INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

AVRIL 2019

AVIS

Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII
Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Annexes complémentaires

Une production de L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies

Québec

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport d'évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport d'évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A – Extrait de la monographie de produit Hemlibra[MC] 1
ANNEXE B – Information sur les produits comparables inscrits à la *Liste des produits du système du sang* 6
ANNEXE C – Méthodologie 8
ANNEXE D – Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études 14
ANNEXE E – Tableau d'extraction 26
ANNEXE F – Appréciation de la preuve 37
ANNEXE G – Inactivation des pathogènes 39
ANNEXE H – Résultat de l'évaluation économique de l'ICER 41
ANNEXE I – Analyse d'impact budgétaire 43
ANNEXE J – Processus de formulation des recommandations 44
RÉFÉRENCES 45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Liste des ingrédients de Hemlibra[MC] 1
Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de Hemlibra[MC] chez 141 patients âgés atteints d'hémophilie A 5
Tableau 3 Agents de contournement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* . 6
Tableau 4 Bases de données bibliographiques - Hemlibra[MC] 8
Tableau 5 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et l'efficience 9
Tableau 6 Bases de données bibliographiques - NiaStase[MC] 10
Tableau 7 Bases de données bibliographiques - FEIBA[MC] 11
Tableau 8 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et l'efficience 12
Tableau 9 Description et évaluation de la qualité des études 14
Tableau 10 Tableau Cheers pour l'étude de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 19
Tableau 11 Efficacité de FEIBA VH[MC] pour le traitement sur demande des épisodes de saignements telle qu'évaluée par le patient et l'investigateur. 26
Tableau 12 Nombre d'épisodes de saignements lors du traitement avec FEIBA NF[MC] 26
Tableau 13 Nombre d'épisodes de saignements selon la séquence du traitement avec FEIBA NF[MC] .. 26
Tableau 14 Nombre d'hémarthroses lors du traitement avec FEIBA NF[MC] 26
Tableau 15 Nombre de saignements par mois lors du traitement avec FEIBA NF[MC] 26
Tableau 16 Événements indésirables selon la période de traitement avec FEIBA NF[MC] 27
Tableau 17 Efficacité du traitement avec FEIBA NF[MC] sur le nombre de saignements 27
Tableau 18 Événements indésirables reliés au traitement avec FEIBA NF[MC] 28
Tableau 19 Résolution des épisodes de saignements suite à l'administration de FEIBA NF[MC] 28

Tableau 20 Taux de saignements annuel, patients atteints d'hémophilie A ou B congénitale suite au traitement avec FEIBA NF[MC] 28
Tableau 21 Taux et événements de saignements, patients atteints d'hémophilie A ou B congénitale suite au traitement avec FEIBA NF[MC] 28
Tableau 22 Résultats d'efficacité du rFVIIa, NiaStase[MC] rapportés par les revues systématiques (Johansson et Ostrowski, 2010 et Levi *et al.*, 2005) 29
Tableau 23 Événements indésirables thrombotiques reliés au traitement avec NiaStase[MC] 31
Tableau 24 Pourcentage des traitements avec NiaStase[MC] ayant été jugés efficaces ou partiellement efficaces à 9h selon la dose initiale reçue 32
Tableau 25 Proportion de patients rapportant que le traitement avec NiaStase[MC] a permis d'arrêter le saignement 32
Tableau 26 Taux d'efficacité de NiaStase[MC] (évalué par le patient comme efficace ou partiellement efficace) 32
Tableau 27 Taux d'événements thromboemboliques suite au traitement avec NiaStase[MC] 33
Tableau 28 Événements thromboemboliques, coronariens et cérébrovasculaires suite au traitement avec NiaStase[MC] 33
Tableau 29 Taux d'hémorragies annualisé en fonction du groupe d'essai clinique de l'étude HAVEN 1* 34
Tableau 30 Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie à l'émicizumab en fonction du groupe d'essai clinique de l'étude HAVEN 1 35
Tableau 31 Taux de saignements annualisé médian suite au traitement par émicizumab 36
Tableau 32 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour Hemlibra[MC] 37
Tableau 33 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour FEIBA[MC] 38
Tableau 34 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour NiaStase[MC] 38
Tableau 35 Élimination des virus durant le processus de purification d'émicizumab 39
Tableau 36 Réduction de la charge virale durant le procédé de purification de FEIBA NF[MC] 40
Tableau 37 Résultats de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement (perspective sociétale) 41
Tableau 38 Résultats différentiels de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement (perspective sociétale) 41
Tableau 39 Résultats de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement, selon la perspective sociétale 42
Tableau 40 Résultats différentiels de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement, selon la perspective sociétale 42

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine 4

ANNEXE A

Extrait de la monographie de produit Hemlibra[MC]

Les informations rapportées dans cette section sont issues de la monographie de produit fournie par le fabricant en date du 2 août 2018. Étant donnée la nature dynamique de ce document, il est conseillé de consulter sa version la plus récente, sur le site Web du fabricant, pour bénéficier de toutes les mises à jour disponibles.

Composition du produit

Hemlibra[MC] (émicizumab) est une solution stérile d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure d'anticorps bispécifique liant le facteur IXa et le facteur X. Il est présenté sous forme de liquide d'injection pour voie sous-cutanée aux concentrations de 30 mg/ml et de 150 mg/ml. Les formes posologiques disponibles sont : 30 mg / 1 ml, 60 mg / 0,4 ml, 105 mg / 0,7 ml et 150 mg / 1 ml.

L'emballage contient la fiole avec la solution de Hemlibra[MC] pour injection seulement. Il s'agit d'une fiole à usage unique seulement. Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille à injection sont nécessaires pour prélever la solution de Hemlibra dans la fiole et l'injecter en sous-cutané. Aucune reconstitution n'est nécessaire.

Tableau 1 Liste des ingrédients de Hemlibra[MC]

INGRÉDIENTS	TENEUR (mg/ml)
PRINCIPE ACTIF	
Émicizumab	30 ou 150
EXCIPIENTS	
L-arginine	-
Acide L-aspartique	-
L-histidine	-
Poloxamère 188	-
Eau pour injection	-

Origine du produit

Hemlibra[MC] (émicizumab) est issu d'une fabrication d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure d'anticorps bispécifique formant un pont entre le facteur IXa et le facteur X. Il est produit avec la technologie de l'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaires d'hamster de Chine.

Indication

Hemlibra[MC] est indiqué pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII[1].

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

Les résultats d'efficacité et d'innocuité d'une étude sur 95 patients pédiatriques (1 à 18 ans) sont cohérents avec ceux observés chez les adultes.

Femmes enceintes et celles qui allaitent

Aucune étude clinique n'a été entreprise sur des femmes enceintes utilisant Hemlibra[MC]. On ne sait pas si celui-ci peut causer des dommages fœtaux durant la grossesse ou affecter la capacité reproductive. Hemlibra[MC] devrait donc être utilisé durant la grossesse seulement si les bienfaits potentiels pour la mère surpassent les risques pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer recevant Hemlibra[MC] devraient utiliser un moyen contraceptif efficace pendant et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par Hemlibra[MC]. L'innocuité de Hemlibra[MC] durant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

On ne sait pas si l'émicizumab est excrété dans le lait humain. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'émicizumab sur la lactation ou sa présence dans le lait maternel. On sait que les IgG humaines se retrouvent dans le lait humain. Les bienfaits pour la santé et le développement infantiles de l'allaitement devraient être considérés parallèlement aux besoins cliniques de la mère et aux effets indésirables potentiels de Hemlibra[MC] sur l'allaitement ou des conditions maternelles sous-jacentes.

Gériatrie (> 65 ans)

L'efficacité et l'innocuité de Hemlibra[MC] n'ont pas été spécifiquement évaluées dans la population gériatrique. Les études cliniques n'ont pas inclus de nombres suffisants de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'il y avait des différences en terme d'efficacité et d'innocuité comparativement aux sujets plus jeunes.

Contre-indications et mises en garde

Hemlibra[MC] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicaux ou à un composant du contenant.

[1] Monographie présentée par Hoffmann-La Roche Limited, version d'août 2018 et document de demande d'évaluation (confidentiel).

Des interactions médicamenteuses existent probablement entre Hemlibra[MC] et le CCPa.

Une hypercoagulabilité associée à l'administration de rFVIIa ou de FVIII avec Hemlibra[MC] est possible.

L'émicizumab augmente le potentiel de coagulabilité. Par conséquent, la dose de facteur de coagulation nécessaire pour atteindre l'hémostase peut être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par Hemlibra[MC].

Aucune interaction n'a été établie entre Hemlibra[MC] et les aliments ou les produits à base de plantes.

Microangiopathie thrombotique et thromboembolie

Des manifestations de microangiopathie thrombotique et de thromboembolie ont été signalées lorsque, en moyenne, une quantité cumulative > 100 UI/kg/24 heures de concentré de complexe prothrombinique activé (CCPa) a été administrée pendant au moins 24 heures à des patients recevant une prophylaxie par Hemlibra[MC].

Suspendre l'administration du CCPa au moins 24 heures avant de commencer l'administration de Hemlibra[MC] et éviter d'utiliser un CCPa pendant le traitement par Hemlibra[MC] à moins qu'il n'y ait pas d'autres options ou de choix de traitements possibles.

Si un CCPa est indiqué chez un patient recevant une prophylaxie par Hemlibra[MC], la dose initiale ne doit pas dépasser 50 UI/kg. Si un CCPa est administré, surveiller le patient pour détecter l'apparition d'une microangiopathie thrombotique et de manifestations thrombotiques. Cesser l'administration du CCPa et suspendre l'administration de Hemlibra[MC] si des symptômes surviennent.

Agents de dérivation

Le traitement par des agents de dérivation (incluant le CCPa) ou des agents court-circuitant l'activité des inhibiteurs du facteur VIII devrait être interrompu une journée avant le début de la thérapie par Hemlibra[MC].

Stabilité et conservation

Hemlibra[MC] doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. Une fois sorties du réfrigérateur, les fioles non ouvertes peuvent être gardées à la température de la pièce (< 30 °C) jusqu'à 7 jours. Après une conservation à la température de la pièce, les fioles non ouvertes peuvent être retournées au réfrigérateur. Le temps cumulatif d'entreposage à la température de la pièce ne devrait pas excéder 7 jours.

Enjeu d'entreposage

Hemlibra[MC] devrait être gardé dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation, protégé contre la lumière. Il ne doit pas être congelé ni agité.

Reconstitution et administration du produit

Hemlibra[MC] est une solution stérile, sans agent de conservation et prête à l'emploi, pour injection sous-cutanée sans dilution préalable. Hemlibra[MC] doit être administré uniquement par voie sous-cutanée en utilisant une technique aseptique appropriée. L'administration de Hemlibra[MC] au haut des bras devrait être réalisée par un professionnel de la santé ou un soignant (ou aidant). L'autoadministration n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 7 ans.

Pharmacologie clinique Hemlibra[MC]

Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la Figure 1. Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement[2].

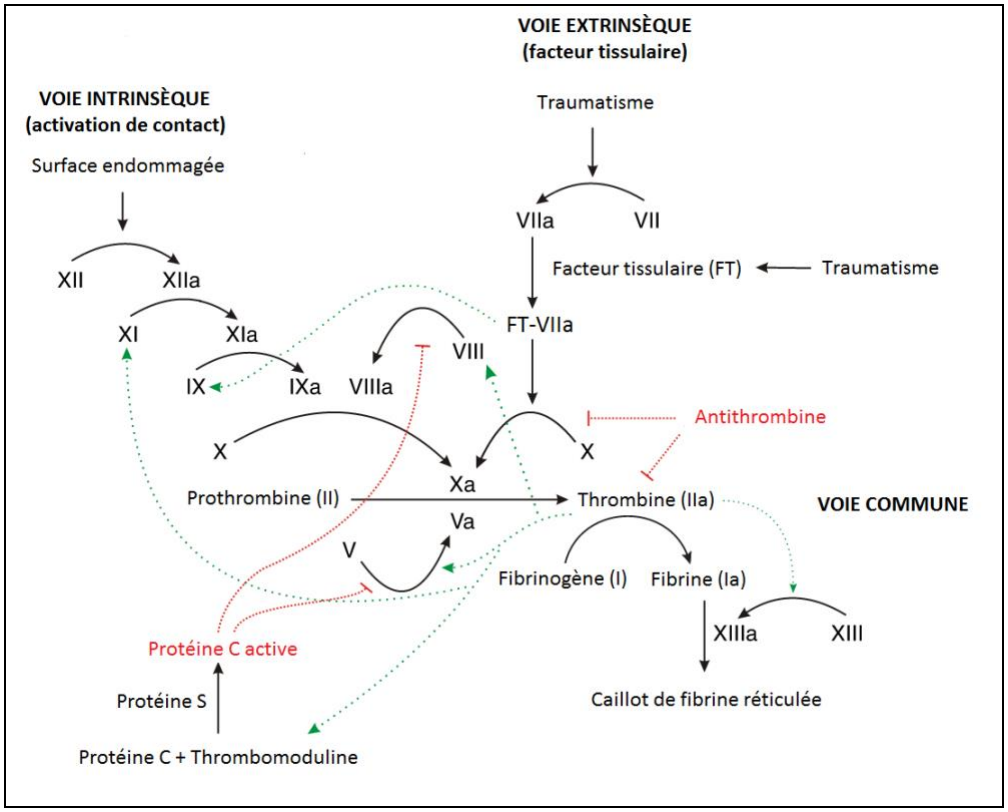


Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine

Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 2 août 2018).

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leur chiffre romain respectif. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

[2] Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2018).

Hemlibra[MC] (émicizumab) a un mécanisme d'action qui lie le facteur IXa et le facteur X afin de restaurer la fonction naturelle du facteur VIIIa manquant nécessaire à une hémostasie efficace. L'émicizumab n'a aucune relation structurelle ou homologie de séquence avec le facteur VIII et donc, n'induit pas la formation d'inhibiteurs dirigés directement contre le facteur VIII.

Pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétiques issues de la monographie d'Hemlibra[MC] sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques de Hemlibra[MC] chez 141 patients âgés atteints d'hémophilie A

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	HEMLIBRA[MC]	ÉCART-TYPE
ASC (UI x h/dl)	N.D.	N.D.
Demi-vie d'absorption (h)	1,7 jour	N.D.
Demi-vie apparente d'élimination (jour)	27,8 jours	N.D.
TRM (h)	N.D.	N.D.
CL apparente (l/jour)	0,24	N.D.
Taux de récupération (unité)	N.D.	N.D.
$V_{éq}$ (ml/kg)	106	N.D.
C_{max} (µg/ml)	56,5	13,5
C_{min} (µg/ml)	52,2	13,5
Biodisponibilité absolue* (%)	80,4 à 93,1	N.D.

Source : Monographie du produit, Hoffmann-La Roche Limited, version d'août 2018.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII; CL : clairance; C_{max} : concentration maximale; h : heure; ml : millilitre; N.D. : Non disponible; TRM : temps de résidence moyen; $V_{éq}$: volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Biodisponibilité absolue après une dose de 1 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, selon la région injectée (abdomen, haut du bras, cuisse).

ANNEXE B

Information sur les produits comparables inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Tableau 3 Agents de contournement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

FABRICANT	Shire Pharma Canada ULC	Novo Nordisk Canada Inc.
MARQUE DE COMMERCE	**FEIBA NF[MC]**	**NiaStase RT[MC]**
INGRÉDIENT ACTIF	Complexe coagulant anti-inhibiteur	Eptacog alfa activé (Facteur VII de coagulation humain recombinant activé)
FORME PHARMACEUTIQUE	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée
TENEUR(S)	de 400 à 1 200 U/20 ml de 1 750 à 3 250 U/50 ml	1,0 mg / fiole (50 kU/fiole) 2,0 mg / fiole (100 kU/fiole) 5,0 mg / fiole (250 kU/fiole) 8,0 mg / fiole (400 kU/fiole)
POSOLOGIE	**Sur demande** Épisode de saignement : Articulaire : 50-75 U/kg/ aux 12h* Muqueuse : 50 U/kg aux 6h* Tissus mous : 100 U/kg aux 12 h* Chirurgie : 50-100 U/Kg aux 6h **En prophylaxie** 85 ± 15 U/kg aux 2 j (3-4x/sem.)	**Sur demande** Épisode de saignement : 90 µg/kg aux 2h* (max 6h) Chirurgie : 90 µg/kg répété aux 2h durant l'intervention et pour 24 à 48h après
AVIS DE CONFORMITÉ ÉMIS PAR SANTÉ CANADA	1986 FEIBA VH[MC] 1997 FEIBA NF[MC]	1999 NiaStase[MC] 2013 NiaStase RT[MC]
INDICATION RECONNUE PAR SANTÉ CANADA	Patients atteints d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs pour ▪ la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés; ▪ les interventions chirurgicales; ▪ la prophylaxie systématique pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans.	Traitement des épisodes hémorragiques (notamment le traitement et la prévention des hémorragies qui surviennent pendant ou après une intervention chirurgicale) chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs des facteurs VIII ou IX, respectivement.†

Sources : Shire Pharma Canada, 2019; Novo Nordisk Canada, 2018.

Abréviations : U : unités; VH : chauffé à la vapeur de l'anglais *vapor heated*; NF : nanofiltré

*jusqu'à résolution

†D'autres indications sont reconnues par Santé Canada, mais seules celles liées à l'hémophilie A avec inhibiteurs sont rapportées.

Reconstitution et administration du produit

FEIBA NF[MC]

FEIBA NF[MC] est distribué sous la forme d'une poudre lyophilisée à reconstituer qui peut être conservée à température pièce ou au réfrigérateur. Avant sa reconstitution, si le produit est froid, il doit être tempéré à la température ambiante (température maximum 37°C). L'emballage du produit comprend la fiole de poudre lyophilisée, une fiole de solvant ainsi qu'un dispositif de reconstitution qui permet une reconstitution aseptique. Une fois reconstitué, FEIBA NF[MC] est administré par voie intraveineuse à l'aide d'un

ensemble de perfusion doté d'une aiguille à ailettes [Shire Pharma Canada, 2019]. Le débit de perfusion de FEIBA NF[MC] ne doit pas dépasser 2 unités par kg de poids corporel par minute ce qui correspond à 42 min pour un patient recevant une dose de 85 U/kg.

NiaStase RT[MC]

L'emballage de NiaStase RT[MC] contient une fiole de poudre lyophilisée, une tige de piston, un adaptateur ainsi qu'une seringue préremplie de solvant à base d'histidine pour la reconstitution [Novo Nordisk Canada, 2018]. La seringue est faite de verre et se connecte à la fiole stérile à l'aide de l'adaptateur pour une reconstitution aseptique. Cette seringue est conçue pour être compatible avec les raccords Luer Lock[MC] standard, mais pourrait endommager un raccord sans aiguille. Une fois la reconstitution effectuée, la solution peut être injectée par voie intraveineuse lentement, sur une période de 2 à 5 min à l'aide d'un ensemble de perfusion comprenant une tubulure et une aiguille à ailettes. Lors de la présence d'un DAV, une seringue de plastique stérile pourrait être requise.

ANNEXE C

Méthodologie

Stratégie de repérage d'information scientifique - Hemlibra[MC]

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed (NLM, Embase (Ovid), EBM Reviews (Ovid) : Central, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation (Ovid). Les mots clés : emicizumab, hemlibra, ace910, Hemophilia A et factor VIII ont été utilisés. Seules les publications en anglais et en français ont été considérées. Cette recherche a été complétée par la consultation de sites Web d'organismes gouvernementaux et des principales agences d'évaluation des technologies de la santé.

107 résultats avec les doublons

74 résultats sans les doublons

Tableau 4 Bases de données bibliographiques - Hemlibra[MC]

PubMed (NLM) **Date de la recherche : août 2018** **Limites : 2013 - ; anglais, français** **Dernière mise à jour : août 2018**	
#1	emicizumab[nm]
#2	hemlibra[tiab] OR emicizumab[tiab] OR ace910[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	hemophilia A[mh]
#5	hemophilia*[tiab] OR haemophilia*[tiab] OR ((factor VIII[tiab] OR factor 8[tiab]) AND defici*[tiab])
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
Embase (Ovid) **Date de la recherche : août 2018** **Limites : 2013 - ; anglais, français; Embase** **Dernière mise à jour : août 2018**	
1	emicizumab/
2	(hemlibra OR emicizumab OR ace910).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	hemophilia A/
5	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
6	4 OR 5
7	3 AND 6
EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database **Date de la recherche : août 2018** **Limites : 2013 - ; anglais, français** **Dernière mise à jour : août 2018**	
1	(hemlibra OR emicizumab OR ace910).ti,ab,kw
2	hemophilia A/
3	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
4	1 AND (2 OR 3)

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs textes; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

Critères de sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité méthodologique des études

La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis au Tableau 5.

Tableau 5 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et l'efficience

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	▪ Patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII	
Intervention	▪ Traitement prophylactique par émicizumab	▪ Tous les autres produits sanguins stables ou médicaments
Comparateur	▪ Autre traitement prophylactique de l'hémophilie A	
Résultats d'intérêt	▪ Efficacité ▪ Innocuité ▪ Efficience	
Temporalité	Aucune durée limite de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune limite	
Période de recherche	Aucune limite	
Type de publication	▪ Études contrôlées randomisées; ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse; ▪ Évaluation des technologies de la santé; ▪ Études observationnelles; ▪ Études qualitatives; ▪ Série de cas; ▪ Revues non systématiques.	▪ Éditoriaux; ▪ Résumés; ▪ Études de cas; ▪ Affiches et résumés de conférences; ▪ Études in vitro; ▪ Études sur les animaux.
Langue	Anglais et français	Langues autres que l'anglais et le français

Résultats de la recherche documentaire – Hemlibra

Pour la période allant de 2013 à 2018, trois publications issues de 2 études ont été repérées. Celles-ci présentaient des résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie pour l'émicizumab.

Deux des publications concernent l'étude de phases I et II visant à évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'émicizumab et de façon exploratoire, son effet prophylactique. Cette étude non randomisée, ouverte, d'accroissement de dose inter individu a été effectuée chez 18 patients japonais de 12 à 59 ans atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs.

L'étude pivot pour l'émicizumab est une étude randomisée multicentrique, ouverte, de phase III visant à déterminer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'émicizumab. Un total de 109 hommes âgés de 12 ans ou plus ont participé à l'étude pour une durée de traitement entre 3,0 et 47,9 semaines.

Résultats de la recherche documentaire – Perspective des patients

Peu d'études portent sur la perspective des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs sur le fait de recevoir l'émicizumab. Les études HAVEN 1 [Oldenburg *et al.*, 2017] et HAVEN 2 [Mancuso *et al.*, 2018] ainsi que deux rapports d'évaluation des technologies [HAS, 2018; ICER, 2018] – qui comprennent notamment les résultats des études primaires – sont inclus dans la présente section. Sont également rapportés des résultats inédits de l'étude HAVEN 2 et des résultats de consultations[3] [ICER, 2018].

Stratégie de repérage d'information scientifique – agents de contournement (FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC})

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed (NLM), Embase (Ovid), EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database. Les mots clés : Hemophilia A, factor VIII, factor VIII inhibitor bypassing, FEIBA, NiaStase, novo seven, eptacog alfa et recombinant factor VIIa ont été utilisés. Seules les publications en anglais et en français ont été considérées. Cette recherche a été complétée par la consultation de sites Web d'organismes gouvernementaux et des principales agences d'évaluation des technologies de la santé.

Bases de données bibliographiques

Tableau 6 Bases de données bibliographiques - NiaStase^{MC}

PubMed (NLM) **Date de la recherche : octobre 2018** **Limites : 1995 - ; anglais, français.** **Dernière mise à jour : octobre 2018**	
#1	hemophilia A/drug therapy[mh]
#2	hemophilia*[tiab] OR haemophilia*[tiab] OR ((factor VIII[tiab] OR factor 8[tiab]) AND defici*[tiab])
#3	#1 OR #2
#4	niastase*[tiab] OR novo seven*[tiab] OR novoseven*[tiab] OR eptacog alfa*[tiab]
#5	#3 AND #4
#6	case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]
#7	#5 NOT #6
#8	animals[mh] NOT humans[mh]
#9	#7 NOT #8
Embase (Ovid) **Date de la recherche : octobre 2018** **Limites : 1995 - ; anglais, français; Embase** **Dernière mise à jour : octobre 2018**	
1	hemophilia A/dt
2	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	(niastase* OR novo seven* OR novoseven* OR eptacog alfa*).ti,ab,kw

[3] La Société canadienne de l'hémophilie présente les propos de 2 parents / aidants et 1 jeune adulte atteint d'hémophilie A porteur d'inhibiteurs persistants dans leur document. L'ICER ne précise pas le nombre de patients qui ont été consultés dans le cadre de leurs travaux.

5	3 AND 4
6	case report/ OR editorial/ OR letter/
7	5 NOT 6
8	animal/ NOT human/
9	7 NOT 8
EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database Date de la recherche : octobre 2018 Limites : 1995 - ; anglais, français Dernière mise à jour : octobre 2018	
1	hemophilia A/
2	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	(niastase* OR novo seven* OR novoseven* OR eptacog alfa*).ti,ab,kw
5	3 AND 4

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs textes; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

Tableau 7 Bases de données bibliographiques - FEIBA[MC]

PubMed (NLM) Date de la recherche : octobre 2018 Limites : 2000 - ; anglais, français. Dernière mise à jour : octobre 2018	
#1	hemophilia A/drug therapy[mh]
#2	hemophilia*[tiab] OR haemophilia*[tiab] OR ((factor VIII[tiab] OR factor 8[tiab]) AND defici*[tiab])
#3	#1 OR #2
#4	feiba*[tiab] OR factor VIII inhibitor bypass*[tiab] OR factor 8 inhibitor bypass*[tiab] OR factor eight inhibitor bypass*[tiab]
#5	#3 AND #4
#6	case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]
#7	#5 NOT #6
#8	animals[mh] NOT humans[mh]
#9	#7 NOT #8
Embase (Ovid) Date de la recherche : octobre 2018 Limites : 2000 - ; anglais, français; Embase Dernière mise à jour : octobre 2018	
1	hemophilia A/dt
2	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	(feiba* OR factor VIII inhibitor bypass* OR factor 8 inhibitor bypass* OR factor eight inhibitor bypass*).ti,ab,kw
5	3 AND 4
6	case report/ OR editorial/ OR letter/
7	5 NOT 6
8	animal/ NOT human/
9	7 NOT 8

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database Date de la recherche : octobre 2018 Limites : 2000 - ; anglais, français Dernière mise à jour : octobre 2018	
1	hemophilia A/
2	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	(feiba* OR factor VIII inhibitor bypass* OR factor 8 inhibitor bypass* OR factor eight inhibitor bypass*).ti,ab,kf
5	3 AND 4

* troncature si à la fin d'un mot; * sujet principal si devant un descripteur; / descripteur; exp descripteur et termes spécifiques et associés; ti titre; ab résumé; kw mots-clés de l'auteur; mp titre, titre original, résumé, descripteurs, qualificatif, nom de substance et autres champs textes; th therapy; sh descripteur; fs sous-descripteur attaché à n'importe quel descripteur

Critères de sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité méthodologique des études

La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis au Tableau 8.

Tableau 8 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et l'efficience

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
Population	▪ Patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII	
Intervention	▪ Traitement prophylactique par aPCC ou rFVIIa	▪ Tous les autres produits sanguins stables ou médicaments
Comparateur	▪ Autre traitement prophylactique de l'hémophilie A	
Résultats d'intérêt	▪ Efficacité ▪ Innocuité ▪ Efficience	
Temporalité	Aucune durée limite de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune limite	
Période de recherche	Aucune limite	
Type de publication	▪ Études contrôlées randomisées; ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse; ▪ Évaluation des technologies de la santé; ▪ Études observationnelles; ▪ Études qualitatives; ▪ Série de cas; ▪ Revues non systématiques.	▪ Éditoriaux; ▪ Résumés; ▪ Études de cas; ▪ Affiches et résumés de conférences; ▪ Études in vitro; ▪ Études sur les animaux.
Langue	Anglais et français	Langues autres que l'anglais et le français

Résultats de la recherche documentaire – agents de contournement

La recherche documentaire couvrant la période de 1995 à 2018 (à l'exception d'une étude pivot publiée en 1981) concernant l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie reliée à l'aPCC FEIBA NF^{MC} a permis de repérer trois études cliniques randomisées [Antunes *et*

al., 2014; Leissinger *et al.*, 2011; Sjamsoedin *et al.*, 1981], une étude sur la qualité de vie [Gringeri *et al.*, 2013] ainsi que deux publications présentant les données de registre [Negrier *et al.*, 2016; Zulfikar *et al.*, 2012].

