

N/Réf : 6 288 199 0 / 6 247 540 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS
ALHEMO 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli
ALHEMO 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 31/03/2023, complétée le 12/04/2023, 20/07/2023 et 24/08/2023 et 31/08/2023;

Nom du demandeur : NOVO NORDISK

Dénomination des médicaments :

ALHEMO 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli

ALHEMO 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli

DCI/nom de code : concizumab

Indications thérapeutiques revendiquées : Concizumab est indiqué en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :

- Atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII, en dernier recours
- Atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs anti-FIX.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «ALHEMO 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli et ALHEMO 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli » dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) :

« prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :

- Atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII, en dernier recours
- Atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs anti-FIX »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet d'une demande d'AMM européenne dans le cadre d'une procédure centralisée, (EMA/H/C/005938). La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans ce dossier de demande d'AMM. De plus, le laboratoire s'est engagé à aligner le dossier d'autorisation d'accès précoce sur celui de l'AMM centralisée à chaque mise à jour de celui-ci du point de vue de la qualité pharmaceutique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet d'une demande d'AMM européenne dans le cadre d'une procédure centralisée. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Le concizumab est un anticorps anti-inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Le TFPI est un inhibiteur du facteur Xa (FXa). La liaison de concizumab au TFPI empêche l'inhibition du FXa par le TFPI. L'activité accrue du FXa prolonge la phase d'initiation de la coagulation et permet la génération d'une quantité suffisante de thrombine pour une hémostase efficace. Le concizumab agit indépendamment du facteur VIII (FVIII) et du facteur IX (FIX) et son effet n'est pas impacté par la présence d'anticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII ou le FIX.

Le concizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII ou le FIX et, par conséquent, il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le FVIII ou le FIX.

Le concizumab est administré par voie sous-cutanée quotidiennement avec un faible volume d'injection par stylo prérempli.

Besoin médical / nombre de patients estimés :

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle rare liée à un déficit en FVIII pour l'hémophilie A (HA) ou en FIX pour l'hémophile B (HB). La sévérité de la maladie dépend du taux résiduel du facteur de coagulation déficitaire (sévère <1%, modérée ≤ 5%, mineure 6-40%). La complication la plus sévère du traitement par facteur de coagulation est l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur administré (allo-anticorps), rendant ainsi inefficace la thérapie substitutive. En raison de la difficulté à gérer les saignements, la présence d'inhibiteurs du FVIII ou du FIX chez les patients est associée à une morbidité plus élevée, avec un risque accru de complications musculosquelettiques, de douleurs, de limitations physiques et de difficultés de traitement, qui peuvent tous avoir un impact sur le fonctionnement physique d'un patient, sa capacité à pratiquer des activités et sur sa qualité de vie. La survenue d'un inhibiteur chez le patient HB est souvent associée à des réactions allergiques (urticaire, oppression thoracique, hypotension, anaphylaxie...).

La prise en charge des patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs (HAaI, HBaI), en prophylaxie, est complexe du fait de l'impossibilité d'utiliser un traitement conventionnel substitutif par FVIII/FIX et de la difficulté de contrôler les saignements efficacement. Elle repose sur les grands principes suivants : l'utilisation du protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI), d'agents by-passant par voie intraveineuse (FEIBA, Novoseven) et, depuis, 2018, dans l'hémophilie A avec inhibiteurs, sur l'utilisation d'HEMLIBRA (émicizumab). L'ITI est un traitement lourd et

prolongé et la prophylaxie par agents by-passant est encore complexe et contraignante. Il existe des situations d'échec ou d'intolérance à ces options thérapeutiques y compris au traitement par HEMLIBRA.

L'hémophilie, en particulier chez le patient ayant développé des inhibiteurs, est une maladie grave, rare et invalidante altérant la qualité de vie et pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. L'objectif de la prise en charge des patients, en prophylaxie, est de prévenir ou réduire la fréquence des saignements spontanés. Le besoin médical n'est que partiellement couvert, notamment pour l'HBal.

