

Décision n°2023.0318/DC/SEM du 14 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ALHEMO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 14 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVO NORDISK pour la spécialité ALHEMO (concizumab), reçue le 31 mars 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 7 avril 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 12 avril 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 avril 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 9 juin, 28 juillet, 25 et 29 août 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 20 juillet, 24, 29 et 31 août 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 5 septembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 septembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ALHEMO (concizumab), dans l'indication « 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 (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours

- Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX ».

Le laboratoire NOVO NORDISK a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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 » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante. L'hémophilie est une maladie à transmission génétique liée à l'X due à un déficit en facteur de la coagulation, le facteur VIII pour hémophilie

A ou en facteur IX pour l'hémophilie B. Ce déficit en facteur de la coagulation entraîne des hémorragies spontanées ou prolongées. La gravité de ces manifestations dépend de leur localisation. Peu ou insuffisamment traitée, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant. La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. La prévalence de l'hémophilie B est estimée à environ 1/30 000 chez les hommes, davantage touchés par la maladie que les femmes.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue pour l'accès précoce dans la mesure où ALHEMO (concizumab) est destiné aux situations de dernier recours, correspondant aux situations où toutes les options thérapeutiques actuellement disponibles sont épuisées (échec, inéligibilité, intolérance) dont les agents by-passant FEIBA et NOVOSEVEN.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue, dans le contexte d'une maladie grave, rare et invalidante.
- Ce médicament est présumé innovant. C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité aux patients qui relèvent d'une prophylaxie au long cours mais actuellement traités à la demande car en situation de dernier recours, avec un impact potentiel sur la qualité de vie du fait des moindres saignements, et ce malgré un profil de tolérance marqué par une fréquence importante de réactions à l'injection. ALHEMO (concizumab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques issues de l'étude pivot EXPLORER 7 étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient en matière de diminution des saignements en comparaison à l'absence de prophylaxie. Il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

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

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

du laboratoire NOVO NORDISK

dans l'indication « 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 (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours,
- Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX, en dernier recours ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 14 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

concizumab

**ALHEMO
60 et 150 mg / 1,5mL**

Solution injectable en stylo prérempli

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Hémophilie A et B avec inhibiteurs
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

- « Prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans :
- Atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours,
 - Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX, en dernier recours. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Chez les patients porteurs d'une hémophilie A ou B, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement, après traumatisme ou chirurgie. La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. La prévalence de l'hémophilie B est estimée à environ 1/30 000 chez les hommes, davantage touchés par la maladie que les femmes.

La survenue d'un inhibiteur reste la complication la plus sévère redoutée actuellement. Elle se manifeste par une réponse clinique insuffisante. La répercussion clinique dépend du titre et de la réponse anamnétique de l'inhibiteur. Le phénotype hémorragique des patients avec inhibiteurs pourrait être plus élevé, les dégâts articulaires sont plus importants et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur. La survenue d'un inhibiteur chez le patient hémophile B se caractérise par ailleurs par l'association fréquente à une réaction de type allergique ou anaphylactique et peut se compliquer par la survenue d'un syndrome néphrotique lors d'une induction de tolérance immune. La survenue d'un inhibiteur est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères et survient en général dès les premières expositions au FVIII ou FIX et donc chez les jeunes enfants atteints.

En l'absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d'hémarthroses au sein d'une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d'un handicap moteur très invalidant.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue pour l'accès précoce dans la mesure où ALHEMO (concizumab), solution injectable en stylo pré-rempli, est destiné à traiter une maladie grave, rare, et invalidante dans les situations de dernier recours, correspondant aux situations où toutes les options thérapeutiques actuellement disponibles sont épuisées (échec, inéligibilité, intolérance) dont les agents by-passant FEIBA (CCPa) et NOVOSEVEN (rFVIIa)).

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue, dans le contexte d'une maladie grave, rare et invalidante, et au regard données cliniques disponibles.

ALHEMO (concizumab), solution injectable en stylo prérempli, dans l'indication considérée est susceptible d'être innovant :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité aux patients qui relève d'une prophylaxie au long cours mais actuellement traités à la demande car en situation de dernier recours, avec un impact potentiel sur la qualité de vie du fait des moindres saignements, et ce malgré un profil de tolérance marqué par une fréquence importante de réactions à l'injection (injection SC quotidienne) et le risque thromboembolique potentiel ;
- il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques issues de l'étude pivot EXPLORER 7 étayant la présomption d'un

- bénéfice pour le patient en termes de diminution des saignements en comparaison à l'absence de prophylaxie.
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	8
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2	Prise en charge actuelle	9
2.3	Couverture du besoin médical	13
3.	Synthèse des données	13
3.1	Données disponibles	13
3.2	Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1	Etude de phase III EXPLORER 7	14
3.3	Profil de tolérance	27
3.3.1	Données issues de l'étude Explorer 7	27
3.3.2	Evénements d'intérêt particulier	29
3.4	Données d'utilisation	32
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	32
3.6	Programme d'études	33
4.	Discussion	34
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	38
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	38
5.2	Absence de traitement approprié	39
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	39
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	39
5.5	Recommandations	39
6.	Annexes	40

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	concizumab (code ATC : B02BX - Antihémorragique) ALHEMO 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo (Code UCD : 3 400 890009447) ALHEMO 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo prérempli – B/1 stylo (Code UCD : 3 400 890009430)
Laboratoire	Novo Nordisk (exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours ; – Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament le périmètre de la demande (date : 05/09/2023) : « 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 ».
AMM	La spécialité concizumab ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée à l'EMA le 5 janvier 2023 dans l'indication suivante : « en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant : – une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs du FVIII, âgés de ≥ 12 ans. – une hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) avec inhibiteurs du FIX, de tout âge. »
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statut particulier Dans l'indication « prophylaxie chez des patients atteints d'hémophilie B sévère avec inhibiteurs du FIX en situation d'impasse thérapeutique » : – ATU nominative depuis novembre 2020 (1 patient traité et renouvelé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel très précoce) ; – Accès compassionnel très précoce depuis janvier 2022 (3 patients traités)

Posologie dans l'indication évaluée	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. <table border="1" data-bbox="448 600 1441 846"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dose d'entretien selon concentration plasmatique du concizumab à 4 semaines</th></tr> <tr> <th>Concentration plasmatique de concizumab</th><th>Dose d'entretien quotidienne</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 200 ng/mL</td><td>0,25 mg/kg</td></tr> <tr> <td>200 – 4 000 ng/mL</td><td>0,20 mg/kg</td></tr> <tr> <td>> 4 000 ng/mL</td><td>0,15 mg/kg</td></tr> </tbody> </table> Tableau 1. Dose d'entretien individuelle basée sur la concentration plasmatique de concizumab La dose d'entretien individuelle dépend du dosage de la concentration plasmatique de concizumab. 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. Toutes les doses sont administrées par injection sous-cutanée. Pour plus de précision, se référer au RCP.	Dose d'entretien selon concentration plasmatique du concizumab à 4 semaines		Concentration plasmatique de concizumab	Dose d'entretien quotidienne	< 200 ng/mL	0,25 mg/kg	200 – 4 000 ng/mL	0,20 mg/kg	> 4 000 ng/mL	0,15 mg/kg
Dose d'entretien selon concentration plasmatique du concizumab à 4 semaines											
Concentration plasmatique de concizumab	Dose d'entretien quotidienne										
< 200 ng/mL	0,25 mg/kg										
200 – 4 000 ng/mL	0,20 mg/kg										
> 4 000 ng/mL	0,15 mg/kg										
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé (IgG4) anti-inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). 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.										
Mécanisme d'action	Concizumab se lie au TFPI qui lui-même ne peut plus inhiber le facteur Xa. L'activité accrue du Xa prolonge la phase d'initiation de la coagulation ce qui augmente la production de thrombine.										
Information au niveau international	Des demandes d'AMM ont été soumises dans différents pays en août 2022 (Etats-Unis, Japon, Suisse, Australie) dont une en Europe, et sont en cours d'évaluation. Au Canada : AMM obtenue le 10/03/2023 dans le traitement de l'hémophilie B et le 26/07/2023 dans l'hémophilie A avec inhibiteurs, à partir de 12 ans.										

	Aux Etats-Unis : en mai 2023, la FDA a demandé au laboratoire de fournir des données additionnelles concernant la surveillance et la posologie du traitement ainsi que sur le processus de production.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 6 septembre 2023 – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹

Description de la maladie

L'hémophilie est une maladie à transmission génétique liée à l'X due à un déficit en facteur de la coagulation, le facteur VIII pour hémophilie A (HA) ou en facteur IX pour l'hémophilie B (HB). Ce déficit en facteur de la coagulation entraîne des hémorragies spontanées ou prolongées. Elle survient quasi exclusivement chez les garçons. Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 %

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La sévérité clinique de l'hémophilie congénitale dépend du taux plasmatique en facteur déficitaire : sévère (<1 UI/dL), modérée (1-5 UI/dL) ou mineure (6-40 UI/dL).

Les manifestations hémorragiques caractéristiques de l'hémophilie sont les hémarthroses (70 à 80 %) et les hématomes (10 à 20 %), mais les patients hémophiles (PH) peuvent également avoir des saignements cutanéomuqueux, digestifs (5 à 10 %) et intracrâniens (< 5 %). La gravité de ces manifestations dépend de leur localisation, du risque vital encouru et du risque de complications fonctionnelles secondaires. Peu ou insuffisamment traitée, 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.

Les manifestations hémorragiques sont identiques qu'il s'agisse d'une hémophilie A ou B. Le risque hémorragique et notamment de survenue de manifestations spontanées, est inversement corrélé au taux de facteur en circulation. Les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser. Jusqu'à ce jour, l'existence d'un inhibiteur, qui n'influence pas la fréquence des saignements, représente un facteur péjoratif dans la prise en charge des épisodes hémorragiques.

L'évolution de l'hémophilie sévère non traitée est mortelle dans l'enfance ou l'adolescence. Peu ou insuffisamment traitée, la répétition des hémarthroses et des hématomes aboutit à un handicap moteur très invalidant associant raideurs, déformations articulaires et paralysies. L'évolution est d'autant plus favorable que le patient reçoit une thérapie substitutive précoce et bien adaptée à sa situation clinique. Quelle que soit la sévérité de l'hémophilie, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement interne, après traumatisme (notamment crânien ou abdominal) ou chirurgie, si des mesures appropriées ne sont pas mises en œuvre pour contrôler le saignement.

Une des complications majeures du traitement par facteur de coagulation est l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur administré, rendant inefficace le traitement conventionnel et augmentant la morbi-mortalité¹. La répercussion clinique dépend du titre et de la réponse anamnétique de l'inhibiteur. **Cette complication a un impact majeur en termes de pronostic vital, fonctionnel et de qualité de vie**, avec un phénotype hémorragique qui pourrait être plus élevé, des dégâts articulaires qui sont plus importants et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur. La survenue d'un inhibiteur chez le patient hémophile B se caractérise par ailleurs par l'association fréquente à une réaction de type allergique ou anaphylactique et peut se compliquer par la survenue d'un syndrome néphrotique lors d'une induction de tolérance immune.

¹ [Protocole National de Diagnostic et de soins \(PNDS\) Hémophilie. \(2023\).](#)

Épidémiologie

La prévalence de l'hémophilie A en Europe est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes. Selon les données du réseau FranceCoag², 7 290 patients étaient suivis pour une hémophilie A au 13 juillet 2023, dont environ un tiers (29% = 2135 patients) avec une forme sévère, 12% une forme modérée (889 patients suivis) et 4266 soit 59% avec une forme mineure. La prévalence de l'hémophilie B est estimée à environ 1/30 000 chez les hommes, davantage touchés par la maladie que les femmes. Cependant, une forme symptomatique d'hémophilie B dont le tableau clinique est généralement plus léger, a également été décrite chez les femmes porteuses de la mutation³. Selon les données du réseau FranceCoag², 1 732 patients hémophiles B étaient répertoriés en France au 13 juillet 2023 dont 419 (24%) avec une hémophilie sévère, 421 (24%) avec une forme modérée et 892 (52%) avec une forme mineure.

La survenue d'un inhibiteur est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères et survient en général dès les premières expositions au FVIII ou FIX et donc chez les jeunes enfants atteints.

Chez l'hémophile A sévère, le risque est le plus élevé lors des 50 premiers jours de substitution par du FVIII. Elle est estimée à environ 30 % chez les patients hémophiles A sévères (FVIII < 1 %) non préalablement traités, avec une cinétique d'apparition précoce (médiane à 12 jours d'exposition au facteur). Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître chez les patients atteints d'une hémophilie A modérée ou mineure, parfois au-delà de 50 jours d'exposition.

