscription		ASMR V	Oui
AFSTYLA (lonococog alfa) <i>CSL Behring</i>	Non		05/07/2017 Inscription	Important	ASMR V	Oui
ELOCTA (efmorococog alfa) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII)	17/02/2016 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui
Facteurs VIII d'origine plasmatique						
FACTANE (FVIII de coagulation humain) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Non	Traitement et prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en facteur VIII (hémophilie A) chez les patients préalablement traités ou non, ne présentant pas d'inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Le facteur VIII de coagulation humain est indiqué pour le traitement de l'inhibiteur par induction de tolérance immune	Avis initial : non déterminé 16/10/2013 (avis d'inscription FACTANE)	Important	-	Oui (depuis 2002)
OCTANATE (FVIII de coagulation humain) <i>Octapharma</i>	Non	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	04/10/2006 (avis initial d'inscription)	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A, JIVI (damococog alfa pegol), ADYNOVI (rurioctocog alfa pégol), VONCENTO (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand) et EQWILATE (FVIII de coagulation humain + facteur Von Willebrand) ne sont pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu après examen par la Commission un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication (JIVI : avis du 5 juin 2019 ; ADYNOVI : avis du 10 avril 2019 ; VONCENTO : avis du 28 mai 2014 ; EQWILATE : avis du 11 juillet 2018).

03.2 Comparateurs non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologies de santé, DM, actes, prestations...)

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de HEMLIBRA (emicizumab) sont les concentrés de FVIII cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Identique à celle évaluée	Oui (21/08/2019)	AMM
Allemagne			-	
Pays-Bas			-	
Belgique			-	
Espagne			-	
Italie			-	
Etats-Unis	Oui	HEMLIBRA is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with or without factor VIII inhibitors, whose disease phenotype warrants prophylactic replacement therapy	Oui (04/10/2018)	AMM
Australie	Oui		En cours	-
Canada	Oui		En cours	-
Suisse	Oui		Oui (27/08/2019)	AMM

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'HEMLIBRA (emicizumab) en prophylaxie au long cours chez les patients hémophiles A sévères sans inhibiteur anti-FVIII repose essentiellement sur deux études cliniques de phase III ayant inclus des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus :

- **HAVEN 3** : étude randomisée comparative, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'emicizumab *versus* FVIII administré à la demande (comparaison directe) ou en prophylaxie (comparaison intra-individuelle) selon deux schémas posologique différents, chez des patients sans inhibiteur ;
- **HAVEN 4** : étude simple bras, en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer un troisième schéma posologique pour l'emicizumab, chez des patients avec ou sans inhibiteur. Les résultats déposés sont issus d'une analyse intermédiaire.

A noter que l'AMM chez les patients sans inhibiteur a été octroyée pour toutes les tranches d'âge bien que les études versées aient été réalisées uniquement chez des patients de 12 ans et plus. L'AMM chez les patients de moins de 12 ans sans inhibiteur anti-FVIII repose sur l'extrapolation des données de l'étude menée chez les enfants avec inhibiteurs anti-FVIII (résultats intermédiaires étude HAVEN 2 évalués par la Commission dans l'avis du 11 juillet 2018).

Le laboratoire a également présenté les données suivantes :

- Une comparaison indirecte d'HEMLIBRA aux autres FVIII en prophylaxie dans l'hémophilie A sans inhibiteur ;

- L'étude observationnelle multicentrique BH29768, dont l'objectif était de décrire la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A en pratique réelle dans différents pays⁴. Pour les patients inclus par la suite dans les études HAVEN, les données ont permis la réalisation de comparaisons intra-individuelles des taux de saignement
- Le rapport final de l'ATU qui a été octroyée dans l'indication initiale déjà évaluée, à savoir la prophylaxie chez des patients avec inhibiteurs (seules les données de tolérance seront présentées).

L'étude HEMONIS déposée par le laboratoire ne sera pas détaillée compte tenu de son objectif et de sa méthodologie purement descriptifs (étude observationnelle française, rétrospective, sur dossiers des patients, menée par le laboratoire dans des 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).

05.1 Efficacité

5.1.1 Etude HAVEN 3 : patients âgés de 12 ans et plus sans inhibiteur

Référence	Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018 Aug 30;379(9):811-822.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02847637
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique par emicizumab administré en prophylaxie en comparaison à l'absence de prophylaxie (traitement à la demande par un concentré de FVIII) chez des patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-FVIII.
Type de l'étude	Essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles (A, B, C, D), comparatif (prophylaxie par emicizumab <i>versus</i> traitement à la demande par FVIII).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 27 septembre 2016. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 septembre 2017. Etude conduite dans 39 centres dans 14 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 9 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 12 ans - Poids ≥ 40 kg - Diagnostic d'hémophilie A congénitale sévère (activité du FVIII < à 1%) - Test d'inhibiteur anti-FVIII négatif (< 0,6 UB) dans les 8 semaines précédant l'inclusion - Absence d'inhibiteur documenté (< 0,6 UB), d'une demi-vie du FVIII < 6 heures ou d'un taux de récupération du FVIII < 66% dans les 5 dernières années - Patients ayant été traités avec succès par un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) au moins 5 ans avant l'inclusion dans l'étude et ne présentant pas d'inhibiteur anti-FVIII à l'inclusion - Documentation des modalités (prophylactique ou à la demande) du traitement par FVIII reçu par le patient et du nombre de saignements observés, pendant au moins 24 semaines précédant l'inclusion - Patients traités à la demande par FVIII : ≥ 5 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines avant l'inclusion - Patients recevant une prophylaxie par FVIII : traités depuis au moins 24 semaines, quel que soit le taux de saignement. L'éligibilité était fondée sur l'avis de l'investigateur.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologie à risque hémorragique héréditaire ou acquise autre que l'hémophilie A - Traitement d'une maladie thromboembolique en cours ou dans les 12 derniers

⁴ Les patients ayant participé par la suite à HAVEN 3 ont été inclus en Australie, au Costa Rica, en Allemagne, en Espagne, en Italie, au Japon, en République de Corée, aux États-Unis d'Amérique et en Afrique du Sud.

	<p>mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologie susceptible d'augmenter le risque hémorragique ou thromboembolique - Infection par le VIH avec CD4+ <200 cellules/μL au cours des 24 dernières semaines - Patients à haut risque de microangiopathies thrombotiques (MAT) - Chirurgie programmée au cours de l'étude (à l'exception de procédures mineures telles que les extractions dentaires, les incisions et drainages) - Femmes enceintes ou allaitantes - Traitement par immunomodulateurs (à l'exception des antirétroviraux)
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients ont été répartis selon les modalités de traitement par FVIII antérieures (à la demande ou prophylactique). Les patients traités antérieurement à la demande ont été randomisés en 3 groupes A, B ou C (cf. figure 1 ci-après). Le groupe de patients ayant reçu un traitement antérieur prophylactique constituait le groupe D.</p> <p>Après inclusion, les groupes A, B et D ont reçu une prophylaxie par emicizumab, le groupe C un traitement à la demande par FVIII.</p> <p>Figure 1 : Schéma de l'étude HAVEN 3</p> <p>Posologie : 3 mg/kg/semaine pendant 4 semaines puis 1,5 mg/kg/semaine (bras A et D) ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines (bras B et C emicizumab)</p> <p>TS : taux de saignements, R : randomisation Source : CSR de l'étude HAVEN 3 du 15 septembre 2017, page 50</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Groupes A, B et C (traitement antérieur à la demande)</p> <p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 2 : 1 (afin de permettre un accès au traitement de l'étude au plus grand nombre de patients) dans l'un des trois groupes de traitement suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : emicizumab en prophylaxie, 3 mg/kg/semaine en sous-cutané (SC) pendant les 4 premières semaines puis 1,5 mg/kg/semaine à partir de la semaine 5 en dose en entretien - Groupe B : emicizumab en prophylaxie, 3 mg/kg/semaine en SC pendant les 4 premières semaines puis 3 mg/kg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5 en dose en entretien - Groupe C : traitement par FVIII à la demande en cas de saignement (pas de traitement prophylactique). <p>La randomisation était stratifiée en fonction du nombre de saignements apparus au cours des 24 semaines précédant l'inclusion du patient dans l'étude (< 9 ou ≥ 9).</p> <p>Groupe D (traitement antérieur par prophylaxie)</p> <p>Les patients ayant été précédemment traités par FVIII en prophylaxie ont été inclus dans le groupe D et ont reçu emicizumab en prophylaxie à la posologie de 3 mg/kg/semaine pendant les 4 premières semaines puis 1,5 mg/kg/semaine à partir de la semaine 5 en entretien.</p> <p>Des modifications de la posologie d'emicizumab étaient autorisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 24 semaines (analyse principale) :

	<ul style="list-style-type: none"> ○ les patients du groupe C, traités à la demande, avaient la possibilité de changer de traitement et ainsi de recevoir emicizumab en prophylaxie (groupe C_{emicizumab} : 3 mg/kg/semaine pendant les 4 premières semaines puis 3 mg/kg toutes les 2 semaines en entretien), ○ une augmentation de la posologie d'emicizumab en prophylaxie jusqu'à 3 mg/kg/semaine dans les groupes A, B et C_{emicizumab}, <p>- Avant 24 semaines : dans le groupe D, une augmentation de la posologie en prophylaxie jusqu'à 3 mg/kg/semaine était possible en cas d'efficacité suboptimale (c'est-à-dire si au moins deux saignements cliniquement significatifs ont été observés).</p> <p><u>Traitement concomitants autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécialités utilisées pour traiter ou prévenir les saignements, incluant les FVIII. Ces saignements devaient être traités avec la plus faible dose pour permettre l'hémostase, - Spécialités utilisées dans le but de traiter les événements indésirables, antiseptiques topiques, anesthésiques, collyres et autres spécialités, qui ne pouvaient pas conduire à une exposition systémique, - Groupe D : en attendant d'atteindre la dose efficace d'emicizumab, les patients ont continué à recevoir leur traitement prophylactique initial par FVIII, jusqu'à la 2^{ème} dose d'emicizumab. 																								
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>« Saignements traités » (taux annualisé de saignements) évalué par le patient⁵, défini par le nombre de saignements ou symptômes de saignements⁶ traités par un facteur de coagulation et répondant aux critères modifiés de l'ISTH. Le taux de saignements annualisé a été calculé à l'aide de la formule suivante : TSA traités (taux de saignements traités annualisé) = nombre de saignements traités/nombre de jours au cours de la période d'efficacité * 365,25. L'analyse principale était réalisée dans la population en ITT. Les saignements liés à une procédure chirurgicale n'étaient pas inclus.</p>																								
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> Afin de contrôler le taux global d'erreur de type I bilatérale à 5%, certains critères secondaires ont été testés selon un ordre hiérarchique (cf. tableau ci-après).</p> <p>Tableau 1 : Etude HAVEN 3 : critères de jugement d'efficacité analysés selon l'ordre hiérarchique prédéfini (taux global d'erreur de type I contrôlé)</p> <table border="1" data-bbox="501 1240 1399 1718"> <thead> <tr> <th>Critères d'efficacité (critères analysés dans l'ordre suivant)</th> <th>Groupes comparés</th> <th>Population d'analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Critère de jugement principal</td> </tr> <tr> <td>Saignements traités</td> <td>A versus C B versus C</td> <td>Population ITT</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Critères de jugement secondaires</td> </tr> <tr> <td>Saignements de toute nature</td> <td>A versus C B versus C</td> <td>Population ITT</td> </tr> <tr> <td>Saignements articulaires traités</td> <td>A versus C B versus C</td> <td>Population ITT</td> </tr> <tr> <td>Saignements spontanés traités</td> <td>A versus C B versus C</td> <td>Population ITT</td> </tr> <tr> <td>Saignements de toute nature</td> <td>Comparaison intra-individuelle : D versus D_{NIS}</td> <td>Population NIS *</td> </tr> </tbody> </table>	Critères d'efficacité (critères analysés dans l'ordre suivant)	Groupes comparés	Population d'analyse	Critère de jugement principal			Saignements traités	A versus C B versus C	Population ITT	Critères de jugement secondaires			Saignements de toute nature	A versus C B versus C	Population ITT	Saignements articulaires traités	A versus C B versus C	Population ITT	Saignements spontanés traités	A versus C B versus C	Population ITT	Saignements de toute nature	Comparaison intra-individuelle : D versus D _{NIS}	Population NIS *
Critères d'efficacité (critères analysés dans l'ordre suivant)	Groupes comparés	Population d'analyse																							
Critère de jugement principal																									
Saignements traités	A versus C B versus C	Population ITT																							
Critères de jugement secondaires																									
Saignements de toute nature	A versus C B versus C	Population ITT																							
Saignements articulaires traités	A versus C B versus C	Population ITT																							
Saignements spontanés traités	A versus C B versus C	Population ITT																							
Saignements de toute nature	Comparaison intra-individuelle : D versus D _{NIS}	Population NIS *																							