En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ALHEMO dans l'indication revendiquée est estimé à entre 3 à 5 patients HAal et entre 10 à 15 patients HBal.

Données d'efficacité et sécurité

Les données cliniques soumises à l'appui de cette demande d'AAP chez les patients à partir de l'âge de 12 ans atteints d'hémophilie A et B ayant développé des inhibiteurs reposent sur l'essai pivot EXPLORER 7 (NN7415-4311) : essai de phase III, prospectif, multicentrique, international, en ouvert, randomisé comprenant une phase principale (de 24 ou 32 semaines), une phase d'extension (jusqu'à 136 semaines) et un suivi de sécurité (7 semaines).

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'effet du concizumab utilisé en prophylaxie, administré quotidiennement par voie sous-cutanée à l'absence d'un autre traitement de prophylaxie (traitement à la demande avec des agents by-passant) sur la réduction du nombre d'épisodes hémorragiques chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'HAal ou HBal

L'étude a été menée chez des patients masculin âgé de ≥ 12 ans ; poids > 25 kg au screening, diagnostic d'HA ou HB de toutes sévérités avec antécédents documentés d'inhibiteurs (titre $\geq 0,6$ UB) ; patient ayant eu une prescription ou ayant eu besoin d'un traitement avec des agents by-passant au cours des 24 dernières semaines avant screening (pour les patients qui n'ont pas participé à l'étude EXPLORER 4).

Au total, 133 patients (91 adultes dont 58 HAal et 33 HBal ; 42 adolescents dont 22 HAal et 20 HBal) ont été inclus:

- Bras 1 et 2 : 52 patients (27 HAal et 25 HBal), précédemment traités à la demande, ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour ne recevoir aucune prophylaxie (bras 1 : traitement à la demande par agents by-passants) ou pour recevoir une prophylaxie par concizumab (bras 2), avec une stratification selon le type d'hémophilie (HAal, HBal) et le taux d'hémorragies sur les 24 semaines précédentes (< 9 ou ≥ 9).
- Bras 3 et 4 : 81 patients supplémentaires (53 HAal et 28 HBal) traités par concizumab en prophylaxie. Pour être randomisé dans le bras 1 ou le bras 2 de l'essai, au moins l'un des 2 critères de randomisation suivants devait être rempli : patient précédemment traité à la demande issu d'EXPLORER 6 ; ou patient précédemment traité à la demande avec au moins 6 saignements traités documentés au cours des 24 dernières semaines ou au moins 12 saignements traités au cours des 52 semaines précédant l'inclusion.

L'objectif était ainsi de sélectionner un groupe de patients présentant un besoin médical important non couvert et de permettre la détection d'une différence cliniquement et statistiquement significative des taux de saignement dans ce sous-ensemble de la population par rapport au traitement par concizumab en prophylaxie.

Données d'efficacité

Critère de jugement principal :

Nombre d'épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités (nombre moyen estimé). Comparaison entre :

- bras 1 (traitement à la demande) : de la randomisation (semaine 0) jusqu'au début du traitement par concizumab (au moins 24 semaines).

- bras 2 (prophylaxie par concizumab): du début du nouveau schéma posologique du concizumab (semaine 0) jusqu'à l'analyse principale (au moins 32 semaines).

Critères secondaires principaux :

- Modification des douleurs corporelles évaluées par le questionnaire SF36v2 (du début du traitement (semaine 0) jusqu'à la semaine 24)

- Modification de l'activité physique évaluée par le questionnaire du SF-36v2 (du début du traitement (semaine 0) à la semaine 24)

L'efficacité a été évaluée chez les patients HAal et HBal quand tous les patients des bras 1 et 2 ont terminé la partie principale de l'essai (respectivement au moins 24 ou au moins 32 semaines), en comparant le nombre d'épisodes hémorragiques traités entre la prophylaxie par concizumab (bras 2) et l'absence de prophylaxie (bras 1). À l'aide d'un modèle binomial négatif, le ratio des taux de saignements annualisés (ABR) a été estimé à 0,14 ($p < 0,001$), correspondant à une réduction de l'ABR de 86 % pour les patients sous prophylaxie par concizumab versus les patients sans prophylaxie.

