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*

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

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

Rédigé par
Simon Bélanger
Julie Nieminen

Coordination scientifique
Yannick Auclair

Sous la direction de
Michèle de Guise

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux
Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Julie Nieminen, Ph. D

Collaborateurs internes
Sylvie Arbour, Ph. D
Caroline Collette, Ph. D
Phuong Hua, M. Sc.
Léon Nshimyumukiza, Ph. D
Josée-France Villemure, Ph. D

Coordonnateur scientifique
Yannick Auclair, Ph. D

Adjointe à la direction
Mariève Simoncelli, B. Pharm, M. Sc.

Directrice
Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif
Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-83880-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec.* Rapport rédigé par Simon Bélanger et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2019. 48 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

GROUPE D'EXPERTS SUR LES PRODUITS SANGUINS STABLES

Membres

M^me^ Suzanne Deschênes Dion
- Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M^me^ Marie-Pier Rioux
- Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec-Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^re^ Marianne Lavoie
- Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

D^re^ Anne-Sophie Lemay
- Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

D^r^ Benjamin Rioux-Massé
- Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

D^r^ Georges-Étienne Rivard
- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

Lecteurs externes

D^re^ Stéphanie Cloutier, hématologue, CHU de Québec-Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus.

Docteure Cloutier a également participé aux travaux du groupe d'experts sur les produits sanguins stables à titre d'invitée. Elle est également représentante des directeurs des Centres d'hémophilie du Québec.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

Dr Stéphane P. Ahern
- Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier
- Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

Dre Julie Bergeron
- Interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Dr Jacques Bouchard
- Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival
- Pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté
- Pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau
- Pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion
- Professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Dre Sylviane Forget
- Gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Dr Vincent Gaudreau
- Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

Me Thérèse Leroux
- Professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

Dr Jacques Morin
- Gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Daniel Reinharz
- Professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

Dr Daniel Rizzo
- Médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

Dre Geneviève Soucy
- Microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

Mme Rosanna Baraldi

Mme Marie-France Boudreault

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts :

Mme Suzanne Deschênes Dion est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

D[r] Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitif.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY VI
SIGLES ET ABRÉVIATIONS XI
GLOSSAIRE XII
1. MANDAT 1
2. MÉTHODOLOGIE 2
2.1. Questions d'évaluation 2
2.2. Démarche d'évaluation 2
2.2.1. Données issues de la littérature et du fabricant 2
2.2.2. Données issues du processus de consultation 2
2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts. 2
3. BESOINS DE SANTÉ 3
3.1. Étiologie et présentation de l'hémophilie A 3
3.1.1. Prise en charge de l'hémophilie A sévère 3
3.1.2. Développement d'inhibiteurs de facteurs FVIII 4
3.2. Contexte québécois 5
3.2.1. Expertise des centres d'hémophilie du Québec 6
3.3. Besoins non comblés 7
4. DESCRIPTION DU PRODUIT HEMLIBRA^{MC} (ÉMICIZUMAB) 8
4.1. Mode d'action 8
4.2. Avis des agences réglementaires sur émicizumab 9
5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE - HEMLIBRA^{MC} (ÉMICIZUMAB) 10
5.1. Résultats de la recherche documentaire – Hemlibra 10
5.2. Efficacité clinique 10
5.3. Résultats d'innocuité 14
5.3.1. Événements indésirables 14
5.4. Qualité de vie 14
6. RÉSULTAT VOLET THÉRAPEUTIQUE - PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA *LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC* 17
6.1. Résultats de la recherche documentaire 17
6.2. Résultats d'efficacité 17
6.2.1. FEIBA^{MC} 17
6.2.2. NiaStase^{MC} 20
6.2.3. Efficacité comparative de aPCC et rFVIIa pour le traitement sur demande des épisodes de saignements. 24
6.3. Résultats d'innocuité 26
6.3.1. Effets indésirables 26

6.4. Qualité de vie 27
7. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE 28
7.1. Hemlibra[MC] (émicizumab) 28
7.2. FEIBA[MC] et NiaStase[MC] 30
8. RÉSULTATS VOLET ÉCONOMIQUE 31
8.1. EFFICIENCE d'Hemlibra[MC] (émicizumab) 31
8.1.1. Revue de la littérature 31
8.1.1.1. Intrants cliniques et économiques 31
8.1.2. Appréciation de la revue de la littérature 33
8.1.3. Modèle économique utilisé 34
8.1.3.1. Intrants cliniques et économiques 35
8.2. Analyse d'impact budgétaire 38
8.2.1. Population cible et parts de marché 38
8.2.2. Interventions et comparateurs 39
8.2.3. Résultats 40
8.2.4. Analyses de sensibilité 40
9. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS 41
10. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS 43
10.1. Hemlibra[MC] (émicizumab) 43
10.1.1. Recommandation de l'INESSS – Hemlibra[MC] (émicizumab) 44
10.2. FEIBA[MC] (aPCC) et NiaStase[MC] (rFVIIa) 44
10.2.1. Recommandation de l'INESSS – FEIBA[MC] (aPCC) et NiaStase[MC] (rFVIIa) 44
RÉFÉRENCES 45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant 1
Tableau 2 Sévérité de l'hémophilie A 3
Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe 9
Tableau 4 Taux de saignements annualisé médian 11
Tableau 5 Taux de saignements annualisé en fonction du groupe d'essai clinique* 12
Tableau 6 Efficacité d'émicizumab sur le taux annualisé de saignements 12
Tableau 7 Évaluation de la qualité de vie chez les participants recevant la prophylaxie à l'émicizumab (groupe A) et chez ceux ne recevant aucune prophylaxie (groupe B), à la 25e semaine de l'étude 15
Tableau 8 Efficacité de FEIBA VH[MC] pour le traitement sur demande des épisodes de saignements telle qu'évaluée par le patient et l'investigateur. 18
Tableau 9 Réduction des épisodes de saignements par un traitement en prophylaxie avec FEIBA[MC] 18
Tableau 10 Résolution des épisodes de saignements suite à l'administration de FEIBA[MC]. 19
Tableau 11 Taux et événements de saignements, patients atteints d'hémophilie A ou B congénitale . 19
Tableau 12 Résultats d'efficacité de NiaStase[MC] rapportés par les revues systématiques (Johansson et Ostrowski, 2010 et Levi *et al.*, 2005) 21
Tableau 13 Pourcentage des traitements ayant été jugés efficaces ou partiellement efficaces après 9h selon la dose initiale de NiaStase[MC] reçue 24
Tableau 14 Proportion des patients ayant jugé le traitement efficace ou partiellement efficace suite au traitement avec FEIBA[MC] ou NiaStase[MC] 25
Tableau 15 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 d'un système de soins santé) 32
Tableau 16 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 d'un système de soins santé) 33
Tableau 17 Intrants cliniques et économiques 36
Tableau 18 Résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité 37
Tableau 19 Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout d'émicizumab 39
Tableau 20 Impact de l'ajout potentiel de l'émicizumab sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* 40
Tableau 21 Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé 41

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Parcours de soins des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs de FVIII 5
Figure 2 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine 8
Figure 3 Parcours de soins des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs de FVIII 29
Figure 4 Modèle de Markov à 3 états de santé. 35
Figure 5 Courbe d'acceptabilité de l'efficience selon les seuils par QALY additionnel gagné 37

RÉSUMÉ

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit sanguin stable Hemlibra[MC](émicizumab), un anticorps monoclonal administré par injection sous-cutanée hebdomadaire, indiqué en prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII).

Les comparateurs FEIBA[MC] (complexe de prothrombine activé; aPCC) et NiaStase[MC] (Facteur VII recombinant activé; rFVIIa) présentement inscrits à la liste font également l'objet de recommandations de l'INESSS.

Besoins de santé

Les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs font partie d'une sous-catégorie de patients atteints d'une forme sévère de la maladie caractérisée par un déficit en facteur VIII (FVIII). Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents saignements dans les articulations ou les tissus mous qui surviennent de façon spontanée, même en l'absence de traumatisme. Chez les patients présentant des inhibiteurs (15 % à 30 % des hémophiles A sévères), le traitement de première intention, soit la prophylaxie à l'aide de FVIII de remplacement, devient inefficace due à la présence d'inhibiteurs (anticorps) qui le détruisent. Un protocole d'induction de l'immunotolérance (ITI) peut être tenté bien que son efficacité soit d'environ 70 %. Les patients pour qui l'ITI n'est pas efficace ou n'est pas indiquée devront être traités à l'aide d'agents de contournement.

Au Québec, la majorité des patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs sont traités à l'aide d'agents de contournement, soit principalement l'aPCC ou le rFVIIa, qui permettent l'atteinte de l'hémostase par une voie de coagulation alternative. Le traitement en prophylaxie avec l'aPCC entraîne un fardeau considérable pour les patients et leurs proches puisqu'il nécessite l'administration de plusieurs doses hebdomadaires, voire journalières, par voie intraveineuse. De plus, malgré le traitement préventif, des saignements perthérapeutiques surviennent et doivent être traités à l'aide d'aPCC ou de rFVIIa. Malgré les traitements disponibles, les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs doivent souvent recevoir des traitements plus agressifs et plus fréquents que ceux n'ayant pas d'inhibiteurs.

Efficacité

Hemlibra[MC]

- Chez l'adulte, le taux de saignements annualisé[1] avec l'émicizumab est de 3,2 comparativement à 26,2 sans aucune prophylaxie (traitement sur demande); réduction de 87 % selon l'ECR HAVEN 1. Par ailleurs, le taux de saignements annualisé[1] avec l'émicizumab est de 3,3 comparativement à 15,7 avec la prophylaxie avec agents de contournement; réduction de 79 % selon la comparaison intra-patient du bras non randomisé de l'étude HAVEN 1.
- Chez l'enfant, le taux de saignements annualisé moyen[2] avec l'émicizumab est de 0,24 comparativement à 19,66 sans aucune prophylaxie; réduction de 99 % selon des résultats non publiés.

Niveau de preuve faible chez l'adulte et très faible chez les enfants de moins de 12 ans

FEIBA[MC] et NiaStase[MC] (comparateurs)

- L'efficacité hémostatique de FEIBA[MC] et NiaStase[MC] pour le traitement sur demande des épisodes de saignements spontanés est d'environ 80 %.
- Une étude randomisée comparant l'efficacité de FEIBA[MC] et NiaStase[MC] n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre les deux produits.
- Le traitement en prophylaxie avec FEIBA[MC] permet de réduire le nombre d'épisodes de saignements spontanés de 60 % à 75 % comparativement à aucune prophylaxie (taux de 8 à 10 saignements par année obtenus).

Niveau de preuve modéré

Innocuité

Hemlibra[MC]

- La majorité des événements indésirables associés au traitement par émicizumab sont d'intensité faible ou modérée
- Événements les plus fréquents : réaction locale au site d'injection d'intensité faible ou modérée.
- L'utilisation d'aPCC doit être évitée lors du traitement des saignements spontanés perthérapeutiques pour réduire les risques d'événements thrombotiques.

Niveau de preuve faible

FEIBA[MC] et NiaStase[MC] (comparateurs)

- Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement avec FEIBA[MC] et NiaStase[MC] sont jugés mineurs et représentent principalement des réactions locales au site d'injections.
- Les risques de thromboses sont d'environ 4 événements par 100 000 injections.

Niveau de preuve modéré

---

1 Calculée selon un modèle de régression linéaire par les auteurs de l'étude.

2 Moyenne calculée par l'INESSS à partir des données individuelles des 13 patients fournies par le fabricant.

Qualité de vie

- Il y a plus de patients dans le groupe recevant de l'émicizumab qui ont obtenu des améliorations de leur qualité de vie que dans le groupe témoin.
- De l'avis des experts consultés, l'utilisation de l'émicizumab est plus simple et moins douloureuse pour les patients.

Efficience

- Bien que la prophylaxie avec l'émicizumab soit moins chère et plus efficace que celle avec l'aPCC, il ne s'agit pas d'un traitement efficient considérant un ratio coût-utilité estimé à 1 M$/QALY. Par ailleurs, le ratio coût-utilité de la prophylaxie avec l'aPCC est plus défavorable (3 M$/QALY).

Impact budgétaire

- Le coût de traitement annuel moyen avec l'émicizumab est de [redacted] $, alors qu'il varie de [redacted] $ à [redacted] $ pour un patient sous prophylaxie avec l'aPCC.
- L'ajout de l'émicizumab à la Liste des produits du système de sang du Québec pourrait engendrer une réduction de coûts d'environ 14 M$ par année pour un total de près de 43 M$ sur l'horizon temporel de 3 ans.

Délibération Hemlibra[MC]

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de l'émicizumab (Hemlibra[MC]) pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII). Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le produit sanguin stable émicizumab (Hemlibra[MC]) devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les membres soulignent cependant que le présent ajout devrait être accompagné de mesures visant à réduire le fardeau économique, dans le souci d'un accès équitable et raisonnable.

Motifs de la position unanime

- le taux de saignements annualisé est significativement inférieur avec la prophylaxie utilisant l'émicizumab comparativement à aucune prophylaxie (traitement sur demande) et comparativement à la prophylaxie avec aPCC (niveau de preuve jugé faible bien qu'acceptable dans le contexte d'une maladie rare);
- le mode d'administration de l'émicizumab, par injections sous-cutanées, et son régime posologique nécessitant une seule injection hebdomadaire pourrait permettre une réduction du fardeau du traitement pour les patients et leurs proches;
- bien que l'innocuité de l'émicizumab ait été jugée satisfaisante, des thromboses pourraient survenir lors du traitement des saignements

perthérapeutiques avec aPCC chez les patients recevant une prophylaxie avec l'émicizumab;

- le coût de traitement annuel moyen avec l'émicizumab est significativement moins élevé;
- bien que la prophylaxie avec l'émicizumab soit moins chère et plus efficace que celle avec l'aPCC, il ne s'agit pas d'un traitement efficient. Néanmoins, considérant que les patients sont actuellement traités avec une thérapie moins efficiente, l'ajout de l'émicizumab à la liste semble raisonnable;
- l'ajout de l'émicizumab à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pourrait engendrer une importante réduction de coût.

Délibération FEIBA^{MC} (aPCC) et NiaStase^{MC} (rFVIIa)

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de l'aPCC (FEIBA^{MC}) et du Facteur VII recombinant activé (NiaStase^{MC}) pour leurs indications respectives telles que reconnues par Santé Canada. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que les produits sanguins stables FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC} devraient être maintenus à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- les comparateurs évalués sont pertinents pour le traitement des épisodes hémorragiques spontanés et les interventions chirurgicales;
- chez certains patients dont les dommages articulaires sont importants et le nombre de saignements très faible, le traitement en prophylaxie pourrait ne pas être indiqué. Le recours à un agent de contournement sur demande pour le traitement des épisodes de saignements serait alors privilégié;
- malgré une prophylaxie avec l'émicizumab, des épisodes de saignements spontanés perthérapeutiques peuvent survenir et devront être traités à l'aide d'un agent de contournement.

Recommandation de l'INESSS - Hemlibra[MC]

Ajout du produit **Hemlibra[MC]** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du facteur VIII.