⁵ Les saignements et les traitements reçus devaient être renseignés par les patients dans un dispositif électronique portable et étaient revus avec l'investigateur lors des visites de suivi pour être complétées et précisées si nécessaire. Ces éléments pouvaient y être renseignés jusqu'à 8 jours après leur survenue. A noter qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de questionnaire standardisé pour le recueil des données relatives aux saignements et aux traitements reçus.

⁶ - Sont considérés comme un même saignement ceux survenant dans les 72h après le dernier traitement du premier signe de saignement et au même endroit, avec des injections à ≤ 72 heures d'intervalle,
- Toute injection pour traiter le saignement administrée > 72 heures après l'injection précédente, est considérée comme la première injection pour traiter un nouveau saignement au même endroit.
- Tout saignement à un endroit différent est considéré comme un saignement distinct, quelle que soit l'heure de la dernière injection.

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="501 161 943 244">Saignements traités</td> <td data-bbox="943 161 1169 244">Comparaison intra-individuelle : D versus D_{NIS}</td> <td data-bbox="1169 161 1399 244">Population NIS *</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 244 943 304">Haem-A-QoL (échelle de santé physique)</td> <td data-bbox="943 244 1169 304">A versus C B versus C</td> <td data-bbox="1169 244 1399 304">Population ITT</td> </tr> </table>	Saignements traités	Comparaison intra-individuelle : D versus D _{NIS}	Population NIS *	Haem-A-QoL (échelle de santé physique)	A versus C B versus C	Population ITT
Saignements traités	Comparaison intra-individuelle : D versus D _{NIS}	Population NIS *					
Haem-A-QoL (échelle de santé physique)	A versus C B versus C	Population ITT					
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>* NIS : patients précédemment inclus dans la NIS BH29768 ITT : intention de traiter ; NIS : étude non-interventionnelle Source : CSR de l'étude HAVEN 3, page 72</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u> Le protocole prévoyait l'analyse de 7 autres critères de jugement secondaires pour lesquels le taux global d'erreur de type I n'était pas contrôlé.</p> <p>Afin de mettre en évidence une différence absolue d'au moins 71% entre les deux groupes de traitement en termes de TSA, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 14 et celle dans le groupe traité de 4, avec une puissance d'au moins 90% et un risque alpha bilatéral de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 75 patients (30 patients dans le groupe A et 30 dans le groupe B et 15 dans le groupe C).</p> <p>De plus, 40 à 60 patients devaient être inclus dans le groupe D pour pouvoir évaluer l'efficacité d'emicizumab (puissance non précisée). Le traitement serait considéré comme assurant un contrôle adéquat si la limite supérieure de l'IC unilatéral à 97,5 % autour du TSA moyen était inférieure ou égal à 6.</p>						
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal Le taux de saignements traités (critère de jugement principal d'efficacité) dans les groupes A, B et C ainsi que le ratio de ces taux et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. L'analyse principale était basée sur la comparaison des groupes A et B (emicizumab en prophylaxie, 1,5 mg/kg/semaine et 3 mg/kg/2 semaines) avec le groupe C (absence de traitement prophylactique). Les deux analyses ont été réalisées séparément. L'analyse principale a été conduite au cut-off du 15 septembre 2017 (date à laquelle tous les patients randomisés et un minimum de 40 patients du groupe D ont poursuivi les 24 semaines de l'étude ou sont sortis de l'étude). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon le TSA au cours des 24 dernières semaines (< ou ≥ 9), l'âge (<ou ≥ 18 ans), l'origine ethnique et la présence d'articulations cibles.</p> <p>Analyse des critères secondaires Certains critères secondaires ont été testés selon un ordre hiérarchique afin de contrôler le taux global d'erreur de type I bilatérale à 5% (cf. ordre hiérarchique détaillé dans le tableau 1 ci-dessus). Les critères de jugement secondaires d'efficacité ont également été analysés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. Les données de qualité de vie ont été analysées en utilisant la méthode ANCOVA.</p> <p>Définitions des populations d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : l'ensemble des patients randomisés (groupes A, B et C), - Population totale : l'ensemble des patients inclus (groupes A, B, C et D), - Population emicizumab : patients ayant été inclus dans les groupes A, B et D, ainsi qu'aux patients ayant été inclus dans le groupes C et ayant reçu emicizumab après 24 semaines (groupe C_{emicizumab}) - Population de tolérance : <ul style="list-style-type: none"> o Population de tolérance 1 : correspond dans les groupes A et B à tous les patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab, et dans le groupe C à tous les patients ayant réalisé leur visite en semaine 1, o Population de tolérance 2 : correspond dans les groupes A, B et D à tous les patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab et dans le groupe C aux patients ayant reçu au moins une dose d'emicizumab après leur changement de traitement (groupe C_{emicizumab}) - Population de la NIS BH29768 (voir infra) : correspond aux patients ayant participé à l'étude BH29768 avant inclusion dans l'étude HAVEN 3. Cette population a permis de réaliser des comparaisons intra-individuelles des taux 						

de saignements.

- Population dose d'emicizumab augmentée : correspond aux patients pour lesquels la dose d'emicizumab a été augmentée à 3 mg/kg/semaine en cas d'efficacité suboptimale.

Données historiques de contrôle : étude non interventionnelle (NIS) BH29768

Cette étude multicentrique, non interventionnelle, internationale, a inclus 94 patients de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII (cohorte C), et avait pour objectif de décrire la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A en vie réelle. Les patients ayant participé à la NIS BH29768 répondant aux critères d'inclusion de l'étude HAVEN 3 ont pu être inclus dans les différents groupes en fonction du type de traitement précédemment reçu.

Ces données ont été utilisées en tant que données historiques de contrôle, pour les patients également inclus dans les études HAVEN, afin de réaliser des comparaisons intra-individuelles des taux de saignements sous FVIII et sous emicizumab. Au moins 40 patients ayant reçu un traitement prophylactique pendant au moins 24 semaines dans le cadre de la NIS BH29768 devaient être inclus dans le groupe D. Ces données ont été utilisées en tant que données historiques de contrôle

Résultats :

Effectifs

Au total, 152 patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII <1%), sans inhibiteur anti-FVIII, ont été inclus dans l'étude. Parmi ces 152 patients :

- 89 patients précédemment traités à la demande par FVIII ont été randomisés selon un ratio 2 : 2 : 1 entre les groupes recevant une prophylaxie par emicizumab (groupes A n = 36 et B n = 35) et le groupe absence de prophylaxie (groupe C n = 18) ;
- 63 patients précédemment traités en prophylaxie par FVIII ont été inclus dans les groupes D recevant une prophylaxie par emicizumab.

Un total de 73 patients (48,0%) inclus était issu de la NIS BH29768 (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Etude HAVEN 3 : effectifs des différentes populations d'analyse

Population d'analyse	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D	Total
Population ITT	36	35	18	0	89
Population totale	36	35	18	63	152
Population emicizumab	36	35	16	63	150
Population de tolérance 1	36	35	18	63	152
Population de tolérance 2	36	35	16	63	150
Population de la NIS	10	10	5	48	73
Population dose d'emicizumab augmentée	1	0	0	4	5

ITT : intention de traiter ; NIS : étude non-interventionnelle

Source : CSR de l'étude HAVEN 3, page 89

Le flow-chart est présenté en annexe 1.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau ci-après, ainsi que les modalités du traitement antérieur.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude HAVEN 3

	Groupe A Emicizumab en prophylaxie 1,5 mg/kg/ semaine (N = 36)	Groupe B Emicizumab en prophylaxie 3 mg/kg/ 2 semaines (N = 35)	Groupe C FVIII à la demande (N = 18)	Groupe D Emicizumab en prophylaxie 1,5 mg/kg/ semaine (N = 63)	Total (N =152)
Age, ans					
Moyenne (écart-type)	39,8 (14,0)	40,4 (11,4)	37,8 (12,9)	36,4 (14,4)	38,3 (13,5)
Médiane [min ; max]	36,5 [19 ; 77]	41,0 [20 ; 65]	40,0 [16 ; 57]	36,0 [13 ; 68]	38,0 [13 ; 77]
Age < 18 ans	0	0	1 (5,6%)	7 (11,1%)	8 (5,3%)
Age ≥ 65 ans	2 (5,6%)	1 (2,9%)	0	2 (3,2%)	5 (3,3%)
Origine ethnique					
Asiatique	6 (16,7%)	10 (28,6%)	4 (22,2%)	12 (19,0%)	32 (21,1%)
Africaine ou afro-américaine	3 (8,3%)	1 (2,9%)	3 (16,7%)	1 (1,6%)	8 (5,3%)
Hawaïenne ou des îles du Pacifique	1 (2,8%)	0	0	0	1 (0,7%)
Caucasienne	24 (66,7%)	20 (57,1%)	11 (61,1%)	47 (74,6%)	102 (67,1%)
Inconnue	2 (5,6%)	4 (11,4%)	0	3 (4,8%)	9 (5,9%)
Poids (kg)					
Moyen (ET)	80,87 (13,58)	81,83 (18,93)	70,61 (17,27)	79,00 (15,42)	79,10 (16,30)
Titre historique maximal en inhibiteur (plus de 5 ans avant l'étude)					
≥ 5 UB, n/N (%)	1 (2,8%)	0	0	0	1 (0,7%)
Inconnu, n/N (%)	35 (97,2%)	34 (97,1%)	17 (94,4%)	63 (100%)	149 (98,0%)
Nombre de saignements observé dans les 24 semaines précédant l'inclusion					
Moyen (ET)	18,0 (15,8)	15,1 (6,5)	21,6 (16,4)	6,4 (17,7)	13,0 (16,1)
Médian [min ; max]	11,5 [5 ; 84]	13,0 [5 ; 29]	16,5 [5 ; 63]	2,0 [0 ; 128]	9,0 [0 ; 128]
≥ 9	27 (75,0%)	30 (85,7%)	14 (77,8%)	10 (15,9%)	81 (53,3%)
Nombre de saignements des articulations cibles précédant l'inclusion					
Moyen (ET)	2,1 (1,4)	2,2 (1,7)	2,2 (1,4)	1,0 (1,6)	1,7 (1,6)
Médian [min ; max]	2,0 [0 ; 6]	2,0 [0 ; 6]	2,0 [0 ; 6]	0,0 [0 ; 6]	1,0 [0 ; 6]
Patients avec articulation(s) cible(s)	34 (94,4%)	27 (77,1%)	15 (83,3%)	26 (41,3%)	102 (67,1%)
Patients précédemment traités à la demande dans les 24 dernières semaines *					
FVIII	32 (88,9%)	32 (91,4%)	16 (88,9%)	4 (80,0%)	84 (89,4%)
FVIII à longue durée d'action	4 (11,1%)	3 (8,6%)	3 (16,7%)	1 (20,0%)	11 (11,7%)
Autre traitement	0	1 (2,9%)	0	0	1 (1,1%)
Patients précédemment traités en prophylaxie dans les 24 dernières semaines *					
FVIII	1 (33,3%)	5 (100%)	2 (100%)	53 (84,1%)	61 (83,6%)
FVIII à longue durée d'action	2 (66,7%)	0	0	10 (15,9%)	12 (16,4%)
Autre traitement	0	0	0	0	0

