

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Alhemo 60 mg/1,5 mL, solution injectable en stylo prérempli**

**Alhemo 150 mg/1,5 mL, solution injectable en stylo prérempli**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alhemo 60 mg/1,5 mL, solution injectable en stylo prérempli

Un mL de solution contient 40 mg de concizumab\*.

Chaque stylo prérempli contient 60 mg de concizumab dans 1,5 mL de solution (40 mg/mL).

Alhemo 150 mg/1,5 mL, solution injectable en stylo prérempli

Un mL de solution contient 100 mg de concizumab\*.

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de concizumab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL).

\*Le concizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes d'hamster chinois (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection).

Liquide clair à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune et pratiquement exempt de particules visibles, qui peuvent contenir des particules de protéines translucides à blanches.

Solution isotonique à un pH approximatif de 6.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Alhemo est indiqué en 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, en dernier recours.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. Le traitement doit être initié en l'absence d'hémorragie.

**Un traitement par le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être interrompu au moins 12 heures avant le début du traitement par Alhemo et un traitement par un concentré de facteurs du complexe prothrombinique activé (CCPa) doit être interrompu au minimum 48 heures avant. Posologie**

Le schéma d'administration recommandé est :

- Jour 1 : une dose de charge de 1 mg/kg, en une seule fois.
- Jour 2 et jusqu'à l'établissement de la dose d'entretien individuelle (voir ci-dessous) : 0,20 mg/kg une fois par jour.
- 4 semaines après l'initiation du traitement : mesure de la concentration plasmatique de concizumab avant l'administration de la dose suivante. Cette mesure doit être réalisée à l'aide d'un test *in vitro* validé.
- Lorsque le résultat de la mesure de la concentration plasmatique de concizumab est disponible : la dose d'entretien individuelle est établie une fois sur la base de la concentration plasmatique de concizumab, comme indiqué ci-dessous dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Dose d'entretien individuelle basée sur la concentration plasmatique de concizumab**

Concentration plasmatique de concizumab	Dose d'Alhemo administrée une fois par jour
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200 – 4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/m	0,15 mg/kg

La dose d'entretien individuelle doit être établie le plus tôt possible (une fois que le résultat de la mesure de la concentration plasmatique de concizumab est disponible), et recommandée au plus tard 8 semaines après l'initiation du traitement.

Des mesures supplémentaires de la concentration plasmatique de concizumab peuvent être réalisées après 8 semaines avec la même dose d'entretien en fonction de l'état de santé du patient. Par exemple, cela doit être envisagé si un patient présente une fréquence accrue de saignements ou acquiert une comorbidité, ce qui pourrait affecter l'hémostase ou le métabolisme/l'excrétion des médicaments.

#### Choix du dosage du produit et du volume

Sur la base des caractéristiques techniques, les stylos Alhemo peuvent s'adapter aux intervalles de poids corporel suivantes :

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,15 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	19-213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	47-533 kg	1,0 mg	80 mg

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,20 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	14-160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	35-400 kg	1,0 mg	80 mg

Pour les patients recevant une dose quotidienne de 0,25 mg/kg de poids corporel

Dosage du produit	Poids corporel	Incrémentation de dose	Dose maximale par injection
60 mg/1,5 ml	11-128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg/1,5 ml	28-320 kg	1,0 mg	80 mg

#### Durée du traitement

Alhemo est destiné à un traitement prophylactique à long terme.

#### Oubli de dose

Alhemo peut être administré à tout moment de la journée..

Il est important que chaque patient respecte sa posologie quotidienne. L'observance est particulièrement importante pendant les 4 premières semaines pour s'assurer qu'une dose d'entretien correcte est bien établie en fonction de la concentration plasmatique de concizumab à la semaine 4 (voir Dose recommandée et ajustement posologique, rubrique 4.2).

Doses oubliées pendant la phase initiale avant que la dose d'entretien n'ait été établie :

Les patients qui oublient des doses avant la mesure de leur concentration plasmatique de concizumab à la semaine 4 risquent de ne pas avoir une dose d'entretien appropriée déterminée. Les patients qui oublient des doses pendant cette période doivent reprendre le traitement dès que possible à la dose quotidienne initiale de 0,2 mg/kg et informer leur professionnel de santé afin d'établir une nouvelle période de dosage ininterrompue de 4 semaines avant de mesurer les concentrations plasmatiques de concizumab.

