
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [ALHEMO® - concizumab]

Rapport n°1 Période du 14 septembre 2023 au 24 avril 2024

1- Introduction

La Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré le 14 septembre 2023 une autorisation d'accès précoce (AP) pour le médicament ALHEMO® (concizumab) 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) et ALHEMO® (concizumab) 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL) solution injectable en stylo prérempli, après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, à Novo Nordisk France. L'indication concernée par l'AP est :

« 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-facteur VIII, en dernier recours
- atteints d'hémophilie B ayant développé des inhibiteurs anti-facteur IX, en dernier recours ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 27 novembre 2023.

Ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, des demandes d'accès au traitement ont été reçues pour 7 patients et 5 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD (une DAT a été annulée (doublet de patient) et une a été refusée car le patient était âgé de moins de 12 ans).

Parmi les 5 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 4 d'entre eux (soit 80,0 % des patients inclus). Ces 4 patients sont donc considérés comme patients exposés au traitement. Pour un patient, aucune donnée confirmant l'administration du traitement n'a été reçue.

La durée médiane de suivi pour les 4 patients exposés était de 1,3 mois [min : 0,2 – max : 2,3]

Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période (N=5)
Age (ans)	N	5
	Moyenne ± ET	22,0 ± 9,0
	Médiane	20,0
	Q1 ; Q3	16,0 ; 25,0
	Min. ; Max.	13,0 ; 36,0
	Manquant	0
Ages (en classes)	[18 ; 40[3 (60,0%)
	[12 ; 18[2 (40,0%)
Sexe	Masculin	5 (100%)
Poids (kg)	N	5
	Moyenne ± ET	71,4 ± 25,8
	Médiane	76,0
	Q1 ; Q3	56,0 ; 81,0
	Min. ; Max.	38,0 ; 106,0
	Manquant	0

Caractéristiques de la maladie

Histoire de la maladie

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie - Patients inclus

Variable(s)		Période (N=5)
Diagnostic d'hémophile A / hémophile B	Hémophile B avec inhibiteurs anti-FIX	5 (100%)
	Hémophile A avec inhibiteurs anti-FVIII	0 (0,0%)
Age au diagnostic de la maladie (en classe)	Diagnostic après l'âge de deux ans	1 (33.3%)
	Diagnostic avant l'âge de deux ans	2 (66.7%)
	Manquant	2
Age au diagnostic de la maladie	2 Ans	1 (20%)
	0 Mois	1 (20%)
	15 Mois	1 (20%)
Degré de sévérité de l'hémophilie	Sévère (<1%)	5 (100%)

Variable(s)		Période (N=5)
Ancienneté de la découverte des inhibiteurs (ans)	N	5
	Moyenne ± ET	15,56 ± 9,24
	Médiane	11,70
	Q1 ; Q3	9,40 ; 18,90
	Min. ; Max.	7,6 ; 30,2
	Manquant	0
Titre maximum historique de l'inhibiteur réalisé (en Unité Bethesda (UB))	N	5
	Moyenne ± ET	108,4 ± 99,5
	Médiane	70,0
	Q1 ; Q3	40,0 ; 185,0
	Min. ; Max.	7,0 ; 240,0
	Manquant	0
Titre maximum historique de l'inhibiteur réalisé (en UB)	7	1 (20,0%)
	40	1 (20,0%)
	70	1 (20,0%)
	185	1 (20,0%)
	240	1 (20,0%)
Ancienneté du dernier dosage des inhibiteurs (mois)	N	5
	Moyenne ± ET	13,5 ± 25,7
	Médiane	1,3
	Q1 ; Q3	0,6 ; 6,0
	Min. ; Max.	0,3 ; 59,2
	Manquant	0
Résultat du dernier dosage de l'inhibiteur réalisé (UB)	N	5
	Moyenne ± ET	0,6 ± 0,5
	Médiane	1,0
	Q1 ; Q3	0,0 ; 1,0
	Min. ; Max.	0,0 ; 1,0
	Manquant	0
Résultat du dernier dosage de l'inhibiteur réalisé (UB) (en classe)	0*	2 (40,0%)
	1	3 (60,0%)

**Pour 2 patients, seule la partie entière de la valeur a été saisie au moment de leur création dans la base de données. Des queries sont en cours pour récolter la valeur décimale du dosage de l'inhibiteur.*