Le risque de survenue est évalué entre 1,5 et 3 % chez tous les patients porteurs d'une hémophilie B. Il est de 9 à 23 % chez les patients présentant un déficit sévère. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5 UB).

2.2 Prise en charge actuelle

L'**objectif** de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie 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. La prise en charge peut consister en un traitement à la demande ou un traitement prophylactique intermittent ou continu. La prophylaxie est recommandée précocement chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé.

Le traitement de l'hémophilie est substitutif par administration intraveineuse de concentrés de facteur de coagulation (dérivés plasmatiques ou recombinants) : concentrés de facteur VIII pour l'hémophilie A et concentrés de facteur IX pour l'hémophilie B.

Ces traitements peuvent être responsables de **l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX**, complication la plus sévère du traitement et qui se manifeste par une réponse clinique insuffisante.

La prise en charge des **patients avec inhibiteurs** s'articule autour de 2 axes :

² Réseau FranceCoag – Statistiques nationales hémophilie A et hémophilie B [consulté au 17/07/2023]. Disponible sur https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

³ Orphanet (Mars 2022). Disponible en ligne : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=98879#:~:text=Maladie%20h%C3%A9matologique%20rare%20caract%C3%A9ris%C3%A9e%20par,un%20d%C3%A9ficit%20en%20facteur%20IX.

- un protocole **d'Induction de Tolérance Immune (ITI)** avec des injections fréquentes de fortes doses de FVIII (ou IX) en vue de restaurer un traitement efficace par des concentrés de FVIII (ou IX). L'ITI est un traitement lourd, prolongé (plusieurs semaines à plusieurs années), contraignant et onéreux mais il est toujours à discuter pour éradiquer l'inhibiteur et restaurer la possibilité d'un traitement par FVIII ou FIX. Depuis l'arrivée de l'emicizumab pour l'HA avec inhibiteur, la stratégie d'éradication de l'inhibiteur anti FVIII est amenée à évoluer. Malheureusement, à ce jour, les pratiques sont encore insuffisamment codifiées. L'efficacité de l'ITI chez l'HA ne peut être transposée pour l'HB chez qui l'éradication des inhibiteurs est plus difficile à obtenir, avec un taux de succès plus faible dans l'HB sévère (30 %) que dans l'HA sévère. L'ITI est initiée soit immédiatement après la découverte de l'inhibiteur soit après une période d'attente durant la période de décroissance du titre d'inhibiteur. Elle est en général réalisée chez l'enfant dans les suites de la découverte de l'inhibiteur. Cependant il est possible de conduire une ITI chez un sujet plus âgé, adolescent ou adulte qui n'aurait pas pu bénéficier de ce traitement auparavant.
- le **traitement et la prophylaxie des saignements par les agents dits « by-passant »**. Deux types d'agents by-passant peuvent-être utilisés : le rFVIIa (NOVOSEVEN) ou le CCPa (FEIBA). Ces médicaments sont indiqués chez les patients hémophiles A et B ayant développé un inhibiteur. L'efficacité de ces médicaments est évaluée sur des critères exclusivement cliniques.

Mise en place d'une prophylaxie chez les patients hémophiles avec inhibiteurs selon le PNDS hémophilie de 2023¹ :

En 2023, la prophylaxie initiée précocement est le traitement de référence chez tous les patients atteints d'HA ou B sévère, avec ou sans inhibiteur. Elle vise la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves, telles que les hémorragies intracrâniennes. Pour les patients hémophiles modérés ou mineurs, elle peut se discuter au cas par cas en fonction du profil hémorragique du patient.

– Hémophilie A avec inhibiteur :

« Dans tous les cas, chez les hémophiles A sévères avec anticorps inhibiteurs, il est nécessaire de discuter la place d'une induction de tolérance immune (ITI). Les objectifs d'une prophylaxie chez ces patients sont théoriquement les mêmes que pour les patients hémophiles sans inhibiteur. En effet, l'indication de la prophylaxie mérite d'être discutée chez ces patients car il a été montré que leur phénotype hémorragique pourrait être plus élevé, les dégâts articulaires sont plus importants et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur.

• Prophylaxie par emicizumab (HEMLIBRA) :

« La prévention des accidents hémorragiques chez les patients avec inhibiteur a été améliorée par la mise sur le marché en 2018 de l'emicizumab (HEMLIBRA). [...] Ces résultats cliniques indiquent que l'emicizumab permet de répondre aux besoins actuels de prophylaxie qui n'étaient jusqu'alors que partiellement résolus avec les agents by-passants chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs. **A ce jour, il constitue probablement le traitement de première intention dans cette indication** ».

• Prophylaxie par agents by-passants :

« Aujourd'hui, beaucoup moins utilisés dans cette indication en France, les agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) ont été longtemps la seule possibilité d'envisager un traitement prophylactique. Leur demi-vie courte et leur coût élevé en ont limité l'utilisation mais des études ont

démontré leur capacité à réduire la symptomatologie hémorragique et à améliorer la qualité de vie des patients. **Ce type de prophylaxie reste à ce jour la seule possibilité de traitement préventif des saignements chez patients ayant développé un ADA anti-emicizumab.** ».

- FEIBA (CCPa) a une AMM dans cette indication. Les posologies sont habituellement de 80 U/kg 3 fois par semaine par perfusion IV, parfois plus fréquente selon le profil hémorragique.
- NOVOSEVEN (rFVIIa) peut être utilisé dans cette indication dans un cadre de prescription compassionnel (Recommandation Temporaire d'Utilisation - RTU). La posologies initiale recommandée est de 90 - 270 µg/kg/jour tous les jours.

– Hémophilie B avec inhibiteur :

« Chez les patients hémophiles B sévères avec inhibiteurs, une ITI peut se discuter au cas par cas.

Un traitement prophylactique par agents by passants est indiqué chez les patients ayant un phénotype hémorragique :

- Le **NOVOSEVEN (rFVIIa) en première intention**, dans le cadre d'une RTU.
- Le **FEIBA (CCPa) qui a une AMM, mais reste recommandé en seconde intention en cas d'échec de la prophylaxie par NOVOSEVEN (rFVIIa)**, du fait du risque potentiel d'effets indésirables, le FEIBA (CCPa) contenant du facteur IX.

Une demande d'Autorisation à un Accès Compassionnel (AAC) pour le concizumab est possible en France, auprès de l'ANSM.

Une discussion en RCP nationale dans le cadre du CRH peut aider à orienter au mieux la prise en charge parfois difficile de ces patients. »

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) se fait dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées :

« Prophylaxie des hémorragies chez les patients présentant âgés de ≥ 12 ans :

- une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs du FVIII, en dernier recours ;
- une hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) avec inhibiteurs du FIX. »

➔ Traitements médicamenteux

– Hémophilie A avec inhibiteur en dernier recours :

A la date de cet avis, seules deux spécialités sont disponibles et recommandées en 2nde intention pour la prophylaxie au long cours des patients hémophiles A avec inhibiteur en échec de l'emicizumab qui représente actuellement le traitement de 1^{ère} intention :

- FEIBA (CCPa), qui a une AMM « après échec par le facteur VIIa », uniquement chez les patients forts répondeurs.
- NOVOSEVEN (rFVIIa), qui peut être utilisé dans cette indication dans le cadre d'une RTU uniquement « lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique ».

Ces deux spécialités sont par conséquent retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
FEIBA⁴ (CCPa complexe prothrombinique activé) TAKEDA Voie IV	En fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.	7/03/2001 (extension d'indication)	Important	-

NOVOSEVEN (rFVIIa) est disponible dans le cadre d'une RTU⁵ dans l'indication suivante :

« Traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteurs hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique ».

Les situations cliniques pour lesquelles NOVOSEVEN est la seule molécule adaptée à la prophylaxie sont les suivantes (cas où l'aPCC FEIBA n'est pas la spécialité optimale ou ne peut pas être utilisée):

- Patients hémophiles B avec un inhibiteur et antécédents de choc anaphylactique : aPCC ne peut pas être utilisé car il contient du FIX qui peut induire un risque de réactions allergiques ou de choc anaphylactique.
- Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur chez qui la réponse anamnétique doit être évitée : NovoSeven, ne contenant que du facteur VII, ne risque pas d'engendrer une réponse anamnétique.
- Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur et abord veineux difficile : NovoSeven présente un intérêt majeur grâce à son faible volume d'administration et son mode d'administration (intraveineuse directe et rapide en 2 à 5 minutes).
- Patients hémophiles A ou B avec un inhibiteur présentant une inefficacité clinique et/ou une intolérance au complexe prothrombinique activé. »

– Hémophilie B avec inhibiteur

A la date de cet avis, seules deux spécialités sont disponibles et recommandées pour la prophylaxie au long cours des patients hémophiles B avec inhibiteur :

- **FEIBA (CCPa)** en 1^{ère} intention d'après le PNDS, qui a une AMM « après échec par le facteur VIIa » et uniquement chez les patients forts répondeurs.
- **NOVOSEVEN (rFVIIa)** en 2^{nde} intention d'après le PNDS, qui peut être utilisé dans cette indication dans le cadre d'une RTU uniquement « lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique ».

Ces deux spécialités sont par conséquent retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

⁴ FEIBA. Avis de la Commission de la Transparence du 7 mars 2001. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010615.pdf>

⁵ ATU/RTU - NovoSeven - ANSM ([sante.fr](https://www.has-sante.fr)).

Tableau 3 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
FEIBA ⁶ (CCPa complexe prothrombinique activé) TAKEDA Voie IV	En fonction de l'évaluation médicale, en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, après échec par le facteur VIIa.	7/03/2001 (extension d'indication)	Important	-

NOVOSEVEN (rFVIIa) est disponible dans le cadre d'une RTU⁷ (cf. indication détaillée ci-dessus).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité ALHEMO, solution injectable en stylo prérempli, au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans l'hémophilie A et B avec inhibiteurs est donc insuffisamment couvert. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées chez les patients atteints d'hémophilie A et B avec inhibiteur relevant d'une prophylaxie au long cours.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce de concizumab repose essentiellement sur les **résultats d'une étude clinique de phase III (EXPLORER 7) de supériorité, comparative versus traitement à la demande, randomisée (pour seulement 52 patients), en ouvert**, multicentrique, ayant inclus 133 patients âgés de plus de 12 ans atteints d'une hémophilie A ou B avec inhibiteurs.

⁶ FEIBA. Avis de la Commission de la Transparence du 7 mars 2001. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010615.pdf>

⁷ ATU/RTU - NovoSeven - ANSM ([sante.fr](https://www.has-sante.fr)).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III EXPLORER 7

3.2.1.1 Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, comparative, randomisée (pour seulement 52 patients), en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était de **comparer l'effet du concizumab utilisé en prophylaxie, administré quotidiennement par voie sous-cutanée, à l'absence 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'hémophilie A ou B avec inhibiteurs.**

Les **critères d'inclusion** comprenaient ;

- Age $\geq$ 12 ans,
- poids $>$ 25 kg,
- hémophilie congénitale A ou B de toute sévérité avec un antécédent d'inhibiteur documenté (titre $\geq$ 0,6 UB),
- ayant eu une prescription ou ayant eu besoin d'un traitement par agents *by passant* au cours des 24 semaines précédant l'inclusion (pour les patients non préalablement inclus dans l'étude EXPLORER 6).

A noter que la notion de « dernier recours » revendiquée dans l'indication de la demande d'accès précoce n'apparaît pas dans les critères d'inclusion de l'étude EXPLORER 7.