L'âge moyen des patients, tous de sexe masculin, était de 38,3 ans. A noter que très peu de patients de moins de 18 ans (n=8/152) ou de plus de 65 ans (n=5/152) ont été inclus. Les patients étaient en majorité d'origine caucasienne (67,1%). Les patients ayant des articulations cibles étaient nettement plus nombreux dans les groupes A, B et C ayant inclus des patients précédemment traités à la demande, en comparaison au groupe D ayant inclus des patients précédemment traités en prophylaxie.

L'ensemble des patients présentait un test de détection des inhibiteurs anti-FVIII négatif dans les 24 semaines qui ont précédé l'inclusion.

Parmi les patients traités en prophylaxie avant l'étude, une minorité recevait un FVIII à demi-vie prolongée (16,4%).

▀ Traitements concomitants par FVIII

Certains des patients ont reçu un FVIII en parallèle de leur prophylaxie par emicizumab :

- Dose préventive avant activité emicizumab : 1 patient du groupe A et 2 patients du groupe B ;
- Dose préventive avant procédure chirurgicale : 1 patient du groupe A et 2 patients du groupe B ;

- Traitement des saignements : 17 patients (47,2%) du groupe A et 16 patients (45,7%) du groupe B.

► Durée d'exposition au traitement

La proportion de patients ayant terminé l'étude à 24 semaines était de 97,2% (n=35/36) dans le groupe A, de 94,4% (n=17/18) dans le groupe C, de 93,7% (n=59/63) dans le groupe D et de 100% dans le groupe B (n=35/35).

► Critère de jugement principal

Le taux de saignements traités annualisé (TSA) a été de 1,5 dans le groupe A et de 1,3 dans le groupe B sous prophylaxie par emicizumab, significativement inférieurs à celui observé dans le groupe C sans prophylaxie (réduction absolue de près de 37 événements). A noter que le TSA observé dans le groupe C contrôle a été nettement supérieur à celui attendu tel que mentionné dans le plan d'analyse statistique, avec un TSA de 38 au lieu de 14. Plus de la moitié des patients sous prophylaxie par emicizumab n'ont rapporté aucun saignement nécessitant un traitement. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-après.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés

Tableau 4 : Etude HAVEN 3 : résultats sur le critère principal d'efficacité (population ITT)

	Emicizumab en prophylaxie		Groupe C FVIII à la demande n=18
	Groupe A 1,5 mg/kg/semaine n= 36	Groupe B 3 mg/kg/2 semaines n=35	
Durée médiane de suivi de l'efficacité, mois [min ; max]	29,57 [17,3 ; 49,6]	31,29 [7,3 ; 50,6]	24,00 [14,4 ; 25,0] *
Patients n'ayant présenté aucun saignement traité, n (%)	n=20 (55,6%)	n=21 (60,0%)	n=0
Saignements traités			
TSA traités [IC _{95%}]	1,5 [0,89 ; 2,47]	1,3 [0,75 ; 2,25]	38,2 [22,86 ; 63,76]
Ratio TSA traités (vs. bras C) [IC _{95%}]	0,04 [0,020 ; 0,075]	0,03 [0,017 ; 0,066]	-
Réduction du TSA traités (vs. bras C), % ; p	96% ; p < 0,0001	97% ; p < 0,0001	-

* Après 24 semaines, les patients du bras C avaient la possibilité de changer de traitement et ainsi de recevoir emicizumab en prophylaxie, ce qui explique la différence entre les bras A et B et le bras C en termes de durée médiane de suivi de l'efficacité

Source : CSR de l'étude HAVEN 3, pages 115 ; 118-119

► Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le plan d'analyse statistique prévoyait d'analyser 6 critères dans le cadre d'une analyse hiérarchisée prédéfinie, décrite dans la méthode (tableau 1) :

- Saignements de toute nature, traités ou non (groupe A versus C et B versus C)
- Saignements articulaires traités (groupe A versus C et B versus C)
- Saignements spontanés traités (groupe A versus C et B versus C)
- Saignements de toute nature, traités ou non (comparaison intra-individuelle groupe D versus données historiques groupe D NIS)
- Saignements traités (comparaison intra-individuelle groupe D versus données historiques groupe D NIS)
- Score de santé physique (échelle de santé physique des questionnaires spécifiques de la pathologie Haem-A-QoL [adultes] et Haemo-QoL-SF [12-17 ans]) (groupe A versus C et B versus C).

Les différences ont été statistiquement significatives en faveur de la prophylaxie par emicizumab pour les 5 premiers critères testés, tous portant sur les saignements.

Comparaisons de la prophylaxie par emicizumab (groupes A et B) versus le traitement à la demande par FVIII (groupe C)

Ces analyses confortent l'analyse principale, en mettant en évidence un taux de saignement inférieur sous prophylaxie par emicizumab en comparaison à un traitement à la demande par FVIII, notamment au niveau articulaire (cf. tableau ci-après).

Tableau 5. Etude HAVEN 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

	Emicizumab en prophylaxie		Groupe C FVIII à la demande n=18
	Groupe A 1,5 mg/kg/semaine n= 36	Groupe B 3 mg/kg/2 semaines n=35	
Durée médiane de suivi de l'efficacité, mois [min ; max]	29,57 [17,3 ; 49,6]	31,29 [7,3 ; 50,6]	24,00 [14,4 ; 25,0] *
Saignements de toute nature			
TSA [IC _{95%}]	2,5 [1,63 ; 3,90]	2,6 [1,63 ; 4,28]	47,6 [28,45 ; 79,59]
Ratio TSA (vs. bras C) [IC _{95%}] p	0,05 [0,028 ; 0,099] p < 0,0001	0,06 [0,030 ; 0,103] p < 0,0001	NA
Saignements articulaires traités			
TSA [IC _{95%}]	1,1 [0,59 ; 1,89]	0,9 [0,44 ; 1,67]	26,5 [14,67 ; 47,79]
Ratio TSA (vs. bras C) [IC _{95%}] p	0,04 [0,019 ; 0,085] p < 0,0001	0,03 [0,015 ; 0,070] p < 0,0001	NA
Saignements spontanés traités			
TSA spontanés traités [IC _{95%}]	1,0 [0,48 ; 1,91]	0,3 [0,11 ; 0,75]	15,6 [7,60 ; 31,91]
Ratio TSA spontanés traités (vs. bras C) [IC _{95%}] p	0,06 [0,025 ; 0,151] p < 0,0001	0,02 [0,006 ; 0,056] p < 0,0001	NA
Saignements des articulations cibles traités			
TSA traités des articulations cibles [IC _{95%}]	0,6 [0,28 ; 1,42]	0,7 [0,27 ; 1,64]	13,0 [5,22 ; 32,33]
Ratio TSA traités des articulations cibles (vs. bras C) [IC _{95%}] p	0,05 [0,016 ; 0,143] p < 0,0001	0,05 [0,018 ; 0,147] p < 0,0001	NA

Comparaisons intra-individuelles de la prophylaxie par emicizumab (groupe D) versus la prophylaxie par FVIII (groupe D NIS)

D'après les comparaisons intra-individuelles sur données historiques du groupe D, les saignements ont été moindres sous emicizumab 1,5 mg/kg/semaine que sous la prophylaxie antérieure par FVIII :

- saignements de toute nature, traités ou non : TSA de 3,3 *versus* 8,9 ; RR = 0,37 IC_{95%} [0,22 ; 0,63] ; p=0,0002 ;
- saignements traités : TSA de 1,5 *versus* 4,8 ; RR = 0,32 IC_{95%} [0,20 ; 0,51] ; p<0,0001.

La proportion de patients n'ayant présenté aucun saignement a été de 54,2% dans le groupe emicizumab *versus* 39,6% pendant le traitement antérieur par FVIII. Pour rappel, seuls les patients ayant reçu antérieurement un traitement prophylactique par FVIII dans le cadre de la NIS BH29768 (groupe D NIS) ont été inclus dans cette analyse (n=48). La durée médiane de suivi dans l'étude observationnelle a été de 30,1 mois (moyenne 31,1), celle dans l'étude HAVEN 3 de 33,7 mois (moyenne 33,2). A noter qu'au cours de cette étude observationnelle 33,3% des patients n'ont pas été observants⁷ à leur traitement prophylactique par FVIII à la fois pour la dose et pour la fréquence d'administration, tandis que l'observance était de 100% dans HAVEN 3.

Qualité de vie

S'agissant du dernier critère analysé qui portait sur la qualité de vie, il n'a pas été mis en évidence de différence entre le groupe A (prophylaxie emicizumab 1,5 mg/kg/semaine) et le groupe C (traitement à la demande par FVIII) sur le score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL, à la 25^{ème} semaine (voir rubrique « 5.2 Qualité de vie »).

⁷ Un patient était considéré comme observant s'il respectait au moins 80% des injections prescrites.

Critères de jugement secondaires exploratoires

Le plan d'analyse statistique prévoyait l'analyse de 6 autres critères à titre exploratoire, en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha.

Les analyses comparatives des critères en lien avec la survenue de saignements ont tous été en faveur de la prophylaxie par emicizumab :

- comparaisons emicizumab (groupes A et B) *versus* traitement à la demande par FVIII (groupe C) : saignements des articulations cibles traitées,
- comparaisons intra-individuelles (groupes A et B combinés) : tous les saignements traités, tous les saignements (traités ou non).