Profil hémorragique

Tableau 3 : Profil hémorragique des patients inclus

Variable(s)		Période (N=5)
Nombre total d'épisodes hémorragiques / 24 dernières semaines	N	5
	Moyenne ± ET	2,8 ± 2,3
	Médiane	2,0
	Q1 ; Q3	2,0 ; 4,0
	Min. ; Max.	0,0 ; 6,0
	Manquant	0
Nombre total d'épisodes hémorragiques traités/ 24 dernières semaines	N	5
	Moyenne ± ET	2,0 ± 2,1
	Médiane	2,0
	Q1 ; Q3	0,0 ; 3,0
	Min. ; Max.	0,0 ; 5,0
	Manquant	0
Nombre total d'hémarthroses traitées	N	4
	Moyenne ± ET	10,5 ± 13,0
	Médiane	6,5
	Q1 ; Q3	1,5 ; 19,5
	Min. ; Max.	0,0 ; 29,0
	Manquant	1
Nombre d'hémarthroses sur les articulations majeurs (genou, coude, cheville, hanche, épaule)	N	4
	Moyenne ± ET	10,3 ± 12,6
	Médiane	6,5
	Q1 ; Q3	1,5 ; 19,0
	Min. ; Max.	0,0 ; 28,0
	Manquant	1
Nombre d'articulations cibles	N	5
	0	3 (60,0%)
	1	1 (20,0%)
	2	1 (20,0%)
Articulations cibles*	N	2
	Genou	1 (50,0%)
	Genou + Coude	1 (50,0%)

Antécédents

Aucun patient inclus n'a reçu d'induction de la tolérance immune.

Tableau 4 : Antécédents des patients inclus

Variable(s)		Période (N=5)
Réaction anaphylactique au facteur IX	Non	2 (40,0%)
	Oui	3 (60,0%)
Ancienneté de la réaction anaphylactique au facteur IX (mois)	N	2
	Moyenne \pm ET	222,9 \pm 79,1
	Médiane	222,9
	Q1 ; Q3	167,0 ; 278,8
	Min. ; Max.	167,0 ; 278,8
	Manquant	1
Réaction anaphylactique au facteur FVIII	Non	5 (100%)
Antécédents d'insuffisance rénale	Non	5 (100%)
Antécédents cardio-vasculaires	Non	4 (80,0%)
	Oui	1 (20,0%)
Antécédents thromboemboliques artériels	Non	5 (100%)
Antécédents thromboemboliques veineux	Non	5 (100%)

Traitements antérieurs reçus pour l'hémophilie

Tous les patients inclus avaient précédemment reçu des traitements pour l'hémophilie (des agents by-passant et des concentrés de facteur).

Tableau 5 : Traitements antérieurs reçus pour l'hémophilie-Patients inclus

Traitements pour l'hémophilie		Total N=5	
		n traitements	n (%) patients
Agent by-passant	Total	12	5 (100%)
	Novoseven	7	5 (100%)
	Feiba	4	3 (60,0%)
	Autoplex	1	1 (20,0%)
Concentré de facteur	Total	6	5 (100%)
	Betafact	3	3 (60,0%)

	Alprolix	1	1 (20,0%)
	Benefix	1	1 (20,0%)
	Fix sans précision	1	1 (20,0%)
Autre	Total	1	1 (20,0%)
	Concizumab*	1	1 (20,0%)
TOTAL		19	5 (100%)

*Un patient avait reçu du concizumab dans le cadre de l'accès compassionnel.

Tableau 6 : Détails des traitements antérieurs reçus pour l'hémophilie-Patients inclus

Patient	Traitement pour l'hémophilie	Nom de traitement pour l'hémophilie	Raison de l'arrêt	En prophylaxie ou à la demande	Durée de traitement pour l'hémophilie (mois)
Patient 1	Agent by-passant	Autoplex	Inconnue	À la demande	11
	Agent by-passant	Novoseven	Inconnue	À la demande	265,8
	Concentré de facteur	FIX sans précision	Inhibiteur	À la demande	11,9
Patient 2	Agent by-passant	Feiba	Efficacité insuffisante	En prophylaxie	67,4
	Agent by-passant	Novoseven	Efficacité insuffisante	En prophylaxie	9,4
	Agent by-passant	Feiba	Efficacité insuffisante	En prophylaxie	0,7
	Concentré de facteur	Betafact	Efficacité insuffisante	En prophylaxie	2,5
Patient 3	Agent by-passant	Novoseven	-	À la demande	-
	Agent by-passant	Feiba	Choc anaphylactique	À la demande	-
	Agent by-passant	Novoseven	-	En prophylaxie	-
	Concentré de facteur	Betafact	Apparition d'un inhibiteur	En prophylaxie	10,9
Patient 4	Agent by-passant	Novoseven	-	En prophylaxie	-
	Agent by-passant	Feiba	Syndrome néphrotique	En prophylaxie	25,8
	Agent by-passant	Novoseven	-	À la demande	-
	Concentré de facteur	BeneFIX	Syndrome néphrotique	En prophylaxie	48,9