Précisions accompagnant la recommandation

Considérant que peu de données sont présentement disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de l'émicizumab et l'absence de données de suivi à long terme, des données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité d'Hemlibra[MC] devraient être colligées par les centres d'hémophilie du Québec afin d'en assurer un suivi.

Considérant que le ratio coût-utilité est très élevé, des mesures d'atténuation du fardeau économique devraient être mises en œuvre.

Recommandation de l'INESSS - Comparateurs (FEIBA[MC], NiaStase[MC])

Maintien du produit **FEIBA[MC]** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* selon l'indication approuvée par Santé Canada;

et,

Maintien du produit **NiaStase[MC]** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* selon l'indication approuvée par Santé Canada.

Précisions accompagnant la recommandation

L'utilisation de l'aPCC FEIBA[MC] devrait être évitée pour le traitement des saignements spontanés perthérapeutiques durant une prophylaxie avec l'émicizumab afin de prévenir les risques de thrombose.

SUMMARY

Hemlibra® (emicizumab) – Hemophilia A with factor VIII inhibitors Notice of inclusion on the *Liste des produits du système du sang du Québec*

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has evaluated Hemlibra® (emicizumab), a monoclonal antibody administered as a once-weekly subcutaneous injection indicated for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patients with factor VIII inhibitors as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes.

The comparators FEIBA® (activated prothrombin complex concentrate; aPCC) and NiaStase® (activated recombinant factor VII; rFVIIa), which are presently on the list, are the subject of INESSS recommendations as well.

Health needs

Hemophilia A patients with inhibitors are part of a subcategory of patients with a severe form of the disorder characterized by a factor VIII (FVIII) deficiency. This deficiency results in a prolonged clotting time, which leads to frequent, spontaneous bleeding in the joints or soft tissues, even in the absence of trauma. In patients with inhibitors (15% to 30% of patients with severe hemophilia A), first-line treatment, replacement with FVIII products, is ineffective because of the presence of inhibitors (antibodies) that inactivates them. An immune tolerance induction (ITI) protocol may be attempted; its efficacy is approximately 70%. Patients for whom ITI is not effective or not indicated will be treated with bypassing agents.

In Québec, most hemophilia A patients with inhibitors are treated with the bypassing agents aPCCs and rFVIIa. Through these products, hemostasis can be achieved via an alternative coagulation pathway. Prophylactic therapy with aPCC is rather burdensome for patients and their families because it requires the administration of several weekly or even daily intravenous doses. Furthermore, despite preventive therapy, breakthrough bleeding does occur, which has to be treated with additional aPCC or rFVIIa doses. Despite the available treatments, hemophilia A patients with inhibitors often require more aggressive and more frequent treatments than those without inhibitors.

Efficacy

Hemlibra®

- In adults, the annualized bleeding rate[3] with emicizumab is 3.2 compared to 26.2 with no prophylaxis (on-demand treatment); an 87% reduction according to the RCT HAVEN 1. The annualized bleeding rate[1] with emicizumab is 3.3 compared to 15.7 with bypassing agent prophylaxis; a 79% decrease according to the intra-patient comparison of the non-randomized arm in the HAVEN 1 study.
- In children, the mean annualized bleeding rate[4] with emicizumab is 0.24 compared to 19.66 with no prophylaxis; a 99% reduction according to unpublished results.

Low level of evidence for adults and very low level for children under 12 years of age

FEIBA^MC and NiaStase^MC (comparators)

- The hemostatic efficacy of FEIBA® and NiaStase® in the on-demand treatment of spontaneous bleeding episodes is approximately 80%.
- A randomized study comparing the efficacy of FEIBA® and NiaStase® did not find a statistically significant difference between these two products.
- Prophylactic therapy with FEIBA® decreases the number of spontaneous bleeding episodes by 60% to 75% compared to no prophylaxis (rates of 8 to 10 bleeds per year obtained).

Moderate level of evidence

Safety

Hemlibra®

- Most of the adverse events associated with emicizumab therapy are of mild to moderate intensity.
- The most common adverse events are local injection-site reactions of mild to moderate intensity.
- To reduce the risk of thrombotic events, the use of aPCCs should be avoided when treating spontaneous breakthrough bleeding.

Low level of evidence

FEIBA® and NiaStase® (comparators)

- The most common adverse events associated with treatment with FEIBA® or NiaStase® are considered minor and consist mainly of local injection-site reactions.
- The risk of thrombosis is approximately 4 events per 100,000 injections.

Moderate level of evidence

---

3 Calculated by the study's authors using a linear regression model.
4 Mean calculated by INESSS using individual data on 13 patients provided by the manufacturer.

Quality of life

- More patients in the emicizumab group achieved improvements in their quality of life than in the control group.
- Experts consulted were of the opinion that emicizumab is simpler to use and involves less pain for patients.

Cost-effectiveness

- Although prophylaxis with emicizumab is less expensive and more efficient than that with aPCC, it is not a cost-effective treatment, given that it has an estimated cost-utility ratio of $1 M/QALY. The cost-utility ratio of aPCC prophylaxis is more unfavourable ($3 M/QALY).

Budget impact

- The mean annual cost of emicizumab therapy is $[redacted], while for a patient receiving aPCC prophylaxis, it varies from $[redacted] to $[redacted].
- Adding emicizumab to the *Liste des produits du système de sang du Québec* could lead to an annual cost reduction of about $14 M, for a total of close to $43 M over a 3-year time horizon.

Deliberation concerning Hemlibra®

The members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)* unanimously recognized the therapeutic value of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patients with factor VIII inhibitors as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes. Consequently, the members are of the unanimous opinion that the blood system product emicizumab (Hemlibra®) should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec*. However, the members stress that this addition should be accompanied by measures to reduce the economic burden, out of concern for equitable and reasonable access.

Reasons for the unanimous position

- The annualized bleeding rate is significantly lower with emicizumab prophylaxis than with no prophylaxis (on-demand treatment) or with aPCC prophylaxis (level of evidence considered low, although acceptable in the context of a rare disorder);
- The route of administration of emicizumab, subcutaneous injections, and its dosage regimen, which requires a once-weekly injection, could reduce the burden of treatment on patients and their families;

- Although the safety of emicizumab was deemed satisfactory, thrombosis may occur during the treatment of breakthrough bleeding with aPCC in patients receiving emicizumab prophylaxis;
- The mean annual cost of emicizumab therapy is significantly lower;
- Although prophylaxis with emicizumab is less expensive and more efficient than that with aPCC, it is not an efficient treatment. Nonetheless, given that patients are currently treated with a less efficient therapy, adding emicizumab to the list seems reasonable;
- Adding emicizumab to the *Liste des produits du système de sang du Québec* could lead to a considerable cost reduction.

Deliberation concerning FEIBA® (aPCC) and NiaStase® (rFVIIa)

The members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)* unanimously recognized the therapeutic value of aPCC (FEIBA®) and activated recombinant factor VII (NiaStase®) for their respective Health Canada-recognized indications. Consequently, the members are of the unanimous opinion that the blood system products FEIBA® and NiaStase® should be kept on the *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Reasons for the unanimous position

- The comparators evaluated are relevant in the treatment of spontaneous bleeding episodes and in the context of surgery;
- In patients with severe joint damage and very few bleeds, prophylactic therapy may not be indicated. In such cases, the use of an on-demand bypassing agent to treat bleeding episodes would be preferable;
- Despite prophylaxis with emicizumab, episodes of spontaneous breakthrough bleeding can occur, which would have to be treated with a bypassing agent.

INESSS's recommendation - Hemlibra®

Add the product **Hemlibra®** to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patients with factor VIII inhibitors as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes.

Stipulations attached to this recommendation

Given the current paucity of available data on the efficacy and safety of emicizumab and the absence of long-term follow-up data, Quebec's hemophilia centres should gather data on the clinical safety and efficacy of Hemlibra® for the purpose of monitoring them.

Given the very high cost-effectiveness ratio, measures to mitigate the economic burden should be put in place.

INESSS's recommendation - Comparators (FEIBA® and NiaStase®)

Keep the product **FEIBA®** on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the Health Canada-approved indication;

and

Keep the product **NiaStase®** on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the Health Canada-approved indication.

Stipulations attached to this recommendation

The use of the aPCC FEIBA® to treat spontaneous breakthrough bleeding during emicizumab prophylaxis should be avoided in order to prevent the risk of thrombosis.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

aPCC	Complexe de prothrombine activé de l'anglais *activated prothrombin complex concentrate*
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAV	Dispositif d'accès veineux
ECR	Étude clinique randomisée
ETS	Évaluation des technologies en santé
FVIIa	Facteur VII activé
FVIII	Facteur VIII
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
ICER	Institute for Clinical and Economic Review (États-Unis)
ITI	Induction de la tolérance immunitaire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
PSS	Produits sanguins stables
WFH	World Federation of Hemophilia

GLOSSAIRE

Alloanticorps

Anticorps qui réagit spécifiquement avec des antigènes provenant d'individus de la même espèce[5]. Dans le cas de l'hémophilie A, les alloanticorps sont dirigés contre le facteur VIII de remplacement et sont nommés « inhibiteurs ».

Agent de contournement

Les agents de contournement (*bypassing agents*) sont des produits sanguins utilisés pour traiter les épisodes de saignements des hémophiles avec des inhibiteurs. Au lieu de remplacer le facteur déficitaire, les agents de contournement utilisent une autre voie que (ou contourne) le facteur en cause afin d'aider l'organisme à former un caillot normal[6].

Arthropathie

Une arthropathie est une maladie rhumatismale indépendamment de sa cause. Ce terme a pour synonyme ostéo-arthropathie. Il existe un grand nombre de types d'arthropathies et les principaux sont les arthrites et l'arthrose[7].

Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire (le plus souvent le genou)[7].

Hémostase

L'hémostase désigne l'arrêt d'une hémorragie, survenant spontanément ou grâce à l'utilisation d'un procédé hémostatique thérapeutique (médicament, geste, intervention chirurgicale, etc.)[7].

Thrombose

Une thrombose est un caillot de sang qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle)[8].

---

5 Office québécois de la langue française (OQLF). Grand dictionnaire terminologique [site Web]. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com (consulté le 5 décembre 2018).

6 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Inhibitors and hemophilia [site Web]. Disponible à : https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inhibitors.html (consulté le 5 décembre 2018).

7 Vulgaris Médical [site Web]. Disponible à : https://www.vulgaris-medical.com/ (consulté le 5 décembre 2018)

8 Futura Santé. Thrombose [site Web]. Disponible à : https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thrombose-2857/ (consulté le 5 décembre 2018).

1. MANDAT

Le fabricant, Hoffmann-La Roche Limited, a déposé une demande d'évaluation à l'INESSS pour le produit Hemlibra[MC] (émicizumab), qui 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 (FVIII). Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Hemlibra[MC] et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout ou non à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs FEIBA[MC] et NiaStase[MC] présentement inscrits à la liste, n'ayant préalablement pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, ont également été traités et l'INESSS transmettra ses recommandations au MSSS concernant leur maintien ou non à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées au Tableau 1.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

FABRICANT	Hoffmann-La Roche Limited
MARQUE DE COMMERCE	Hemlibra[MC]
INGRÉDIENT ACTIF	Émicizumab, anticorps monoclonaux modifiés d'immunoglobuline G4 (IgG4)
FORME PHARMACEUTIQUE	Solution pour injection sous-cutanée
TENEUR(S)	30 mg/ml et 150 mg/ml
POSOLOGIE	Semaine 1 à 4 : 3 mg/kg/semaine Semaine 5 et + : 1,5 mg/kg/semaine
DATE D'ÉMISSION DE L'AVIS DE CONFORMITÉ PAR SANTÉ CANADA	2 août 2018
INDICATION RECONNUE PAR SANTÉ CANADA	Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII
INDICATION DEMANDÉE À L'INESSS	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
LISTE(S) POUR LAQUELLE LA DEMANDE EST FAITE	*Liste des produits du système du sang du Québec*

Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans la monographie est disponible à l'Annexe A.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Questions d'évaluation

1) Devrait-on ajouter Hemlibra[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec*?
2) Devrait-on maintenir les comparateurs FEIBA[MC] et NiaStase[MC] sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*?

2.2. Démarche d'évaluation

2.2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire pour les dimensions clinique et économique, et la perspective patients afin de compléter l'information soumise par le fabricant (Annexe C);
- Extraction et évaluation de la qualité des études cliniques et économiques, ainsi que l'appréciation de la preuve (Annexes D, E, F et G);
- Synthèse narrative des données;
- Adaptation par l'INESSS de l'analyse coût-utilité et du modèle d'impact budgétaire soumis par le fabricant en validant les intrants des modèles sur la base des données propres au contexte québécois; analyse de sensibilité probabiliste permettant de quantifier l'impact de l'incertitude reliée aux données cliniques sur l'analyse d'impact budgétaire.

2.2.2. Données issues du processus de consultation

- Recueil de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise du groupe d'experts en produits sanguins stables.

2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritères afin de guider certains processus de consultation ainsi que le processus de délibération en vue de l'élaboration de recommandations (Annexe J).

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités ont été évalués et jugés indirects à l'objet d'évaluation, n'empêchant ainsi pas leur participation.

Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOINS DE SANTÉ

3.1. Étiologie et présentation de l'hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation (FVIII; voir section 4.1 pour une description de la cascade de coagulation). Il s'agit du trouble sanguin congénital sévère le plus commun [Witmer et Young, 2013].

L'hémophilie est qualifiée de « sévère » lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % de la normale (50 % des cas), « modérée » s'il est entre 1 % et 5 % de la normale (10 % à 20 % des cas) ou « légère » s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas) de la valeur normale.

Tableau 2 Sévérité de l'hémophilie A

CLASSIFICATION	NIVEAU DE FACTEUR DE COAGULATION	ÉPISODES DE SAIGNEMENTS
Sévère	< 1 IU/dl (<0,01 IU/ml) ou <1 % de la normale	Saignements spontanés dans les articulations ou les muscles, en l'absence de provocation hémostatique
Modérée	1-5 IU/dl (0,01-0,05 IU/ml) Ou 1-5 % de la normale	Saignements spontanés occasionnels; saignements prolongés suite à des traumatismes ou chirurgies mineurs
Légère	5-40 IU/dl (0,05-0,40 IU/ml) Ou 5-<40 % de la normale	Saignements spontanés rares. Saignements sévères suite à des traumatismes ou chirurgies majeurs.

Source : National Hemophilia Foundation (NHF), 2016.

L'hémophilie touche essentiellement les garçons et son diagnostic a habituellement lieu en bas âge, souvent chez les enfants de moins de 2 ans. Environ 1 nouveau-né sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays[9].

Le déficit en FVIII se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. La répétition des épisodes d'hémarthroses dans les mêmes articulations (articulations cibles) peut mener à des handicaps moteurs importants qui auront un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Ces manifestations nécessitent parfois une intervention chirurgicale, qui peut en elle-même mettre en danger l'individu hémophile de par le risque élevé d'hémorragies internes.