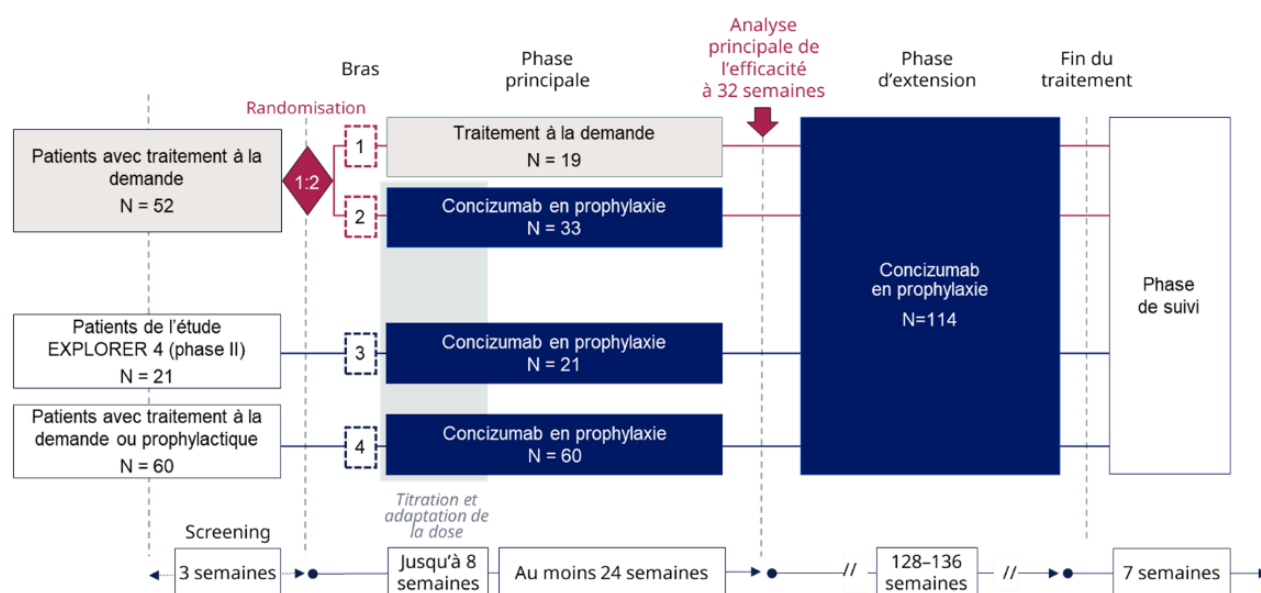
Les **critères de non-inclusion** comprenaient :

- troubles de la coagulation autre que l'hémophilie congénitale,
- antécédents de maladie thromboembolique artérielle ou veineuse (dont l'infarctus du myocarde, l'AVC et l'embolie pulmonaire) et patients à risque selon l'investigateur (hypercholestérolémie, diabète, hypertension, obésité, tabac, antécédents familiaux d'événements thrombo-emboliques ou d'athérosclérose),
- un traitement d'induction de tolérance immune en cours ou prévu.

Cette étude a été conduite dans 74 centres de 27 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 4 patients). **Le premier patient a été inclus le 21 octobre 2019. L'analyse principale a eu lieu le 27/12/2021 (date de cut-off).**

L'étude incluait 3 phases (cf. figure ci-dessous) :

- une **phase principale** d'une durée de :
 - 24 semaines pour les patients du groupe 1 recevant le traitement à la demande par agent *by-passant*,
 - 32 semaines pour les groupes 2,3 et 4 recevant le traitement prophylactique par concizumab et comprenant une période d'ajustement de la dose.
- une **phase d'extension** d'une durée de :
 - 136 semaines pour les patients du groupe 1, incluant la période d'ajustement de la dose
 - 128 semaines pour les patients des groupes 2,3,4 traités par concizumab,
 - une **période de suivi** de 7 semaines



Posologie: dose de charge de 1mg/kg le 1er jour puis 0,2 mg/kg une fois par jour en maintenance. En fonction de la concentration plasmatique de concizumab mesurée à 4 semaines, la dose d'entretien individuelle peut être augmentée à 0,25 mg/kg ou bien diminuée à 0,15 mg/kg.

Figure 1. Schéma de l'étude EXPLORER 7 (fin de l'étude prévue en décembre 2025)

Le protocole prévoyait que **l'analyse principale** soit effectuée à **32 semaines** lorsque tous les patients des groupes 1 et 2 avaient réalisé leur visite à 24 semaines (groupe 1) ou 32 semaines (groupe 2) ou avaient retiré leur consentement. Il prévoyait également une analyse à 56 semaines pour les groupes 2, 3 et 4.

A noter que seuls les patients des groupes 1 et 2 ont été randomisés (ratio 1 :2). Il s'agissait uniquement de patients précédemment traités à la demande :

- dans l'étude EXPLORER 6,
- OU
- précédemment traités 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 avant l'inclusion.

Cinquante-deux (52) patients ont ainsi été randomisés (ratio 1 :2) :

- 19 patients dans le groupe 1, traités à la demande par agent by-passant,
- et 33 patients dans le groupe 2, recevant une prophylaxie par concizumab.

La **randomisation** a été **stratifiée** selon les critères suivants : **le type d'hémophilie et la fréquence de saignement durant les 24 semaines avec l'inclusion (< 9 épisodes hémorragiques, ≥ 9 épisodes hémorragiques).**

Les groupes 3 et 4, non randomisés, étaient constitués de façon non aléatoire en fonction du traitement antérieur :

- le groupe **3 était ainsi constitué de 21 patients prétraités par concizumab** : patients issus de l'étude de phase II mono-bras de recherche de dose EXPLORER 4 qui pouvaient être inclus s'ils étaient sous prophylaxie par concizumab, prophylaxie qu'ils devaient poursuivre dans l'étude ;

- et le groupe **4 constitué de 60 patients naïfs de concizumab** : précédemment sous prophylaxie par agents by-passants ou traités à la demande (ils pouvaient être inclus une fois finies les inclusions dans les bras 1 et 2) et pouvaient être issus de :
 - l'étude observationnelle EXPLORER 6 (uniquement les patients sous prophylaxie),
 - l'étude monobras de phase II EXPLORER 5 (patients hémophiles A sans inhibiteur de ≥ 18 ans),
 - des bras 1 et 2 après randomisation et avant l'interruption de l'étude ou après arrêt de la randomisation entre les bras 1 et 2.

Traitements reçus

Les patients randomisés ont reçu :

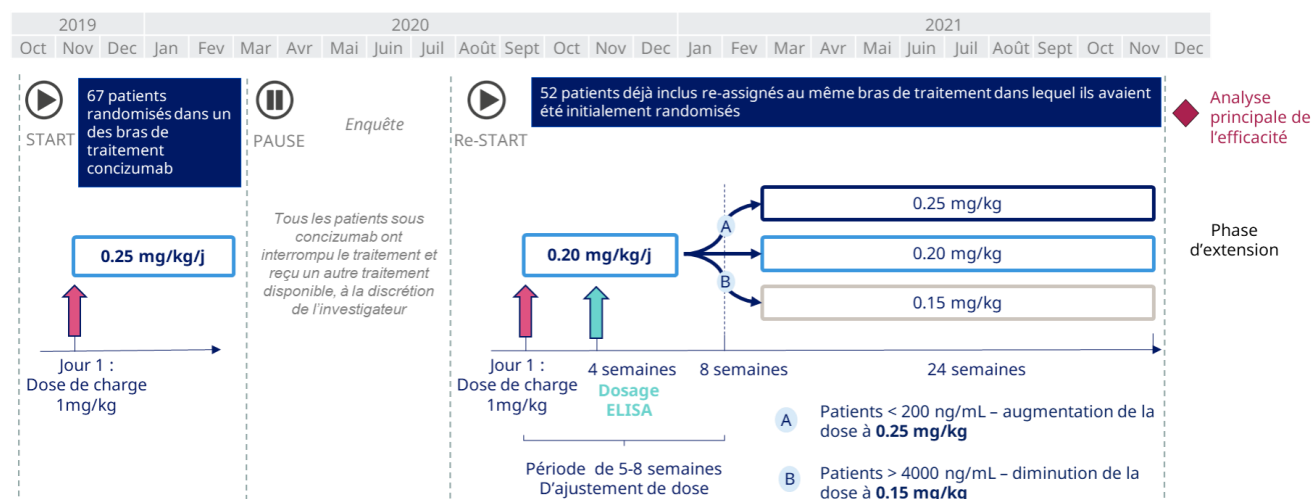
- pour le groupe 1 : traitement à la demande par agent by-passant
- pour le groupe 2 (après la reprise de l'étude) : traitement prophylactique quotidien par concizumab par voie sous-cutanée (1mg/kg lors de la première administration (dose de charge), suivie d'une dose quotidienne de 0,20mg/kg jusqu'à 4 semaines minimum (8 semaines maximum), suivie d'une dose d'entretien (0,15mg/kg ou 0,20 mg/kg ou 0,25 mg/kg) établie après résultat de la mesure de la concentration plasmatique du concizumab).

A noter que les études EXPLORER ont dû être suspendues en mars 2020 par NOVO NORVISK suite à la survenue de 5 événements thromboemboliques (artériel ou veineux) non fatals rapportés chez 3 patients dans les 2 études pivot de phase III : 1 patient dans l'étude EXPLORER 7 (patients avec inhibiteur) et 2 patients dans l'étude EXPLORER 8 (patients sans inhibiteur) (cf. paragraphe 2.6.2 de l'avis). Tous les patients sous concizumab ont arrêté le traitement et reçu un autre traitement disponible, à la discrétion de l'investigateur. Pour les 3 patients concernés le traitement par concizumab a été définitivement arrêté, conformément au protocole.

Sur la base des investigations conduites, des mesures de minimisation des risques ont été mises en œuvre dans les deux essais de phase III, et les protocoles d'étude ont été mis à jour avec un amendement approuvé par les autorités avant de reprendre les études. Les amendements incluaient notamment :

- une **modification du schéma thérapeutique : la dose d'entretien quotidienne a été réduite à 0,20 mg/kg (au lieu de 0,25 mg/kg initialement) suite à l'amendement 2 du 6 juillet 2020 (cf. figure 1 ci-dessous),**
- De plus, une quantification de la concentration du **concizumab dans le plasma était réalisée par un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) à 4 semaines et un ajustement de la dose individuelle s'en suivait.**

Figure 1. Schémas posologiques avant la suspension et au redémarrage de l'étude EXPLORER 7



Population d'analyse

- Full Analysis Set (FAS) : tous les patients randomisés (19 patients pour le groupe 1 et 33 patients pour le groupe 2), soit 52 patients au total.
- Population de tolérance (SAS) : tous les patients inclus, soit 133 patients.

Différents ensembles de données d'analyse (ADS Analysis Data Set) décrivant **des périodes d'observation** ont été utilisés pour les différents critères de jugement.

- « in trial » (exclut des données sur le schéma posologique initial du concizumab pour les patients qui ont été exposés aux deux schémas posologiques du concizumab)
- « on-treatment » OT
- « on-treatment », excluant les données sur le régime initial OTexIR (On-treatment without data on initial Regimen)
- « on-treatment » sans traitement auxiliaire OTwoAT (On-demand without ancillary therapy⁸)
- « on-treatment » sans traitement auxiliaire (utilisation de produits contenant du facteur, non liés au traitement d'un saignement) excluant des données sur le régime initial pour les patients exposés aux deux régimes (OTwoATexIR: On-treatment without ancillary therapy Excl. data on initial regimen for subjects exposed to both regimens)

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était le **nombre de saignements spontanés et traumatiques traités**.

Un **ratio du taux de saignements traités annuel (TSA)** était calculé pour mettre en évidence la différence entre le groupe 1 (pas de prophylaxie sur 24 semaines) et le groupe 2 (prophylaxie par concizumab sur 32 semaines).

Ce ratio prenait en compte le **nombre d'épisodes hémorragiques traités pour des périodes différentes** :

- pour le bras 1 de la randomisation (semaine 0) jusqu'au début du traitement par concizumab (24 semaines)

⁸ Utilisation de produits contenant du facteur, non liés au traitement d'un saignement.

- pour le bras 2 du début du nouveau schéma posologique du concizumab après la reprise de l'étude (semaine 0) jusqu'à l'analyse principale (semaine 32)

Un seul événement était compté si plusieurs saignements survenaient à une même date à des sites différents.

L'analyse comparative principale a été conduite à 32 semaines. La comparaison du nombre d'épisodes hémorragiques traités entre les groupes 1 et 2 s'est basée sur les populations FAS et la période OTwoATexIR en utilisant un modèle de régression binomiale négative.

Les **critères de jugement secondaires** ont été **hiérarchisés** et comprenaient :

- douleurs corporelles évaluées par le questionnaire SF36v2 (entre la semaine 0 et 24),
- activité physique évalué par le questionnaire SF-36v2 (entre la semaine 0 et 24).