Oubli de doses une fois la dose d'entretien établie :

Les recommandations posologiques suivantes doivent s'appliquer **UNIQUEMENT** lorsqu'un patient a oublié ou négligé de prendre sa dose d'entretien une fois par jour.

- 1 dose quotidienne oubliée : le patient doit reprendre la dose quotidienne d'entretien sans dose supplémentaire.
- 2 à 6 doses quotidiennes consécutives oubliées : le patient doit prendre la dose quotidienne deux fois (en deux injections séparées correspondant chacune à une dose quotidienne), puis continuer à prendre la dose quotidienne d'entretien le lendemain.
- 7 doses quotidiennes consécutives ou plus oubliées : Le patient doit communiquer immédiatement avec son professionnel de santé. Le patient peut avoir besoin de recevoir une nouvelle dose de charge avant de continuer sa dose d'entretien quotidienne le lendemain, après un examen attentif du tableau clinique.

En cas de doute, le patient doit contacter son professionnel de santé.

### Populations particulières

#### *Population pédiatrique*

Alhemo peut être utilisé chez des patients atteints d'hémophilies A et B avec inhibiteurs âgés de 12 ans et plus.

L'efficacité et la sécurité d'Alhemo chez les enfants âgés de moins de 12 ans, atteints d'hémophilies A et B avec inhibiteurs, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose (en dehors de l'établissement de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

#### *Insuffisants rénaux*

Aucun ajustement de la dose (en dehors de l'établissement de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement de la dose (en dehors de l'établissement de la dose d'entretien individuelle) n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

### Prise en charge des hémorragies intercurrentes

Aucun ajustement de la dose d'Alhemo ne doit être fait en cas d'hémorragies intercurrentes.

Les médecins doivent discuter avec le patient et/ou son aidant concernant la dose et le schéma d'administration des agents by-passants, si nécessaire, pendant la prophylaxie par Alhemo.

Un traitement par agents by-passants (p. ex. rFVIIa ou CCPa) peut être utilisé en cas d'hémorragies intercurrentes ; la dose et la durée de ce traitement dépendront de la localisation et de la sévérité de l'hémorragie.

Pour les hémorragies légères et modérées nécessitant un traitement supplémentaire par agents by-passants (p. ex. rFVIIa ou CCPa), il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible autorisée et l'intervalle entre les doses figurant dans les mentions légales. En outre, pour un traitement par CCPa, une dose maximale de 100 U/kg de poids corporel par 24 heures est recommandée.

Pour les hémorragies sévères, il est recommandé de suivre le schéma d'administration indiqué dans les mentions légales du produit concerné, selon l'avis du médecin.

### Prise en charge dans le cadre périopératoire

Aucun ajustement de la dose d'Alhemo n'est nécessaire en cas de chirurgie mineure.

En cas de chirurgie majeure, il convient de consulter un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de la coagulation. Les données cliniques sur l'utilisation du concizumab lors d'interventions chirurgicales majeures étant limitées, il est généralement recommandé d'interrompre Alhemo avant une intervention chirurgicale majeure et de le reprendre 10 à 14 jours après l'intervention, en prenant en compte le tableau clinique général du patient. Le patient peut reprendre le traitement par Alhemo avec la même dose d'entretien sans nouvelle dose de charge.

Les critères d'une intervention chirurgicale majeure sont toute intervention chirurgicale invasive qui nécessite  $\geq 3$  doses de thérapie par agents by-passants et/ou lorsqu'une ou plusieurs des situations suivantes se produisent :

- Exploration d'une cavité corporelle
- Franchissement d'une barrière mésoenchymateuse (p. ex. plèvre, péritoine ou dure-mère)
- Atteinte d'un fascia
- Ablation d'organe
- L'anatomie normale est altérée chirurgicalement

#### Induction de la tolérance immune (ITI)

La sécurité et l'efficacité d'Alhemo chez les patients faisant l'objet d'une induction de tolérance immune n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Une évaluation approfondie des avantages et des risques potentiels doit être effectuée si l'ITI est envisagée.

#### **Mode d'administration**

Alhemo doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.