3.1.1. Prise en charge de l'hémophilie A sévère

Les objectifs principaux des traitements disponibles pour l'hémophilie sont la prévention et le contrôle des épisodes de saignements. Une bonne prévention de ces saignements permettra à plus long terme de limiter les arthropathies dues à l'inflammation causées par des saignements multiples dans des articulations cibles.

[9] Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'hémophilie. Mai 2006. Disponible à : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf.

Pour l'hémophilie A sévère, le traitement au moyen de FVIII de remplacement des épisodes de saignements sera administré sur demande, et donc lors du déclenchement d'un saignement traumatique ou spontané, ou encore en prophylaxie afin de prévenir les saignements spontanés [Srivastava *et al.*, 2013]. La majorité des organismes d'intérêt privilégie la prophylaxie comme stratégie de traitement dès le diagnostic et durant l'enfance afin de limiter les dommages articulaires [AHCDO-NBA, 2016; WFH, 2012]. Toutefois, malgré la prophylaxie, des épisodes de saignements spontanés sont possibles, principalement dans les cas plus sévères d'hémophilie A. Ces épisodes seront traités sur demande à l'aide de facteur VIII de remplacement.

3.1.2. Développement d'inhibiteurs de facteur FVIII

Le développement d'inhibiteurs représente la complication la plus importante du traitement par FVIII de remplacement pour les hémophiles de type A et survient habituellement dès les premières doses, souvent chez les enfants en bas âge. En effet, suite à l'administration de FVIII de remplacement, certains patients développent des alloanticorps (inhibiteurs) contre ceux-ci. Selon la littérature, de 15 à 30 % des personnes atteintes d'hémophilie A vont développer de ces inhibiteurs qui s'attaquent au FVIII de remplacement et le détruisent [Gomez *et al.*, 2014].

Stratégie thérapeutique

Dans la majorité des cas, on procédera à un protocole d'induction de la tolérance immunitaire (ITI) qui permettra de limiter ou d'empêcher le développement d'inhibiteurs en administrant de fortes doses de FVIII de façon répétée. Cette stratégie peut s'étendre sur plusieurs années et sera efficace pour environ 70 % des patients [Rocino *et al.*, 2006]. Lorsqu'atteinte, la tolérance immunitaire permettra un retour au traitement à l'aide de FVIII, le traitement jugé optimal pour les patients atteints d'hémophilie A sévère.

Si l'ITI est inefficace (pour environ 30 % des patients) ou ne peut être envisagée, l'utilisation d'agents de contournement sera alors recommandée [WFH, 2012]. Ces agents permettront la formation d'un caillot par une voie hémostatique alternative qui ne fait pas intervenir le FVIII. Le traitement par agents de contournement peut être administré sur demande ou encore en prophylaxie, comme c'est le cas pour les FVIII de remplacement. Le parcours de soins des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs est présenté à la Figure 1 d'après les informations obtenues par l'entremise d'experts impliqués dans la prise en charge de l'ensemble des patients québécois atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du FVIII.

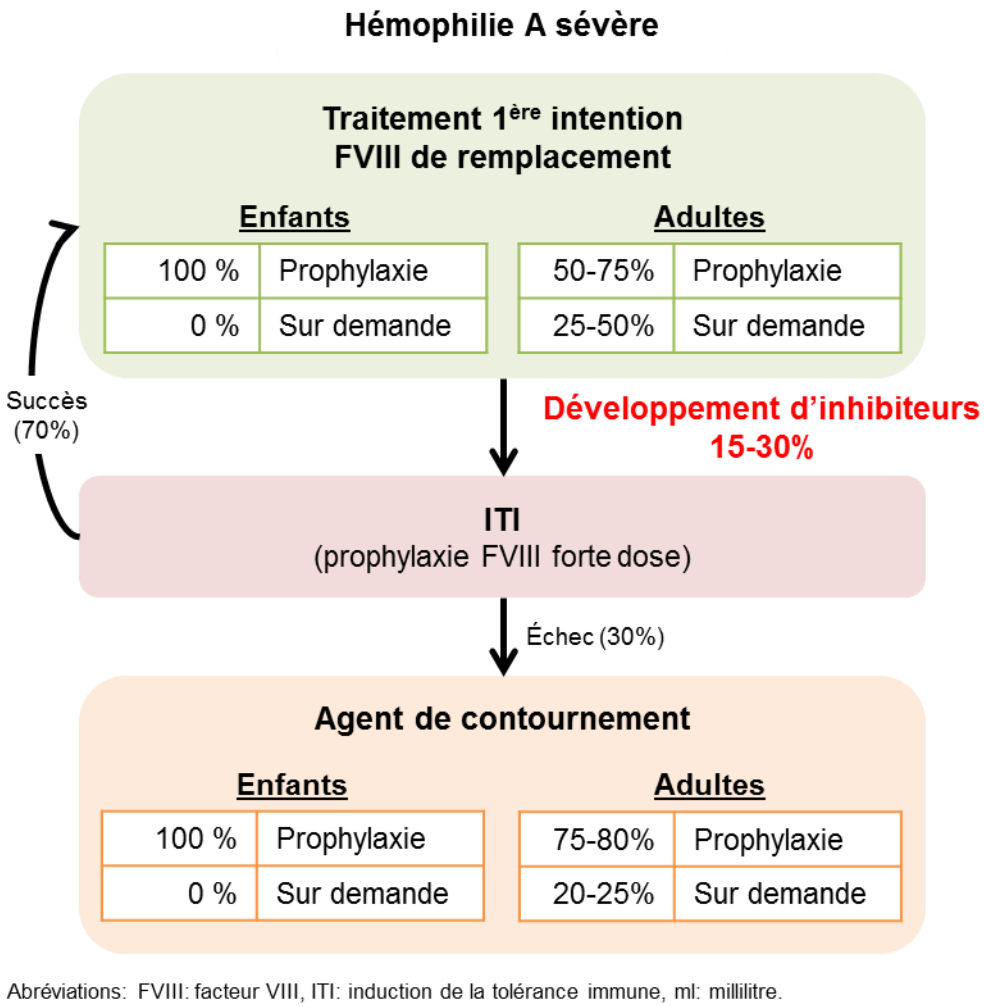


Figure 1 Parcours de soins des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs de FVIII

3.2. Contexte québécois

Au Québec, quatre centres surspécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins pour les hémophiles[10]. Le centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les centres de l'hémophilie. Les patients hémophiles demeurant en région doivent donc prévoir environ un déplacement par année vers l'un de ces centres pour leur suivi médical. Ils pourront toutefois se procurer par la suite leur traitement auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients avec

[10] Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Système du sang du Québec [site Web]. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/ (consulté le 2 novembre 2018).

inhibiteurs a également été créé au sein du CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

3.2.1. Expertise des centres d'hémophilie du Québec

Hémophilie A sévère

La prise en charge privilégiée par les cliniciens du Québec prévoit un traitement en prophylaxie pour tous les enfants hémophiles sévères, ce qui permet de limiter les épisodes de saignements spontanés et, à plus long terme, les dommages articulaires. Pour les patients âgés de 18 ans et plus, différents facteurs tels que la fréquence des saignements, la sévérité de l'atteinte articulaire, ainsi que les préférences personnelles du patient détermineront si un passage vers un traitement sur demande est approprié.

Patients avec inhibiteurs

Selon les cliniciens consultés, l'incidence de nouveaux cas de patients avec inhibiteurs dans la population québécoise est d'environ un par année, ce qui est inférieur à l'incidence de 30 % rapportée dans la littérature [Gomez *et al.*, 2014].

Les agents de contournement utilisés au Québec sont le concentré de complexe de prothrombine activée (aPCC; *activated prothrombin complex concentrate;* FEIBA^{MC}) ou un facteur VIIa recombinant (rFVIIa; NiaStase^{MC}). Les deux produits sont indiqués pour le traitement sur demande des épisodes de saignements alors que seul l'aPCC est indiqué pour le traitement en prophylaxie. En prophylaxie, l'aPCC est administré tous les deux jours, à raison d'une dose de 60 à 100 UI/kg, ce qui correspond pour la majorité des patients adultes à une centaine de millilitres par dose[11]. Le traitement sur demande des saignements par aPCC nécessite aussi une dose de 60 à 100 UI/kg, administrée environ toutes les 12 heures. Pour le rFVIIa, la dose est plutôt de 90 µg/kg, ce qui correspond à un volume d'injection de quelques millilitres par dose administrée à une fréquence plus élevée, soit toutes les deux heures[11]. Selon les experts consultés, le produit utilisé par la majorité des patients québécois est l'aPCC en prophylaxie. Toutefois, plusieurs patients ont en leur possession les deux produits pour maximiser le traitement des épisodes de saignements spontanés. Chez les patients plus âgés ayant subis de nombreux épisodes de saignements dans leurs articulations, les dommages peuvent être tels que l'espace synovial est totalement détruit et les saignements limités ou encore totalement absents. Ces patients recevront un traitement sur demande pour les quelques épisodes de saignements qui surviendront sur une base annuelle.

Selon les experts consultés, les patients et leurs proches sont majoritairement autonomes dans la gestion du traitement, même lors des épisodes de saignements spontanés. Ils peuvent par ailleurs compter sur l'appui d'un service téléphonique 24 heures sur 24, sept jours sur sept de leur centre d'hémophilie, ce qui limite le nombre moyen d'hospitalisations à moins d'un par année. Les protocoles de traitement des

[11] La dose requise est variable d'un patient à l'autre, elle sera calculée par l'équipe soignante en tenant compte de la gravité des saignements, du poids du patient et de la cible à atteindre.

saignements spontanés permettent habituellement leur résolution dans les 48 heures selon la gravité du saignement, la rapidité avec laquelle le traitement a été entrepris ainsi que le type de produit et les doses reçues. Pour les cas plus graves, on peut compter jusqu'à cinq jours avant la résolution complète du saignement.

3.3. Besoins non comblés

Perspective des patients

La prophylaxie entraîne un fardeau considérable, car les traitements disponibles nécessitent plusieurs doses hebdomadaires, voire journalières dans certaines situations. On mentionne que cela peut être particulièrement difficile pour les aidants de jeunes enfants et d'âge scolaire. Par ailleurs, en raison de cet important fardeau, l'observance thérapeutique constituerait un enjeu pour certains patients [ICER, 2018].

Perspective des experts

Certains experts québécois consultés mentionnent que malgré les traitements disponibles, les hémophiles doivent souvent recevoir des traitements plus agressifs et plus fréquents que les hémophiles sans inhibiteurs. Des options supplémentaires dont l'efficacité serait supérieure aux agents de contournement et dont l'administration serait simplifiée et moins fréquente permettraient de combler les lacunes des traitements actuels.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT HEMLIBRA[MC] (ÉMICIZUMAB)

4.1. Mode d'action

Hemlibra[MC] (émicizumab) est une solution stérile d'anticorps monoclonaux humanisés de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure d'anticorps bispécifique liant le facteur IXa et le facteur X. Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans la monographie est disponible à l'Annexe A.

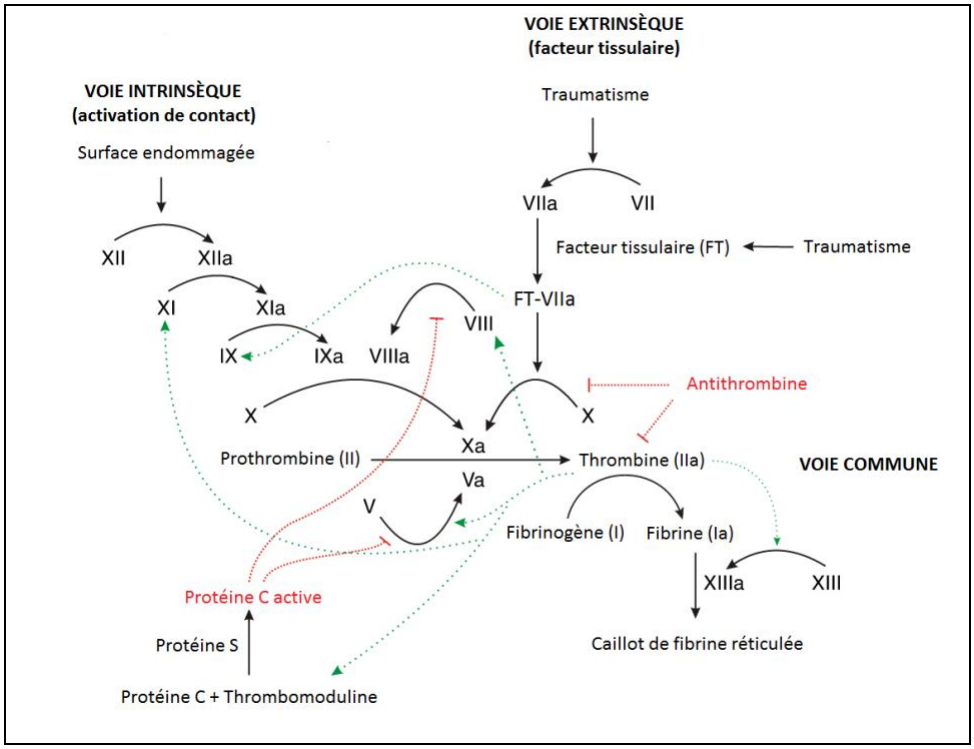


Figure 2 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine

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.

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la Figure 2. 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[12].

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.

4.2. Avis des agences réglementaires sur l'émicizumab

Au Canada et en Europe, l'indication reconnue pour l'émicizumab est le traitement en prophylaxie des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs alors qu'aux États-Unis l'indication comprend également les patients sans inhibiteurs depuis octobre 2018.

Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (2 août 2018)	▪ Traitement prophylactique systématique pour prévenir les saignements ou les raréfier chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII. ▪ Pour tous les groupes d'âge.
FDA[13] (4 octobre 2018)	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec ou sans inhibiteurs du facteur VIII.
EMA[14] (1er mars 2018)	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs du facteur VIII. ▪ Pour tous les groupes d'âge.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.

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

[13] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products – Labels for BLA 761083 [site Web]. Hemlibra – Full prescribing information. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf (consulté le 15 novembre 2018).

[14] European Medicines Agency (EMA). Hemlibra. Disponible à : hhttps://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra (consulté le 2 août 2018).

5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE - HEMLIBRA^{MC} (ÉMICIZUMAB)

5.1. 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 (HAVEN 1). 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. Des données intermédiaires non publiées de l'étude clinique HAVEN 2, une étude multicentrique ouverte, simple bras de phase III chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, ont également été fournies par le fabricant.

5.2. Efficacité clinique

Étude de phases I et II

Lors de l'étude de phases I et II [Shima *et al.*, 2017; Shima *et al.*, 2016], des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs ont reçu un traitement en prophylaxie par émicizumab. L'objectif principal de l'étude portait sur des éléments de pharmacocinétique. Toutefois, le taux annualisé de saignements a aussi été compilé en mode exploratoire.

Durant l'étude et sa prolongation, 11 patients parmi les 18 recrutés atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs ont été traités en prophylaxie avec émicizumab selon l'un des trois régimes posologiques pendant 12 semaines (Tableau 4). Pour chacun des groupes, le traitement avec l'émicizumab a permis de diminuer le taux annualisé de saignements comparativement au taux de saignements obtenu alors que les patients étaient traités par des agents de contournement. La portée des résultats est toutefois limitée étant donné le devis de l'étude et le faible nombre de patients.