5.1.2 Etude HAVEN 4 : patients âgés de 12 ans et plus avec ou sans inhibiteur

Cette étude comportait une phase d'évaluation de la pharmacocinétique de l'emicizumab, dont les éléments de méthode détaillés ainsi que les résultats ne sont pas repris dans le présent avis.

Référence	Pipe SW, Shima M, et. al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4) : a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. <i>Lancet Haematol.</i> 2019 Jun;6(6):e295-e305.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03020160
Objectif principal de l'étude	Cette étude devait répondre à de multiples objectifs (sans objectif principal défini dans le protocole) visant à évaluer l'emicizumab à la posologie de 6 mg/kg toutes les 4 semaines: <ul style="list-style-type: none">- 1^{ère} phase de l'étude : analyse de la pharmacocinétique- 2^{ème} phase de l'étude dite « phase de suivi » :<ul style="list-style-type: none">o Evaluer l'efficacité d'une prophylaxie par emicizumab, la qualité de vie des patients traités, la préférence des patients ;o Evaluer la tolérance générale à l'emicizumab.
Type de l'étude	Essai de phase 3 multicentrique, non randomisé, non comparatif, réalisé en ouvert, chez des patients à partir de 12 ans hémophiles A, avec ou sans inhibiteur anti-FVIII.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 30 janvier 2017. Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 15 décembre 2017. Phase de suivi conduite dans 17 centres dans 6 pays (aucun patient en France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 12 ans- Poids \geq 40 kg- Diagnostic d'hémophilie A congénitale :<ul style="list-style-type: none">o sévère (activité du FVIII $<$ à 1%)o OU avec un inhibiteur anti-FVIII- Traitement en cours ou à venir par FVII recombinant activé comme agent by-passant principal pour le traitement des saignements- Les patients sans Inhibiteur ayant été traités avec succès par un protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) devaient l'avoir été au moins 5 ans avant l'inclusion dans l'étude et ne pas avoir présenté d'inhibiteur anti-FVIII depuis l'ITI.- Critère spécifique à la cohorte PK/PD : traitement à la demande (FVIII ou agent by-passant) en cours et reçu pendant au moins 24 semaines précédemment l'inclusion- Critères spécifiques à la cohorte de suivi :<ul style="list-style-type: none">o Documentation des modalités de la prophylaxie ou du traitement à la demande (FVIII ou agent by-passant) et du nombre de saignements observés pendant au moins 24 semaines précédant l'inclusiono Patients traités à la demande par FVIII : \geq 5 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines avant inclusion.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Pathologie à risque hémorragique héréditaire ou acquise autre que l'hémophilie A- Protocole d'ITI en cours ou prévu

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement d'une maladie thromboembolique en cours ou dans les 12 derniers mois - Patients à haut risque de microangiopathies thrombotiques (MAT) - Pathologie susceptible d'augmenter le risque hémorragique ou thromboembolique - Infection par le VIH avec CD4+ <200 cellules/μL au cours des 24 dernières semaines - Chirurgie programmée au cours de l'étude (à l'exception de procédures mineures telles que les extractions dentaires, les incisions et drainages) - Femmes enceintes ou allaitantes - Traitement par immunomodulateurs systémiques (à l'exception des antirétroviraux)
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait deux phases (cf. figure ci-après) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase PK : évaluation du profil pharmacocinétique ; - Phase de suivi : évaluation de l'efficacité, de la tolérance et de la PK/PD. <p>Figure 2. Schéma de l'étude HAVEN 4</p>
Traitements étudiés	<p>Au cours de la phase de suivi, une dose de charge d'emicizumab a été administrée aux patients (3 mg/kg/semaine) suivie de doses en entretien de 6 mg/kg toutes les 4 semaines, pendant au moins 24 semaines.</p> <p>Les saignements intercurrents étaient traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du FVIII pour les patients sans inhibiteur - du FVII recombinant activé pour les patients avec un inhibiteur à la plus petite dose nécessaire pour obtenir l'hémostase.
Critère de jugement principal	<p><u>Aucun critère de jugement principal n'était défini dans le protocole.</u></p> <p>Les critères de jugement de l'efficacité étaient multiples : saignements traités, saignements de toute nature (traités ou non), saignements spontanés traités, saignements articulaires traités, saignements des articulations cibles traités, qualité de vie.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Cette étude a été conçue pour inclure au moins 40 patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur anti-FVIII dans la cohorte de suivi, sur la base de considérations cliniques.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse principale était prévue quand le dernier patient inclus avait atteint 24 semaines de traitement.</p> <p>Aucune hypothèse statistique n'a été testée dans cette étude, conformément au protocole. Les analyses étaient purement descriptives.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population totale : tous les patients inclus dans l'étude HAVEN 4 - Population traitée (applicable pour chacune des cohortes) : patients inclus ayant reçu au moins une dose d'emicizumab - Population dose d'emicizumab augmentée : patients pour lesquels la dose d'emicizumab a été augmentée après 24 semaines

Résultats (cohorte « de suivi » uniquement) :

► Effectifs

Au cut-off du 15 décembre 2017, 41 patients avec ou sans inhibiteur avaient été inclus dans la cohorte de suivi.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients, tous de sexe masculin, était de 38,7 ans. A noter que très peu de patients de moins de 18 ans (n=3/41) ou de plus de 65 ans (n=3/41) ont été inclus. Les patients étaient en majorité d'origine caucasienne (75,6%). Leur poids moyen était de 72,8 kg.

L'ensemble des patients avait une hémophilie sévère, à l'exception d'un patient qui avait une hémophilie mineure. Parmi eux 88% (n=36/41) n'avaient pas d'inhibiteurs anti-FVIII à l'inclusion et 12% (n=5/41) en avaient. Un antécédent d'inhibiteurs était connu pour 28,9% (n=11/41) des patients. Le nombre moyen de saignements rapportés dans les 24 semaines précédant l'inclusion était de 9 (médiane = 5). Vingt-cinq patients (61,0%) présentaient au moins une articulation cible. Trente patients (73,2%) avaient reçu une prophylaxie dans les 24 semaines précédant l'inclusion (93% par FVIII et 10% par FVIIa ou aCPP) et 26,8% (n=11/41) uniquement à la demande. Quatre patients avaient été précédemment traités par un protocole ITI.

► Traitements concomitants reçus dans le cadre de l'hémophilie

Vingt-quatre (58,5%) des 41 patients ont reçu au moins un traitement par FVIII ou par agent by-passant (FVIIa et/ou aCPP) en parallèle de leur prophylaxie par emicizumab :

- FVIII : 23 patients (56,1%) ;
- Agent by-passant : 1 patient (2,4%).

Ces traitements ont été administrés dans un but préventif avant activité de l'emicizumab dans 39,0% des cas et dans le but de traiter les saignements dans 31,7% des cas.

► Durée d'exposition au traitement

Au cut-off du 15 décembre 2017, la durée moyenne de traitement était de 26,0 semaines et la durée médiane de 25,6 semaines (min 24,1 – max 29,4). Tous les patients avaient reçu les 4 doses de charge (sur 4 semaines) et au moins 6 doses d'entretien (une injection toutes les 4 semaines).

► Critères de jugement de l'efficacité

Seuls les résultats portant sur la population totale, combinant les patients avec inhibiteurs et ceux sans inhibiteur sont disponibles. Les résultats descriptifs pour l'analyse intermédiaire du 15 décembre 2017 sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 6. Etude HAVEN 4 : résultats sur les critères de jugement d'efficacité de la cohorte d'extension au cut-off du 15 décembre 2017 (population traitée, n=41)

Critère d'efficacité	TSA* [IC_{95%}]	Proportion de patients sans saignement, n (%)
Saignements traités	2,4 [1,38 ; 4,28]	23 (56,1%)
Saignements de toute nature (traités ou non)	4,5 [3,10 ; 6,60]	12 (29,3%)
Saignements spontanés traités	0,6 [0,27 ; 1,53]	34 (82,9%)
Saignements articulaires traités	1,7 [0,82 ; 3,68]	29 (70,7%)
Saignements des articulations cibles traités	1,0 [0,31 ; 3,26]	35 (85,4%)

* TSA : taux de saignement annualisé

5.1.3 Comparaison indirecte des traitements prophylactiques dans l'hémophilie A sans inhibiteur

Le laboratoire a présenté une méta-analyse en réseau, réalisée à sa demande, dont l'objectif était de comparer les traitements prophylactiques utilisés chez les patients hémophiles A de 12 ans et

sans inhibiteur, sur plusieurs critères de jugement (taux de saignements, tolérance et qualité de vie).

Au total, seules 3 études ont été retenues pour cette méta-analyse afin de mener une comparaison avec les données de l'étude HAVEN 3 (analyse principale) :

- les études non comparatives A-LONG et LEOPOLD 2 ayant évalué respectivement les concentrés de FVIII ELOCTA⁸ (efmoroctocog alfa) et KOVALTRY⁹ (octocog alpha),
- et l'étude SPINART ayant comparé le concentré de FVIII KOGENATE (octocog alpha) en prophylaxie à KOGENATE administré à la demande.

Les analyses visaient à comparer l'emicizumab (HEMLIBRA) aux concentrés de FVIII. Les résultats suggèrent une efficacité supérieure de la prophylaxie par HEMLIBRA par rapport à une prophylaxie par FVIII pour prévenir les saignements.

Compte tenu des limites importantes de cette méta-analyse en termes de méthode, la validité des résultats n'est cependant pas assurée et aucune conclusion formelle ne peut être tirée quant à l'efficacité d'une prophylaxie par emicizumab (HEMLIBRA) en comparaison à celle d'un concentré de FVIII listé ci-dessus. On peut en particulier soulever les limites suivantes :

- il existe une forte hétérogénéité des études retenues dans le réseau en termes de populations incluses (e.g. sévérité de l'hémophilie, âge, autres caractéristiques cliniques), de critères de jugement (e.g. définitions et méthodes de recueil des saignements, à ce jour non standardisées) ou de schéma d'étude, certains de ces paramètres pouvant avoir un impact sur l'effet du traitement,
- les comparaisons ont considéré les différents concentrés de FVIII comme un seul groupe, en faisant l'hypothèse d'une efficacité comparable, ce qui à ce jour n'est pas démontré.

05.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus a été analysée dans les études ouvertes HAVEN 3 et HAVEN 4 à travers trois questionnaires validés (questionnaires spécifiques Haem-A-QoL (adultes) et Haemo-QoL-SF (12-17 ans), questionnaire générique EQ-5D-5L).

5.2.1 Etude HAVEN 3

Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse séquentielle hiérarchisée de certains critères incluant un critère de qualité de vie, à savoir le score de la dimension santé physique de l'échelle Haem-A-QoL (adultes) à S25 (comparaison groupe A *versus* groupe C, puis groupe B *versus* groupe C).

Les autres analyses ont été conduites sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha et sont présentées à titre informatif.

Haem-A-QoL (adultes)¹⁰ :

Les analyses ont porté sur respectivement 94,4% (n=34/36), 82,9% (n=29/35) et 76,5% (n=13/17) des patients des groupes A (prophylaxie emicizumab 1,5 mg/kg/semaine), B (prophylaxie emicizumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines) et C (traitement à la demande par FVIII).