Patient	Traitement pour l'hémophilie	Nom de traitement pour l'hémophilie	Raison de l'arrêt	En prophylaxie ou à la demande	Durée de traitement pour l'hémophilie (mois)
	Concentré de facteur	Alprolix	Inefficacité		2,7
Patient 5	Agent by-passant	Novoseven	-	À la demande	-
	Concentré de facteur	Betafact	Inefficacité et apparition d'un inhibiteur	À la demande	47,3

Tableau 7 : Durée cumulée des traitements pour l'hémophilie - Patients inclus

Variable(s)		Période (N=5)
Durée cumulée de traitement pour l'hémophilie : Concentré de facteur	N	5
	Moyenne ± ET	24,8 ± 22,8
	Médiane	11,9
	Q1 ; Q3	10,9 ; 47,3
	Min. ; Max.	2,5 ; 51,6
	Manquant	0
Durée cumulée de traitement pour l'hémophilie : Agent by-passant	N	3
	Moyenne ± ET	126,7 ± 132,5
	Médiane	77,5
	Q1 ; Q3	25,8 ; 276,8
	Min. ; Max.	25,8 ; 276,8
	Manquant	2

Comorbidités

Trois patients inclus (60,0 %) présentaient au moins une comorbidité à la demande d'accès au traitement.

Tableau 8 : Comorbidités chez les patients inclus

Variable(s)		Période Totale (N=5)
Au moins une comorbidité	Non	2 (40,0%)
	Oui	3 (60,0%)
Nombre de comorbidités	N	3
	1	2 (66,7%)
	2	1 (33,3%)
Comorbidités	Déficit somatotrope complet	1 (33,3%)
	Hypertension artérielle + Surpoids / Obésité	1 (33,3%)
	Surpoids / Obésité	1 (33,3%)

Traitements concomitants et/ou soins de support

Un total de 2 patients inclus avait reçu des traitements concomitants dont un patient recevait à la DAT de l'eptacog alfa activé.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par le présent rapport, 5 médecins, exerçant dans 3 centres de régions différentes, ont effectué au moins une demande d'accès au traitement. Parmi ces 5 médecins, 4 (80,0 %) étaient considérés comme actifs (au moins un patient inclus).

Tous les médecins actifs exerçaient dans des centres hospitaliers universitaires.

Parmi les 4 médecins actifs :

- 2 (50,0 %) étaient médecins biologistes
- 1 (25,0 %) était pédiatre
- 1 (25,0 %) était hématologue.

La distribution géographique des médecins actifs est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Distribution géographique des médecins actifs

Région	Nombre de médecins actifs (N=4)
Auvergne-Rhône-Alpes	2
Grand-Est	1
Île-de-France	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

Exposition au traitement

Sur cette période, parmi les 4 patients exposés, 3 pouvaient bénéficier d'une visite de suivi à 1 mois au moment du cut-off du rapport et 1 patient pouvait bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois.

Une fiche de suivi médical à 1 mois (M1) a été collectée pour 3 patients exposés. Aucune fiche de suivi médical à 3 mois (M3) n'a été collectée durant cette période.

Aucune modification majeure n'a été observée depuis la demande d'accès au traitement ni à l'initiation pour les 4 patients exposés ni à la visite de suivi M1 pour 3 patients exposés (1 DM).

Au suivi M1, 3 patients exposés ont été traités par Alhemo® (1 DM).

Aucune fiche de suivi M3 n'a été reçue au cours de la période, les données sur les résultats du dosage de concizumab étaient donc manquantes.

Interruption / arrêt de traitement

Au cours de la période, aucun patient n'a interrompu le traitement par Alhemo® (2 DM).