Les **autres critères de jugement secondaires** d'efficacité (sans gestion du risque alpha) incluaient notamment le nombre d'épisodes hémorragiques spontanés traités, le nombre d'épisodes hémorragiques articulaires spontanés et traumatiques traités et le nombre d'épisodes hémorragiques au niveau d'articulation cibles spontanés et traumatiques traités. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Principaux amendements au protocole

Parmi les principales modifications apportées au protocole on note :

- **L'amendement 1 (6 juin 2019)** avec une mise à jour du calcul de la puissance. Le calcul d'effectif a supposé une durée d'exposition de 24 semaines pour tous. Initialement, un échantillon de 42 malades randomisés selon un rapport 2:1 (soit 28 avec et 14 sans prophylaxie) devaient permettre d'obtenir une puissance de 97% pour la comparaison des taux de saignement de 18 versus 3 saignements annuels (TSA) selon un modèle binomial négatif. Après amendement, l'effectif de 42 malades permettait d'obtenir une puissance de 88% pour une comparaison des TSA moins large, de 3 à 5 versus 18.
- **L'amendement 2 (6 juillet 2020)** suite aux événements thromboemboliques observés lors des études de phase III avec notamment une **modification du schéma thérapeutique (la dose d'entretien quotidienne a été réduite à 0,20 mg/kg au lieu de 0,25 mg/kg initialement) et un allongement de la durée de la phase principale pour les patients traités par concizumab (changement de S24 à S32).**
- **Amendement 5 (25 mars 2021)** : le protocole a été amendé pour intégrer le dispositif expérimental concizumab-ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) spécifiquement utilisé pour définir la dose d'entretien à partir de la 4^{ème} semaine de traitement.
- **Amendement 6 (18 juin 2021)** : le protocole a été modifié pour refléter les changements apportés à la définition du seuil d'analyse primaire.

3.2.1.2 Résultats

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'analyse principale, sont présentées dans le tableau ci-dessous, ainsi que les modalités du traitement antérieur.

	Traitement à la demande	Prophylaxie par concizumab			Total
	Groupe 1 N (%) N=19	Groupe 2 N (%) N=33	Groupe 3 N (%) N=21	Groupe 4 N (%) N=60	N (%) N=133
Type d'hémophilie (population FAS et ADS)					
N	19 (100,0)	29 (100,0)	15 (100,0)	55 (100,0)	118 (100,0)
Hémophilie A	9 (47,4)	17 (58,6)	8 (53,3)	37 (67,3)	71 (60,2)
Hémophilie B	10 (52,6)	12 (41,4)	7 (46,7)	18 (32,7)	47 (39,8)
Résultats du test pour l'inhibiteur à l'inclusion*					
N	16 (100,0)	26 (100,0)	15 (100,0)	49 (100,0)	106 (100,0)
< 0,6 UB	3 (18,8)	3 (11,5)	2 (13,3)	7 (14,3)	15 (14,2)
≥ 0,6 UB et < 5 UB	4 (25,0)	11 (42,3)	5 (33,3)	18 (36,7)	38 (35,8)
≥ 5 UB	10 (62,5)	13 (50,0)	15 (100,0)	30 (61,2)	68 (64,2)
Age (ans)					
Moyenne (écart-type)	32,3 (17,6)	24,8 (14,4)	35,1 (10,0)	26,4 (11,5)	28,1 (13,5)
Médiane (min-max)	27,0 (15,0 ; 67,0)	17,0 (12,0 ; 61,0)	34,0 (20,0 ; 53,0)	24,0 (12,0 ; 51,0)	25,0 (12,0 ; 67,0)
Traitements antérieurs, N (%)					
N	17 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)	52 (100,0)	112 (100,0)
A la demande	17 (100,0)	27 (96,4)	15 (100,0)	28 (53,8)	87 (77,7)
Prophylaxie	1 (5,9)	3 (10,7)	1 (6,7)	31 (59,6)	36 (32,1)
Type de facteur utilisé pour la prophylaxie (plusieurs possibles pour 1 même patient), N (%)					
N	1	3	1	31	35
FVIII	0	0	0	6 (19,4%)	6 (17,1%)
FVIIa/FX (BYCLOT)	0	0	0	1 (3,2%)	1 (2,9%)
CCPa (FEIBA)	0	3 (100%)	0	15 (41,9%)	18 (51,4%)
Emicizumab (HEMLIBRA)	0	0	0	1 (3,2%)	1 (2,9%)
rFVIIa (NOVOSEVEN)	0	0	1 (100%)	10 (32,3%)	11 (31,4%)
Dérivé du plasma	0	0	0	1 (3,2%)	1 (2,9%)
BAY 1093884 (anti-TFPI)	1 (100%)	0	0	0	1 (2,9%)
Durée sous prophylaxie, mois					
Moyenne (écart-type)	7,7	8,9 (5,8)	0,0	34,7 (35,1)	30,0 (33,7)
Médiane (min-max)	7,7 (7,7 ; 7,7)	12,0 (2,3 ; 12,5)	0,0	20,3 (3,6 ; 124,0)	14,0 (0,0 ; 124,0)

Durée sous traitement à la demande, mois					
Moyenne (écart-type)	20,7 (24,6)	24,1 (33,5)	10,7 (4,8)	57,5 (78,5)	31,3 (51,8)
Médiane (min-max)	15,9 (-11,7 ; 73,7)	12,0 (1,4 ; 128,3)	12,0 (3,1 ; 23,7)	18,3 (0,1 ; 244,2)	12,0 (-11,7 ; 244,2)
TSA sous prophylaxie (tous saignements, traités ou non)					
N	1	3	1	25	30
Médiane	87,4	26,1	365,3	5,5	8,0
Moyenne (écart-type)	87,4	26,6 (3,9)	365,5	23,3 (47,6)	37,2 (76,5)
TSA sous traitement à la demande (tous saignements, traités ou non)					
N	8	22	15	21	66
Médiane	10,4	16,2	19,0	4,5	13,8
Moyenne (écart-type)	12,1 (14,2)	23,8 (26,9)	26,4 (27,8)	34,7 (63,9)	26,5 (41,5)
Antécédents de traitement par agents by-passant					
NOVOSEVEN (rFVIIa)	-	-	-	-	58 (44%)
FEIBA (CCPa)	-	-	-	-	32 (24%)
NOVOSEVEN et FEIBA	-	-	-	-	25 (19%)
Non disponible	-	-	-	-	14 (11%)

*les patients peuvent avoir plus d'un résultat de test pour l'inhibiteur. La somme des pourcentages n'est donc pas égale à 100%.

Au total, 71 patients (60,2%) étaient atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs et 47 (39,8%) d'hémophilie B avec inhibiteurs. **Dans le groupe 1, 9 patients (47,4%) avaient une hémophilie A et 10 patients (52,6%) une hémophilie B, tandis que dans le groupe 2, 17 patients (58,6%) avaient une hémophilie A et 12 patients (41,4%) avaient une hémophilie B.**

Parmi les 112 patients dont le traitement antérieur était connu, 87 patients (77,7%) étaient sous traitement à la demande et **36 (32,1%) patients en prophylaxie. On peut noter que :**

- Seul 1 des 19 patients du groupe 1 (5,3% ; donnée manquante pour 2 patients) et 3 du groupe 2 (9,1% ; donnée manquante pour 5 patients) étaient précédemment sous prophylaxie,
- Dans le groupe 3 (n=15) qui n'incluait que des patients ayant un inhibiteur ≥ 5 UB à l'inclusion, seul 1 patient était sous prophylaxie avant inclusion, conduite par NOVOSEVEN (rFVIIa)
- Les profils hémorragiques de ces 32 patients étaient très hétérogènes, avec un TSA sous prophylaxie, pour l'ensemble des saignements traités ou non, variant de de 37,2 (SD : 76,5) et un TSA médian de 8.

Les raisons justifiant que les patients ne recevaient pas de prophylaxie avant l'inclusion n'ont pas été présentées par le laboratoire.

S'agissant des taux d'inhibiteurs à l'inclusion :

- 15 des 133 patients inclus (14,2%) n'avaient pas d'inhibiteurs à l'inclusion (taux $< 0,6$ UB) dont 3 dans chacun des bras 1 (18,8%) et 2 (11,5%).
- 68 des 133 patients inclus (64,2%) avaient un taux d'inhibiteurs ≥ 5 UB (« forts répondeurs »), dont 10 patients dans le groupe 1 (62,5% du groupe) et 13 patients dans le groupe 2 (50% du groupe).

A noter que tous les patients du groupe 3 avaient un taux d'inhibiteurs ≥ 5 UB (« forts répondeurs »).

S'agissant de la sévérité biologique de l'hémophilie (donnée fournies par la laboratoire pour les groupes 1 et 2) :

- Le taux de FVIII ou IX à l'inclusion était disponible pour :
 - 16 des 19 (84,%) patients du groupe 1 traité à la demande, dont 9 hémophiles A et 7 hémophiles B. Tous avaient un taux $< 0,5\%$ en dehors d'un patient hémophile A à qui avait un taux de 28,7% ;
 - Tous les patients du groupe 2 sous concizumab, dont 18 hémophiles A et 15 hémophiles B. Tous avaient un taux $< 0,5\%$ en dehors d'un patient hémophile à qui avait un taux de 4,3% ;
- La sévérité de l'hémophilie (mineure, modérée ou sévère) était renseignée pour 31 des 52 patients (59,6%). Dans tous les cas il s'agissait d'une hémophilie sévère.

S'agissant du statut articulaire :

Au démarrage de l'étude, 60 patients (50,8%) ont déclaré avoir au moins une articulation cible : 52,6 des patients dans le groupe 1 (n=10), 12 dans le groupe 2 (n=12), et environ 54% dans les groupes 3 et 4.

Les articulations cible les plus fréquentes étaient le genou (32,2%), le coude (20,3%) et la cheville (12,7%). Le nombre moyen (écart-type) de saignements dans l'articulation spécifiée au cours des 12 mois précédant le screening était de 6,8 (4,9).

Effectifs

Au total, 133 patients ont été inclus dans l'étude :

- 114 ont été exposés au concizumab dans la partie principale de l'essai (dans les groupes 2 à 4).
- 19 patients restants ont été randomisés pour recevoir un traitement à la demande (pas de prophylaxie) dans le groupe 1.

Pour rappel seuls 52 patients précédemment traités à la demande ont été randomisés entre les groupes 1 et 2 :

- **Parmi les 19 patients randomisés dans le groupe 1 pour recevoir un traitement à la demande par agents by-passant (pas de prophylaxie)**
 - 14 ont effectué les 24 semaines de traitement,
 - parmi lesquels **13 patients ont été inclus dans l'analyse principale des données à 24 semaines de traitement (68,4% des patients randomisés dans ce groupe).**
 - Ces 13 patients ont continué dans la partie extension où ils ont été exposés au concizumab jusqu'à 56 semaines.
- **Parmi les 33 patients randomisés dans le groupe 2 pour recevoir une prophylaxie par concizumab :**
 - 28 ont effectué les 32 semaines de traitement,
 - 27 ont été **ont été inclus dans l'analyse principale des données à 32 semaines de traitement** (81,8% des patients randomisés dans ce groupe)
 - 25 de ces 27 patients ont été au terme des 56 semaines de traitement. Deux patients sont ainsi sortis de l'étude :
 - 1 retrait de consentement pour participer à une autre étude ;
 - 1 patient décédé en raison d'une hémorragie intracrânienne.

Sorties prématurées de l'étude

A la date de l'analyse principale (24/32 semaines), 19 des 127 (15,0%) patients sous concizumab avaient définitivement interrompu prématurément l'étude :

- 3 sur décision de l'investigateur,
- **5 en raison d'un effet indésirable : 7 EI au total, tous d'issue fatale,**
- et 11 pour d'autres raisons.
- Six (6) autres patients ayant interrompu l'essai se trouvaient dans le groupe sans prophylaxie lors de la phase principale de l'étude (groupe 1).

Au cut-off de 56 semaines, 29 des 133 patients (21,8%) étaient sortis prématurément de l'étude :

- 18 patients en raison du retrait du consentement (retrait du consentement du patient, d'un parent du patient ou du représentant légal du patient),
- 7 patients en raison de leur décès (cf. paragraphe 2.6.1),
- 4 patients sur décision des investigateurs.

La majorité des arrêts prématurés ont eu lieu avant l'analyse principale (n=25), les autres (n=4) entre l'analyse principale des données et le seuil de 56 semaines.