Alhemo se présente en stylo prérempli prêt à l'emploi. Les aiguilles ne sont pas incluses, voir rubrique 6.5.

Alhemo doit être administré quotidiennement, à tout moment de la journée, pas nécessairement au même moment chaque jour.

Alhemo peut être administré par le patient lui-même ou par un aidant, après avoir été formé de manière appropriée par un professionnel de santé et avoir lu les instructions d'utilisation.

Administrer Alhemo par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse en changeant de site d'injection chaque jour. Les injections sous-cutanées ne doivent pas être faites dans des zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure, ni dans des zones présentant des grains de beauté ou des cicatrices.

Utiliser toujours une aiguille neuve pour chaque injection.

Chaque stylo d'Alhemo doit être utilisé par un seul patient. Un stylo d'Alhemo ne doit pas être partagé entre plusieurs patients, même si l'aiguille est changée.

Pour des instructions complètes concernant l'administration d'Alhemo, voir la rubrique 6.6 et la notice.

#### Calcul de la dose

La dose (en mg) est calculée de la manière suivante :

Poids du patient (kg) x dose (1, 0,15, 0,20 ou 0,25 mg/kg) = quantité totale (mg) de concizumab à administrer.

La dose est sélectionnée par paliers de :

- 0,4 mg sur le stylo 60 mg/1,5 mL (marron), et
- 1,0 mg sur le stylo 150 mg/1,5 mL (doré).

La dose calculée est arrondie à la dose injectable la plus proche sur le stylo. Le médecin ou l'infirmier/ère doit aider le patient à arrondir et à identifier la dose injectable appropriée sur le stylo. Idéalement, les patients doivent se voir prescrire et utiliser un stylo capable de délivrer la dose d'entretien quotidienne requise en une seule injection. La dose injectable la plus proche peut être identifiée en tournant le sélecteur de dose sur le stylo ou peut être calculée comme suit :

1. Diviser la dose totale en mg par la dose par incrément
2. Arrondir au nombre entier le plus proche.
3. Multiplier par la dose par incrément.

Exemple :

Un patient doit recevoir 13,4 mg de concizumab à l'aide d'un stylo de 60 mg/1,5 mL :

1. 13,4 mg divisé par 0,4 mg/incrément = 33,5 incréments
2. 33,5 incréments sont arrondis à 34 incréments
3. 34 multiplié par 0,4 mg/incrément = 13,6 mg

13,6 mg est une dose qui peut être sélectionnée sur le stylo 60 mg/1,5 ml et c'est la dose injectable la plus proche de 13,4 mg.

### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont survenues avec Alhemo au cours des premières semaines de traitement, conduisant à l'hospitalisation et l'arrêt définitif du traitement.

Les patients doivent être informés des signes d'une réaction d'hypersensibilité aiguë.

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il convient de conseiller au patient d'arrêter l'utilisation d'Alhemo et de contacter son médecin, qui doit mettre en œuvre un traitement approprié.

#### Événements thromboemboliques

Quelques patients ayant des facteurs de risque thromboemboliques ont développé des événements thromboemboliques non fatals au cours des essais cliniques avec Alhemo, avec un schéma posologique différent et une utilisation concomitante élevée ou fréquente d'agents procoagulants pour traiter leurs hémorragies intercurrentes. Les facteurs de risques contribuant à la survenue de ces événements sont une combinaison des facteurs de risque thromboembolique et l'utilisation de doses élevées ou fréquentes de traitement contre les hémorragies intercurrentes (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par Alhemo doivent être informés des signes et symptômes d'un événement thromboembolique et surveillés afin d'en déceler la survenue éventuelle. En cas de suspicion d'événement thromboembolique, le traitement par Alhemo doit être interrompu, des investigations complémentaires doivent être menées et un traitement médical approprié doit être initié.

Pour les patients à haut risque d'événements thromboemboliques, il convient de déterminer si le bénéfice potentiel du traitement par Alhemo l'emporte sur le risque potentiel.

Dans les situations où le facteur tissulaire est surexprimé (p. ex. maladie athérosclérotique avancée, blessure par écrasement, cancer ou septicémie), il peut y avoir un risque d'événements thromboemboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Dans ces situations, le bénéfice potentiel du traitement par Alhemo doit être évalué en prenant en compte le risque associé à ces complications.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique n'a été conduite sur les interactions médicamenteuses.