Score de la dimension « santé physique » :

L'ensemble des tests précédents dans la hiérarchie ayant été statistiquement significatifs, l'analyse sur le critère « score de la dimension santé physique » a été réalisée. Il n'a pas été mis en

⁸ Avis ELOCTA de la Commission du 17 février 2016.

⁹ Avis ELOCTA de la Commission du 14 décembre 2016.

¹⁰ Seuils de pertinence clinique : différence de 10 points pour la dimension santé physique et de 7 points pour le score total.

évidence de différence entre le groupe A et le groupe C sur ce critère à S25 : différence moyenne ajustée C-A = 12,51 IC95% [-1,96 ; 26,98] avec une valeur dans le groupe A de 31,81 points et dans le groupe C de 44,32 ; p = 0,0891.

En l'absence de significativité du test, le test suivant comparant le groupe B *versus* le groupe C n'a pu être réalisée qu'à titre exploratoire : différence moyenne ajustée C-B = 15,97 IC95% [1,16 ; 30,78] avec dans le groupe B une valeur de 28,35 points et dans le groupe C une valeur de 44,32 points.

Les critères suivants, évalués en ouvert, sur de petits effectifs, sans gestion de l'inflation du risque alpha, sont considérés comme exploratoires :

Score total de Haem-A-QoL (adultes)

Les résultats sur le score total à S24 ont été :

- Groupe A versus groupe C : 24,04 versus 29,95 points, différence moyenne ajustée = 5,91.
- Groupe B versus groupe C : 21,39 versus 29,95 points, différence moyenne ajustée = 8,56.

Haemo-QoL-SF (12-17 ans) :

Compte tenu du faible nombre d'adolescents ayant complété le questionnaire (n=5/8 inclus), ces données n'ont pas été analysées.

Echelle visuelle analogique EQ-5D-5L¹¹

Les analyses ont porté respectivement sur 94,4% (n=34/36), 82,9% (n=29/35) et 82,4% (n=14/17) des patients des groupes A (prophylaxie emicizumab 1,5 mg/kg/semaine), B (prophylaxie emicizumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines) et C (traitement à la demande par FVIII).

Les résultats à S25 ont été :

- Groupe A versus groupe C : 76,61 versus 72,57 points, différence moyenne ajustée = -4,04 IC95% [-12,43 ; 4,35].
- Groupe B versus groupe C : 81,72 versus 72,57 points, différence moyenne ajustée = -9,15 IC95% [-17,74 ; -0,55].

5.2.2 Etude HAVEN 4

Cette étude ne comportait pas de groupe comparateur. Les données disponibles sont uniquement descriptives et d'intérêt limité, issues d'analyses intermédiaires réalisées à la semaine 25 (analyse intermédiaire au 15 décembre 2017).

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des études cliniques

5.3.1.1 Profil de tolérance générale

▶ HAVEN 3

L'évaluation de la tolérance des patients traités par emicizumab a porté sur 150 patients, avec une durée de suivi moyenne de 32,9 semaines dans le groupe A (1,5 mg/kg/semaine), de 33,9 semaines dans le groupe B (3 mg/kg/2 semaines), de 10,2 semaines dans le groupe C emicizumab (passage d'un traitement à la demande par FVIII à une prophylaxie par emicizumab après S24, date de l'analyse principale) et de 33,5 dans le groupe D (1,5 mg/kg/semaine).

¹¹ Echelle de 0 à 100 qui évalue l'état de santé actuel, le score le plus élevé reflétant une meilleure santé. Le seuil de pertinence clinique est de 7 points.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté par 84,7% des patients traités par emicizumab. Cette fréquence variait selon le groupe de traitement (respectivement 94,4%, 85,7%, 50,0% et 87,3% dans les groupes A, B, C_{emicizumab} et D).

Les EI étaient le plus souvent de faible intensité. Les plus fréquemment rapportés (incidence \geq 5%) ont été : réaction au site d'injection (25,3%), arthralgie (18,7%), rhinopharyngite (12,0%), céphalées (10,7%), infections des voies respiratoires supérieures (10,7%) et grippe (6,0%).

Un EI grave a été rapporté par 8% (n=12/150) des patients, plus fréquemment dans le groupe D (12,7%), dont 2 hémorragies. Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à la survenue de ces EIG.

Un seul patient a arrêté définitivement l'emicizumab suite à la survenue de 7 EI non graves dont 5 le même jour (état dépressif, céphalées, insomnie, léthargie, cauchemar, prurit, alopecie). Tous ces EI ont été considérés comme reliés au traitement.

Il n'a pas été rapporté de décès ou de réaction d'hypersensibilité systémique ou anaphylactique sous emicizumab.

► Etude HAVEN 4

A la date de l'analyse intermédiaire (15 décembre 2017), les patients de la cohorte de suivi (n=41) avaient été traités par emicizumab pendant une durée médiane moyenne de 24,68 semaines (min 23,6 ; max 28,1).

A cette date 73,2% des patients avaient rapporté au moins un EI (n=30/41). Les plus fréquents ont été : réaction au site d'injection (22,0%, n=10/41), arthralgie (19,5%, n=8/41), rhinopharyngite (26,8%, n=11/41), céphalées (12,2%, n=5/41) et douleur aux extrémités (9,8%, n=4/41).

Il n'a pas été rapporté d'EI grave. Aucun EI n'a conduit à un arrêt définitif du traitement ou à une modification de la dose d'emicizumab.

5.3.1.2 Immunogénicité

D'après l'EPAR, des anticorps anti-emicizumab ont été détectés chez 6 patients de l'étude HAVEN 3 et chez 4 patients de l'étude HAVEN 4.

Sur l'ensemble des études HAVEN (1 à 4), un total de 14 patients parmi les 398 inclus (3,5%) ont eu un test positif à la détection d'anticorps, parmi lesquels 3 (0,75%) avaient des anticorps potentiellement neutralisants objectivés par un effet pharmacodynamique diminué (2 dans HAVEN 2 et 1 dans HAVEN 1). Parmi ces 3 patients, un a dû arrêter le traitement en raison d'une perte d'efficacité (étude HAVEN 2 chez les patients avec inhibiteurs).

5.3.1.3 Microangiopathie thrombotique et événement thromboembolique

Il n'a pas été rapporté de microangiopathie thrombotique ni d'événement thromboembolique au cours de l'étude HAVEN 3 et à la date de l'analyse intermédiaire de l'étude HAVEN 4.

Les données sur l'ensemble des études HAVEN issues du RCP sont présentées au paragraphe 5.3.2 du présent avis.

5.3.2 Données issues du RCP

5.3.2.1 Effets indésirables

« 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 (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

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 (20 %), arthralgies (15 %) et céphalées (14 %).

Au total trois patients (0,8 %) 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 concomitante avec une thrombophlébite superficielle, et céphalées. »

« Les effets indésirables suivants sont issus de données regroupées de quatre études cliniques de phase III (trois études menées chez l'adulte et l'adolescent [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 - HAVEN 3, et BO39182 – HAVEN 4] et une étude pédiatrique [BH29992 - HAVEN 2]), au cours desquelles un total de 373 patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A ont reçu au moins une dose d'HEMLIBRA en prophylaxie. Deux cent soixante-six patients (71 %) étaient des adultes, 47 (13 %) étaient des adolescents (≥ 12 à < 18 ans), 55 (15 %) étaient des enfants (âgés de ≥ 2 à < 12 ans) et cinq (1 %) étaient des nourrissons et jeunes enfants (âgés de 1 mois à < 2 ans). La durée médiane d'exposition pendant les études a été de 33 semaines (entre 0,1 et 94,3 semaines). »

Résumé des effets indésirables survenus au cours de l'ensemble des études cliniques HAVEN d'HEMLIBRA :

- effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) : céphalées, arthralgie, réaction au site d'injection.
- effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : diarrhée, myalgie, pyrexie.
- effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : microangiopathie thrombotique, thrombophlébite superficielle, thrombose du sinus caverneux, nécrose cutanée.

« Description d'effets indésirables sélectionnés

Microangiopathie thrombotique

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportées chez moins de 1% des patients (3/373) et chez 9,7 % des patients (3/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 3 cas de MAT sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique (voir rubrique 4.4). Les patients ont présenté une thrombocytopenie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë, sans déficit sévère de l'activité de l'ADAMTS13. Un patient a repris le traitement par HEMLIBRA suite à la disparition de la MAT, sans récurrence de celle-ci.

Événements thrombotiques

Dans l'ensemble des études cliniques de phase III, des événements thrombotiques graves ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (2/373) et chez 6,5 % des patients (2/31) qui ont reçu au moins une dose d'aPCC lors du traitement par emicizumab. Les 2 cas d'événements thrombotiques graves sont survenus lorsqu'une dose cumulée moyenne d'aPCC supérieure à 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus pour traiter un épisode hémorragique. Un patient a repris le traitement par HEMLIBRA suite à la disparition des événements thrombotiques, sans récurrence de ceux-ci (voir rubrique 4.4).

Caractérisation de l'interaction entre l'emicizumab et le traitement par aPCC au cours des essais cliniques pivots

Parmi les 82 cycles de traitement par aPCC* chez les patients traités par HEMLIBRA en prophylaxie, huit (10%) ont consisté en l'administration d'une dose cumulée moyenne d'aPCC > 100 U/kg/24 heures pendant 24 heures ou plus. Deux de ces 8 cycles de traitement ont été associés à des événements thrombotiques et 3 de ces 8 cycles ont été associés à une microangiopathie thrombotique (Tableau 3). Aucune MAT ni événement thrombotique n'a été observé dans les autres cas de traitement par aPCC. Parmi tous les cycles de traitement par aPCC, 68 % consistaient en une seule perfusion inférieure à 100 U/kg.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection ont été rapportées très fréquemment (20 %) 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 légère à modérée et 95% ont été résolues sans traitement. Les symptômes associés aux réactions au site d'injection rapportés le plus fréquemment ont été les suivants : érythème (11 %), douleur (4 %) et prurit (3 %). »

5.3.2.2 Immunogénicité

Cette section du RCP a été mise à jour suite à l'octroi de l'extension d'AMM afin de prendre en compte les données des études pivots HAVEN 3 et HAVEN 4 dans le calcul de l'incidence des anticorps anti-emicizumab. A noter qu'un seul cas de perte d'efficacité liée à l'apparition de ces anticorps a été rapporté par un patient, dans l'étude HAVEN 2.

« Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, 398 patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab dans le cadre des essais cliniques HAVEN 1 - 4. Moins de 5 % des patients ont présenté des anticorps anti-emicizumab et < 1 % des patients ont présenté des anticorps anti-emicizumab ayant un potentiel neutralisant (associé à une diminution de la pharmacocinétique). Une perte d'efficacité a été rapportée chez 1 patient sur 398.