Il s'agissait pour 23 d'entre eux de patients traités par concizumab, soit 18,1% (n=23/127) des patients exposés dans l'étude (les 6 autres ont arrêté alors qu'ils étaient traités à la demande) et 20,1% des patients exposés dans les groupes 2 à 4. Les motifs d'arrêt définitif de traitement par concizumab, ayant par la suite conduit à la sortie de l'étude, ont été les suivants :

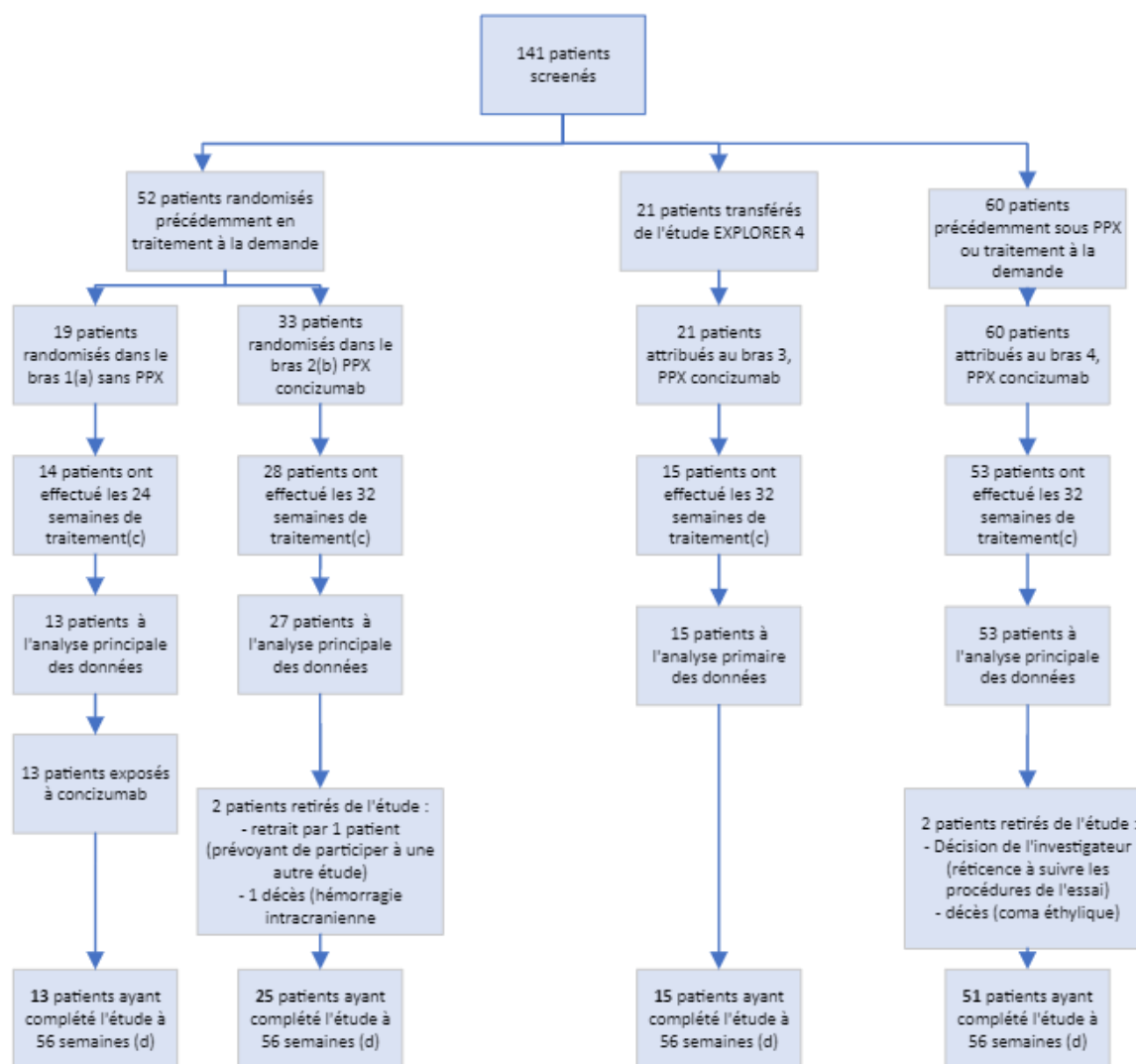
- 6 patients en raison d'un EI, dont 3 des décès susmentionnés : la principale raison invoquée sur le formulaire de fin de traitement pour l'arrêt définitif du traitement par concizumab était "EI" pour 3 des 6 décès dans les bras prophylaxie concizumab et "autre" pour les 3 autres décès.
- 3 patients à la discrétion de l'investigateur
- 1 patient en raison d'une déviation au protocole
- 13 patients pour raison « autre ».

Parmi les arrêts définitifs de traitement, 15 sont survenus avant la reprise du traitement.

Au total, 104 patients avaient ainsi terminé leur traitement au seuil de 56 semaines : 91 patients des bras 2 à 4 en prophylaxie et 13 patients du bras 1 (qui sont passés du traitement à la demande à la prophylaxie par concizumab) dans la partie d'extension de l'essai).

La répartition des patients à la date d'analyse principale et à la date définie pour l'analyse à 56 semaines (cut-off) est présentée à la figure ci-après.

Tableau 4. Figure 3 : Répartition des patients à l'analyse principale et à 56 semaines – Etude EXPLORER 7



PPX : prophylaxie

(a) Sur les 19 patients randomisés du bras 1, 13 patients ont été randomisés avant le redémarrage et 6 ont été randomisés après le redémarrage. (b) Sur les 33 patients randomisés dans le bras concizumab, 28 patients ont été randomisés avant le redémarrage et 5 ont été randomisés après le redémarrage. (c) La partie principale de l'essai est terminée lorsque les patients ont terminé au moins 24 semaines de participation (bras 1) ou 32 semaines de participation (bras 2, 3 et 4). (d) Patients randomisés/répartis qui n'ont pas arrêté le traitement par concizumab avant le seuil de 56 semaines. Le seuil de 56 semaines est défini comme le moment où tous les patients des bras 2, 3 et 4 ont terminé la visite 13a (ou arrêté définitivement le traitement).

Résultats sur le critère de jugement principal (analyse principale à 32 semaines)

Le critère de jugement principal est le taux de saignements traités annualisé (TSA) des groupes 1 et 2 (population FAS). Pour rappel, le recueil des saignements était fait sur 24 semaines dans le groupe A et sur 32 semaines dans le groupe 2.

Les analyses sont présentées après exclusion des données sur le régime initial de concizumab (avant la pause thérapeutique liée à l'interruption temporaire de l'étude).

Le concizumab a démontré sa supériorité par rapport à l'absence de prophylaxie en termes de réduction du nombre d'épisodes hémorragiques, avec un TSA moyen estimé de :

- 1,7 [1,01 ; 2,87] IC à 95% pour les patients sous concizumab (bras 2),
- 11,8 [7,03 ; 19,86] IC à 95% pour les patients traités à la demande (bras 1),

avec un ratio TSA estimé entre les 2 groupes de 0,14 [0,07 ; 0,29] IC à 95% (p<0,001), soit une réduction moyenne estimée de 86% du TSA pour les patients sous concizumab en prophylaxie (bras 2) par rapport au traitement à la demande (bras 1).

Tableau 5. Etude EXPLORER 7 : résultats sur le critère principal de jugement

Critère de jugement principal	Groupe 1 traitement à la demande	Groupe 2 Concizumab	TSA ratio [95% IC]	P-Value
N dans le FAS et ADS	19	33		
Moyenne estimée TSA épisodes traités* [95% CI]	11,8 [7,03-19,86]	1,7 [1,01-2,87]	0,14 [0,07-0,29]	<0,001

* TSA estimé à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative.

Quatre analyses de sensibilité et 2 analyses supplémentaires ont été réalisées pour évaluer la robustesse de l'analyse principale. Les 4 analyses de sensibilité ont été faites pour étudier l'impact du biais potentiel introduit par la pause du traitement avec concizumab et les changements ultérieurs mis en œuvre dans la conception de l'essai clinique.

Les résultats des 4 analyses de sensibilité ont conforté les résultats de l'analyse principale. A noter que d'après l'analyse « treatment policy », le TSA moyen était de : 13,8 (7,16-26,75) dans le groupe 1 et de 2,8 (1,67-4,65) dans le groupe 2 sous concizumab.

Sévérité des saignements traités

A noter que les saignements traités étaient des épisodes sévères dans :

- 23,7% des cas (n=14/59) dans le groupe 2 sous concizumab,
- et dans 8,4% des cas (n=14/167) dans le groupe 1 traité à la demande.

Analyses en sous-groupes du critère principal de jugement (exploratoires)

– Selon le type de saignement

Les résultats sur le critère principal ont été confortés par les résultats pour les TSA secondaires quel que soit le type de saignement (spontané, traumatique, etc...).

– Selon le type d'hémophilie

La moyenne estimée des TSA traités pour les patients avec hémophilie A était de :

- 1,6 IC95% [0,89-2,83] pour les patients du groupe 2 sous concizumab,
- 18,3 IC95% [10,18-32,87] pour les patients du groupe 1 traités à la demande par agent by-passant.

La moyenne estimée des TSA traités pour les patients avec hémophilie B était de :

- 2,2 IC95% [0,76-6,52] pour les patients du groupe 2 concizumab,
- 7,2 IC95% [2,61-20,06] pour les patients du groupe 1 traités à la demande par agent by-passant.



Ces données suggèrent que le bénéfice du concizumab pourrait être moindre chez les patients hémophiles B. Néanmoins, compte tenu des faibles effectifs évalués et du caractère exploratoire de ces analyses aucune conclusion robuste ne peut être tirée de ces résultats.

– Selon la sévérité de l'hémorragie traitée

Les données descriptives disponibles montrent une réduction du taux annualisés de saignements traités avec le concizumab par rapport à l'absence de prophylaxie pour tous les grades de sévérité des épisodes hémorragiques.

Ces données suggèrent que le bénéfice du concizumab pourrait être moindre sur la réduction des épisodes hémorragiques sévères que celle des épisodes légers/modérés. Néanmoins, compte tenu des faibles effectifs évalués et du caractère descriptif de ces données, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

Ainsi, le TSA moyen observé pour les saignements traités a été de (données descriptives) :

– Saignements légers/modérés :

- TSA de 17,2 (SD : 25,2) dans le groupe 1 sans prophylaxie (152 saignements traités)
- TSA de 3,4 (SD : 11,7) dans le groupe 2 sous prophylaxie par concizumab (45 saignements traités) ;

– Saignements sévères :

- TSA de 1,2 (SD : 2,5) dans le groupe 1 sans prophylaxie (14 saignements traités, chez 5/19 patients (26,3%)) ;
- TSA de 0,4 (SD : 1,2) dans le groupe 2 sous prophylaxie par concizumab (14 saignements traités, chez 7/33 patients (21,2%)).

A noter que le TSA médian pour les saignements sévères était de 0 dans les groupes (min-max : 0-9,1 dans le groupe sans prophylaxie et 0-6,6 dans le groupe concizumab).

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Les **critères de jugement secondaires hiérarchisés** comprenaient l'échelle de douleur SF36v2 (entre la semaine 0 et 24) et l'activité physique SF-36v2 (entre la semaine 0 et 24).

Le concizumab n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'absence de prophylaxie sur le critère douleurs corporelles, évalué par l'échelle SF36v2 à la semaine 24 (différence de 6,96 points (IC à 95% = -1,64 ;15,57), NS). En l'absence de supériorité démontrée, la séquence hiérarchisée des tests a été interrompue.

Autres critères secondaires exploratoires

– Patients n’ayant rapporté aucun saignement traité

Tableau 6. EXPLORER 7 : Episodes de saignements (population FAS - OTwoATexIR)

	Bras 1 (traitement à la demande) N=19	Bras 1 à partir de S24 (concizumab) N=13	Bras 2 (concizumab) N=33	Bras 3 (concizumab) N=21	Bras 4 (concizumab) N=60	Total patients sous con- cizumab
--	--	--	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--

Données au cut-off de l’analyse principale (32 semaines)

Episodes	167		59	47	152	258
Patients avec ≥ 1 saignement traité	17 (89,5%)		15 (45,5%)	11 (52,4%)	28 (46,7%)	54 (47,4%)
Patients avec 0 saignement traité	1 (5,3%)		14 (42,4%)	5 (23,8%)	27 (45,0%)	46 (40,4%)

* Dont 13 patients traités dans le groupe 1 à partir de la 24^{ème} semaine.

– Résultats d’efficacité dans l’ensemble des groupes traités par concizumab (descriptif)

A la date de l’analyse principale, **sur l’ensemble des groupes traités par concizumab (groupes 2 à 4), le TSA moyen était de 3,2 (±8,5) saignements traités et le TSA médian de 0,0. On peut noter une certaine variabilité selon les patients, avec un TSA compris entre 0 et 66,4 (p25-p75 : 0 – 3,3).**

Le TSA global pour l’ensemble des 127 patients sous concizumab en prophylaxie, incluant les patients du groupe 1 traités par concizumab à partir de S24, était en médiane de 0,0 et en moyenne de 3,1 (± 8,1).

Tableau 7. Critère principal : épisodes hémorragiques traités dans l’ensemble des groupes (statistiques descriptives (population FAS - OTwoATexIR))

	Pas de Pro- phylaxie	Prophylaxie par concizumab					
	Bras 1	Bras 1 à partir de S24	Bras 2	Bras 3	Bras 4	Bras 2–4	Total
N dans le FAS et ADS	19	13	33	21	60	114	127
Exposition Patient-année dans l’ADS	11,6	9,3	24,2	17,9	41,3	83,4	92,8
Episodes hémorragiques traités							
Nombre d’épisodes	166	22	59	47	152	258	280
TSA							
Median	9,8	1,9	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0
Moyen (ET)	18,4 (24,7)	2,1 (1,9)	3,8 (11,7)	2,1 (3,3)	3,2 (7,8)	3,2 (8,5)	3,1 (8,1)
Min ; Max	0 ; 94,7	0 ; 4,7	0 ; 66,4	0 ; 13,2	0 ; 47,4	0 ; 66,4	0 ; 66,4

P25 ; P75	6,5 ; 20,2	0 ; 3,9	0 ; 3,3	0 ; 3,3	0 ; 3,6	0 ; 3,3	0 ; 3,6
-----------	------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

Abréviations : TSA = taux de saignements annualisé ; ADS = analysis data set ; FAS = full analysis set ; N = nombre de patients ; OTwoATexIR = On-treatment without ancillary therapy excl. data on initial regimen for patients exposed to both regimens ; P25/75 = 25ème/75ème percentile ; = Ecart type. Cross-reference: Modified from Trial 4311 Analyse principale (M5.3.5.1),

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EXPLORER 7 à partir de plusieurs questionnaires :

- questionnaire SF-36v2 (Short Form-36v2 Health Survey),
- questionnaire spécifique à l'hémophilie évaluée par Haem-A-QoL

Le fardeau du traitement a par ailleurs été mesuré à l'aide du questionnaire Hemo-TEM (Haemophilia Treatment Experience Measure).

Conformément au protocole, la modification des douleurs a été évaluée à partir du **questionnaire générique SF-36v2** dans le cadre de la séquence hiérarchisée prédéfinie de tests. **L'analyse n'a pas mis en évidence de différence en faveur du concizumab par rapport au traitement à la demande à 24 semaines.**

Les autres critères ont été évalués dans des analyses exploratoires. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et de la part de données manquantes, de plus dans un contexte d'étude ouverte et de données non disponibles pour certains patients, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude Explorer 7

L'analyse des données sur les événements indésirables (EI) porte sur l'ensemble des données de l'étude sous traitement (période avant interruption et période après reprise de l'étude – population dite « OT »).

Au total, 133 patients ont été inclus dans l'étude dont 127 exposés au concizumab en prophylaxie (114 dans la partie principale de l'étude - bras 2 à 4 - et 13 des 19 patients traités à la demande par agent by-passant qui ont reçu concizumab dans la phase d'extension).

Sorties prématurées de l'étude en raison d'1 EI

A la date de l'analyse principale (24/32 semaines), 5 des 127 (3,9%) des patients exposés au concizumab avaient interrompu prématurément l'étude pendant la phase sous traitement en raison d'un EI, et 2 pendant la pause du traitement.

En dehors des EI d'issue fatale, aucun patient n'a été retiré de l'essai en raison d'EI à la date limite de 56 semaines.

En plus des 7 patients décédés, trois (3) patients qui avaient interrompu le traitement de façon permanente en raison d'un EI se sont ensuite retirés ou ont été retirés de l'essai par le parent/tuteur.

Par conséquent, jusqu'à la date limite de 56 semaines, 127 patients au total ont été exposés au concizumab en prophylaxie.

- Au total, 110 patients avaient terminé le traitement à la date de l'analyse principale

- Vingt-trois (23) patients dans les bras 2 à 4 avaient arrêté le traitement à la date limite de 56 semaines. Aucun patient n'avait arrêté le concizumab dans le bras 1.
- La majorité (13 sur 23) des patients ont arrêté le traitement pour des raisons "autres" et 6 patients ont arrêté le traitement avec le concizumab en raison d'événements indésirables (EI) (incluant 3 décès)

A 56 semaines, 18 patients (14,2 %) avaient temporairement interrompu le traitement par concizumab en raison d'un total de 21 EI. Sur l'ensemble des EI signalés ayant conduit à une interruption temporaire du traitement, 12 EI chez 11 patients étaient nouveaux par rapport à ce qui avait été rapporté au cut-off de l'analyse principale : 7 COVID, 1 arthroplastie de hanche, 1 ostéoarthrite, 1 fracture et fémorale, **1 hématome rétropéritonéal (résolu), et 1 hémorragie intracrânienne fatale.**

Modifications de dose en raison d'1 EI

A 56 semaines, 3 EI chez 1 patient ont conduit à une réduction de la dose et 2 EI chez 2 patients ont conduit à une augmentation de la dose.

Les 3 EI chez 1 même patient ayant entraîné une réduction de la dose étaient des événements de type "augmentation des D-dimères de fibrine augmentation", "augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine" et "floaters vitréens".

Résumé du profil de tolérance Au cut-off de 56 semaines, 71,7% (n=91/127) des patients exposés ont signalé 467 EI dans les bras 1 à 4 sous prophylaxie par concizumab.

L'analyse de la tolérance a comparé les données de tous les patients traités (bras 2-4) versus les patients du bras 1. **Aucune comparaison des 2 bras de randomisation n'est fournie.** Les événements les plus fréquents étaient les arthralgies.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) sous concizumab ont été les arthralgies (13,4%), le covid-19 (11,8%), la pyrexie (7,9%), les infections des voies respiratoires supérieures (7,9%), l'érythème au site d'injection (7,1%), les rhinopharyngites (7,1%), les céphalées (6,3%) et l'augmentation du fragment de prothrombine 1+2 (5,5%).

Les EI les plus fréquents ($\geq 5\%$) signalés comme étant possiblement ou probablement liés au produit de l'essai étaient "érythème au point d'injection" et "augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine".

Quinze événements indésirables (chez 8 patients) jugés possiblement ou probablement liés au produit de l'essai ont été déclaré comme non guéris à 56 semaines; 8 'fibrine D-dimère augmenté', 3 « augmentation du fragment de prothrombine 1+2 », 1 « réaction au site d'injection », 1 « hémorragie au site d'injection », 1 « corps flottants vitreux » et 1 « polycythémie ».

Un infarctus rénal a été rapporté sur la première période ayant participé à l'amendement.

Événements indésirables graves

A 56 semaines, un total de 27 effets indésirables graves (EIG) a été rapporté par 17,3% des patients pendant la période sous traitement (OT) par concizumab (n=22/127).

Aucun de ces EIG n'a été rapporté chez 5% ou plus des patients. Deux EIG liés au COVID-19 ont été signalés chez 2 patients. Les autres EIG ont été signalés comme des événements uniques dans chaque SOC (Système de classe Organe).

La plupart (n=20/27) ont été considérés comme peu susceptibles d'être liés au concizumab. Les EIG possiblement ou probablement liés au concizumab (7 EIG chez 5 patients) étaient les suivants (PT) : **infarctus rénal ; hypersensibilité ; melaena et hématomène (même patient) ; vertiges ; et augmentation des D-dimères de la fibrine et des fragments 1.2 de la prothrombine (même patient)**. À l'exception des vertiges, dont la sévérité était modérée, tous les autres EIG possiblement ou probablement liés au traitement étaient sévères et tous ont été déclarés comme étant résolus, à l'exception de l'infarctus rénal, qui a été déclaré « guéri avec séquelles ».

Quatre (4) EIG considérés liés au concizumab ("hypersensibilité", "vertiges", "melaena"/"hématomène") ont conduit à l'interruption du médicament, et 1 EIG lié ("infarctus rénal") a conduit à l'interruption définitive de l'étude.

Dans l'étude, 3 EI liés au concizumab chez 3 patients ont conduit à l'arrêt définitif du traitement par concizumab (cardiomyopathie congestive, infarctus rénal et hypersensibilité).

Événements indésirables graves d'issue fatale

Sept patients (5,5%) traités par concizumab sont décédés à la suite d'un EI grave, tous considérés comme peu vraisemblablement liés au traitement par les investigateurs :

- **5 décès survenus durant la période sous traitement :**
 - **4 (3,1%) patients sous concizumab :**
 - 3 décès dans le groupe 2, dus à 5 EI d'issue fatale :
 - **1 hémorragie cérébrale spontanée (patient de 13 ans),**
 - 1 COVID,
 - chez un même patient fracture du fémur/fracture humérus/accident de circulation,
 - 1 décès dans le groupe 4 du à 1 EI d'issue fatale : coma alcoolique,
 - 1 décès d'un patient non traité par concizumab du groupe 1 (1 EI pneumonie).
- **2 décès supplémentaires sont survenus en dehors de la période de traitement, chez des patients initialement traités par concizumab, durant la pause du protocole** (plus de 7 semaines après l'arrêt du traitement) lorsque les patients étaient traités à la discrétion de leur médecin traitant :
 - 1 hémorragie gastro-intestinale,
 - et 1 hématome latéro-cervical eu plancher buccal.

A noter que 2 des 4 décès survenus sous concizumab pendant la période sous traitement sont survenus après l'analyse principale à 32 semaines (J352), notamment le cas d'hémorragie intracrânienne.

3.3.2 Événements d'intérêt particulier

3.3.2.1 Événements thrombo-emboliques ayant entraîné la suspension de l'étude

En mars 2020, le laboratoire NOVO NORDISK a **suspendu temporairement l'étude** en raison de la survenue de **5 événements thromboemboliques (ETE) non fatals chez 3 patients traités par concizumab dans les 2 essais de phase III EXPLORER 8 et EXPLORER 7 :**

- Etude EXPLORER 7 : **un patient traité avec une hémophilie A par concizumab a présenté un événement thromboembolique grave et non mortel** avant la pause du traitement (**infarctus rénal**) ayant conduit à des amendements du protocole et notamment à un changement de doses.
- Etude EXPLORER 8 : 2 patients ont rapporté au moins 1 ETE.

Tous les événements étaient des événements **indésirables graves (EIG) non fatals dont la causalité a été évaluée par les investigateurs comme possiblement ou probablement liée au concizumab**. Le traitement par concizumab a été définitivement arrêté pour les 3 patients, conformément au protocole.

D'après le laboratoire NOVO NORDISK :

- les 3 patients présentaient des facteurs de risque thromboembolique (dont obésité et HTA),
- les 3 patients avaient utilisé des médicaments hémostatiques concomitants (soit agents by-passant soit concentré de FVIII) avec notamment un patient qui a poursuivi sa prophylaxie quotidienne avec un concentré de facteur VIII en parallèle de l'instauration de la prophylaxie par concizumab.
- 2 des 3 patients présentaient des concentrations de concizumab qui se situaient à la limite supérieure de la plage d'exposition observée dans les études de phase II et III.

Sur la base des investigations, des mesures de minimisation des risques ont été mises en œuvre avec notamment :

- Le contact systématique du site avant de traiter un épisode hémorragique pour toute suspicion de saignement,
- Une **nouvelle conduite à tenir pour le traitement des épisodes hémorragiques légers et modérés** avec utilisation de la dose la plus faible de facteur de coagulation ou d'agent by-passant pendant la prophylaxie par concizumab
- Un **nouveau schéma posologique de concizumab**, comprenant,
 - une **diminution de la dose quotidienne initiale** de concizumab à 0,20 mg/kg au lieu de 0,25 mg/kg. La dose de charge est restée à 1,0 mg/kg.
 - La mise en place d'un **dispositif expérimental concizumab-ELISA spécifiquement utilisé pour définir la dose d'entretien**. Les critères pour une augmentation ou une diminution de la dose d'entretien quotidienne à 0,25 mg/kg ou 0,15 mg/kg, respectivement (sur la base du niveau d'exposition au concizumab à la visite de la semaine 4 après le début du traitement) ont ainsi été déterminés.
- La chirurgie majeure élective n'était plus autorisée dans l'essai.

Les modifications du schéma de l'essai et des analyses statistiques pour les 2 études pivots de phase III ont été mises en œuvre en accord avec les autorités sanitaires. **La suspension des études cliniques a été levée en août 2020, et aucun événement thromboembolique supplémentaire n'a été observé après la reprise du traitement.**

A noter que parmi les EI les plus fréquents (≥ 5%) rapportés sous concizumab figurait l'augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine (5,5% des patients ; n=7/127 ; total de 13 EI rapportés), également rapporté parmi les EI les plus fréquents possiblement ou probablement liés au traitement. Parmi les 13 cas, 1 a été considéré comme sévère.

Un EI « élévation des D-Dimères » a également été rapporté chez 6 des 127 patients (4,7%) exposés au concizumab, dont 1 cas jugé grave chez un patient chez qui a également été rapporté un EI « augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine ».

Aucun événement de coagulation intravasculaire disséminée ou de microangiopathie thrombotique n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.3.2.2 EI hémorragiques graves

Parmi les 27 EI graves rapportés sous concizumab, ont notamment été signalés :

- 1 hémorragie intracrânienne spontanée (issue fatale, OT)
- 1 hématémèse + 1 mélaena chez un même patient (OT)
- 1 hématome rétropéritonéal traumatique (OT),
- 1 hémarthrose (OT)
- 2 hémorragies musculaire (OT – et 2 autres chez un même patients en dehors de la période sous traitement)
- 1 hématome (extension)
- 1 hémorragie GI (pendant le suivi, patient décédé)

Un EIG de type hémorragique par ailleurs été rapporté dans le groupe traité à la demande (hématome, patient décédé).

3.3.2.3 Anticorps anti-médicament

Les évaluations des anticorps anti-médicament (ADA) ont été réalisées pour l'ensemble de la période de traitement ainsi que pour la période de pause du traitement (dans la mesure du possible) pour les patients déjà exposés au concizumab avant la pause du traitement au concizumab.

A 56 semaines, parmi les 127 patients exposés au concizumab dans les bras 1 à 4 avant et/ou pendant l'interruption du traitement, 35 **(27,6%) ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-concizumab** lors d'une ou plusieurs visites de suivi (dont 2 patients du bras 4 après les analyses à 32 semaines).

A l'exception d'un patient qui a atteint transitoirement un titre de 25 600 ng/mL (considéré comme un titre de niveau moyen), les titres d'anticorps se situaient entre 50 et 6 400 ng/mL (titre faible).

Il s'agissait d'anticorps neutralisants in vitro, lors d'une ou plusieurs visites, pour 8 des 35 patients avec anticorps-positifs, soit pour 6,3% de la population exposée au concizumab.

Il est à noter que 5 patients étaient positifs au test de dépistage des ADA avant la première dose de concizumab et ne sont pas inclus dans le tableau.

Sur la base des données disponibles recueillies sur l'ensemble des études cliniques, au total 68/320 (21,3 %) des patients exposés au concizumab, avec ou sans inhibiteur du FVIII/FIX, ont été testés positifs aux ADA. Sur ces 320 patients, 17 (5,3 %) ont été testés positifs pour les ADA avec des effets neutralisants in vitro, dont 15 avaient des titres faibles allant de 100 à 6400.

3.3.2.4 Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité, les réactions au site d'injection et les erreurs de médication ont nécessité la collecte de données supplémentaires en plus du formulaire d'EI. Au cut-off de 56 semaines, parmi les patients des groupes 1 à 4 sous prophylaxie par concizumab, **2 patients (1,6%) ont présenté chacun une réaction d'hypersensibilité (dont 1 cas grave ayant conduit à l'arrêt temporaire du traitement) et 30 (23,6%) patients ont signalé 60 réactions au site d'injection.**

Le rapport d'étude mentionne également que la recherche MedDRA prédéfinie à l'aide du terme de recherche Hypersensibilité (SMQ 20000214, termes étroits) a permis de retrouver un **total de 25 réactions d'hypersensibilité chez 13 patients (10,2 %) dans les groupes 1 à 4 sous concizumab**. Seule 1 de ces réactions d'hypersensibilité a été identifiée postérieurement au cut-off de l'analyse principale (EI non grave).

S'agissant des réactions au site d'injection, les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient l'érythème au site d'injection (7,1 %), 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.

3.3.2.5 EI d'issue fatale

Sept patients ont présenté des EI d'issue fatale, dont 2 en dehors de la période d'OT pendant la pause du traitement :

- Les **5 patients pendant la phase sous traitement** :
 - **4 patients sous concizumab** : 1 COVID (HB ; bras 2 extension), 1 coma éthylique (HB ; bras 4 extension), **1 hémorragie intracrânienne spontanée** (HB ; bras 2 extension), 1 fracture humérus + fracture fémur + accident de la route (HB ; bras 2 avant la pause) ;
 - **1 patient traité à la demande** : 1 pneumonie (HA ; bras 1 avant la pause),
- Les 2 patients pendant la pause du traitement (groupes concizumab) : **1 hématome latéro-cervical et du plancher buccal** (HB ; bras 3 suivi ; à 3 mois de la dernière dose), **1 saignement gastro-intestinal** (HB ; bras 2 suivi ; à 6 mois de la dernière dose).

Tous ont été jugés comme probablement non liés au concizumab.

En dehors d'un cas, tous étaient des patients avec une hémophilie B.

Deux de ces décès (hémorragie intracrânienne et coma éthylique) sont survenus après la phase principale de l'étude).

3.4 Données d'utilisation

En France, concizumab a fait l'objet d'autorisations dérogatoires d'utilisation :

- ATU nominative, depuis novembre 2020, et renouvelée dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel très précoce (**1 patient traité** : 1 fille de 3 ans et 3 mois au moment de l'inclusion)
- AAC (autorisation d'accès compassionnel) très précoce en prophylaxie chez des patients de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs depuis janvier 2022 (**3 patients traités** : 3 garçons âgés de 5 ans 8 mois, de 10 ans 8 mois et 24 ans au moment de l'inclusion).

A noter qu'une hémorragie grave a été rapportée chez l'un des patients bénéficiant de concizumab dans le cadre de cet usage compassionnel.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

CONCIZUMAB 60 mg et 150mg/1,5 mL (40 mg/mL) , solution injectable en stylo prérempli, est susceptible d'améliorer le parcours de soin compte tenu de sa voie d'administration sous-cutanée versus perfusions IV pour les agents by-passants. Ces agents by-passant s'administrent en injections intra-veineuses répétées de manière pluri-hebdomadaire voire quotidienne chez certains patients ; FEIBA (CCPa) s'administre en IV lente tandis que NOVOSEVEN (rFVIIa) s'administre en IV directe et rapide.

La **fréquence d'administration quotidienne de CONCIZUMAB** peut cependant être une limite.

A noter également que le concizumab nécessite un **dosage biologique** 4 semaines après l'initiation du traitement pour décider de la dose d'entretien. Des mesures supplémentaires de la concentration plasmatique de concizumab pourront être réalisées après 8 semaines avec la même dose d'entretien en fonction de l'état de santé du patient (par exemple si fréquence accrue de saignements ou nouvelle comorbidité qui pourrait affecter l'hémostase ou le métabolisme/l'excrétion des médicaments).

La recherche de la concentration de concizumab se fait via un test ELISA (test en cours de marquage CE et qui sera disponible à la commercialisation à partir de septembre 2024). **Pour l'accès précoce, la société qui commercialisera le test propose de délivrer les tubes de prélèvement sanguin aux centres incluant des patients dans l'accès précoce, d'assurer leur acheminement en Irlande du Nord, de réaliser le test et de communiquer le résultat entre 5 et 10 jours ouvrés après envoi au prescripteur via une plateforme internet dédiée. En fonction du résultat une adaptation posologique pourra être nécessaire et s'effectuera entre la 4ème et la 8ème semaine après l'initiation du traitement. Ce test sera totalement pris en charge par le laboratoire NOVO NORDISK.**

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Les études conduites spécifiquement chez des patients hémophiles de 12 ans et plus avec inhibiteurs sont présentées dans le tableau ci-après :

- L'étude de phase II EXPLORER 4 de recherche de dose est à ce jour terminée,
- **L'étude pivot de phase III EXPLORER est toujours en cours : les données déposées dans le cadre de la présente demande sont issues d'une analyse à 56 semaines ; un suivi à 156 est prévu pour l'ensemble des patients.**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
EXPLORER 4	Essai clinique de phase II non comparative, randomisée, ouverte, contrôlée (vs facteur VII activé recombinant rFVIIa, à doses multiples, multicentrique (internationale), chez 26 patients adultes hémophiles A et B avec inhibiteurs âgés de plus de 18 ans ; 26 patients, 16 hémophiles A et 10 hémophiles B	Terminée
EXPLORER 7	Essai de phase III multicentrique, partiellement randomisé, ouvert, contrôlé, à doses multiples, conduit chez des adultes et des adolescents atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs.	

➔ Dans d'autres indications

D'autres études sont en cours dans :

- l'hémophilie A et B avec inhibiteurs chez les enfants de moins de 12 ans,
- l'hémophilie A et B sans inhibiteur.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
EXPLORER 8	Etude clinique de phase III randomisé, contrôlé versus traitement à la demande, chez des patients hémophiles A ou B sans inhibiteurs à partir de 12 ans (phase d'extension en cours)	Phase d'extension en cours

EXPLORER 10	Enfants et adolescents : Etude pédiatrique menée chez des enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A ou B avec ou sans inhibiteurs. Il s'agit d'une étude internationale, en ouvert, non randomisée avec 2 groupes et dont l'objectif est de montrer la supériorité du concizumab sur le nombre d'épisodes hémorragiques traités spontanés ou traumatiques. Depuis le 10 août 2022, des centres français peuvent inclure des patients dans cette étude.	En cours
-------------	---	----------

4. Discussion

La demande d'accès précoce concizumab), anticorps monoclonal humanisé, en prophylaxie chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ou B (déficit congénital en facteur IX) chez les patients à partir de 12 ans avec antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII ou IX, repose essentiellement sur une étude phase III (EXPLORER 7) ouverte, partiellement randomisée, ayant inclus des patients atteints d'hémophilie A et B avec un antécédent d'inhibiteurs du FVIII ou FIX et ayant une prescription ou un traitement par agent by-passant (rFVIIa ou CCPa) dans les 24 semaines précédant l'inclusion.

Cette étude comprenait une phase principale (de 24 ou 32 semaines), une phase d'extension (jusqu'à 136 semaines) et un suivi de sécurité (7 semaines). Les données actuellement disponibles et présentées par le laboratoire sont issues des analyses conduites à 56 semaines (étude en cours).

Un total de 133 patients de 12 ans et plus avec antécédents d'inhibiteurs a été inclus dans 4 bras (91 adultes dont 58 HA et 33 HB⁹ ; 42 adolescents dont 22 HA et 20 HB) : les patients du bras 1 ne recevaient aucune prophylaxie au long cours (patients traités à la demande par agents by-passants), ceux des bras 2, 3 et 4 recevaient **une prophylaxie par concizumab administré quotidiennement par voie sous-cutanée**. A noter que les patients du bras 1 recevaient également une prophylaxie par concizumab à partir de 24 semaines (date de l'analyse principale dans ce groupe). Ainsi, 127 patients ont été exposés au concizumab dans cette étude.

Seule une randomisation entre les bras 1 et 2 a été conduite (n=52), en vue de comparer l'efficacité de la prophylaxie au long cours par concizumab versus l'absence de prophylaxie sur la réduction du nombre d'épisodes hémorragiques, objectif principal de l'étude. Pour être randomisé dans le bras 1 ou le bras 2 de l'étude, 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.

Efficacité

Au total, la prophylaxie par ALHEMO (concizumab) a démontré sa supériorité par rapport à l'absence de prophylaxie (traitement à la demande par agent by-passant) sur le taux de saignements annualisé moyen (TSA) (critère principal de jugement), avec **un ratio TSA estimé à 0,14 [0,07 ; 0,29] IC à 95% (p<0,001)**, soit une réduction moyenne estimée de 86% du TSA sous prophylaxie par concizumab, avec **un TSA moyen estimé de 1,7 [1,01-2,87] (mesuré sur au moins 32 semaines) versus 11,8 [7,03-19,86] (mesuré sur au moins 24 semaines)**.

⁹ HA : hémophiles A ; HB : hémophiles B

Les données descriptives en sous-groupe selon le type d'hémophilie ont montré un TSA médian de 1,6 pour les patients HA et de 0 dans l'HB.