La recherche documentaire concernant le rFVIIa NiaStase RT[MC] et couvrant la même période a quant à elle permis de repérer deux revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité de ce facteur VII activé [Johansson et Ostrowski, 2010; Levi *et al.*, 2005]. Deux publications présentant des données de registre [Chambost *et al.*, 2013; Neufeld *et al.*, 2013] et une publication sur l'innocuité ont également été repérée [Levi *et al.*, 2010].

Une étude clinique randomisée comparant l'efficacité et l'innocuité de FEIBA NF[MC] et NiaStase RT[MC] pour le traitement de l'hémophilie A sévère avec inhibiteurs complète la recherche documentaire [Astermark *et al.*, 2007].

Comme les agents de contournement présentement disponibles le sont depuis de nombreuses années, les études à leur sujet abondent dans la littérature. D'ailleurs, plusieurs autres études publiées avant 2000 ou encore présentant des devis non randomisés ont été repérées. Celles-ci n'ont pas été sélectionnées afin de privilégier les études récentes dont les paramètres tels que les formulations, doses et résultats d'intérêt étaient plus appropriés.

ANNEXE D

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et des évènements indésirables a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs avec l'aide des outils CASP pour les ECR, Downs & Black pour les études observationnelles et R-Amstar pour les revues systématiques. L'outil Cheers a été utilisé pour les études économiques.

Tableau 9 Description et évaluation de la qualité des études

Données cliniques	Devis	Patients - traitement	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
Hemlibra					
Oldenburg *et al.*, 2017	ECR phase III, multicentrique, ouverte Prophylaxie vs sur demande	Patients hémophilie A avec inhibiteurs Prophylaxie émicizumab (3,0 mg/sem. pour 4 sem et 1,5 mg/sem ensuite) n=35 (12-68 ans) Sans prophylaxie n=18 (13-65 ans)	▪ Taux de saignements annualisé* ▪ Nbr d'épisodes de saignements ▪ Nbr d'épisodes de saignements articulaires ▪ Nbr d'épisodes de saignements dans articulations cibles ▪ Événements indésirables ▪ Qualité de vie	Risque de biais élevé selon l'outil CASP	▪ Le choix du groupe témoin (sans prophylaxie) n'est pas approprié. Un groupe témoin sous prophylaxie par agent de contournement aurait été souhaitable. ▪ Devis ouvert ▪ Peu d'information sur l'origine des sujets, mais grande proportion de sujets asiatiques non représentatifs de la population québécoise ▪ Taux de saignements annualisé élevé au départ
Shima *et al.*, 2016	Étude observationnelle interindividuelle d'augmentation de la dose	Patients hémophilie A avec inhibiteurs Émicizumab <u>Cohorte 1,</u> n=6 1,0 mg/kg + 0,3 mg/kg <u>Cohorte 2</u>, n=6 3,0 mg/kg + 1,0 mg/kg	▪ Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques* ▪ Innocuité* ▪ Taux de saignements annualisé ▪ Taux de saignements annualisé articulation	Qualité modérée selon Downs & Black	Les données sur l'efficacité ont été compilées de façon exploratoire.

Données cliniques	Devis	Patients - traitement	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
		Cohorte 3 n=6 3,0mg/kg + 3,0 mg/kg (12-58 ans)	▪ Taux de saignements annualisé articulations cibles		
Shima *et al.*, 2017	Prolongation de l'étude Shima *et al.*, 2016, les mêmes paramètres s'appliquent				
FEIBA					
Antunes *et al.*, 2014	ECR phase III, multicentrique, Ouverte FEIBA prophylaxie vs sur demande	Patients hémophilie A ou B avec inhibiteurs Prophylaxie (81 U/kg 3.5x/sem.) n=17 Sur demande (70 U/kg) n=19 (7-56 ans)	▪ Taux de saignements annualisé* ▪ Nbr d'épisodes de saignements ▪ Nbr d'épisodes de saignements dans articulations et articulations cibles ▪ Douleurs ▪ Mobilité des articulations ▪ Efficacité hémostatique	Risque de biais faible selon l'outil CASP	▪ Devis ouvert ▪ Certains patients étaient atteints d'hémophilie B, non représentatifs ▪ Distribution des patients stratifiée selon la géographie (1:1), limitant l'impact d'une prise en charge différente selon le site
Astermark *et al.*, 2007	ECR prospective, ouverte, Croisée FEIBA vs NovoSeven† sur demande	66 patients hémophilie A avec inhibiteurs ont reçu 1 dose FEIBA (75-100 U/kg) ou 2 doses NovoSeven† (90-120 µg/kg) en devis croisé (8-55 ans)	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Caractéristiques associées au saignement (date, heure, cause, type de traitement, administration, articulation affectée).	Risque de biais modéré selon l'outil CASP	▪ Devis ouvert de type croisé ▪ Peu d'information sur les caractéristiques des groupes, toutefois le devis croisé limite l'impact de différences possibles ▪ Le résultat d'intérêt principal est un résultat subjectif d'efficacité tel qu'évalué par le patient.
Leissinger *et al.*, 2011	ECR prospective, ouverte, croisée FEIBA sur demande vs prophylaxie	33 patients hémophilie A avec inhibiteurs Prophylaxie (85 U/kg 3x/sem) Sur demande (85 U/kg)	▪ Nombre d'épisodes de saignements* ▪ Nombre d'épisodes de saignements dans les articulations et les articulations cibles	Risque de biais modéré selon l'outil CASP	▪ Devis ouvert de type croisé ▪ Analyse per protocole ▪ Peu d'information sur les caractéristiques

Données cliniques	Devis	Patients - traitement	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
			▪ Innocuité		des groupes, toutefois le devis croisé limite l'impact de différences possibles
Sjamsoedin *et al.*, 1981	ECR prospective double insu. FEIBA vs complexe prothrombine non activé	15 patients avec inhibiteurs anti-FVIII. 150 épisodes de saignements FEIBA (88 U/kg) vs complexe prothrombine non activé lors des saignements successifs	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Évaluation sanguine	Risque de biais modéré selon l'outil CASP	▪ La méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement est très subjective (perception du patient et du médecin traitant). Toutefois l'impact potentiel sur les résultats est jugé faible puisque l'étude a été réalisée en double insu et que le biais s'applique aux deux interventions comparées. ▪ Le comparateur est peu utile puisque désuet. Ce traitement n'est plus en utilisation.
Zulfikar *et al.*, 2012	Étude rétrospective de registre	21 centres médicaux de Turquie. 37 patients avec hémophilie A et inhibiteurs 112 traitements par FEIBA (90 pour saignements spontanés, 22 périopératoires)	▪ Efficacité hémostatique*	Qualité modérée selon Downs & Black	
Negrier *et al.*, 2016	Étude prospective de sécurité post-autorisation	81 patients ont reçu FEIBA sur demande ou en prophylaxie	▪ Innocuité*	Qualité modérée selon Downs & Black	

Données cliniques	Devis	Patients - traitement	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
		Hémophilie A (85,2 %) ou B (2,5 %) congénitale ou hémophilie A acquise (12,3 %)			
NiaStase					
Astermark *et al.*, 2007	ECR prospective, ouverte, Croisée FEIBA vs NovoSeven† sur demande	66 patients hémophilie A avec inhibiteurs ont reçu 1 dose FEIBA (75-100 U/kg) ou 2 doses NovoSeven† (90-120 µg/kg) en devis croisé (8-55 ans)	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Caractéristiques associées au saignement (date, heure, cause, type de traitement, administration, articulation affectée).	Risque de biais modéré selon l'outil CASP	▪ Devis ouvert de type croisé ▪ Peu d'information sur les caractéristiques des groupes, toutefois le devis croisé limite l'impact de différences possibles ▪ Le résultat d'intérêt principal est un résultat subjectif d'efficacité tel qu'évalué par le patient.
Chambost *et al.*, 2013	Étude rétrospective de registre	102 patients hémophilie A ou B avec inhibiteurs dans 16 pays d'Europe. 494 épisodes de saignements traités à l'aide de 1145 injections de rFVIIa	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Douleur* ▪ Satisfaction face au traitement et convenance ▪ Délai avant l'arrêt du saignement ou de la douleur ▪ Dose	Qualité modérée selon Downs and Black	La méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement est subjective.
Johansson et Ostrowski, 2010	Revue systématique	8 ECR, 256 patients qui ont reçu rFVIIa	▪ Efficacité hémostatique*	Qualité faible selon R-Amstar	Revue narrative présentée comme une revue systématique
Levi *et al.*, 2005	Revue systématique	156 publications sur rFVIIa chez hémophiles A ou B et inhibiteurs	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Innocuité*	Qualité faible selon R-Amstar	Revue narrative présentée comme une revue systématique
Neufeld *et al.*, 2013	Étude rétrospective de registre	Registre de la Hemophilia Research Society, 93 sites	▪ Efficacité hémostatique* ▪ Innocuité*	Qualité modérée selon Downs and Black	Grande quantité de patients compilée

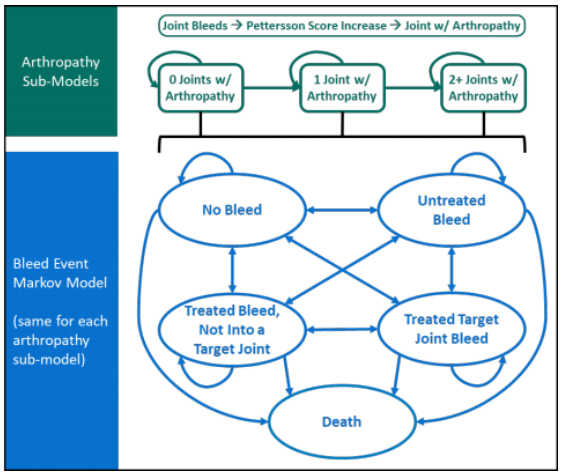
Données cliniques	Devis	Patients - traitement	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
		429 patients hémophilie A ou B avec inhibiteurs traités à l'aide de rFVIIa			

*Paramètre d'évaluation primaire

Tableau 10 Tableau Cheers pour l'étude de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

ICER, 2018	page
Titre et résumé	
1. Titre	
Emicizumab for hemophilia A with inhibitors: Effectiveness and value.	0
2. Résumé	
Le volet économique du rapport préliminaire de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a notamment pour objectif d'évaluer le coût-efficacité de l'émicizumab utilisé en prophylaxie chez des patients atteints d'hémophilie A et présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII). À l'aide d'un modèle de Markov, selon la perspective d'un système de santé et la perspective sociétale, l'émicizumab a été comparé à 1- la prophylaxie par agents de contournement et 2- à aucune prophylaxie (traitement sur demande). Une cohorte hypothétique de patients de sexe masculin atteints d'hémophilie A non admissibles à l'induction de tolérance immune (ITI) ou chez qui celle-ci a été inefficace a été simulée sur un horizon temporel à vie. Il en ressort que, tant chez la population adolescente et adulte (12 ans et plus) que chez celle pédiatrique (moins de 12 ans), la prophylaxie par émicizumab est moins coûteuse et génère plus de bénéfices de santé (QALY) que celle par agents de contournement ou par traitement sur demande. Ainsi l'émicizumab est plus coût-efficace que ces deux comparateurs, et ce, selon les deux perspectives évaluées.	1
Introduction	
3. Contexte et objectif	
L'hémophilie A est un trouble de la coagulation à transmission récessive lié à l'X qui affecte presqu'exclusivement les hommes avec une incidence de 1 :5 000 naissances. Elle est caractérisée par un déficit en facteur VIII, une protéine essentielle à la coagulation. Les patients atteints d'hémophilie A, en particulier ceux atteints d'une maladie sévère, sont susceptibles d'avoir des saignements intracrâniens, quoique les saignements spontanés dans les articulations et les muscles soient les plus fréquents. Pour réduire ce risque de saignements, l'administration intraveineuse de concentré de FVIII est réalisée chez les patients atteints d'hémophilie A sévère. Le traitement peut être effectué à la demande, lors d'un saignement, ou en prophylaxie afin de les prévenir. Environ le quart des patients atteints de la forme sévère et recevant des concentrés de FVIII développent des anticorps neutralisants (inhibiteurs) qui en réduisent l'activité. Les patients avec un faible taux d'inhibiteurs sont traités avec des doses plus élevées de FVIII, alors que ceux présentant des taux élevés sont traités avec des agents contournant l'activité des inhibiteurs du FVIII (FEIBA^{MC}, un concentré de complexe prothrombique (aPCC) et NiaStase^{MC}, un facteur VII activé recombinant). Chez certains patients, les inhibiteurs peuvent être éradiqués par l'induction de tolérance immune (ITI) à l'aide de doses élevées et continues de FVIII, ce qui est coûteux tout comme l'usage d'agents de contournement, notamment en prophylaxie. Le FVIII et les agents de contournement sont administrés par voie intraveineuse, qu'ils soient administrés sur demande, de manière prophylactique ou pour l'ITI. La prophylaxie est administrée plusieurs fois par semaine et l'ITI peut nécessiter une administration quotidienne de FVIII. L'accès par voie intraveineuse requiert des compétences particulières, peut être douloureux et difficile à maîtriser. Il peut nécessiter l'implantation d'un dispositif d'accès veineux chez les enfants, particulièrement chez ceux recevant une ITI. L'observance d'un traitement intraveineux qui doit être administré fréquemment peut être un problème pour les patients qui sont des candidats appropriés pour la prophylaxie. Même en l'absence d'inhibiteurs, seuls 50 % à 70 % des patients adhèrent aux schémas thérapeutiques prophylactiques. Récemment approuvé par Santé Canada, l'émicizumab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique à administration sous-cutanée hebdomadaire indiqué en prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou pour en réduire la fréquence chez les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du FVIII. Les patients recevant l'émicizumab présentent tout de même des saignements qui sont pris en charge par les agents de contournement et plus particulièrement NiaStase^{MC}. L'un des objectifs du volet économique du rapport préliminaire de l'ICER est d'évaluer l'efficience de l'émicizumab comparativement aux agents de contournement administrés en prophylaxie ou non.	1-7
Méthodes	
4. Population	
Les auteurs simulent une cohorte d'hommes atteints d'hémophilie A et présentant des inhibiteurs du FVIII non traités par induction de tolérance immune (ITI) ou chez qui l'ITI a été inefficace. Les adolescents et les adultes âgés de 12 ans et plus (âge médian de 37 ans) sont évalués séparément des enfants âgés de moins de 12 ans (âge médian de 8,5 ans).	36