En cas de signes cliniques de perte d'efficacité, un changement de traitement doit être envisagé. »

Note : Depuis l'avis de primo-inscription d'HEMLIBRA (emicizumab) rendu par la Commission², cette section a été mise à jour afin d'intégrer les données des études HAVEN 3 et HAVEN 4 et la ré-analyse des échantillons de l'ensemble des études de phase III avec un test de détection des anticorps anti-emicizumab plus sensible que celui utilisé initialement. Les modifications apparaissent en gras ci-après :

« Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par emicizumab. Au total, ~~189-398~~ patients ont été testés vis-à-vis de la formation d'anticorps anti-emicizumab au cours des études cliniques **HAVEN 1-4. Quatre patients (2,1 %) Moins de 5 % des patients ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-emicizumab, tous non neutralisants, dans les essais de phase I/II. préentaient des anticorps anti-emicizumab et < 1 % des patients ont présenté des anticorps anti-emicizumab ayant un potentiel neutralisant (associé à une diminution de la pharmacocinétique). Une perte d'efficacité a été rapportée chez 1 patient sur 398.** »

5.3.2.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

► Microangiopathie thrombotique associée à HEMLIBRA (emicizumab) et à un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC)

« Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés dans une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir rubrique 4.8). Le traitement des MAT comporte un traitement symptomatique avec ou sans plasmaphérèse et hémodialyse. Des signes d'amélioration de la MAT ont été observés dans la semaine ayant suivi l'arrêt d'aPCC et l'interruption 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) (voir rubrique 4.8). Après résolution de la MAT, HEMLIBRA a été réintroduit chez un patient, qui a continué à être traité en toute sécurité.

Le développement éventuel d'une MAT doit être surveillé lors de l'administration d'aPCC chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par HEMLIBRA si des symptômes cliniques et/ou des résultats biologiques évoquant une MAT surviennent, et initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/aidants 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 est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, veuillez-vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants.

Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque de MAT (par exemple, patients ayant des antécédents médicaux ou des antécédents familiaux de MAT), ou ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque de développement d'une MAT (par exemple ciclosporine, quinine, tacrolimus). »

► **Thromboembolie associée à HEMLIBRA (emicizumab) et à un concentré de facteurs du complexe prothrombique activé (aPCC)**

« Des événements thrombotiques graves ont été rapportés au cours d'une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA lorsqu'une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 heures d'aPCC a été administrée pendant 24 heures ou plus (voir rubrique 4.8). Aucun cas n'a nécessité de traitement anticoagulant. Après l'arrêt d'aPCC et l'interruption HEMLIBRA, des signes d'amélioration ou de résolution ont été observés dans le mois qui a suivi (voir rubrique 4.8). HEMLIBRA a été réintroduit chez un patient après résolution de l'événement thrombotique, qui a continué à être traité en toute sécurité. Le développement d'une thromboembolie doit être surveillé chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA lors de l'administration d'aPCC. Le médecin doit immédiatement arrêter l'aPCC et interrompre le traitement par HEMLIBRA si des symptômes cliniques, des résultats d'imagerie et/ou biologiques évoquant des événements thrombotiques se produisent, et doit initier une prise en charge appropriée. Les médecins et les patients/ aidants doivent examiner au cas par cas les bénéfices et les risques d'une reprise de la prophylaxie par HEMLIBRA après résolution complète des événements thrombotiques. Dans le cas où un agent by-passant est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, veuillez-vous reporter au paragraphe ci-dessous sur les recommandations posologiques relatives à l'utilisation des agents by-passants. »

► **Recommandations relatives à d'utilisation des agents by-passants chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA (emicizumab)**

« Le traitement par des agents by-passants doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par HEMLIBRA. Les médecins doivent discuter systématiquement avec leurs patients et/ou les aidants de la dose exacte et du schéma d'administration des agents by-passants à utiliser, s'ils s'avéraient nécessaires pendant la prophylaxie par HEMLIBRA. HEMLIBRA augmente 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. La posologie et la durée du traitement par agents by-passants dépendront de la localisation et de la sévérité du saignement et de l'état clinique du patient. L'utilisation d'aPCC doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Si l'aPCC est utilisé chez un patient recevant une prophylaxie par HEMLIBRA, la posologie initiale ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (comprenant au moins une surveillance de la fonction rénale et de la numération plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la thrombose) est recommandée. Si le saignement n'est pas contrôlé avec une dose initiale d'aPCC \leq 50 U/kg, les doses supplémentaires d'aPCC doivent être administrées sous surveillance ou contrôle médical, incluant la surveillance biologique afin de diagnostiquer une MAT ou tout événement thrombotique. Une surveillance du ou des saignements est nécessaire avant toute nouvelle administration d'aPCC. La dose totale d'aPCC ne doit pas dépasser 100 U/kg au cours des premières 24 heures de traitement. Les médecins doivent évaluer avec précaution les risques de MAT et de thromboembolie par rapport au risque hémorragique s'ils envisagent de poursuivre le traitement par aPCC au-delà de la dose maximale de 100 U/kg au cours des 24 premières heures.

Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du facteur VII humain recombinant activé (rFVIIa) chez les patients recevant une prophylaxie par HEMLIBRA. 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 (voir rubrique 5.2). »

► **Effets d'HEMLIBRA (emicizumab) sur les tests de coagulation**

« [...] En résumé, chez les patients traités par HEMLIBRA, les résultats des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'activité d'emicizumab, ni pour déterminer le dosage du facteur de substitution ou du facteur anticoagulant ni pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII. Des précautions doivent être prises si des tests de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation sont utilisés, en raison du risque de mauvaise interprétation de ces résultats qui pourrait conduire à une prise en charge sous-optimale des patients présentant des épisodes hémorragiques, pouvant potentiellement aboutir à des saignements sévères ou des saignements engageant le pronostic vital des patients.

Les tests biologiques modifiés et non modifiés par emicizumab sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. 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 (voir rubrique 5.2). [...] »

► **Prise en charge dans le cadre périopératoire**

« La sécurité et l'efficacité d'emicizumab n'ont pas été formellement évaluées lors de chirurgies. Des patients ont subi une intervention chirurgicale sans interrompre la prophylaxie par emicizumab dans les études cliniques. Si des agents by-passants (ex : aPCC 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. Si du FVIII est nécessaire pendant la période périopératoire, veuillez-vous référer à la rubrique 4.5. Pour le suivi biologique de l'activité hémostatique des patients, veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour les tests de laboratoire non modifiés par emicizumab. »

► **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. »

5.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques d'HEMLIBRA (emicizumab) mentionne le profil de sécurité suivant (version 2.4 approuvée le 31 janvier 2019)¹² :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Evénements thromboemboliques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours du traitement par emicizumab ; - Microangiopathies thrombotiques lors de l'utilisation d'un concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) au cours d'un traitement par emicizumab.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Saignement mettant en jeu le pronostic vital résultant d'une mauvaise interprétation des tests biologiques de coagulation utilisés en routine, qui sont non fiables chez les patients traités par emicizumab ; - Anaphylaxie, réactions anaphylactoides et réactions systémiques d'hypersensibilité ; - Immunogénicité.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patientes, lors de la grossesse et de l'allaitement ; - Utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons ; - Effets à long terme ; - Prise en charge des patients en cas de chirurgie ; - Tolérance d'emicizumab chez les patients inclus dans un protocole de tolérance immune.

Le PGR prévoit notamment la mise en place de mesures additionnelles aux mesures de routine afin de sensibiliser les professionnels de santé, les patients et les soignants sur les informations importantes liées à l'utilisation de l'emicizumab (HEMLIBRA) en prophylaxie. Celles-ci visent à souligner les faits nouveaux dans la prise en charge des patients par rapport aux traitements existants par FVIII afin de sécuriser au mieux son utilisation :

- Risques d'événements thromboemboliques et de microangiopathie thrombotique en cas d'utilisation concomitante de concentré de facteurs du complexe prothrombotique activé (aPCC) ;
- Interférences d'emicizumab avec certains tests biologiques de coagulation pouvant fausser l'interprétation de certains d'entre eux et conduire à une prise en charge sous-optimale des patients présentant des épisodes hémorragiques.

¹² Ce profil de risque n'a pas été modifié par rapport à la version 1.3 en vigueur lors de l'examen d'HEMLIBRA dans sa première indication.

Par ailleurs, compte tenu du peu de données de tolérance à long terme avec l'emicizumab (HEMLIBRA), le plan de pharmacovigilance prévoit la mise en place d'une étude post-autorisation de tolérance non-interventionnelle à partir des données du registre européen afin de compléter ces données manquantes.

5.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a présenté les données issues des deux premiers rapports de pharmacovigilance couvrant la période du 16 novembre 2017 au 15 novembre 2018 (PBRER/PSUR n°1085759 et 1090280)¹³. A ces dates, l'emicizumab (HEMLIBRA) était autorisé dans plus de 40 pays dans l'indication initiale qui est la prophylaxie chez des patients hémophiles A en présence d'inhibiteurs et dans 3 pays dans l'extension d'AMM chez les patients sans inhibiteur. A cette date, l'exposition post-commercialisation au niveau internationale était estimée à 778 patients.

Ces données ont été analysées par le PRAC dont les recommandations ont été les suivantes :

- maintien d'un bénéfice/risque favorable ;
- modification de la section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP afin de mettre à jour la fréquence d'apparition d'anticorps anti-emicizumab au cours des études cliniques, notamment ceux potentiellement neutralisant (cf. paragraphe 5.3.4 de l'avis).

Le PRAC a par ailleurs souhaité que le laboratoire suive et discute dans le prochain PSUR tout nouvel événement rapporté de type hémorragie fatale et événement thrombotique en l'absence de co-administration de complexe prothrombinique activé (aPCC).

5.3.5 Autres informations

► Données recueillies dans le cadre de l'ATU chez les patients avec inhibiteurs anti-FVIII

Pour rappel, une ATU de cohorte avait été octroyé par l'ANSM du 19 février 2018 au 4 juin 2018 dans l'indication : « *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*

- *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*
- *Qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par emicizumab ».*

Au total 29 patients ont bénéficié d'un traitement par HEMLIBRA dans le cadre de cette ATU cohorte, ainsi que 4 patients dans le cadre d'une ATU nominative antérieurement à l'octroi de l'ATU de cohorte. Pendant cette période, 5 événements indésirables (EI) ont été notifiés :

- 4 EI non graves et attendus : un épisode de céphalées, un érythème (5x3 cm) accompagné de prurit au point d'injection et un épisode de constipation. Aucun de ces EI n'a conduit à une modification ou à une interruption du traitement au cours de l'ATU.
- 1 EI grave d'évolution fatale lié à une pseudotumeur hémophilique pelvienne massive diagnostiquée avant le début du traitement. Le médecin et l'ANSM ont évalué la pseudotumeur fatale comme non reliée au traitement par emicizumab.

05.4 Résumé & discussion

Cette demande d'inscription de l'emicizumab (HEMLIBRA) chez les patients hémophiles A sévères, sans inhibiteur, et quel que soit l'âge, repose essentiellement sur deux études de phases

¹³ L'emicizumab (HEMLIBRA) a obtenu sa première AMM le 16 novembre 2017 aux Etats-Unis.

III, ouvertes, l'une partiellement randomisée contrôlée *versus* l'absence de prophylaxie (HAVEN 3), l'autre non comparative (HAVEN 4).