Tableau 4 Taux de saignements annualisé médian

COHORTES	SANS PROPHYLAXIE	PROPHYLAXIE EMICIZUMAB
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

Étude HAVEN 1, patients âgés de 12 ans et plus

Lors de l'étude clinique HAVEN 1 [Oldenburg *et al.*, 2017], des patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en prophylaxie avec émicizumab (groupe A) ou un traitement sur demande à l'aide d'un agent de contournement (groupe B). Après une période de 24 semaines, la prophylaxie par émicizumab a montré une réduction statistiquement significative de 87 % des saignements traités (RR = 0,13, p < 0,0001) comparativement au taux de saignements obtenu en l'absence de prophylaxie.

De plus, 62,9 % (IC à 95 % : 44,9 à 78,5) des patients ayant reçu la prophylaxie par émicizumab n'ont présenté aucun saignement nécessitant un traitement comparativement à 5,6 % (IC à 95 % : 0,1 à 27,3) des patients n'ayant reçu aucune prophylaxie.

Un troisième groupe (groupe C) a également participé à l'étude sans toutefois être inclus dans le protocole de randomisation. Ces patients avaient préalablement été traités en prophylaxie avec un agent de contournement. Les taux de saignements avant leur inclusion dans l'étude HAVEN 1 (prophylaxie par agent de contournement) ont été comparés aux taux de saignements durant l'étude HAVEN 1, alors qu'ils recevaient une prophylaxie par émicizumab. D'après l'analyse intra-patient, la prophylaxie par émicizumab durant l'étude interventionnelle a été associée à une réduction statistiquement significative de 79 % (RR=0,21; p = 0,0003) des taux de saignements traités comparativement au taux obtenu avec la prophylaxie par un agent de contournement durant la période précédant l'étude.

Tableau 5 Taux de saignements annualisé en fonction du groupe d'essai clinique*

SAIGNEMENTS	GROUPE A Avec prophylaxie	GROUPE B Sans prophylaxie	GROUPE C comparaison intra-patient avant/après prophylaxie
Nombre de participants	35	18	24
Taux de saignements annualisé†			
Sans prophylaxie Avec prophylaxie % réduction (risque relatif), valeur p	3,2	26,2	15,7 (11,1 – 22,3) 3,3 (1,3 – 8,1) 79 % (0,21) p=0,0003
Saignements traités (avec BPA)			
Taux de saignements annualisé (IC à 95 %)	2,9 (1,69, 5,02)	23,3 (12,33 – 43,89)	
	87 % (0,13), p<0,0001		-
Taux de saignements annualisé médian (écart interquartile)	0,0 (0,0 – 3,7)	18,8 (13,0 – 35,1)	-
Participants sans saignement, % (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 (*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).

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

Étude HAVEN 2, patients âgés de moins de 12 ans

L'étude clinique HAVEN 2 est une étude multicentrique ouverte, simple bras de phase III visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques d'émicizumab chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs.

Les données intermédiaires d'efficacité pour 23 participants de l'étude HAVEN 2 ont été fournies par le fabricant, il s'agit de données non publiées. Durant la période de suivi, le taux annualisé de saignements traités (médian) était de 0,2 (IC à 95 % : 0,06 à 0,62) chez les patients sous traitement en prophylaxie avec émicizumab. Le pourcentage de ces patients n'ayant souffert d'aucun saignement nécessitant un traitement était de 87 % (IC à 95 % : 66,4 à 97,2). Un total de 41 saignements, ayant nécessité ou non un traitement, ont été rapportés chez 15 des 23 patients.

Tableau 6 Efficacité d'émicizumab sur le taux annualisé de saignements

TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS*	% SANS SAIGNEMENT (IC 95 %) N=23	TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS (IC 95 %) N=23
Saignements traités	87 (66,4; 97,2)	0,2 (0,06; 0,62)
Tous les saignements	64,9 (51,1; 77,1)	2,9 (1,75; 4,94)
% réduction	99 %	

Source : Hoffmann-La Roche Limited.

*Période de suivi médiane 38,1 semaines

Pour 13 des 23 sujets, une comparaison intra-patient est possible puisque leurs taux annualisés de saignements sous traitement en prophylaxie (12 patients) ou à la demande (1 patient) avec des agents de contournement sont connus. Pour les patients

traités en prophylaxie par agents de contournement, le taux annualisé de saignements médian était de 16,1 alors que sous prophylaxie avec émicizumab celui-ci était de 0,0. Pour le seul patient préalablement traité à la demande, le taux annualisé de saignements est passé de 2,45 sous agent de contournement à 0,0 sous prophylaxie avec émicizumab. De plus, sur les 13 patients traités en prophylaxie avec émicizumab pour une période allant de 106 à 291 jours, seulement deux épisodes de saignements ont été rapportés. Les résultats intermédiaires suggèrent donc que l'émicizumab est efficace pour la prévention des saignements chez les patients âgés de moins de 12 ans.

Une mise à jour récente du conseil médical et scientifique de la fondation nationale d'hémophilie (MASAC pour Medical and Scientific Advisor Council of the National Hemophilia Foundation) rapporte qu'un patient pédiatrique qui prenait part à l'étude HAVEN 2 a développé des anticorps contre l'émicizumab entraînant une perte d'efficacité[15]. Toutefois, une analyse approfondie des résultats complets de l'étude sera requise afin de valider cette information.

Avis du groupe d'experts en produits sanguins stables

L'émicizumab est efficace selon les experts : son efficacité est meilleure que les agents de contournement auxquels le produit a été comparé. On observe d'ailleurs que le taux de saignements annualisé de 3,2 dans le groupe recevant une prophylaxie par émicizumab de l'étude HAVEN 1 est très bon. De plus, les résultats préliminaires de l'étude HAVEN 2 combinés aux résultats publiés de l'étude HAVEN 1 permettent de considérer que la prophylaxie avec émicizumab est efficace chez les enfants de moins de 12 ans.

Perspective des patients[16]

Après le traitement d'émicizumab, quelques patients ont été interrogés et rapportent avoir un meilleur contrôle de l'hémophilie, ne plus avoir de saignement et avoir une meilleure santé physique.

Prophylaxie émicizumab vs sur demande agents de contournement
↓87 % des épisodes de saignements
Niveau de preuve faible

Prophylaxie émicizumab vs prophylaxie agents de contournement
↓79 % des épisodes de saignements
Niveau de preuve faible

[15] MASAC Safety Information Update on Emicizumab (Hemlibra) [site Web]. April 24, 2018. https://www.hemophilia.org/Newsroom/Medical-News/MASAC-Safety-Information-Update-on-Emicizumab-HEMLIBRA. (consulté le 15 novembre 2018).

[16] Tiré d'un document préparé par la Société canadienne d'hémophilie pour soutenir l'introduction d'émicizumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

5.3. Résultats d'innocuité

5.3.1. Événements indésirables

Un total de 417 sujets ont reçu un traitement en prophylaxie avec émicizumab durant l'étude de phases I et II, l'étude HAVEN 1 ainsi que l'étude HAVEN 2. Le nombre d'événements indésirables répertoriés chez les participants s'élève à 549 dont les plus fréquents consistaient en une réaction locale au site d'injection d'intensité faible ou modérée. Les autres effets indésirables les plus fréquents reliés au traitement comprenaient des malaises, de la diarrhée, des nausées, des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées. Durant l'étude HAVEN 1, quatre événements thrombotiques sérieux ont été répertoriés; deux microangiopathies thrombotiques, une thrombose du sinus caverneux et une thrombophlébite superficielle avec nécrose cutanée. De plus, un cinquième événement a été rapporté après la date limite pour l'analyse des données, il s'agit d'une microangiopathie thrombotique. Ces événements ont tous pu être reliés à la prise de plusieurs doses de complexe de prothrombine activé (aPCC; >100 U/kg/jour) sur une période de plusieurs jours. Suite à ces événements, le fabricant a émis la recommandation d'éviter la prise de doses multiples ou sur plusieurs jours de l'aPCC pour le traitement des épisodes de saignements durant un traitement en prophylaxie avec émicizumab. Aucun événement thrombotique n'a été répertorié lors de l'étude de phases I et II ou lors de l'étude HAVEN 2. Une liste plus détaillée des événements indésirables répertoriés est disponible à l'Annexe E.

Avis du groupe d'experts en produits sanguins stables

Les experts consultés considèrent que le ratio risques/bénéfices est avantageux pour l'émicizumab. Ils affirment par ailleurs que l'aPCC ne serait plus utilisé pour traiter les épisodes de saignements spontanés chez les patients qui recevraient un traitement en prophylaxie avec émicizumab afin de prévenir les risques de thrombose.

La majorité des événements indésirables associés au traitement par émicizumab sont d'intensité faible ou modérée

L'utilisation d'aPCC doit être évitée lors du traitement des saignements spontanés perthérapeutiques

Qualité de la preuve faible

5.4. Qualité de vie

L'étude clinique HAVEN 1 [Oldenburg *et al.*, 2017] a évalué l'effet de l'émicizumab sur la qualité de vie liée à la santé d'hémophiles A avec inhibiteurs âgés de 12 à 75 ans. Trois

questionnaires validés, Haem-A-QoL[17] (Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults), Haemo-QoL-Short Form (Hemophilia Quality of Life Questionnaire - 12 à 17 ans), EQ-5D-5L[18] (European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels) ont été utilisés. Trente-cinq patients qui ont reçu l'émicizumab en prophylaxie ont été comparés à dix-huit patients qui ont reçu un agent de contournement à la demande. Les résultats indiquent que la qualité de vie s'est améliorée après 24 semaines de traitement avec l'émicizumab (Tableau 7). Les scores obtenus avec le questionnaire Haem-A-QoL montrent effectivement des améliorations dans ce groupe par rapport au groupe témoin sur le plan de la santé physique et de la qualité de vie liée à la santé en général. Également, la qualité de vie liée à la santé mesurée avec le EQ-5D-5L est meilleure dans le groupe EMI que dans le groupe témoin. Dans l'ensemble, il y a plus de patients dans le groupe recevant l'émicizumab qui ont obtenu des améliorations cliniquement pertinentes que dans le groupe témoin [Oldenburg *et al.*, 2017].

Tableau 7 Évaluation de la qualité de vie chez les participants recevant la prophylaxie à l'émicizumab (groupe A) et chez ceux ne recevant aucune prophylaxie (groupe B), à la 25e semaine de l'étude

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE	MOYENNE AJUSTÉE DES DIFFÉRENCES OBSERVÉES Score, IC à 95 %, valeur p	DIFFÉRENCES CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVES Score
Haem-A-QoL sous échelle de santé physique	21,6 (7,9, 35,2), p=0,003	10
Haem-A-QoL, score total	14,0 (5,6, 22,4), p=0,002	7
EQ-5D-5L échelle visuelle analogue	-9,7 (-17,6, -1,8), p=0,02	7
EQ-5D-5L indice d'utilité[19]	-0,16 (-0,25, -0,07), p=0,001	0,07

Source : Oldenburg *et al.*, 2017.

Des données non publiées soumises par le fabricant présentent le nombre de jours manqués d'école ou de travail et le nombre de jours d'hospitalisation au cours des 24 semaines de traitement. Il en ressort que les patients recevant une prophylaxie par émicizumab ont un taux d'absentéisme moins élevé que le groupe témoin. En effet, au cours des 24 semaines de l'étude, le nombre de jours moyen d'école est plus élevé chez les patients qui ont reçu l'émicizumab en prophylaxie (25 jours) comparé au groupe témoin (3,3 jours). Toutefois, moins de 25 % des patients fréquentaient l'école au moment de l'étude. Les travailleurs qui ont reçu l'émicizumab en prophylaxie ont manqué moins de jours de travail (6,9 jours) que le groupe témoin (15,3 jours). Le nombre moyen d'hospitalisation(s) est moins élevé dans le groupe recevant l'émicizumab (1,9 jour)

[17] L'échelle Haem-A-QoL va de 0 à 100, les scores les plus bas reflètent une meilleure qualité de vie liée à la santé. Les différences cliniquement significatives sont 10 points pour le score de la sous-échelle de santé physique et 7 points pour le score total.

[18] Les scores de l'échelle EQ-5D-5L vont de 0 à 100, et les scores de l'index d'utilité vont de –0,4 à 1,0; des scores plus élevés indiquent un meilleur état de santé. Les différences cliniquement significatives sont de 7 et 0,07 points, respectivement.

[19] Le score de l'index d'utilité est déterminé à partir de 5 dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs / gêne et anxiété / dépression. Un score plus élevé reflète une meilleure qualité de vie.

comparé au groupe témoin (4,2). Ces données n'ont par contre pas fait l'objet d'une révision par les pairs et doivent être interprétées avec prudence.

Des résultats préliminaires de l'étude multicentrique HAVEN 2 présentée lors d'une conférence [Mancuso *et al.*, 2018] suggèrent une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (mesurée par le questionnaire Inhib-QoL adapté[20]). En particulier, les résultats montrent que les aidants perçoivent que la santé de l'enfant s'est améliorée et que leur fardeau a diminué [Mancuso *et al.*, 2018]. On observe également une amélioration de la fréquentation scolaire et de la garderie à la 25e semaine par rapport à la fréquentation initiale (pourcentage de patients qui n'ont pas manqué de journées scolaires ou de garderie : 83,3 % contre 27,5 % au départ). Les valeurs p n'ont pas été rapportées [Mancuso *et al.*, 2018].

Perspective des patients

Selon les quelques témoignages rapportés par la Société canadienne d'hémophilie[21], l'utilisation de l'émicizumab est plus simple et moins douloureuse pour les patients. Ceux-ci font état de moins de douleur et peuvent notamment faire des activités physiques qu'il leur était impossible de pratiquer (p. ex. marcher normalement, courir et jouer au parc) sans craindre de saigner. On observe d'ailleurs qu'une thérapie plus efficace, qui est moins fastidieuse et favorise l'observance, devrait améliorer les choix de formation et de carrière des patients [ICER, 2018].

Avis du groupe d'experts en produits sanguins stables

Selon les experts, la publicité autour de l'émicizumab a créé beaucoup d'espoir chez les patients. Les spécialistes restent prudents face à cette influence, mais ils comprennent que ce type de produit puisse les intéresser avec une injection sous-cutanée par semaine par rapport à une injection intraveineuse à tous les jours pour les agents de contournement. Selon eux, la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie avec inhibiteurs va s'améliorer avec l'émicizumab.

Émicizumab a le potentiel d'améliorer la qualité de vie des patients

Niveau de preuve très faible

[20] Le Inhib-QoL adapté est un questionnaire spécifique à l'hémophilie avec inhibiteurs. Il est destiné à évaluer la qualité de vie des enfants et certains aspects du fardeau des aidants. Le score total reflète la perception globale des aidants sur l'impact de l'hémophilie avec inhibiteur. Le score varie de 0 à 100, le score le plus bas reflétant une meilleure qualité de vie [HAS, 2018].