ICER, 2018	page
5. Localisation	
On suppose : États-Unis (ICER est localisé à Boston).	x
6. Perspective	
Perspective d'un système de santé et perspective sociétale qui inclut l'impact sur la productivité du patient et des proches aidants ainsi que les coûts indirects tels que les frais de déplacements et d'hébergement.	37
7. Comparateurs	
1- Prophylaxie par agent de contournement (FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC}) et 2- aucune prophylaxie.	37
8. Horizon	
Les coûts et les bénéfices sont estimés sur un horizon temporel à vie en utilisant des cycles hebdomadaires pour saisir l'effet de la morbidité et de la mortalité à court terme. De plus, les coûts et les bénéfices sont rapportés sur un horizon de 5 ans dans une analyse de scénario.	37
9. Actualisation	
Le taux d'actualisation des coûts et des bénéfices est 3,0 % tel que proposé par Sanders et ses collaborateurs [2016].	37
10. Choix des bénéfices	
Les bénéfices sont évalués en années de vie, en années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) et en nombre de saignements.	35
11a. Mesure d'efficacité clinique	
Les taux de saignements annualisés et la distribution des atteintes articulaires avec arthropathie proviennent des études HAVEN 1 [Oldenburg et Levy, 2017] et HAVEN 2 [Young *et al.*, 2017]. HAVEN 1 est une étude de phase III ouverte à répartition aléatoire menée chez 109 adultes et adolescents (≥ 12 ans) de sexe masculin atteints d'hémophilie A (toute sévérité confondue) avec inhibiteurs du FVIII. Elle compare la prophylaxie avec l'émicizumab à l'absence de prophylaxie. Elle utilise aussi les résultats d'une étude prospective non interventionnelle pour comparer la prophylaxie par émicizumab à celle par agents de contournement. Les résultats sont rapportés à la suite d'un suivi de 24 semaines. HAVEN 2 est une étude de phase III en cours, multicentrique, à un seul groupe de traitement, menée chez 60 enfants (< 12 ans) atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII. Des comparaisons intra-individuelles ont été réalisées à la suite d'un suivi médian de 9 semaines. Les données sur la mortalité sont basées sur la population masculine étatsunienne et sont ajustées selon l'âge. L'étude rétrospective de Walsh et ses collaborateurs [2015] est utilisée pour extrapoler la mortalité chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs.	21-25 et 39-41
12. Mesures et évaluation des préférences et des bénéfices	
Les valeurs d'utilité sont dérivées de la documentation scientifique publiée. Ces valeurs sont mesurées chez des patients atteints d'hémophilie A en utilisant des questionnaires standardisés tels que l'EQ-5D, le SF-6D et la méthode du pari standard. La valeur d'utilité de base, c'est-à-dire pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs dont l'état de santé est « aucun saignement » dans le sous-modèle « 0 articulation avec arthropathie » est de 0,82. Pour les patients dont l'état de santé est « avec saignement traité », l'utilité est de 0,66. Un saignement traité dans une articulation cible se voit attribuer une désutilité de -0,12. Ainsi, la valeur d'utilité liée à cet état de santé est de 0,54. Une désutilité de -0,39 est attribuée à la chirurgie orthopédique. La valeur d'utilité pour l'état de santé « sans saignement » dans les sous-modèles « 1 articulation avec arthropathie » et « 2+ articulations avec arthropathie » provient d'une étude associant le score de Pettersson à la qualité de vie (à partir du questionnaire SF-6D) [Fischer *et al.*, 2016]. La valeur d'utilité liée à l'état de santé « aucun saignement » dans ces 2 sous-modèles est modélisée pour refléter une augmentation du score de Pettersson dans le temps.	41-42

ICER, 2018	page
13b. Estimation des coûts	
Le poids des patients est obtenu du Centers for Disease Control and Prevention [Fryar *et al.*, 2016]. Les régimes posologiques permettant d'estimer les coûts de traitement proviennent notamment des études HAVEN 1 et HAVEN 2 ainsi que d'autres sources publiées [Antunes *et al.*, 2014; Hoots *et al.*, 2008; Konkle *et al.*, 2007][4,5,6]. Les coûts en médicaments proviennent de deux sources principales[7,8]. Les coûts liés aux visites initiales en clinique où les patients apprennent l'autoadministration de la médication, les coûts en hospitalisation pour traiter les hémorragies et les visites au centre d'hémophilie sont considérés de même que les coûts pour les soins de support (autres que le traitement des saignements) sont considérés et obtenus de la documentation scientifique publiée. Les coûts de prises en charge des manifestations indésirables sont tirés du Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Medicare Physician Fee Schedule for Fiscal Year 2017[9]. Les coûts en perte de productivité sont estimés à partir de l'étude de Zhou et ses collaborateurs [2015], ajustés en fonction de l'inflation puis rapportés en dollars américains de 2017.	42-46
14. Prix, date et conversion	
Les coûts sont rapportés en dollars américains de 2017 et ajustés en fonction de l'inflation lorsque nécessaire[10].	37
15. Choix du modèle	
 Le modèle décisionnel est conçu de manière à suivre divers épisodes de saignements, le développement de dommages au niveau d'articulations cible[11] et l'arthropathie hémophilique, ainsi que la survie d'une cohorte de patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. Un modèle de Markov est choisi compte tenu de la nature récurrente des saignements. Étant donné que l'arthropathie hémophilique liée à l'atteinte d'articulations cibles a un effet marqué et à long terme sur la qualité de vie, l'utilisation des ressources et les coûts, en plus d'avoir un impact sur la chirurgie de remplacement articulaire, les patients ont été séparés en trois sous-modèles de Markov en fonction du nombre d'articulations cible atteintes avec arthropathie. Les sous-modèles sont «0 articulations avec arthropathie», «1 articulation avec arthropathie» et «2+ articulations avec arthropathie». Cela permet d'attribuer différents coûts et diverses valeurs d'utilités à chaque sous-modèle, en fonction du niveau d'atteintes articulaires avec arthropathie, ce qui permet de pallier le fait que les modèles de Markov considèrent généralement que tous les patients sont homogènes une fois dans un état de santé établi, quelles que soient les probabilités de transitions entre les états précédents. Chaque sous-modèle comprend les mêmes états de santé, et les probabilités de transitions entre les épisodes de saignements sont équivalentes. Pour chaque traitement, une cohorte hypothétique de patients entre dans le modèle	35-36

[4] Ref. 21, p. 84 : U.S. Food & Drug Administration. HEMLIBRA (emicizumab-kxwh) PRESCRIBING INFORMATION. 2017; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf. Accessed December, 2017.

[5] Ref. 83, p. 87 : U.S. Food & Drug Administration. FEIBA, Anti-Inhibitor Coagulant Complex PRESCRIBING INFORMATION. 2013; https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM221749.pdf. Accessed December, 2017.

[6] Ref. 92, p. 88 : Novo Nordisk. NovoSeven RT package insert. 2017.

[7] Ref. 29, p. 84 : Centers for Medicare and Medicaid Services. Medicare Part B Drug Average Sales Price. 2017.

[8] Ref. 30, p. 84 : Red Book Online Search. Truven Health Analytics; 2017.

[9] Ref. 33, p. 84 : Centers for Medicare and Medicaid Services. Physician Fee Schedule Search.

[10] Ref. 87, p. 88 : Bureau of Labor Statistics. Medical care in U.S. city average, all urban consumers, not seasonally adjusted. 2017; https://data.bls.gov/timeseries/CUUR0000SAM.

[11] Une articulation cible est définie comme une articulation unique comportant au moins trois saignements spontanés au cours d'une période consécutive de six mois. L'arthropathie hémophilique résulte de la répétition d'un certain nombre d'hémarthroses touchant une articulation dite « cible ».

ICER, 2018	page
puis est répartie entre les trois sous-modèles en fonction du nombre d'articulations cibles atteintes d'arthropathie hémophilique tel que rapporté dans l'étude HAVEN1. À chaque cycle, une proportion de patients passe de manière irréversible de gauche à droite dans les sous-modèles (voir le schéma joint). Les patients de chaque sous-modèle débutent dans l'état de santé «aucun saignement» et ils y restent jusqu'à la mort ou ils subissent un épisode de saignement qui les fait passer à l'un des trois états de saignements du modèle de Markov: «saignement non traité», «saignement traité survenant hors d'une articulation cible » ou « saignement traité dans une articulation cible». La transition entre les sous-modèles est liée à la fréquence des saignements articulaires et à l'augmentation subséquente du score de Pettersson. Tous les patients sont modélisés jusqu'à leur décès (causé par leur maladie ou non). Le modèle est développé sous Microsoft Excel.	
16. Hypothèses	
1- Le modèle utilise les données d'HAVEN 1 (12 ans et plus) et d'HAVEN 2 (moins de 12 ans) pour évaluer l'efficacité de l'émicizumab (en prophylaxie ou non) à prévenir les saignements. 2- Le modèle suppose que le facteur VIIa recombinant (NiaStase[MC]) et le concentré de complexe prothrombique (FEIBA[MC]) ont la même efficacité. Les données d'efficacité liées à l'usage des agents de contournement en prophylaxie proviennent de l'étude PROOF [Antunes *et al.*, 2014]. 3- La survie a été pondérée par les valeurs d'utilité liées aux états de santé obtenues de la documentation scientifique publiée. Le modèle comprend différentes valeurs d'utilité en fonction des divers types de saignements et elles diminuent à mesure que l'arthropathie augmente, telle que définie par le score de Pettersson. 4- Le modèle inclut tous les coûts de traitement directs liés à chaque schéma posologique y compris les coûts des médicaments et de tous les frais médicaux (sauf les coûts en facteur de coagulation). 5- Selon les exigences de l'Institute for Clinical and Economic Review concernant les maladies rares, un cadre d'analyse considérant la perspective d'un système de santé et la perspective sociétale est utilisé. La perspective sociétale inclut l'effet du traitement sur la productivité du patient et du proche aidant ainsi que d'autres coûts indirects tels que les frais de déplacements et d'hébergement. 6- Les coûts et les bénéfices sont modélisés sur un horizon à vie. 7- Tous les coûts sont rapportés en dollars américains de 2017. 8- Un taux d'actualisation de 3,0 % est appliqué aux coûts et aux bénéfices. 9- Concernant le modèle de Markov : au cours de chaque cycle de modélisation, un patient peut passer à n'importe quel état de santé « saignement » ou à l'état de santé « mort » à partir de n'importe quel état de santé. Un patient peut passer de l'état de santé « 0 articulation avec arthropathie » à l'état de santé « 1 articulation avec arthropathie » et de là à l'état de santé « 2+ articulations avec arthropathie », mais le cheminement inverse est impossible. Les taux d'évènement « saignement » sont les mêmes parmi les 3 sous-modèles. 10- Pour être admissibles à l'arthroplastie, les patients doivent avoir « 1 articulation avec arthropathie » et plus. 11- L'adhérence au traitement est de 100 % pour la prophylaxie avec émicizumab. Elle est de 88 % pour la prophylaxie avec agent de contournement. 12- Tous les patients sont de sexe masculin. Le poids des patients et les taux de mortalité sont basés sur des moyennes étatsuniennes propres à la population de sexe masculin. 13- Lorsque les patients pédiatriques (données d'efficacité issues d'HAVEN 2) atteignent l'âge de 12 ans, la réduction du taux de saignements avec émicizumab correspond à celle des patients âgés de 12 ans et plus (données d'efficacité issues d'HAVEN 1). 14- La distribution initiale de la prévalence des articulations avec arthropathie est basée sur les données démographiques de HAVEN 1 et HAVEN 2 pour tous les comparateurs. 15- Pour les patients commençant dans l'état de santé « 0 articulation avec arthropathie », le score de Pettersson est de zéro. Pour les patients débutant dans les 2 autres états de santé avec arthropathie, un score de Pettersson de départ en fonction de l'âge d'entrée dans le modèle est considéré. 16- Le score de Pettersson et le nombre d'articulations avec arthropathie augmentent en fonction du nombre d'épisodes de saignements (traités ou non) au fil du temps. Les saignements articulaires sont modélisés séparément pour guider les états de transitions dans les sous-modèles et on estime qu'ils représentent 60 % de tous les saignements, et ce, pour tous les comparateurs dans le scénario de base. 17- La valeur d'utilité liée à l'état de santé « saignement » est appliquée pour 2 jours (durée de saignement estimée). Après cette période, la valeur d'utilité liée à l'état de santé « saignement » est une moyenne entre la valeur d'utilité de l'état de santé « aucun saignement » et celle de l'état de santé « saignement » pour le reste de la semaine pour représenter l'effet du saignement sur l'utilité une fois celui-ci maîtrisé. 18- Le coût de traitement d'un épisode de saignement est le même pour tous les comparateurs.	37-38
17. Méthodes analytiques	
Des analyses de sensibilité déterministes sont réalisées pour identifier les variables d'influence du modèle (en les faisant varier selon les erreurs standards attribuées à ces variables ou en utilisant des intervalles de variation	46