Ces études ont évalué l'emicizumab aux trois posologies d'entretien validées par l'AMM (1,5 mg/kg/semaine, 3 mg/kg/2 semaines et 6 mg/kg/4 semaines) uniquement chez des adultes et adolescents d'au moins 12 ans et dont le poids était ≥ 40 kg à l'inclusion.

L'étude HAVEN 3 a inclus des patients sans inhibiteur, tandis que l'étude HAVEN 4 a inclus des patients avec ou sans inhibiteurs. De même seuls des patients hémophiles A sévères pouvaient être inclus dans l'étude HAVEN 3, alors que la sévérité de l'hémophilie ne faisait pas partie des critères de sélection pour l'entrée dans l'étude HAVEN 4.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude HAVEN 3 a inclus un total de 152 patients âgés en moyenne de 38 ans (dont 8 adolescents) répartis dans 4 groupes, pour une durée de traitement d'au moins 24 semaines :

- les patients (n=89) précédemment traités par FVIII « à la demande » ont été randomisés (2 : 2 : 1) pour recevoir emicizumab 1,5 mg/kg une fois par semaine (groupe A ; n = 36), emicizumab 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines (groupe B ; n = 35) ou un traitement à la demande par FVIII (groupe C ; n = 18),
- les patients précédemment sous prophylaxie par FVIII ont reçu emicizumab 1,5 mg/kg une fois par semaine (groupe D ; n = 63).

Les taux de saignements traités annualisés (critère de jugement principal) ont été plus faibles sous prophylaxie par emicizumab qu'en l'absence de prophylaxie : taux de saignements traités annualisé (TSA) de 1,5 dans le groupe A, de 1,3 dans le groupe B et de 38,2 dans le groupe C sans prophylaxie (Ratio A versus C = 0,04 ; IC95% [0,020 ; 0,075] et ratio B versus C = 0,03 ; IC95% [0,017 ; 0,066]).

La supériorité d'une prophylaxie par emicizumab, aux deux posologies, a également été démontrée sur les taux annualisés de saignements de toute nature (traités ou non), de saignements articulaires traités et de saignements spontanés traités (critères de jugement secondaires analysés selon une procédure séquentielle prédéfinie).

L'efficacité d'une prophylaxie par emicizumab 1,5 mg/kg une fois par semaine a également été comparée à celle du traitement prophylactique antérieur par FVIII (groupe D), conformément à la procédure d'analyse séquentielle prédéfinie. Il s'agissait de comparaisons intra-patients portant sur les patients ayant précédemment participé à une étude observationnelle et qui ont par la suite été inclus dans l'étude HAVEN 3 (n=48). Les analyses ont mis en évidence un TSA (saignements de toute nature puis saignements traités) plus faible sous emicizumab 1,5 mg/kg une fois par semaine que sous la prophylaxie antérieure par FVIII (saignements de toute nature, traités ou non : TSA de 3,3 *versus* 8,9 ; RR = 0,37 IC95% [0,22 ; 0,63] ; p=0,0002 et saignements traités : TSA de 1,5 *versus* 4,8 ; RR = 0,32 IC95% [0,20 ; 0,51] ; p<0,0001). Le taux de patients avec un TSA = 0 était respectivement de 54,2% IC95% [39,2 ; 68,2] et 39,6% IC95% [25,8 ; 54,7].

La cohorte extension de l'étude HAVEN 4 a inclus 41 adultes et adolescents atteints d'hémophilie A, sévère pour 40 (98%) d'entre eux, avec inhibiteurs anti-FVIII (antécédents ou à l'inclusion) ou d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-FVIII (78 %), précédemment traités à la demande ou en prophylaxie par un agent by-passant ou un facteur VIII. Tous ont reçu une prophylaxie par emicizumab à la posologie d'entretien de 6 mg/kg toutes les quatre semaines. La majorité des patients (88%) n'avaient pas d'inhibiteurs anti-FVIII à l'inclusion et à l'exception d'un patient tous étaient hémophiles sévères.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire, descriptifs, et portent sur l'ensemble des patients qu'ils aient ou non des inhibiteurs.

Après une durée médiane de suivi de 25,6 semaines, le taux de saignements traités annualisé a été de 2,4, avec un taux de saignements spontanés traités de 0,6 et de saignements articulaires traités de 1,7.

Une évaluation de la qualité de vie a été réalisée dans les deux études. Seule une analyse a été réalisée à visée confirmatoire, car prévue dans le plan d'analyses hiérarchisées de l'étude comparative randomisée HAVEN 3. Celle-ci n'a pas mis en évidence de différence à la 25^{ème} semaine entre le groupe recevant emicizumab (HEMLIBRA) à la posologie de 1,5 mg/kg/semaine et celui sans prophylaxie (traité à la demande par FVIII) sur le score de la dimension santé

physique de l'échelle spécifique Haem-A-QoL destinée aux adultes : 31,81 points dans le groupe emicizumab et 44,32 dans le groupe sans prophylaxie, différence moyenne ajustée de 12,51 IC95% [-1,96 ; 26,98], p = 0,0891 (seuil de pertinence clinique : 10 points). Les autres analyses, ayant toutes également comparé l'emicizumab à l'absence de prophylaxie, ont été réalisées sans contrôle de l'inflation du risque alpha. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée dans l'étude HAVEN 4.

Enfin, le laboratoire a fourni les données d'une méta-analyse de comparaison indirecte ayant pour objectif de comparer l'emicizumab (HEMLIBRA) aux traitements prophylactiques par FVIII chez les patients hémophiles A de plus de 12 ans sans inhibiteurs. Celle-ci n'a pas été retenue compte tenu de ses limites méthodologiques, en particulier de la forte hétérogénéité des études incluses.

► Tolérance

Conformément au profil de tolérance déjà connu, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les réactions au site d'injection, les arthralgies et les céphalées. Un seul patient est sorti prématurément de l'étude pour un problème de tolérance, en raison de céphalées.

Aucun cas de microangiopathie thrombotique ni d'événement thrombotique, notamment en cas de traitement concomitant par facteur VIII, n'a été observé sous emicizumab au cours des études HAVEN 3 et 4.

Des anticorps anti-emicizumab ont été détectés chez un total de 10 patients. Il s'agissait d'anticorps dits non neutralisants, sans perte d'efficacité associée.

► 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 que chez l'enfant encadré par un soignant, les adultes documentant eux-mêmes les saignements, et certains pouvant notamment prendre pour un saignement ce qui est en réalité une poussée d'arthrose. Il est ainsi probable que les différences observées entre les groupes dans l'étude HAVEN soient surestimées.
- Il n'a pas été effectué de comparaison directe entre l'emicizumab (HEMLIBRA) et une prophylaxie par FVIII. Il aurait néanmoins été intéressant de disposer d'une étude comparant la prophylaxie par HEMLIBRA à la prophylaxie conventionnelle par FVIII chez les enfants de moins de 12 ans, pour une quantification de l'effet d'HEMLIBRA dans cette population chez qui l'indication de prophylaxie est nettement plus établie que chez les adultes et a déjà fait la preuve de son efficacité. Les comparaisons faites chez les patients de plus de 12 ans sont notamment issues de comparaisons intra-individuelles avec des données du groupe contrôle issues d'une étude observationnelle. Celles-ci suggèrent une efficacité supérieure de la prophylaxie par l'emicizumab mais ne permettent pas de conclusion formelle compte tenu des limites qu'elles présentent, pouvant être source de biais pour l'estimation de l'efficacité relative de ces traitements (e.g. traitements et suivis hétérogènes selon les centres, biais de sélection qui ne peut être exclu, part des patients observants à la prophylaxie par FVIII bien inférieure à celle des patients recevant HEMLIBRA au cours de l'étude HAVEN 3).
- La Commission regrette l'absence d'étude clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'emicizumab dans la population des enfants hémophiles sévères de moins de 12 ans sans inhibiteur, pour qui la prophylaxie au long cours représente le traitement de référence. L'AMM repose sur les données de l'étude clinique HAVEN 2 ayant inclus des enfants avec inhibiteurs. L'EMA¹⁴ Erreur ! Signet non défini. a en effet considéré que la présence d'inhibiteurs n'avait pas d'incidence sur l'efficacité de l'emicizumab compte tenu des caractéristiques biologiques de

¹⁴ Assessment report Hemlibra. EMA/125963/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 31 January 2019.

l'hémophilie A, du mécanisme d'action de l'emicizumab et des données de pharmacocinétique cohérentes chez les patients avec ou sans inhibiteur.

- La Commission regrette également que ces études pivots, trop courtes, 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.
- Il est attendu un impact positif important d'emicizumab (HEMLIBRA) sur la qualité de vie des patients sans inhibiteurs en comparaison à la prophylaxie par FVIII (comparateur cliniquement pertinent), en particulier dans la population pédiatrique pour qui la prophylaxie représente le traitement de référence. Néanmoins celui-ci n'a pas été formellement démontré. En effet, l'emicizumab n'a été évalué ni dans une étude contrôlée versus une prophylaxie par FVIII, ni chez les enfants de moins de 12 ans sans inhibiteurs. Seules des analyses versus l'absence de prophylaxie ont été réalisées, celle prévue dans le plan d'analyses hiérarchisée n'ayant pas mis en évidence de différence entre les groupes. L'interprétation de ces résultats doit être prudente compte tenu de leur faible niveau de preuve (e.g : effectifs faibles pouvant conduire à un manque de puissance, caractère ouvert des études HAVEN pouvant induire un biais dans l'évaluation de ces critères subjectifs, absence de gestion de l'inflation du risque).
- La gestion des interventions chirurgicales en urgence ou programmées des patients sous emicizumab n'est que très peu documentée dans les études. Elle fait partie des informations manquantes mentionnée dans le PGR.
- Il existe très peu de données de tolérance à long terme pour l'emicizumab, en particulier chez les enfants en bas âge (pas de données chez les enfants de moins d'un an) et les personnes âgées. Le plan de pharmacovigilance prévoit deux études de tolérance post-autorisation utilisant les données de registres européens afin de documenter cet aspect.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'emicizumab (HEMLIBRA) sur la morbidité et la qualité de vie. En conséquence, HEMLIBRA apporte une réponse au besoin de santé médical mal couvert.

05.5 Programme d'études

Le laboratoire ne prévoit pas la réalisation de nouvelles études cliniques, en particulier chez l'enfant sans inhibiteur.

Deux études observationnelles de tolérance post-autorisation (PASS) sont prévues dans le cadre du plan de pharmacovigilance. Toutes deux consistent en une analyse annuelle des données recueillies en vie réelle dans deux registres européens spécifiques à l'hémophilie :

- Etude sur le registre EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance*), dont l'objectif est de documenter le profil de tolérance de l'emicizumab et plus particulièrement d'évaluer l'incidence des événements thromboemboliques, des microangiopathies thrombotiques et des réactions anaphylactiques. Le 1^{er} rapport est attendu pour juin 2020.
- Etude sur le registre pédiatrique PedNET (réseau pédiatrique européen pour la prise en charge de l'hémophilie), dont l'objectif principal est de documenter le profil de tolérance général de l'emicizumab chez l'enfant. Les objectifs secondaires sont de décrire le profil de saignement des patients traités ainsi que leur recours aux autres facteurs de coagulation (FVIII et agents by-passants). Un 1^{er} rapport est attendu pour septembre 2020 (rapport final septembre 2022).