[21] Tiré d'un document préparé par la Société canadienne d'hémophilie pour soutenir l'introduction de l'émicizumab à *la Liste des produits du système du sang du Québec*.

6. RÉSULTAT VOLET THÉRAPEUTIQUE - PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA *LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC*

Les options de traitement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs sont deux agents de contournement, FEIBA NF^{MC} (aPCC) et NiaStase RT^{MC} (rFVIIA). Ces options de traitement n'ont jamais été évaluées par l'INESSS. La section suivante présente un résumé des résultats cliniques pour ces produits. Le détail des caractéristiques des produits est disponible dans leur monographie respective (aPCC; FEIBA^{MC} [Shire Pharma Canada, 2019], rFVIIa; NiaStase^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2018]. Un tableau synthèse est présenté à l'Annexe B.

6.1. Résultats de la recherche documentaire

La recherche documentaire couvrant la période de 2000 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^{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 repérées [Levi *et al.*, 2010].

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

6.2. Résultats d'efficacité

6.2.1. FEIBA^{MC}

Le premier agent de contournement commercialisé fut l'aPCC au début des années 1980. Dans l'étude pivot précédant sa commercialisation, l'efficacité du traitement sur demande des épisodes de saignements articulaire ou musculaire à l'aide de FEIBA VH^{MC} a été jugée efficace ou partiellement efficace dans 64 % des cas par l'investigateur et dans 66 % des cas par le patient [Sjamsoedin *et al.*, 1981]. L'efficacité observée était alors supérieure à celle obtenue avec une préparation de prothrombine non activée (Prothromplex^{MC}). Bien que 150 épisodes de saignements aient été évalués pour cette

étude randomisée, celle-ci ne comprenait que 15 patients, ce qui constitue une limite importante. La différence entre le produit FEIBA NF[MC] maintenant utilisé au Québec et FEIBA VH[MC] est une étape de nanofiltration ajoutée lors de la fabrication de FEIBA NF[MC].

Tableau 8 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
	NOMBRE 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.

Les études plus récentes visaient principalement à évaluer l'efficacité de FEIBA NF[MC] pour le traitement en prophylaxie des épisodes de saignements. Ces études randomisées ont comparé le nombre d'épisodes de saignements chez des patients sous traitement prophylactique à ceux traités seulement sur demande [Antunes *et al.*, 2014; Leissinger *et al.*, 2011]. Dans l'étude la plus récente, la réduction de 72,5 % des épisodes de saignements observés dans le groupe traité en prophylaxie a été qualifiée de statistiquement et cliniquement significative par les auteurs [Antunes *et al.*, 2014]. Bien que le nombre de patients soit limité et que la durée de l'étude ne soit que de douze mois, les conclusions sont en accord avec les lignes directrices de la majorité des organismes d'intérêts qui considèrent le traitement en prophylaxie comme préférable [AHCDO-NBA, 2016; WFH, 2012].

Tableau 9 Réduction des épisodes de saignements par un traitement en prophylaxie avec FEIBA[MC]

	ANTUNES *ET AL.*, 2014 12 MOIS		LEISSINGER *ET AL.*, 2011 6 MOIS	
	PROPHYLAXIE (N=17)	SUR DEMANDE (N=19)	PROPHYLAXIE	SUR DEMANDE
Nbre d'épisodes de saignements moyens pour la période	**11,5**	**33,1**	**5,0** (n=26)	**13,1** (n=26)
Nbre d'individu sans aucun saignement	3 (17,6 %)	0	-	-
Taux de saignements	Médian (IQR) annualisé		Moyen mensuel	
	7,9 (8,1)	28,7 (32,3)	0,9 (n=31)*	2.0 (n=30)*
Réduction	72,5 % (p=0,0003)		62 % (p<0,001)	

Sources : Antunes *et al.*, 2014; Leissinger *et al.*, 2011.

*Analyse en intention de traiter. Le groupe comprend plus d'individus que pour le résultat du nombre d'épisodes de saignements moyen pour la période.

Une étude précédente comparait également le traitement en prophylaxie au traitement sur demande avec FEIBA[MC] dans un devis croisé où chaque patient recevait une première forme de traitement pour une période de six mois avant de recevoir la seconde, également pendant six mois. Une période de sevrage de trois mois était prévue entre les

deux traitements. Les résultats de cette étude [Leissinger *et al.*, 2011] sont comparables à ceux de Antunes [2014] (Tableau 9).

Des résultats compilés dans un registre comprenant les patients hémophiles de 21 centres médicaux de Turquie entre 2000 et 2007 rapportent que plus de 90 % des épisodes de saignements sont résolus dans les deux jours suite à l'administration de FEIBA[MC] [Zulfikar *et al.*, 2012].

Tableau 10 Résolution des épisodes de saignements suite à l'administration de FEIBA[MC].

Site saignement	Saignements aigus			Patients N
	Efficacité		Total	
	Résolution complète N (%)	Résolution complète ou partielle N (%)		
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.

De plus, une étude internationale prospective de surveillance post-homologation effectuée dans 10 pays entre 2008 et 2014 a permis de recueillir des données d'efficacité de FEIBA[MC] pour 71 patients atteints d'hémophilie congénitale de type A (69) ou B (2) [Negrier *et al.*, 2016].

Selon l'évaluation des investigateurs, l'efficacité hémostatique du traitement a été jugée bonne ou excellente pour 96,7 % des patients atteints d'hémophilie congénitale traités en prophylaxie. Pour les patients traités sur demande, l'efficacité hémostatique a été jugée bonne ou excellente dans 81,8 % des cas. Un résumé des taux de saignements observés est disponible au Tableau 11.

Tableau 11 Taux et événements de saignements, patients atteints d'hémophilie congénitale A ou B

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.

Les taux d'efficacité répertoriés par les deux études de registre [Negrier *et al.*, 2016; Zulfikar *et al.*, 2012] sont tous deux supérieurs à 90 % que ce soit pour le traitement sur demande ou en prophylaxie. Ces taux sont supérieurs à ceux obtenus lors de l'étude pivot effectuée en 1981 [Sjamsoedin *et al.*, 1981] ce qui pourrait s'expliquer par

l'intervalle de temps entre le début du traitement et l'évaluation de l'efficacité. En effet, Sjamsoedin et ses collaborateurs [1981] effectuaient des évaluations 12h et 24h après le début du traitement comparativement à 24h pour Zulfikar [2012]. La période d'évaluation pour Negrier [2016] n'est pas rapportée.

6.2.2. NiaStase[MC]

De nombreuses études rapportant des données d'efficacité pour le rFVIIa NiaStase[MC] sont également disponibles; les résultats de celles-ci sont rapportés dans deux revues systématiques [Johansson et Ostrowski, 2010; Levi *et al.*, 2005].

La variabilité dans les devis, les résultats d'intérêt ainsi que dans les protocoles de traitement rendent difficile la comparaison entre les études. Toutefois, dans la majorité des études évaluant le traitement par rFVIIa des épisodes de saignements, celui-ci est jugé efficace ou partiellement efficace dans environ 80 % des cas (de 65 % à 100 %) (Tableau 12). Selon Levi et ses collaborateurs [2005], le délai entre le début du saignement et le début du traitement aurait un impact significatif sur son efficacité. Ceci expliquerait au moins en partie les résultats d'efficacité plus élevés dans le cas de traitement administré au domicile du patient.

Tableau 12 Résultats d'efficacité de 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	61 %
							70 µg/kg - Excellent	57 %
Shapiro *et al.*, 1998	ECR double insu croisée – Hémophilie 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;		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 %

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	DOSE	NBR INJECTION	EFFICACITÉ	
Pruthi *et al.*, 2007	ECR ouverte – Hémophilie avec inhibiteur	Chirurgie	24	-	Préopératoire: 90 µg/kg + 90 µg/kg/2h jusqu'à 5j PO 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		Bolus 90 µg/kg/4h	73 %
							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 %

ÉTUDE	DEVIS /PATIENTS	CADRE	N	ES	DOSE	NBR INJECTION	EFFICACITÉ
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 %
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 : postopératoire, j : jour

En plus des études cliniques répertoriées, Levi et ses collaborateurs [2005] rapportent des données recueillies lors de l'utilisation de NiaStase[MC] au sein du programme d'utilisation humanitaire (195 patients) et du programme de traitement d'urgence (127 patients). Des données d'efficacité de 80 à 87 % et de 93 %, respectivement, sont rapportées.

Le registre ONE provient d'une étude prospective observationnelle internationale sur l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie reliées au traitement des saignements par rFVIIa chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs [Chambost *et al.*, 2013]. La publication présente les résultats de 102 patients provenant de 16 pays. Parmi les 494 épisodes de saignements rapportés, on a évalué que le traitement était efficace ou partiellement efficace dans au moins 85 % des cas (Tableau 13), ce qui correspond aux résultats obtenus par la majorité des études et des registres.

Tableau 13 Pourcentage des traitements ayant été jugés efficaces ou partiellement efficaces après 9h selon la dose initiale de NiaStase[MC] reçue

DOSE INITIALE (ÉTENDUE)	EFFICACE OU PARTIELLEMENT EFFICACE N (%)
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.

La publication de Neufeld [2013] présente les résultats du registre de la Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS). Les données de 429 patients avec inhibiteurs dont 284 enfants (≤ 18 ans) ont été analysées de façon rétrospective entre janvier 2004 et novembre 2008 bien que les traitements peuvent avoir eu lieu avant cette période. Un total de 2041 épisodes de saignements a été rapporté et l'efficacité a été jugée comparable dans la population pédiatrique et la population adulte. Chez cette dernière, le traitement avec rFVIIa a permis d'arrêter le saignement dans 89 % des cas. Le traitement n'a permis aucune amélioration dans seulement 2 % des cas.

6.2.3. Efficacité comparative de aPCC et rFVIIa pour le traitement sur demande des épisodes de saignements.

L'étude d'Astermark et ses collaborateurs [2007] est une ECR ouverte et croisée qui visait à déterminer l'équivalence clinique du traitement par aPCC (FEIBA[MC]; 1 dose de 75-100 UI/kg) et par rFVIIa (NovoSeven[MC][22]; 2 doses 90-120 µg/kg). La proportion de patients ayant rapporté que le traitement était efficace ou partiellement efficace varie

[22] NovoSeven[MC] est le nom commercial de NiaStase[MC] aux États-Unis et en Europe.

entre 60,4 et 100,0 % selon le temps écoulé suite à l'injection (Tableau 14). Les données sont similaires entre les deux traitements. Bien qu'il ait été impossible d'affirmer que les deux produits étaient bioéquivalents, les différences entre les résultats des deux produits n'étaient pas statistiquement significatives. Cette étude suggère une efficacité comparable pour l'aPCC et rFVIIa, bien que les experts consultés soient d'avis que l'efficacité clinique de l'aPCC observée en milieu réel de soin serait légèrement supérieure au rFVIIa, particulièrement lorsque le traitement n'est pas administré dès l'apparition des symptômes de saignements.

Tableau 14 Proportion des patients ayant jugé le traitement efficace ou partiellement efficace suite au traitement avec FEIBA[MC] ou NiaStase[MC]

HEURE APRÈS L'INJECTION (N)	FEIBA, %	NOVOSEVEN[22] %
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.

L'efficacité hémostatique de FEIBA[MC] et NiaStase[MC] pour le traitement sur demande des épisodes de saignements spontanés est évaluée à environ 80 % dans la littérature.

Niveau de preuve modéré

Le traitement en prophylaxie avec FEIBA[MC] permet de réduire le nombre d'épisodes de saignements spontanés de 60 à 75 % selon la littérature.

Niveau de preuve modéré

6.3. Résultats d'innocuité

6.3.1. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus redoutés lors de traitements visant à pallier un déficit de la coagulation sont les événements thrombotiques. Toute intervention dans la cascade de coagulation a le potentiel de dérégler d'autres éléments que ceux visés. De par leur activité pro-hémostatique, les agents de contournement FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC} ont le potentiel d'entraîner des complications thrombotiques. Ces dernières représentent d'ailleurs le paramètre le plus étudié lors de l'évaluation de l'innocuité pour les agents de contournement.

De plus, les dispositifs d'accès veineux (DAV) requièrent une attention particulière. En plus de nécessiter un remplacement périodique, ils doivent être surveillés par les aidants de patients pour détecter l'apparition d'infections. Ces infections peuvent conduire à une hospitalisation pour un traitement aux antibiotiques, ce qui alourdit les contraintes financières et temporelles [ICER, 2018]. Toutefois, aucune étude répertoriée n'a fait l'évaluation des infections et très peu d'entre elles rapportent des événements indésirables autres que des événements thrombotiques.

FEIBA^{MC}

Les études retenues traitant de l'innocuité de l'aPCC compilent des données sur 156 patients et aucun d'entre eux n'a développé d'événements thrombotiques suite au traitement [Negrier *et al.*, 2016; Antunes *et al.*, 2014; Zulfikar *et al.*, 2012; Leissinger *et al.*, 2011]. Une revue compilant les données disponibles dans la littérature ainsi que l'opinion d'experts hématologistes européens a déterminé que le risque de thrombose associé au traitement avec FEIBA^{MC} était de 4 à 8 événements par 100 000 injections et était souvent relié à un surdosage [Perry *et al.*, 2010].

NiaStase^{MC}

Dans le cas du rFVIIa, les études répertoriées, et plus particulièrement celles de registres et les revues systématiques comprenant un grand nombre d'individus, rapportent en général des taux d'événements thrombotiques d'environ 1 % [Levi *et al.*, 2005] ou encore un risque de 3,67 par 100 000 injections [Johansson et Ostrowski, 2010].

D'ailleurs, pour les deux agents de contournement, les études effectuées sur un nombre limité de patients ne rapportent habituellement aucun événement thrombotique [Negrier *et al.*, 2016; Antunes *et al.*, 2014; Chambost *et al.*, 2013; Neufeld *et al.*, 2013; Zulfikar *et al.*, 2012; Leissinger *et al.*, 2011].

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement avec FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC} sont jugés mineurs et représentent principalement des réactions locales au site d'injections.

Les risques de thromboses sont d'environ 4 événements par 100 000 injections.

Niveau de preuve modéré

6.4. Qualité de vie

Une seule publication traitant de qualité de vie a été repérée [Gringeri *et al.*, 2013] et celle-ci présente les données obtenues lors de l'étude pro-FEIBA dont les données d'efficacité sont présentées dans la publication de Leissinger [2011]. Les participants de l'étude pro-FEIBA et âgés de plus de 14 ans ont rempli deux questionnaires de qualité de vie validés, le SF-36 (de l'anglais *Short Form;* n=18) et le EQ-5D (n=16) avant et après des périodes de traitement en prophylaxie et sur demande avec FEIBA^{MC}. Pour les 10 domaines évalués par le SF-36, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résultats suite au traitement en prophylaxie comparativement aux résultats suite au traitement à la demande. Seulement une tendance vers l'amélioration suite à la prophylaxie a été observée. La même situation a été observée lorsque les résultats de l'EQ-5D ont été évalués, ceux-ci présentant seulement une tendance vers l'amélioration. Le seul résultat pour lequel une différence statistiquement significative a été observée est le nombre de jours d'école ou de travail perdus. La différence médiane entre la période de traitement sur demande et en prophylaxie était de 13 jours (p=0,01). Aucune étude traitant de qualité de vie n'a été repérée pour NiaStase^{MC}.