ICER, 2018	page
réalistes). Des analyses de sensibilité probabilistes sont effectuées en faisant varier simultanément tous les paramètres du modèle avec au-delà de 5 000 itérations (on suppose de Monte Carlo). De multiples analyses de scénarios sont faites afin d'évaluer la robustesse du modèle, des résultats et des conclusions. Elles sont présentées au point 21 de la présente grille.	
Résultats	
18. Paramètres	
Les coûts des médicaments (pour la prophylaxie et le traitement sur demande) et les coûts indirects, les épisodes de saignements, les années de vie gagnées, les années de vie gagnées pondérées en fonction de la qualité (QALY). Les résultats différentiels issus de la comparaison des diverses stratégies de traitement sont également présentés. La distribution log-normale est utilisée pour les taux de saignements, les manifestations indésirables et les paramètres de coûts. Une distribution bêta est utilisée pour les paramètres d'utilité et les taux d'adhérence.	46, 51-52
19. Coûts et bénéfices différentiels	
Chez les populations pédiatrique, adolescente et adulte, le traitement prophylactique avec l'émicizumab occasionne moins d'épisodes de saignements et génère plus de bénéfices en termes de QALY à moindres coûts lorsque comparé à 1- la prophylaxie par agents de contournement et 2- aucune prophylaxie. Il s'agit d'une stratégie dominante (moins coûteuse et plus efficace). Le nombre d'années de vie gagnées est équivalent puisqu'il est présumé que la mortalité est la même pour chaque comparateur dans le scénario de base.	48
20b. Caractérisation de l'incertitude	
Les analyses de sensibilité déterministes concernant **1-** la comparaison prophylaxie avec émicizumab par rapport à aucune prophylaxie démontrent que les coûts différentiels sont principalement influencés par le taux de saignements annualisé (issu d'HAVEN 1) pour les saignements traités par agents de contournement dans le groupe « aucune prophylaxie ». Les autres paramètres influençant les coûts incrémentaux sont : le coût de l'émicizumab et des agents de contournement, l'adhérence à l'émicizumab (100 % dans le scénario de base), et d'autres paramètres liés aux saignements. La réduction de coûts liée à la prophylaxie avec l'émicizumab comparativement à celle par agents de contournement est robuste pour tout changement individuel des paramètres du modèle (sauf pour la limite inférieure de l'intervalle estimant le taux de saignements traités par agents de contournement chez les patients pédiatriques ne recevant pas la prophylaxie). L'estimation des bénéfices différentiels (QALY) liée à la prophylaxie par émicizumab par rapport à celle par agents de contournement est robuste aux changements des paramètres du modèle. En ordre d'importance, les facteurs d'influence principaux sur ces bénéfices concernent i- les valeurs d'utilité liées aux états de santé « saignement » et « aucun saignement », suivi de ii- celles associées au score de Pettersson et iii- du taux de saignements annualisé pour les saignements traités par agents de contournement chez les patients ne recevant pas de prophylaxie. La prophylaxie par émicizumab génère moins de QALY comparativement à aucune prophylaxie seulement lorsque la valeur d'utilité liée à l'état de santé « aucun saignement » est aussi faible que 0,66 (ce qui est l'équivalent de la valeur d'utilité attribuée à l'état de santé « saignement » chez l'enfant. Les analyses de sensibilité déterministes concernant **2-** la comparaison de la prophylaxie par émicizumab et celle avec agents de contournement démontre que les coûts différentiels sont principalement influencés par l'adhérence à la prophylaxie par agents de contournement, suivi du coût de ces agents. Les paramètres suivants influencent aussi les coûts différentiels : taux de saignements traités, le rapport de taux de la mortalité des patients avec inhibiteurs et le coût de l'émicizumab. Comme dans la comparaison avec aucune prophylaxie, la réduction de coûts liée à la prophylaxie avec émicizumab par rapport à celle avec agents de contournement est robuste aux changements individuels des différentes variables du modèle. L'analyse de sensibilité probabiliste démontre que l'émicizumab est coût-efficace dans 100 % des simulations lorsque comparé à la prophylaxie par agents de contournement (chez les patients pédiatriques, adolescents et adultes) et dans environ 96 % et 93 % des simulations, lorsque comparé à aucune prophylaxie chez des patients âgés de 12 ans et plus et chez ceux de 12 ans et moins, respectivement.	49-53
21. Scénario d'analyse	
<u>1- Âge d'entrée des patients dans le modèle</u> : L'âge d'entrée des patients dans le modèle utilisant un horizon temporel à vie a un effet important sur les coûts et les bénéfices. Le poids du patient augmente en fonction de l'âge pour se stabiliser chez l'adulte (vers l'âge de 20 ans). Il y a donc une augmentation du dosage des agents utilisés en prophylaxie et sur demande en fonction de l'âge. À mesure que l'âge d'entrée dans le modèle augmente, le nombre d'années passées dans le modèle diminue, ce qui contrebalance l'augmentation des coûts liés à l'augmentation du poids. Peu importe l'âge d'entrée dans le modèle, la prophylaxie avec l'émicizumab est moins coûteuse que celle avec agents de contournement et que lorsqu'aucune prophylaxie n'est administrée. <u>2- Réduction de la mortalité résultant d'une diminution du taux de saignements annualisé</u> : Ce scénario considère 1- un taux de mortalité similaire aux patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs pour les deux agents	53-58

administrés en prophylaxie et 2- une moyenne entre le taux de mortalité des patients avec inhibiteurs et le taux de mortalité de la population étatsunienne. Dans les deux cas, les coûts et les bénéfices augmentent de sorte que la prophylaxie par émicizumab demeure coût-efficace par rapport à la prophylaxie par agents de contournement et aucune prophylaxie.

3- Taux de saignements plus élevé chez les patients avec arthropathie : Dans ce scénario, le taux de saignements pour les patients présentant une atteinte d'articulations cibles avec arthropathie est augmenté (de 0 (scénario de base) à 150 %). On considère que ce taux de saignements augmente pour les trois comparateurs, donc la seule différence parmi ces comparateurs réside dans le taux de saignements de base. La prophylaxie par émicizumab demeure moins coûteuse et génère plus de QALY.

4- Proportion de patients aptes à utiliser FEIBA sur demande lorsque traités par émicizumab : Le traitement sur demande avec FEIBA[MC] est moins coûteux qu'avec NiaStase[MC]. La proportion de patients traités avec FEIBA[MC] est variée de 0 % à 100 % (considérant que la proportion résiduelle est traitée par NiaStase[MC]). Si on considère que 0 % des patients reçoivent FEIBA[MC], le traitement sur demande des patients de 12 ans et plus est d'environ 5,09 M$ et le coût total est de 20,78 M$. Si 100 % des patients reçoivent du FEIBA[MC], le coût du traitement des saignements sur demande est de 2,24 M$ pour un total de 19,11 M$. Malgré tout, la prophylaxie par émicizumab demeure coût-efficace par rapport aux deux autres comparateurs.

5- Réduction des taux de saignements par émicizumab observée chez les patients pédiatriques est la même à l'âge adulte : Comparativement au scénario de base, les résultats de modélisation d'homme âgé de 37 ans chez qui la réduction du taux de saignements est issue d'HAVEN 2 plutôt qu'HAVEN 1 résultent en une diminution des coûts de traitement avec l'émicizumab (4,18 M$) et une augmentation des QALY (0,23).

6- Valeur d'utilité liée à la durée des saignements : Dans ce scénario, le nombre de QALY gagné diminue à mesure que la durée des saignements augmente. Une diminution modeste du nombre de QALY est observée chez les patients recevant une prophylaxie. L'effet est plus marqué dans le groupe sans prophylaxie étant donné un nombre de saignements plus important.

7- Analyse favorisant les agents de contournement : La réduction de coûts projetée avec la prophylaxie par émicizumab est réduite de 50 %. La prophylaxie demeure moins dispendieuse et plus efficace que la prophylaxie par agents de contournement et aucune prophylaxie chez les patients de moins de 12 ans et chez ceux de 12 ans et plus.

Les prix unitaires pour lesquels l'émicizumab dépasserait les seuils d'efficience sont présentés ci-dessous :

	WAC per Unit (1.5mg)	Unit Price No Longer Cost-Saving	Unit Price to Achieve $50,000 per QALY	Unit Price to Achieve $100,000 per QALY	Unit Price to Achieve $150,000 per QALY	Unit Price to Achieve $200,000 per QALY	Unit Price to Achieve $300,000 per QALY	Unit Price to Achieve $500,000 per QALY
Emicizumab vs. BPA Prophylaxis	$148.80	$854.97	$858.09	$858.19	$858.28	$858.38	$858.57	$858.96
Emicizumab vs. No Prophylaxis	$148.80	$237.50	$254.01	$254.46	$254.91	$255.37	$256.27	$258.08

BPA: bypassing agent, QALY: quality-adjusted life year

	WAC per Unit (1.5mg)	Unit Price No Longer Cost-Saving	Unit Price to Achieve $50,000 per QALY	Unit Price to Achieve $100,000 per QALY	Unit Price to Achieve $150,000 per QALY	Unit Price to Achieve $200,000 per QALY	Unit Price to Achieve $300,000 per QALY	Unit Price to Achieve $500,000 per QALY
Emicizumab vs. BPA Prophylaxis	$148.80	$858.64	$860.26	$860.43	$860.60	$860.77	$861.12	$861.80
Emicizumab vs. No Prophylaxis	$148.80	$239.20	$242.47	$243.56	$244.64	$245.72	$247.88	$252.21

BPA: bypassing agent, QALY: quality-adjusted life year

Conclusion

22. Résultats de l'étude, limite et généralisation

L'évaluation économique (coût-utilité) présentée dans ce rapport suggère que la prophylaxie avec l'émicizumab amène une réduction de coûts, une augmentation de l'efficacité (QALY) comparativement à la prophylaxie par agents de contournement et aucune prophylaxie pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, et ce, autant dans la perspective d'un système de soins que sociétale. Ces résultats demeurent robustes parmi une large gamme d'analyses de sensibilité (présentées à la question 21). Bien que la prophylaxie par émicizumab demeure moins coûteuse et plus efficace, les variables suivantes sont celles qui influencent le plus les résultats : taux de saignements traités par agents de contournement chez les patients du groupe « aucune prophylaxie », les valeurs d'utilité liées aux états de santé « aucun saignement » et « saignements », l'adhérence à la prophylaxie par agents de contournement et le coût de FEIBA[MC] et de NiaStase[MC]. 61-62

En l'absence de donnée à long terme sur le développement de l'arthropathie pour chaque stratégie de traitement, la probabilité de développer l'arthropathie est modélisée sur la base d'une association entre le nombre cumulatif de saignements dans les articulations cibles et le score de Pettersson. L'adhérence à la prophylaxie est obtenue à partir des données cliniques et est plus élevée que celle observée en contexte réel de soins, de sorte que cela pourrait surestimer les coûts anticipés et l'efficacité des traitements prophylactiques. Les résultats du modèle, projetés sur un horizon temporel à vie, dépendent de résultats à court terme issus des études HAVEN 1, HAVEN 2

ICER, 2018	page
et PROOF et les résultats d'une prophylaxie par émicizumab comparativement à aucune prophylaxie chez les patients âgés de moins de 12 ans découlent d'une étude à un seul bras. Par ailleurs, il est précisé que les résultats de l'évaluation économique s'appliquent à une population circonscrite, soit les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII qui ne seront pas traités avec ITI ou chez qui l'ITI a été inefficace. Ils ne s'appliquent pas à une population plus large de patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs.	
Autre	
23. Source de financement	
ICER est une organisation indépendante à but non lucratif qui évalue la documentation scientifique pour soutenir les parties prenantes dans l'interprétation et l'applicabilité de ces évidences scientifiques afin d'améliorer la prise en charge des patients et pour contrôler les coûts. Le financement de ce rapport provient de subventions gouvernementales et de fondations à but non lucratif, le principal bailleur de fonds étant la Fondation Laura et John Arnold. Aucun financement ne provient d'assureur en santé, de gestionnaire pharmaceutique ou d'entreprise du secteur des sciences de la vie.	ii
24. Conflits d'intérêts	
Les trois réviseurs ont reçu des honoraires de fabricants pharmaceutiques à titre de consultants. Un des réviseurs est atteint d'hémophilie A sévère. Il est également investigateur principal de l'étude PROBE qui est financée par l'industrie pharmaceutique.	iii

ANNEXE E

Tableau d'extraction

Tableau 11 Efficacité de FEIBA VH[MC] pour le traitement sur demande des épisodes de saignements telle qu'évaluée par le patient et l'investigateur.

Catégorie	Patient		Investigateur	
	FEIBA VH[MC]	Contrôle	FEIBA VH[MC]	contrôle
	No. d'évaluations (%)			
Efficace	25 (41)	14 (25)	30 (41)	19 (26)
Partiellement efficace	15 (25)	12 (21)	17 (23)	19 (26)
Incertain	4 (7)	9 (16)	10 (14)	14 (19)
Aucun effet	17 (28)	21 (38)	17 (23)	20 (28)
Total	61	56	74	72

Source : Sjamsoedin *et al.*, 1981.

Tableau 12 Nombre d'épisodes de saignements lors du traitement avec FEIBA NF[MC]

Nombre d'épisodes de saignements (tous)		
Sur demande (n=26)	Prophylaxie (n=26)	p
13,1	5,0	<0,001

Source : Leissinger *et al.*, 2011.

Tableau 13 Nombre d'épisodes de saignements selon la séquence du traitement avec FEIBA NF[MC]

Nombre d'épisodes de saignements					
Séquence du traitement	Sur demande en 1[er] (n=12)		Prophylaxie en 1[er] (n=14)		p
	Sur demande	Prophylaxie	Sur demande	Prophylaxie	
	15	5	11	5	0,19

Source : Leissinger *et al.*, 2011.

Tableau 14 Nombre d'hémarthroses lors du traitement avec FEIBA NF[MC]

Nombre d'hémarthroses		
Sur demande (n=26)	Prophylaxie (n=26)	p
10,8	4,2	<0,001

Source : Leissinger *et al.*, 2011.

Tableau 15 Nombre de saignements par mois lors du traitement avec FEIBA NF[MC]

Nombre de saignements par mois		
Sur demande (n=30)	Prophylaxie (n=31)	p
2,0	0,9	<0,001

Source : Leissinger *et al.*, 2011.