L'essai a également évalué l'efficacité de la prophylaxie par concizumab chez des patients HAal et HBal sur la réduction du nombre de saignements spontanés traités, de saignements articulaires traités, de saignements articulaires ciblés traités et de tous les saignements (traités et non traités). Les résultats rapportés par les patients mesurant la qualité de vie liée à la santé, l'impact du traitement et les préférences vis-à-vis de celui-ci, ont également été évalués.

Taux de saignements annualisé (ABR) avec la prophylaxie concizumab versus aucune prophylaxie chez des patients hémophiles A et B avec inhibiteurs âgés de ≥ 12 ans (explorer 7, bras 1 et 2)

| | HAal et HBal prophylaxie par Alhemo N = 33 | HAal et HBal pas de prophylaxie N = 19 | HAal prophylaxie par Alhemo N = 18 | HAal pas de prophylaxie N = 9 | HBal prophylaxie par Alhemo N = 15 | HBal pas de prophylaxie N = 10 |
|--|---|---|---|--|---|---|
| Période médiane de traitement (semaines) (min ; max) | 40,1 (3,1 ; 56,3) | 31,1 (3,9 ; 72,9) | 48,0 (14,9 ; 56,3) | 24,0 (3,9 ; 72,9) | 32,3 (3,1 ; 55,9) | 34,3 (4,1 ; 54,1) |
| Hémorragies spontanées et traumatiques traitées | | | | | | |
| ABR médian (IIQ) | 0,0 (0,0 ; 3,3) | 9,8 (6,5 ; 20,2) | 1,6 (0,0 ; 3,9) | 11,8 (7,9 ; 30,8) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 8,5 (3,2 ; 14,3) |
| # Nombre de patients avec zéro saignement pendant les 24 premières semaines de traitement (%*) | 21 (63,6 %) | 2 (10,5 %) | 9 (50,0 %) | 0 (0 %) | 12 (80,0 %) | 2 (20,0 %) |
| Hémorragies spontanées traitées | | | | | | |
| ABR médian (IIQ) | 0,0 (0,0 ; 1,3) | 8,4 (3,9 ; 14,3) | 1,0 (0,0 ; 1,3) | 10,8 (6,5 ; 25,2) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 6,8 (3,2 ; 8,6) |
| # Nombre de patients avec zéro saignement pendant les 24 premières semaines de | 22 (66,7 %) | 2 (10,5 %) | 10 (55,6 %) | 0 (0 %) | 12 (80,0 %) | 2 (20,0 %) |

| | | | | | | |
|--|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| traitement (%*) | | | | | | |
| Hémorragies articulaires traitées | | | | | | |
| ABR médian (IIQ) | 0,0 (0,0 ; 2,6) | 6,5 (3,2 ; 13,1) | 1,6 (0,0 ; 3,9) | 8,7 (5,7 ; 23,8) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 6,4 (2,9 ; 9,8) |
| # Nombre de patients avec zéro saignement pendant les 24 premières semaines de traitement (%*) | 22 (66,7 %) | 4 (21,1 %) | 10 (55,6 %) | 1 (11,1 %) | 12 (80,0 %) | 3 (30,0 %) |
| Hémorragies au niveau des articulations cibles traitées | | | | | | |
| ABR médian (IIQ) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 0,0 (0,0 ; 2,2) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 0,0 (0,0 ; 0,0) | 0,7 (0,0 ; 2,6) |
| # Nombre de patients avec zéro saignement pendant les 24 premières semaines de traitement (%*) | 29 (87,9 %) | 12 (63,2 %) | 16 (88,9 %) | 7 (77,8 %) | 13 (86,7 %) | 5 (50,0 %) |
| Toutes les hémorragies (traitées et non traitées) | | | | | | |
| ABR médian (IIQ) | 2,6 (0,0 ; 5,5) | 10,9 (6,5 ; 20,2) | 3,9 (1,9 ; 6,5) | 13,7 (7,9 ; 33,6) | 0,0 (0,0 ; 5,0) | 10,4 (3,2 ; 15,6) |
| # Nombre de patients avec zéro saignement pendant les 24 premières semaines de traitement (%*) | 14 (42,4 %) | 2 (10,5 %) | 4 (22,2 %) | 0 (0 %) | 10 (66,7 %) | 2 (20,0 %) |

*Avec/sans arrêt définitif du traitement au cours des 24 premières semaines de traitement.

#– nombre de ; HAaI – hémophiles A avec inhibiteurs ; HBaI – hémophiles B avec inhibiteurs ; ABR – taux de saignements annualisés ; IIQ – intervalle interquartile, du 25^{ème} au 75^{ème} percentile.

Les définitions des hémorragies étaient conformes aux critères de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie.

Tolérance générale

L'évaluation de la tolérance de l'étude EXPLORER 7 est basée sur le SAS (population de tolérance) composé de 133 patients (100%) randomisés ou alloués au traitement (prophylaxie par concizumab bras 2-4, n=114) ou traitement à la demande (bras 1 n=19) dans la partie principale de l'essai.

A la date de 56 semaines, un total de 91 (71,7%) patients ont signalé 467 EI. Les EI les plus fréquents signalés comme étant possiblement ou probablement liés au produit de l'essai étaient "des réactions au site d'injection" (7.1%), "augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine" (5.5%) et « augmentation des D-dimères de la fibrine », tous sont de nature mineure ou modérée.

Un patient traité par le concizumab a présenté un EI d'intérêt particulier (événement thromboembolique) grave et non mortel avant la pause du traitement. Après la reprise du traitement et suite à la mise en œuvre des

différentes mesures de réduction du risque, aucun événement thromboembolique n'a été signalé chez les patients.

Sept patients ont présenté des EIG d'issue fatale. Ces décès ont tous été jugés comme très probablement non liés au concizumab sauf un cas concernant un jeune homme de 13 ans ayant subi une hémorragie intracrânienne.

Aucun événement de coagulation intravasculaire disséminée ou de microangiopathie thrombotique n'a été rapporté.

27,6% patients ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-concizumab sans impact apparent sur l'efficacité ou la pharmacocinétique du produit.

Au total :

L'essai pivot a atteint ses objectifs après 24 semaines de traitement ou plus :

En comparant le nombre d'épisodes hémorragiques traités entre la prophylaxie par concizumab et l'absence de prophylaxie, la prophylaxie par concizumab a été associée à une réduction de 86% des ABR par rapport à l'absence de prophylaxie. L'ABR moyen estimé était de 1,7 pour les patients ayant reçu le concizumab en prophylaxie (bras 2) contre 11,8 pour les patients sans prophylaxie (bras 1) $p < 0,001$.

Les résultats des critères d'évaluation secondaires liés aux épisodes hémorragiques (épisodes hémorragiques spontanés traités, épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques articulaires traités et épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques des articulations cibles traités, tous les épisodes hémorragiques spontanés et traumatiques traités et non traités), ainsi que pour l'évaluation du nombre de patients sans épisode hémorragique au cours des 24 premières semaines étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale, confirmant l'efficacité du concizumab en prophylaxie dans la réduction de l'ABR.

Globalement, le concizumab semble être bien toléré, les données actuellement disponibles ne suggère pas de problème de sécurité majeur. Cependant, le profil de sécurité à plus long terme n'est pas établi à ce jour. En effet, la durée moyenne (médiane) d'exposition était de 1,6 (1,4) année pour les patients avec des inhibiteurs.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments « ALHEMO 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli et ALHEMO 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli » dans l'indication thérapeutique :

- « prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :
- Atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII, en dernier recours
 - Atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs anti-FIX »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Le 05/09/2023

Valérie DENUX
Directrice Europe et Innovation
ANSM