Les études sur la qualité de vie liée au traitement par agents de contournement sont rares et peu concluantes.

Niveau de preuve très faible

7. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

7.1. Hemlibra[MC] (émicizumab)

L'évaluation de la valeur thérapeutique de l'anticorps monoclonal Hemlibra[MC] (émicizumab) pour le traitement en prophylaxie des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs repose sur trois études (Phases I et II [Shima *et al.*, 2017; Shima *et al.*, 2016], HAVEN 1 [Oldenburg *et al.*, 2017] ainsi que sur l'avis d'experts et la perspective des patients. Bien que la quantité de données disponibles soit limitée, il apparait que l'émicizumab est efficace et sécuritaire pour la prévention des épisodes de saignements. En effet, un taux annualisé de saignements de 2,9 a été obtenu durant l'étude HAVEN 1, ce qui correspond à une réduction de 87 % par rapport au taux obtenu sans prophylaxie (traitement sur demande par agent de contournement) et à une réduction de 79 % par rapport au taux obtenu par la prophylaxie avec agent de contournement. Cependant, seulement la comparaison entre le groupe sous prophylaxie avec émicizumab et le groupe sans prophylaxie a fait l'objet d'une randomisation.

Bien que les résultats démontrent que le traitement permet de réduire les épisodes de saignements comparativement au traitement sur demande par agent de contournement (qualité de la preuve modérée), il aurait été opportun que le bras randomisé de l'étude compare plutôt la prophylaxie avec émicizumab à la prophylaxie par agent de contournement. Les patients susceptibles de recevoir le traitement par émicizumab sont principalement ceux qui reçoivent déjà un traitement en prophylaxie. La comparaison entre les deux produits en prophylaxie est tout de même possible, mais une partie de cette étude est non interventionnelle et donc de qualité méthodologique moindre, ce qui limite les interprétations possibles (qualité de la preuve faible). Par ailleurs, le taux de saignements médian des patients sous prophylaxie avec un agent de contournement est jugé élevé par les experts. Une surestimation de l'efficacité de l'émicizumab comparativement à la prophylaxie avec agent de contournement demeure possible puisque les patients tendent à être plus assidus face à leur thérapie durant la période interventionnelle d'une étude.

Les événements indésirables les plus fréquemment répertoriés sont d'intensité faible ou modérée. Toutefois, des risques de thromboses ont été associés à l'utilisation d'aPCC pour le traitement des épisodes de saignements spontanés durant la prophylaxie avec émicizumab. Des changements de pratiques cliniques pourraient mitiger ces risques. Bien qu'aucune donnée à long terme ne soit disponible, l'émicizumab a été jugé sécuritaire à la lumière des études répertoriées (qualité de la preuve modérée). Des gains en termes de qualité de vie pourraient aussi être obtenus par l'ajout d'Hemlibra à l'offre de service des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs par son administration sous-cutanée et moins fréquente (qualité de la preuve très faible).

Groupe d'experts en produits sanguins stables

Le groupe d'experts en produits sanguins stables reconnait l'efficacité de Hemlibra[MC] pour la prévention des épisodes de saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. Bien que le produit ait également été considéré comme étant sécuritaire, l'ajout d'Hemlibra[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait entraîner un changement de pratique clinique. En effet, durant la prophylaxie avec Hemlibra[MC], les épisodes de saignements spontanés devront alors être traités à l'aide de rFVIIa afin de mitiger les risques de thromboses associées à l'administration d'aPCC. L'avantage du mode d'administration sous-cutané et moins fréquent (une fois par semaine) a également été soulevé par les experts.

Puisqu'il s'agit d'un nouveau produit pour lequel la quantité de données disponibles est limitée, les membres du comité soulignent l'importance que des données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité d'Hemlibra soient compilées afin d'en assurer un suivi. Pour ce faire, la participation des centres d'hémophilie du Québec est suggérée puisque ceux-ci ont déjà des protocoles de suivis mis en place pour leurs patients.

Advenant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, le positionnement potentiel qu'aurait l'émicizumab dans le parcours de soins des hémophiles A sévères avec inhibiteurs est présenté à la Figure 3.

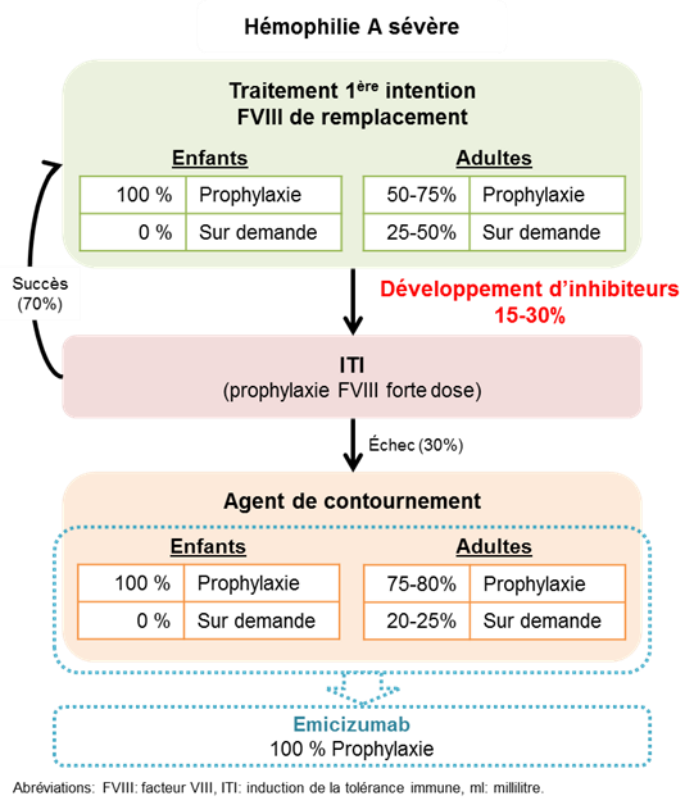


Figure 3 Parcours de soins des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs de FVIII

Les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs pour lesquels l'induction de l'immunotolérance (ITI) a échoué ou n'est pas indiquée pourraient recevoir de l'émicizumab en remplacement des agents de contournement. Les pourcentages de patients par type de traitement ont été obtenus via la consultation d'experts faisant partie des centres d'hémophilie du Québec.

7.2. FEIBA[MC] et NiaStase[MC]

Les produits FEIBA[MC] et NiaStase[MC] ont reçu leur avis de conformité de Santé Canada en 1986 et 1999 respectivement et sont donc disponibles depuis plusieurs années. Un certain nombre d'études à leur sujet est d'ailleurs disponible bien que les devis, résultats d'intérêts et nombre de patients impliqués soient très variables d'une étude à l'autre. Les données disponibles permettent néanmoins de constater que les deux produits, lorsqu'utilisés en traitement sur demande, arrivent à résoudre les épisodes de saignements spontanés de façon satisfaisante dans environ 80 % des cas. Par ailleurs, lorsqu'il est utilisé en prophylaxie, l'aPCC permet des réductions de 62 à 73 % des épisodes de saignements, pour atteindre des taux annualisés entre 8 et 10 saignements selon les études. La littérature ainsi que l'historique d'utilisation de ces produits permettent également de déterminer qu'ils sont généralement sécuritaires et que les risques de thromboses qui leur sont associés sont d'environ 4 événements par 100 000 injections. Peu d'études sont disponibles concernant l'impact des traitements par agent de contournement sur la qualité de vie des patients. Toutefois, leur mode d'administration par injection intraveineuse ainsi que la fréquence élevée des injections représentent un défi pour les patients.

Groupe d'experts en produits sanguins stables

Le groupe d'experts en produits sanguins stables reconnait la valeur thérapeutique de FEIBA[MC] et de NiaStase[MC]. Par ailleurs, étant donné la pertinence de ces produits pour le traitement des saignements spontanés perthérapeutiques durant la prophylaxie, leur maintien sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* est jugé nécessaire même dans le contexte d'une introduction d'émicizumab à cette même liste. Les membres du groupe d'experts notent également que certains patients parmi la population atteinte d'hémophilie A avec inhibiteurs pourraient ne pas être admissibles au nouveau traitement avec émicizumab, par exemple en cas d'hypersensibilité au produit ou à une de ses composantes ou en cas de développement d'anticorps contre celui-ci.

8. RÉSULTATS VOLET ÉCONOMIQUE

8.1. EFFICIENCE d'Hemlibra^{MC} (émicizumab)

8.1.1. Revue de la littérature

La recherche documentaire a permis de recenser un rapport d'évaluation des technologies de la santé (ICER) portant sur l'émicizumab dans le traitement de l'hémophilie A [ICER, 2018]. Le volet économique de ce rapport avait notamment pour objectif d'évaluer le rapport 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 soins de santé et la perspective sociétale, l'émicizumab a été comparé à 1- la prophylaxie par agents de contournement (AC) et 2- à aucune prophylaxie (traitement des saignements sur demande). Une cohorte hypothétique de patients masculins atteints d'hémophilie A non admissibles à l'induction de tolérance immune (ITI) ou chez qui celle-ci a été inefficace est répartie en trois sous-modèles en fonction du nombre d'articulations cibles atteintes d'arthropathie hémophilique tel que rapporté dans l'étude HAVEN 1. Par la suite, les patients migrent vers un modèle de Markov, où ils 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. Le modèle a été simulé sur un horizon temporel à vie et les coûts et les bénéfices ont été actualisés au taux de 3 %.

8.1.1.1. Intrants cliniques et économiques

Les principaux intrants cliniques sont les taux de saignements annualisés et la distribution des atteintes articulaires avec arthropathie. Ces données proviennent des études HAVEN 1 et HAVEN 2. Les valeurs d'utilité sont dérivées de la documentation scientifique publiée. Le poids des patients, les régimes posologiques et le prix des médicaments proviennent de diverses sources. Les coûts liés aux ressources nécessaires pour l'administration des traitements, ceux liés aux hospitalisations pour la prise en charge des saignements et ceux liés aux visites en centre d'hémophilie sont aussi tirés de la documentation scientifique de même que les coûts de la prise en charge des manifestations indésirables.

Plus de détails sur la méthodologie dont les hypothèses émises pour soutenir les principaux constats économiques de ce rapport sont aussi étayés au Tableau 7 de l'Annexe D. Les principaux résultats sont présentés aux Tableau 15 et Tableau 16 de même qu'à l'Annexe H.

Tableau 15 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 d'un système de soins santé)

TRAITEMENT	COÛT* PROPHYLAXIE	COÛT* TRAITEMENT SAIGNEMENTS SUR DEMANDE	COÛT* TOTAL	ANNÉE DE VIE	QALY
Patients ≥ 12 ans					
Prophylaxie émicizumab	19 034 152 $	4 859 122 $	24 469 095 $	21,28	15,41
Prophylaxie AC	103 643 507 $	10 065 952 $	114 800 201 $	21,28	15,21
Sur demande	n/a	32 493 730 $	35 815 430 $	21,28	14,50
Patients < 12 ans					
Prophylaxie émicizumab	20 954 950 $	4 970 389 $	25 896 101 $	28,06	22,79
Prophylaxie AC	114 397 043 $	11 115 437 $	126 294 752 $	28,06	22,41
Sur demande	n/a	35 290 247 $	39 478 782 $	28,06	20,40

Abréviations : AC : agents de contournement, n/a : non applicable, QALY : années de vie gagnées pondérées par la qualité.
* 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)[23] ajustés à l'inflation à l'aide de l'outil IPC (Indice des prix à la consommation) de la Banque du Canada[24].

[23] 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).
[24] 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 16 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 d'un système de soins santé)

TRAITEMENT	COÛT* DIFFÉRENTIEL	QALY GAGNÉ DIFFÉRENTIEL	ANNÉE DE VIE GAGNÉE DIFFÉRENTIELLE
Patients ≥ 12 ans			
Prophylaxie émicizumab c. traitement sur demande	-11 159 354 $	0,91	0
Prophylaxie émicizumab c. prophylaxie AC	-88 842 503 $	0,20	0
Ratio C-E différentiel	n/a	Moins coûteux et plus efficace	Moins coûteux et plus efficace
Patients < 12 ans			
Prophylaxie émicizumab c. traitement sur demande	-12 731 015 $	2,39	0
Prophylaxie émicizumab c. prophylaxie AC	-99 964 747 $	0,38	0
Ratio C-E différentiel	n/a	Moins coûteux et plus efficace	Moins coûteux et plus efficace

Abréviations : C-E : coût-efficacité, QALY : années de vie gagnées pondérées par la qualité.
* 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)[25] ajustés à l'inflation à l'aide de l'outil IPC (Indice des prix à la consommation) de la Banque du Canada[26].

Ainsi, tant chez les populations adolescente et adulte (12 ans et plus) que chez la 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. Notons que le ratio coût-utilité de la prophylaxie par émicizumab est d'environ 1 M$/QALY.

8.1.2. Appréciation de la revue de la littérature

L'INESSS considère que la modélisation de l'efficience de l'ICER est de bonne qualité méthodologique. Toutefois, à l'issue de consultations auprès d'experts impliqués dans la prise en charge de l'ensemble des patients québécois atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII, plusieurs éléments considérés par l'ICER font en sorte que leurs résultats sont difficilement généralisables à la pratique clinique québécoise. D'abord, la prise en charge des patients québécois est surtout axée sur la prophylaxie plutôt que sur le traitement sur demande des épisodes de saignements. Les experts jugent aussi que la distribution des patients dans les sous-modèles d'atteintes des articulations cibles du modèle de Markov semble restrictive et qu'il serait difficile de répartir les patients québécois dans ceux-ci. Par ailleurs, l'adhérence au traitement d'émicizumab (100 %) est jugée trop élevée et devrait être similaire à celle des agents de

[25] 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).
[26] 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).

contournement actuellement utilisés en prophylaxie (environ 85 %). À la lumière des informations obtenues par les experts, contrairement à ce qui a été considéré par l'ICER, le coût de la prise en charge des saignements varie en fonction de l'agent de contournement utilisé pour pallier. Enfin, selon l'INESSS et les experts consultés, l'horizon temporel à vie est jugé peu adéquat compte tenu des données d'efficacité à court terme disponibles pour l'émicizumab et de l'évolution rapide des pratiques cliniques en hémophilie A.

8.1.3. Modèle économique utilisé

Afin d'évaluer l'efficience de l'émicizumab administré en prophylaxie, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée dont l'objectif était d'évaluer les coûts et les bénéfices à long terme de l'émicizumab comparativement à ceux des agents de contournement administrés en prophylaxie et sur demande chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Cependant, cette analyse n'a pas été retenue par l'INESSS. En effet, à l'issue des consultations avec les experts, il a été jugé que le modèle d'analyse du fabricant ne reflète pas, à l'instar de l'évaluation de l'ICER, la pratique clinique québécoise actuelle concernant la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII, cette prise en charge étant axée sur la prophylaxie plutôt que sur le traitement sur demande des épisodes de saignements.