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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. Cette prise en charge est globale et doit être adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique et biologique par un médecin spécialiste dans les maladies hémorragiques.

La prise en charge de l'hémophilie A repose sur un traitement substitutif par l'administration de concentrés de facteur VIII de coagulation, par voie intraveineuse¹⁵. Ils peuvent être administrés :

- en traitement curatif (traitement « à la demande ») lors de la survenue d'un accident hémorragique non contrôlable par les moyens hémostatiques locaux,
- en traitement préventif :
 - o en prophylaxie primaire : chez les enfants hémophiles sévères avant l'âge de deux ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en prophylaxie secondaire : à long terme ou périodique, après la survenue de la deuxième hémarthrose,
 - o en cas de chirurgie ou d'actes invasifs, selon la sévérité et le risque hémorragique attendu.

Chez les enfants présentant une hémophilie A sévère, la prophylaxie au long cours est le traitement de référence, qui a pour principal inconvénient la contrainte thérapeutique liée aux injections intraveineuses répétées, généralement pluri-hebdomadaires. Les recommandations françaises de la COMETH¹⁶ de 2006 préconisent un schéma thérapeutique reposant sur une succession de quatre paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection. L'évaluation du palier se fait essentiellement sur la symptomatologie clinique et moins sur le taux de facteur VIII circulant, après une période de 3 mois. L'objectif immédiat est l'absence d'hémarthrose. Lors de l'évaluation clinique trimestrielle, la prophylaxie est intensifiée d'un palier si les saignements enregistrés ne correspondent pas à cet objectif. Cette intensification du traitement repose sur un rapprochement des injections. Au cours des paliers 3 et 4, en cas d'échec ou d'impression clinique d'efficacité insuffisante de la prophylaxie par rapport au schéma thérapeutique en cours, il est suggéré la réalisation d'une étude des paramètres de pharmacocinétique (par exemple : FVIII résiduel ± récupération ± demi vie).

Cette prophylaxie doit être poursuivie au moins jusqu'à la fin de la croissance, mais il n'existe actuellement pas de consensus sur l'âge auquel elle doit être interrompue. Elle peut être indiquée chez certains patients adultes 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.

De nombreux concentrés de FVIII sont actuellement disponibles, d'origine plasmatique ou recombinante, permettant la mise en place d'un régime prophylactique. Aucun de ces FVIII, notamment ceux à demi-vie prolongée, n'a démontré qu'il apportait un bénéfice en termes d'efficacité ou de qualité de vie par rapport à un autre. On dispose déjà d'HEMLIBRA (emicizumab) pour la prophylaxie au long cours chez les patients hémophiles A avec inhibiteur fort répondeur.

¹⁵ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide – Affection Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2007.

¹⁶ 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.

Place d'HEMLIBRA dans la stratégie thérapeutique :

L'emicizumab (HEMLIBRA) est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans inhibiteur ayant l'indication d'une prophylaxie. Dans cette population, HEMLIBRA représente ainsi une alternative aux concentrés de FVIII.

HEMLIBRA a démontré son efficacité dans la prévention au long cours des saignements chez les patients hémophiles A sévères sans inhibiteur avec des contraintes thérapeutiques moindres (1 injection hebdomadaire, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines). Les études cliniques, uniquement conduites chez des patients de plus de 12 ans, suggèrent une efficacité au moins égale à celle d'une prophylaxie par FVIII. Elles ne permettent néanmoins pas de conclure à une efficacité supérieure d'HEMLIBRA en comparaison à une prophylaxie par facteur VIII bien conduite qui a déjà fait la preuve de sa grande efficacité, en particulier chez les enfants pour qui l'indication de prophylaxie est nettement plus établie que chez les adultes. De même l'impact d'HEMLIBRA au long cours sur la prévention de l'arthropathie ou la survenue d'hémorragie intracrânienne chez les plus jeunes n'est pas encore documenté.

Au-delà de son efficacité sur la prévention des saignements, le principal intérêt d'HEMLIBRA est d'alléger les contraintes thérapeutiques en comparaison à une prophylaxie par FVIII (injection sous-cutanée hebdomadaire, toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines *versus* perfusions IV pluri-hebdomadaires).

Parmi les patients avec hémophilie sévère sans inhibiteur, ce sont les enfants en bas âge, pour qui la prophylaxie précoce est le traitement de référence, qui pourraient tirer le plus grand bénéfice à la fois en termes de confort thérapeutique et d'efficacité clinique. Néanmoins cette population n'a pas été évaluée dans les essais cliniques. L'âge optimal d'initiation d'une prophylaxie par HEMLIBRA pour les jeunes patients nouvellement diagnostiqués reste à définir.

A l'heure actuelle, certains patients ayant l'indication d'une prophylaxie rigoureuse par facteur VIII peuvent être traités de manière sous-optimale ou ne pas faire de prophylaxie du fait de la lourdeur thérapeutique ou du problème de l'abord veineux, avec pour conséquences des accidents hémorragiques plus fréquents, un recours au service spécialisé, des complications articulaires.... Ces patients pourraient également tirer un bénéfice d'une prophylaxie par HEMLIBRA.

La Commission rappelle que ce nouveau traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. Une « nouvelle » éducation thérapeutique des patients et de leur famille est par ailleurs nécessaire et essentielle. Il est important de s'assurer d'un suivi maintenu, d'une excellente compréhension du traitement et de ses modalités d'administration par voie sous-cutanée, de rappeler les symptômes ou situations qui peuvent justifier un traitement complémentaire par facteur VIII (cas de la chirurgie ou des gros traumatismes). Par ailleurs, une information appropriée des professionnels de santé prenant en charge les patients (pédiatres, généralistes, cardiologues...) est indispensable. Le suivi biologique des patients sous HEMLIBRA relève de cliniciens très spécialisés.

La gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, ainsi que la gestion des interventions chirurgicales urgentes ou programmées sous HEMLIBRA n'est que très peu documentée et doivent encore être précisées. Il convient notamment de prendre en compte le fait que l'emicizumab augmente la capacité de coagulation, par conséquent, la dose de FVIIa ou de FVIII requise pour obtenir l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par HEMLIBRA.

La Commission souhaite attirer l'attention sur le risque d'immunisation contre l'emicizumab, comme avec toute protéine thérapeutique. Celle-ci peut conduire à une perte d'efficacité et à devoir changer de traitement. De même, l'administration de FVIII restant nécessaire en cas de saignement ou traumatisme sous HEMLIBRA, les patients peuvent développer des inhibiteurs anti-FVIII qui rendront ce traitement inefficace.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

► L'hémophilie A est une maladie génétique hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X et résultant d'un déficit en facteur de coagulation VIII. Elle se caractérise principalement par des hémorragies articulaires (hémarthroses) et musculaires (hématomes) spontanées ou des saignements prolongés faisant suite à un traumatisme. Cette pathologie est généralement grave, pouvant menacer le pronostic vital.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (concentrés de FVIII).

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ière} intention (cf. paragraphe 06).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de l'hémophilie A et de sa faible prévalence (maladie rare),
- du besoin médical partiellement couvert par les concentrés de FVIII,
- de la réponse partielle au besoin médical couvert identifié (impact supplémentaire attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie par rapport aux concentrés de FVIII),
- d'un impact potentiel sur l'organisation des soins compte tenu de l'allègement des contraintes thérapeutiques,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEMLIBRA est **important** dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des études cliniques démontrant l'efficacité cliniquement pertinente d'HEMLIBRA pour prévenir les saignements chez des patients sans inhibiteur âgés de plus de 12 ans, en comparaison à l'absence de prophylaxie,
- de l'absence d'étude menée chez les enfants avec hémophilie A sévère de moins de 12 ans sans inhibiteur, pour qui la prophylaxie est le traitement de référence,
- de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure à une prophylaxie par facteur VIII,
- du bénéfice important attendu sur la qualité de vie du fait de l'allègement du poids thérapeutique de la prophylaxie en comparaison aux FVIII,
- et au vu du besoin médical partiellement couvert,

la commission de la Transparence considère qu'HEMLIBRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux concentrés de FVIII.

07.3 Population cible

La population cible d'HEMLIBRA (emicizumab) correspond aux patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII pour lesquels une prophylaxie est indiquée.

Selon les données du Réseau FranceCoag, 1 944 patients hémophiles A sévères étaient suivis en France au 5 mai 2019¹⁷ et près de 75 % des patients hémophiles A sévères suivis entre 2015 et 2018 avaient reçu un traitement prophylactique. En considérant que la prévalence des patients avec inhibiteurs anti-FVIII¹⁸, non concernés par cette extension d'indication, soit d'environ 3,5% au maximum, on peut ainsi estimer à 1 880 le nombre de patients atteints d'une hémophilie A sévère sans inhibiteur actuellement suivis dont 1 410 patients sous prophylaxie.

Parmi les patients actuellement traités « à la demande » par FVIII, certains pourraient avoir une indication de prophylaxie mais ne pas en recevoir du fait de la lourdeur thérapeutique ou du problème de l'abord veineux. On ne dispose d'aucune donnée permettant de quantifier le nombre de ces patients, qui pourraient être éligibles à HEMLIBRA.

En conclusion, la population cible d'HEMLIBRA dans cette nouvelle indication peut être estimée entre 1 410 et 1 880 patients.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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.

► Demandes de données

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives chez les enfants atteints d'hémophilie A de moins de 12 ans sans inhibiteur traités par HEMLIBRA en France. L'objectif de cette étude sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités et leurs antécédents de traitement (dont le profil de saignement, les modalités de traitement, les antécédents d'inhibiteur anti-FVIII, le recours à l'ITI),
- l'évolution clinique des patients, en particulier la survenue de saignements, les traitements concomitants (notamment en cas d'événement hémorragique intercurrent ou dans un contexte

¹⁷ Statistiques nationales disponibles sur le site <https://www.francecoag.org>. Mise à jour du 5 mai 2019.

¹⁸ Avis de la Commission du 11 juillet 2018 pour l'inscription d'HEMLIBRA chez les patients avec inhibiteurs.

de chirurgie), la survenue d'un inhibiteur anti-FVIII et les éventuels motifs d'arrêt de l'emicizumab,

- le profil de tolérance d'HEMLIBRA (dont les événements thrombotiques et les anticorps anti-emicizumab).

Pour répondre à cette demande, la Commission recommande le recours aux données collectées dans le cadre du réseau FranceCoag. Elle souhaite que les résultats lui soient communiqués annuellement et qu'un rapport final lui soit transmis dans un délai de 5 ans.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 2 octobre 2019
Parties prenantes	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	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)
Demandeur	Laboratoire ROCHE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée accélérée) : 23 février 2018 Extension d'indication chez les patients sans inhibiteur : 11 mars 2019 L'AMM s'accompagne d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament faisant l'objet d'une ATU de cohorte entre le 12 mars et le 4 juin 2018, précédée d'une ATU nominative entre juillet 2017 et février 2018 dans l'indication : « 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 - 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 - qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par Emicizumab ». Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	B02BX06 (autres hémostatiques systémiques)