La supériorité du concizumab n'a pas été démontrée sur le 1er critère secondaire hiérarchisé prévu au protocole (modification des douleurs corporelles évaluées par le questionnaire SF36v2 à S24), interrompant ainsi la hiérarchie d'analyses.

Parmi les critères secondaires exploratoires figuraient le pourcentage de patients avec zéro saignement traité pendant les 24 premières semaines de traitement :

- 63,6% (n=21/33) dans le bras 2 sous concizumab, avec 80% des patients (12/15) atteints d'une hémophilie B et 50% (9/18) des patients avec hémophilie A.
- 10,5% (n=2) dans le bras 1 sans prophylaxie, avec 20% des patients (2/10) atteints d'une hémophilie B et aucun des 9 patients avec hémophilie A.

Tolérance

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 concizumab étaient des réactions au site d'injection (7,1%), augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine (5,5%) et augmentation des D-dimères (4,7% ; n=6/127 ; dont 1 cas grave).

Un patient traité par le concizumab a présenté un EI d'intérêt particulier (événement thromboembolique) grave et non mortel. En mars 2020, le laboratoire **a suspendu temporairement l'étude** en raison de la survenue de **5 événements thromboemboliques (ETE) non fatals chez 3 patients traités par concizumab dans les 2 essais de phase III, dont un cas d'infarctus rénal dans l'étude EXPLORER 7** ayant conduit à des amendements du protocole et notamment à un changement de doses. Des mesures de minimisation des risques ont par la suite été mises en œuvre avec notamment :

- Le contact systématique du site avant de traiter un épisode hémorragique pour toute suspicion de saignement,
- Une nouvelle conduite à tenir pour le traitement des épisodes hémorragiques légers et modérés avec utilisation de la dose la plus faible de facteur de coagulation ou d'agent by passant pendant la prophylaxie par concizumab
- Un nouveau schéma posologique de concizumab, comprenant,
 - une diminution de la dose quotidienne initiale de concizumab à 0,20 mg/kg au lieu de 0,25 mg/kg. La dose de charge est restée à 1,0 mg/kg.
 - La mise en place d'un dispositif expérimental concizumab-ELISA spécifiquement utilisé pour définir la dose d'entretien. Les critères pour une augmentation ou une diminution de la dose d'entretien quotidienne à 0,25 mg/kg ou 0,15 mg/kg, respectivement (sur la base du niveau d'exposition au concizumab à la visite de la semaine 4 après le début du traitement) ont ainsi été déterminés.

Après la reprise de l'étude, aucun nouvel événement thromboembolique n'é été rapporté.

On peut par ailleurs noter dans cette étude :

- Sept patients ont présenté des EIG d'issue fatale (7 décès dont 2 pendant la pause du traitement). 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 spontanée.
- 30 patients (23,6%) ont signalé 60 réactions au site d'injection,

- 27,6% (n=5/127) patients ont présenté des résultats positifs aux anticorps anti-concizumab (d'après le laboratoire sans impact apparent sur l'efficacité ou la pharmacocinétique du médicament) dont 8/127 patients (6,3%) des anticorps neutralisants.
- Aucun événement de coagulation intravasculaire disséminée ou de microangiopathie thrombotique n'a été rapporté.
- Une hémorragie grave a été rapportée chez l'un des patients bénéficiant de concizumab dans le cadre de cet usage compassionnel.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La méthodologie de l'étude, notamment impactée par la suspension de l'étude, source d'une large incertitude autour du bénéfice observé :
 - Le **caractère ouvert de l'étude** est source de biais notamment pour **l'évaluation de critères de jugement** en partie subjectifs ou déclaratifs. En effet, comme dans la grande majorité des études conduites dans l'hémophilie, bien qu'il soit pertinent de choisir comme critère principal de jugement de l'efficacité le taux de saignement, son évaluation comporte une part de subjectivité notamment pour reconnaître un saignement intra-articulaire. Ainsi, même en considérant uniquement les saignements traités, il est ainsi possible que les différences observées entre les groupes dans l'étude pivot soient surestimées, sans que l'on puisse quantifier cette surestimation. Le caractère ouvert fragilise encore davantage les analyses de la **qualité de vie**, qui reposent sur des critères de jugement entièrement subjectifs.
 - Le **critère de jugement principal** n'était pas évalué de la même façon dans les 2 bras. En effet, la période de recueil du nombre de saignements traités (critère principal) était différente entre le groupe 1 (de la randomisation (semaine 0) jusqu'au début du traitement par concizumab (24 semaines)) et le groupe 2 (du début du nouveau schéma posologique du concizumab après la reprise de l'étude (semaine 0) jusqu'à l'analyse principale (semaine 32)). Cette différence de recueil est susceptible d'introduire un biais de mesure dans l'estimation de l'effet du traitement.
 - La fréquence élevée des sorties prématurées d'étude : sur les 133 patients inclus, 25 ont retiré leur consentement et 17 ont été perdus de vue dont 12 parmi les patients randomisés (ce qui représente 23% des inclus, contre les 15% attendus dans le protocole).
 - Les comparaisons statistiques portent sur de faibles effectifs de patients (que 52 patients randomisés). De plus, l'analyse descriptive des groupes 1 et 2 (groupes avec randomisation) met en évidence des différences sur les malades analysés, sur l'âge (médiane 27 ans bras 1 versus 17 ans bras 2), et sur le type d'hémophilie, alors que la randomisation était stratifiée sur ce critère, illustrant la perte potentielle de la comparabilité des groupes suite à l'analyse d'un seul sous-groupe de malades (exclusion de 4 malades dans le bras 2). Ainsi, le groupe contrôle (absence de prophylaxie) a pu être défavorisé en comparaison au groupe concizumab (plus fréquemment hémophilie de type B dans le groupe contrôle et différence moyenne d'âge de +7,5 ans) pouvant ainsi conduire à une surestimation de l'effet du traitement. Le biais de confusion ne peut être écarté.
 - De nombreux tests statistiques sur les critères secondaires ou exploratoires, sans aucun contrôle des risques d'erreur notamment de faux positifs malgré la répétition des tests. Ainsi, aucune conclusion ne peut être tirée des comparaisons statistiques sur ces critères qui doivent être considérées comme exploratoires.
- La **survenue fréquente** chez les patients traités par concizumab **d'anticorps anti-concizumab**, bien que les titres aient été considérés comme faibles pour la majorité (variant de 50 à 6400, et un malade à 25 600) ; leur éventuel impact sur le maintien de l'observance à long

terme et donc sur l'efficacité de cette prophylaxie, dans un contexte d'injections SC quotidiennes, n'est à ce jour pas connu.

- Le **risque de thrombose** mis en évidence avant l'interruption de l'étude, bien qu'aucune thrombose n'ait été identifiée après sa reprise et les mesures de minimisation des risques, en notant que parmi les EI les plus fréquents ($\geq 5\%$) rapportés sous concizumab figurait l'augmentation du fragment 1+2 de la prothrombine (5,5%). Des données à plus long terme sont encore nécessaires pour mieux documenter le profil de tolérance,
- L'absence de démonstration d'amélioration de la qualité de vie dans un contexte d'analyse exploratoire et d'étude conduite en ouvert.
- Une population incluse hétérogène (notamment en termes de profil hémorragique et d'antécédents d'inhibiteur) non représentative d'une population en dernier recours dans l'hémophilie A (patients non prétraités par emicizumab¹⁰) et dans l'hémophilie B (éventuels patients en échec des options thérapeutiques disponibles non identifiables).
- La population hémophile A évaluée : l'étude n'avait pas pour objectif d'inclure des patients « en dernier recours » et aucun patient en échec ou inéligible au traitement par emicizumab n'a été inclus.
- Cette étude ne nous permet pas d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie par concizumab en comparaison aux alternatives.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de concizumab sur la morbidité (diminution du taux de saignements traités annualisé). L'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

¹⁰ Le premier patient a été inclus dans l'étude EXPLORER 7 le 21 octobre 2019. L'emicizumab a obtenu une AMM pour la prophylaxie chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs en février 2018 (avis favorable d'inscription de la CT du 11 juillet 2018).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de AHLEMO (concizumab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante¹ dès lors que :

- Chez les patients porteurs d'une hémophilie A ou B, le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de saignement, après traumatisme ou chirurgie. La survenue d'un inhibiteur reste la complication la plus sévère redoutée actuellement. Elle se manifeste par une réponse clinique insuffisante. La répercussion clinique dépend du titre et de la réponse anamnétique de l'inhibiteur. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur (≥ 5 UB), le traitement par FVIII ou FIX est inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le phénotype hémorragique des patients avec inhibiteurs pourrait être plus élevé, les dégâts articulaires sont plus importants et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur. La survenue d'un inhibiteur chez le patient hémophile B se caractérise par ailleurs par l'association fréquente à une réaction de type allergique ou anaphylactique et peut se compliquer par la survenue d'un syndrome néphrotique lors d'une induction de tolérance immune.
- D'après les données ORPHANET, la prévalence de l'hémophilie A est estimée à environ 1/6 000 chez les hommes et celle de l'hémophilie B à environ 1/30 000 chez les hommes¹¹. Selon les données du réseau français FranceCoag² au 13 juillet 2023, 7 290 patients étaient suivis pour une hémophilie A, dont environ un tiers (29% soit 2135 patients) avec une forme sévère, et 1 732 patients hémophiles B, dont 24% (soit 419 patients) avec une hémophilie sévère.

La survenue d'un inhibiteur est plus fréquente dans les formes sévères que dans les formes non sévères et survient en général dès les premières expositions au FVIII ou FIX et donc chez les jeunes enfants atteints. Chez l'hémophile A sévère, le risque est le plus élevé lors des 50 premiers jours de substitution par du FVIII. Elle est estimée à environ 30 % chez les patients hémophiles A sévères (FVIII < 1 %) non préalablement traités, avec une cinétique d'apparition précoce (médiane à 12 jours d'exposition au facteur). Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître chez les patients atteints d'une hémophilie A modérée ou mineure, parfois au-delà de 50 jours d'exposition. Le risque de survenue est évalué entre 1,5 et 3 % chez tous les patients porteurs d'une hémophilie B. Il est de 9 à 23 % chez les patients présentant un déficit sévère. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5 UB).

¹¹ Orphanet, « Hémophilie B » [consulté le 08/08/2023].

- En l’absence de traitement ou en cas de traitement sous-optimal, la survenue répétée d’hémarthroses au sein d’une même articulation peut conduire à une arthropathie hémophilique, source d’un handicap moteur très invalidant.

5.2 Absence de traitement approprié

L’ANSM a considéré que l’efficacité et la sécurité étaient fortement présumées dans l’indication suivante : « 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. »

Il n’existe pas de traitement approprié dans l’indication retenue pour l’accès précoce dans la mesure où ALHEMO (concizumab) est destiné à traiter une maladie grave, rare, et invalidante dans les situations de dernier recours, correspondant aux situations où toutes les options thérapeutiques actuellement disponibles sont épuisées (échec, inéligibilité, intolérance) dont les agents by-passant FEIBA (CCPa) et NOVOSEVEN (rFVIIa)).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu’il n’existe pas de traitement approprié dans l’indication retenue, dans le contexte d’une maladie grave, rare et invalidante, et au regard données cliniques disponibles.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d’un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d’être innovant dans l’indication considérée car :

- c’est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d’apporter un changement substantiel en termes d’efficacité aux patients qui relève d’une prophylaxie au long cours mais actuellement traités à la demande car en situation de dernier recours, avec un impact potentiel sur la qualité de vie du fait des moindres saignements, et ce malgré un profil de tolérance marqué par une fréquence importante de réactions à l’injection (injection SC quotidienne) et le risque thromboembolique potentiel ;
- il dispose d’un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques issues de l’étude pivot EXPLORER 7 étayant la présomption d’un bénéfice pour le patient en termes de diminution des saignements en comparaison à l’absence de prophylaxie.
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert..

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l’autorisation d’accès précoce de ALHEMO (concizumab) 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) et 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo pré-rempli uniquement dans l’indication :

« Prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l’âge de 12 ans :

- Atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ayant développé des inhibiteurs du FVIII, en dernier recours,
- Atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX, en dernier recours ».

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de ALHEMO (concizumab) 60 mg/1,5 mL (40 mg/mL) et 150 mg/1,5 mL (100 mg/mL), solution injectable en stylo pré-rempli dans l'indication :

« Prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients à partir de l'âge de 12 ans atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ayant développé des inhibiteurs du FIX en dehors des situations de dernier recours ».

La prescription de ALHEMO (concizumab) est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

6. Annexes



Avis ANSM AP pré
AMM Concizumab.p