Une étude de toxicité des interactions médicamenteuses a été conduite chez des singes cynomolgus traités par concizumab. Aucun signe de thrombose ou autre effet indésirable n'a été observé chez les singes normo-coagulants lors de l'utilisation de trois doses consécutives allant jusqu'à 1 mg/kg de rFVIIa en association avec concizumab à l'état d'équilibre, voir rubrique 5.3.

Des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *ex vivo* ont été réalisées avec des traitements par rFVIIa, CCPa, rFVIII ou rFIX dans le sang de patients hémophiles sous traitement prophylactique par Alhemo. Ces études n'ont pas suggéré d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes.

Pour les recommandations concernant l'utilisation d'agents by-passants pour le traitement d'épisodes hémorragiques intercurrents chez des patients recevant une prophylaxie par Alhemo, voir la rubrique 4.2.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer recevant Alhemo doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement par Alhemo et jusqu'à 7 semaines après la fin du traitement. Les bénéfices et les risques thromboemboliques du type de contraceptif utilisé doivent être évalués par le médecin traitant.

### Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation d'Alhemo chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec le concizumab. Il n'est pas établi si Alhemo peut entraîner des dommages sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Alhemo ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Il n'a pas été établi que le concizumab soit excrété dans le lait maternel. Il est connu que les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours après la naissance, puis diminuent à de faibles concentrations peu de temps après ; par conséquent, un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu pendant cette courte période. Par la suite, Alhemo pourra être utilisé pendant l'allaitement en cas de nécessité clinique.

### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité, voir rubrique 5.3. Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'être humain. Par conséquent, l'effet d'Alhemo sur la fertilité masculine et féminine est inconnu.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Alhemo n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global d'Alhemo est basé sur les données des essais cliniques.

Les effets indésirables les plus graves dans les études cliniques portant sur Alhemo étaient les événements thromboemboliques (0,9 %) et l'hypersensibilité (0,3 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur les données regroupées des essais cliniques NN7415-4159 (phase 1b), NN7415-4310 (phase 2), NN7415-4255 (phase 2), NN7415-4311 (phase 3) et NN7415-4307 (phase 3), dans lesquels un total de 320 patients de sexe masculins atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs et d'hémophilie B avec et sans inhibiteurs ont reçu au moins une dose de concizumab en prophylaxie de routine. Au total, l'exposition a été de 411 patients-années.

Le tableau ci-dessous est conforme à la Classification des Systèmes d'Organes MedDRA (CSO et Terme Préféré). Les fréquences ont été déterminées conformément à la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (voir Tableau 2).

**Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans l'ensemble des essais cliniques conduits avec Alhemo**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
Affections vasculaires	Evènements thromboemboliques*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Très fréquent
---	-------------------------------	---------------

\*sur la base de 3 patients présentant des facteurs de risque thromboembolique dans les essais NN7415-4311 et NN7415-4307 signalés avec un schéma posologique différent et une utilisation concomitante élevée ou fréquente de coagulants pour traiter les hémorragies intercurrentes.

#### Description d'effets indésirables particuliers

##### *Réactions au site d'injection*

Des réactions au site d'injection ont été rapportées dans les essais cliniques en administration répétée. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient l'érythème au site d'injection (5,9 %), les ecchymoses au site d'injection (4,4 %) et l'hématome au site d'injection (4,1 %). La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité légère.

#### Population pédiatrique

78 des participants à l'essai clinique étaient des adolescents ( $\geq 12$  à  $< 18$  ans). Le profil de sécurité était similaire chez les patients adolescents et adultes et tel qu'attendu pour la catégorie d'âge. La sécurité et l'efficacité d'Alhemo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

## **4.9. Surdosage**

L'expérience est limitée concernant le surdosage en Alhemo. Des cas allant jusqu'à 5 fois la dose prévue ont été signalés sans conséquences cliniques. Un surdosage accidentel peut entraîner une hypercoagulabilité et les patients doivent contacter leur médecin pour une surveillance.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques ; code ATC : non encore attribué.**

#### **Mécanisme d'action**

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. Concizumab agit indépendamment du FVIII et du FIX.