L'INESSS a tout de même utilisé le modèle soumis par le fabricant en lui apportant diverses modifications détaillées au Tableau 17, notamment concernant les valeurs d'utilité, le nombre de saignements, le poids et les stratégies de traitement comparées. Ainsi, il a privilégié une analyse coût-utilité comparant la prophylaxie avec émicizumab à celle avec agent de contournement selon la perspective du système de soins de santé québécois puisque cela correspond à la prise en charge actuelle des patients québécois plutôt que le traitement sur demande. La perspective sociétale n'a pas été étayée considérant le manque de données probantes et son faible impact sur les coûts totaux, ceux-ci étant déterminés en quasi-totalité par les coûts de traitement. Le modèle de Markov considéré comprend trois états de santé : pas de saignement, saignements (avec ou sans hospitalisation) et décès (Figure 4). Un horizon temporel à vie et un taux d'actualisation de 1,5 % des coûts et des bénéfices ont été appliqués conformément aux plus récentes lignes directrices de l'ACMTS [CADTH, 2017].Toutefois, en considérant l'évolution technologique actuelle ainsi que l'absence de données d'efficacité à long terme concernant l'émicizumab, l'horizon temporel a été varié en analyse de sensibilité. Par ailleurs, autant pour la prophylaxie avec l'émicizumab que celle avec agents de contournement, les manifestations indésirables ont été exclues du modèle étant donné le manque de données probantes (voir la section 5.3.1).

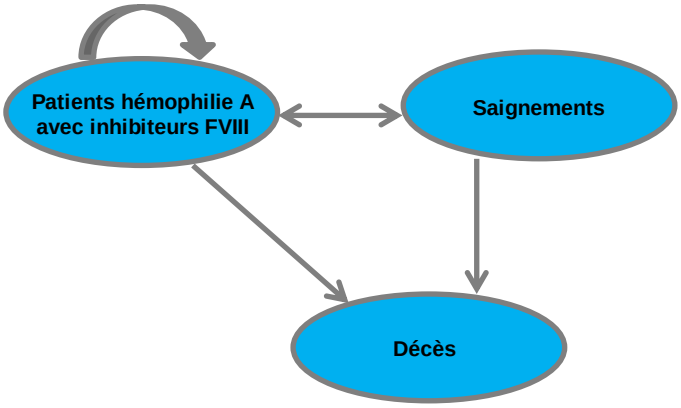


Figure 4 Modèle de Markov à 3 états de santé.

8.1.3.1. Intrants cliniques et économiques

Le principal intrant clinique est la réduction du taux de saignements observé chez les patients recevant une prophylaxie avec émicizumab comparativement à ceux recevant une prophylaxie avec aPCC (voir la section 5.1). La durée des saignements est aussi un intrant clinique d'importance considérant qu'il influence les coûts liés à la prise en charge de ces saignements. Ces données proviennent à la fois de l'étude HAVEN 1 et des informations obtenues des experts impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Les valeurs d'utilité utilisées proviennent de la documentation scientifique plutôt que de l'étude HAVEN 1 où elles sont associées à la thérapie plutôt qu'aux états de santé du modèle économique [Hoxer *et al.*, 2019]. Ces valeurs d'utilité ont été validées par les experts impliqués dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII.

Parmi les intrants économiques, le prix des médicaments, obtenu du fabricant pour l'émicizumab et d'Héma-Québec pour les comparateurs, est le principal paramètre économique d'intérêt. Le Tableau 17 présente un sommaire des intrants cliniques et économiques utilisés dans le modèle.

Tableau 17 Intrants cliniques et économiques

Paramètres		Valeur de base	Analyses de sensibilité	Fonction de distribution	Références
Paramètres cliniques					
Poids moyen (kg)		[redacted]	± [redacted]	Normale [redacted]	Registre québécois
Nombre moyen annuel de saignements (prophylaxie par agents de contournement)		[redacted]	± [redacted]	Gamma [redacted]	Registre québécois
RR saignements émicizumab versus prophylaxie par agents de contournement		0,21	± 0,01	Normal (0,21;0,01)	HAVEN 1
Nombre moyen d'hospitalisations annuelles émicizumab		2,6	± 5	Gamma (0,06;45)	Calculé sur la base de l'étude HAVEN 1
Nombre moyen hospitalisations annuelles prophylaxie par agents de contournement		9,8	± 8,5	Gamma (0.02;130)	Comparaison indirecte basée sur l'étude non interventionnelle
Taux de mortalité standardisé	Prophylaxie par agent de contournement	1,190	± 0,043	Normal (1.190;0.043)	Darby *et al.*, 2007
	Prophylaxie par émicizumab	1,190	± 0,043	Normal (1,190;0,043)	Hypothèse TMS Émicizumab=TMS prophylaxie par agents de contournement
Durée de saignement		[redacted]	± [redacted]	Gamma [redacted]	Opinion d'experts
Scores d'utilités					
Score d'utilité-Pas de saignement		0,73	± 0,22	Beta (2,243;0,830)	[Hoxer *et al.*, 2019]
Disutilité -Saignement		-0,13	±0,04	Gamma (4,694;0,028)	[Hoxer *et al.*, 2019] On suppose que le score d'utilité est égal à la moyenne entre les scores saignement spontané et saignement traumatique
Disutilité -hospitalisation		-0,21	±0,06	Gamma (12,250 0,017)	[Hoxer *et al.*, 2019] On suppose que le score d'utilité en hospitalisation est égal à celui du saignement traumatique
Coûts unitaires					
Produits	Émicizumab	[redacted] $ par mg/kg	± 10 %	Gamma	Fourni par le fabricant
	rFVIIa	[redacted] $ par µg/kg	± 10 %	Gamma	Héma-Québec
	aPCC	[redacted] $ par UI/kg	± 10 %	Gamma	
Hospitalisation (DRG_661)		1806 $ par jour	Fixe	Fixe	APR-DRG Québec 2016-2017

Abréviations : aPCC : Complexe de prothrombine activé de l'anglais *activated prothrombin complex concentrate;* APR-DRG : All Patient Refined Diagnosis Related Groups; rFVIIa : facteur VII activé; RR : risque relatif.

Le Tableau 18 présente les résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité. En considérant un horizon temporel à vie, comparativement à la prophylaxie par aPCC, celle

avec l'émicizumab est moins coûteuse (24 540 241 $ c. 76 194 654 $) et plus efficace (27,004 QALYs c. 26,715 QALY). Le ratio coût-utilité de la prophylaxie avec émicizumab est d'environ 1 M$/QALY, alors qu'il est de près de 3 M$/QALY pour celle avec aPCC.

Tableau 18 Résultats du scénario de base de l'analyse coût-utilité

TRAITEMENT	COÛTS TOTAUX PAR PERSONNE	QALYS PAR PERSONNE	Δ COÛTS PAR PERSONNE	Δ QALYS PAR PERSONNE	RCUD
Émicizumab	24 540 241 $	27,004	n/a	n/a	n/a
Prophylaxie par aPCC	76 194 654 $	26,715	51 654 413 $	-0,290	Dominée

Des analyses de scénarios ont été effectuées sur certains paramètres tels que l'horizon temporel (5 et 25 ans), le taux d'actualisation (0 et 5 %) et le poids [redacted] kg ± [redacted]) des patients. Elles n'ont pas modifié les résultats d'efficience et la prophylaxie à l'émicizumab demeure la stratégie la plus efficiente.

Les analyses de sensibilités probabilistes réalisées par simulations de Monte Carlo (10 000 itérations) où les paramètres sont variés simultanément selon leurs fonctions de distribution ont aussi montré que, quels que soient les seuils d'acceptabilité de l'efficience considérés (jusqu'à 1 M$ par QALY gagné), la prophylaxie avec l'émicizumab a 100 % de chance d'être efficiente comparée à celle par aPCC (Figure 5).

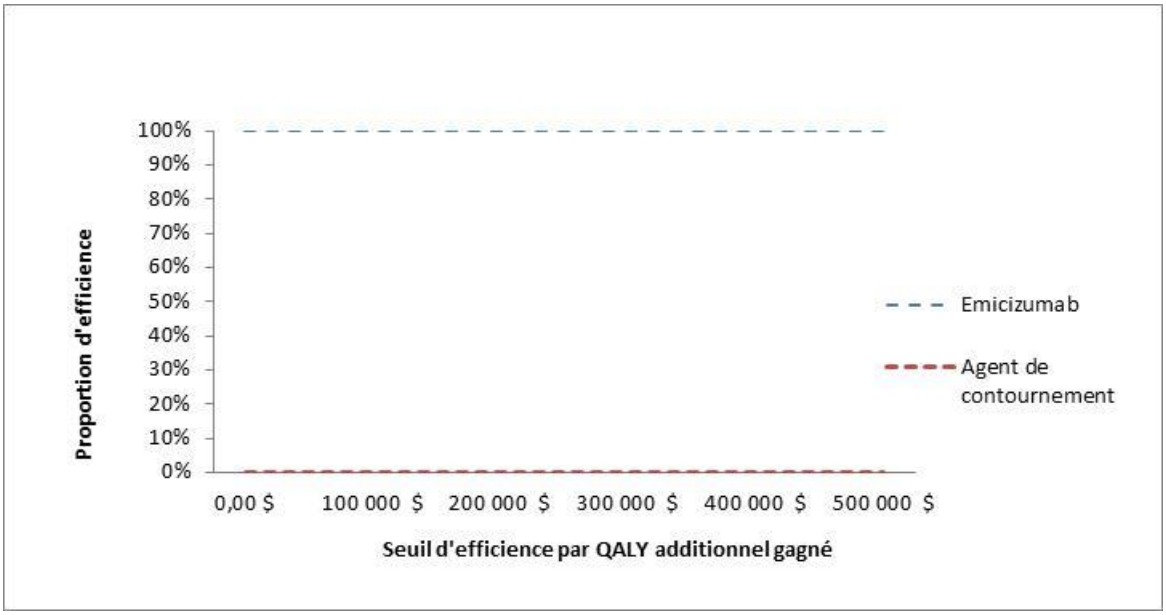


Figure 5 Courbe d'acceptabilité de l'efficience selon les seuils par QALY additionnel gagné

La prophylaxie avec émicizumab est une stratégie plus efficace et moins coûteuse par rapport à celle avec agent de contournement (aPCC).

8.2. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel de l'émicizumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins québécois. Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire ont été obtenues par l'entremise d'experts impliqués dans la prise en charge de l'ensemble des patients québécois atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Ces informations incluent celles relatives aux caractéristiques des patients dont leur âge et leur poids, la stratégie de traitement utilisée, qu'il s'agisse d'une prophylaxie ou d'un traitement sur demande, l'agent thérapeutique et ses doses annuelles administrées, le nombre de saignements perthérapeutiques annuels y compris les agents thérapeutiques et leurs doses annuelles administrées pour leur prise en charge. Considérant que ces données présentent un portrait précis de la situation actuelle concernant la prise en charge des patients québécois atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII, peu d'hypothèses ont dû être émises pour les fins de l'analyse. Des détails sur la population cible, les parts de marché et les différentes interventions comparées sont présentés dans les prochaines sections. Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont présentés au Tableau 19 et détaillés à l'Annexe I.

8.2.1. Population cible et parts de marché

Parmi les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du facteur VIII, ceux qui pourraient être admissibles à un traitement avec l'émicizumab ont été identifiés à l'aide des hématologues et des infirmières cliniciennes qui assurent leur prise en charge. Le jugement porté quant à leur admissibilité à cette thérapie dépend à la fois de la perspective du clinicien et de celle du patient. Parmi les patients actuellement sous prophylaxie, [redacted] % d'entre eux pourraient recevoir l'émicizumab, alors que parmi ceux recevant un traitement sur demande, [redacted] % pourraient y être admissibles, et ce, bien que le nombre de patients recevant un tel traitement devrait s'amenuiser considérant que dans les années à venir, leur prise en charge sera axée sur la prophylaxie plutôt que sur le traitement sur demande. Par ailleurs, l'analyse considère que [redacted] % des patients chez qui l'induction de tolérance immune (ITI) a été inefficace seraient admissibles à une prophylaxie par agent de contournement, dans le scénario statu quo (sans l'ajout d'émicizumab) ou à un traitement avec émicizumab dans le nouveau scénario (avec l'ajout d'émicizumab). Par ailleurs, selon les experts, un nouveau patient atteint d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII serait pris en charge chaque année. L'analyse d'impact budgétaire considère que ce nouveau patient réussirait l'ITI pour chacune des deux premières années. Par contre, le nouveau patient aurait un échec à l'ITI à l'an 3 et il recevrait une prophylaxie avec un agent de contournement dans le scénario statu quo et avec l'émicizumab dans le nouveau scénario. Ainsi, il est anticipé que [redacted], [redacted] et [redacted] patients pourraient recevoir une prophylaxie avec l'émicizumab au

cours de chacune des trois premières années, respectivement. Un scénario dans lequel un patient sous émicizumab pourrait recevoir de nouveau une prophylaxie par aPCC a été évalué à l'an 3 et cela en raison d'un éventuel développement d'inhibiteurs ou d'effets secondaires avec l'émicizumab.

Tableau 19 Répartition des patients en fonction des traitements selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout d'émicizumab

	AN 1	AN 2	AN 3
	NOMBRE DE PATIENTS		
Scénario statu quo, sans l'ajout de l'émicizumab			
Prophylaxie aPCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Traitement sur demande aPCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nouveau scénario, avec l'ajout de l'émicizumab			
Émicizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prophylaxie aPCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Traitement sur demande aPCC	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.2.2. Interventions et comparateurs

[redacted] patients qui sont actuellement sous prophylaxie ou qui reçoivent un traitement sur demande sont traités avec [redacted]. Les saignements perthérapeutiques qui ont lieu chez ces patients sont pris en charge par l'administration d'aPCC ou de rFVIIa. Ceux qui auraient lieu chez les patients recevant une prophylaxie avec l'émicizumab seraient pris en charge par l'administration de rFVIIa (voir la section 5.3.1: événements indésirables). Les intrants cliniques et économiques utilisés aux fins de l'analyse d'impact budgétaire sont présentés ci-dessus au Tableau 17.

Selon l'opinion des experts consultés, bien que l'arthroplastie soit requise chez certains patients, beaucoup d'incertitudes entourent leur admissibilité préalable à cette chirurgie, de sorte qu'il n'a pas été possible de les identifier avec exactitude. De plus, l'impact économique de ces chirurgies sur l'incidence budgétaire totale est jugé faible par les experts. En effet, le coût d'une arthroplastie[27] est similaire à celui de l'administration d'une seule dose d'agent de contournement ou d'émicizumab utilisé en prophylaxie. Par ailleurs, comme peu de données probantes sont disponibles concernant les rares manifestations indésirables graves survenant chez les patients sous prophylaxie ou recevant un traitement sur demande, celles-ci n'ont pas été considérées dans cette analyse d'impact budgétaire. D'après les experts consultés, les coûts liés à la prise en charge de ces manifestations indésirables sont négligeables comparativement aux coûts de traitement.