Les données disponibles montrent qu'il n'y a pas eu de modification ou d'interruption des traitements concomitants à l'initiation et à la visite de suivi M1.

Au cours de l'AP, aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté.

Posologie

Le schéma d'administration d'Alhemo® recommandé dans le cadre du PUT-RD, pour une première utilisation en prophylaxie, est le suivant :

- Une dose de charge de 1 mg/kg, en une seule fois
- Puis 0,20 mg/kg/jour pendant 4 semaines, à adapter si nécessaire dès réception du résultat du dosage de concizumab effectué après 4 semaines de traitement.

Pour 3 patients inclus (dont 2 exposés), la prescription d'Alhemo® était conforme au schéma posologique recommandé dans le cadre du PUT-RD.

Les deux autres patients étaient déjà traités par concizumab dans le cadre d'un AC et poursuivaient le traitement à la même dose que dans l'AC (0,20 mg/kg/jour pour un patient et 0,25 mg/kg/jour pour l'autre).

c. Données d'efficacité

L'analyse des données d'efficacité porte sur les patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été complétée.

Au cours de l'AP, une fiche de suivi M1 a été complétée pour 3 patients.

Sur la période concernée par ce rapport, aucun patient exposé n'a présenté d'épisode hémorragique depuis la dernière visite (2 DM). Par conséquent, aucun patient exposé n'a reçu de traitement, de chirurgie ou de geste invasif pour traiter les épisodes hémorragiques (2 DM).

Aucun effet indésirable ou situation particulière n'a été enregistré à l'initiation ou à la visite de suivi M1 (2 DM).

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans le PUT-RD par deux questionnaires spécifiques à l'hémophilie : Haem-A-QoL (≥ 17 ans) et Haem-QoL (adaptés à la classe d'âge entre 13 et 16 ans). Ces questionnaires sont collectés à l'initiation du traitement puis à chaque visite de suivi.

Questionnaire Haem-A-QoL

Au terme de la période couverte par ce rapport, les résultats étaient disponibles pour 2 patients exposés à l'initiation du traitement et au suivi M1.

Après 1 mois de traitement, le score moyen Haem-A-QoL était de $141,0 \pm 5,7$ contre $141,0 \pm 2,8$ à l'initiation.

En raison du faible nombre de patients évaluables, l'interprétation de l'évolution des dimensions de qualité de vie au cours du suivi est très limitée.

Questionnaire Haem-QoL

Aucun questionnaire Haemo-QoL n'a été reçu au cours de la période.

e. Données nationales de pharmacovigilance

L'analyse des données de pharmacovigilance présentée dans cette section est basée sur les effets indésirables (cas liés au concizumab). Elle contient les cas reçus entre le 14 septembre 2023 (date d'octroi de l'AP) et le 24 avril 2024 (date du cut-off). Les données présentées ont été reçues via la plateforme de l'AP, des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou directement par Novo Nordisk et incluent les données de patients inclus dans l'Accès Précoce qu'ils aient débuté le traitement en AC ou en AP.

Données recueillies sur la période concernée par ce rapport

Aucun cas de pharmacovigilance dans le cadre de la mise en œuvre du PUT-RD de l'AP Alhemo[®], ni aucun cas issu de EudraVigilance n'a été rapporté sur la période considérée.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié ou réévalué dans le cadre de l'AP.

Données internationales de pharmacovigilance issues du DSUR

Le dernier DSUR disponible couvre la période du 26 juillet 2023 au 31 mars 2024 ainsi que les données cumulées depuis le 26 juillet 2010.

Durant la période de référence, deux risques importants de sécurité ont été requalifiés suite à l'évaluation du PRAC du Plan de Gestion des Risque de concizumab :

- Le risque important identifié de « Réactions d'hypersensibilité » a été reclassé en risque identifié non important.
- Le signal d'« Événements thromboemboliques » a été reclassé en tant que risque identifié important.

Des mesures supplémentaires de minimisation des risques (guide pour les professionnels de santé, guide pour les patients/les aidants et carte d'alerte patient) ont été mises en place pour répondre au risque important d'événements thromboemboliques. Le risque est mentionné dans les protocoles d'étude clinique, les formulaires de consentement éclairé, la brochure

investigateur de concizumab et dans le « Compagny Core Data Sheet » dans les sections « Risques » et « Mises en garde et précautions d'emploi » et la section effets indésirables. Les mesures de minimisation des risques mises en place pour le risque d'événements thromboemboliques sont considérées comme suffisantes et aucune action supplémentaire n'est prévue.