#### *Valeurs biologiques augmentées des D-dimères et des fragments 1+2 de la prothrombine*

Des taux élevés de D-dimères et de fragments 1+2 de la prothrombine ont été rapportés dans les essais en administration répétée. La concentration plasmatique de concizumab est corrélée positivement avec les D-dimères et les fragments 1+2 de la prothrombine, ce qui témoigne de l'effet hémostatique du concizumab.

Aucune variation cliniquement significative n'a été observée au niveau du fibrinogène, de l'antithrombine et des plaquettes.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Dans l'essai NN7415-4311, la moyenne du TFPI libre (TFPI plasmatique non lié au concizumab) pour les patients sous prophylaxie par Alhemo a diminué de 87% dans les 24 heures suivant l'administration de la dose de charge de concizumab et la valeur est restée stable au cours du temps.

Concizumab a rétabli la capacité de génération de thrombine, comme en témoigne le pic de thrombine moyen situé dans l'intervalle de valeurs d'un plasma normal (26 – 147 nM), et 94 % des patients avec des valeurs maximales de thrombine dans l'intervalle de valeurs d'un plasma normal à 56 semaines.

### **Efficacité et sécurité clinique**

#### **Hémophiles A et B avec inhibiteurs (HAaI et HBaI) âgés de 12 ans et plus (NN7415-4311)**

L'essai NN7415-4311, était un essai de phase III, multinational, multicentrique, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la sécurité de concizumab dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez 91 adultes (58 HAaI et 33 HBaI) et 42 adolescents (22 HAaI et 20 HBaI) de sexe masculin avec une hémophilie A ou B avec inhibiteurs.

Cet essai comprenait 4 bras, dont deux bras non randomisés :

- Bras 1 et 2 : 52 patients, précédemment traités à la demande, ont été randomisés pour ne recevoir aucune prophylaxie (bras 1 : traitement à la demande par agents by-passants) ou pour recevoir une prophylaxie par Alhemo (bras 2)
- Bras 3 et 4 : 81 patients supplémentaires (53 HAaI et 28 HBaI) traités par Alhemo en prophylaxie.

Les participants de l'étude étaient des patients âgés de plus de 12 ans avec un poids corporel >25 kg atteint d'hémophilie congénitale A ou B quelle que soit la sévérité et avec un antécédent documenté d'inhibiteurs ( $\geq 0.6$  UB). Les patients inclus dans l'essai devaient avoir eu une prescription ou avoir eu besoin d'un traitement par des agents by-passant dans les dernières 24 semaines avant le screening. Le schéma posologique de l'essai était similaire à celui du RCP.

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'effet de la prophylaxie par Alhemo à l'absence de prophylaxie (traitement à la demande avec des agents by-passants) sur la réduction du nombre d'épisodes hémorragiques chez les patients adultes et adolescents atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs (voir tableau 3). 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 Alhemo versus les patients sans prophylaxie. Une analyse complémentaire incluant toutes les informations disponibles suivant le principe ITT montre un rapport ABR estimé à 0,20 (IC 95% [0,09 ; 0,45],  $p < 0,001$ ).

De plus, le nombre de patients sans hémorragie a été calculé.

Les ABR médians et le nombre de patients sans aucune hémorragie sont présentés dans le Tableau 3.

L'efficacité a aussi été évaluée quand tous les patients des bras 2, 3 et 4 ont terminé au moins 56 semaines de traitement, et les résultats concordaient avec ceux présentés dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Taux de saignements annualisé (ABR) avec la prophylaxie par Alhemo versus aucune prophylaxie chez des patients hémophiles A et B avec inhibiteurs âgés de  $\geq 12$  ans (NN7415-4311, bras 1 et 2)**

	<b>HAaI et HBaI prophylaxie par Alhemo N = 33</b>	<b>HAaI et HBaI pas de prophylaxie N = 19</b>	<b>Ratio ABR [IC 95%]</b>
<b>Hémorragies spontanées et traumatiques traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC 95%]	1,7 [1,01; 2,87]	11,8 [7,03; 19,86]	0,14 [0,07; 0,29] P < 0,001
ABR médian	0,00	9,76	
# patients avec 0 saignement et ayant terminé 24 semaines de traitement (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# patients avec 0 saignement et n'ayant pas terminé 24	4 (12,1%)	1 (5,3%)	

semaines de traitement (%)			
<b>Hémorragies articulaires traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC 95%]	1,4 [0,77; 2,46]	9,1 [5,13; 16,05]	0,15 [0,07; 0,32]
<b>Hémorragies au niveau des articulations cibles traitées</b>			
ABR moyen estimé [IC 95%]	0,5 [0,07; 3,76]	2,5 [0,54; 11,91]	0,21 [0,04; 1,17]