[27] Coûts obtenus de l'initiative ontarienne de coûts par cas (IOCC). Les experts considèrent qu'il n'y a pas de raisons de croire qu'ils pourraient être significativement différents au Québec. Ils sont estimés à 8 656 $ pour le remplacement unilatéral d'une hanche et à 7 635 $ pour le remplacement unilatéral du genou.

8.2.3. Résultats

En considérant que le poids moyen des patients québécois atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII est de [redacted] kg, le coût de traitement annuel moyen avec l'émicizumab est de [redacted] $ alors qu'il varie de [redacted] $ à [redacted] $[28] pour un patient sous prophylaxie avec l'aPCC, et ce, en considérant les régimes posologiques détaillés à l'Annexe B.

Selon l'INESSS, l'ajout de l'émicizumab à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pourrait engendrer une réduction de coûts d'environ 14 M$ par année pour un total de près de 43 M$ sur l'horizon temporel de 3 ans.

Tableau 20 Impact de l'ajout potentiel de l'émicizumab sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
IMPACT BRUT*	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
IMPACT NET†	-14 060 773 $	-14 060 773 $	-14 563 187 $	-42 684 733 $

* L'impact brut correspond aux coûts liés à l'ajout de l'émicizumab à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel l'émicizumab est ajouté à *La liste des produits du système du sang du Québec* et du scénario du statu quo (sans l'ajout de l'émicizumab).

8.2.4. Analyses de sensibilité

Des analyses probabilistes ont été effectuées pour caractériser l'incertitude liée aux coûts et aux bénéfices par l'entremise de simulations de Monte Carlo comprenant 10 000 itérations. Le prix des agents thérapeutiques, le poids des patients, le nombre de saignements et leur durée sont les principaux paramètres variés en analyse de sensibilité. Selon ces analyses, il est estimé que les réductions de coûts pourraient se situer, dans plus de 95 % des cas, entre 14,0 M$ et 14,1 M$ pour les deux premières années et entre 14,5 M$ et 14,6 M$ pour la troisième année.

L'ajout de l'émicizumab à la Liste des produits du système du sang du Québec pourrait engendrer une réduction de coûts d'environ 14 M$ par année pour chacune des trois prochaines années.

[28] Variation de coûts considérant une administration d'aPCC 3 à 4 fois par semaine.

9. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS

Trois rapports d'évaluation des technologies en santé (ÉTS) ont été publiés sur l'émicizumab (Tableau 21). Dans le cas de la France, la recommandation favorable pour le financement public est restreinte aux patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-FVIII de type fort répondeur. Au Royaume-Uni, la présence d'inhibiteur rendant le traitement par FVIII de remplacement inefficace doit être confirmée, et le besoin de santé pour le patient doit être démontré. De plus, le financement est uniquement accordé aux patients traités par les centres de soins de santé globaux en hémophilie (*Haemophilia Comprehensive Care Centers*). Aux États-Unis, les soins pour l'hémophilie A, incluant les facteurs de coagulation, sont couverts par Medicare et Medicaid au pays. Pour l'instant, Hemlibra[MC] est classé dans cette catégorie aux fins de remboursement[29].

Tableau 21 Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

PRINCIPALES CONCLUSIONS	DÉCISION
HAS, 2018	
Intérêt de santé publique Compte tenu : ▪ de l'impact délétère de l'apparition d'un inhibiteur, en particulier de type fort répondeur, sur la prise en charge, la morbidité et la qualité de vie des patients ayant une hémophilie A congénitale, ▪ de la faible prévalence de l'hémophilie A avec inhibiteurs chez des patients forts répondeurs, ▪ du besoin médical très partiellement couvert dans cette population, ▪ de la réponse apportée au besoin médical identifié : impact attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie des patients forts répondeurs, en comparaison aux alternatives disponibles, **HEMLIBRA[MC] est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.** Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEMLIBRA est ▪ important en prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur, ▪ insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques.	La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'HEMLIBRA[MC] sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur et aux posologies de l'AMM.
NICE, 2018	
Les évidences disponibles quant à l'efficacité, l'innocuité et la qualité de vie sont suffisantes pour rendre le traitement disponible selon les conditions suivantes ▪ la présence d'inhibiteurs qui compromettent l'effet du traitement à l'aide de dose standard de FVIII a été confirmée à plus d'une reprise par un test Bethesda Nijmegen modifié et le patient rencontre un des critères suivants : ▪ a reçu un traitement d'ITI, si indiqué, qui n'a pas éliminé les inhibiteurs ▪ est un patient actuel avec des épisodes de saignements non contrôlés ▪ reçoit présentement un agent de contournement en prophylaxie ou sur demande	Financement public

[29] Genentech. Reimbursement [site Web]. Disponible à: https://www.genentech-access.com/hcp/brands/hemlibra/learn-about-our-services/reimbursement.html (consulté le 15 novembre 2018).

PRINCIPALES CONCLUSIONS	DÉCISION
▪ reçoit présentement un traitement d'ITI et requiert une prophylaxie pour prévenir les épisodes de saignements. L'émicizumab sera financé uniquement via les Haemophilia Comprehensive Care Centers	
ICER, 2018	
Les membres du comité ICER reconnaissent avec un grand niveau de certitude que : ▪ l'émicizumab offre un bénéfice de santé substantiel comparativement à aucune prophylaxie (Note "A"); ▪ l'émicizumab offre au moins un léger bénéfice de santé chez les enfants de moins de 12 ans comparativement à aucune prophylaxie (Note "B+"); ▪ l'émicizumab offre au moins un léger bénéfice de santé chez les adultes et les enfants comparativement à la prophylaxie avec agents de contournement (Note "B+"). Il a également été estimé que l'émicizumab est plus efficient et génère plus de QALY, a un coût total moindre comparativement à aucune prophylaxie (traitement sur demande) ou à la prophylaxie avec agents de contournement et ce, selon la perspective du système de santé et la perspective sociétale.	Document non décisionnel

10. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS

10.1. Hemlibra^{MC} (émicizumab)

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de l'émicizumab (Hemlibra^{MC}) pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII). Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le produit sanguin stable émicizumab (Hemlibra^{MC}) devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les membres soulignent cependant que le présent ajout devrait être accompagné de mesures visant à réduire le fardeau économique, dans le souci d'un accès équitable et raisonnable.

Motifs de la position unanime

- le taux de saignement annualisé est significativement inférieur avec la prophylaxie utilisant l'émicizumab comparativement à aucune prophylaxie (traitement sur demande) et comparativement à la prophylaxie avec aPCC (niveau de preuve jugé faible bien qu'acceptable dans le contexte d'une maladie rare);
- le mode d'administration de l'émicizumab, par injections sous-cutanées, et son régime posologique nécessitant une seule injection hebdomadaire pourrait permettre une réduction du fardeau du traitement pour les patients et leurs proches;
- bien que l'innocuité de l'émicizumab ait été jugée satisfaisante, des thromboses pourraient survenir lors du traitement des saignements perthérapeutiques avec aPCC chez les patients recevant une prophylaxie avec l'émicizumab;
- le coût de traitement annuel moyen avec l'émicizumab est de [redacted] $ alors qu'il varie de [redacted] $ à [redacted] $ pour un patient sous prophylaxie avec l'aPCC;
- bien que la prophylaxie avec l'émicizumab soit moins chère et plus efficace que celle avec l'aPCC, il ne s'agit pas d'un traitement efficient considérant un ratio coût-utilité estimé à 1 M$/QALY. Par ailleurs, le ratio coût-utilité de la prophylaxie avec l'aPCC est plus défavorable (3 M$/QALY). Ainsi, considérant que les patients sont actuellement traités avec une thérapie moins efficiente, le remboursement de la présente solution thérapeutique semble raisonnable;
- l'ajout de l'émicizumab à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pourrait engendrer une réduction de coûts d'environ 14 M$ par année pour un total de près de 43 M$ sur l'horizon temporel de 3 ans.

10.1.1. Recommandation de l'INESSS – Hemlibra^{MC} (émicizumab)

Ajout du produit **Hemlibra^{MC}** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs du facteur VIII.

Précisions accompagnant la recommandation

Considérant que peu de données sont présentement disponibles concernant l'efficacité et l'innocuité de l'émicizumab et l'absence de données de suivi à long terme, des données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité d'Hemlibra^{MC} devraient être colligées par les centres d'hémophilie du Québec afin d'en assurer un suivi.

Considérant que le ratio coût-utilité est très élevé, des mesures d'atténuation du fardeau économique devraient être mises en œuvre.

10.2. FEIBA^{MC} (aPCC) et NiaStase^{MC} (rFVIIa)

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de l'aPCC (FEIBA^{MC}) et du facteur VII recombinant activé (NiaStase^{MC}) pour leurs indications respectives telles que reconnues par Santé Canada. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que les produits sanguins stables FEIBA^{MC} et NiaStase^{MC} devraient être maintenus à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- les comparateurs évalués sont pertinents pour le traitement des épisodes hémorragiques spontanés et les interventions chirurgicales;
- chez certains patients dont les dommages articulaires sont importants et le nombre de saignements très faible, le traitement en prophylaxie pourrait ne pas être indiqué. Le recours à un agent de contournement sur demande pour le traitement des épisodes de saignements serait alors privilégié;
- malgré une prophylaxie avec l'émicizumab, des épisodes de saignements spontanés perthérapeutiques peuvent survenir et devront être traités à l'aide d'agents de contournement.

10.2.1. Recommandation de l'INESSS – FEIBA^{MC} (aPCC) et NiaStase^{MC} (rFVIIa)

Maintien du produit **FEIBA^{MC}** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* selon l'indication approuvée par Santé Canada;

et,

Maintien du produit **NiaStase^{MC}** à la *Liste des produits du système du sang du Québec* selon l'indication approuvée par Santé Canada.

Précisions accompagnant la recommandation

L'utilisation de l'aPCC FEIBA^{MC} devrait être évitée pour le traitement des saignements spontanés perthérapeutique durant une prophylaxie avec l'émicizumab afin de prévenir les risques de thrombose.

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.

Australian Haemophilia Centre Director's Organisation et National Blood Authority (AHCDO-NBA). Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Malvern East, Australie : AHCDO-NBA; 2016. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th Edition. Ottawa, ON : CADTH; 2017. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.

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.

Duan X, Tang M, Zhang J, Yu H, Xu R. Promising coagulation factor VIII bypassing strategies for patients with haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2014;25(6):539-52.

Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. Blood Transfus 2014;12(Suppl 1):s319-29.

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.

Hoxer CS, Zak M, Benmedjahed K, Lambert J. Utility valuation of health states for haemophilia and related complications in Europe and in the United States. Haemophilia 2019;25(1):92-100.

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].

National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC recommendation concerning prophylaxis (Regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). MASAC Document #241. New York, NY : NHF; 2016. Disponible à : https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages). Londres, Angleterre : NHS England; 2018. Disponible à : https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-congenital-haemophilia-a-with-factor-viii-inhibitors-all-ages/.

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, 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.

Perry D, Berntorp E, Tait C, Dolan G, Holme PA, Laffan M, et al. FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: A clinical update and treatment recommendations. Haemophilia 2010;16(1):80-9.

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.

Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. Haematologica 2006;91(4):558-61.

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.

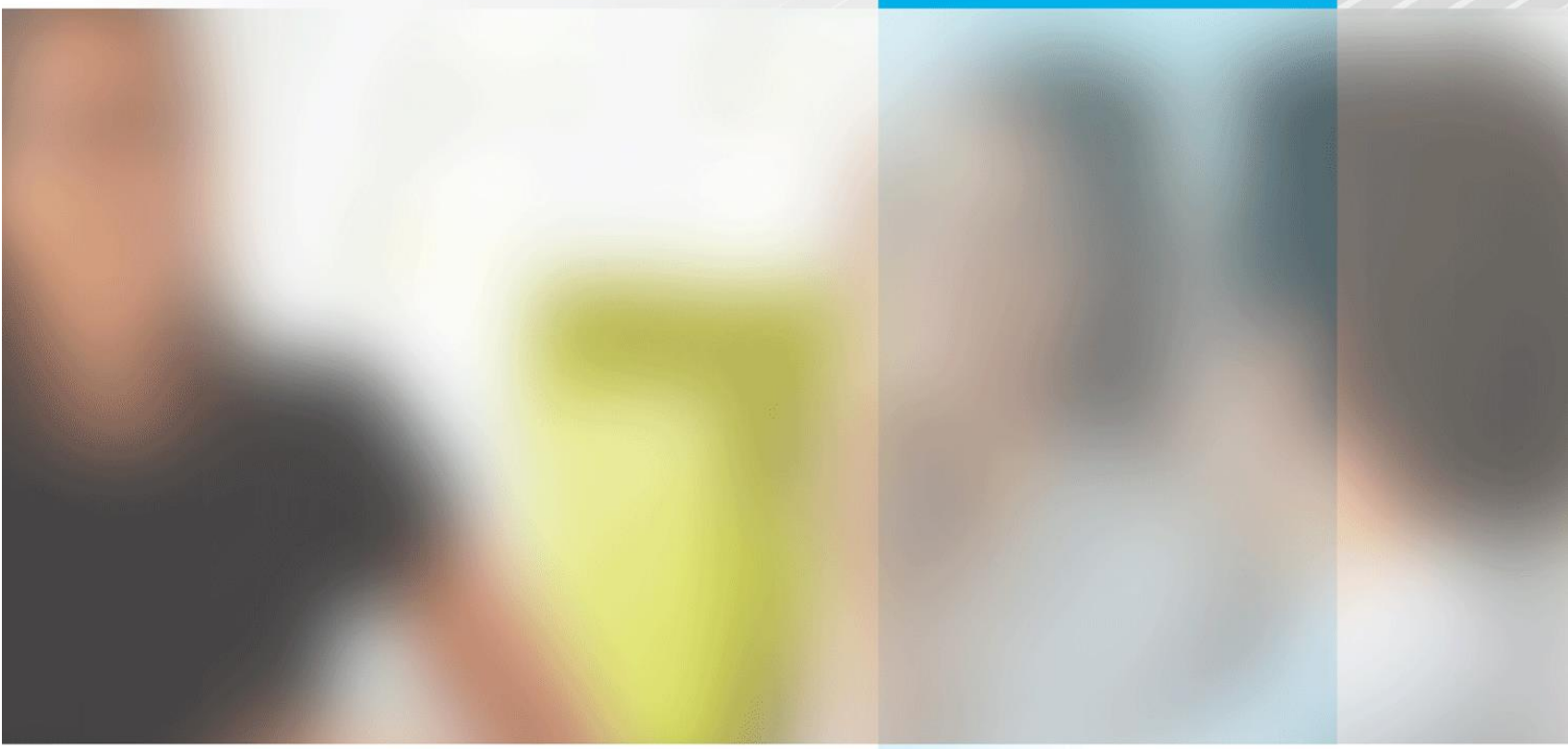
Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.

Witmer C et Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol 2013;4(1):59-72.

World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 2nd Edition. Montréal, Qc : WFH; 2012. Disponible à : https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf.

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.

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