Tableau 16 Événements indésirables selon la période de traitement avec FEIBA NF[MC]

	SUR DEMANDE (n=31)	SEVRAGE (n=29)	PROPHYLAXIE (n=31)	TOTAL (n=34)
Événements indésirables sévères	**3 (10)**	**4 (14)**	**4 (13)**	**9 (26)**
Douleur thoracique	0	0	1 (3)	1 (3)
Douleur	1 (3)	0	0	1 (3)
Hypersensibilité médicamenteuse	0	0	1 (3)	1 (3)
Phlébite	0	0	1 (3)	1 (3)
Hospitalisation	1 (3)	0	0	1 (3)
Procédure chirurgicale	1 (3)	0	0	1 (3)
Hémorragie au site du cathéter	1 (3)*	0	1 (3)*	2 (6)
Infection au site du cathéter	1 (3)	0	2 (6)*	3 (9)
Infection à staphylococcus	1 (3)*	0	0	1 (3)
Hémorragie cérébrale	0	1 (3)†	0	1 (3)
Hématome sous-dural	0	1 (3)	0	1 (3)
Hémorragie gastro-intestinale	0	0	1 (3)†	1 (3)
Œdème articulaire	0	0	1 (3)	1 (3)
Hémorragie musculaire	0	2 (7)	0	2 (6)
Événements indésirables	**16 (52)**	**19 (66)**	**17 (55)**	**21 (62)**
Anémie	1 (3)	0	0	2 (6)
Céphalée	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (9)
Douleur	3 (10)	0	2 (6)	4 (12)
Pyrexie	2 (6)	1 (3)	6 (19)	6 (18)
Hypersensibilité médicamenteuse	0	0	1 (3)	1 (3)
Hypersensibilité	2 (6)	0	0	3 (9)
Ecchymose	2 (6)	1 (3)	3 (10)	4 (12)
Toux	0	2 (7)	3 (10)	5 (15)
Influenza	1 (3)	4 (14)	1 (3)	5 (15)
Nasopharyngite	1 (3)	2 (7)	2 (6)	3 (9)
Pharyngite	1 (3)	0	2 (6)	2 (6)
Douleur partie supérieure de l'abdomen	0	1 (3)	1 (3)	2 (6)
Vomissement	1 (3)	1 (3)	2 (6)	2 (6)
Accès veineux difficile	0	0	1 (3)*	1 (3)
Hémorragie au site du cathéter	1 (3)*	0	2 (6)*	2 (6)
Infection au site du cathéter	1 (3)	0	2 (6)*	3 (9)
Infection à staphylococcus	1 (3)*	0	0	1 (3)
Hémorragie de la langue	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)

Source : Leissinger *et al.*, 2011.

Tableau 17 Efficacité du traitement avec FEIBA NF[MC] sur le nombre de saignements

	PROPHYLAXIE (N=17)	SUR DEMANDE (N=19)
Nbre d'épisodes de saignements	**196**	**629**
Articulation	171	572
Autre	25	57
Aucun saignement	3 (17,6 %)	0
Taux de saignements annualisé médian (IQR)	7,9 (8,1)	28,7 (32,3)
Réduction	72,5 % (p=0,0003)	-

Source : Antunes *et al.*, 2014.

Tableau 18 Événements indésirables reliés au traitement avec FEIBA NF[MC]

Nbre de sujets	23 (63,9 %)
EI – total	104
EI –mineurs	74 (71,2 %)
EI – graves	30 (28,8 %)
EI – fatal (non relié)	1 (maladie athérosclérotique et hypertension)

Source : Antunes *et al.,* 2014.

Tableau 19 Résolution des épisodes de saignements suite à l'administration de FEIBA NF[MC]

Site saignement	Saignements aigus			N patients
	Efficacité		Total	
	Nbr résolution complète (%)	Nbr résolution complète ou partielle (%)		
Tous*	83 (92,2)	88 (97,8)	90	28
Articulation*	55 (94,8)	58 (100)	58	19
Muscle/Tissus mous	10 (100)	10 (100)	10	8
Membrane muqueuse	7 (77,8)	8 (88,9)	9	8
Autre/Multiple†	11 (84,6)	12 (92,3)	13	10

Source : Zulfikar *et al.,* 2012.

Tableau 20 Taux de saignements annuel, patients atteints d'hémophilie A ou B congénitale suite au traitement avec FEIBA NF[MC]

Régime FEIBA	Moyenne	SD	Min	Médiane	Max	N
Prophylaxie	9,4	13,6	0,0	5,0	55,1	53
Sur demande	13,0	17,0	0,0	5,6	85,1	43

Source : Negrier *et al.,* 2016.

Tableau 21 Taux et événements de saignements, patients atteints d'hémophilie A ou B congénitale suite au traitement avec FEIBA NF[MC]

Régime FEIBA	Taux de saignements annuel médian (min-max)	Aucun saignement n (%)	Saignement spontané n (%)	Saignement traumatique n (%)	Saignement de type inconnu n (%)
Prophylaxie	5,0 (0,0-55,1)	13 (24,5)	30 (56,6)	21 (39,6)	15 (28,3)
Sur demande	5,6 (0,0-85,1)	3 (7)	29 (67,4)	22 (51,2)	7 (16,3)

Source : Negrier *et al.,* 2016.

Tableau 22 Résultats d'efficacité du rFVIIa, NiaStase[MC] rapportés par les revues systématiques (Johansson et Ostrowski, 2010 et Levi *et al.*, 2005)

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	DOSE	NBR INJECTION	EFFICACITÉ	
Saignement/chirurgie								
Lusher *et al.*, 1998	ECR double insu, parallèle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	84	179	Randomisée 70 µg/kg ou 35 µg/kg	3,1	[Levi *et al.*, 2005] 35 µg/kg et 70 µg/kg	
							Efficace et partiellement efficace	91 %
							Efficace et excellent	71 %
							[Johansson et Ostrowski, 2010] 1er traitement	
							35 µg/kg – Excellent (3	61 %
							70 µg/kg - Excellent	57 %
Shapiro *et al.*, 1998	ECR double insu croisée – Hémophiles avec inhibiteur	Chirurgie	29	-	Randomisée 90 µg/kg ou 35 µg/kg	42	[Levi *et al.*, 2005] 90 µg/kg	
							Premières 48 hrs	100 %
							Jusqu'au jour 5	80-100 %
							[Johansson et Ostrowski, 2010]	
							Efficace jour 3 :35 µg/kg	67 %
							Efficace jour 3 :90 µg/kg	93 %
Santagostino *et al.*, 2006	ECR ouverte croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	18	-	270 µg/kg/3h ou 90 µg/kg/3h pour 1er 6 h;		Efficacité à 9h	
							270 µg/kg	25 %
							90 µg/kg	31 %
Kavakli *et al.*, 2006	ECR double insu croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	22	-	270 µg/kg + 0 +0 Ou 90 µg/kg/h x 3		270 µg/kg	65 %
							90 µg/kg/h x 3	70 %
Astermark *et al.*, 2007*	ECR ouverte croisée– Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	48	-	1 dose FEIBA[MC] (75-100 UI/kg) vs 2 doses rFVIIa (90-120 µg/kg)		FEIBA[MC]	80,9 %
							rFVIIa	78,7 %
Konkle *et al.*, 2007	ECR ouverte – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	22	-	Prophylaxie journalière 270 µg/kg vs 90 µg/kg		Réduction de la fréquence des saignements	
							90 µg/kg	45 %
							270 µg/kg	59 %
Pruthi *et al.*, 2007		Chirurgie	24	-	Préopératoire : 90 µg/kg + 90 µg/kg/2h jusqu'à 5j PO		Bolus 90 µg/kg/4h	73 %

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	DOSE	NBR INJECTION	EFFICACITÉ	
	ECR ouverte – Hémophilie avec inhibiteur				ensuite 90 µg/kg/4h jusqu'à 10j PO vs 50 µg/kg/h continu jusqu'à 5j PO et 25 µg/kg/h continu jusqu'à 10j PO		Continu 50 µg/kg/h et 25 µg/kg/h	75 %
Young *et al.*, 2008	ECR double insu croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	27	-	270 µg/kg + 0 +0 rFVIIa Ou 90 µg/kg/h x 3 rFVIIa Ou 75 UI/kg x 1 FEIBA[MC]		Besoin de médication de secours à 9h	
							rFVIIa 270 µg/kg	8,3 %
							rFVIIa 90 µg/kg/h x 3	9,3 %
							FEIBA[MC] 75 UI/kg	36,4 %
Traitement à domicile [Levi *et al.*, 2005]								
Ingerslev *et al.*, 1998	Étude observationnelle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	5	50	90 µg/kg	2	92 %	
Santagostino *et al.*, 1999	Étude observationnelle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	10	53	90 µg/kg	2	Partiellement efficace et efficace	90 %
							Complètement efficace	79 %
Laurian *et al.*, 1998	Devis inconnu – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	21	58	90 µg/kg	3	88 %	
Key *et al.*, 1998	Étude observationnelle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	56	614	90 µg/kg	2,2	92 %	
Injection continue [Levi *et al.*, 2005]								
Smith *et al.*, 2001	Étude observationnelle – Hémophilie congénitale/acquise	Chirurgie	8	-	1er bolus 90 µg/kg Ensuite : 16,5 µg/kg/hr		38 %	
Santagostino *et al.*, 2001	Étude observationnelle – Hémophilie congénitale/acquise	Épisodes de saignements Chirurgie	28	35	1er bolus 90 µg/kg Ensuite : 16,5 µg/kg/hr		80 %	
Chuansumrit *et al.*, 2000	Étude observationnelle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	5	9	1er bolus 90 µg/kg Ensuite : 16,5 µg/kg/hr		66 %	

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	DOSE	NBR INJECTION	EFFICACITÉ
Ludlam *et al.*, 2003	Étude observationnelle – Hémophilie avec inhibiteur	Chirurgie orthopédique	9	-	1er bolus 90 µg/kg Ensuite : 50 µg/kg/hr		88 %

Abréviations : ES : épisode de saignement, µg : microgramme, kg : kilogramme, hr : heure, nbr : nombre, PO : post-opératoire, j : jour

Tableau 23 Événements indésirables thrombotiques reliés au traitement avec NiaStase[MC]

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES THROMBOTIQUES
Saignement/chirurgie					
Lusher *et al.*, 1998	ECR double insu, parallèle – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	84	179	Aucun
Shapiro *et al.*, 1998	ECR double insu croisée – Hémophiles avec inhibiteur	Chirurgie	29	-	1 dans le groupe 35 µg/kg
Santagostino *et al.*, 2006	ECR ouverte croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	18	-	Aucun
Kavakli *et al.*, 2006	ECR double insu croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	22	-	Aucun
Astermark *et al.*, 2007*	ECR ouverte croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	48	-	Aucun
Konkle *et al.*, 2007	ECR ouverte – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	22	-	Aucun
Pruthi *et al.*, 2007	ECR ouverte – Hémophilie avec inhibiteur	Chirurgie	24	-	1 dans le groupe bolus
Young *et al.*, 2008	ECR double insu croisée – Hémophilie avec inhibiteur	Épisodes de saignements	27	-	Aucun

Source : Johansson et Ostrowski, 2010.

Tableau 24 Pourcentage des traitements avec NiaStase[MC] ayant été jugés efficaces ou partiellement efficaces à 9h selon la dose initiale reçue

DOSE INITIALE	EFFICACE OU PARTIELLEMENT EFFICACE (%)
Faible <120 µg/kg (87-120)	85 (n=156)
Intermédiaire >120 µg/kg et <250 µg/kg (121-249)	96 (n=127)
Forte ≥250 µg/kg (250-375)	86 (n=211)

Source : Chambost *et al.,* 2013.

Tableau 25 Proportion de patients rapportant que le traitement avec NiaStase[MC] a permis d'arrêter le saignement

HEURE APRÈS L'INJECTION (N)	FEIBA, %	NIASTASE, %
2 (47)	53,2	38,3
6 (46)	76,1	65,2
12 (45)	77,8	75,6
24 (42)	90,5	85,7
36 (41)	95,1	87,8
48 (41)	95,1	92,7

Source : Astermark *et al.,* 2007.

Tableau 26 Taux d'efficacité de NiaStase[MC] (évalué par le patient comme efficace ou partiellement efficace)

HEURE APRÈS L'INJECTION (N)	FEIBA, %	NIASTASE, %
2 (48)	75,0	60,4
6 (47)	80,9	78,7
12 (45)	80,0	84,4
24 (42)	95,2	85,7
36 (41)	100,0	90,2
48 (41)	97,6	85,4

Source : Astermark *et al.,* 2007.

Tableau 27 Taux d'événements thromboemboliques suite au traitement avec NiaStase[MC]

	rFVIIa (N=2583)	Placebo (N=1536)
	Ajusté pour l'âge et le type de saignement	
Taux d'événements thromboemboliques (tous)	264 (10,2 %)	134 (8,7 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	1,17; 95 % CI, 0,94-1,47; p=0,16	
Taux d'événements thromboemboliques (artériel)	141 (5,5 %)	49 (3,2 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	1,68; 95 % CI, 1,20-2,36; p=0,003	
Taux d'événements thromboemboliques (veineux)	137 (5,3 %)	88 (5,7 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	0,93; 95 % CI, 0,70-1,23; p=0,61	

Source : Levi *et al.,* 2010.

*Les rapports de cotes ont été calculés à l'aide d'une régression logistique avec ajustement pour l'âge et le type de saignement

† Le pourcentage d'événements thromboemboliques a été calculé comme étant le nombre de patients avec un événement proportionnel au nombre de patients ayant reçu le traitement

Tableau 28 Événements thromboemboliques, coronariens et cérébrovasculaires suite au traitement avec NiaStase[MC]

	rFVIIa (N=2583)	Placebo (N=1536)
	Ajusté pour l'âge et le type de saignement	
Taux d'événements thromboemboliques (artériel)	141 (5,5 %)	49 (3,2 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	1,68; 95 % CI, 1,20-2,36; p=0,003	
Événements coronariens	76 (2,9 %)	17 (1,1 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	2,39; 95 % CI, 1,39-4,09; p=0,002	
Événements cérébrovasculaires	45 (1,7 %)	19 (1,2 %)
Rapport de cotes (*odds ratio*)*	1,27; 95 % CI, 0,74-2,17; p=0,61	

Source : Levi *et al.,* 2010.