# - Nombre de; HAaI – Hémophilie A avec inhibiteurs ; HBaI – Hémophilie B avec inhibiteurs ; ABR – taux de saignement annualisé ; Les définitions des saignements étaient conformes aux critères de la Fédération mondiale de l'hémophilie.

L'efficacité a été évaluée chez les patients hémophiles A et B avec inhibiteurs lorsque tous les patients des bras 1 et 2 avaient terminé la partie principale de l'essai (au moins 24 ou au moins 32 semaines, respectivement), en comparant le nombre d'épisodes hémorragiques traités entre Alhemo prophylaxie (bras 2) et pas de prophylaxie (bras 1).

Les ABR moyens estimés et les ratios ABR associés sont basés sur une régression binomiale négative avec le nombre de saignements du patient analysé en fonction du schéma thérapeutique randomisé, du type d'hémophilie (HAaI ou HBaI) et de la fréquence des saignements (<9 ou ≥ 9 épisodes hémorragiques au cours des 24 dernières semaines avant le dépistage) et le logarithme de la durée de la période d'observation inclus comme décalage dans le modèle. Le modèle est basé sur tous les patients randomisés et tient compte de l'utilisation d'un traitement auxiliaire. Le modèle statistique pour les saignements articulaires cibles traités n'est ajusté que pour les patients ayant des articulations cibles.

### **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été étudiées dans le cadre d'un essai clinique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des essais avec Alhemo dans la population pédiatrique de moins de 12 ans, conformément à EMEA-002326-PIP04-20 (décision EMA P/0371/2021) (voir rubrique 4.2 pour information à usage pédiatrique).

### **Traitement des hémorragies intercurrentes dans le cadre des essais cliniques**

En suivant le schéma d'administration d'Alhemo et les recommandations relatives aux hémorragies intercurrentes en rubrique 4.2, les hémorragies ont été traitées de manière sûre et efficace sans aucun événement thromboembolique observé. La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante du schéma posologique d'Alhemo en prophylaxie et du traitement des hémorragies intercurrentes ont été confirmées dans l'essai NN7415-4311. Un total de 408 épisodes hémorragiques ont été traités avec NovoSeven (majorité) et FEIBA (≥ 56 semaines pour les bras de traitement Alhemo). Aucun événement thromboembolique n'est survenu après le redémarrage de l'essai.

### **Immunogénicité**

Pendant les périodes de traitement des essais NN7415-4159 (11 semaines), NN7415-4310 et NN7415-4255 (≥ 76 semaines), NN7415-4311 (≥ 56 semaines pour les bras de traitement Alhemo) et NN7415-4307 (≥ 32 semaines pour le bras de traitement Alhemo), 68 des 320 patients traités par Alhemo (21,3 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-concizumab, dont 17 patients (5,3 %) ont été testés positifs pour les anticorps neutralisants in vitro. Chez 1 (1,5 %) des 68 patients testés positifs pour les anticorps anti-concizumab, les anticorps neutralisants in vitro sont apparus en même temps que la restauration des niveaux de TFPI libre. Chez les 67 patients restants (98,5 %), aucun effet cliniquement significatif des anticorps n'a été identifié sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la sécurité ou l'efficacité d'Alhemo.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Les études pharmacocinétiques ont montré que l'exposition systémique au concizumab, mesurée par l'ASC (aire sous la courbe) et le  $C_{max}$ , a augmenté de manière plus que proportionnelle à la dose. Ce comportement pharmacocinétique non linéaire est causé par un phénomène d'élimination liée à la cible (target-mediated drug disposition, TMDD) qui se produit lorsque concizumab se lie au TFPI ancré aux cellules endothéliales, avec l'élimination consécutive du complexe médicament-cible. Il s'agit d'un processus saturable et l'ampleur de l'élimination du concizumab par TMDD est déterminée par la quantité de TFPI ancré aux cellules endothéliales. Cela entraîne une élimination rapide/clairance élevée aux concentrations faibles de concizumab (quand la voie non linéaire est dominante) et une élimination plus lente/clairance plus faible aux concentrations plus élevées du médicament (quand la voie linéaire est dominante).