Novo Nordisk surveille en permanence les données de sécurité de toutes les études cliniques sur le concizumab par le biais d'activités de pharmacovigilance de routine.

Dans le cas où de nouvelles informations apparaissent et modifient la compréhension de ce risque important d'événements thromboemboliques, Novo Nordisk prendra les mesures appropriées.

3- Conclusion

Ce premier rapport couvre la période allant du 14 septembre 2023 au 24 avril 2024, date butoir de fin de période du rapport.

Au cours de cette période, 7 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues et 5 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi les 5 patients inclus, des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 4 patients, soit 80,0 %. Ces patients sont considérés comme exposés au traitement.

L'âge médian des patients inclus était de 20 ans et 60,0 % des patients avaient un âge compris entre 18 et 40 ans. Tous les patients inclus présentaient une hémophilie B sévère avec des inhibiteurs anti-FIX dont 66,7 % étaient diagnostiquées avant l'âge de 2 ans (2 DM).

L'ancienneté médiane de découverte des inhibiteurs était de 11,7 ans [min : 7,6 – max : 30,2]. Le titre médian maximum historique des inhibiteurs réalisé était de 70 UB [min : 7,0 – max : 240,0]. Le nombre total médian d'épisodes hémorragiques survenus durant les 24 dernières semaines était de 2,0 [min : 0,0 – max : 6,0]. Une moyenne de $2,0 \pm 2,1$ des épisodes hémorragiques a été traitée durant les 24 dernières semaines. Le nombre médian d'hémarthroses survenues au niveau des articulations majeures était de 6,5 [min : 0,0 – max : 28,0].

Tous les patients inclus avaient précédemment reçu des traitements pour l'hémophilie (des agents by-passant et des concentrés de facteur). Aucun patient inclus n'a reçu une induction de la tolérance immune.

Pour 3 patients inclus (dont 2 exposés), la prescription d'Alhemo[®] était conforme au schéma posologique recommandé dans le cadre du PUT-RD. Les deux autres patients étaient déjà traités par concizumab dans le cadre d'un AC et poursuivaient le traitement à la même dose que dans l'AC (0,20 mg/kg/jour pour un patient et 0,25 mg/kg/jour pour l'autre).

Sur cette période, parmi les 4 patients exposés, 3 pouvaient bénéficier d'une visite de suivi à 1 mois au moment du cut-off du rapport et 1 patient pouvait bénéficier d'une visite de suivi à 3 mois. Une fiche de suivi médical à 1 mois (M1) a été collectée pour 3 patients exposés. Aucune fiche de suivi médical à 3 mois (M3) n'a été collectée durant cette période. La durée médiane de suivi des patients exposés dans l'AP était de 1,3 mois [min : 0,2 – max : 2,3].

Sur la période concernée par ce rapport, aucun patient exposé n'a présenté d'épisode hémorragique depuis la dernière visite (2 DM). Par conséquent, aucun patient exposé n'a reçu de traitement, de chirurgie ou de geste invasif pour traiter les épisodes hémorragiques (2 DM).

Concernant les données de la qualité de vie, après 1 mois de traitement, le score moyen Haem-A-QoL était de $141,0 \pm 5,7$ contre $141,0 \pm 2,8$ à l'initiation. En raison du faible nombre de patients évaluables, l'interprétation de l'évolution des dimensions de qualité de vie au cours du suivi est très limitée.

Concernant les données de sécurité, aucun cas de pharmacovigilance relié au traitement n'a été rapporté dans le cadre de l'accès précoce sur la période de ce rapport.

Deux risques importants de sécurité ont été requalifiés suite à l'évaluation du PRAC du Plan de Gestion des Risque de concizumab, durant la période de référence du DSUR :

- Le risque important identifié de « Réactions d'hypersensibilité » a été reclassé en risque identifié non important.
- Le signal d'«Événements thromboemboliques» a été reclassé en tant que risque identifié important.

Des mesures supplémentaires de minimisation des risques ont été mises en place pour limiter ce risque d'événement thrombo-embolique. Novo Nordisk surveille en permanence les données de sécurité de toutes les études cliniques sur le concizumab par le biais d'activités de pharmacovigilance de routine.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque du concizumab reste inchangé selon les données collectées à ce jour dans cet AP.