* Les rapports de cotes ont été calculés à l'aide d'une régression logistique avec ajustement pour l'âge et le type de saignement

Tableau 29 Taux d'hémorragies annualisé en fonction du groupe d'essai clinique de l'étude HAVEN 1*

HÉMORRAGIES	GROUPE A PROPHYLAXIE À L'ÉMICIZUMAB	GROUPE B SANS PROPHYLAXIE	GROUPE C PROPHYLAXIE À L'ÉMICIZUMAB
Nombre de participants	35	18	49
Taux d'hémorragies annualisé†	3,2	26,2	n.d.
Risque relatif‡ du taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	0,12 (0,055 – 0,274)		n.d.
Durée de la période d'efficacité (sem), médian (min – max)	29,29 (0,1 – 48,9)	24,14 (23,0 – 26,0)	19,14 (6,9 – 45,3)
Toutes les hémorragies (traitées ou non avec BPA)			
Taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	5,5 (3,58, 8,60)	28,3 (16,79, 47,76)	6,5 (3,34, 12,43)
% réduction (risque relatif), valeur p	80% (0,20), p<0,0001		
Taux d'hémorragies annualisé médian (écart interquartile)	2,0 (0,0 – 9,9)	30,2 (18,3 – 39,4)	0,0 (0,0 – 6,0)
Hémorragies traitées (avec BPA)			
Taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	2,9 (1,69, 5,02)	23,3 (12,33, 43,89)	5,1 (2,28, 11,22)
% réduction (risque relatif), valeur p	87% (0,13), p<0,0001		
Taux d'hémorragies annualisé médian (écart interquartile)	0,0 (0,0 – 3,7)	18,8 (13,0 – 35,1)	0,0 (0,0 – 1,7)
Hémorragies spontanées traitées			
Taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	1,3 (0,73, 2,19)	16,8 (9,94, 28,30)	3,1 (1,20, 8,02)
% réduction (risque relatif), valeur p	92% (0,08), p<0,0001		
Taux d'hémorragies annualisé médian (écart interquartile)	0,0 (0,0 – 3,3)	15,2 (6,6 – 30,4)	0,0 (0,0 – 0,0)
Saignement articulaire traité			
Taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	0,8 (0,26, 2,20)	6,7 (1,99, 22,42)	0,6 (0,21, 1,48)
% réduction (risque relatif), valeur p	89% (0,11), p=0,0050		
Taux d'hémorragies annualisé médian (écart interquartile)	0,0 (0,0 – 0,0)	1,0 (0,0 – 14,4)	0,0 (0,0 – 0,0)
Saignement articulaire cible traité			
Taux d'hémorragies annualisé (IC à 95 %)	0,1 (0,03, 0,58)	3,0 (0,96, 9,13)	0,3 (0,10, 0,95)
% réduction (risque relatif), valeur p	95% (0,05), p=0,0002		
Taux d'hémorragies annualisé médian (écart interquartile)	0,0 (0,0 – 0,0)	1,0 (0,0 – 6,5)	0,0 (0,0 – 0,0)
Participants sans hémorragie, % (IC à 95 %)	62,9 (44,9, 78,5)	5,6 (0,1, 27,3)	69,4 (54,6, 81,7)

Source : Oldenburg *et al.*, 2017.

Abréviations : BPA : agent de contournement (de l'anglais *bypassing agent*); IC : intervalle de confiance; max : maximum; min : minimum; n.d. : non disponible; sem : semaine.

* Groupe A : traitement épisodique par BPA (avant l'entrée dans l'étude), reçoivent la prophylaxie à l'émicizumab par voie sous-cutanée, à 3 mg/kg une fois par semaine durant 4 semaines puis 1,5 mg/kg une fois par semaine. Groupe B : traitement épisodique par BPA (avant l'entrée dans l'étude), sans prophylaxie. Groupe C : prophylaxie par BPA (avant l'entrée dans l'étude), reçoivent la prophylaxie à l'émicizumab (même posologie que le groupe A). Groupe D : participants n'ayant pas pu s'enrôler dans les groupes A, B ou C avant la fin du recrutement, traitement épisodique ou prophylactique par BPA (avant l'entrée dans l'étude), reçoivent la prophylaxie à l'émicizumab (même posologie que le groupe A).

† Le taux d'hémorragies annualisé a été calculé en utilisant un modèle de régression binomiale négative.

‡ Risque relatif d'hémorragie traitée.

Tableau 30 Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie à l'émicizumab en fonction du groupe d'essai clinique de l'étude HAVEN 1

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES	GROUPE A (n=34)	GROUPE B* (n=13)	GROUPE C (n=49)	GROUPE D (n=7)	TOTAL (n=103)
Exposition à l'émicizumab (sem), médiane (intervalle)	29,5 (3,3 – 47,9)	8,0 (4,0 – 16,0)	19,0 (5,9 – 45,0)	5,8 (3,0 – 14,0)	24,0 (3,0 – 47,9)
Nombre d'événements indésirables	85	16	93	4	198
Participants ayant ≥ 1 EI, n (%)	29 (85,3)	7 (53,8)	35 (71,4)	2 (28,6)	73 (70,9)
Participants ayant ≥ 1 EI grave†, n (%)	4 (11,8)	1 (7,7)	4 (8,2)	0	9 (8,7)
Événements indésirables communs‡, n (%)					
Réaction au site d'injection	8 (23,5)	1 (7,7)	5 (10,2)	1 (14,3)	15 (14,6)
Céphalée	3 (8,8)	1 (7,7)	6 (12,2)	2 (28,6)	12 (12,6)
Fatigue	3 (8,8)	1 (7,7)	2 (4,1)	0	6 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (20,6)	0 (0)	2 (4,1)	0	9 (8,7)
Arthralgie	2 (5,9)	1 (7,7)	3 (6,1)	0	6 (5,8)

Source : Oldenburg *et al.*, 2017.

Abréviations : EI : événement indésirable; n : nombre

* Données pour la période de prophylaxie à l'émicizumab seulement. Les sujets du groupe B ont eu l'opportunité de recevoir la prophylaxie à l'émicizumab une fois qu'ils ont complété au moins 24 semaines de l'étude sur les agents BPA épisodiques (et qui restent dans le groupe B).

† En anglais, *serious adverse event.*

‡ Les événements indésirables sont ceux qui surviennent chez au moins 5 % des sujets qui ont reçu la prophylaxie à l'émicizumab.

Tableau 31 Taux de saignements annualisé médian suite au traitement par émicizumab

TAUX DE SAIGNEMENTS ANNUALISÉ MÉDIAN	SANS PROPHYLAXIE	PROPHYLAXIE ÉMICIZUMAB
Cohorte 1 avec inhibiteurs (n=4) Sem 0: 1,0 mg/kg Sem 1-12: 0,3 mg/kg/sem	32,5	0,9
Cohorte 2 avec inhibiteurs (n=4) Sem 0: 3,0 mg/kg Sem 1-12: 1,0 mg/kg/sem	18,3	0
Cohorte 3 avec inhibiteurs (n=3) Sem 0: 3,0 mg/kg Sem 1-12: 3,0 mg/kg/sem	24,3	0

Source : Shima *et al.*, 2017; Shima *et al.*, 2016.

Abréviations : kg : kilogramme, mg : milligramme, sem : semaine

ANNEXE F

Appréciation de la preuve

Pour apprécier la qualité de la preuve scientifique découlant de l'analyse des données de la littérature et la valeur de l'ensemble de la preuve, une approche basée sur celle proposée par le Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group a été utilisée et les résultats sont présentés.

Tableau 32 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour Hemlibra[MC]

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité hémostatique							
Taux de saignements annualisé 1 ECR, 2 études observ., résultats non publiés	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie -1 seule ECR avec peu de patients	Pas de limite importante	Limites importantes (-1) -mauvais choix de groupe comparateur -Pas de publication pour la population pédiatrique	Pas de limite importante	Pas de limite importante		Faible
Innocuité							
Événements indésirables 1 ECR, 2 études observ.	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie -1 seule ECR avec peu de patients	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Certaines limites -pas de résultat à long terme	Pas de limite importante	-	Faible
Qualité de vie							
Haem-A-QoL21, Haemo-QoL-Short Form, EQ-5D-5L22 1 ECR, résultats non publiés	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie -1 seule ECR avec peu de patients	Limites importantes (-1) -grande variabilité inter patients	Limites importantes (-1) -mauvais choix de groupe comparateur -Pas de publication pour la population pédiatrique	Pas de limite importante	Pas de limite importante	-	Très faible

Tableau 33 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour FEIBA[MC]

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité hémostatique sur demande							
Efficacité hémostatique 3 ECR, 2 études de registre	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	-	Modérée
Innocuité							
Événements indésirables 3 ECR, 2 études de registre	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Certaines limites -pas de résultat à long terme	Pas de limite importante	-	Modérée
Qualité de vie							
1 ECR	Limites importantes (-1) -1 seule ECR avec peu de patients	Limites importantes (-1) -grande variabilité inter patients	Limites importantes (-1) -Utilisation de questionnaires génériques	Pas de limite importante	Pas de limite importante	**-**	Très faible

Tableau 34 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour NiaStase[MC]

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité hémostatique sur demande							
Efficacité hémostatique 2 revues systématiques, 2 publications de registre	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	-	Modérée
Innocuité							
Événements indésirables 2 revues systématiques, 2 publications de registre	Limites importantes (-1) -commandite de l'industrie	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante	-	Modérée
Qualité de vie							
Aucune étude							

ANNEXE G

Inactivation des pathogènes

Émicizumab[MC]

L'émicizumab est un anticorps monoclonal produit à partir de la lignée cellulaire CHO (de l'anglais *Chinese Hamster Ovary* pour ovaire de hamster chinois) et aucun produit humain n'est utilisé dans son processus de fabrication. De plus, quatre étapes de ce processus ont été validées pour leur efficacité à éliminer ou inactiver les virus. Les résultats d'élimination des virus rapportés sous la forme de valeur de réduction logarithmique sont présentés au Tableau 35. Selon les données du fabricant, le produit final contient un maximum de [redacted] de particules de type rétrovirus par dose. De plus, des réductions supérieures à [redacted] log_{10}, pour le virus xénotropique murin de la leucémie (X-MuLV), [redacted] log_{10} pour le virus murin minute (MMV) et [redacted] log_{10} pour le virus simien de type 40 (SV40), sont rapportées.

Tableau 35 Élimination des virus durant le processus de purification d'émicizumab

ÉTAPE DU PROCESSUS	ÉLIMINATION (VALEUR DE RÉDUCTION LOG$_{10}$)		
	X-MuLV	MMV	SV40
CHROMATOGRAPHIE D'AFFINITÉ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TRAITEMENT pH INFÉRIEUR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CHROMATOGRAPHIE ÉCHANGE D'ANION	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FILTRATION DE RÉTENTION DES PETITS VIRUS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RÉDUCTION GLOBALE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : données confidentielles soumises par Hoffmann-La Roche Limited.

Abréviation : X-MuLV : virus xénotropique murin de la leucémie; MMV : virus murin minute, SV40 : virus simien de type 40

*La valeur pour MMV est appliquée au X-MuLV et au SV40 car le MMV représente le scénario le plus difficile pour la filtration de rétention des petits virus.

FEIBA NF[MC]

L'aPCC FEIBA NF[MC] est un produit dérivé de plasma humain et plusieurs étapes sont prévues afin de mitiger les risques de transmission d'agents pathogènes. Parmi celles-ci, on compte le choix des donneurs, les tests de dépistage des dons individuels et des pools de plasma et la surveillance des marqueurs d'infections spécifiques. Durant la fabrication, une étape de nanofiltration ainsi qu'un traitement à la vapeur permettent également l'élimination et l'inactivation des pathogènes.

Les résultats d'élimination des virus sont résumés au Tableau 36.

Tableau 36 Réduction de la charge virale durant le procédé de purification de FEIBA NF[MC]

VIRUS	PV-B19	VHE	VHA		VIH	VET (SBARN)	PSEUDORAGE (VEB)
RÉFÉRENCE	Berting *et al.*, 2008	Farcet *et al.*, 2016	Horwith et Revie, 1999				
ÉTAPE DU PROCÉDÉ DE FABRICATION	Inactivation chaleur	Nano-filtration	Nano-filtration	Inactivation chaleur	Inactivation chaleur	Inactivation chaleur	Inactivation chaleur
TAUX DE RÉDUCTION (LOG_{10})	4,8	4,0	2,6	>11,0	10,9	>12,4	>11,5

Abréviations : PV-B19 : parvovirus B19, VHE : virus de l'hépatite E, VHA :Virus de l'hépatite A, VIH : virus de l'immunodéficience humaine, VET : virus de l'encéphalite de la tique, VEB : virus de l'hépatite B.

NiaStase[MC]

Le rFVIIa NiaStase[MC] est un produit d'origine recombinante purifié à partir de la lignée cellulaire CHO (*Chinese Hamster Ov*ary pour ovaire de hamster chinois) et aucun produit humain n'est utilisé dans son processus de fabrication. Des étapes d'élimination et d'inactivation des virus sont tout de même prévues durant le processus de purification telles que la chromatographie par échange d'anion et l'utilisation de détergent [Persson *et al.*, 2010]. Toutefois aucune donnée sur leur efficacité n'a été repérée.

ANNEXE H

Résultat de l'évaluation économique de L'ICER

Tableau 37 Résultats de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement (perspective sociétale)

TRAITEMENT	COÛT* INDIRECT	COÛT* TOTAL
Patients âgés de 12 ans et plus		
Prophylaxie émicizumab	510 443 $	24 979 996 $
Prophylaxie AC	510 443 $	115 311 103 $
Sur demande	975 867 $	36 791 297 $
Patients âgés de moins de 12 ans		
Prophylaxie émicizumab	661 986 $	27 003 543 $
Prophylaxie AC	661 986 $	126 968 290 $
Sur demande	1 286 797 $	40 347 817 $

Abréviations : AC : agents de contournement

* Les coûts en dollars américains de 2017 de l'ICER ont été convertis en dollars canadiens de 2018 en utilisant les taux de conversion selon la parité du pouvoir d'achat du produit intérieur brut (PIB) aux prix de 2017 (1 $ US = 1,252 $ CAN)[12] ajustés à l'inflation à l'aide de l'outil IPC (Indice des prix à la consommation) de la Banque du Canada[13].