L'exposition au concizumab était comparable entre les hémophiles A et B avec inhibiteurs.

La moyenne géométrique des concentrations de concizumab à l'état d'équilibre à la semaine 24 est présentée dans le Tableau 4. Les concentrations plasmatiques pré-dose (résiduelles) sont restées stables tout au long des 56 semaines de traitement.

**Tableau 4 : Concentrations de concizumab à l'état d'équilibre pendant l'intervalle de 24 heures entre deux administrations à la semaine 24 (NN7415-4311)**

Paramètres	Toutes les doses d'entretien N = 99*
C <sub>max,ee</sub> (ng/mL), moyenne géométrique (CV)	1 167,1 (1,3)
C <sub>résiduelle,ee</sub> (ng/mL), moyenne géométrique (CV)	665,4 (2,2)
Ratio C <sub>max</sub> / C <sub>résiduelle</sub> , moyenne (ET)	2,2 (5,2)

C<sub>max,ee</sub> = concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre.  
C<sub>résiduelle,ee</sub> = concentration plasmatique pré-dose (résiduelle) à l'état d'équilibre.  
\*Suivant le schéma d'administration d'Alhemo.

### **Absorption**

Après une injection sous-cutanée (SC) unique de 0,05–3 mg/kg de concizumab à des sujets sains et hémophiles, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de concizumab (t<sub>max</sub>) allait de 8 à 99 heures (4,1 jours).

### **Biotransformation**

Concizumab est un anticorps, et comme les autres grosses protéines, il est principalement catabolisé par protéolyse lysosomale en acides aminés, qui sont ensuite excrétés ou réutilisés par l'organisme. Le concizumab devrait suivre cette voie catabolique à la fois pour la voie d'élimination non linéaire via la TMDD et pour la voie d'élimination linéaire via la liaison au récepteur Fc qui est fréquente pour les anticorps.

### **Élimination**

Les voies linéaire et non linéaire contribuent à l'élimination du concizumab. Chez des sujets sains et hémophiles ayant reçu une dose SC unique de 0,25–3 mg/kg, on a mesuré une demi-vie terminale allant de 39 heures (1,6 jour) à 195 heures (8,1 jours). À l'état d'équilibre, quand l'élimination linéaire devient dominante, la demi-vie totale peut être plus longue.

### **Populations particulières**

#### *Âge*

L'âge n'a eu aucun effet sur l'exposition au concizumab chez les patients hémophiles A ou B avec inhibiteurs, comprenant des patients âgés de 12 à 61 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques du concizumab n'a été réalisée. Sur les 112 patients traités par Alhemo dans l'essai NN7415-4311, 5 patients étaient atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) au moment de l'administration de la dose de charge. Aucun impact sur l'exposition au concizumab n'a été observé.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude spécifique sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques d'Alhemo n'a été réalisée. Sur les 112 patients traités par Alhemo dans l'essai NN7415-4311, 4 patients présentaient une élévation des enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT ≥ 1,5 x LSN) au moment de l'administration de la dose de charge. Aucun impact sur l'exposition au concizumab n'a été observé.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée.

Une formation de thrombus induite pharmacologiquement a été observée dans une étude de toxicologie de 52 semaines conduite chez le singe cynomolgus avec des doses sous-cutanées ≥ 1 mg/kg/jour (correspondant à 300 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>).

### **Carcinogénicité**

Aucune étude chez l'animal visant à évaluer le potentiel carcinogène du concizumab, ni aucune étude visant à déterminer les effets du concizumab sur la génotoxicité n'a été réalisée.

## Fertilité

Dans une étude de toxicité de 26 semaines conduite chez des singes cynomolgus mâles et femelles sexuellement matures avec des doses sous-cutanées allant jusqu'à 9 mg/kg/jour (correspondant à 3 400 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>), concizumab n'a pas affecté la fertilité (taille des testicules, fonctionnalité spermatique ou durée du cycle menstruel) et n'a pas causé de modifications au niveau des organes génitaux des mâles ou des femelles.

## Tératogénicité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets indésirables potentiels du concizumab sur le développement embryo-fœtal.

## Interaction médicamenteuse

Dans une étude de toxicité des interactions médicamenteuses de 28 jours conduite chez des singes cynomolgus avec une administration quotidienne de 1 mg/kg de concizumab pour atteindre l'état d'équilibre, trois doses intraveineuses consécutives de rFVIIa allant jusqu'à 1 mg/kg ont été administrées à intervalles de 2 heures aux animaux recevant concizumab. Aucune anomalie n'a été observée à une exposition au concizumab correspondant à 200 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC<sub>0-24h</sub>.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorhydrate de L-Arginine  
L-Histidine  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Polysorbate 80  
Phénol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans

Avant la première utilisation : À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après la première utilisation : À conserver pendant 4 semaines maximum à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur.

La stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à 30 °C ou au réfrigérateur. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé un maximum de 28 jours, à une température ne dépassant pas 30 °C ou au réfrigérateur. Les autres durées et conditions de stockage pendant l'utilisation sont à la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver le stylo avec son capuchon pour protéger la solution de la lumière.

Conserver le stylo sans aiguille fixée, pour garantir une administration exacte et empêcher toute contamination, infection ou fuite.

Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement du réfrigérateur.

Alhemo doit être protégé de la chaleur et de la lumière et ne doit pas être exposé à la lumière directe du soleil.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alhemo se présente en stylo prérempli multidose portable non rechargeable, composé d'une cartouche en verre scellée de 1,5 mL dans un stylo injecteur, contenant des composants en plastique et des ressorts métalliques. La cartouche est fermée à son extrémité inférieure avec un disque en caoutchouc et à son extrémité supérieure avec un disque en caoutchouc laminé scellé avec un capuchon en aluminium. Les disques en caoutchouc ne sont pas en latex de caoutchouc naturel.

Le stylo prérempli est conditionné dans une boîte. Alhemo est disponible dans les présentations suivantes (boîte de 1 stylo prérempli), le bouton de dose et le porte-cartouche du stylo injecteur ayant un code couleur correspondant au dosage :

- 60 mg/1,5 mL (marron) : 1 stylo par boîte.
- 150 mg/1,5 mL (doré) : 1 stylo par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les aiguilles d'injection ne sont pas incluses. Il est recommandé d'utiliser Alhemo avec des aiguilles NovoFine Plus ou NovoFine ayant un calibre de 32 G et une longueur de 4 mm. Si des aiguilles d'une longueur de plus de 4 mm sont utilisées, il conviendra de recourir à des techniques d'injection minimisant le risque d'injection intramusculaire ; comme par exemple injecter dans un pli cutané de manière relâché.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il est conseillé aux patients de lire très attentivement les instructions d'utilisation avant d'utiliser le stylo d'Alhemo. Les instructions d'utilisation du stylo d'Alhemo sont fournies dans la boîte.

Lorsque le stylo est vide, il doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le stylo d'Alhemo ne doit pas être rempli à nouveau.

Pour réduire le risque de piqûre d'aiguille, les aiguilles doivent être immédiatement éliminées conformément à la réglementation en vigueur. L'emballage du produit (boîte et notice) est recyclable.

Les enfants et les patients de maigre corpulence doivent être informés de l'utilisation de techniques d'injection minimisant le risque d'injection intramusculaire, comme par exemple injecter dans un pli cutané de manière lâché.

Alhemo doit se présenter sous la forme d'un liquide clair à légèrement opalescent, incolore à légèrement jaune et pratiquement exempt de particules visibles, qui peuvent contenir des particules de protéines translucides à blanches. Ne pas utiliser si la solution présente une coloration anormale.

Le stylo d'Alhemo ne doit être utilisé que par une seule personne.

Il est conseillé aux patients de jeter les aiguilles d'injection après chaque injection. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

**NOVO NORDISK**  
10-12 COURS MICHELET  
92800 PUTEAUX  
FRANCE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- Alhemo 60mg/1.5mL : 34009 589 039 5 3
- Alhemo 150mg/1.5mL : 34009 589 039 6 0

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.