Tableau 38 Résultats différentiels de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement (perspective sociétale)

TRAITEMENT	COÛT* INDIRECT DIFFÉRENTIEL	COÛT* TOTAL DIFFÉRENTIEL
Patients âgés de 12 ans et plus		
Prophylaxie émicizumab	-465 755 $	-11 811 301 $
Prophylaxie AC	0 $	-89 987 402 $
Sur demande	n/a	Moins cher, plus efficace
Patients âgés de moins de 12 ans		
Prophylaxie émicizumab	-613 718 $	-13 344 274 $
Prophylaxie AC	0 $	-99 964 747 $
Sur demande	n/a	Moins cher, plus efficace

Abréviations : AC : agents de contournement; n/a : non applicable

* Les coûts en dollars américains de 2017 de l'ICER ont été convertis en dollars canadiens de 2018 en utilisant les taux de conversion selon la parité du pouvoir d'achat du produit intérieur brut (PIB) aux prix de 2017 (1 $ US = 1,252 $ CAN)[14] ajustés à l'inflation à l'aide de l'outil IPC (Indice des prix à la consommation) de la Banque du Canada[15].

[12] OCDE. Parités de pouvoir d'achat (PPA) [site Web]. Disponible à : https://data.oecd.org/fr/conversion/parites-de-pouvoir-d-achat-ppa.htm (consulté le 14 janvier 2019).

[13] Banque du Canada. Feuille de calcul de l'inflation [site Web]. Disponible à : https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/ (consulté le 14 janvier 2019).

[14] OCDE. Parités de pouvoir d'achat (PPA) [site Web]. Disponible à : https://data.oecd.org/fr/conversion/parites-de-pouvoir-d-achat-ppa.htm (consulté le 14 janvier 2019).

[15] Banque du Canada. Feuille de calcul de l'inflation [site Web]. Disponible à : https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/ (consulté le 14 janvier 2019).

Tableau 39 Résultats de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement, selon la perspective sociétale

TRAITEMENT	COÛT INDIRECT	COÛT TOTAL
Patients âgés de 12 ans et plus		
Prophylaxie émicizumab	400 983 $	19 623 275 $
Prophylaxie AC	400 983 $	90 583 742 $
Sur demande	766 602 $	28 901 756 $
Patients âgés de moins de 12 ans		
Prophylaxie émicizumab	528 743 $	21 212 892 $
Prophylaxie AC	528 743 $	99 741 157 $
Sur demande	1 010 856 $	31 695 614 $

Tableau 40 Résultats différentiels de l'évaluation coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab comparativement à l'administration en prophylaxie et sur demande des agents de contournement, selon la perspective sociétale

TRAITEMENT	COÛT INDIRECT DIFFÉRENTIEL	COÛT TOTAL DIFFÉRENTIEL
Patients âgés de 12 ans et plus		
Prophylaxie émicizumab c. traitement sur demande	-365 619 $	-9 278 481 $
Prophylaxie émicizumab c. prophylaxie AC	0 $	-70 690 466 $
Ratio coût-efficacité différentiel	n/a	Moins coûteux et plus efficace
Patients âgés de moins de 12 ans		
Prophylaxie émicizumab c. traitement sur demande	-482 112 $	-10 482 722 $
Prophylaxie émicizumab c. prophylaxie AC	0 $	-78 528 265$
Ratio coût-efficacité différentiel	n/a	Moins coûteux et plus efficace

ANNEXE I

Analyse d'impact budgétaire

Tableau 41 Détails de l'analyse d'impact budgétaire en fonction des scénarios

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario statu quo, sans l'ajout de l'émicizumab				
Prophylaxie*				
[redacted] (UI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Traitement sur demande				
[redacted] (UI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nouveau scénario, avec l'ajout de l'émicizumab				
Prophylaxie				
Émicizumab (mg) Saignements (µg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts Coûts saignements	[redacted] $ [redacted] $	[redacted] $ [redacted] $	[redacted] $ [redacted] $	[redacted] $ [redacted] $
Traitement sur demande				
aPCC (UI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $

* Le nombre d'unités et les coûts présentés incluent ceux liés à la prise en charge des saignements perthérapeutiques. En moyenne, les patients ont près de 10 saignements perthérapeutiques annuellement.

ANNEXE J

Processus de formulation des recommandations

Les recommandations préliminaires ont été élaborées en collaboration avec le Groupe d'experts en produits sanguins stables et soumises au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSÉMI) afin de soutenir le processus délibératif.

Gestion des conflits d’intérêt

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d’intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, en accord avec les codes d’éthique applicables, pour assurer l’intégrité des travaux d’évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l’INESSS, ses membres et ses collaborateurs. L’ensemble des membres des comités et des collaborateurs au dossier ont déclaré les intérêts personnels ainsi que les activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans des situations propices aux conflits d’intérêts et de rôles. Les conflits déclarés, divulgués dans les pages liminaires du présent document, ont été évalués.

RÉFÉRENCES

Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014;20(1):65-72.

Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: The FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood 2007;109(2):546-51.

Berting A, Modrof J, Unger U, Gessner M, Klotz A, Poelsler G, Kreil TR. Inactivation of parvovirus B19 during STIM-4 vapor heat treatment of three coagulation factor concentrates. Transfusion 2008;48(6):1220-6.

Chambost H, Santagostino E, Laffan M, Kavakli K. Real-world outcomes with recombinant factor VIIa treatment of acute bleeds in haemophilia patients with inhibitors: Results from the international ONE registry. Haemophilia 2013;19(4):571-7.

Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, Jorgensen LN. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: Continuous infusion and bolus injection. Haemophilia 2000;6(2):61-5.

Farcet MR, Lackner C, Antoine G, Rabel PO, Wieser A, Flicker A, et al. Hepatitis E virus and the safety of plasma products: Investigations into the reduction capacity of manufacturing processes. Transfusion 2016;56(2):383-91.

Fischer K, de Kleijn P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, van der Valk PR, van Galen KP, et al. The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: A post hoc analysis. Haemophilia 2016;22(6):833-40.

Fryar CD, Gu Q, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011-2014. Vital Health Stat 3 2016;(39):1-46.

Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: Results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia 2013;19(5):736-43.

Haute Autorité de Santé (HAS). Émicizumab (Hemlibra). Commission de la Transparence – Avis. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2868847/fr/hemlibra.

Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, Auerswald GK, Roberts HR, Weatherall J, et al. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia 2008;14(3):466-75.

Horwith G et Revie DR. Efficacy of viral clearance methods used in the manufacture of activated prothrombin complex concentrates: Focus on AUTOPLEX T. Haemophilia 1999;5(Suppl 3):19-23.

Ingerslev J, Thykjaer H, Kudsk Jensen O, Fredberg U. Home treatment with recombinant activated factor VII: Results from one centre. Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9(Suppl 1):S107-10.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Emicizumab for hemophilia A with inhibitors: Effectiveness and value. Final evidence report. Boston, MA : ICER; 2018. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/08/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf.

Johansson PI et Ostrowski SR. Evidence supporting the use of recombinant activated factor VII in congenital bleeding disorders. Drug Des Devel Ther 2010;4:107-16.

Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. Thromb Haemost 2006;95(4):600-5.

Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. Thromb Haemost 1998;80(6):912-8.

Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007;5(9):1904-13.

Laurian Y, Goudemand T, Negrier C, Vicariot M, Marquès-Verdier A, Fonlupt J, et al. Use of recombinant activated factor VII as first line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (NOSEPAC study). Blood Coagul Fibrinolysis 1998;9(Suppl 1):S155-6.

Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011;365(18):1684-92.

Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. N Engl J Med 2010;363(19):1791-800.

Levi M, Peters M, Buller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. Crit Care Med 2005;33(4):883-90.

Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: A pharmacokinetic and efficacy evaluation. Br J Haematol 2003;120(5):808-13.

Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. Haemophilia 1998;4(6):790-8.

Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio RF Jr, Trask PC, von Mackensen S, Shima M, et al. Emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PWHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study. Haemophilia 2018;24(Suppl 1):28 [abstract OR10].

Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, et al. Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: Real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). Blood Coagul Fibrinolysis 2016;27(5):551-6.

Neufeld EJ, Saxena K, Kessler CM, Cooper DL. Dosing, efficacy, and safety of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in pediatric versus adult patients: The experience of the Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS) Registry (2004-2008). Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1178-83.

Novo Nordisk Canada. Monographie - Annexe D : NiaStase RT (eptacog alfa activé). Facteur VII de coagulation humain recombinant activé stable à la température ambiante. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2018. Disponible à : https://caf.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/caf-novonordisk-ca/OurProducts/documents/niastase-product-monograph.pdf.

Oldenburg J et Levy GG. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(22):2194-5.

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809-18.

Persson E, Bolt G, Steenstrup TD, Ezban M. Recombinant coagulation factor VIIa – From molecular to clinical aspects of a versatile haemostatic agent. Thromb Res 2010;125(6):483-9.

Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, Sumner MJ, Seremetis S, Hoots WK. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. Thromb Haemost 2007;98(4):726-32.

Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. JAMA 2016;316(10):1093-103.

Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. J Thromb Haemost 2006;4(2):367-71.

Santagostino E, Morfini M, Rocino A, Baudo F, Scaraggi FA, Gringeri A. Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. Thromb Haemost 2001;86(4):954-8.

Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: The advantages of early intervention. Br J Haematol 1999;104(1):22-6.

Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. Thromb Haemost 1998;80(5):773-8.

Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. Blood Adv 2017;1(22):1891-9.

Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 2016;374(21):2044-53.

Shire Pharma Canada. Monographie de produit : Feiba NF. Complexe coagulant anti-inhibiteur, traité à la vapeur et nanofiltré, substance lyophilisée avec diluant pour injection ou perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2019. Disponible à : https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdffiles/product%20information/feiba-nf-pm-fr.pdf.

Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, van Geijlswijk JL, van Houwelingen H, van Asten P, Sixma JJ. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. N Engl J Med 1981;305(13):717-21.

Smith MP, Ludlam CA, Collins PW, Hay CR, Wilde JT, Grigeri A, et al. Elective surgery on factor VIII inhibitor patients using continuous infusion of recombinant activated factor VII: Plasma factor VII activity of 10 IU/ml is associated with an increased incidence of bleeding. Thromb Haemost 2001;86(4):949-53.

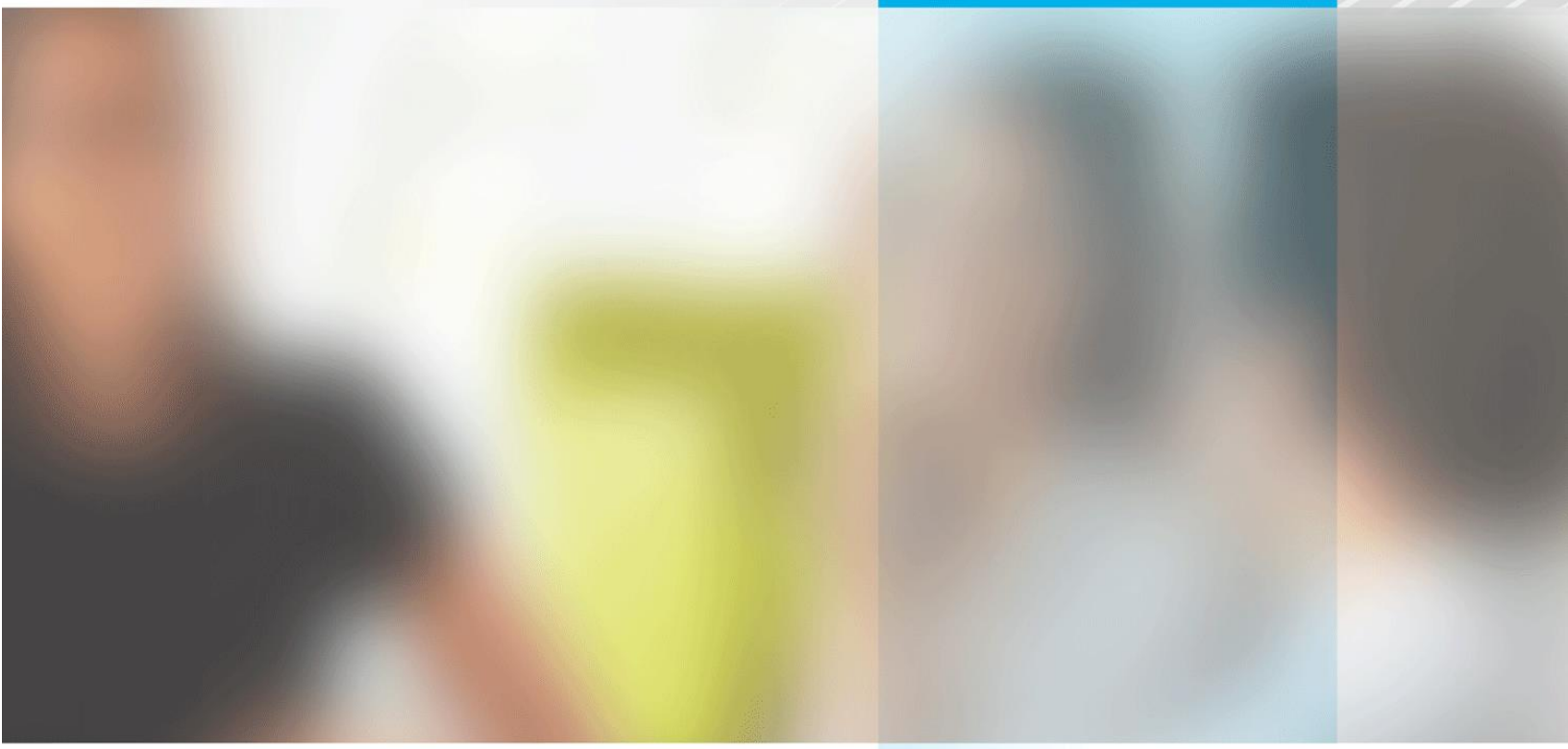
Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol 2015;90(5):400-5.

Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2 updated analysis: Multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. Blood 2017;130(Suppl 1):85 [abstract].

Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg kg^{-1}-dose rFVIIa vs. standard 90 microg kg^{-1}-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: A randomized comparison. Haemophilia 2008;14(2):287-94.

Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: Direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. J Med Econ 2015;18(6):457-65.

Zulfikar B, Aydogan G, Salcioglu Z, Oner AF, Kavakli K, Gursel T, Zulfikar H. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: A multicentre registry in Turkey. Haemophilia 2012;18(3):383-91.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec